

**Medicina del Lavoro:
tra acquisizioni e nuove frontiere**

*Contributi selezionati, a cura di
Paola Manini, Maria Vittoria Vettori e Antonio Mutti*

**68° Congresso Nazionale della
Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale**

Parma, 5-8 ottobre 2005

Prefazione

Il Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina, giunto alla 68^a edizione, torna a Parma dopo 25 anni. La manifestazione è un'occasione di riflessione sullo stato attuale e sulle prospettive future della Medicina del Lavoro, tuttora alla ricerca di un punto d'equilibrio tra passato e futuro, tra clinica ed epidemiologia, ovvero tra responsabilità verso i singoli assistiti, pazienti o lavoratori, e responsabilità nei confronti della collettività.

La Medicina del Lavoro, più di altre discipline, è esposta ai mutevoli e delicati equilibri tra parti sociali - anche se il codice etico indica la tutela della salute dei lavoratori come funzione primaria del medico del lavoro. Non meno delicato sotto il profilo etico e non meno difficile in termini operativi è l'equilibrio tra le esigenze della scienza (acquisizione delle evidenze) e quelle della prevenzione (rimozione delle cause di nocività in presenza di ragionevoli sospetti), tra l'esigenza di offrire quanto di meglio sia oggi offerto dalla tecnologia per la tutela della salute dei lavoratori e le compatibilità economiche regolate dal mercato ed oggi esposte alla concorrenza di aree in cui la salute dei lavoratori passa in subordine rispetto alla competizione industriale.

Il Programma Scientifico del Congresso si propone di offrire a tutti i partecipanti un'occasione di riflessione e dibattito su alcuni elementi destinati a condizionare i prossimi anni: pur essendo stato ritirato il provvedimento legislativo, non è scomparsa l'esigenza di un Testo Unico della Legislazione in materia di Sicurezza e Tutela della Salute nei Luoghi di Lavoro né è venuta meno l'esigenza di aggiornare i criteri per il riconoscimento delle Malattie Professionali, anche alla luce dei processi di allargamento dell'Unione Europea e di internazionalizzazione del mercato del lavoro. Questi argomenti meritano una messa a fuoco, in quanto sono alla base dell'attività quotidiana dei professionisti che esercitano la funzione di medici competenti e che operano nelle strutture pubbliche universitarie, ospedaliere e territoriali.

Abbiamo anche voluto proporre una riflessione sui rapporti tra Medicina del Lavoro ed altre discipline mediche, sia per valorizzare il contributo che la nostra disciplina ha dato e può dare alle conoscenze mediche sia per comprendere il ruolo della nostra disciplina nei progetti di ricerca interdisciplinari, oggi quanto mai indispensabili per il progresso delle conoscenze e della capacità di intervento preventivo. Lo sviluppo di metodologie non invasive per l'identificazione degli effetti dell'esposizione ad agenti nocivi nei luoghi di lavoro, ad esempio, ha visto la Medicina del Lavoro in prima linea per diversi decenni ed alcune delle metodologie sviluppate per il monitoraggio degli effetti biologici e la sorveglianza sanitaria nei luoghi di lavoro trovano sempre più ampie applicazioni cliniche ed epidemiologiche. La partecipazione della disciplina a grandi progetti di ricerca interdisciplinari consente di apportare un contributo indispensabile alla comprensione delle basi di alcune malattie degenerative riconducibili alla interazione gene-ambiente.

La rapidissima evoluzione della scienza medica di base e della medicina clinica fornisce nuovi strumenti d'indagine estremamente sensibili e specifici, le cui applicazioni in Medicina del Lavoro sono peraltro largamente inesplorate. Altrettanto inesplorato è il possibile contributo di metodologie sviluppate per rispondere ad esigenze specifiche della Medicina del Lavoro, ma trasferibili ad altri contesti applicativi, in particolare alla prevenzione secondaria di diverse patologie degenerative. Questo tema è stato affidato ai dottorati di ricerca monotematici o interdisciplinari, come ad esempio il dottorato in Scienze della Prevenzione, nato per favorire l'integrazione tra Medicina del Lavoro, Biometria e Statistica, Genetica Medica, Igiene e Medicina Interna. Sempre nell'ottica della ricerca di un'ampia integrazione, abbiamo voluto organizzare un simposio congiunto con l'Associazione Italiana degli Igienisti Industriali (AIDII), in considerazione della necessità inderogabile di una stretta collaborazione tra professionisti che svolgono compiti complementari entrambi indispensabili per la tutela della salute dei lavoratori.

I contributi liberi sono stati sottoposti a valutazione e selezione, grazie all'impegno di numerosi Colleghi che hanno messo a disposizione la loro competenza ed esperienza, per valorizzare quanto di nuovo sta emergendo nella disciplina. Sono state contenute al minimo indispensabile le sessioni parallele, per dare più spazio alle relazioni ed ai dibattiti in seduta plenaria, in particolare sui documenti di lavoro predisposti su incarico del Consiglio Direttivo, che li ha approvati come base per un documento di consenso scientifico su temi complessi o controversi.

Nelle intenzioni, la manifestazione non si configura semplicemente come una serie di letture magistrali, concentrate in una sola mattinata, ma piuttosto vuole registrare il dibattito tra posizioni anche divergenti, per giungere ad una sintesi scientifica quanto più possibile unitaria e condivisa.

Il Congresso coincide con la conclusione del primo ciclo dell'accreditamento di eccellenza SIMLII, occasione per riflettere sull'esperienza innovativa e per certi versi molto impegnativa, ma condotta con grande serietà ed impegno in otto regioni italiane, a cui si sono successivamente aggiunte altre due sedi. Hanno partecipato al primo ciclo oltre 400 medici competenti, decine di docenti e di autori di linee guida, discusse e condivise con una metodologia rigorosa, che consente una uniforme applicazione su tutto il territorio nazionale.

Questo fascicolo del Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia riporta i testi dei lavori accettati per la pubblicazione e, quindi, sottoposti a revisione critica. Nonostante l'impegno profuso, il processo è stato piuttosto accelerato rispetto a quello normalmente applicato e condizionato dall'esigenza di fornire gli atti congressuali ai partecipanti già all'inizio della manifestazione.

Come già sottolineato dai nostri predecessori e, auspichiamo, da coloro che riceveranno il testimone, riteniamo che il contributo di competenze diverse in un'ottica genuinamente interdisciplinare possa contribuire a raggiungere l'obiettivo della tutela della salute e della sicurezza di tutti i lavoratori.

Innocente Franchini

Antonio Mutti

A. Baccarelli, B. Marinelli, V. Bollati, B. Albeti, D. Consonni, M. Bonzini, A.C. Pesatori, P.A. Bertazzi

Studio della metilazione del DNA nella valutazione della cancerogenicità di agenti ambientali e occupazionali

Dipartimento di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Milano, Via S. Barnaba 8, 20122 Milano

RIASSUNTO

La relazione presenta e discute le più recenti metodologie analitiche e le evidenze sperimentali riguardanti *markers* epigenetici coinvolti nel meccanismo di azione di agenti cancerogeni. Viene in particolare considerato il meccanismo epigenetico della metilazione del DNA e il suo ruolo nel modificare l'espressione genica. Lo studio della metilazione del DNA può permettere l'identificazione di modificazioni precoci che possono condurre al cancro e ad altre malattie degenerative. Sono descritte le principali strategie di analisi di laboratorio e le possibili applicazioni. Vengono esaminati i risultati di recenti studi sperimentali che indicano che gli effetti di specifici cancerogeni occupazionali possono essere mediati da alterazioni della metilazione del DNA. È necessario progettare e condurre indagini su soggetti esposti per verificare se i *markers* di metilazione identificati in studi animali ed *in vitro* possano costituire bioindicatori di effetto precoce e di suscettibilità. Le alterazioni della metilazione del DNA sembrano promettenti ed applicabili alla stima del rischio e, quindi, nella prevenzione degli effetti dell'esposizione a sostanze cancerogene.

Parole chiave: metilazione, epigenetica, cancerogeni, bioindicatori.

ABSTRACT

[DNA methylation analysis in environmental and occupational cancer research]

The present paper reviews recent laboratory methods and experimental evidence concerning epigenetic biomarkers involved in carcinogenesis mechanisms. We introduce DNA methylation and its role in gene expression control. DNA methylation analysis may allow to identify early changes leading to cancer and other chronic diseases. We describe here strategies for laboratory analyses and their possible applications. We examine results from recent experimental studies suggesting that the effects of certain occupational agents are mediated by alterations in DNA methylation. Planning and conducting investigations on exposed human subjects will allow to verify whether DNA methylation changes identified in animal and in vitro studies may be used as early-effect and susceptibility biomarkers. DNA methylation analysis has the potential for future applications in risk assessment and prevention programs conducted on subjects exposed to human carcinogens.

Key words: DNA methylation, epigenetics, carcinogens, biomarkers.

Nell'ultimo decennio una intensa attività di ricerca di base ed applicata ha contribuito a fornire evidenze sul ruolo della metilazione del DNA nella regolazione della trascrizione genica. È stato evidenziato come disordini in questi meccanismi di controllo dell'espressione genica siano implicati nella insorgenza di malattie dell'uomo come il cancro, i disturbi neurologici e il diabete (1, 2). Il grado di metilazione del DNA può variare in risposta all'esposizione ad agenti ambientali quali la dieta, il fumo di sigaretta o l'esposizione ad inquinanti occupazionali (3).

Metilazione del DNA: natura e funzioni biologiche

Siamo soliti pensare che la capacità del genoma di codificare per proteine specifiche dipenda unicamente dalle combinazioni delle quattro basi nucleotidiche (adenina, citosina, guanina, timina) che costituiscono la sequenza del DNA. Informazioni aggiuntive che modificano il fenotipo sono registrate nella distribuzione delle basi modificate con 5-metil citosina. Questa forma di conservazione dell'informazione è abbastanza flessibile da mostrare differenze in diversi tipi cellulari dello stesso organismo, ma anche abbastanza stabile per essere mantenuta durante le divisioni mitotiche e meiotiche. La metilazione del DNA è una modificazione del genoma e non fa quindi parte di per sé del genoma. Per tale motivo, questo tipo di modulazione dell'informazione genetica è divenuta nota in biologia molecolare come epigenetica (dal greco *epi*= 'sopra'). La metilazione del DNA è implicata in molteplici processi biologici tra cui il silenziamento genico, l'inattivazione del cromosoma X soprannumerario nelle donne, l'imprinting genomico e lo sviluppo embrionale (4-6) ed è mediata dall'attività di DNA-metiltransferasi che aggiungono un gruppo metile a citosine seguite da guanosine (dinucleotidi CpG) collocate in regioni specifiche del DNA. Le 5-metilcitosine rappresentano il 3-4% di tutte le citosine presenti nel genoma dei mammiferi (7, 8) e sono localizzate, a causa della specifica attività delle DNA-metiltransferasi, principalmente in corrispondenza di dinucleotidi CpG. *Clusters* di sequenze CpG solitamente non metilate, denominate isole CpG, sono rilevabili soprattutto nelle vicinanze dell'estremità 5' dei geni. In alcune fasi della vita o in specifici tipi cellulari le isole CpG vengono metilate, producendo il silenziamento del gene adiacente alla sequenza.

Approssimativamente la metà dei promotori dei geni umani contengono isole CpG (9). Nei mammiferi sono presenti tre diverse classi di DNA-metiltransferasi: DNMT1, DNMT3A e DNMT3B. DNMT1 è spesso chiamata metiltransferasi di mantenimento perché il suo ruolo è quello di mantenere il corretto pattern di metilazione del DNA dopo la replicazione. DNMT3A e DNMT3B sono responsabili della metilazione *de novo* del DNA genomico. La principale conseguenza della metilazione del DNA è l'alterazione del grado di compattezza della cromatina entro la quale il DNA è organizzato. Questa maggior compattezza della cromatina esclude l'apparato trascrizionale della cellula e "spegne" l'espressione genica (10).

Metilazione del DNA e neoplasia

Feinberg e Vogelstein (11) furono i primi a mostrare che le cellule tumorali possono presentare *pattern* alterati di metilazione del DNA. Questo suggerì in maniera sorprendente che alterazioni nella metilazione del DNA possono contribuire ai processi di cancerogenesi (Figura 1). Mentre nei tessuti neoplastici le isole CpG diventano ipermetilate, il genoma delle cellule tumorali va incontro ad ipometilazione globale con il 20-60% di 5-metil-citosine in meno rispetto a cellule normali (7, 8). È stato suggerito che ipometilazione globale ed ipermetilazione delle isole CpG possano rispettivamente portare all'espressione costitutiva di oncogeni o al silenziamento di geni oncosoppressori. A conferma di tali ipotesi vi sono molti dati sperimentali: per più di 50 geni è stato dimostrato che sono metilati in modo anormale in diversi tipi di cancro, come per esempio l'oncogene k-ras implicato nello sviluppo del tumore al colon (12). È stato anche suggerito che una diminuzione del livello globale di metilazione del DNA, associata con molti tipi di neoplasia, possa contribuire direttamente allo stato trasformato delle cellule tumorali, mobilizzando elementi trasponibili che possono causare instabilità cromosomica (13). Mentre molte evidenze suggeriscono che queste modificazioni epigenetiche causino alterazioni nell'espressione genica, nella stabilità cromosomica e nell'imprinting genomico risultanti in modificazioni nelle vie di segnale e crescita cellulare, rimane ancora da stabilire con certezza se le alterazioni della metilazione del DNA siano parte del complesso causale che conduce al cancro o siano una conseguenza del cancro stesso (14).

Il tricloroetilene (TCE), l'acido dicloroacetico (DCA) e l'acido tricloroacetico (TCA) causano il cancro epatico nei roditori inducendo nel fegato i livelli di mRNA e l'espressione genica dei proto-oncogeni *c-jun* e *c-myc* entro 100 minuti dall'esposizione (15). Questo aumento nell'espressione è accompagnato da demetilazione dei dinucleotidi CpG nelle regioni regolatrici di entrambi i geni nei cinque giorni seguenti l'esposizione a questi composti. Questi esperimenti dimostrano che alcune sostanze chimiche cancerogene causano alterazioni nella metilazione del DNA. Differenze nell'entità di queste modificazioni potrebbero riflettere una diversa sensibilità all'agente cancerogeno. È possibile quindi che la diretta alterazione dello stato epi-

genetico possa avere un ruolo chiave nel meccanismo di azione di alcuni agenti cancerogeni ed in particolare di agenti non genotossici.

Molti studi epidemiologici hanno messo in relazione il rischio di tumore a fattori di rischio genetici, ambientali e biochimici. Grazie ai progressi nella conoscenza molecolare delle neoplasie, diventa sempre più realistica la possibilità di valutare i rischi in relazione a specifici fenotipi molecolari del cancro. Tessuti freschi congelati o inclusi in paraffina sono fonti molto utili per valutare esposizioni ambientali in relazione a stati di metilazione globale o gene specifica nei tumori. La presenza di metilazione aberrante può anche essere testata su siero, plasma, linfociti e tessuti normali o tumorali. I *markers* di metilazione sono potenzialmente trasformabili in bioindicatori di modificazioni epigenetiche precoci e suscettibilità permettendo quindi la valutazione dell'interazione di fattori di rischio genetici, ambientali e biochimici in relazione all'esito della malattia (Figura 2).

Metodi di analisi e quantificazione della metilazione del DNA

La maggior parte dei metodi per l'analisi e la quantificazione della metilazione gene-specifica si basano sulla modificazione del DNA tramite esposizione a sodio bisolfito. L'analisi della metilazione prevede l'utilizzo di tecniche differenti a seconda che lo scopo sia lo studio della metilazione gene-specifica o globale. I metodi più utilizzati per l'analisi della metilazione del DNA gene-specifica richiedono, una amplificazione con PCR (Tabella I). Utilizzando come *template* il DNA estratto dalle cellule si perderebbe però la differenza tra citosine metilate e non metilate. Poiché il sodio bisolfito può legarsi sul doppio legame 5-6 della citosina non metilata ma non riesce ad interagire con la citosina metilata, l'aggiunta di bisolfito rende la citosina non metilata suscettibile alla deaminazione

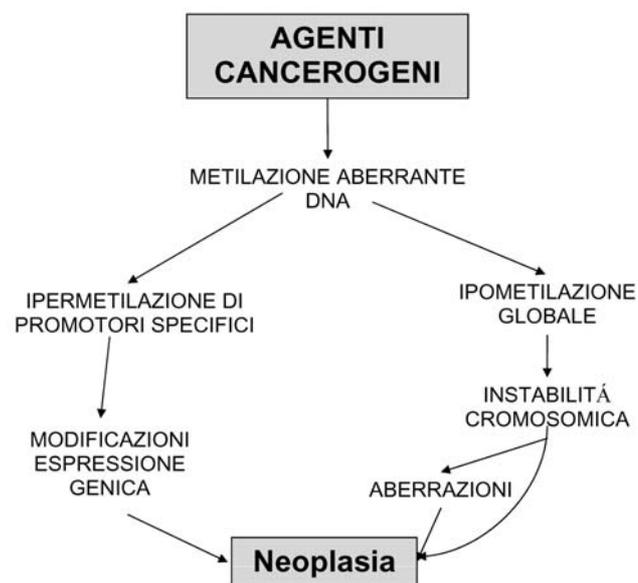


Figura 1. Ruolo proposto della metilazione del DNA nei meccanismi di azione di agenti cancerogeni

idrolitica. La conseguente eliminazione di bisolfito provoca la formazione di uracile, che si appaia all'adenina comportandosi come una timina. Lo *strand* di DNA così trattato può essere analizzato con diversi metodi (Tabella I): analisi con PCR impiegando *primers* specifici per la metilazione (es.: MS-PCR); PCR quantitativa (es.: MethyLight); tecniche di PCR e sequenziamento (es.: Pyrosequencing); analisi con enzimi di restrizione (es.: COBRA).

Per lo studio della metilazione globale del genoma (Tabella I), il DNA viene trattato con bisolfito per procedere poi alla amplificazione tramite PCR di specifiche sequenze di elementi ripetuti (16). Gli elementi ripetuti presentano un grado variabile di metilazione e possono essere usati, in buona approssimazione, come *markers* per la metilazione totale del genoma. Nella reazione di PCR viene utilizzato un *forward primer* che è marcato con biotina e che

permette la separazione del prodotto finale su biglie di sefarosio. I prodotti di PCR biotinilati possono essere purificati e denaturati a single strand per essere usati come *template* nella reazione di pyrosequencing. Il Pyrosequencing è un sequenziamento diretto, con metodo di sintesi, sviluppato per eliminare gli artefatti dovuti alla struttura secondaria che si osservano nella più tradizionale elettroforesi. Con questo metodo è possibile analizzare molti siti di metilazione nello stesso momento senza la limitazione di dover individuare dei siti di restrizione interni al sito di metilazione (il metodo alternativo prevede, infatti, la digestione del DNA con enzimi di restrizione capaci di riconoscere tra 5mC e C non metilate). In questo modo, si evita il sequenziamento di cloni multipli permettendo una quantificazione accurata dei siti di metilazione con analisi di siti multipli nella stessa reazione.

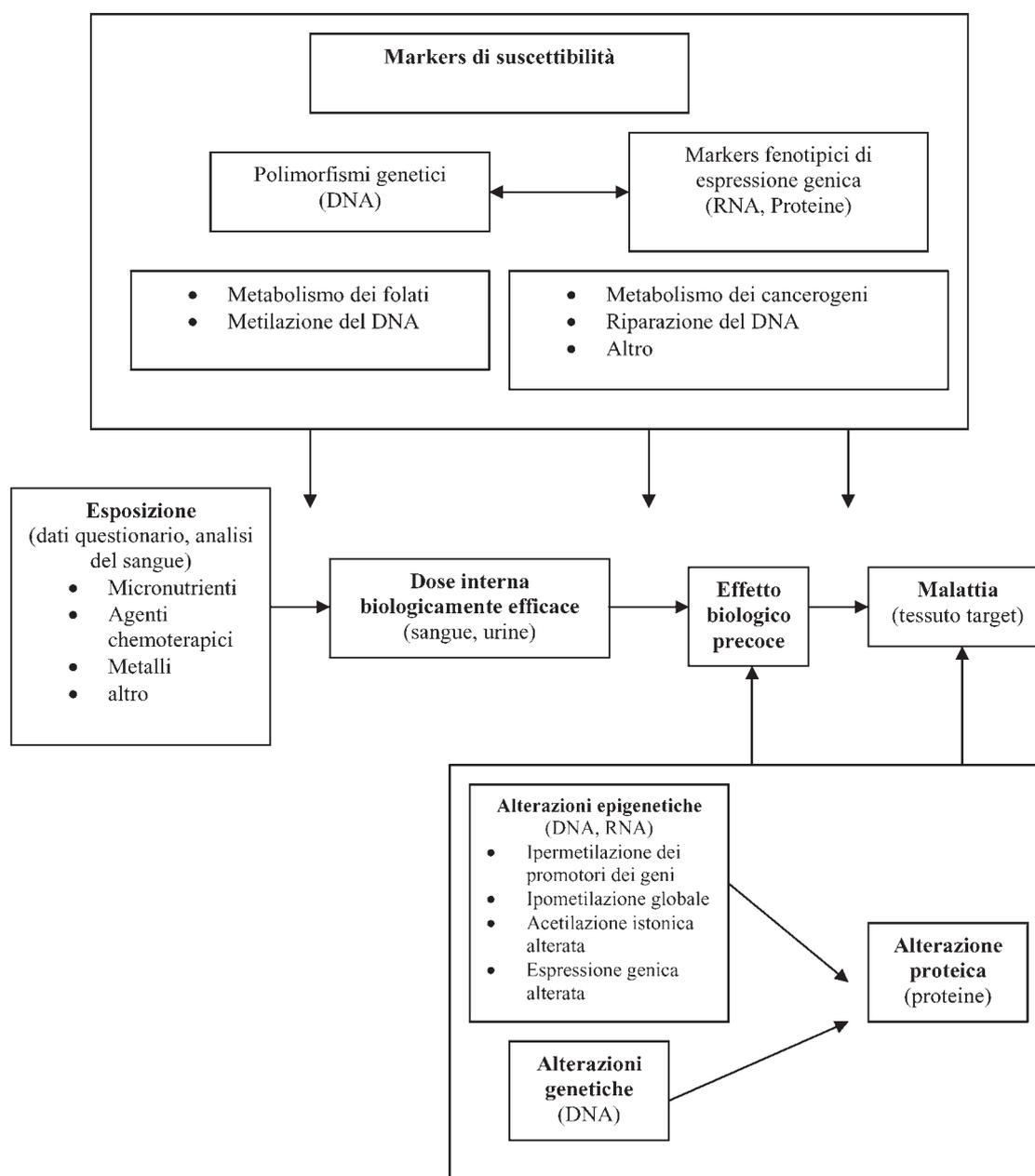


Figura 2. Schema proposto per l'inclusione di markers epigenetici nel modello di classificazione dei bioindicatori (adattato dal Committee on Biological Markers del National Research Council degli Stati Uniti) (20)

Tabella I. Metodi di laboratorio per l'analisi della metilazione del DNA*

ANALISI GENE-SPECIFICA			
Applicazioni	Tecniche	Trattamento del DNA	Basate su PCR
Analisi qualitativa dei singoli dinucleotidi CpG	MSRE southern MSRE PCR	Digestione enzimatica Digestione enzimatica	No Si
	MSP	Trattamento con bisolfito	Si
	COBRA	Trattamento con bisolfito	Si
	Sequenziamento genomico diretto	Trattamento con bisolfito	Si
	Sequenziamento genomico dopo clonaggio	Trattamento con bisolfito	Si
Analisi quantitativa dei singoli dinucleotidi CpG	Ms-SnuPe MethyLight	Trattamento con bisolfito Trattamento con bisolfito	Si Si
	COBRA	Trattamento con bisolfito	Si
	Sequenziamento genomico diretto	Trattamento con bisolfito	Si
Analisi dell'eterogeneità allelica della metilazione	Sequenziamento genomico diretto Sequenziamento genomico dopo clonaggio	Trattamento con bisolfito Trattamento con bisolfito	Si Si
	MethyLight	Trattamento con bisolfito	Si
	MS-MCA	Trattamento con bisolfito	Si
	MS-DGGE	Trattamento con bisolfito	Si
	MS-SSCA	Trattamento con bisolfito	Si
	MS-DHPLC	Trattamento con bisolfito	Si
	MSO	Trattamento con bisolfito	Si
Screening casuale per i loci con metilazione alterata	RLGS MCA-RDA	Digestione enzimatica Digestione enzimatica	No Si
	MS-AP-PCR	Digestione enzimatica	Si
	DMH	Digestione enzimatica	Si
ANALISI GENOME-WIDE			
Applicazioni	Tecniche	Trattamento del DNA	Basate su PCR
Analisi sul genoma globale	HPLC	Idrolisi enzimatica	No
	HPCE	Idrolisi enzimatica	No
	TLC	Digestione enzimatica	No
	Analisi di riconoscimento SssI	nessuno	No
	Analisi con cloracetaldide	Trattamento con bisolfito	No
	Analisi immunochimica	Denaturazione/Depurinizzazione	No

* Adattata da Dahl e Guldborg (21)

LEGENDA: MSRE - methylation-sensitive restriction endonuclease; PCR - polymerase chain reaction; COBRA - combined bisulfite restriction analysis; Ms-SnuPE - methylation-sensitive single nucleotide primer extension; MS-MCA - methylation-specific melting curve analysis; MS-DGGE - methylation-specific denaturing gradient gel electrophoresis; MS-SSCA - methylation-specific single-strand conformation analysis; MS-DHPLC - methylation-specific denaturing high-performance liquid chromatography; MSO - methylation-specific microarray; RLGS - restriction landmark genomic scanning; MCA-RDA - methylated CpG island amplification representational difference analysis; MS-AP-PCR - methylation-sensitive arbitrarily primed PCR; DMH - differential methylation hybridization; HPLC - high-performance liquid chromatography; HPCE - high-performance capillary electrophoresis; TLC - thin-layer chromatography

Metilazione del DNA in relazione ad agenti ambientali e occupazionali

Dal momento che l'ipometilazione globale del genoma è associata con lo sviluppo di neoplasie, osservare una differenza nella metilazione globale tra soggetti sani esposti o meno a inquinanti occupazionali e ambientali, potrebbe contribuire a identificare eventi molecolari che si verificano in risposta all'esposizione a xenobiotici potenzialmente correlati al rischio di sviluppare la neoplasia. Alternativamente, un incremento della metilazione dei promotori di alcuni geni specifici rafforzerebbe l'ipotesi che la diminuzione di espressione di questi geni possa rappresentare un passaggio chiave nei

processi patogenetici preliminari all'insorgenza di neoplasie correlate ad esposizione occupazionale ed ambientale.

L'esposizione ad una serie di metalli e elementi metalloidici può alterare la metilazione del DNA e l'espressione genica. I composti del nichel sono potenti cancerogeni in esperimenti animali, sebbene il nichel non sia mutageno diretto. In cellule CHO, il solfato cristallino di nichel causa ipermetilazione del DNA sul cromosoma X e silenzia geni oncosoppressori e della senescenza cellulare. Il nichel induce anche la metilazione genica in *pathway* di segnalazione cellulare e può favorire la sopravvivenza delle cellule tumorali. I composti del nichel causano ipermetilazione del DNA in un transgene specifico associato con l'eterocromatina (ma non

nello stesso transgene distante dall'eterocromatina, che è uno stato molto compatto della cromatina e che è associato con ipermetilazione del DNA e silenziamento genico) alterando così l'espressione dei fattori di trascrizione, ovvero attivando il fattore di trascrizione 1 (ATF-1), RB (retinoblastoma), HIF-1 (fattore 1 ipossia-inducibile).

È stato dimostrato che l'arsenico è in grado di indurre iper e ipo metilazione *in vitro*. In particolare, è stato osservato che il trattamento cronico con arsenico causa ipometilazione globale nella linea cellulare TRL 1215 di fegato di ratto con una chiara relazione dose e tempo-dipendente (17). Gli arsenicati probabilmente agiscono senza diretta interazione col DNA, con eccezione per il dimetilarsenico (DMA) a dosi elevate. È stato dimostrato *in vitro* che l'arsenico inorganico induce amplificazione genica. Gli effetti tossicologici dell'arsenico sono molteplici: l'arsenico inibisce gli enzimi della riparazione del DNA *in vitro* e *in vivo* ed altera la divisione cellulare normale disaggregando le proteine della tubulina nel fuso mitotico. Anche gli effetti dell'arsenico sulla riparazione del DNA rilevati *in vitro* risultano essere causati da alterazioni nel pattern di metilazione del DNA. Così, l'inibizione della riparazione del DNA indotta da arsenico è accompagnata da ipometilazione del DNA e alterata espressione genica.

In una linea cellulare di fegato di ratto, è stato osservato che il Cadmio (Cd) causava ipometilazione del DNA in seguito a esposizione per una settimana, mentre l'esposizione prolungata per 10 settimane induceva ipermetilazione (3).

Conclusioni

Gli studi finora condotti *in vitro* e sugli animali indicano che i *markers* epigenetici potrebbero in futuro essere aggiunti ai classici indicatori di effetto precoce. Le alterazioni della metilazione del DNA sono ritenute le modificazioni più precoci rilevabili negli individui a elevato rischio di tumore (18, 19). Un'alterata metilazione genica può comportare una espressione genica e proteica aberrante. Quindi, la quantificazione di RNA e proteine in tessuti bersaglio o surrogati costituiscono *markers* fenotipici di uno stato alterato di metilazione dei rispettivi geni codificanti. È necessaria la conduzione di studi su popolazioni con esposizioni ambientali ed occupazionali per correlare la prevalenza di alterazioni di *markers* epigenetici e genetici con esposizioni a cancerogeni di interesse. Studi di intervento potrebbero essere condotti per determinare se la rimozione dell'esposizione possa causare una diminuzione delle modificazioni epigenetiche nei tessuti esposti. Come sopra descritto, i meccanismi epigenetici possono avvenire in uno stadio precoce della cancerogenesi e possono essere correlati ad un fenotipo tumorale specifico per una determinata esposizione (Figura 2). Studi epidemiologici potranno fornire l'opportunità di chiarire i rischi causati da esposizione a sostanze cancerogene che alterano i sistemi epigenetici della regolazione della trascrizione e che, diversamente dai cancerogeni classici, non alterano fisicamente la sequenza del DNA. Includendo valutazioni nutrizionali, suscettibi-

lità, espressione genica e analisi dei tessuti, tali studi contribuiranno a chiarire la relazione esistente tra esposizioni ambientali/occupazionali, l'epigenoma e il cancro.

References

- 1) Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends Genet* 2001; 17: 142-6.
- 2) Feinberg AP, Oshimura M, Barrett JC. Epigenetic mechanisms in human disease. *Cancer Res* 2002; 62: 6784-7.
- 3) Takiguchi M, Achanzar WE, Qu W, Li G, Waalkes MP. Effects of cadmium on DNA-(Cytosine-5) methyltransferase activity and DNA methylation status during cadmium-induced cellular transformation. *Exp Cell Res* 2003; 286: 355-65.
- 4) Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001; 293: 1089-93.
- 5) Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003; 33 Suppl: 245-54.
- 6) Grewal SI, Moazed D. Heterochromatin and epigenetic control of gene expression. *Science* 2003; 301: 798-802.
- 7) Ehrlich M. DNA hypomethylation and cancer. In: *DNA alterations in cancer: Genetic and epigenetic changes*. Natick: Eaton Publishing; 2000: 273-91.
- 8) Esteller M, Fraga MF, Guo M, et al. DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 3001-7.
- 9) Antequera F, Bird A. CpG islands as genomic footprints of promoters that are associated with replication origins. *Curr Biol* 1999; 9: R661-7.
- 10) Orphanides G, Reinberg D. A unified theory of gene expression. *Cell* 2002; 108: 439-51.
- 11) Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 1983; 301: 89-92.
- 12) Esteller M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. *Oncogene* 2002; 21: 5427-40.
- 13) Carnell AN, Goodman JI. The long (LINEs) and the short (SINEs) of it: altered methylation as a precursor to toxicity. *Toxicol Sci* 2003; 75: 229-35.
- 14) Baylin S, Bestor TH. Altered methylation patterns in cancer cell genomes: cause or consequence? *Cancer Cell* 2002; 1: 299-305.
- 15) Tao L, Yang S, Xie M, Kramer PM, Pereira MA. Effect of trichloroethylene and its metabolites, dichloroacetic acid and trichloroacetic acid, on the methylation and expression of c-Jun and c-Myc protooncogenes in mouse liver: prevention by methionine. *Toxicol Sci* 2000; 54: 399-407.
- 16) Yang AS, Estecio MR, Doshi K, Kondo Y, Tajara EH, Issa JP. A simple method for estimating global DNA methylation using bisulfite PCR of repetitive DNA elements. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: e38.
- 17) Zhao CQ, Young MR, Diwan BA, Coogan TP, Waalkes MP. Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 10907-12.
- 18) Gilliland FD, Harms HJ, Crowell RE, Li YF, Willink R, Belinsky SA. Glutathione S-transferase P1 and NADPH quinone oxidoreductase polymorphisms are associated with aberrant promoter methylation of P16(INK4a) and O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase in sputum. *Cancer Res* 2002; 62: 2248-52.
- 19) Cairns P, Esteller M, Herman JG, et al. Molecular detection of prostate cancer in urine by GSTP1 hypermethylation. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2727-30.
- 20) Biological markers in environmental health research. Committee on Biological Markers of the National Research Council. *Environ Health Perspect* 1987; 74: 3-9.
- 21) Dahl C, Guldberg P. DNA methylation analysis techniques. *Biogeochemistry* 2003; 4: 233-50.

F. Barbic¹, M. Borella¹, F. Perego¹, F. Dipaola¹, G. Costantino¹, A. Galli¹, C. Mantovani², P. Seghizzi³,
A. Malliani¹, R. Furlan¹

La sincope in età lavorativa. Studio Multicentrico Prospettico STePS

¹ Unità Sincopi, Medicina II^a, Ospedale "L. Sacco", Università di Milano

² Medicina del Lavoro, Ospedale "Maggiore della Carità", Novara

³ Sezione di Medicina del Lavoro e Medicina Preventiva del Lavoratori, Scuola di Specializzazione Medicina del Lavoro II, Univ. Pavia

RIASSUNTO

La sincope, transitoria perdita di coscienza con risoluzione spontanea, è un sintomo di frequente riscontro nella pratica clinica e rende conto del 3-5% degli accessi in Pronto Soccorso (PS) e dell'1-6% dei ricoveri ospedalieri (1-3). Un evento sincopale anche se benigno, che si manifesta in modo improvviso durante un'attività lavorativa a rischio per la sicurezza, può determinare gravi danni al lavoratore, ai compagni di lavoro e a terzi.

Metodi e obiettivi. Nell'ambito dello studio multicentrico prospettico STePS (Short Term Prognosis of Syncope) sono state valutate le caratteristiche epidemiologiche di un gruppo di 305 soggetti in età lavorativa (18-65 anni) che si sono recati in modo consecutivo in un periodo di 5 mesi presso il Pronto Soccorso di 4 Ospedali Lombardi per un evento sincopale. Sono stati inoltre valutati la presenza o meno di prodromi dell'evento sincopale, la presenza nei soggetti considerati di patologie associate e la frequenza di recidive di sincopi.

Risultati e discussione. Il numero di accessi in PS dei soggetti in età lavorativa nel periodo considerato è risultato pari al 53% del totale numero di accessi. Nel 21% dei casi l'evento sincopale si è verificato senza prodromi ovvero in modo improvviso; il 67% dei pazienti non presentava alcuna patologia associata. Nel 50% dei casi la sincope non rappresentava il primo evento ma l'evento si era già verificato in passato. A distanza di 7 giorni dalla sincope considerata 4 soggetti hanno avuto una recidiva.

I nostri dati consentono di concludere che nella maggior parte dei casi considerati la sincope ha colpito soggetti complessivamente in buone condizioni di salute; in un caso su due il soggetto aveva già avuto una sincope in passato; nella maggior parte dei soggetti considerati la sincope è stata preceduta da sintomi di tipo prodromico e quindi avrebbe potuto essere riconosciuta dal soggetto se adeguatamente formato. Accertare l'eziologia della sincope può essere fondamentale per consentire l'espressione di un adeguato giudizio di idoneità lavorativa in quanto la prognosi è molto differente. La ricerca anamnestica attiva del sintomo sincope è importante soprattutto quando si deve valutare l'idoneità ad attività a rischio per la sicurezza.

Parole chiave: sincope, attività lavorativa, rischi per la sicurezza.

ABSTRACT

[*Syncope and work. STePS study (Short Term Prognosis of Syncope)*]

Background. Recurrent syncope is a common medical problem responsible for 3-5% of emergency department (ED) accesses and 1-6% of hospital admissions.

If syncope occurs in a subject working in a critical safety task, the consequences of this event might be very dangerous for the worker, colleagues, others or for the environment.

Therefore, syncope management is a major problem for occupational medicine, concerning the general safety at work.

Aims. To evaluate the syncope events in a group of potential workers aged 18 to 65 years; to evaluate the symptoms preceding syncope and the presence of associated illnesses and recurrent events.

Population and Results. This study is part of the prospective study STePS (Short Term Prognosis of Syncope), and included 305 consecutive patients (aged 18-65 years, female 56%) who had syncope as a main symptom and presented at ED of four general hospitals in the Milan area, Italy, between the 23rd of January and 30th of June 2004. The 24% of subjects were hospitalized. In 21% the syncope occurs suddenly without any preceding symptom. The 67% of subjects didn't have any important illness at the time. 50% of subjects had recurrent syncope. In four subjects another syncope occurred in a 10 day follow-up.

Conclusions. occupational medicine should consider syncope scrupulously. Proper diagnostic management is important to permit a correct evaluation of work safety issues.

Key words: syncope, work, safety risk.

Introduzione

La sincope, definita come transitoria perdita di coscienza con risoluzione spontanea, è un sintomo di frequente riscontro nella pratica clinica e rende conto del 3-5% degli accessi in Pronto Soccorso e dell'1-6% dei ricoveri ospedalieri (1-3). Le patologie che possono manifestarsi con una sincope sono numerose e a prognosi molto variabile. Infatti, la sincope cosiddetta neuromediata o vasovagale ha prognosi favorevole ovvero si associa ad una sopravvivenza normale simile a coloro che non hanno mai avuto episodi sincopali. Al contrario, alcuni studi (4) hanno evidenziato che nei pazienti con sincope di origine cardiaca la frequenza di morte e morte improvvisa ad un anno era marcatamente superiore a quella osservata dopo sincope, a causa sconosciuta. Nei soggetti di età inferiore a 65 anni la sincope di tipo neuromediato o vasovagale è quella più frequente e rende conto di quasi il 50% degli eventi (5) mentre nel 20% circa dei casi la causa resta sconosciuta. Complessivamente la maggior parte di eventi sincopali che si verificano in soggetti in età lavorativa è quindi verosimilmente di tipo benigno. La perdita di coscienza può manifestarsi in modo improvviso e il soggetto non ricorda cosa sia accaduto, oppure può essere preceduta da disturbi di tipo neurovegetativo che preannunciano l'evento come

la sudorazione fredda, la visione a tunnel, il senso di nausea, lo sbadiglio. In generale nella sincope vasovagale la modalità di accadimento tende ad essere ricorrente.

Un episodio sincopale anche di tipo benigno che si verifica in alcune particolari condizioni di lavoro, soprattutto se si manifesta in modo improvviso ovvero senza prodromi, potrebbe comportare grave pericolo per il soggetto, per i compagni di lavoro, per la sicurezza di terzi e degli impianti.

In letteratura solo alcuni studi hanno affrontato il problema della sincope in ambito occupazionale, in particolare nel settore dell'aeronautica civile e militare (6, 7) e in attività che possano comportare un rischio aggiuntivo di sincope neuromediata o associata ad ipotensione ortostatica nel soggetto predisposto, quali ad esempio compiti che comportino stress termico da esposizione a microclima caldo (8) o che richiedano il mantenimento della stazione eretta fissa per lunghi periodi (9). Infine, uno studio recente riguardante la sincope neuromediata sottolinea la necessità di valutare i pazienti con sincope anche dal punto di vista del rischio occupazionale (10).

Poco noti sono i dati relativi alle sincopi che si manifestano nei soggetti in età lavorativa e alle caratteristiche epidemiologiche di tale popolazione.

Obiettivi

1. Descrivere le caratteristiche epidemiologiche di una popolazione di soggetti in età lavorativa (18-65 anni) che si sono presentati in modo consecutivo per sincope al Pronto Soccorso (PS) di 4 Ospedali Lombardi in un periodo di 5 mesi, da gennaio a giugno 2004.
2. Valutare in tale popolazione la presenza o assenza di prodromi dell'evento sincopale, l'eventuale presenza di patologie associate e la frequenza di recidiva di sincope.

Metodi

I dati raccolti fanno parte dello studio multicentrico prospettico STePS (Short Term Prognosis of Syncope) per la valutazione della prognosi a breve termine di pazienti con sincope. Dal 23 gennaio al 30 giugno 2004 sono stati arruolati 574 pazienti di età ≥ 18 anni che si sono recati in modo consecutivo presso il PS di quattro Ospedali Lombardi ("L.Sacco" e "Fatebenefratelli", Milano; "Uboldo", Cernusco S/N; "S. Corona", Garbagnate M.se) a seguito di un episodio sincopale occorso nelle 48 ore precedenti. In questo studio abbiamo considerato un sottogruppo di 305 soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni in quanto potenzialmente lavoratori.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti in cui la perdita di coscienza fosse la manifestazione di una patologia acuta diagnosticata in PS (es. infarto miocardico acuto, trombo-embolia polmonare, dissecazione aortica), i pazienti in cui la perdita di coscienza non fosse definibile come episodio sincopale (es. epilessia) ed i pazienti con prognosi *quoad vitam* inferiore a 6 mesi.

Risultati

Gli accessi in PS per sincope nella fascia di età 18-65 anni sono stati 305 pari al 53% del totale con una modesta prevalenza del sesso femminile rispetto a quello maschile. Come evidenziato dalla Tabella I nella maggior parte dei casi i pazienti sono stati dimessi. Per 19 soggetti il ricovero consigliato è stato rifiutato. Complessivamente circa il 24% dei pazienti è stato ricoverato. Nel 21% dei casi la sincope si è verificata senza prodromi ovvero la perdita di coscienza è stata improvvisa. Il 67% dei soggetti non aveva alcuna patologia di rilievo associata. Nei restanti soggetti le patologie più frequenti erano l'ipertensione arteriosa presente in 59 pazienti (19%), di cui 56 in trattamento farmacologico, il diabete mellito presente in 21 soggetti (6%), tutti in terapia ipoglicemizzante; 9 pazienti (3%) erano affetti sia da ipertensione arteriosa che da diabete mellito mentre una cardiopatia di base non meglio specificata era presente in 37 pazienti (12%). In 27 pazienti pari al 9% l'anamnesi familiare era positiva per morte cardiaca improvvisa. In 261 soggetti è stato eseguito l'elettrocardiogramma: di questi 52 erano alterati e 209 ovvero l'80% di quelli eseguiti erano normali. In 65 soggetti pari al 21% l'evento sincopale ha determinato un trauma maggiore.

La Tabella II riassume le diagnosi di dimissione dal PS e l'eziologia della sincope definita in PS rispettivamente in 280 e 266 pazienti dei 305 totali.

Tabella I. Caratteristiche della popolazione considerata suddivisa per sesso, numero di ricoveri, presenza di prodromi all'evento sincopale, presenza di patologie associate (dettagli nel testo)

	MASCHI	FEMMINE
N° di soggetti (%)	136 (46%)	169 (64%)
Età media \pm DS (anni)	47 \pm 14	39 \pm 13
N° pazienti ricoverati	40 (29%)	33 (19%)
N° pazienti dimessi	96 (70%)	133 (81%)
Sincope con prodromi	99 (73%)	121 (72%)
Sincope senza prodromi	26 (19%)	41 (24%)
Informazione su prodromi non nota	11 (8%)	7 (4%)
Presenza di patologie associate	47 (35%)	54 (32%)
Assenza di patologie associate	89 (65%)	115 (68%)

Tabella II. Diagnosi di dimissione e eziologia dell'evento sincopale definite in PS

Diagnosi di dimissione dal PS (n = 280)		Eziologia definita in PS (n = 282)	
Lipotimia	125 (44%)	Sincope di natura da determinare	161 (57%)
Sincope	112 (40%)	Sincope neuromediata	86 (30%)
Trauma cranico	18 (6%)	Ipotensione	12 (4%)
Perdita transitoria di coscienza	17 (6%)	Iatrogena	7 (3%)
Sospetta crisi epilettica	4 (1%)	Infettiva	7 (3%)
Crisi d'ansia	3 (1%)	Situazionale	6 (2%)
Iatrogena	1 (0,3%)	Cardiogenica	3 (1%)

Nel 50% dei soggetti è stato accertato che la sincope non rappresentava il primo episodio ma che l'evento si era già verificato in passato.

Infine per 4 soggetti è stata documentata una recidiva di sincope a 10 giorni. Per due di questi pazienti l'esito degli accertamenti era stato completamente negativo e la sincope era avvenuta senza prodromi.

Discussione

Il significato di questa elaborazione preliminare dei dati dello studio STePS, nato con l'obiettivo di valutare la prognosi a breve termine della sincope, è quello di portare all'attenzione del Medico del Lavoro un problema clinico rilevante sia in termini numerici che di complessità gestionale. I dati relativi a questo studio evidenziano infatti come il problema sincope riguarda potenziali lavoratori in più del 50% del numero totale di soggetti considerati dallo studio multicentrico.

Il fatto che nel 50% dei casi valutati l'evento sincopale si fosse già verificato precedentemente rappresenta un elemento importante. Infatti, è noto che più di un terzo dei pazienti che presentano una sincope avrà almeno un secondo episodio nella vita e nell'82% dei casi il secondo episodio si verifica entro 2 anni dal primo (11). Pertanto una corretta valutazione in ambito di medicina occupazionale del soggetto con sincope potrebbe consentire di prevenire effetti anche molto gravi causati dal ripetersi di un episodio sincopale. Tale evento potrebbe avvenire durante particolari tipi di attività lavorativa ad alto rischio come la guida di automezzi, il lavoro in quota in precarie condizioni di equilibrio, attività che richiedono elevati e costanti livelli di attenzione.

L'episodio sincopale rappresentava nella maggior parte dei soggetti considerati l'unico evento patologico, ovvero avveniva in soggetti verosimilmente in buone condizioni di salute che in linea generale potrebbero avere una idoneità lavorativa senza limitazioni. Tuttavia un numero non irrilevante di pazienti presentava invece patologie associate in particolare ipertensione arteriosa e diabete mellito. Entrambe queste patologie, se non adeguatamente trattate, potrebbero favorire l'evento sincopale: nel caso dell'ipertensione arteriosa per un eccessivo effetto ipotensivo della terapia farmacologica e nel caso del diabete per la possibile disautonomia associata.

La presenza di prodromi dell'evento sincopale nella maggior parte dei soggetti considerati può costituire un importante ausilio per il lavoratore; infatti, se adeguatamente formato, il soggetto può riconoscere l'evento e utilizzare presidi comportamentali per prevenirlo o mettere in atto eventuali misure di sicurezza.

Al contrario, un rischio molto più elevato si configura per i casi di sincope che si manifestano senza prodromi e che rappresentano circa il 20%.

La popolazione considerata in questo lavoro è costituita da potenziali lavoratori definiti tali sulla base della fa-

scia di età considerata mentre l'esatto numero di lavoratori effettivi con i dettagli relativi all'attività lavorativa svolta saranno disponibili a conclusione dell'elaborazione del prossimo follow-up a 6 mesi e a 1 anno.

Il fatto che i nostri dati evidenzino un numero di sincope cardiogene inferiore a quello della letteratura (5) è verosimilmente da attribuire al fatto che in questo studio si fa riferimento alla diagnosi eziologica alla dimissione dal PS mentre ad oggi non sono noti i dati relativi alla conclusione dei ricoveri o dei successivi accertamenti disposti. La stessa motivazione è verosimilmente alla base dell'elevato numero di sincope di natura da determinare da cui deriveranno quelle effettivamente definite a causa sconosciuta.

Conclusioni

Questo studio preliminare consente di concludere che la sincope è un sintomo di non raro riscontro nella popolazione in età lavorativa e nella maggior parte dei casi interessa soggetti complessivamente in buone condizioni di salute; in un caso su due l'episodio sincopale presenta recidive e spesso si verifica con prodromi ovvero potrebbe essere riconosciuto dal soggetto adeguatamente formato. L'approfondimento diagnostico per definire l'eziologia della sincope è fondamentale per consentire l'espressione di un adeguato giudizio di idoneità lavorativa. La ricerca anamnestica del sintomo sincope è importante in caso di attività lavorativa a rischio per la propria e l'altrui sicurezza.

Bibliografia

- 1) Day S, Cook EF, Funkestein H, Goldma L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982; 73: 15-23.
- 2) Silverstein MD, Singer DE, Mulley A. Patients with syncope admitted to medical intensive care units. *JAMA* 1982; 248: 1185-1189.
- 3) Morichetti A, Astorino S. Epidemiological and clinical findings in 697 syncope events. *Minerva Medica* 1998; 89: 211-220.
- 4) Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 1990; 69: 169-175.
- 5) Chen LY, Gersh BJ, Hodge DO, Wieling W, Hammil SC, Shen WK. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. *Mayo Clinic Proc* 2003; 78: 414-420.
- 6) Hastings JD, Kruyer WB. Sudden incapacitation: occupational aviation medicine perspectives. *Occup Med* 2002; 17(2): 197-209.
- 7) Joy M. Introduction and summary of principal conclusions of the Second European Workshop in Aviation Cardiology. *Eur Heart J Suppl* 1999 Apr.; 1 Suppl D:D1-D12.
- 8) Beckett WS, Davis JE, Vroman N, Nadig R, Fortney S. Heat stress associated with the use of vapour-barrier garments. *J Occup Med* 1986; 28 (6): 411-414.
- 9) Keim MW, Heck KF, Hust MH. Pre-syncope and syncope at the operating table-diagnostic and therapeutic possibilities. *Chirug* 1996; 67 (3): 288-291.
- 10) Shaffer C, Jackson L, Jarecki S. Characteristics, perceived stressors, and coping strategies of patients who experience neurally mediated syncope. *Heart Lung* 2001; 30 (4): 244-249.
- 11) Krahn AD, Klein GJ, et al. Predicting the outcome of patients with unexplained syncope undergoing prolonged monitoring. *Pace* 2002; 25: 37-41.

M. Ferrario^{1,3}, G. Veronesi¹, G. Corrao², C. Fornari³, R. Segà³, R. Borchini¹, F. Battaini¹, R. Corda¹, G. Cesana³

Rischio di incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori tra classi socio-occupazionali. Follow-up a 11 anni delle coorti MONICA Brianza e PAMELA

¹ Medicina del Lavoro e Preventiva. Università degli studi dell'Insubria. Ospedale di Circolo - Fondazione Macchi, Varese

² Dipartimento di Statistica, Università di Milano - Bicocca, Milano

³ Centro Studi Patologie Cronico-degenerative negli Ambienti di Lavoro. Università di Milano - Bicocca, Monza (MI)

RIASSUNTO

Scopo del lavoro è la stima delle differenze tra classi socio-occupazionali (SO) del rischio di incidenza di eventi coronarici e accidenti cerebrovascolari (ACV) in coorti nord italiane seguite per 11 anni di follow-up.

Metodi. Il disegno di studio epidemiologico è prospettico di coorte fissa. 2.959 uomini di età 35-74 anni, esenti da patologia coronarica ed ictus cerebrale all'inizio dello studio, sono stati reclutati tramite arruolamento di quattro coorti su base di popolazione: le tre indagini campionarie MONICA in Brianza e lo Studio PAMELA, indagate originariamente dal 1986 al 1994. Il follow-up è stato esteso per tutti fino alla fine del 2002 individuando i primi eventi coronarici e ACV, fatali o non, validati secondo i criteri diagnostici MONICA. Al reclutamento sono stati rilevati i maggiori fattori di rischio coronarico secondo i metodi previsti dal protocollo standardizzato del Progetto MONICA. Per la definizione delle classi SO sono state utilizzate informazioni sull'occupazione svolta (al momento della visita od ultima svolta), secondo il metodo proposto da Erikson, Golthorpe e Portocarero. Rischi relativi aggiustati per età e per i principali fattori di rischio sono stati calcolati tramite modelli di regressione di Poisson. **Risultati.** In un follow-up mediano di 11 anni le coorti hanno accumulato 33.926 anni-persona e generato 168 primi eventi coronarici e 56 primi eventi ACV. La classe dei lavoratori non manuali ha riportato i minori tassi di incidenza per entrambi gli end point ed è stata considerata la classe di riferimento per il calcolo degli RR. Il rischio relativo aggiustato per l'età degli eventi coronarici è risultato più elevato per le classi amministratori e professionisti di livello medio (APM), lavoratori manuali non-specializzati (LMN) e lavoratori autonomi (LA). Il rischio relativo, aggiustato per età, degli eventi cerebrovascolari è risultato più elevato per le classi di lavoratori manuali specializzati (LMS) e LMN. Considerando come endpoint la combinazione dei due eventi, il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori è risultato più elevato per le classi APM, LMS e LA. L'aggiustamento per i principali fattori di rischio cardiovascolare (colesterolo totale, pressione arteriosa sistolica, fumo di sigaretta e diabete mellito) non hanno modificato sostanzialmente gli RR. **Conclusioni.** Si confermano in queste coorti italiane rischi più elevati di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori tra le basse classi SO, come riportato da altri studi. Inoltre, nel presente studio sono stati evidenziati rischi relativi più elevati per gli eventi coronarici tra gli amministratori e professionisti di livello medio ed i lavoratori autonomi. I risultati ottenuti possono essere di aiuto per orientare i programmi di prevenzione e indicano che ulteriori ricerche sono necessarie per stimare il ruolo etiologico delle condizioni di stress lavorativo.

Parole chiave: epidemiologia, incidenza malattie cardiovascolari, classi socio-occupazionali, Italia.

ABSTRACT

[Incident risk of major cardiovascular events among socio-occupational classes. 11-year follow-up of the MONICA Brianza and PAMELA cohorts]

The aim is to assess socio-occupational (SO) class differences in incident coronary and stroke.

Methods. In a prospective fixed-cohort study 2,959 35-74 year old men free from coronary (CHD) and stroke events were recruited in four population-based cohorts from 1986 to 1994 and followed-up until the end of 2002 to ascertain first CHD and stroke events. At baseline, major cardiovascular risk factors were investigated according to a standardised protocol. SO classes were based on current or last employment. Age-adjusted and multi-factors-adjusted risk ratios (RR) and 95%CI were calculated from Poisson regression models.

Results. In 11-year median follow-up, the cohorts accumulated 33,926 person-years and generated 168 first major CHD events and 56 stroke events. Non-manual workers showed the lowest incident rates of both endpoints, and were considered as the reference category. Higher relative risks of CHD events were found for lower administrators and professionals, unskilled manual workers (UMW) and self-employed. Higher relative risks of stroke were found for skilled manual workers and UMW. Higher relative risks of CVD (either CHD or stroke) were found for lower administrators and professionals, skilled and unskilled manual workers and self-employed. Adjustments for major risk factors (cholesterol, systolic blood pressure, cigarette smoking, diabetes) did not modify the RRs.

Conclusion. The higher risk of major cardiovascular events among lower SO classes is confirmed. Higher relative risks of CHD among lower administrators and professionals, and self-employed were also found. Further studies are needed to assess the etiologic role of job stress conditions.

Key words: epidemiology, myocardial infarction and stroke incidence rates, socio-occupational classes, Italy.

Introduzione

La valutazione dell'incidenza delle malattie cardiovascolari (CVD) nelle diverse classi sociali rimane un aspetto rilevante per identificare i fattori di rischio correlati al lavoro e per orientare selettivamente programmi di prevenzione e di promozione della salute.

Gonzales MA e coll. (1) hanno riportato i risultati degli studi pubblicati fino al 1994 evidenziando che nei Paesi industrializzati (Gran Bretagna, USA, Paesi Scandina-

vi, Belgio) fino alla fine degli anni '80 erano le classi sociali elevate (più scolarizzate o professionisti e manager) a maggior rischio di morte per coronaropatia. L'associazione si è poi invertita negli anni successivi, indicando la classe dei lavoratori manuali a maggior rischio. Tale effetto è stato principalmente attribuito all'impatto di una patologia, quale appunto quella cardiovascolare, connessa a stili di vita (aumento di calorie e di acidi grassi nella dieta, propensione al fumo di sigaretta, aumento dei livelli di pressione) inizialmente più frequenti tra le classi socio-occupazionali elevate e che, con il progressivo diffondersi del benessere, diventano comuni anche alle altre classi. Questa ipotesi, seppur attrattiva, non tiene conto né delle condizioni lavorative né delle differenze sociali in merito a disponibilità ed utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche.

Pubblicazioni successive hanno confermato i risultati (2-4), principalmente tramite disegni di studio cross-sectional o su coorti costruite su dati anagrafici che, seppur interessanti per studi macroeconomici, non possono sottrarsi a bias e fallacie, mancando delle informazioni su base individuale. Con tale approccio metodologico non è possibile attribuire l'eccesso di rischio cardiovascolare a differenze sociali per i maggiori fattori di rischio cardiovascolare e valutare il contributo di altre connotazioni di rilievo, quali l'organizzazione e l'ambiente di lavoro.

Inoltre, relativamente pochi studi hanno analizzato l'incidenza degli eventi coronarici, includendo gli eventi non fatali nell'endpoint. Tra questi meritano attenzione i risultati pubblicati da Marmot M (5) ed Emberson JR (6) e da Silventoinen K (7).

Lo scopo di questo lavoro è valutare il rischio di incidenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari nelle diverse classi socio-occupazionali (SO) nelle coorti reclutate con il Progetto MONICA in Brianza e con lo Studio PAMELA, osservati in un periodo di follow-up di 11 anni.

Materiali e Metodi

Quattro coorti su base di popolazione (tre indagini del Progetto MONICA in Brianza e una dal Progetto PAMELA), di uomini di età 35-74 anni, valutate alla linea base negli anni dal 1986 al 1994 (8, 9), sono state reclutate nello studio. I soggetti sono stati seguiti fino al 31.12.2002 per registrare il primo evento coronarico o cerebrovascolare, fatale o non fatale. Sono state adottate tecniche di record linkage probabilistico per l'individuazione degli eventi (10). Gli eventi identificati sono quindi stati validati secondo i criteri previsti dal protocollo MONICA (11).

Alla linea base sono stati rilevati i maggiori fattori di rischio cardiovascolare, quali colesterolo totale, pressione arteriosa sistolica e diastolica, fumo di sigarette, colesterolo HDL e

diabete mellito. Sono state inoltre raccolte informazioni standardizzate sulla storia pregressa di malattia coronarica o cerebrovascolare, che hanno permesso di stimare l'incidenza successiva.

In base alle informazioni sull'occupazione svolta (al momento della visita o ultima svolta per i pensionati) e sul settore di attività, è stato ricavato un indice di classe socio-occupazionale originariamente proposto da Erikson, Golthorpe e Portocarero (EGP) ed utilizzato in altre analoghe indagini (12). Le classi previste da EGP sono: amministratori e professionisti di elevato livello (APE); amministratori e professionisti di livello medio (APM); lavoratori non-manuali (LNM); lavoratori manuali specializzati (LMS); lavoratori manuali non-specializzati (LMN); e lavoratori autonomi (LA). Sono stati calcolati i rischi relativi, aggiustati per l'età e per i principali fattori di rischio considerati, ed i relativi intervalli di confidenza al 95% (95% CI), tramite modelli di regressione di Poisson.

Risultati

Nelle coorti PAMELA e MONICA Brianza sono stati reclutati complessivamente 2959 soggetti maschi, di età compresa tra 35 e 74 anni, occupati o precedentemente occupati, non colpiti da eventi coronarici o cerebrovascolari alla visita iniziale. La Tabella I riporta le caratteristiche principali delle coorti incluse nello studio.

Questi soggetti sono stati seguiti per un periodo mediano di follow-up di 11 anni, accumulando 33.926 anni-persona, 168 primi eventi coronarici maggiori e 56 primi eventi cerebrovascolari maggiori. In Tabella II sono riportati i contributi in termini di anni persona e di numero di primi eventi, rispettivamente per gli eventi coronarici, ACV e complessivi, per le coorti incluse nello studio.

Tabella I. *Principali caratteristiche delle coorti incluse nello studio*

Nome dello Studio	Periodo di reclutamento	Fascia di età (anni)	Contesto di campionamento	Numerosità Campionaria (n)
MONICA, 1 ^a survey	1986-87	25-64	5 comuni	818
MONICA, 2 ^a survey	1989-90	25-64	5 comuni	804
PAMELA	1990-91	25-74	Monza	1032
MONICA, 3 ^a survey	1993-94	25-64	5 comuni	810
TOTALE	-	25-74	-	3464

Tabella II. *Contributi in anni persona e numero di primi eventi delle coorti*

Nome dello Studio	Anno-Persona	Numero degli Eventi		
		CHD	STROKE	CVD
MONICA, 1 ^a coorte	9838	56	15	69
MONICA, 2 ^a coorte	9130	45	17	60
PAMELA	9174	41	26	65
MONICA, 3 ^a coorte	5724	26	7	32
TOTALE	33866	168	65	226

Tabella III. Distribuzioni dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare tra classi SO

Classe socio-occupazionale	IMC (Kg/m ²)	PAS (mmHg)	Colesterolo Totale (mmol/l)	Fumatori attuali (%)	Prevalenza Diabetici (%)
APE	25.79	128.43	220.28	34.19	4.48
APM	25.57	130.82	217.62	29.93	5.85
LNM	25.51	131.39	215.72	33.93	2.48
LMS	25.88	131.27	218.21	41.61	5.96
LMN	25.7	132.46	209.46	44.02	7.61
LA	26.03	133.44	218.37	40.22	5.98
p-value	0.0403	0.056	0.0103	0.3128	0.5369

Legenda: IMC = Indice di Massa Corporea; PAS = Pressione Arteriosa Sistolica; APE = amministratori e professionisti di elevato livello; APM = amministratori e professionisti di livello medio; LNM = lavoratori non-manuali; LMS = lavoratori manuali specializzati; LMN = lavoratori manuali non-specializzati; e LA = lavoratori autonomi.

La Tabella III riporta i livelli medi dei fattori rischio indagati per classi SO. Seppur differenze sono presenti per livelli medi di pressione arteriosa sistolica, percentuale di fumatori e prevalenza di diabete mellito, solo le differenze tra i livelli medi di colesterolo totale sono risultate statisticamente significative.

In Figura 1 sono riportati i rischi relativi aggiustati per età per l'evento coronarico e cardiovascolare ed i relativi intervalli di confidenza al 95% tra classi SO, mantenendo la classe dei lavoratori non manuali come riferimento.

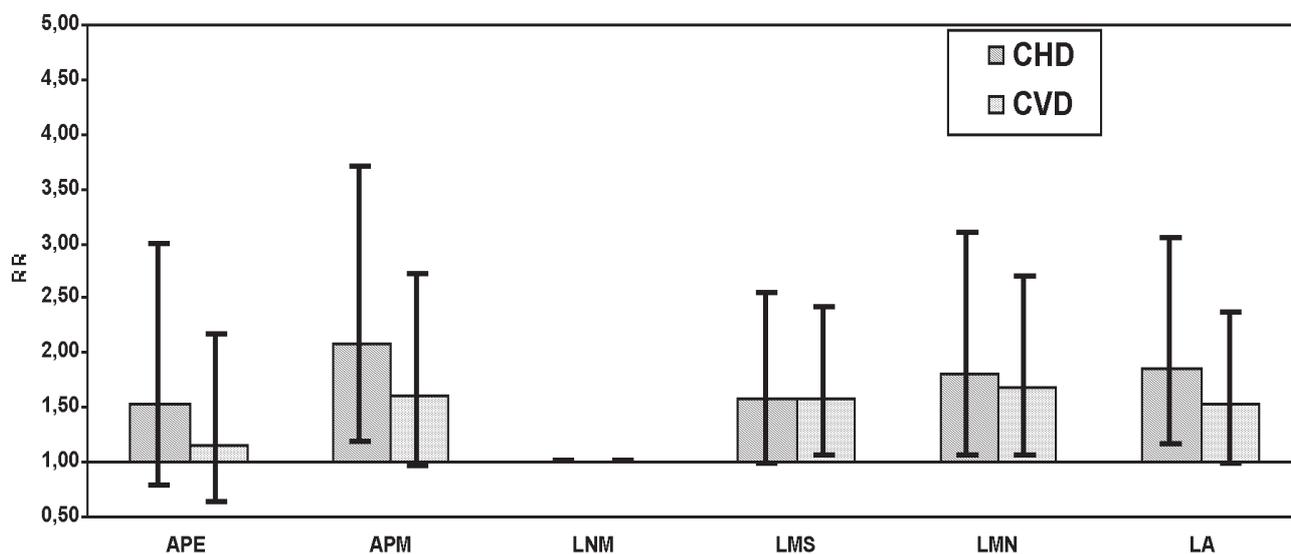
Il più basso tasso di incidenza di entrambi gli endpoint è stato osservato nella classe LNM, che è stata considerata la classe di riferimento. Il rischio relativo aggiustato per l'età degli eventi coronarici è risultato più elevato per le classi amministratori e professionisti di livello medio (APM) (RR=2,09; 95% CI 1,19-3,69), lavoratori manuali

non-specializzati (LMN) (1,81; 1,06-3,09) e lavoratori autonomi (LA) (1,87; 1,14-3,04). Il rischio relativo, aggiustato per età, degli eventi cerebrovascolari è risultato più elevato per le classi lavoratori manuali specializzati (LMS) (1,82; 1,04-3,19) e LMN (2,38; 1,31-4,32). Considerando come endpoint la combinazione dei due eventi, il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori è risultato più elevato per le classi APM, LMS, LMN e LA.

I risultati non si sono sostanzialmente modificati, quando si è provveduto ad aggiustare i tassi ed i rischi relativi per i principali fattori di rischio cardiovascolare (colesterolo totale, pressione arteriosa sistolica, fumo di sigarette e diabete mellito).

Conclusioni

Come riportato da altri studi, il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori (sia coronarici che cerebrovascolari) è risultato più elevato per le classi sociali più basse (LMS e LMN). In questo studio è stato anche osservato un rischio relativo elevato di eventi coronarici per le classi APE e LA. Gli eccessi di rischio non sono statisticamente spiegabili dai principali fattori di rischio. Tra le possibili spiegazioni debbono essere considerate le condizioni di stress lavorativo.



Legenda. APE = amministratori e professionisti di elevato livello; APM = amministratori e professionisti di livello medio; LNM = lavoratori non-manuali (classe di riferimento per il calcolo degli RR); LMS = lavoratori manuali specializzati; LMN = lavoratori manuali non-specializzati; LA = lavoratori autonomi.

Figura 1. Rischi relativi (RR) aggiustati per età per l'evento coronarico (CHD) e cardiovascolare complessivo (CVD) e relativi intervalli di confidenza al 95% tra classi SO

Bibliografia

- 1) Gonzàles MA, Artalejo FR, Del Rey Calero J. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 350-358.
- 2) Bucher HC, Ragland DR. Socioeconomic indicators and mortality from coronary heart disease and cancer: a 22 year follow-up of middle-aged men. *Am J Public Health* 1995; 85: 1231-1236.
- 3) Kunst AE, Groenhof F, Mackenbach JP, EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health, Leon DA. Occupational class and cause specific mortality in middle aged men in 11 European countries: comparison of population based studies. *BMJ* 1998; 316: 1636 - 1642.
- 4) Malyutina S, Bobak M, Simonova G, Gafarov V, Nikitin Y, Marmot M. Education, marital status, and total and cardiovascular mortality in Novosibirsk, Russia: a prospective cohort study. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 244-249.
- 5) Marmot MG, Bosma H, Hemingway H, Brunner E, Stansfeld S. Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence. *Lancet* 1997; 350: 235-239.
- 6) Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M. Social class differences in coronary heart disease in middle-aged British men: implications for prevention. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 289-296.
- 7) Silventoinen K, Pankow J, Jousilahti P, Hu G, Tuomilehto J. Educational inequalities in the metabolic syndrome and coronary heart disease among middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 327-334.
- 8) Ferrario M, Segà R, Chatenoud L, e coll. Time trends of major coronary risk factors in a northern Italian population (1986-1994). How remarkable are socioeconomic differences in an industrialized low CHD incidence country? *Int J Epidemiol* 2001; 30: 285-291.
- 9) Cesana GC, De Vito G, Ferrario M, e coll. Ambulatory blood pressure normalcy: The PAMELA Study. *J Hypertension* 1991, 9(Suppl 3): S17-S23.
- 10) Fornari C, Ferrario M, Corrao G, e coll. Stima dell'efficienza e dell'accuratezza del linkage probabilistico nell'identificazione di endpoint in studi di follow-up: il caso degli eventi coronarici maggiori. In: *Atti del I Congresso Nazionale della Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica "La salute tra informazione e prova scientifica"* a cura di Ciro Gallo e Giuseppe Signoriello, Napoli 2001, 345-349.
- 11) Ferrario M, Cesana GC, Vanuzzo D e coll. Surveillance of ischaemic heart disease: results from the Italian MONICA populations. *Int J Epidemiol* 2001; 30: S23-S29.
- 12) Cesana GC, Ferrario M, Segà R, e coll. Socio-occupational differences in acute myocardial infarction case fatality and coronary care in a northern Italian population. *International J Epidemiol* 2001; 30: S53-S58.

Richiesta estratti: Prof. Marco Ferrario, *Medicina del Lavoro e Preventiva, Università degli studi dell'Insubria, Ospedale di Circolo - Fondazione Macchi, Viale Borri 57, 21100 Varese, tel. 0332-393069, fax 0332-278986, e-mail marco.ferrario@uninsubria.it*

M. Caironi¹, L. Olivari¹, G. Sampietro², G. Mandelli³, G. Mosconi³

Risultati preliminari di uno studio di mortalità in 471 lavoratori ex esposti a PCBs

¹ Servizio Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro - ASL Provincia di Bergamo, Bergamo

² Osservatorio Epidemiologico - ASL della Provincia di Bergamo, Bergamo

³ Unità Operativa Ospedaliera Medicina del Lavoro, A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo

RIASSUNTO

Il presente studio ha riguardato una popolazione di ex-lavoratori (372 maschi e 99 femmine) di una Azienda bergamasca che ha cessato la propria attività agli inizi degli anni 90. Da una prima analisi dei dati emerge che non è stato riscontrato un eccesso di mortalità per tumori del fegato e delle vie biliari tra i soggetti maschi di questa popolazione. Sempre nella popolazione maschile, per quanto riguarda altre patologie tumorali, quali leucemie e tumori maligni dello stomaco, i dati raccolti hanno consentito di verificare un eccesso di mortalità. Tuttavia tale incremento non è risultato statisticamente significativo. Si è invece evidenziato un eccesso di rischio per quanto riguarda i tumori maligni dell'intestino: rischio standardizzato di mortalità pari a 2,58. In base ai dati raccolti, sarà necessario, in futuro, approfondire l'indagine valutando l'esistenza di un rapporto diretto con l'esposizione a PCB e studiando i dati di incidenza e non solo di mortalità di queste neoplasie.

Parole chiave: indagine epidemiologica, mortalità, PoliCloroBifenili (PCBs).

ABSTRACT

[Introductory results of a mortality study in 471 ex-exposed workers to PCBs]

This study concerned a group of ex-workers (372 males and 99 females) from a firm situated in Bergamo (Italy) that ceased its activity at the beginning of the Nineties. From an introductory analysis of the results, we found out that there isn't excess in the death-rate for liver and bile ducts cancers among the males of this group. Among them, for what concerns the other tumoral pathologies, such as leukaemia and stomach tumors, the information allowed to verify an excess of mortality. However, this increase hasn't result statistically significant. On the contrary, it came out that there is an excess of risk for intestine tumors: standardized death-rate of 2,58. In accordance with the information collected, for the future it will be necessary to carefully examine the research in order to verify the existence of a direct connection to the exposure at PCB and study the incidence (not only for mortality) of these neoplasms.

Key words: epidemiological study, mortality, polychlorobiphenyles (PCBs).

Introduzione

Il presente studio ha riguardato una popolazione di lavoratori di una azienda situata in un quartiere della città di Bergamo che ha cessato la propria attività nella prima metà degli anni Novanta. Tale azienda si occupava della manutenzione e del ripristino di trasformatori elettrici, generalmente trifasici. All'interno dei trasformatori era presente come liquido dielettrico olio contenente policlorobifenili (PCBs). Il numero di lavoratori impegnato mediamente era di circa un centinaio. L'indagine nel suo complesso ha riguardato 471 ex-dipendenti dell'azienda.

Descrizione del ciclo tecnologico

Nel 1988 ha avuto inizio in questa azienda l'attività di manutenzione dei trasformatori, soppiantando la precedente attività di produzione di tali macchine, iniziata nel 1950.

Fino al 1980 il dielettrico usato per i trasformatori prodotti era costituito da Apirolio, cioè una miscela esclusivamente composta da isomeri di PCBs. A partire da quell'epoca sono invece stati utilizzati oli minerali contenenti minime quantità di PCBs (<100 ppm).

L'organizzazione del lavoro all'interno dell'azienda prevedeva il reparto Avvolgimento, la Falegnameria, il reparto Smontaggio ed Autoclavi, la Verniciatura ed il Laboratorio.

Il reparto più a rischio, per esposizione a PCBs, era il reparto Smontaggio. Esso comprendeva una zona di deposito, dove i trasformatori al loro arrivo venivano lavati con liquidi biodegradabili; una zona di svuotamento dell'olio contenuto (che veniva messo in un serbatoio) ed una zona dove avveniva lo sgocciolamento dal trasformatore dell'olio residuo.

In quest'ultima fase si verificava una grande dispersione ambientale di olio con il suo contenuto di PCBs (lo sgocciolamento infatti avveniva direttamente sul pavimento).

Successivamente iniziava la vera e propria operazione di smontaggio delle parti metalliche, per eseguire la quale i lavoratori operavano a contatto con la macchina, fino ad infilarsi tra le bobine per accedere alla parte più interna esponendosi quindi al contatto cutaneo con l'olio.

Peraltro alcuni trasformatori (di norma quelli con più difficoltà operative di smontaggio o più impregnati di olio) venivano riscaldati in autoclave sotto vuoto, per agevolare l'uscita dell'olio.

Dopo la sostituzione delle parti avariate e la ricomposizione del trasformatore, esso veniva immerso in autoclavi che dapprima producevano il vuoto all'interno della macchina e poi ricaricavano l'olio ad una temperatura di 40°-50° C. Durante l'apertura delle autoclavi è molto probabile che avvenisse una dispersione di vapori di olio e PCBs.

Si reputa che nel corso degli ultimi anni di attività dell'azienda mediamente il 10% dei trasformatori installati contenesse olio con concentrazioni di PCBs superiori a 100 ppm.

Gli addetti che potevano venire in contatto con macchine inquinate da olio contenente PCBs con concentrazioni uguali a quelle sopra indicate ed appartenenti al reparto Smontaggio erano stimati in 48 persone (Tabella I).

Materiali e Metodi

L'indagine è partita dall'analisi dei libri matricola acquisiti dopo la cessazione dell'attività dell'Azienda.

I dati presenti nei libri matricola sono stati inseriti in un apposito database strutturato *ad hoc*.

La popolazione risultava costituita complessivamente da 372 maschi e 99 femmine: in particolare, 147 soggetti sono risultati deceduti e per 10 soggetti non è stato possibile acquisire documentazione specifica per mancanza della scheda ISTAT (non recuperata), a causa della non disponibilità da parte dei familiari a fornire ulteriori informazioni, etc.

Si è considerata come data iniziale di osservazione dello studio la data di assunzione, mentre come data finale di osservazione la data conclusiva dello studio (31.12.2002) oppure la data di morte in caso di decesso.

Successivamente si è provveduto a richiedere, tramite posta, ai Comuni di residenza dei lavoratori il certificato di esistenza in vita o, in caso di decesso, il certificato di morte.

Per i soggetti deceduti sono stati acquisiti, in seguito, copia della scheda ISTAT, oppure, in mancanza di tale documentazione, altra certificazione attestante le cause di morte.

In alcune situazioni, riferite a soggetti deceduti da vari anni ed in assenza della documentazione sopra descritta, sono state richieste informazioni contattando direttamente i familiari superstiti.

I dati di mortalità sono stati confrontati con quelli della popolazione generale, raffrontando in particolar modo le

cause di decesso per patologie neoplastiche che, secondo la letteratura scientifica (1, 2, 4, 5, 6, 9) possono avere una correlazione con esposizione a PCBs (tumori del fegato e della vie biliari, tumori del tratto digerente e tumori del sistema emolinfopoietico).

Risultati

Nella popolazione maschile, ad una prima analisi dei dati, non è stato riscontrato un eccesso di mortalità per tumori del fegato e delle vie biliari. Per quanto riguarda altre patologie tumorali, ritenute da alcuni studi presenti nella letteratura scientifica indotte da PCBs quali leucemie e tumori maligni dello stomaco (8, 11, 13), i dati raccolti hanno consentito di verificare un eccesso di mortalità per tali neoplasie rispetto a quelli della popolazione della provincia di Bergamo. Tuttavia tale incremento non è risultato statisticamente significativo.

Si è invece evidenziato un eccesso di rischio di mortalità, statisticamente significativo, per quanto riguarda i tumori maligni dell'intestino: infatti, facendo un confronto con la popolazione residente nella provincia di Bergamo si evidenzia un rischio standardizzato di mortalità pari a 2,58 (intervalli di confidenza al 95%: 1,63-3,53, Tabella II).

Nello specifico, sono stati registrati 11 casi di decesso per tumore maligno dell'intestino (Tabella III).

Tabella I. Tipologia di mansione

	Maschi	Femmine	Totale
ADDETTO SALA PROVE	1		1
APPRENDISTA OPERAIO	3	2	5
APPRENDISTA OPERAIO AVVOLGITORE	1		1
IMPIEGATO TECNICO / CAPO REPARTO	1		1
MANOVALE	1		1
OPERAIO SMONTAGGIO	35	13	48
OPERAIO AI NUCLEI		4	4
OPERAIO AVVOLGITORE	59	36	95
OPERAIO AVVOLGITORE MONTAGGIO	2	1	3
OPERAIO CARPENTIERE	1		1
OPERAIO COLLAUDATORE	2		2
OPERAIO ELETTRICISTA	6		6
OPERAIO FABBRO	18		18
OPERAIO FABBRO SALDATORE	20	1	21
OPERAIO FALEGNAME	8		8
OPERAIO GENERICO	30	10	40
OPERAIO LATTONIERE	1		1
OPERAIO MAGAZZINIERE	6	8	14
OPERAIO MANOVALE	12		12
OPERAIO MANUTENTORE	4		4
OPERAIO MECCANICO	44	1	45
OPERAIO MONTATORE	78	6	84
OPERAIO PORTINAIO	2		2
OPERAIO PROVE	2		2
OPERAIO SALDATORE	18		18
OPERAIO SORVEGLIANTE	5		5
OPERAIO TORNITORE	2		2
OPERAIO TRANCIATORE	1	16	17
OPERAIO VERNICIATORE	8		8
OPERATORE SU MACCHINE DEL LEGNO	1		1
TECNICO DI LABORATORIO		1	1
Totale complessivo	372	99	471

Tabella II. Rapporti standardizzati di mortalità per alcune patologie tumorali: confronto coorte ex-lavoratori vs residenti in provincia di Bergamo, maschi

Sede della patologia tumorale	Rapporto standardizzato di mortalità	Intervallo di confidenza 95%
Intestino (codice ICD-IX: 153,154,159.0)	2,58	1,63-3,53
Leucemie (codice ICD-IX: 204-208)	1,79	0-3,64
Stomaco (codice ICD-IX: 151)	1,56	0,63-2,48
Fegato (codice ICD-IX: 155)	0,33	0-1,13

Tabella III. Numero di decessi (VALORE ASSOLUTO) e cause di morte

	Maschi	Femmine	Totale
Tumori maligni delle labbra, della cavità orale, della faringe	4		4
Tumore maligno dell'esofago	1		1
Tumore dello stomaco	6	1	7
Tumore dell'intestino	11		11
Tumore del fegato e vie biliari	3		3
Tumore del pancreas	1		1
Tumore della laringe	2		2
Tumore del polmone	17	1	18
Tumore della mammella		3	3
Tumore della prostata	3		3
Tumori della vescica	2		2
Linfomi	2	1	3
Leucemie	2		2
Altri tumori	2	2	4
Tumori di comportamento incerto	5	1	6
Malattie endocrine e metaboliche	2		2
Malattie del sistema nervoso	2		2
Malattie del sistema circolatorio	37	1	38
Malattie dell'apparato respiratorio	9		9
Malattie dell'apparato digerente	8	1	9
Incidenti stradale	9	2	11
Altre cause	3	1	4

Discussione e Conclusioni

I risultati, se da un lato non hanno evidenziato un incremento di patologie tumorali a carico del fegato e delle vie biliari, dall'altro lato confermano invece quanto già emerso in alcuni studi epidemiologici (3, 8), ovvero un incremento dei tumori del tratto digerente per i lavoratori esposti a PCBs. Nello specifico il dato più rilevante è quello dell'elevato numero di casi di mortalità per tumori maligni dell'intestino.

Si ritiene necessario approfondire l'indagine valutando in concreto l'esistenza di un rapporto diretto con l'esposizione a PCBs e studiando anche i dati di incidenza e non solo di mortalità per tutte le patologie tumorali analizzate.

Sarebbe inoltre utile suddividere il campione per mansioni a diverso livello di esposizione del rischio (7, 10, 12).

L'eccesso di mortalità per tumori maligni dell'intestino riscontrato in questa popolazione di lavoratori, se verrà dimostrata una correlazione con l'esposizione a PCBs, sarà anche meritorio di una precisa valutazione dal punto di vista medico-legale (eventuale denuncia di malattia professionale).

Ricordiamo infatti che il D.M del 27/04/2004 relativo all'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi dell'art.139 D.P.R. 1124/65 indica nella lista II per quanto riguarda il gruppo 6 - Tumori professionali - alla voce 04 (agente di rischio: DifeniliPoliClorurati - PCBs) i tumori del tratto digerente.

Bibliografia

- 1) Alessio L, Bertazzi PA, Forni A. Advances in Occupational Medicine- Il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a tossici industriali- Aggiornamenti e sviluppi. Maugeri Foundation Books, Pavia, 2000.
- 2) Ambrosi L, Foà V. Trattato di Medicina del Lavoro. UTET, Torino, 1996
- 3) Howsam M, Grimalt J, Guinò E et al. Organochlorine exposure and colorectal cancer risk. Environ Health Perspect 2004; 112: 1460-6.
- 4) Institut national de recherche et de sécurité. Polychlorobiphenyles. Cahiers de notes documentaires, 1984; 114: 123-126.
- 5) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans- Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls, volume 18. IARC, Lyon, 1978.
- 6) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans - Overall Evaluations of the Carcinogenicity: An Upgrading of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Suppl 7. IARC, Lyon, 1987: 322-326.
- 7) Lauwerys RR, Hoet P. Industrial Chemical Exposur-Guidelines for Biological Monitoring, 2nd edition. Lewis Publishers, Boca Raton, 1993.
- 8) Marmo C, Di Agostino A, Melino C. I tumori professionali - Società Editrice Universo - maggio 2000.
- 9) Rossi L. Effetti tossici e rischi professionali da policlorobifenili. Rivista di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale, 1980; 4: 243-262.
- 10) Sali D, Buglione E, Cavalleri A, Cottica D, Della Vedova P, Larsen B, et al. Criteri e metodi per la definizione di riferimento dei Policlorobifenili in fluidi biologici, in: Minoia C, Apostoli P and Sabbioni E (Eds.). Valori di Riferimento di Elementi in Traccia e Sostanze di Interesse Biologico. Morgan Edizioni Tecniche, 1994: 137-151.
- 11) Sinks T, Steele G, Smith AB, Rinsky R, Watkins K. Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. Am J Epidemiol 1992; 136: 389-398.
- 12) World Health Organization. Polychlorinated biphenyls, Dibenzodioxins and dibenzofurans: prevention and control of accidental and environmental exposures. Copenhagen, 1987.
- 13) Yassi A, Tate R, Fish D. Cancer Mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant. Am J Ind Med 1994; 25: 425-437.

M. Valentino¹, V. Rapisarda^{1,2}, M. Ciuccarelli¹, A.L. Tranquilli³

Il lavoro in gravidanza: studio dei possibili effetti del lavoro su 160 puerpere

¹ Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative, Clinica di Medicina del Lavoro, Università Politecnica delle Marche, Ancona

² Dipartimento di Medicina Sociale del Territorio, Sezione di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Messina

³ Clinica di Ginecologia e Ostetricia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

RIASSUNTO

Il D.Lgs. 151/01 salvaguarda la lavoratrice in gravidanza ed il prodotto del concepimento. A tre anni dall'entrata in vigore del decreto, abbiamo valutato mediante questionario il livello di conoscenza di 160 lavoratrici in stato di gravidanza sulla normativa e sulla gestione della propria gravidanza in relazione alla propria professione. Hanno partecipato allo studio 147 donne di età media di $29,4 \pm 4,6$ anni; le principali attività lavorative svolte erano: lavori manuali ($n = 26$); lavoro intellettuale ($n = 47$); attività sanitaria ($n = 16$); attività scolastica ($n = 14$); attività commerciale ($n = 16$); forze dell'ordine ($n = 3$); attività non retribuite ($n = 25$). Oltre l'85% delle donne era a conoscenza della legge per la tutela delle lavoratrici madri; di queste la maggior parte ha fruito della maternità anticipata. Il parto pretermine (16%) ed il basso peso alla nascita (9%) sono stati gli eventi più frequentemente riscontrati. Non sono state rilevate malattie neonatali. Stratificando il lavoro manuale, impiegatizio e di casalinga non sono state riscontrate associazioni con la nascita pretermine e con il basso peso alla nascita. Allo stesso modo la stratificazione in relazione all'attività paterna non ha prodotto associazioni significative. La scarsità del campione in esame non permette di giungere a conclusioni esaustive, tuttavia preme sottolineare come oltre il 10% delle donne non sia ancora a conoscenza della normativa atta a proteggere la lavoratrice in gravidanza ed il prodotto del concepimento.

Parole chiave: gravidanza, tutela delle lavoratrice.

ABSTRACT

[Maternity leave and possible effects of working during pregnancy in 160 women]

Three years from the approval of the law safeguarding pregnant workers and the foetus (D.Lgs. 151/01), awareness of these provisions and management of pregnancy in relation to their job were assessed in 160 pregnant workers using a questionnaire. Respondents were 147 subjects, mean age 29.4 ± 4.6 years, employed as blue-collar workers ($n = 26$); white-collar workers ($n = 47$); health workers ($n=16$); school workers ($n = 14$); workers in shops ($n = 16$); policewomen ($n = 3$) housewives ($n = 25$). More than 85% of respondents were aware of the law and its provisions and most of them took advantage of maternal leave. Pre-term birth (16%) and low birth weight (9%) were the most frequent events. There were no neonatal diseases. Blue-collar, white-collar work and work in the home were not associated with pre-term births or low birth weight. Analysis based on the fathers' job characteristics did not yield significant associations either. Although the small size of our sample does not allow to draw firm conclusions, it is interesting to note that more than 10% of respondents were not aware of the provisions protecting workers' pregnancy.

Key words: pregnancy; protecting workers'.

Introduzione

Il lavoro in gravidanza è argomento di primaria importanza vista la necessità di tutelare il prodotto del concepimento. Analizzando la letteratura sull'argomento è possibile identificare una serie di fattori di rischio professionali responsabili di un aumentato rischio di incidenza di parto prematuro e basso peso alla nascita (1, 2).

In Italia il D.Lgs. 151/01 "sostegno e tutela della maternità e della paternità" salvaguarda la lavoratrice in gravidanza ed il prodotto del concepimento, elencando i lavori faticosi, pericolosi, insalubri e gli agenti e le condizioni di lavoro da vietare alle lavoratrici.

Nel presente studio, a tre anni dall'entrata in vigore del decreto, abbiamo valutato il livello di conoscenza di lavoratrici in stato di gravidanza sulla normativa e su come gestiscono il periodo della propria gravidanza in relazione alla propria professione. Lo studio propone inoltre l'analisi del rapporto tra il lavoro svolto e l'insorgenza di patologie ostetriche, fetali e neonatali.

Materiali e Metodi

Nel periodo Aprile-Luglio 2004, presso la Clinica Ostetrica dell'Università di Ancona, è stato proposto, dopo aver fornito dettagliate informazioni, un questionario alle puerpere ricoverate. Delle 160 gestanti candidate, 147 hanno aderito allo studio fornendoci il questionario adeguatamente compilato. I dati sono stati anche desunti dalle cartelle cliniche. Il questionario prevedeva otto sezioni: 1) dati personali della puerpera; 2) dati personali del padre; 3) informazioni relative alla gravidanza; 4) informazioni sulle precedenti gravidanze; 5) informazioni sul neonato; 6) abitudini di vita della madre; 7) malattie della madre; 8) storia lavorativa comprendente il lavoro svolto al momento della gravidanza e conoscenza della normativa che tutela le lavoratrici madri.

Il basso peso alla nascita è stata classificato in: molto basso <1500 g; basso tra 1500 e 2500 g; normale tra 2500 e 4500 g; macrosomia >4500 g. Il parto prematuro è stato classificato in: pretermine tra 22 e 36 settimane; a termine tra 37 e 41 settimane; post-termine dopo le 42 settimane.

Risultati

L'età media delle puerpere era di $29,4 \pm 4,6$ anni; oltre il 90% era di nazionalità italiana. Il 26% era laureato, il 43% aveva frequentato la scuola secondaria e il 31% la primaria. Il 40% delle donne era alla prima gravidanza.

Le principali attività lavorativa svolte dalle puerpere prima del parto erano: 1) lavori manuali (n = 26) in aziende: calzaturiere, elettroniche, metalmeccaniche, alimentari, di confezioni, falegnamerie, farmaceutiche, agricole; 2) lavoro intellettuale (n = 47): libero professionista, dirigente, impiegata; 3) attività sanitaria (n = 16): medico, infermiere, fisioterapista, dietista, assistente odontoiatrica; 4) attività scolastica (n = 14): insegnante, educatrice portatori di handicap; 5) attività commerciale (n = 16): commerciante, commessa, barista; 6) forze dell'ordine (n = 3): agente; 7) attività non retribuite (n = 25): casalinga, disoccupata, studentessa.

Il 13% delle donne non era a conoscenza della legge per la tutela delle lavoratrici madri; di queste il 60% svolgeva attività di casalinga, mentre il restante 40% svolgeva

per metà lavoro intellettuale e per metà lavoro manuale; la maggior parte delle puerpere ha fruito della maternità anticipata, ma diverse sono state le persone che hanno lavorato anche fino al IX mese (Tabella I).

Il parto pretermine ed il basso peso alla nascita sono stati gli eventi più frequentemente riscontrati. I parti pretermine sono stati 24 (16%): il 6% \leq 30^a settimana; il 19% tra la 30^a e la 33^a settimana; il 75% tra la 34^a e la 36^a. Il peso medio alla nascita è risultato nel 91% dei casi normale (peso compreso tra 2500 e 4500 g), nel 7% basso (peso compreso tra 1500 e 2500 g) e nel 2% molto basso (peso inferiore a 1500 g). Non si sono avuti casi di macrosomia fetale né casi di malattie neonatali. La Tabella II riporta i 10 casi di parto avvenuti prima della 30^a settimana; in essi sono stati segnalati tutti i possibili fattori di rischio lavorativi.

Lo studio ha valutato l'associazione tra eventi frequenti quali il basso peso alla nascita ed il parto pretermine e l'attività lavorativa svolta. Abbiamo suddiviso le donne tra casalinghe (n = 25) e lavoratrici (n = 122): non vi era differenza statistica (Test χ^2), sull'epoca del parto e sul peso alla nascita (Tabella III).

Tabella I. Distribuzione percentuale delle donne che hanno effettuato lavori retribuiti durante la gravidanza

	Mai lavorato	Maternità anticipata	Lavoro fino al			TOTALE
			VII mese	VIII mese	IX mese	
Lavori manuali	0	15	5	5	1	26
Lavori intellettuali	1	14	9	19	4	47
Attività sanitarie	2	9	1	2	2	16
Attività scolastiche	0	10	2	2	0	14
Attività commerciali	0	6	4	1	5	16
Forze dell'ordine	0	2	0	1	0	3
TOTALE	3	56	21	30	12	122

Tabella II. 10 casi di parti prima della 30^a settimana

Età	Grav. n.	Mansione	Rischio	Mese cessazione lavoro	Conoscenza normativa	Patologia Madre/feto	Neonato: sesso e percentile
36	I	operaia confezioni	rumore, macchina a pedale, MMC, SP	6°	NO	corioamniotite	F 25°
36	I	impiegata	VDT, SS	1°	SI	preclampsia	M 75°
28	IV	casalinga	MMC		NO	pl. previa	F 50°
29	I	commessa	SP	2°		diabete gestaz.	M 75°
34	II	modellista	vibrazioni mano-braccio, VDT, DCL	2°	SI	IUGR	M 10°
30	I	impiegata	VDT, SS	6°	SI	rottura membrane	M 75°
32	I	barista	MMC, SP	6°	SI	preclampsia	M 50°
37	I	commerciante	DCL, SP	6°	NO	rottura membrane	F 75°
34	II	impiegata	VDT, SS	3°	SI	distocia meccanica	F e M* 75°
31	IV	impiegata	VDT, SS	2°	SI	IUGR	M 25°

SP = stazione in piedi per più della metà dell'orario di lavoro; SS = stazione seduta per più della metà dell'orario di lavoro; MMC = movimentazione manuale dei carichi; VDT = videoterminale; DCL = elevata distanza casa-lavoro > 50 Km; F = femmina; M = maschio; 1-100° = percentili di riferimento; *gravidanza bigemina, biamniotica e bicoriale.

Tabella III. Tipo di lavoro, attività di casalinga, parto pretermine e peso alla nascita

	Lavoratrici	Casalinghe	Totale
Parto a termine*	102	21	123
Parto pretermine*	20	4	24
Peso normale[^]	111	22	132
Basso peso[^]	11	3	14

* test χ^2 0,062, p = 0,804[^] test χ^2 0,008, p = 0,929

Tra le lavoratrici retribuite abbiamo selezionato due gruppi nei quali molto presumibilmente sono presenti rischi derivanti da attività manuali (gruppo di 26 donne) o sono assenti rischi da attività manuali (gruppo di 47 donne con attività intellettuale). Non vi era differenza tra i due gruppi per epoca del parto e peso alla nascita (Tabella IV).

Tabella IV. Tipo di lavoro e parto pretermine

	Operazioni manuali	Lavoro impiegatizio	Totale
Parto a termine*	21	38	59
Parto pretermine*	5	9	14
Peso normale[^]	23	42	65
Basso peso[^]	3	5	8

* test χ^2 0,091, p=0,763[^] test χ^2 0,075, p=0,785

Discussione

Dall'analisi dei dati emerge che oltre l'85% del campione è a conoscenza della legge per la tutela del lavoro in gravidanza. La maggior parte delle donne ha usufruito del-

la possibilità di sospendere il lavoro prima del periodo previsto dalla legge per il congedo di maternità. Tuttavia in un'operaia addetta alle confezioni, che ha avuto gravidanze pretermine, i rischi lavorativi sono perdurati fino al VI mese, in quanto la donna non sapeva della possibilità di poter interrompere prima il lavoro. Stratificando il lavoro manuale, impiegatizio e di casalinga non sono state riscontrate associazioni con la nascita pretermine e con il basso peso alla nascita. Analoghi risultati sono stati rilevati da Chia *et al.* (1), che indicano peraltro nel lavoro manuale del padre il rischio di basso peso alla nascita. Nel nostro studio la stratificazione dei casi in relazione all'attività paterna (dirigente, operaio, impiegato) non ha prodotto associazioni significative (dati non pubblicati).

Data la scarsità del campione in esame non è possibile giungere a risultati esaustivi. Rimane comunque certa l'azione di alcuni fattori di rischio quali la postura eretta ≥ 6 ore (2) ed il fumo di sigaretta, anche passivo (3, 4). Mentre per lavori quali quelli di impiegata e di insegnante (5) che possono determinare un uso del videoterminale sembra non via sia incremento di rischio (6).

Bibliografia

- 1) Chia SE, Lee J, Chia KS. Low birth weight in relation to parental occupations -a population-base registry in Singapore (1994-1998). *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26: 285-90.
- 2) Saurel-Cubizolles MJ, Lelong N, Papiernik E. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey". *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 395-401.
- 3) Misra DP, Nguyen RH. Environmental tobacco smoke and low birth weight: a hazard in the workplace? *Environ Health Perspect* 1999; 107: 897-904.
- 4) Cagini P, Trabalza N, Figa-Talamanca I. Intrauterine growth evaluated by birth weight of the newborn infant and duration of gestation. Relation to various risk factors. *Minerva Pediatr* 1978 Mar 31; 30: 457-68.
- 5) Savitz DA, Olshan AF, Gallagher K. Maternal occupation and pregnancy outcome. *Epidemiology* 1996; 7: 269-74.
- 6) Show GM. Adverse human reproductive outcomes and electromagnetic fields: a brief summary of the epidemiologic literature. *Bioelectromagnetics* 2001; 5: 5-18.

Richiesta estratti: Prof. Matteo Valentino, Dipartimento di Patologia Molecolare e Terapie Innovative, Clinica di Medicina del Lavoro, Università Politecnica delle Marche, via Conca 71, Torrette Ancona 60020, tel. 0715964302, fax 0715964306, e-mail valentino@med.univpm.it

P. Carta¹, R. Carta², G. Aru¹, M. Polizzi¹, L. Gaviano³, S. Salis³, C. Flore¹, A. Ibba¹

Test neurocomportamentali in lavoratori esposti a piombo inorganico

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione di Medicina del Lavoro, Università di Cagliari

² Associazione APSARA Cagliari

³ Portovesme srl

RIASSUNTO

Diverse recenti meta-analisi mostrano, anche se in maniera non univoca, alterazioni in test neurocomportamentali associate con livelli medi di piombemia (PbB) compresi tra i 350 e i 600 µg/l e significative correlazioni tra performance neurocomportamentali e indicatori di dose ematica attuale e cumulativa di piombo. Scopo di questo lavoro è stato quello di verificare la correlazione tra i valori di piombo ematico rilevati in un campione di 94 lavoratori di una fonderia di Pb e Zn (PbB mediana: 302 µg/l; range: 60-690 µg/l) e i risultati di alcuni test neurocomportamentali derivati dalla batteria SPES e dalla WAIS-R. Contrariamente a quanto osservato per le performance individuali rilevate negli altri test (test dell'addizione, Finger Tapping, Digit Span) l'analisi multivariata mostra che, anche dopo aver tenuto conto dell'età, della scolarità, del consumo di alcool, del fumo di sigaretta e del punteggio ottenuto nel test del vocabolario, l'aumento dei valori di PbB oltre i 300 µg/l risulta significativamente associato con l'aumento del numero degli errori e del tempo di risposta nel test Symbol Digit. Pur con le dovute cautele legate alla ridotte dimensioni dello studio e al basso numero di test utilizzati, i risultati presentati suggeriscono un potenziale effetto neurotossico del metallo anche per gli attuali livelli di esposizione al piombo osservati nel campione studiato, supportando in tal modo, in accordo con la recente letteratura, l'attuale valore BEI dell'ACGIH e il limite biologico dello SCOEL di 300 µg/l.

Parole chiave: piombo inorganico, neurotossicità, test neurocomportamentali.

ABSTRACT

[Neurobehavioural testing in lead smelter workers]
Several recent meta-analyses, although some inconsistencies between studies, provide evidence for subtle deficits in neurobehavioural tests being associated with average blood levels (PbB) between 350 and 600 µg/l and for significant correlations between impairments in some test results and increasing indices of present and/or cumulative exposure to inorganic lead. In this study we assessed the relationship between blood lead level (PbB) and results of some neurobehavioural tests derived from the SPES battery and from the WAIS-R among a sample of 94 lead smelter workers (median PbB: 302 µg/l; range: 60-690 µg/l). The stepwise multiple regression analysis shows that, even after adjusting for age, education level, score in the vocabulary test and for alcohol and cigarette consumption, the rise of PbB above 300 µg/l was significantly associated with the rise in the number of errors and in the response time of the Symbol Digit test. No significant relationship between PbB and results of the other tests was observed after adjusting for the main confounding factors. Despite the small size of this study and the few number of neurobehavioural tests applied, our results are suggestive for subtle potential neurotoxic effects of inorganic lead even at the present exposure levels found in the studied sample of smelter workers and support the ACGIH BEI and the SCOEL recommendation for a biological limit of 300 µg/l of PbB.

Key words: inorganic lead, neurotoxicity, neurobehavioural tests.

Introduzione

Recenti meta-analisi sugli effetti neurotossici del piombo (1-4) hanno evidenziato nei lavoratori esposti una maggiore frequenza di alterazioni delle performance in test neurocomportamentali e precoci disturbi e sintomi neuropsichici anche per livelli di piombemia (PbB) inferiori ai 50-60 µg/dl. Alterazioni sub-cliniche di funzioni psichiche superiori (attenzione, vigilanza, concentrazione, memoria, apprendimento), unitamente ad alterazioni del coordinamento visuo-motorio, di alcune funzioni psicomotorie, della destrezza manuale, della personalità e dello stato dell'umore, sono gli aspetti maggiormente studiati e descritti per lo più tramite applicazione di test neurocomportamentali.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di verificare la correlazione tra indicatori di esposizione al Pb rilevati in un campione di 94 lavoratori della fonderia di Pb e Zn del polo industriale di Portovesme (Ca) (PbB mediana = 302; range 60-690 µg/l) e i risultati di alcuni test neurocomportamentali derivati dalla batteria SPES e dal WAIS-R.

Materiali e Metodi

Le metodiche analitiche utilizzate per la determinazione della PbB e degli altri indicatori di dose e di effetto sull'eme sono riportate in dettaglio in un'altra recente pubblicazione (5).

A tutti i lavoratori, oltre ad un questionario standardizzato per la raccolta anamnestica fisiologica, professionale e patologica, finalizzato in particolare alla valutazione delle esposizioni lavorative attuali e pregresse a neurotossici e alla valutazione del livello individuale socio-culturale e delle abitudini di vita (consumo di alcolici, fumo di tabacco), tramite una psicologa opportunamente addestrata è stato somministrato un questionario composto da 67 domande relative a sintomi e disturbi precoci di tipo neuro-psichico (6) e sono state valutate le performance neurocomportamentali utilizzando tre test computerizzati della batteria SPES (7) (Test dell'addizione, Finger Tapping e Symbol Digit) e due test tratti dalla batteria prevista per la valutazione del Quoziente Intellettivo secondo la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R), il Digit Span e il test del Vocabolario.

Il confronto tra gruppi a differente esposizione è stato eseguito con test parametrici (ANOVA univariata e test di Bonferroni sui valori logaritmici). L'analisi della relazione tra i valori di performance nei singoli test neurocomportamentali e i livelli individuali di piombo ematico è stata condotta tramite metodiche di regressione univariata (r di Pearson sui valori logaritmici) e multivariata (regressione multipla forward stepwise con limite di significatività inferiore a 0.05 per l'ingresso delle singole variabili indipendenti nel modello finale). Per tutte le elaborazioni statistiche è stato utilizzato il pacchetto statistico SPSS 11.5.

Risultati

L'età dei soggetti studiati è compresa tra i 29 e i 57 anni con un range di anzianità di lavoro in fonderia compreso tra 5 e 33 anni. Sette lavoratori erano in possesso della licenza elementare, 47 della licenza media inferiore, 36 di un diploma di media superiore e 4 erano laureati. La prevalenza degli astemi è risultata pari al 14.9% (14 casi), mentre la prevalenza dei non fumatori è risultata pari al 29.3% (28 casi). La distribuzione dei valori di PbB è di tipo lognormale con valore medio di $316 \pm 163 \mu\text{g/l}$, abbastanza coincidente con la mediana ($302 \mu\text{g/l}$). Il campione studiato è stato suddiviso in tre sottogruppi in rapporto ai valori di PbB tenendo conto sia del BEI ACGIH e del limite biologico dello SCOEL di $300 \mu\text{g/l}$ che del valore BEI tedesco ($400 \mu\text{g/l}$) che corrisponde all'attuale nostro livello d'azione secondo il DLgs 25/2002 (Tabella I). Tra i 29 lavoratori con PbB superiore ai $400 \mu\text{g/l}$, 15 avevano una PbB compresa tra 401 e $500 \mu\text{g/l}$, 9 tra 501 e $600 \mu\text{g/l}$ e 5 valori superiori ai $600 \mu\text{g/l}$. L'analisi della varianza e il confronto multiplo tra gruppi a differenti livelli di PbB (test di Bonferroni) mostrano differenze statisticamente si-

gnificative per il livello di scolarità e il consumo di alcol, ma non per l'età e il fumo di sigaretta. Il piombo plasmatico (PbP), l'ALA plasmatico (ALAP) e la zinco protoporfirina (ZnPP) risultano significativamente più elevati nel terzo gruppo (PbB $>400 \mu\text{g/l}$) rispetto a quanto osservato in ciascuno degli altri 2 gruppi che presentano valori statisticamente non differenti tra di loro. Viceversa per l'ALAD si osservano differenze statisticamente significative anche tra il gruppo di lavoratori con PbB tra 301 e $400 \mu\text{g/l}$ e il gruppo con PbB $\leq 300 \mu\text{g/l}$ (Tabella I). Mentre non si osservano differenze significative tra gruppi per gli altri test neurocomportamentali, l'analisi della varianza dei valori logaritmici dei risultati del test Symbol Digit e il test di Bonferroni mostrano performance progressivamente e significativamente peggiori passando dal primo al terzo gruppo di esposizione (Tabella II). In particolare, rispetto a quanto osservato tra i lavoratori con PbB $\leq 300 \mu\text{g/l}$, un significativo aumento del tempo medio di risposta nel test Symbol Digit si osserva già nel gruppo dei lavoratori con PbB compresa tra i 301 e i $400 \mu\text{g/l}$, indicando come non completamente protettivo per potenziali effetti neurotossici del piombo il limite di $400 \mu\text{g/l}$ di PbB. Il punteggio ottenuto nel test del vocabolario è risultato significativamente più basso nei lavoratori con PbB $>400 \mu\text{g/l}$ rispetto ai lavoratori con PbB $\leq 300 \mu\text{g/l}$ ma non rispetto a quelli del 2° gruppo. Tra questi due ultimi gruppi le differenze sono non significative per tale test.

La Tabella III riporta i coefficienti di correlazione (r di Pearson sui valori logaritmici) tra i risultati dei test neurocomportamentali e del test del vocabolario con l'età, la scolarità, il consumo di alcol e di sigarette, i valori degli indicatori di dose ematica di piombo e di quelli di effetto sull'eme. I risultati individuali di tutti i test, eccetto quelli del Finger Tapping, sono risultati correlati al livello di scolarità con elevata significatività statistica per il test Symbol

Tabella I. Caratteristiche del campione studiato e confronto tra gruppi a differente concentrazione di piombo ematico (ANOVA univariata e confronti multipli con il test di Bonferroni su valori logaritmici)

	Gruppo1 PbB ($\leq 300 \mu\text{g/litro}$) * n° 50		Gruppo2 PbB (301-400 $\mu\text{g/litro}$) * n° 15		Gruppo3 PbB ($> 400 \mu\text{g/litro}$) * n° 29		ANOVA sui tre gruppi		Test di Bonferroni		
	Mediana	Min - Max	Mediana	Min - Max	Mediana	Min - Max	F	p	Gr2/Gr1	Gr2/Gr3	Gr3/Gr1
Età (anni)	42.5	31 - 55	47.0	34 - 57	45.0	29 - 53	0.926	ns	ns	ns	ns
Scolarità (anni)	13.0	5 - 18	8.0	5 - 13	8.0	5 - 18	5.98	0.004	ns	ns	0.003
Alcol [^] (g/die)	19.0	1 - 66	30.0	15 - 116	29.0	3 - 72	4.30	0.016	0.026	ns	0.034
Sigarette [§] (Pacchetti-anni)	4.9	4 - 33	2.5	1 - 45	6.5	7 - 66	1.06	ns	ns	ns	ns
PbP ($\mu\text{g/litro}$)	1.4	0.2 - 11.9	2.1	0.6 - 3.1	3.3	1.6 - 8.9	17.23	0.000	ns	0.006	0.000
ALAD (U/ml)	37.0	21 - 54	27.0	20 - 44	23.0	14 - 47	22.04	0.000	0.007	0.041	0.000
ALAP (ng/litro)	4.4	3.2 - 8.3	4.7	3.4 - 9.5	8.6	4.0 - 19.5	26.99	0.000	ns	0.001	0.000
ZnPP ($\mu\text{g/dl}$)	21.0	14 - 40	23.0	15 - 47	34.0	20 - 117	29.33	0.000	ns	0.000	0.000

* PbB Mediana $\mu\text{g/l}$ (range): Gruppo 1 = 205 (60 - 279); Gruppo 2 = 358 (306 - 398); Gruppo 3 = 507 (403 - 690)

[^] Solo bevitori

[§] Solo fumatori ed ex fumatori

Tabella II. Test neurocomportamentali e test del vocabolario: confronto tra gruppi a differente concentrazione di piombo ematico (ANOVA univariata e confronti multipli con il test di Bonferroni su valori logaritmici)

	Gruppo1 PbB ($\leq 300 \mu\text{g/litro}$) n° 50		Gruppo2 PbB (301-400 $\mu\text{g/litro}$) n° 15		Gruppo3 PbB ($> 400 \mu\text{g/litro}$) n° 29		ANOVA sui tre gruppi		Test di Bonferroni		
	Mediana	Min - Max	Mediana	Min - Max	Mediana	Min - Max	F	p	Gr2/Gr1	Gr2/Gr3	Gr3/Gr1
Symbol-Digit Err (n° errori)	2.0	1 - 5	2.0	1 - 8	4.0	1 - 17	9.86	0.000	ns	0.055	0.054
Symbol-Digit RT (tempo medio in msec)	2918	2232 - 3404	3041	2300 - 3900	3123	2500 - 4414	24.48	0.000	0.041	0.006	0.000
Test dell' Addizione (tempo medio in msec)	3423	2221 - 6363	4082	2350 - 6040	4044	2727 - 5504	2.46	ns	ns	ns	ns
Finger Tapping Bilaterale (taps)	118	50 - 139	121	77 - 141	110	50 - 143	0.69	ns	ns	ns	ns
Digit Span Totale (n° cifre)	10.0	6 - 15	9.0	6 - 12	10.0	6 - 15	3.37	0.039	ns	ns	ns
Test del Vocabolario (score)	51.5	25 - 68	45.0	27 - 69	43.0	20 - 62	3.69	0.029	ns	ns	0.026

Tabella III. Coefficienti di correlazione (r di Pearson) tra età, scolarità, consumo di alcol, indice cumulativo di fumo di sigaretta, indicatori di dose e di effetto e i risultati dei test neurocomportamentali e del test del vocabolario

Test Neurocomportamentali °	Età (anni)	Log Scolarità (anni)	Log Alcol (gr/die)	Log Pack-Yrs (unità)	Log PbB ($\mu\text{g/litro}$)	Log PbP ($\mu\text{g/litro}$)	Log ALAD (U/ml)	Log ALAP (ng/ml)	Log ZnPP ($\mu\text{g/dl}$)	Log Vocabolario (score)
Symbol-Digit Err (n° errori)	0.096 ns	-0.377 ***	-0.004 ns	0.238 *	0.466 ***	0.283 **	-0.438 ***	0.378 ***	0.424 ***	-0.388 ***
Symbol-Digit RT (tempo medio di risposta in msec)	0.171 *	-0.462 ***	0.009 ns	0.166 ns	0.562 ***	0.404 ***	-0.542 ***	0.477 ***	0.538 ***	-0.414 ***
Test dell' Addizione (tempo medio di risposta in msec)	-0.037 ns	-0.227 *	-0.141 ns	-0.055 ns	0.199 *	0.016 ns	-0.259 **	0.118 ns	0.121 ns	-0.357 ***
Finger Tapping Bilaterale (taps)	-0.130 ns	0.089 ns	-0.086 ns	-0.025 ns	-0.130 ns	-0.162 ns	0.168 ns	-0.099 ns	-0.122 ns	0.119 ns
Digit Span Totale (n° cifre)	0.077 ns	0.363 ***	0.017 ns	0.053 ns	-0.192 *	-0.215 *	-0.260 **	-0.131 ns	-0.066 ns	0.401 ***
Test del Vocabolario (score)	0.067 ns	0.493 ***	0.055 ns	0.133 ns	-0.266 **	-0.068 ns	0.101 ns	-0.102 ns	-0.212 *	

° Valori logaritmici

Significatività a 1 coda: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Digit e per il test del vocabolario. I coefficienti di correlazione mostrano performance neurocomportamentali progressivamente peggiori al crescere dei valori individuali di PbB, con significatività statistica particolarmente elevata per il numero di errori e il tempo di risposta nel test Symbol Digit. Risultati simili si osservano anche in rapporto ai valori logaritmici di PbP, ALAD, ALAP e ZnPP. Come visibile nell'ultima colonna della tabella, i risultati individuali di quasi tutti i test neurocomportamentali risultano significativamente correlati al punteggio del test del vocabolario per cui quest'ultimo test è stato inserito sempre, al pari dell'età, del livello di scolarità e del consumo di alcol e di sigarette, tra le variabili indipendenti nell'analisi di regressione multipla stepwise, in cui, di volta in volta, veniva valutato il guadagno in termini di significatività statisti-

ca determinato dall'inserimento separato dei valori di PbB, PbP, ALAD, ALAP e ZnPP.

Nessuno degli indicatori di dose ematica di piombo e di effetto sull'eme risulta significativamente influenzare le performance neurocomportamentali dopo aver tenuto conto dell'effetto dell'età, del livello di scolarità e dei risultati del test del vocabolario, ove si eccettui il test Symbol Digit. La Tabella IV mostra come il numero di errori e il tempo medio di risposta nel test del Symbol Digit siano significativamente influenzati dal livello individuale della PbB e, in analisi separata, dai livelli di ZnPP anche dopo aver tenuto conto dell'effetto delle altre variabili indipendenti inserite nell'analisi. Risultati simili ma con minor livello di significatività sono stati ottenuti in rapporto ai valori di PbP, ALAD e ALAP (risultati non riportati in tabella).

Tabella IV. Modelli di regressione multipla per il test Symbol Digit - Regressione Lineare Forward Stepwise (p for entry < 0.05) (Variabili Indipendenti: età, scolarità, consumo di alcol, fumo di sigaretta, test del vocabolario, PbB, ZnPP)

Variabile dipendente			b	ES(b)	p	beta	R ² corretto	F (p)
Symbol-Digit Err (n° errori)	Modello1	Costante	3.257	1.249	0.011		0.313	22.18 (0.000)
		PbB	0.008	0.002	0.000	0.475		
		Test Vocabolario	- 0.053	0.022	0.015	0.220		
	Modello2	Costante	4.109	1.181	0.001		0.301	21.04 (0.000)
		ZnPP	0.073	0.014	0.000	0.454		
		Test Vocabolario	- 0.062	0.021	0.004	0.257		
Symbol-Digit RT (tempo medio in msec)	Modello1	Costante	2781	93.5	0.000		0.435	18.93 (0.000)
		Test Vocabolario	- 13.21	3.71	0.001	0.317		
		PbB	0.904	0.243	0.000	0.311		
		Età	20.0	6.08	0.001	0.260		
		Scolarità	- 30.12	13.1	0.025	0.206		
	Modello2	Costante	2858	319	0.000		0.417	17.63 (0.000)
		Test Vocabolario	- 13.67	3.76	0.001	0.328		
		Età	21.9	6.13	0.001	0.285		
		ZnPP	7.28	2.23	0.002	0.265		
		Scolarità	- 36.84	13.1	0.006	0.252		

Nota: i coefficienti delle variabili indipendenti che non compaiono nei modelli non hanno raggiunto la significatività dello 0.05

L'analisi delle correlazioni (rho di Spearman) tra valori di PbB ed entità dei sintomi desunti dal questionario applicato mostra coefficienti significativi per la somma degli 11 items riguardanti i sintomi di astenia e i disturbi del sonno (r 0.212; p 0.020) e per l'insieme dei punteggi relativi agli 11 items sui disturbi della memoria e dell'attenzione (r 0.222; p 0.016). Per altro, la significatività statistica delle relazioni osservate scompare nell'analisi di regressione multipla eseguita con il metodo stepwise indicando, come già visto per i test neurocomportamentali, l'importanza del confondimento da parte dell'età, della scolarità e del consumo di alcolici sui risultati del questionario.

Discussione

Nel corso degli ultimi due decenni sono stati numerosi gli studi sugli effetti neurocomportamentali per esposizione a dosi medio-basse di piombo.

Dall'analisi della letteratura si osserva che le problematiche su questo argomento rimangono numerose, quali la difficoltà di avere misure attendibili di esposizione cumulativa al piombo, la mancanza di valutazioni pre-espositive delle performance neurocomportamentali e la difficoltà di valutazione dei numerosi fattori di confondimento. Lucchini e coll. (8) descrivono differenze significative tra esposti e controlli caratterizzate da decremento della sensibilità al contrasto visivo e aumento dei sintomi di affaticamento associati ad incremento della secrezione di prolattina negli esposti, ma non riportano differenze significative tra i due gruppi relativamente ai test neurocomportamentali utilizzati. Differenze non significative tra lavora-

tori esposti e controlli non esposti sono state trovate dal gruppo di Bari (9) per quanto riguarda alcuni test della batteria SPES. Per altro, rispetto alla nostra casistica, lo studio citato comprendeva solo 7 lavoratori con PbB superiore ai 300 µg/l sui 49 testati (14.3%) con livelli di PbB comunque non superiori ai 460 µg/l. Oltre ai risultati riportati nelle già citate meta-analisi (1-4), altri recenti studi trasversali (10-13) e longitudinali (14, 15) mostrano alterazioni di test neurocomportamentali caratterizzate prevalentemente da riduzione della destrezza manuale, dell'attenzione, della performance visuo-spaziale, dell'intelligenza e della memoria verbale in lavoratori esposti al piombo, significativamente associate sia con valori di PbB inferiori ai 500 µg/l che con indicatori di esposizione pregressa (piomburia chelata, piombo tibiale). La meta-analisi di Goodman e coll. (3) mostra inoltre come tra i numerosi test utilizzati, i risultati del test Symbol Digit e del test del vocabolario sono quelli che maggiormente e più frequentemente presentano una significativa correlazione con l'esposizione al piombo, anche dopo controllo dei principali fattori di confondimento.

In conclusione, per livelli di esposizione professionale attuale al piombo inorganico, in accordo con l'analisi della letteratura epidemiologica, i risultati del nostro studio mostrano che, se da una parte i test neurocomportamentali utilizzati non permettono di discriminare chiaramente i gruppi a differente livello di esposizione né forniscono elementi indiscutibili per un loro uso nella sorveglianza sanitaria dei singoli lavoratori, sia per la multifattorialità implicita nei risultati delle performance che per la mancanza di valori di riferimento per tali test, pur tuttavia, per alcuni test si osserva una tendenza per performance neurocomportamentali "peggiori" al crescere dei valori di piombe-

nia. Questi risultati sembrano indicare precoci effetti neurotossici anche per livelli di PbB appena superiori ai 400 µg/l, che potrebbero essere in rapporto allo stress ossidativo a livello dei citocromi con conseguenti alterazioni di enzimi implicati nell'omeostasi del SNC (16, 17). Questi effetti coincidono, forse casualmente, con le alterazioni degli indicatori di effetto sull'eme e in particolare con l'incremento dell'ALAP e della ZnPP che si osservano in particolare a partire da tali valori di piombo ematico. Il limite di 400 µg/l di PbB indicato per i lavoratori, come mostrato da questo e altri recenti studi (5) e dalla meta-analisi di Seeber e coll. (4), non sembra essere comunque completamente protettivo contro potenziali precoci effetti neurotossici del piombo, per cui, in quest'ottica, il rispetto del limite biologico dello SCOEL di 300 µg/l sarebbe certamente più efficace. Vi è, per altro, necessità di ulteriori indagini di tipo prospettico che conducano a conclusioni più consistenti sull'effetto neurotossico per livelli di PbB medio-bassi come quelli attualmente rilevabili nella maggioranza dei lavoratori esposti.

Bibliografia

- 1) Balbus-Kornfeld J, Stewart W, Bolla K I, Schwartz BS. Cumulative exposure to inorganic lead and neurobehavioural test performance in adults: an epidemiological review. *Occup Environ Med* 1995; 52: 2-12.
- 2) Meyer-Baron M, Seeber A. A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood concentrations <70 µg/100ml. *Arch Toxicol* 2000; 73: 510-18.
- 3) Goodman M, La Verda N, Clarke C, Foster ED, Iannuzzi J, Mandel J. Neurobehavioural testing in workers occupationally exposed to lead: systematic review and meta-analysis of publications. *Occup Environ Med* 2002; 59: 217-23.
- 4) Seeber A, Meyer-Baron M, Schaper M. A summary of two meta-analyses on neurobehavioural effects due to occupational lead exposure. *Arch Toxicol* 2002; 76: 137-145.
- 5) Neri G, Apostoli P, Catalani S, Carta P, Flore C, Mutti A, Murgia N, Muzi G, Soleo L. Piombo: indicatori di dose e di effetto sull'eme. *G Ital Med Lav Erg* 2005; 27(1) Suppl: 15-21.
- 6) Lucchini R, Cortesi I, Facco P, Benedetti L, Camerino D, Carta P, Urbano ML, et al. Effetti neurotossici da esposizione a basse dosi di mercurio. *Med Lav* 2002; 93: 202-214.
- 7) Iregren A, Gamberane F, Kjellberg A. SPES: a psychological test system to diagnose environmental hazards. *Neurotoxicology and Teratology* 1996; 18: 485-491.
- 8) Lucchini R, Albini E, Placidi D, Bergamaschi E, Traversa F, Alessio L. Assessment of neurobehavioral performance as a function of current and occupational lead exposure. *Neurotoxicology* 2000; 21 (5): 805-11.
- 9) Urbano ML, Di Lorenzo L, Russo A, Corfiati M, Gagliardi T, Silvestroni A, et al. Valutazione delle funzioni neurocomportamentali di lavoratori esposti a basse dosi di piombo metallico. *G Ital Med Lav Erg* 2005; 27(1) Suppl: 62-67.
- 10) Stewart WF, Schwartz BS, Simon D, et al. Neurobehavioral function and tibial and chelatable lead levels in 543 former organolead workers. *Neurology* 1999; 52: 1610-1617.
- 11) Schwartz BS, Lee BK, Lee GS, Stewart WF, et al. Association of blood lead, dimercaptosuccinic acid-chelatable lead and tibia lead with neurobehavioral test scores in south Korean lead workers. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (5): 453-461.
- 12) Chia SE, Chia HP, Ong CN et al. Cumulative blood lead levels and neurobehavioural test performance. *Neurotoxicology* 1997; 18: 793-804.
- 13) Chia SE, Yap E, Chia KS. D-Aminolevulinic Acid Dehydratase (ALAD) polymorphism and susceptibility of workers exposed to inorganic lead and its effects on neurobehavioural functions. *Neurotoxicology* 2004; 25: 1041-1047.
- 14) Schwartz BS, Stewart WF, Bolla KI, Simon D, Bandeen-Roche K, Gordon B, Links JM, Todd AC. Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline in cognitive function. *Neurology* 2000; 55: 1144-1150.
- 15) Schwartz BS, Lee BK, Bandeen-Roche K, Stewart WF, Bolla KI, Links JM, Weaver VM, Todd AC. Occupational lead exposure and longitudinal decline in neurobehavioral test scores. *Epidemiology* 2005; 16: 106-113.
- 16) Silbergeld EK, Lamon JM. Role of altered heme synthesis in lead neurotoxicity. *J Occup Med* 1980; 22: 680-684.
- 17) Lidsky TI and Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* 2003; 126: 5-19.

Richiesta estratti: Prof. Plinio Carta, Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Cagliari, Via S. Giorgio 12, 09124 Cagliari, tel. 070 51096313 - 6756354, fax 070 654350, e-mail: cartapl@pacs.unica.it

M.M. Riva, G. Pavesi, C. Papageorgiou, G. Mosconi

Variazione del giudizio di idoneità lavorativa alla mansione specifica in uno studio longitudinale di una popolazione edile

Unità Operativa Ospedaliera Medicina del Lavoro - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo

RIASSUNTO

Il presente lavoro mostra i risultati dello studio sulla variazione del giudizio di idoneità alla mansione specifica in edilizia in un anno. Nell'8.6% dei casi, ad un anno dalla prima visita, è stato necessario formulare nuove limitazioni all'attività lavorativa, a causa dell'insorgenza di patologie a carico prevalentemente dell'apparato muscoloscheletrico e cardiovascolare.

Se i dati vengono analizzati studiando esclusivamente i lavoratori con età superiore o uguale a 35 anni la percentuale di variazioni in un anno sale a 12.3%.

Parole chiave: edilizia, idoneità lavorativa.

ABSTRACT

[Variation of the judgement of the fitness to specific work in a cohort study in construction industry]

This work shows the results of a study about variation of the judgement of the fitness to specific work in the construction industry in a year. In the 8.6% of the cases, after a year from the previous examination, it was necessary to express new limitations to the job activity mainly because of the presence of illness of the musculoskeletal or cardiovascular system. Considering only workers aged over 35 years, the percentage of variation after a year grows to 12.3%.

Key words: construction industry, fitness to work.

Introduzione

L'obiettivo principale della sorveglianza sanitaria, così come espresso in modo inequivocabile dall'articolo 16, comma 2, del D.lgs 626/94, è quello di "...controllare lo stato di salute dei lavoratori ed esprimere un giudizio di idoneità alla mansione specifica".

La valutazione dell'idoneità alla mansione deve pertanto stabilire se il lavoratore sia in grado di eseguire i compiti che gli sono stati assegnati, in modo che ciò non comporti un rischio per la propria salute (1).

Il presente lavoro vuole analizzare la variazione del giudizio di idoneità lavorativa nel settore edile ad un anno di distanza dalla sua prima formulazione, al fine di rimarcare l'importanza dell'impostazione di una adeguata sorveglianza sanitaria per i lavoratori del settore, che si realizzi anche attraverso l'esecuzione di attente visite periodiche, per le quali deve essere necessariamente prevista una periodicità annuale (2).

Un secondo scopo è quello di mettere in evidenza come, in questo settore ad elevato rischio per la salute (2, 3), numerose patologie, anche non professionali, possano influenzare significativamente l'espressione del giudizio di idoneità alla mansione specifica (4). Patologie per le quali il Medico Competente deve riservare una particolare attenzione, inserendo nei Piani di Sorveglianza Sanitaria questionari mirati o accertamenti integrativi che ne permettano una valutazione.

Materiali e Metodi

Nell'ambito del progetto "Tutela della salute nei cantieri edili", promosso dal Comitato Paritetico Territoriale della provincia di Bergamo e realizzato dall'Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro degli Ospedali Riuniti di Bergamo, vengono sottoposti a sorveglianza sanitaria annuale, secondo il protocollo stabilito dalle Linee Guida della Regione Lombardia (5), circa 1000 lavoratori edili di oltre 130 imprese della provincia.

Per la realizzazione del presente studio sulla variazione del giudizio di idoneità alla mansione specifica in edilizia sono stati presi in considerazione 256 soggetti, scelti casualmente fra coloro che è stato possibile valutare per

due anni consecutivi e che non avessero subito variazioni nell'attività lavorativa, adibiti a tutte le mansioni che prevedono attività manuale diretta nei cantieri (muratori, carpentieri, manovali etc); sono stati quindi esclusi dalla valutazione gli impiegati tecnici (di cantiere o d'ufficio) e gli impiegati amministrativi.

Sono stati analizzati e posti a confronto i giudizi di idoneità dei 256 soggetti, formulati nel corso del 2003 e del 2004, e le variazioni degli stessi sono state considerate significative qualora avessero previsto almeno l'aggiunta di una limitazione rispetto alla situazione precedente. Non sono pertanto state prese in considerazione le variazioni dettate esclusivamente dalla prescrizione di specifici dispositivi di protezione individuale.

Risultati

Il confronto dei giudizi di idoneità lavorativa alla mansione specifica formulati nel corso del 2003 con quelli espressi per gli stessi soggetti e per le medesime mansioni ad un anno di distanza, nel corso del 2004, ha fatto emergere una variazione degli stessi nell'8.6% dei casi. Come già anticipato in precedenza, per "variazione" del giudizio si è intesa l'aggiunta almeno di una limitazione alla situazione precedente.

Più in particolare: nel 36% dei casi le nuove limitazioni sono state poste in soggetti precedentemente ritenuti con idoneità piena, pertanto privi sia di prescrizioni che di limitazioni; nel 41% dei casi i soggetti possedevano in precedenza solamente la prescrizione di specifici dispositivi di protezione individuale, senza che però vi fossero limitazioni all'attività; nel 23% dei casi infine le nuove limitazioni sono state poste in soggetti che già possedevano una idoneità condizionata, andando a limitare ulteriormente le attività eseguibili al fine di tutelare la loro salute.

L'età media del gruppo di lavoratori a cui sono state poste delle nuove limitazioni è risultata di 44.9 anni (dev.st 11.1 anni), l'anzianità lavorativa media di 30.2 anni. A parte un caso con limitazione posta in soggetto con età di 20 anni ed anzianità lavorativa di 4 anni, in tutti gli altri casi l'età minima è risultata di 33 anni e l'anzianità lavorativa di 15 anni.

Prendendo maggiormente in considerazione il parametro "età", nella popolazione in studio è stata osservata una variazione del giudizio di idoneità alla mansione specifica solamente nel 2.9% dei soggetti con età inferiore a 35 anni. Per quanto riguarda invece i lavoratori con 35 o più anni di età, la percentuale di soggetti con una significativa variazione del giudizio di idoneità lavorativa sale al 12.3%.

Per quanto riguarda gli apparati/sistemi che hanno determinato la formulazione delle nuove limitazioni, è stato osservato il coinvolgimento dell'apparato muscoloscheletrico nel 54.5% dei casi, dell'apparato cardiovascolare nel 22.7%, del sistema nervoso periferico nel 18.2% (per parestesie dopo uso di strumenti vibranti) ed infine dell'apparato visivo nel 4.6% dei casi. (Figura 1).

Discussione e Conclusioni

L'osservazione dei risultati del nostro studio documentato, se ve ne sia mai stata necessità, la complessità della formulazione del giudizio di idoneità lavorativa alla mansione specifica nel settore dell'edilizia (4).

In particolare, una attività logorante, faticosa e ad elevato rischio infortunistico come quella presente nel settore delle costruzioni, contribuisce a determinare da un lato l'insorgenza di nuovi e frequenti disturbi o patologie lavoro-correlate (settore da sempre ai vertici delle statistiche per infortuni e malattie professionali) (2, 3), dall'altro rende anche difficoltosa la collocazione dei lavoratori affetti da patologie più o meno invalidanti, spesso anche di natura non professionale, ma che finiscono ugualmente per comportare una riduzione della capacità lavorativa dell'individuo (4).

È stato osservato che soprattutto nelle fasce di lavoratori con età ed anzianità lavorativa più elevate, nel corso anche solo di un anno possono manifestarsi eventi tali da comportare una variazione del precedente giudizio di idoneità lavorativa in una significativa percentuale di soggetti appartenenti alla popolazione lavorativa edile.

È pertanto necessario, nel tentativo di realizzare una corretta ed efficace sorveglianza sanitaria, applicare appropriati protocolli sanitari, sia dal punto di vista della periodicità degli esami e dei controlli sanitari (visite annuali), sia dal punto di vista della tipologia degli accertamenti integrativi (5).

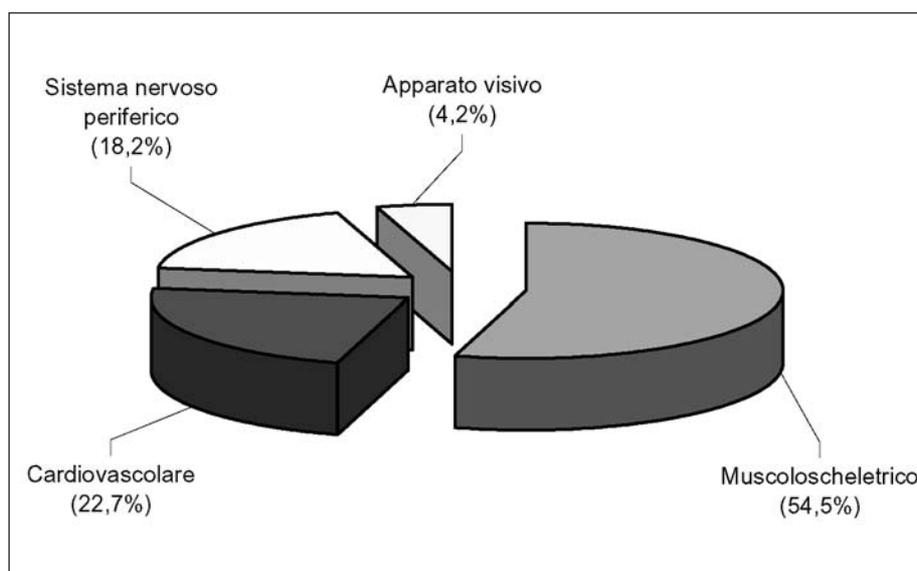


Figura 1. Apparati/sistemi che hanno determinato l'applicazione di nuove limitazioni al giudizio di idoneità alla mansione specifica

Da quanto osservato nel presente lavoro, emerge chiaramente che il Medico Competente di una impresa edile non può rinunciare nell'espletamento dell'attività di sorveglianza sanitaria ad effettuare un accurato approfondimento da un lato dei disturbi o sintomi a carico dell'apparato muscoloscheletrico, attraverso l'impiego di questionari mirati ed ove necessario di accertamenti di secondo livello, dall'altro dell'apparato cardiovascolare, troppo spesso trascurato dai Medici Competenti impegnati nel settore.

Da considerare attentamente anche la possibilità di differenziare la scelta e la periodicità degli esami in base all'età dei soggetti o all'anzianità lavorativa.

Da tutto quanto sino ad ora sostenuto derivano chiaramente una serie di difficoltà per il Medico del Lavoro che voglia seguire con efficacia una impresa edile; anche per il Datore di Lavoro ed il Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione non risultano poche le difficoltà nel reinserimento lavorativo dei soggetti con limitazioni.

A nostro parere, in relazione all'esperienza maturata nella provincia di Bergamo, una possibile soluzione del problema sarebbe quella di affidare la gestione dei Servizi Sanitari Aziendali di imprese del settore agli enti paritetici, convenzionati con strutture preferibilmente pubbliche, che dispongano sia delle risorse umane che strumentali adeguate per sostenere l'effettuazione dell'appropriata Sorveglianza Sanitaria.

Da sempre uno degli obiettivi della Medicina del Lavoro e quindi del Medico Competente è stato quello di giocare un ruolo fondamentale nel reinserimento all'attività lavorativa di coloro che, affetti da gravi patologie, abbiano una riduzione della capacità lavorativa. Proprio su questa sfida si gioca parte del futuro della nostra disciplina e la possibilità di misurare l'efficacia degli interventi di prevenzione.

Bibliografia

- 1) Soleo L, Romano C, Abritti G, Bartolucci GB, Basso A, Bergamaschi A, Bertazzi PA, Bianco P, Bovenzi M, Coggiola M, Cortesi I, Cristaudo A, Gelormini A, Giachino GM, Gigante MR, Iacovone MT, Imbriani M, Magrini A, Mosconi G, Murgia N, Mutti A, Negro C, Pira E, Ribaldi L, Saia B, Apostoli P. Linee Guida per la Sorveglianza Sanitaria. Pavia, Tipografia PI-ME Editrice 2004.
- 2) Mosconi G, Boleri D, Mandelli G, Prandi E, Belotti L. Le malattie da lavoro in edilizia. *Med Lav* 2003; 94, 3: 296-311.
- 3) Arndt V, Rothenbacher D, Brenner H, Fraisse E, Zschenderlein B, Daniel U, Schubert S, Fliender TM. Older workers in the construction industry: results of a routine health examination and five year follow up. *Occup Environ Med* 1996; 53: 686-691.
- 4) Boleri D, Mosconi G, Bigoni F, Mandelli G, Pavesi G, Riva MM, Macchione M, Papageorgiou C. Il giudizio di idoneità lavorativa specifica in edilizia. CD-rom atti del convegno: 1st International Symposium Mantova, Mantova 2003.
- 5) AAVV. Linee Guida Regionali per la sorveglianza sanitaria in edilizia. Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia. 3^o supplemento straordinario al N. 51 - 20 Dicembre 2002.

Richiesta estratti: Dott. Matteo Marco Riva, Unità Operativa Ospedaliera Medicina del Lavoro, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo, Largo Barozzi 1, 24126 Bergamo, Italy - tel. 035/269196, fax. 035/266866, e-mail: riva.matteo@lombardiacom.it

S. Iavicoli¹, G. Della Porta², E. Natali², B. Persechino¹, M. Petyx¹, B. Rondinone¹, E. Pira³

Bisogni formativi e ruolo dei Medici di Medicina Generale per la prevenzione e la sorveglianza sanitaria degli ex esposti a cancerogeni professionali

¹ Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) - Dip.to Medicina del Lavoro - Monteporzio Catone, Roma

² Istituto Europeo di Oncologia (IEO) - Milano

³ Università di Torino - Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro

RIASSUNTO

L'obiettivo dello studio è stato quello di indagare, in un campione di Medici di Medicina Generale (MMG), il livello di conoscenza epidemiologica, legislativa e il grado di sensibilità nei confronti della tematica degli ex-esposti a cancerogeni occupazionali. Dalla ricerca, condotta su un campione di 745 MMG provenienti da due regioni del nord Italia ad alta industrializzazione, è emersa la necessità e il bisogno di formazione/informazione sulle problematiche connesse all'identificazione e gestione degli ex-esposti a cancerogeni professionali.

Parole chiave: bisogni formativi, cancerogeni occupazionali, medici di medicina generale.

ABSTRACT

[Training needs and role of general practitioners for preventing measures and medical surveillance of ex-exposed to occupational carcinogens]

The study was aimed at investigating in a sample of general medicine practitioners the level of epidemiologic and law knowledge as well as the degree of sensitivity to the topic of subjects formerly affected by occupational cancer. From the research, carried out on a sample of 745 practitioners from two northern Italy highly industrialized regions, come out the need for training and information on the problems associated with identification and management of subjects formerly exposed to professional cancer.

Key words: training needs, occupational cancer, general practitioners.

Introduzione

Negli ultimi decenni, la tematica delle neoplasie lavoro-correlate è stata affrontata e approfondita dalla comunità scientifica nazionale e internazionale. Una prima stima, risalente agli anni '80 e formulata da Doll e Peto (1) relativamente ai paesi industrializzati, riteneva che una percentuale del 4% di tutti i tumori fosse attribuibile ad esposizioni lavorative. Da studi più recenti, è emerso che tale percentuale varia a seconda del settore economico e della sede anatomica della neoplasia; in particolare, negli uomini varia tra il 13-18% per il polmone, il 2-10% per la vescica, il 2-8% per la laringe (2-4).

In considerazione dei 164.000 casi di decessi per tumore registrati in Italia nel 2001 (5), si stimano, anche applicando la percentuale più conservativa del 4%, più di 6500 casi attribuibili ad esposizioni lavorative. In particolare, secondo lo studio multicentrico CAREX (6), aggiornato di recente (7) sulla base del Censimento dell'Industria e dei Servizi del 2001, in Italia sono stati stimati 4,2 milioni di esposti ad agenti cancerogeni sui 21,8 milioni di lavoratori totali.

Nel caso specifico dell'esposizione ad amianto, ogni anno, in Italia, vengono registrati circa 1000 casi di tumore della pleura e 1200 casi di tumore al polmone attribuibili a tale esposizione; relativamente ai casi incidenti, la stima, tratta dal Registro Nazionale dei Mesoteliomi dell'ISPESL, evidenzia in Italia 2,46 casi ogni 100.000 abitanti, ossia circa 1250 casi di mesotelioma/anno sul totale della popolazione (8-11). Nei paesi industrializzati vengono diagnosticati ogni anno circa 20.000 casi di cancro polmonare correlato all'asbesto e 10.000 casi di mesotelioma, con un picco di incidenza previsto tra il 2010 e il 2020 (12).

Per la tutela e la sicurezza dei lavoratori esposti a cancerogeni, l'assetto normativo italiano (D.Lgs. 277/91, 626/94 e s.m.i. e D.Lgs. 230/95 e s.m.i.) non solo identifica gli obblighi del datore di lavoro e del medico competente in merito alle misure preventive e alle azioni di sorveglianza sanitaria da intraprendere nei casi di esposizione, ma prevede una "informativa" per il lavoratore, secondo la quale, alla cessazione del rapporto di lavoro, sarebbe necessario e opportuno continuare a sottoporsi ad accertamenti sanitari. Pertanto, al termine del rapporto di lavoro,

la tutela della salute dell'ex-lavoratore esposto passa dal medico competente al Medico di Medicina Generale (MMG), il quale diventa destinatario dell'obbligo deontologico della prevenzione delle malattie neoplastiche lavoro-correlate, oltre che di tutte le altre.

In considerazione della complessità delle problematiche connesse agli ex-esposti e sulla base di studi relativi al fabbisogno formativo in medicina del lavoro (13), da cui è emerso un alto livello di necessità formativa per la valutazione dei rischi e per la sorveglianza epidemiologica, lo scopo del presente studio è quello di definire i bisogni formativi e il ruolo dei MMG nella gestione delle possibili misure preventive e previdenziali delle neoplasie professionali. In tale ottica l'obiettivo dello studio è quello di valutare il livello di conoscenza epidemiologica, legislativa, diagnostica e terapeutica della tematica ex-esposti, al fine di implementare successive azioni formative/informative specifiche.

Materiali e Metodi

Caratteristiche del campione e strumento

L'indagine è stata condotta dall'ISPESL su un campione di MMG reclutato in collaborazione con il Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro dell'Università di Torino, l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano e la Società Nazionale di Aggiornamento Medico Interdisciplinare (S.N.A.M.I.D.), che hanno provveduto alla somministrazione di un questionario *ad hoc* all'inizio dei loro corsi di formazione (relativi ai mesoteliomi per il Piemonte e alla prevenzione oncologica generale per la Lombardia).

Il questionario è stato articolato in due sezioni: nella prima sono state richieste informazioni anagrafiche (età, sesso) e informazioni relative a formazione e attività professionali quale MMG (anno di laurea, eventuali specializzazioni, numero di pazienti a carico, anni di attività, frequenza del corso ai sensi del D. Lgs. 256/91).

La seconda sezione è stata strutturata in quattro macro-aree finalizzate a indagare:

1. il grado di conoscenza dell'epidemiologia occupazionale;
2. il grado di conoscenza degli adempimenti formali e delle procedure previste dalla normativa nazionale in tema di prevenzione e di indennizzo delle neoplasie professionali;
3. l'importanza attribuita all'anamnesi lavorativa;
4. la fattibilità, percepita dagli intervistati, in merito ad un programma di prevenzione per ex-esposti ad alto rischio ad agenti cancerogeni professionali.

Inoltre, al questionario è stata allegata una nota informativa per il consenso informato e per il trattamento dei dati sensibili nel rispetto del D. Lgs. 196/2003.

Lo studio è stato condotto su un campione di 745 MMG di cui 260 donne (34,9%) e 485 (65,1%) uomini, con un'età media di 47,73 anni (deviazione standard=DS=6,44) estratti da due regioni del Nord Italia ad elevata industrializzazione, 585 (78,5%) soggetti del

Piemonte e 160 (21,5%) della Lombardia. Riguardo al Corso di Medicina Generale, l'82% del campione non lo ha frequentato; il 9% dichiara di averlo frequentato; il restante 9% non ha riportato alcuna risposta. L'anzianità lavorativa media del campione è di 16 anni (DS=7,95) e il numero medio di pazienti a carico è di 1148 (DS=411,41).

Analisi statistica dei dati

L'analisi statistica dei dati è stata svolta utilizzando SPSS 12.0. Sono state calcolate le frequenze di risposta corretta per ciascuna delle domande del questionario mettendo in evidenza eventuali differenze significative tra le due regioni (dati non riportati).

Per le prime tre macro-aree, al fine di quantificare il livello di conoscenza dell'epidemiologia occupazionale, della normativa vigente e il grado di importanza attribuita all'anamnesi lavorativa, sono stati costruiti degli indici riassuntivi assegnando una scala di punteggi crescente a seconda del numero di risposte esatte, facendo corrispondere un punteggio minimo al caso di nessuna risposta esatta e un punteggio massimo al caso di nessuna risposta sbagliata. Le analisi sui punteggi complessivi di ciascuna macro-area sono state svolte applicando il t test per campioni indipendenti o l'ANOVA nell'ambito dei sottogruppi generati dalle variabili: provenienza geografica (Piemonte, Lombardia), frequenza del corso di Medicina Generale (Sì, No), numero di pazienti a carico (meno di 900, 900-1299, 1300-1499, oltre 1500 pazienti) e anno di laurea (1958-1968, 1969-1978, 1979-1988, 1989-1994, 1995-1999). Riguardo alle "specializzazioni", sono stati confrontati i punteggi medi degli specialisti in medicina del lavoro, oncologia e malattie dell'apparato respiratorio rispetto al punteggio medio del campione totale, applicando il t test per campione unico. Per risultati significativi dell'ANOVA sono stati impostati i test Post Hoc, al fine di analizzare più in dettaglio come si manifestano le differenze tra i singoli gruppi.

Sono stati considerati significativi tutti i valori della $p < 0,05$.

Risultati

Per la prima macro-area "conoscenza dell'epidemiologia occupazionale", si ottiene una scala di punteggi che varia da 0 a 5 con un punteggio medio di 2,46. Il campione totale è stato disaggregato in relazione alla provenienza geografica, alla frequenza del corso di Medicina Generale, all'anno di laurea, alla specializzazione e al numero di pazienti a carico. Dall'analisi della varianza non emergono differenze statisticamente significative tra i vari sottogruppi, eccetto che per la variabile "Anno di laurea" (p value ANOVA=0,010). Dai test Post Hoc svolti si evince che le differenze tra i punteggi dei laureati nel periodo 1995-1999 e i punteggi dei laureati degli altri periodi sono significative o tendenzialmente significative, anche se è opportuno mettere in evidenza la diversità della numerosità di ciascun sottogruppo.

Per la seconda macro-area "conoscenza legislativa", l'indice complessivo varia tra -2 e 7 con un punteggio medio di 3,38.

Dalle analisi svolte emergono risultati significativi in relazione alla provenienza geografica degli intervistati e alle specializzazioni. In particolare il campione piemontese ha un punteggio medio significativamente più elevato del campione della Lombardia (3,59 vs 2,64, *p value* t test Student per campioni indipendenti=0,000).

In merito alle specializzazioni, si mette in evidenza per i medici del lavoro un punteggio medio più elevato rispetto alla media del campione (3,90 vs 3,38, *p value* t test Student per campione unico=0,020). Lo studio delle altre variabili non ha generato risultati statisticamente significativi ($p>0,05$).

Dall'aggregazione delle singole domande afferenti alla terza macro-area relativa all'importanza attribuita all'"anamnesi lavorativa" emerge un punteggio complessivo che varia tra 0 e 6 con un punteggio medio di 5,08.

L'elaborazione dei dati ha portato a differenze statisticamente significative tra il punteggio del campione piemontese pari a 5,12 e il punteggio dei medici della Lombardia, che si è attestato a 4,92 (*p value* t test Student per campioni indipendenti=0,019). Per le altre analisi svolte non si raggiungono risultati statisticamente significativi ($p>0,05$).

L'elevato punteggio ottenuto in questa macro-area viene confermato dalle percentuali: l'87,8% del campione totale è a conoscenza dell'attività lavorativa svolta dai propri pazienti e l'89,7% dei MMG, al momento dell'acquisizione di un nuovo paziente, si sofferma sull'anamnesi lavorativa, indagando, in particolare, sulla mansione svolta, il comparto e la qualifica. Tra coloro che non si soffermano sull'acquisizione di informazioni anamnestiche lavorative del paziente (10,3%), i motivi più ricorrenti sono im-

putabili ad un eccessivo carico di lavoro, ad una mancanza di compliance del paziente e allo scarso supporto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). I risultati dei tre indici sono riportati in Tabella I.

La quarta macro-area è finalizzata a valutare, tra i medici intervistati, la percezione della fattibilità di un programma di prevenzione per ex-esposti a cancerogeni professionali. Gran parte del campione (83,9%) ritiene sia possibile attuare, nell'ambito della propria attività, un programma di screening per ex-esposti a cancerogeni ad alto rischio con il supporto dei Centri di II livello del SSN. Secondo il campione indagato, il SSN dovrebbe intervenire con programmi di formazione *ad hoc* per i MMG, supportare attività di feedback tra i MMG e i pazienti e promuovere adeguate attività di counseling. Per il 12,1% degli intervistati che non ritiene fattibile un programma di prevenzione per ex-esposti, le motivazioni più comuni sono da ricercare nel carico di lavoro eccessivo, nelle difficoltà di individuazione di pazienti a rischio da sottoporre a programmi di screening e nella scarsa collaborazione dei pazienti. Il 4% del campione si astiene dal rispondere.

Discussione e Conclusioni

Dai risultati esposti emerge la necessità di ulteriore formazione/informazione per i MMG nel campo della epidemiologia delle neoplasie occupazionali, dal momento che in un range compreso tra 0 e 5, il livello medio di conoscenza si attesta intorno a 2,5. Un'analisi più dettagliata ha dimostrato che i laureati tra il 1995 e il 1999 presenta-

Tabella I. Indici complessivi e disaggregati relativi alla conoscenza epidemiologica e legislativa e all'importanza attribuita all'anamnesi lavorativa

		Epidemiologia occupazionale		Conoscenze legislative		Anamnesi lavorativa	
Indice medio (range)	Campione totale	2,46 (0-5)		3,38 (-2-7)		5,08 (0-6)	
VARIABILI	SOTTOGRUPPI	PUNTEGGI	P-VALUE	PUNTEGGI	P-VALUE	PUNTEGGI	P-VALUE
Provenienza geografica	Piemonte	2,48		3,59		5,12	
	Lombardia	2,41	<i>p=0,477</i>	2,64	<i>p=0,000</i>	4,92	<i>p=0,019</i>
Frequenza del corso di Medicina Generale	Sì	2,46		3,36		5,09	
	No	2,50	<i>p=0,765</i>	3,41	<i>p=0,783</i>	5,08	<i>p=0,922</i>
Anno di laurea	1958-1968	2,00		3,68		5,38	
	1969-1978	2,43		3,34		5,08	
	1979-1988	2,44	<i>p=0,010</i>	3,37	<i>p=0,676</i>	5,06	<i>p=0,228</i>
	1989-1994	2,62		3,43		5,09	
	1995-1999	3,38		3,94		4,50	
Specializzazioni	Malattie apparato respiratorio	2,13	<i>p=0,261</i>	3,44	<i>p=0,861</i>	5,19	<i>p=0,667</i>
	Medicina del lavoro	2,56	<i>p=0,495</i>	3,90	<i>p=0,020</i>	5,13	<i>p=0,733</i>
	Oncologia	2,70	<i>p=0,444</i>	2,60	<i>p=0,164</i>	4,67	<i>p=0,190</i>
Numero di pazienti a carico	0-899	2,46		3,45		5,09	
	900-1299	2,45		3,19		5,04	
	1300-1499	2,52	<i>p=0,665</i>	3,57	<i>p=0,145</i>	5,09	<i>p=0,799</i>
	1500-1700	2,38		3,36		5,14	

no un livello medio di conoscenza maggiore rispetto ai laureati prima del 1995; questo risultato potrebbe trovare una possibile spiegazione nella revisione dei programmi dei corsi di laurea in Medicina e Chirurgia che ha inserito e approfondito le tematiche della medicina del lavoro.

Nell'ambito della prima macro-area, inoltre, una percentuale significativa del campione riconosce ai "tumori alla vescica" una elevata frazione eziologica professionale; questo dato può essere spiegato dal fatto che intorno agli anni '80 i mass-media hanno dato un ampio risalto al riconoscimento in sede giudiziaria di un elevato numero di neoplasie della vescica da esposizione lavorativa, soprattutto in Piemonte.

Relativamente alle conoscenze legislative e agli adempimenti normativo-procedurali, pur in presenza di un livello di conoscenze abbastanza elevato (3,38 in un range compreso tra -2 e 7) si evidenzia l'opportunità di un'implementazione specifica. Tale dato potrebbe essere spiegato dal fatto che alcuni obblighi di notifica sono stati introdotti in tempi relativamente recenti (1994) rispetto agli altri obblighi che derivano dal Codice Penale e dal DPR 1124/65 (Testo Unico sulle Assicurazioni obbligatorie infortuni e malattie professionali).

A fronte di questo bisogno di aggiornamento e formazione dei MMG, la terza macro-area ha evidenziato un'alta sensibilità verso l'anamnesi lavorativa degli ex-esposti a cancerogeni occupazionali: si è ottenuto un indice medio di 5,08 in un range compreso tra 0 e 6. La maggior parte degli intervistati dichiara di soffermarsi, nell'approfondimento dell'anamnesi lavorativa dei propri pazienti, sulla mansione, sul comparto e sulla qualifica. Tra coloro che hanno dichiarato di non prestare molta attenzione all'anamnesi dei pazienti, si individuano come cause l'eccessivo carico lavorativo, la mancanza di compliance del paziente e lo scarso supporto del SSN.

Emerge pertanto l'importanza di favorire programmi e corsi formativi per i MMG relativamente alla tematica della cancerogenesi occupazionale e più in generale sulle mo-

dalità di ricostruzione della storia lavorativa dei singoli pazienti. Tale dato è supportato dalle dimensioni del problema degli ex-esposti per i quali i MMG costituiscono l'interfaccia privilegiata per la gestione di qualsiasi programma preventivo.

Bibliografia

- 1) Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66(6): 1191-308.
- 2) Boffetta P, Kogevinas M (eds) Occupational Cancer in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Suppl 2): 2-227.
- 3) Merler E, Vienis P, Alaique D, Militi L. Occupational cancer in Italy. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Suppl 2): 259-71.
- 4) Boffetta P, Kogevinas M. Introduction: epidemiologic research and prevention of occupational cancer in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Suppl 2): 229-31.
- 5) ISTAT. *Annuario Statistico Italiano* 2004, Cap. 3 Sanità e Salute.
- 6) Mirabelli D. Stima del numero di lavoratori esposti a cancerogeni in Italia, nel contesto dello studio europeo CAREX. *Epid Prev* 1999; 23(4): 346-359.
- 7) Mirabelli D, Kauppinen T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health*; 2005; 11(1): 53-63.
- 8) Marinaccio A, Nesti M, Regional Operational Centers. Analysis of survival of mesothelioma cases in the Italian Register (ReNaM). *Eur J Cancer* 2003; 39(9): 1290-5.
- 9) Nesti M, Marinaccio A, Chellini E. Malignant mesothelioma in Italy, 1997. *Am J Ind Med* 2004; 45(1): 55-62.
- 10) Nesti M, Marinaccio A, Chellini E. Surveillance of malignant mesothelioma cases and definition of asbestos exposure: 1997 ReNaM data. *Epid Prev* 2003; 27(3): 147-53.
- 11) Nesti M, Adamoli F, Ammirabile F, Ascoli V, Barbieri PG, Cacciari V, et al. Linee Guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei centri operativi regionali. Monografia ISPESL, 2001.
- 12) Tossavainen A. International expert meeting on new advances in the radiology and screening of asbestos-related diseases. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26(5): 449-54.
- 13) Iavicoli S, Persechino B, Chianese C, Marinaccio A, Rondinone B, Abbritti G, et al. Indagine conoscitiva sul fabbisogno formativo in medicina del lavoro in Italia. *G Ital Med Lav Erg* 2004; 26: 12-18.

Richiesta estratti: Dr. Sergio Iavicoli, *ISPESL - Istituto Superiore per la Prevenzione E la Sicurezza del Lavoro, Dipartimento di Medicina del Lavoro, Via Fontana Candida 1, 00040, Monteporzio Catone, Roma, tel. 06/94181204-407, fax 06/94181556, e-mail seriov@iol.it*

D. Cavallo¹, C.L. Ursini¹, A. Frattini², B. Perniconi¹, A. Ciervo¹, R. Maiello¹, S. Iavicoli¹

Studio degli effetti genotossici ed ossidativi indotti dall'esposizione ad IPA in lavoratori addetti alla pavimentazione stradale

¹ Dipartimento di Medicina del Lavoro - ISPESL Monteporzio Catone (RM)

² ASL RMG - Guidonia (RM)

RIASSUNTO

I lavoratori operanti nel settore della pavimentazione stradale sono esposti durante la preparazione dei conglomerati bituminosi e la stesura dell'asfalto sul manto stradale a diversi IPA contenuti nei fumi d'asfalto. Lo scopo del nostro studio è stato valutare gli effetti precoci di tipo genotossico ed ossidativo in 19 lavoratori addetti alla pavimentazione stradale e 22 controlli. In particolare è stata valutata la frequenza di scambi tra cromatidi fratelli (SCE) come indice di danno genotossico. Abbiamo inoltre valutato il danno ossidativo al DNA mediante comet test modificato con l'uso dell'enzima Fpg su linfociti calcolando i valori medi di tail moment da cellule trattate con l'enzima (TMenz) e da cellule non trattate con l'enzima (TM). Per ciascun soggetto un valore del rapporto TMenz/TM superiore a 2 è stato usato per indicare la presenza di danno ossidativo al DNA. Il danno al DNA è stato valutato anche analizzando la percentuale di comete sul totale delle cellule. I risultati non hanno evidenziato differenze significative nella frequenza di SCE tra esposti e controlli, mentre il comet test ha evidenziato la presenza di danno ossidativo al DNA nel 37% dei soggetti esposti rispetto ad un'assenza di danno nei controlli. Anche la percentuale di comete era significativamente più elevata negli esposti rispetto ai controlli. I risultati ottenuti mostrano l'elevata sensibilità del comet test nella valutazione degli effetti genotossici ed ossidativi precoci indotti da miscele complesse di IPA a basse dosi e suggeriscono l'utilizzo di questo bioindicatore di effetto precoce per la caratterizzazione, prevenzione e gestione del rischio da esposizione occupazionale a miscele di sostanze potenzialmente cancerogene.

Parole chiave: idrocarburi policiclici aromatici, effetti genotossici ed ossidativi, esposizione occupazionale, lavoratori addetti alla pavimentazione stradale.

ABSTRACT

[Study of genotoxic and oxidative effects induced by PAH exposure in paving workers]

Paving workers are exposed during road paving to several PAHs contained in asphalt fumes. We aimed to evaluate early genotoxic and oxidative effects in 19 paving workers and 22 controls. We analysed sister chromatide exchange (SCE) frequency as marker of genotoxicity. Moreover we assessed oxidative DNA damage by Fpg-modified comet assay on lymphocytes calculating tail moment values from fpg-enzyme treated cells (TMenz) and from untreated cells (TM). For each subject the TMenz/TM ratio higher than 2,0 was used to indicate the presence of oxidative damage. We also evaluated DNA damage analysing comet percentage. SCE analysis didn't show any difference between exposed and control groups. We found oxidative DNA damage in 37% of exposed in respect to the absence in controls. Comet percentage was significantly higher in the exposed than in controls. The results demonstrate the high sensitivity of comet assay to assess early oxidative effects induced by exposure to PAH mixtures at low doses and suggest the use of this biomarker in the characterization, prevention and management of risk induced by occupational exposure to mixtures of potentially carcinogenic substances.

Key words: polycyclic aromatic hydrocarbons, genotoxic and oxidative effects, occupational exposure, paving workers.

Introduzione

L'esposizione professionale dei lavoratori operanti nel settore della pavimentazione stradale è ancora poco caratterizzata. Tale categoria di lavoratori comprende personale che svolge diverse mansioni con attività che vanno dalla preparazione dei conglomerati bituminosi alla stesura dell'asfalto sul manto stradale. Queste attività espongono cronicamente sia per inalazione che per contaminazione della cute i lavoratori ad IPA e loro derivati oltre che a composti eterociclici contenenti zolfo, azoto e ossigeno presenti in elevate quantità nei fumi di asfalto. Sebbene i livelli di esposizione a questi fumi sono generalmente bassi, potrebbero comunque essere associati con effetti a lungo termine in seguito ad esposizione cronica. Per molti IPA presenti nei fumi di asfalto è stata dimostrata una cancerogenicità certa, soprattutto per quanto riguarda i composti con un numero di anelli aromatici superiore a 4. Diversi studi epidemiologici hanno indicato una possibile associazione tra un eccesso di rischio di cancro a livello di diversi organi quali polmone, stomaco, vescica, sangue e pelle, ed esposizione a fumi di asfalto particolarmente in lavoratori addetti alla impermeabilizzazione dei tetti più che agli addetti alla pavimentazione stradale (1). Alcuni studi su lavoratori addetti alla pavimentazione stradale, evidenziano la presenza di malattie respiratorie e una possibile associazione tra rischio di cancro al polmone ed esposizione a fumi di asfalto (2-5). Inoltre diversi studi sperimentali in vitro ed in vivo su animali hanno mostrato effetti genotossici per questo tipo di esposizione (6, 7). Gli studi disponibili su lavoratori addetti alla pavimentazione stradale riportano risultati contrastanti. In particolare, un studio effettuato in Turchia ha dimostrato un aumento della frequenza di scambi tra cromatidi fratelli (SCE) e di micronuclei (8), uno studio tedesco ha evidenziato un leggero incremento di rotture al DNA, mentre uno studio svedese ha riportato l'assenza di induzione di SCE e micronuclei (9). Presumibilmente tali risultati sono da mettere in relazione anche alla notevole variabilità delle condizioni espositive che caratterizzano questo tipo particolare di attività lavorativa influenzate da diversi fattori ambientali inclusi quelli climatici e meteorologici. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare gli effetti precoci di tipo genotossico ed ossidativo indotti da fumi di asfalto in lavoratori ad-

detti alla preparazione ed alla stesura dei conglomerati bituminosi mediante valutazione della frequenza di SCE, che sono indotti rapidamente da agenti chimici genotossici, e comet test modificato con l'uso di Fpg una metodica altamente sensibile e rapida che consente di evidenziare precocemente un danno ossidativo al DNA ancora riparabile. Tali risultati potranno contribuire a chiarire i meccanismi d'azione del fumo d'asfalto, una miscela complessa di sostanze potenzialmente cancerogene, i cui effetti non sono ancora stati adeguatamente individuati. Inoltre lo studio contribuirà all'identificazione di bioindicatori di effetto precoce nell'esposizione occupazionale a miscele complesse di IPA a basse dosi che potranno essere utilizzati ai fini della prevenzione e gestione dei rischi per la salute.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato eseguito su 19 addetti alla pavimentazione stradale (9 fumatori e 10 non fumatori) di età media 39 anni e con anzianità lavorativa media nella specifica mansione di 11 anni e su un gruppo di 22 controlli opportunamente selezionato per età e abitudini al fumo (età media 41 anni, 11 fumatori e 11 non fumatori). A ciascun soggetto è stato chiesto il consenso informato e somministrato un questionario conoscitivo-anamnestico.

Per ciascun soggetto è stato eseguito il test SCE su linfociti da sangue periferico stimolati con fitoemoagglutinina e coltivati per 72 ore in presenza di BrdUr. Le cellule sono state bloccate in metafase mediante trattamento con Colcemide (0,2 µg/ml) per 2 ore, quindi sono state trattate con ipotonica (KCl 0,75 M) e fissate in metanolo/acido acetico 1:3.

Si è quindi eseguita la colorazione Hoechst più Giemsa che colora differenzialmente i 2 cromatidi di ciascun cromosoma. I cromosomi in cui sono avvenuti scambi tra i due cromatidi appaiono quindi con alternanza di tratti chiari e scuri. Si è valutata mediante lettura al microscopio ottico la frequenza di SCE in almeno 50 metafasi per ciascun soggetto. Inoltre, è stato valutato il danno ossidativo al DNA mediante test della cometa modificato con l'uso dell'enzima formamidopirimidindiglicosilasi (Fpg) su linfociti periferici (12). Tale test prevede per ciascun caso la preparazione di 2 vetrini su cui viene stratificato l'agarosio con-

tenente i linfociti separati da sangue periferico. Dopo il trattamento con soluzione di lisi (2.5 M NaCl, 100 mM Na₂EDTA, 10 mM Tris con 1% Triton X-100 e 10% DMSO aggiunti al momento) per 1 ora al buio, uno dei due vetrini viene incubato con l'enzima Fpg (1 µg/ml) in soluzione tampone (50 mM Na₃PO₄, 10 mM EDTA, 100 mM NaCl, pH 7.5), l'altro con il solo tampone per 30 min a 37°C. I vetrini vengono quindi lasciati in tampone alcalino (1 mM Na₂EDTA and 300 mM NaOH, pH 13) per 40 min e sottoposti a corsa elettroforetica a 25V e 300mA per 30 min, colorati con bromuro di etidio ed analizzati tramite microscopio a fluorescenza. I nuclei delle cellule con danno al DNA appaiono come comete la cui percentuale è stata calcolata analizzando un totale di 1000 cellule. Per ciascun vetrino sono state acquisite 50 comete scelte random ed è stato determinato mediante uno specifico software (Delta Sistemi, Roma) il valore di Tail moment (dato dal prodotto dell'intensità di fluorescenza per la lunghezza della coda della cometa) sia sulle comete da cellule trattate con l'enzima (TMenz), sia su quelle da cellule non trattate con Fpg (TM). Tali parametri indicano rispettivamente un danno ossidativo (TMenz) o non ossidativo (TM) al DNA. Per ciascun soggetto è stata definita la presenza o meno di danno ossidativo al DNA in base al valore del rapporto tra TMenz e TM, se tale rapporto era >2 il soggetto era definito con presenza di danno ossidativo.

Risultati

I risultati non hanno evidenziato differenze tra esposti e controlli relativamente agli scambi tra cromatidi fratelli. Mentre il comet test ha mostrato un significativo incremento del tail moment delle comete ottenute dai linfociti trattati con l'enzima Fpg (TMenz), specifico per le basi ossidate, rispetto ai controlli ($p < 0.001$). In base al valore del rapporto tra TMenz e TM è stato evidenziato nel gruppo degli esposti il 37% di casi con danno ossidativo al DNA rispetto all'assenza di casi con danno nei controlli. L'analisi della percentuale di comete ha mostrato un incremento statisticamente significativo negli esposti rispetto ai controlli sia nel caso dei linfociti trattati con Fpg che di quelli non trattati con l'enzima (Tabella I).

Tabella I. Danno al DNA valutato mediante Fpg comet test e frequenza di SCE su linfociti di esposti e controlli

Gruppo	Comet test					SCE
	% comete da cellule senza trattamento enzimatico	TM valore medio	% comete da cellule con trattamento enzimatico	TMenz valore medio	Presenza di danno ossidativo (%)	n. SCE/50 metafasi
Esposti (n=19)	36.3*	22.7	39.6*	39.0*	7/19 (37%)	4.1
Controlli (n=22)	9.4	19.5	11.5	28.8	0/22 (0%)	4.0

* $P < 0.001$

Discussione

I risultati ottenuti mostrano l'assenza di induzione di danno genotossico valutato mediante analisi degli SCE nei soggetti esposti confermando i risultati riportati da Jarvholm et al. nel 1999 (9) in uno studio su addetti alla pavimentazione stradale. Il nostro studio evidenzia invece la presenza di danno ossidativo al DNA che potrebbe essere, per questo tipo di esposizione, il primo evento di danno al DNA ancora riparabile valutato tramite Fpg comet test. Tali risultati confermano l'elevata sensibilità di tale metodica nell'evidenziare il danno precoce al DNA anche per esposizione a basse dosi.

In conclusione il nostro studio, anche se effettuato su un numero limitato di soggetti, mostra gli effetti precoci dell'esposizione al fumo d'asfalto, miscela complessa di sostanze molte delle quali potenzialmente cancerogene ed il cui effetto complessivo non è ancora stato accertato, e contribuisce a chiarirne il meccanismo d'azione. In particolare tale studio mette in evidenza per questo tipo di esposizione un danno precoce di tipo ossidativo al DNA suggerendo quale primo effetto dell'esposizione cronica a basse dosi di IPA, l'induzione di specie reattive dell'ossigeno il cui ruolo nel processo di cancerogenesi da IPA è stato già ipotizzato (7,11,12).

Inoltre evidenzia come il comet test modificato con Fpg possa contribuire all'identificazione di indicatori di effetto precoce in lavoratori esposti a miscele complesse di IPA fornendo utili indicazioni in termini di caratterizzazione, prevenzione e gestione del rischio nell'esposizione occupazionale a miscele di sostanze potenzialmente cancerogene.

Bibliografia

- 1) Partanen T, Boffetta P. Cancer risk in asphalt workers and roofers: review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1994; 26: 721-740.
- 2) Partanen TJ, Boffetta P, Heikkilä PR, Frenzel-Beyme RR, Heederik D, Hours M, Jarvholm BG, Kauppinen TP, Kromhout H, Langard S et al. Cancer risk for European asphalt workers. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21(4): 252-258.
- 3) Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 444-472.
- 4) Hansen ES. Cancer incidence in an occupational cohort exposed to bitumen fumes. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 101-105.
- 5) Hansen SE. Mortality of mastic asphalt work. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 20-24.
- 6) Qian HW, Ong T, Whong WZ. Induction of micronuclei in cultured mammalian cells by fume condensates of roofing asphalt. *Am J Ind Med* 1996; 29: 554-559.
- 7) Zhao HW, Yin XJ, Frazer D et al. Effects of paving asphalt fume exposure on genotoxic and mutagenic activities in the rat lung. *Mutat Res* 2004; 557: 137-149.
- 8) Burgaz S, Erdem O, Karahalil B, Karakaya AE. Cytogenetic biomonitoring of workers exposed to bitumen fumes. *Mutat Res* 1998; 419: 123-130.
- 9) Jarvholm B, Nordstrom G, Hogstedt B et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and genotoxic effects on non smoking Swedish road pavement workers. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25: 131-136.
- 10) Collins AR, Duthie J, Dobson VL. Direct enzymic detection of endogenous oxidative base damage in human lymphocyte DNA. *Carcinogenesis* 1999; 14(9): 1733-1735.
- 11) Takano H, Yanagisawa R, Ichinose T, Sadakane K, Inoue K, Yoshida S, Takeda K, Yoshino S, Yoshikawa T, Morita M. Lung expression of cytochrome P450 1A1 as a possible biomarker of exposure to diesel exhaust particles. *Arch Toxicol* 2002; 76: 146-151.
- 12) Kumagai Y, Arimoto T, Shinyashiki M, Shimojo N, Nakai Y, Yoshikawa T, Sagai M. Generation of reactive oxygen species during interaction of diesel exhaust particle components with NADPH-cytochrome P450 reductase and involvement of the bioactivation in the DNA damage. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 479-487.

Richiesta estratti: *Dr.ssa Delia Cavallo, ISPESL-Dipartimento di Medicina del Lavoro, Via Fontana Candida 1, 00040 Monteporzio Catone, Roma, tel. 06-94181409, fax 06-94181410, e-mail delia.cavallo@ispesl.it*

F. Cavariani¹, A.P. Carneiro³, R. Leonori², L. Bedini¹, A. Quercia², F. Forastiere³

Esposizione a silice cristallina nel comparto ceramico di Civita Castellana (Viterbo) ed evidenze radiologiche e spirometriche di danno polmonare

¹ U.O. Laboratorio di Igiene Industriale, e

² U.O.C. Servizio Prevenzione Luoghi Lavoro, Dipartimento di Prevenzione, ASL Viterbo

³ Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma E, Roma

RIASSUNTO

Dagli inizi degli anni '90 la Asl di Viterbo ha avviato un progetto di sorveglianza sanitaria dei lavoratori del comparto ceramico con effettuazione di prove spirometriche e lettura di radiografie del torace degli addetti esposti a silice cristallina. Tali dati sono stati messi in correlazione con la nostra serie storica di dati di esposizione composta da circa 2000 campionamenti a partire dalla quale, con un apposito algoritmo, sono stati stimati le esposizioni anche degli anni precedenti al 1970. Sono stati studiati 808 soggetti con dati completi di radiografia con una prevalenza di quadri 1/0 e 1/1+ del 3.0% (24 soggetti) e 4.1% (33 soggetti), rispettivamente. Sono stati anche identificati 68 soggetti (pari all'8.4%) con un quadro radiografico borderline (pari a 0/1). Dopo aggiustamento per età, il rischio di quadri radiologici 1/0 e 1/1 aumentava con il livello di esposizione cumulativa e risultava nettamente un danno ventilatorio correlabile alla dose cumulata.

Parole chiave: industria ceramica, silice cristallina respirabile, indice di dose cumulata (CEI), spirometria, radiografia del torace.

ABSTRACT

[Silica in ceramic industry: exposition and pulmonary diseases] Since 1990, a cohort survey has been carried out among workers employed in pottery workers by the Local Health Unit of Viterbo, Latium (Italy). Cumulative exposure to silica containing dust has been assessed for 808 workers, who were also screened with a questionnaire on respiratory symptoms, chest radiography and lung function tests. The prevalence of small opacities 1/0 and 1/1+ was 3.0% and 4.1% respectively and the prevalence increased with the cumulative exposure. A close relationship has been found between silica dose and decrease in lung function.

Key words: ceramic industry, respirable crystalline silica, Cumulative Exposure Index (CEI), lung function tests, chest X-rays.

Introduzione

Nel territorio di Civita Castellana, l'antica Falerii Veteres, la lavorazione della ceramica ha origini antichissime, che risalgono a circa 3000 anni fa, ad opera di una popolazione pre-etrusca, i Falisci. Tale tradizione venne portata avanti nel tempo con varie attività artigianali, fino a passare ad una produzione in serie che la fece diventare un centro di importanza nazionale, tanto da far risultare in tale territorio, già nel censimento del 1904, 181 operai addetti all'industria. Alla fine della seconda guerra mondiale vengono però apportate quelle modifiche che avvicinano la produzione a quella odierna, portando nel 1956 il numero di addetti a 1000, con 27 aziende attive. La produzione industriale di ceramica a tutt'oggi rappresenta la principale attività del comprensorio di Civita Castellana e, nonostante la grave crisi che ha colpito il settore delle stoviglie, impiegava al 2004 circa 3800 addetti.

Il rischio di silicosi (1, 2), di tumore polmonare (3, 4) e di insufficienza renale (5) tra i lavoratori esposti a silice cristallina durante gli anni '50-'70 è stato ben documentato (6). Lo studio che viene presentato ha inteso valutare il rischio di danno polmonare tra i lavoratori dei sanitari di Civita Castellana alla fine degli anni '90, con lo scopo di mettere in luce effetti respiratori da esposizioni avvenute in anni più recenti.

Metodi

Alla metà degli anni '90 erano addetti alla ceramica 3762 lavoratori di sesso maschile, in gran parte impiegati nel settore dei sanitari (59%).

In tale periodo è stato avviato un progetto di sorveglianza ambientale e sanitaria sulla popolazione lavorativa allo scopo di attivare efficaci azioni di prevenzione, valutare epidemiologicamente gli effetti sanitari, vigilare sulla corretta applicazione delle norme di sicurezza nei luoghi di lavoro e sulla qualità degli accertamenti sanitari periodici previsti dalla legge.

È stato creato quindi un archivio informatico nel quale poter inserire i dati relativi alle condizioni sanitarie ed ambientali dei lavoratori che lavorano o hanno lavorato in ceramica, ed in particolare:

- dati anagrafici
- anamnesi lavorativa
- livelli di esposizione a silice attuali e passati,
- dati sulle prove di funzionalità respiratoria (PFR),
- referto radiografico (RX torace).

Per gestire ed elaborare i dati è stata messa punto una procedura (7), denominata "ESPOSTP", un software applicativo operante in ambiente Microsoft Windows sviluppato in linguaggio Visual Basic 5.0 che sfrutta le funzioni ODBC per gestire gli archivi direttamente in formato Dbase IV.

La realizzazione di questo applicativo permette di attribuire la dose cumulata (CEI-Cumulative Exposure Index, espresso come $\text{mg} \cdot \text{year} / \text{m}^3$) di silice respirabile nei lavoratori esposti durante la loro storia lavorativa sulla base di un modello di attribuzione dell'esposizione basato sulla serie storica di dati in possesso del Laboratorio di Igiene Industriale. La stima del CEI è determinata dalla sommatoria dell'esposizione media stimata a silice nel periodo lavorativo per il compito specifico svolto in azienda, moltiplicato per la durata in anni, attribuendo alcuni fattori correttivi legati all'epoca di esposizione (nella quale il livello tecnologico del ciclo produttivo è causa del maggiore livello di esposizione) e alla classe di rischio dell'azienda definita sulla base di una stima della situazione igienico-ambientale globale, delle dimensioni dell'azienda e della sua automazione.

Per ogni azienda del comprensorio, per ogni mansione e per ogni periodo di calendario a partire dal 1970, è stata stimata la concentrazione di silice respirabile sulla base di circa 2000 campionamenti (8).

I dati sanitari raccolti provengono, per quel che riguarda le prove spirometriche, da accertamenti effettuati presso il nostro servizio o direttamente in azienda da nostri operatori adeguatamente formati.

Per l'effettuazione è stato utilizzato uno spirometro ad acqua con campana leggera senza contrappeso, con software di gestione Baires (Biomedin S.r.l., Padova) rispondente alla normativa europea ed americana (9). I valori teorici di riferimento utilizzati sono i CECA 71 (10).

Prima della prova veniva somministrato al soggetto un questionario CECA modificato sull'apparato respiratorio.

Per ogni soggetto sono state effettuate sempre almeno due misure corrette di capacità vitale lenta e tre prove di capacità vitale forzata corrette. Per l'interpretazione delle prove di funzionalità respiratoria ci si è attenuti alla proposta di graduazione dei deficit ventilatori riportata dall'American Thoracic Society (11).

Per quel che riguarda le radiografie, sono state effettuate in parte presso strutture private e in parte presso il servizio di Radiologia di Civita Castellana.

Questo Servizio ha utilizzato per gli esami una attrezzatura dedicata (Thoramat, Siemens), che permette l'esecuzione di radiogrammi del torace con una distanza fuoco film di 200 cm, utilizzando un fuoco piccolo e con una tecnica ad alto kilovoltaggio. Le radiografie (effettuate in postero-anteriore e in latero-laterale) sono state lette in triplo cieco da medici in possesso della qualifica di "B reader" (12), di cui due specialisti in radiologia e uno in medicina del lavoro. I radiogrammi sono stati classificati secondo il modello ILO-BIT utilizzando come confronto il

set di radiogrammi standard della classificazione ILO-BIT (13). Per valutare la buona qualità dei radiogrammi del torace effettuati presso le altre strutture è stata utilizzata una griglia valutativa specifica e solo le radiografie considerate sufficienti sono state inserite nella banca dati (14).

Per ogni lavoratore, è stata stimata (in "cieco" rispetto agli esiti in studio) l'esposizione cumulativa (CEI) a silice cristallina combinando i dati stimati di concentrazione con la storia lavorativa.

L'analisi dei dati è stata effettuata calcolando la prevalenza di lesioni silicotiche (1/0, 1/1+); la misura di associazione è rappresentata dall'Odds Ratio (OR) con limiti di confidenza al 95% (CI) derivanti da regressione logistica. I dati funzionali respiratori sono stati analizzati in modelli di regressione lineare, tenendo conto dell'età, dei dati antropometrici, e dell'abitudine al fumo in pacchetti anno.

Risultati

Sono stati esaminati 808 soggetti con esposizione pregressa a silice e con dati completi della radiografia del torace. Il campione è rappresentativo delle aziende esaminate. Per 571 soggetti erano anche disponibili i dati della prova spirometrica. L'età media dei soggetti alla radiografia era di 36 anni (range 17-64). Il 72% aveva fumato sigarette con una media di 17 anni di fumo (0 - 48). La durata media di esposizione a silice era di 12 anni (0 - 41), con una stima del CEI pari a $3.2 \text{ mg} \cdot \text{year} / \text{m}^3$ in media (0.1 - 118). La prevalenza di quadri 1/0 e 1/1+ era del 3.0% (24 soggetti) e 4.1% (33 soggetti), rispettivamente (Tabella I). Sono stati anche identificati 68 soggetti (8.4%) con un quadro radiografico borderline (pari a 0/1). L'analisi statistica delle variabili considerate, effettuata tramite modelli di regressione logistica, dopo aggiustamento per età, ha evidenziato il rischio di insorgenza di pneumoconiosi con quadri radiologici 1/0 e 1/1 aumentava con il livello di esposizione cumulativa a partire da un CEI di $0.67 \text{ mg} \cdot \text{year} / \text{m}^3$ (Figura 1). L'OR per il quintile più alto di CEI (verso i due quintili più bassi) era pari 8.9 (CI = 1.9 - 40) e a 17.0 (CI = 2 - 132) per 1/0 e 1/1+, rispettivamente. Dopo aggiustamento per età, antropometria e abitudine al fumo, il quadro di silicosi 1/0 era associato con un decremento del FEV1 di 137 ml (-366; 91), il quadro 1/1 con un decremento di 219 ml (-441; 4), e ogni unità di CEI (indipendentemente dal quadro di silicosi) con un decremento di 4 ml (-8; -2).

Tabella I. Distribuzione cumulativa della profusione negli 808 RX torace esaminati

Profusione	Frequenza	%	% Cumulata
00	683	84.5	84.5
01	68	8.4	92.9
10	24	3.0	95.9
11	22	2.7	98.6
12	7	0.9	99.5
21	2	0.2	99.8
22	2	0.2	100
Totale	808	100	

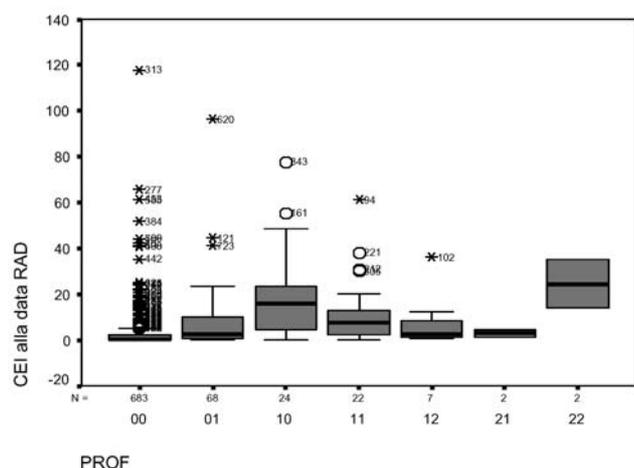


Figura 1. Relazione tra Cumulative Exposure Index (CEI) e Profusione (PROF) delle radiografie toraciche (RAD)

Discussione

Il rischio di silicosi per i lavoratori esposti a polveri contenenti silice cristallina in numerose attività produttive è riconosciuto da almeno un secolo soprattutto nelle manifestazioni cliniche più gravi e rapidamente evolutive quali la silicosi acuta e la silicosi massiva che risultano oggi, in occidente, relativamente rare. Al contrario l'importanza della fase iniziale della silicosi semplice, è stata per lunghi anni sottovalutata e spesso non riconosciuta, anche per la difficoltà di effettuare una diagnosi precoce. Le indagini radiologiche, infatti, anche condotte in modo standardizzato con le tecniche e le modalità di lettura dell'International Labour Office, hanno una sensibilità ridotta nel riconoscere le forme iniziali pur avendo una specificità in genere elevata. Deve invece oggi essere riconosciuto che la silicosi semplice, anche allo stadio iniziale, rappresenta comunque uno stato di malattia che comporta un elevato rischio di progressione e di gravi complicanze (*tumore polmonare, malattia autoimmune*) (15).

I livelli di polverosità che anche oggi si rilevano in molte attività industriali non garantiscono dal rischio di insorgenza di silicosi. L'OSHA negli Stati Uniti ha per lunghi anni adottato il limite di 0.1 mg/m³ di silice cristallina per otto ore lavorative. Sulla base di studi condotti in vari paesi è stato possibile stimare che un lavoratore esposto per 20 anni a tali concentrazioni ha una probabilità del 5-10% di sviluppare la silicosi. Il rischio raggiunge il 50-60% per esposizioni della durata di 40 anni (16). Con il limite attualmente consigliato, pari a 0.05 mg/m³, ci sarebbe ancora un rischio importante di silicosi per i lavoratori pari a 10-20% per esposizioni della durata di 40 anni (17). Tali stime di rischio sono state sostanzialmente confermate in uno studio di coorte condotto nel comparto della ceramica di Civita Castellana nel Lazio (1) e sono confermate dai risultati di quest'indagine.

L'esposizione di lungo termine a silice cristallina è associata alla comparsa di quadri di silicosi, in particolare

nella produzione di manufatti igienico-sanitari in ceramica, le forme iniziali sono relativamente frequenti e sono associate con un iniziale danno polmonare. A prescindere dal danno funzionale ventilatorio attribuibile alla silicosi per sé, il presente studio dimostra un decremento della funzione polmonare attribuibile all'esposizione a silice.

In sintesi, l'esposizione a silice libera alle concentrazioni che attualmente si registrano in alcuni ambienti di lavoro, si associa a forme patologiche polmonari e ad un danno ventilatorio.

La constatazione dell'insorgenza di patologie dovute a silice cristallina anche a bassi livelli di esposizione deve spingere a misurarsi con le molte difficoltà legate, e, alle rilevazioni ambientali di valori sempre più prossimi ai limiti di rivelabilità degli strumenti, e, alla bassa sensibilità delle usuali tecniche diagnostiche.

Bibliografia

- 1) Cavariani F, Di Pietro A, Miceli M, Forestiere F, Biggeri A, Scavalli P, Petti A, Borgia P. Incidence of silicosis among ceramic workers in central Italy. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21 Suppl. 2: 58-62.
- 2) Forastiere F, Goldsmith DF, Sperati A, Rapiti E, Miceli M, Cavariani F, Perucci CA. Silicosis and lung function decrements among female ceramic workers in Italy. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (9): 851-6.
- 3) Forastiere F, Lagorio S, Cavariani F, Michelozzi P, Arcà M, Borgia P, Perucci CA, Axelson O. Silica, silicosis and lung cancer among ceramic workers: a case referent study. *Am J Ind Med* 1986; 10: 363-370.
- 4) Forastiere F, Lagorio S., Michelozzi P, Perucci CA, Axelson O. Mortality pattern of silicotics in the Latium Region. *Br J Ind Med* 1989; 46: 877-80.
- 5) Rapiti E, Sperati A, Miceli M, Forastiere F, Di Lallo D, Cavariani F, Goldsmith DF. End-stage renal disease among silica-exposed ceramic workers. *Occup Environ Med* 1999; 56: 559-561.
- 6) Cavariani F, Borgia P. Risultati di un'indagine su lavoratori dell'industria ceramica di Civita Castellana, Atti 43° Congresso Nazionale della SIMLII, Parma, Monduzzi Editore, Bologna, 1980, pp 199-208.
- 7) Cavariani F, Bedini L, De Rossi M. Esposti: a tool for managing and environment in a silica dust exposed population, 3rd International Symposium on Silica, Silicosis, Cancer and other Diseases, S.Margherita Ligure. *La Medicina del Lavoro* 2002; 93: Suppl. S54.
- 8) Cattani G, Cavariani F, Marconi A, Quercia A. Valutazione dell'esposizione a silice cristallina nel comprensorio ceramico di Civita Castellana. Atti del 18° Congresso Nazionale AIDII. Trento, PI.ME. Press, 2000; 4: 242-246.
- 9) ATS statements. *Am Rev Resp Dis* 1978; 119: 831.
- 10) American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. 1991; 144: 1202-1218.
- 11) American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
- 12) Wagner GR, Attfield MD, Kennedy RD, Parker JE. The NIOSH B Reader Certification Program, *JOM* 1992; 34, 9: 879-884.
- 13) International Labour Office. Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Geneva, ILO Ed. 2000.
- 14) Manzari G, Valenti E, D'Epifanio F, Cardona E, Quercia A. Controllo di qualità tecnica sui radiogrammi del torace effettuati per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti al rischio di pneumoconiosi: proposta di un metodo di screening qualitativo. *Med Lav* 2003; 94(2):242-9.
- 15) Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Env Health Perspect* 1999; 197 Suppl. 5: 793-802.
- 16) Finkelstein M. Silica, Silicosis, and Lung Cancer: a Risk Assessment. *Am J Ind Med* 2000; 38: 8-18.
- 17) Greaves IA. Not-so-simple silicosis: a case for public health action. *Am J Ind Med* 2000; 37 (3): 245-251.

P.E. Cirila¹, I. Martinotti¹, E. Zito², E. Prandi³, M. Buratti⁴, O. Longhi¹, S. Fustinoni⁴, D. Cavallo⁵, E. Ariano², S. Cantoni³, V. Foà^{1,4}

Valutazione dell'esposizione a composti organici aromatici e IPA nelle opere di asfaltatura: i risultati dello Studio PPTP-POPA

¹ Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Medicina del Lavoro, Milano

² ASL della Provincia di Lodi, Dipartimento di Prevenzione, Servizio PSAL, Lodi

³ ASL della Città di Milano, Dipartimento di Prevenzione, Servizio PSAL, Milano

⁴ Fondazione Ospedale Maggiore "Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena" I.R.C.C.S., Dipartimento di Medicina del Lavoro, Milano

⁵ Università dell'Insubria, Scienze Chimiche ed Ambientali, Como

RIASSUNTO

L'asfalto è una miscela di materiali inerti e di bitume, i cui fumi contengono circa l'1% di Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA), alcuni dei quali cancerogeni noti. Nello Studio PPTP-POPA della Regione Lombardia sono stati indagati un gruppo di 100 addetti alle opere di asfaltatura (esposti a fumi di bitume e fumi diesel) ed un gruppo di 47 addetti al movimento terra (esposti solamente a fumi diesel), per valutare l'esposizione ad IPA mediante monitoraggio ambientale (16 IPA ritenuti di maggiore importanza dall'agenzia americana per la protezione dell'ambiente, EPA) e biologico (escrezione di 1-idrossipirene urinario). I livelli espositivi misurati durante il lavoro non sono superiori a quelli riscontrabili in vigili urbani di aree metropolitane. Poiché l'esposizione cutanea è stata indicata come uno dei maggiori responsabili della dose totale di IPA da fumi di bitume assorbita dagli asfaltatori, è stata valutata la contaminazione cutanea da composti organici aromatici e da IPA: infatti, ad ogni soggetto di entrambe i gruppi, durante il turno di lavoro, sono stati applicati 6 pads in differenti zone del corpo. I risultati indicano che la contaminazione cutanea negli addetti alla stesa di asfalto è maggiore degli addetti al movimento terra e che la dose rate cutanea è più rilevante quantitativamente di quella respiratoria, tuttavia considerando l'entità dell'assorbimento il rapporto si inverte.

Parole chiave: asfalto, bitume, IPA, composti organici aromatici, 1-idrossipirene, contaminazione cutanea, pads.

ABSTRACT

[Assessment of exposure to Organic Aromatic Compounds and PAH in asphalt industry: the PPTP-POPA Study results] Asphalt is a mixture of mineral matter and bitumen, its fumes contain about 1% of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH), some of which are carcinogens. In the PPTP-POPA Study of Lombardy Region, a group of 100 asphalt workers (exposed to bitumen fumes and diesel exhausts) and a group of 47 ground construction operators (exposed only to diesel exhausts) were investigated to assess PAH exposure in Italy, by means of environmental-air monitoring (the 16 most relevant, according to the American Environmental Protection Agency, EPA) and biological monitoring (urinary 1-hydroxypyrene excretion). Our results show that PAH exposure in these workers is not higher than that observed in traffic policemen working in urban areas. Since dermal exposure has been suggested as a major determinant of the total PAH dose absorbed by road pavers from bitumen fumes, we assessed skin contamination by organic aromatic compounds and by sixteen PAH: in both groups, six pads were applied to each subject in different parts of the body, during the workshift. The results show that the dermal contamination in road pavers is higher than in ground construction operators and that cutaneous dose rate is higher than respiratory dose rate, whereas the amount of absorption the ratio is inverted.

Key words: asphalt, bitumen, PAH, organic aromatic compounds, 1-hydroxypyrene, skin contamination, pads.

Introduzione

Nel ciclo tecnologico delle opere di asfaltatura, dalla produzione alla stesa su strade e marciapiedi, è possibile un'esposizione a composti organici di tipo prevalentemente idrocarburo. Di particolare interesse sono gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA), presenti nelle materie prime (asfalto, emulsione bituminosa) e nei fumi di scarico dei mezzi d'opera. Al di là di effetti irritanti su mucose e congiuntive evidenti per alte esposizioni, di rilievo tossicologico è il potenziale cancerogeno riconosciuto ad alcuni di essi.

Termini come "asfalto", "bitume" e "catrame" sono usati spesso indifferentemente anche in ambito professionale, mentre sottendono significati diversi. L'asfalto è una miscela di bitume (5-6%) e materiali inerti; il bitume è un materiale legante di origine naturale o un sottoprodotto della lavorazione del petrolio; il catrame, non utilizzato in Italia, deriva dalla lavorazione del carbone fossile e, pur avendo un aspetto simile al bitume, è del tutto diverso per composizione chimica. Infatti, i fumi provenienti da bitume contengono circa il 99% di composti alifatici e solo l'1% di composti aromatici, mentre quelli di catrame contengono circa il 90% di composti aromatici (1). La minore rilevanza tossicologica del bitume rispetto al catrame è attribuita proprio al minore contenuto in IPA. L'Unione Europea non ha assegnato né a bitume né ad asfalto alcuna classificazione di pericolosità o di cancerogenicità, né alcun obbligo di etichettatura, al contrario del catrame. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) e l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) inseriscono il bitume rispettivamente nel "gruppo 3 - non può essere classificato in merito alla cancerogenicità per l'uomo" e nel "gruppo A4 - non classificabile come cancerogeno per l'uomo". D'altro canto, un recente studio epidemiologico IARC, nel quale non si sono tenuti in considerazione fattori di confondimento quali l'abitudine a fumo di tabacco e la possibile esposizione a fumi di catrame, suggerisce un lieve incremento di rischio per tumore polmonare in lavoratori del settore (2).

Indagini condotte in vari settori sembrano indicare che l'assorbimento degli IPA nell'organismo possa avere luogo sia per via respiratoria sia per via cutanea (3-6).

La misura dell'esposizione cutanea potrebbe assumere quindi importanza per la stima del rischio nelle opere di asfaltatura, permettendo di quantificare l'estensione ed il grado di contaminazione dermica e di caratterizzare le diverse fonti di esposizione, nonché l'influenza dei diversi comportamenti dei lavoratori. Tuttavia, la mancanza di tecniche standardizzate e validate di campionamento, analisi e valutazione della fase tossicocinetica, insieme con la possibile distribuzione non omogenea della contaminazione cutanea rendono questo tipo di monitoraggio ancora poco diffuso e di difficile interpretazione.

Lo Studio PPTP-POPA della Regione Lombardia (Progetto Prevenzione Tumori Professionali - Progetto Operativo Protezione Asfaltatori) si è sviluppato nel corso degli anni 2003 e 2004 con lo scopo di valutare gli attuali livelli espositivi ad IPA nel comparto asfalti, mediante indagini di monitoraggio ambientale e biologico. In questo ambito è stata realizzata anche una valutazione dell'esposizione cutanea, applicando alla cute dei lavoratori dei sistemi di campionamento (pads) in grado di raccogliere passivamente i contaminanti aerodispersi (5, 6).

Materiali e Metodi

L'indagine si è svolta tra marzo e ottobre in zone prive di traffico veicolare. Tutti i lavoratori, informati su metodi e finalità dell'indagine, hanno espresso libero consenso a partecipare allo studio. Sono stati indagati 147 soggetti maschi con età media 40 anni (D.S. 10), dei quali 100 addetti alle opere di asfaltatura e 47 al movimento terra (gruppo di confronto). Ogni soggetto è stato sottoposto ad anamnesi ed intervista con ausilio di questionario per il controllo di fattori di confondimento (cibo, fumo di sigaretta). Il 50% presenta abitudine al fumo di tabacco (media di 18 sigarette al dì). Tutti i soggetti utilizzavano, come dispositivi di protezione individuale, tuta da lavoro ad alta visibilità, guanti e scarpe antinfortistiche.

Il monitoraggio dell'esposizione ambientale aerea è stato effettuato mediante campionatori personali attivi posizionati in zona respiratoria (durata di almeno 4 ore, flusso 2 l/min), con sistema a doppio corpo (membrana in PTFE e fiala con XAD2).

Per il monitoraggio biologico ogni soggetto ha fornito tre campioni di urina: il primo raccolto al mattino dopo due giornate di astensione dal lavoro

(baseline), gli altri due raccolti all'inizio ed alla fine del turno di lavoro durante il quale si è svolto il monitoraggio ambientale (dopo almeno due giornate di attività).

Per la misura della contaminazione cutanea sono state utilizzate membrane in polipropilene (pads; superficie di campionamento: 7 cm²). I pads, posizionati sulla cute in 6 regioni corporee (collo, petto, braccio, polso, inguine, caviglia), sono stati indossati per tutto il turno di lavoro in cui si è svolto il monitoraggio ambientale.

La determinazione della concentrazione dei 16 IPA ritenuti di maggiore rilevanza tossicologica dall'Environmental Protection Agency (EPA) e dell'1-idrossipirene urinario (1-HOP) è avvenuta mediante cromatografia liquida ad elevate prestazioni (HPLC) con rilevatore spettrofluorimetrico. Inoltre, per avere un parametro che consentisse di stimare la quantità di composti aromatici totali campionati, è stata misurata l'assorbanza a 254 nm degli eluati preparati per l'analisi HPLC.

L'esposizione cutanea complessiva (Dose Rate cutanea; ng/h o abs/h) è stata calcolata rapportando la quantità di sostanza trovata sul pad alla superficie della regione corporea corrispondente (7), considerando le caratteristiche antropometriche dell'uomo italiano medio (statura media 174,58 cm e peso medio 70 Kg) ed il tempo di campionamento. L'esposizione per via inalatoria (Dose Rate respiratoria; ng/h o abs/h) è stata calcolata considerando il volume respiratorio per attività moderata (30 l/min).

Risultati

I risultati del monitoraggio ambientale (Tabella I) indicano una modesta dispersione in aria degli IPA oggetto di indagine, con valori non dissimili da quelli del gruppo di confronto. Rispetto ai pochi valori limite esistenti (TRK tedeschi, MPC polacchi e norvegesi), le concentrazioni di

Tabella I. Esposizione inalatoria ad IPA: valori di concentrazione (ng/m³) mediani, 5° e 95° centile, limiti di detezione (LOD) del metodo

IPA	LOD	ASFALTATORI (n=100)			MOVIMENTO TERRA (n=47)		
		< LOD	Mediana (5° - 95° cent.)		< LOD	Mediana (5° - 95° cent.)	
Acenaftene	2	41 %	9	(* - 199)	100 %	*	(* - *)
Acenaftilene	165	100 %	*	(* - *)	100 %	*	(* - *)
Antracene	0,4	45 %	0,7	(* - 39,8)	64 %	*	(* - 1,8)
Benzo(a)antracene	0,08	72 %	*	(* - 3,71)	6 %	0,64	(* - 2,85)
Benzo(a)pirene	0,03	16 %	0,33	(* - 3,47)	3 %	0,61	(0,09 - 2,07)
Benzo(b)fluorantene	0,2	31 %	0,8	(* - 5,2)	18 %	0,9	(* - 2,2)
Benzo(k)fluorantene	0,03	26 %	0,14	(* - 1,76)	6 %	0,27	(* - 0,70)
Benzo(ghi)perilene	0,3	31 %	1,1	(* - 4,8)	39 %	0,8	(* - 1,8)
Crisene	0,08	67 %	*	(* - 1,64)	6 %	0,69	(* - 1,64)
Dibenzo(ah)antracene	0,07	52 %	*	(* - 1,13)	42 %	0,16	(* - 0,47)
Fenantrene	1,4	1 %	51,8	(10,8 - 360,7)	-	13,3	(4,1 - 38,4)
Fluorantene	0,4	30 %	2,8	(* - 37,8)	15 %	1,3	(* - 2,9)
Fluorene	0,2	4 %	33,6	(6,7 - 137,7)	9 %	8,6	(* - 47,5)
Indeno(1,2,3-cd)pirene	0,3	88 %	*	(* - 2,5)	45 %	0,6	(* - 1,8)
Naftalene	2	1 %	426	(155 - 1185)	-	371	(153 - 794)
Pirene	0,6	-	26,3	(4,3 - 182,4)	21 %	1,0	(* - 4,3)

* inferiore al limite di rivelabilità (LOD)

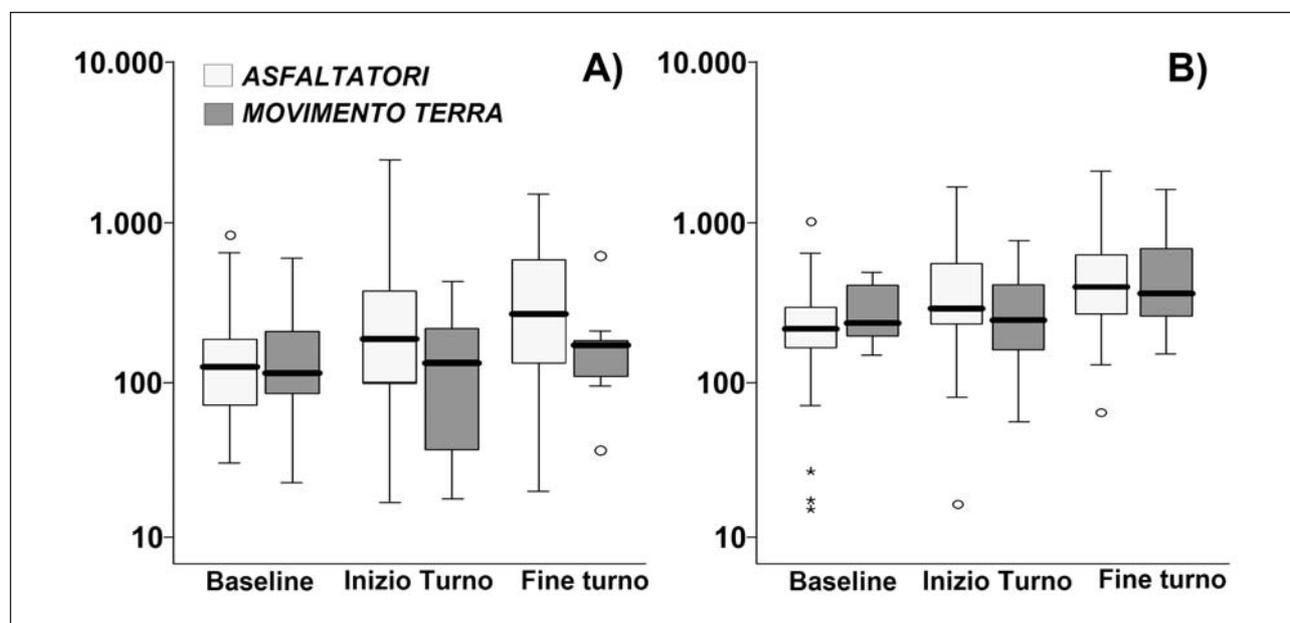


Figura 1. Monitoraggio biologico nei soggetti non fumatori (parte A) e fumatori (parte B): 1-Idrossipirene urinario (ng/g creatinina)

benzo(a)pirene, dibenzo(a,h)antracene e naftalene risultano mediamente inferiori di vari ordini di grandezza. Le concentrazioni di IPA altobollenti misurate, ed in particolare il benzo(a)pirene, sono comprese nel range riscontrabile in un'area metropolitana e paragonabili ai livelli espositivi rilevati in altri studi su lavoratori del comparto asfalto e su vigili urbani (8-11).

I risultati del monitoraggio biologico (Figura 1) mostrano negli asfaltatori, sia fumatori sia non fumatori, un andamento crescente di 1-HOP passando dal baseline a inizio turno ed a fine turno ($p < 0,01$ *t*-test per dati appaiati); negli addetti al movimento terra fumatori si osserva un incremento significativo nei valori di fine turno in confronto al baseline e all'inizio turno, mentre nei soggetti non fumatori non appaiono differenze fra i tre campioni. Il confronto intergruppo rivela negli asfaltatori una maggiore escrezione di 1-HOP ad inizio e fine turno al limite della significatività solamente nei soggetti non fumatori (Figura 1 A). Nel complesso i valori del metabolita mostrano un incremento legato allo svolgimento dell'attività di asfaltatura e tengono conto del contributo derivante dal fumo di sigaretta (9-13).

Per quanto riguarda la valutazione della contaminazione cutanea, dalle elaborazioni statistiche sono stati esclusi alcuni pads (3%, applicati a polso o caviglia), che apparivano macroscopicamente imbrattati e che presentavano quantità di

sostanze aromatiche e IPA significativamente maggiori (fino a 10 volte) rispetto ai pad "puliti".

Lo studio non ha permesso di osservare differenze significative nel contenuto di sostanze aromatiche e IPA tra pad coperti dall'abbigliamento e pad scoperti (cioè esposti direttamente all'aria); il pad del collo è risultato sempre pulito e scoperto.

I risultati della contaminazione cutanea da sostanze aromatiche (Tabella II) mostrano valori mediamente simili nelle diverse aree corporee dei soggetti appartenenti ad uno specifico gruppo. Il confronto intergruppo evidenzia negli asfaltatori valori significativamente più elevati rispetto agli altri lavoratori non esposti a fumi di bitume ($p < 0,01$ *t*-test).

La suddivisione degli asfaltatori in base all'attività lavorativa (Tabella III) evidenzia un'esposizione significativamente diversa solo nell'impiantista, che risulta sovrapposibile all'addetto al movimento terra.

Tabella II. Esposizione cutanea a composti organici aromatici: valori medi di Dose Density (abs/cm^2) e di Dose Rate (ng/h o abs/h)

AREE CORPOREE (contributo %)	ASFALTATORI (n=88)		MOVIMENTO TERRA (n=28)	
	Dose Density	Dose Rate	Dose Density	Dose Rate
Collo (7%)	0,60	103	0,30	45
Petto (19%)	0,45	210	0,23	98
Braccio (13%)	0,42	142	0,24	69
Polso (14%)	0,51	170	0,24	70
Inguine (27%)	0,32	279	0,20	118
Caviglia (20%)	0,37	179	0,17	73
TOTALE (100%)	-	1083	-	473

Tabella III. Esposizione cutanea a composti aromatici negli asfaltatori: valori mediani di Dose Rate (ng/h o abs/h)

AREE CORPOREE (contributo %)	Asfaltatore Autista (n=10)	Asfaltatore Manuale (n=49)	Addetto al rullo (n=12)	Addetto Finitrice (n=10)	Impiantista (n=7)
Collo (7%)	102	105	87	117	48
Petto (19%)	241	223	187	190	79
Braccio (13%)	170	124	136	137	65
Polso (14%)	154	182	146	198	68
Inguine (27%)	419	199	190	306	104
Caviglia (20%)	189	188	164	173	104
TOTALE (100%)	1479	993	896	1056	468

Tabella IV. Esposizione a IPA per via cutanea e inalatoria negli asfaltatori: valori mediani di Dose Rate (ng/h)

IPA	LOD HPLC (ng)	Dose Rate cutanea	Dose Rate inalatoria
Naftalene ¹	1	1069	715
Acenaftene ¹	1	*	23
Fluorene ¹	0,1	269	48
Fenantrene ¹	0,2	1169	64
Antracene ¹	0,2	76	1
Fluorantene ^{1,2}	0,2	68	4
Pirene ^{1,2}	0,2	239	38
Benzo(a)pirene ²	0,02	*	1
Benzo(b)fluorantene ²	0,1	14	1
Benzo(ghi)perilene ²	0,2	*	2
SOMMA IPA		2905	897

* inferiore al limite di detezione (LOD); nei calcoli si è utilizzato LOD/2

¹ presente in fase vapore

² presente nel particolato aerodisperso

I risultati relativi alla valutazione dell'esposizione per via cutanea e per via inalatoria degli IPA presenti in quantità superiori al LOD sono indicati in Tabella IV. I valori di dose rate ottenuti sembrano indicare un contributo della via cutanea alla dose totale di IPA significativamente maggiore rispetto alla via inalatoria.

Conclusioni

L'esposizione ad IPA altobollenti, incluso il benzo(a)pirene, nel comparto delle opere di asfaltatura, non si differenzia significativamente da quelle che possono sperimentare alcune categorie di lavoratori delle aree urbane. Occorre tuttavia sottolineare che le misurazioni sono state condotte in campo aperto ed in condizioni standard (alta pressione, bava di vento a direzione variabile secondo la scala di Beaufort, umidità relativa intorno al 50%, ecc.); altre situazioni di lavoro particolari (gallerie, ecc.) necessitano di essere indagate e valutate singolarmente.

La valutazione dell'esposizione a contaminanti aromatici e IPA mediante pad ha evidenziato una contaminazione della cute significativamente maggiore negli addetti alle opere di asfaltatura, ad eccezione dell'impiantista, rispetto agli addetti al movimento terra.

All'interno di uno stesso gruppo di esposizione, la contaminazione cutanea da sostanze aromatiche appare in media distribuita omogeneamente nelle varie aree corporee studiate e non sembra influenzata dalla presenza protettiva di indumenti. Ciò potrebbe, almeno in parte, essere spiegato dalla modalità con cui è stata effettuato lo studio della contaminazione cutanea. Mentre la superficie superiore del pad era rivolta verso l'esterno (a contatto quindi con l'aria o con l'abbigliamento), quella inferiore era sistemata a diretto contatto con la cute: non è possibile quindi escludere un contributo dovuto all'eliminazione di sostanze organiche at-

traverso le ghiandole apocrine, in analogia a quanto avviene per altre sostanze lipofile (farmaci e droghe).

Anche se la dose rate cutanea di IPA risulta più rilevante quantitativamente rispetto a quella per via inalatoria, in un'ottica tossicologica e soprattutto preventiva occorre sottolineare che, prendendo in considerazione l'entità dell'assorbimento, il rapporto si inverte. Infatti l'applicazione di modelli matematici di stima dell'assorbimento indica un uptake cutaneo inferiore rispetto a quello respiratorio, in considerazione dei maggiori quantitativi di IPA sono presenti nell'aria in forma di vapore (es. naftalene) e soprattutto della latenza tra esposizione ed assorbimento cutaneo variabile tra circa 2 ore per il naftalene e 25 ore per il benzo(a)antracene (14).

Va ricordato infine che per migliorare l'affidabilità delle misurazioni di contaminazione cutanea appare importante effettuare una valutazione visiva del pad per escludere macroscopiche imbrattature, che possono falsare consistentemente i risultati, estendendo ad un'intera regione corporea un imbrattamento presente su di un'area molto ristretta.

Ringraziamenti

Lo studio ha avuto il supporto del Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica (MIUR, progetto COFIN 2003), dell'Istituto Superiore per la Prevenzione E la Sicurezza sul Lavoro (ISPESL, contratto B/47/DML/03) e dell'Associazione per la Sicurezza dei Lavoratori dell'Edilizia (ASLE).

Bibliografia

- 1) ConcaWE's Petroleum Products and Health Management Groups. Bitumens and Bitumen Derivates (Product dossier 92/104). Brussels, CONCAWE Ed., 1992.
- 2) Boffetta P, Burstyn I. Cancer mortality among european asphalt workers: selected papers from a study of cancer risk in the european asphalt industry coordinated by the International Agency for Research on Cancer. *Am J Ind Med* 2003; 43.
- 3) Van Rooij JGM, De Roos JG, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ. Absorption of polycyclic aromatic hydrocarbons through human skin: differences between anatomical sites and individuals. *J Toxicol Environ Health* 1993; 38(4): 355-368.
- 4) Boogard PJ, Van Sittert NJ. Urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in petrochemical industries: baseline values and dermal uptake. *Sci Total Environ* 1995; 163: 203-209.
- 5) Van Rooij JGM, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ. Estimation of individual dermal and respiratory uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons in 12 coke oven workers. *Br J Ind Med* 1993; 50: 623-632.
- 6) Van Rooij JGM, Van Lieshout EMA, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ. Effect of the reduction of skin contamination on the internal dose of creosote workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19:200-207.
- 7) Popendorf WJ, Leffingwell JT. Regulating OP pesticide residues for farmworker protection. *Residue Rev* 1982; 82: 125-201.
- 8) Watts RR, Wallingford KM, Williams RW, House DE, Lewtas J. Airborne exposure to PAH and PM2.5 particles for road paving workers applying conventional asphalt and crumb rubber modified asphalt. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1998; 8: 213-229.
- 9) Szaniszló J, Ungváry G. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and burden of outdoor workers in Budapest. *J Toxicol Environ Health* 2001; 62: 297-306.
- 10) Cavallo D, Fustinoni S, Buratti M, Prandi E, Longhi O, Cirila P, Martinotti I, Foà V. Valutazione dell'esposizione a idrocarburi policiclici aromatici nella stesura di asfalto. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25(Suppl 3): 98-99.
- 11) Buratti M, Pellegrino O, Brambilla G, Colombi A. Urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons from different sources. *Biomarkers* 2000; 5: 368-381.
- 12) Pavanello S, Genova A, Foà V, Clonfero E. Valutazione dell'esposizione professionale ad idrocarburi policiclici aromatici mediante l'analisi dei livelli urinari di 1-pirenolo. *Med Lav* 2000; 91: 192-205.
- 13) Roggi C., Minoia C, Sciarra GF, Apostoli P, Maccarini L, Magnaghi S, Cenni A, Fonte A, Nidasio GF, Micoli G. Urinary 1-hydroxypyrene as a marker of exposure to pyrene: an epidemiological survey on a general population group. *Sci Total Environ* 1997; 199: 247-254.
- 14) Sartorelli P, Aprea C, Cenni A, Novelli MT, Orsi D, Palmi S, Matteucci G. Prediction of percutaneous absorption from physicochemical data: a model based on data of *in vitro* experiments. *Ann Occup Hyg* 1998; 42: 267-276.

Richiesta estratti: P.E. Cirila, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Medicina del Lavoro, Via S. Barnaba 8, 20122 Milano, tel. 02.50320.110, fax 02.50320.111, e-mail picstar@infinito.it

M. Ferrari¹, L. Lodola², S. Ghittori³, P. Zadra³, L. Ricciardi⁴, M. Imbriani¹

Qualità dell'aria in una nave sommergibile della marina militare italiana in condizioni operative

¹ Fondazione S. Maugeri I.R.C.C.S., U.O. Medicina Ambientale e Medicina Occupazionale, Pavia; Dipartimento di Medicina Preventiva, Occupazionale e di Comunità, Università degli Studi di Pavia; e-mail: mferrari@fsm.it

² Policlinico San Matteo I.R.C.C.S. - Direzione Sanitaria; e-mail: l.lodola@smatteo.pv.it

³ Fondazione S. Maugeri I.R.C.C.S., LabS-MEIA, Pavia, e-mail: sghittori@fsm.it

⁴ Sezione Fisiologia Subacquea - Ufficio Studi Comsubin - Marina Militare

RIASSUNTO

Nel corso degli ultimi anni gli studi riguardanti la qualità dell'aria nell'ambiente *indoor* e i relativi fattori di rischio in grado di provocare effetti avversi hanno acquisito sempre maggiore importanza. In particolare, sostanze chimiche aerodisperse, note per i loro effetti sullo stato di salute degli esposti, sono state identificate e misurate all'interno dei mezzi di trasporto. A tale riguardo, le informazioni inerenti ai sommergibili risultano limitate. Il nostro lavoro ha permesso di identificare e misurare all'interno di un sommergibile della Marina Militare Italiana, in condizioni operative, alcune sostanze organiche (composti organici volatili totali, composti organici volatili contenenti il legame S-O, composti azotati, monossido di carbonio, anidride carbonica e singoli solventi organici) registrandone la concentrazione durante un periodo di 8 ore. Si è messo in evidenza che una manovra periodica di ricambio dell'aria (*snorkel*) può incrementare, nella sua fase iniziale, il livello delle sostanze nocive aerodisperse. Si è inoltre riscontrato che le concentrazioni degli inquinanti *indoor* sono rilevanti e talora raggiungono livelli di picco potenzialmente pericolosi per la salute degli operatori esposti. I nostri dati evidenziano la necessità di ulteriori approfondimenti.

Parole chiave: sommergibili, esposizione dell'equipaggio, qualità dell'aria interna, inquinanti chimici.

ABSTRACT

[Indoor air quality in an Italian military submarine]
In recent years there has been increasing interest on studies concerning indoor air quality and focusing on risk factors for exposed subjects. Particularly, airborne chemicals, whose adverse effects are well known, have been identified and determined in means of transport as in other indoor places. As concerns chemical air concentrations in submarines, only a limited number of studies have been published. This paper reports measured concentration data for organic compounds (total volatile organic compounds, substances with a chemical bond S-O, nitrogen compounds, carbon monoxide, carbon dioxide, and different organic solvents) in the air sampled during an 8-h period in an Italian Military submarine, under routine operations. We observed that a periodical fresh-air intake operation (*snorkel*) might cause temporary increase of contaminants levels in indoor air. Moreover, we could find that pollutants sometimes reach notable peak concentrations being potentially able to induce adverse health effects in crewmembers. Our data highlight the need to promote further investigations.

Key words: submarines, submariners exposure, indoor air quality, chemical pollutants.

Introduzione

L'identificazione dei fattori di rischio, potenzialmente nocivi allo stato di salute, costituisce un momento di importanza fondamentale per l'attuazione di programmi preventivi in ambito professionale. A tale riguardo, nel corso degli ultimi anni, notevole interesse è stato riposto sui fattori di rischio presenti all'interno degli ambienti confinati non industriali (ambienti *indoor*) (1). Diversi Autori (2, 3) hanno recentemente passato in rassegna la Letteratura scientifica inerente agli ambienti *indoor* evidenziando che l'esposizione ad inquinanti ivi aerodispersi è causa di significativi incrementi di morbilità e mortalità. Sempre maggiore enfasi viene posta sulla valutazione della qualità dell'aria in ambienti *indoor* (4), essendo riconosciuta la correlazione con possibili danni alla salute dei soggetti che in questi ambienti vivono e lavorano (5).

Quello dei mezzi di trasporto rappresenta un gruppo eterogeneo di ambiente *indoor* (6) e anche in questo caso sono stati intrapresi studi volti a considerarne all'interno la qualità dell'aria. I dati quantitativamente prevalenti sono quelli relativi a mezzi di trasporto di massa come automobili (7, 8), bus (9), treni (10), metrò (11) o aerei (12). Tra i mezzi di trasporto "minori", il cui utilizzo è oggi appannaggio quasi esclusivo di specifiche categorie professionali, si annoverano i sommergibili. Quali mezzi di trasporto, essi presentano caratteristiche peculiari: si spostano prevalentemente in sede subacquea e il personale di bordo vive e lavora in un'atmosfera chiusa, contaminata da una miscela complessa di agenti chimici organici e inorganici (13). Benché le informazioni presenti in Letteratura siano molto limitate e prescindendo dall'esigua numerosità dei soggetti esposti, valide motivazioni indurrebbero a valutare anche nei sommergibili la qualità dell'aria *indoor* e le relative implicazioni per lo stato di salute degli esposti. La concentrazione degli inquinanti in questi particolari ambienti *indoor* risulta dall'equilibrio tra il tasso di produzione e rilascio da parte degli operatori e delle attività operative e il tasso di rimozione da parte degli appositi sistemi tecnologici. In aggiunta, per effetto della respirazione dei membri dell'equipaggio, la concentrazione di ossigeno

tende progressivamente a diminuire, mentre tende a elevarsi quella di anidride carbonica. Considerato nell'ottica della prevenzione dei danni alla salute, potremmo assimilare i sommergibili a compartimenti completamente sigillati, dove gli operatori, cui generalmente sono richiesti elevati livelli di vigilanza, vivono ed operano essendo esposti a agenti chimici e biologici aerodispersi 24 ore al giorno, per tutto il periodo di immersione, con possibilità di derivarne effetti avversi (14, 15).

In questo articolo vengono presentati i valori di concentrazione di diversi agenti chimici misurati all'interno di vari locali di un sommergibile della Marina Militare Italiana, classe "Sauro", con lo scopo di caratterizzare quali-quantitativamente l'inquinamento dell'aria *indoor*. Lo studio è parte di una più ampia sperimentazione finalizzata alla valutazione di nuovi sistemi di filtraggio e disinquinamento dell'aria da installarsi su questo tipo di battello.

Materiali e Metodi

Nel periodo di osservazione il battello ha svolto la propria missione operativa agli ordini del Comandante, del tutto indipendentemente dalle attività di monitoraggio, che si sono pertanto adeguate alle necessità operative (Tabella I). Non sono stati considerati eventi inusuali o episodici in grado di modificare la qualità dell'aria *indoor*.

Tabella I. Fasi operative durante il periodo di osservazione

Orario	Fase operativa
8.55	Chiusura dei portelli
9.15	Immersione
9.30	Assetto
9.35	Inizio delle misure
11.55	Inizio monitoraggio continuativo in camera di lancio (basale)
13.35	Quota periscopio
13.45	Attivazione <i>snorkel</i> , motori termici accesi
15.45	Spegnimento motori termici, fine fase <i>snorkel</i> e immersione
17.00	Emersione
17.05	Apertura dei portelli
17.30	Fine delle misure

I locali oggetto dell'indagine sono stati quelli maggiormente rappresentativi in termini di permanenza dell'equipaggio in zone distinte (*a*, *b*, *c*) del sommergibile: camera di lancio zona *a*; camera di lancio zona *b*; camera di manovra zona *a*; camera di manovra zona *b*; camera di manovra zona *c*; mensa; locale degli ausiliari zona *a*; locale degli ausiliari zona *b*; cucina; locale dei motori termici; locale dei quadri elettrici zona *a*; locale dei quadri elettrici zona *b*; locale di controllo dei motori; locali di soggiorno dei sottufficiali.

La strumentazione in nostro possesso, costituita da analizzatori ad infrarossi Bruel-Kjaer 1302, ha consenti-

to la valutazione delle concentrazioni dei composti organici volatili (VOCs) in aria, con il metodo dei prelievi consecutivi di breve durata (30" con frequenza di 2.5 minuti primi). La concentrazione ambientale dei VOCs è stata inoltre misurata utilizzando campionatori a diffusione (Radiello, Fondazione S. Maugeri, Padova) posti in zone idonee all'interno del sommergibile. Ciascun campionatore è stato esposto per un periodo di almeno otto ore. Il carbone attivo del campionatore è stato desorbito con 2 ml di CS₂ e le concentrazioni dei solventi sono state misurate iniettando il CS₂ in un gascromatografo collegato ad uno spettrometro di massa Agilent 5973 MSD.

Sono stati registrati e seguiti nel loro andamento temporale i seguenti parametri: anidride carbonica (CO₂), monossido di carbonio (CO), composti azotati, composti organici volatili contenenti il legame S-O, composti organici volatili totali (VOCs) misurati utilizzando il B-K 1302 ed espressi come ppm di CH₄. Successivamente è stata identificata una serie di composti organici specifici misurati utilizzando i campionatori a diffusione.

Inoltre, mediante l'impiego dello strumento APC Plus (Biotest Diagnostic Corporation), comprensivo di sensore a componenti ottici, pompa, batteria e circuiti elettrici di controllo, è stato possibile effettuare la determinazione del numero di particelle aerodisperse (particelle relative a quattro valori soglia di diametro: 0.3, 0.5, 1.0, 5.0 micron).

La sperimentazione è stata condotta in due tempi:

1. Analisi preliminari in sequenza dal momento della chiusura dei portelli in ogni locale e quindi dell'isolamento del battello dall'aria esterna, allo scopo di stabilire i valori di contaminazione nei diversi locali del battello all'inizio del periodo di osservazione.
2. Verifica dell'andamento temporale dell'inquinamento in funzione delle varie situazioni operative del battello (immersione, *snorkelling*, nuova immersione, emersione), prelevando ed analizzando continuamente i campioni nella stessa postazione.

Risultati

L'immersione è avvenuta alle ore 9.15 ed è proseguita, senza che il battello avesse contatti con l'esterno fino alle ore 13.45, quando è stato attivato il sistema di captazione di aria esterna in immersione, a quota periscopio, denominato *snorkel*. Lo *snorkel* è stato disattivato alle ore 15.45 per una nuova immersione, che è durata sino alle ore 17.00, quando è avvenuta la definitiva emersione. Risulta di particolare interesse l'analisi dei dati registrati in continuo, a partire dalle ore 11.55 fino alle ore 17.00. Un particolare momento di contaminazione sono state infatti le fasi iniziali della manovra *snorkel*, in cui l'aspirazione da parte del sistema di captazione dell'aria esterna dei fumi, derivanti dall'accensione dei motori termici diesel, ha provocato un marcato innalzamento del particolato, del CO ed in parte dei VOCs. Il fenomeno, che avviene regolarmente, si è esaurito nell'arco di circa 10 minuti, dopo di che è prevalso l'effetto di purificazione derivante dall'immissione di aria esterna, anche se con

qualche limitato episodio di ricontaminazione dovuto probabilmente all'effetto dei venti esterni combinato con la rotta tenuta dal battello.

I VOCs totali, espressi come ppm di CH₄, rappresentano un indice di contaminazione globale da inquinanti organici. Il livello di inquinamento da VOCs nell'aria *indoor* si attesta in media su valori assoluti non trascurabili. Infatti, il valore basale della contaminazione all'inizio delle misure (ore 11.30) era pari a circa 400 ppm, tuttavia si è riscontrata una evidente tendenza all'incremento, di tipo esponenziale, tant'è che alle ore 13.00, la concentrazione superava il livello di 650 ppm. L'attivazione del sistema *snorkel* provocava dunque un momentaneo innalzamento dei VOCs cui seguiva la diminuzione fino a raggiungere il valore di 282 ppm, con il prevalere dell'azione di "lavaggio" dell'aria immessa. Il tenore di CO₂ è aumentato costantemente durante il corso della sperimentazione con velocità costante fino ad accensione dello *snorkel*, raggiungendo valori anche elevati, intorno a 5000 ppm. Anche il tenore di CO ha mostrato la tendenza ad aumentare con il passare del tempo. Il valore basale era di circa 4 ppm, quindi è aumentato costantemente fino a 6 ppm. L'attivazione dello *snorkel* provocava una notevole ed improvvisa contaminazione raggiungendo il livello di circa 7 ppm (effetto di temporanea immissione di fumi) cui seguiva la riduzione fino a circa 1 ppm (effetto di "lavaggio"). I composti solforati rappresentano una frazione importante della contaminazione da VOCs e sono probabilmente responsabili in misura significativa della sensazione olfattiva tipicamente percettibile all'interno del battello in navigazione. Il valore basale della concentrazione era intorno a 210 ppm, poi è andato aumentando costantemente fino a 350 ppm, quindi si è ridotto a meno di 50 ppm per effetto dello *snorkelling*. L'andamento iniziale dei composti azotati è simile a quello mostrato dai VOCs, passando da un valore iniziale di 8 ppm a quello di circa 18 ppm. Lo *snorkel* riduceva la contaminazione sino a 0.5 ppm. Sono state inoltre eseguite analisi chimiche più approfondite per determinare quali siano le molecole presenti e le concentrazioni relative delle specie chimiche identificate (Tabella II).

Tabella II. Sostanze determinate e loro concentrazioni (Min-Max, ppm)

Sostanze determinate	Intervallo di valori determinati	Sostanze determinate	Intervallo di valori determinati
Etanolo	0.134 - 0.323	Cicloesano	0.052 - 0.098
Pentano	0.027 - 0.057	Benzene	0.014 - 0.022
Acetone	0.003 - 0.007	1,2 dicloropropano	0.012 - 0.030
Eptano	0.090 - 0.193	Toluene	0.057 - 0.093
Nonano	0.340 - 0.644	Etilbenzene	0.037 - 0.073
Decano	0.399 - 0.987	Xileni	0.161 - 0.166
Isopropanolo	0.041 - 0.062	Propilbenzene	0.027 - 0.048
Esano	0.050 - 0.083	Stirene	0.010 - 0.018
Isottano	0.0004 - 0.0008	Cumene	0.001 - 0.025
Cloroformio	0.024 - 0.161		

Discussione e Conclusioni

I dati ottenuti nel corso dell'indagine mostrano concentrazioni di inquinanti *indoor* non trascurabili. L'impiego delle differenti tecniche di misura della contaminazione ambientale (la prima che utilizza analizzatori a infrarossi per una determinazione a carattere generale e la seconda che utilizza invece fiale di carbone attivo per analisi di singoli composti, selezionati a priori sulla base del presunto maggiore interesse tossicologico) potrebbe fornire una spiegazione al riscontro di una discrepanza notevole tra i valori di VOCs totali e i valori delle sostanze identificate. Una conferma di questa ipotesi potrà derivare da valutazioni ulteriori della concentrazione di agenti chimici mediante campionamenti attivi con idonei substrati.

L'utilizzo del sistema *snorkel* sembra produrre riduzioni consistenti degli inquinanti misurati, benché determini nella sua azione iniziale un marcato peggioramento della qualità dell'aria. È peraltro evidente che tale sistema costringe il sommergibile a manovre potenzialmente pericolose. Lo studio e la realizzazione di sistemi di abbattimento delle sostanze inquinanti da realizzarsi con il sommergibile in immersione è importante sia per la sicurezza del sommergibile stesso che per la salute dell'equipaggio. Le sostanze determinate possono, infatti, raggiungere concentrazioni critiche tali da rappresentare un rischio, in particolari situazioni.

L'importanza della materia rende opportuni ulteriori approfondimenti sia in ambito epidemiologico che impiantistico.

Ringraziamenti

Si ringraziano sentitamente la Marina Militare Italiana ed in particolare il Comandante del Sommergibile "Salvatore Pelosi" ed il suo Equipaggio per l'ospitalità, la collaborazione e l'alta professionalità dimostrata; la Fincantieri ed il sig. Menghini della ditta Thema per aver promosso lo studio e per l'assistenza; l'A.F.D. sig. Lodi del Servizio Igiene Ambientale del S. Matteo per la gentile collaborazione nei rilievi ambientali.

Bibliografia

- 1) Abbritti G. Indoor Environments, Work and Health. G Ital Med Lav Erg 2004; 26(4): 346-52.
- 2) Samet JM, Spengler JD. Indoor environments and health: moving into the 21st century. Am J Public Health. 2003; 93(9): 1489-93.
- 3) Sundel J. On the history of indoor air quality and health. Indoor Air 2004; 14(S7): 51-8.
- 4) Maroni M. Indoor air quality and occupational health. G Ital Med Lav Erg 2004; 26(4): 353-363.
- 5) Oliver LC, Shackleton BW. The indoor air we breathe. Public Health Rep 1998; 113(5): 398-409.
- 6) Ministero della Sanità. Dipartimento della Prevenzione. Piano di prevenzione per la tutela e la promozione della salute negli ambienti confinati. Roma 29 Luglio 1999.
- 7) Fedoruk MJ, Kerger BD. Measurement of volatile organic compounds inside automobiles. J Expo Anal Environ Epidemiol 2003; 13(1): 31-41.
- 8) Schupp T, Bolt HM, Hengstler JG. Maximum exposure levels for xylene, formaldehyde and acetaldehyde in cars. Toxicology 2005; 206(3): 461-70.

- 9) Conceicao EZ, Silva MC, Viegas DX. Air quality inside the passenger compartment of a bus. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1997; 7(4): 521-34.
- 10) Dumyahn TS, Spengler JD, Burge HA, Muilenburg M. Comparison of the environments of transportation vehicles: results of two surveys. In: Nagda NL. *Air Quality and comfort in airliner cabins*, 2002 ASTM STP 1393, West Conshohocken, PA, American Society for Testing and Materials.
- 11) Chillrud S. Steel dust in the New York City subway as a source of manganese, chromium and iron exposures for transit workers. *J Urban Health* 2005; 82: 33-42.
- 12) Nagda NL, Rector HE. A critical review of reported air concentrations of organic compounds in aircraft cabins. *Indoor Air* 2003; 13: 292-301.
- 13) Knight DR, Tappan DV, Bowman JS, O'Neill HJ, Gordon SM. Submarine atmospheres. *Toxicol Lett* 1989; 49(2-3): 243-51.
- 14) Thomas TL, Hooper TI, Camarca M, Murray J, Sack D, Spiro RT, Horn WG, Garland FC. A method for monitoring the health of US Navy submarine crewmembers during periods of isolation. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71(7): 699-705.
- 15) Horn WG, Thomas TL, Marino K, Hooper TI. Health experience of 122 submarine crewmembers during a 101-day submergence. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74(8): 858-62.

Richiesta estratti: Massimo Ferrari, Fondazione S. Maugeri I.R.C.C.S., U.O. Medicina Ambientale e Occupazionale, via Ferrata 8, 27100 Pavia; Dipartimento di Medicina Preventiva, Occupazionale e di Comunità, Università degli Studi di Pavia, tel. 0382.592708, fax 0382.592090, e-mail: mferrari@fsm.it

S. Pavanello, A. Pulliero, A. Lai, A. Gaiardo, G. Mastrangelo, E. Clonfero

Formazione dell'addotto *anti*-B[a]PDE-DNA nei linfomonociti nelle basse esposizioni ambientali ad idrocarburi policiclici aromatici

Università degli Studi di Padova. Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica. Sede di Medicina del Lavoro

RIASSUNTO

È in corso nel nostro laboratorio uno studio per la valutazione dei livelli dell'addotto *anti*-benzo[a]pirenediolepssido-(B[a]PDE)-DNA (addotto al DNA del cancerogeno ultimo del B[a]P) nei linfomonociti circolanti di un ampio gruppo di soggetti appartenenti alla popolazione generale esposta alle basse dosi ambientali di IPA. È prevista la valutazione dell'influenza dei polimorfismi dei geni metabolici e della riparazione del DNA. Scopo ultimo dello studio è quello di validare l'indicatore biologico di dose biologicamente efficace su tessuto surrogato e di individuare i soggetti a più elevato rischio a causa delle loro caratteristiche genetiche. Le indagini avvengono nel contesto di uno studio epidemiologico di tipo trasversale. Il disegno dello studio (Ottobre 2002-Giugno 2005), prevede: a) l'arruolamento di un campione di 600 lavoratori del Comune di Padova nell'ambito dei controlli periodici effettuati presso l'ambulatorio di Medicina Preventiva dell'Università di Padova; b) la richiesta del consenso informato per la partecipazione allo studio; c) la somministrazione di un questionario mediante il quale avviene la valutazione dell'esposizione ad IPA (B[a]P) da fumo di sigaretta, dieta (numero di pasti all'anno con carne alla griglia e pizza cotta al forno a legna), inquinamento indoor (presenza di caminetti o stufe in casa con almeno 1 accensione annua, hobbies a rischio di esposizione ad IPA, esposizione a fumo passivo), luogo dell'abitazione (urbana: centro città/periferia o rurale), traffico intorno all'abitazione (intenso o moderato/assente), inquinamento outdoor rappresentato dall'esposizione ad inquinanti del traffico per almeno 4 ore al giorno; d) la successiva raccolta di un campione di sangue (15 ml) e urina (200 ml) da ciascun soggetto alla mattina a digiuno. Su ciascun campione di sangue dopo estrazione del DNA viene eseguita l'analisi dell'addotto *anti*-B[a]PDE-DNA in HPLC-fluorescenza e la genotipizzazione mediante la reazione a catena della polimerasi (PCR) del DNA. I risultati che presentiamo sono relativi a 438 soggetti di età compresa tra 20-62 anni; 52% maschi. Abbiamo rilevato che: i) i livelli dell'addotto *anti*-B[a]PDE-DNA sono significativamente più bassi di quelli rilevati in precedenza in un gruppo di lavoratori di cokeria (N=95) esposti ad alti livelli di IPA (1.51 ± 2.68 versus 4.07 ± 3.78 *anti*-B[a]PDE-DNA/ 10^8 nucleotidi, $p < 0.001$; 37% versus 97% soggetti positivi con ≥ 1 addotto/ 10^8 nucleotidi; $p < 0.001$); ii) i fumatori (23%) hanno livelli dell'addotto più elevati dei non fumatori ($p < 0.001$); iii) i non fumatori che consumano un pasto ad elevato contenuto di IPA più di una volta alla settimana (≥ 52 volte/anno; N=142 soggetti, 42%) hanno livelli dell'addotto significativamente più elevati di quelli con < 52 volte/anno ($p < 0.01$). Invece dieta e fumo non influenzavano gli addotti derivati dall'esposizione occupazionale ad IPA dei lavoratori di cokeria. I nostri risultati mostrano che l'addotto *anti*-B[a]PDE-DNA può essere rilevato nelle basse esposizioni ambientali ad IPA ed è modulato dall'esposizione a fumo e dieta.

Parole chiave: idrocarburi policiclici aromatici, addotto del benzo[a]pirene diolepssido-DNA, basse esposizioni, fumo di tabacco, dieta, biomonitoraggio, HPLC-fluorescenza.

ABSTRACT

[Anti-B[a]PDE-DNA formation in lymphomonocytes of humans environmentally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons]
We are currently evaluating *anti*-benzo[a]pyrenediolepsside-(B[a]PDE)-DNA adduct levels in lymphomonocytes of humans exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) to validate this indicator of biologically effective dose in a surrogate tissue. The study protocol (October 2002-June 2005) implies: a) a signed informed consent by each participant; b) recruitment of 600 Padua municipal workers during visits at our outpatient clinic; c) administration of a questionnaire regarding non occupational sources of PAH (B[a]P) exposure; d) collection of blood (15ml) and urine (200ml) samples. *Anti-B[a]PDE-DNA adduct levels in lymphomonocytes are detected by HPLC-fluorescence analysis. To date, 438 subjects have been examined (age range 20-62 years; 52% males). We found that: i) anti-B[a]PDE-DNA adduct levels are significantly lower than those we previously found in coke-oven workers (N=95) occupationally exposed to high levels of PAHs (1.51 ± 2.68 versus 4.07 ± 3.78 *anti*-B[a]PDE-adduct/ 10^8 nucleotides, $p < 0.001$; 37% versus 97% positive subjects with ≥ 1 adduct/ 10^8 nucleotides; $p < 0.001$); ii) smokers (23%) have significantly higher adduct levels than non smokers ($p < 0.001$); iii) non smokers who consume PAH-rich meals ≥ 52 times/year (142 subjects, 42%) have significantly increased adduct levels than those < 52 times/year ($p < 0.01$). Dietary and smoking habits did not influence the occupationally-induced adduct levels in coke-oven workers. This is the first study that examines *anti*-B[a]PDE-DNA adduct levels in a large cohort showing that *anti*-B[a]PDE-DNA adducts can be detected in humans environmentally exposed to low doses of PAH (B[a]P) and are modulated by smoke and dietary habits.*

Key words: polycyclic aromatic hydrocarbons, benzo[a]pyrene diolepsside-DNA adduct, low doses, tobacco smoke, diet, biomonitoring, HPLC-fluorescence.

Introduzione

Gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) sono composti cancerogeni ampiamente distribuiti. L'analisi degli addotti al DNA in tessuti sostitutivi di quelli bersaglio, ma più accessibili (linfomonociti separati dai leucociti circolanti), è stata ampiamente utilizzata per identificare popolazioni esposte ad IPA e quindi a rischio maggiore di sviluppare il cancro (1). Alcuni studi indicano che il livello di addotti poliaromatici al DNA nei linfociti e nel tessuto polmonare o nei macrofagi alveolari sono significativamente correlati (2, 3). In animali da esperimento, dopo somministrazione intraperitoneale di B[a]P, i livelli di addotti al DNA sia nel sangue che nel polmone sono associati allo sviluppo di cancro al polmone (4). Gli addotti

IPA(B[a]P)-DNA sono l'espressione non solo dell'esposizione, ma anche del metabolismo e della capacità di riparazione dei danni al DNA, attività presenti sia in tessuti surrogati che bersaglio. Gli addotti sono stati riscontrati aumentati in molte popolazioni professionalmente esposte a livelli elevati di IPA (per via inalatoria, range 1000-20000 ng di B[a]P/giorno). Da alcuni anni il biomonitoraggio degli addotti al DNA è stato utilizzato in popolazioni con basse esposizioni ad IPA di tipo ambientale. Il fumo attivo di sigaretta è tra le esposizioni non professionali più elevate (introduzione stimata di B[a]P 100-500 ng/giorno), segue il fumo passivo (4-80 ng/giorno) e l'aria urbana inquinata (1-50 ng/giorno). Anche le abitudini dietetiche espongono a B[a]P per via digestiva con stime che vanno da 6 ng/giorno a 30-1600 ng/giorno a seguito di pasti con cibi ad alto contenuto di IPA. La maggior parte degli studi di biomonitoraggio delle basse esposizioni ambientali ad IPA hanno valutato il complesso degli addotti aromatici al DNA linfomonocitario con la tecnica della postmarcatura con ^{32}P . I principali studi riportano nei fumatori un livello di addotti molto variabile da valori elevati compresi tra 5-18 fino a valori molto bassi, compresi tra 0.79-0.23 addotti su 10^8 nucleotidi e sovrapponibili con quelli riscontrati negli ex o non fumatori, 0.88-3.8 addotti su 10^8 nucleotidi. Diverse varianti della tecnica utilizzata (arricchimento, valutazione degli spot, cellule del sangue periferico utilizzate, ecc.) possono rendere conto di queste incongruenze (5). Valori molto elevati sono stati riscontrati in fumatori con cancro al polmone, suggerendo che il livello di addotti sia predittivo del rischio. Studi ambientali recenti AULIS (6-8) ed EPIC (9, 10) con numerosità campionaria elevata (200 e 600 soggetti) segnalano addotti più elevati nei non fumatori in rapporto con l'esposizione a fumo passivo e all'abitudine di consumare frequentemente pasti a base di carne alla griglia. I non fumatori esposti ad inquinanti del traffico hanno valori più elevati di addotti al DNA. Tale riscontro è risultato correlato alla recente esposizione ad ozono (11). Nei fumatori il consumo di frutta fresca, vegetali, olio di oliva e altri antiossidanti diminuisce il livello di addotti. I soggetti con genotipo *GSTM1* nullo, a maggior rischio per la formazione di addotti poliaromatici al DNA, beneficiano di diete ricche in antiossidanti (vegetali a foglia larga crudi, vitamine C e E, beta-carotene ecc.). Infine, il livello di addotti è risultato maggiore nei soggetti a bassa capacità riparativa dei danni al DNA (geni *XRCC1*, *XPD* e *XRCC3*). Altri studi, meno numerosi hanno misurato l'addotto specifico del B[a]P (*anti-B[a]PDE*) in HPLC-fluorescenza. L'addotto è riscontrabile in circa il 16-20% dei soggetti non esposti professionalmente, prevalentemente nei fumatori (12). Valori più elevati si confermano nei soggetti con la combinazione dei genotipi metabolici sfavorevoli (*CYP1A1*, *GSTM1* e *GSTP1*) (13). Recentemente, l'addotto specifico *anti-B[a]PDE-DNA* è stato utilizzato come indicatore dell'effetto degli antiossidanti nella dieta. Nelle donne fumatrici dopo 15 mesi di trattamento con vitamine C e E è stata riscontrata una diminuzione del 31% dell'addotto. Questa riduzione era maggiore (43%) nei soggetti con il genotipo *GSTM1* nullo (14). Tuttavia, mancano studi con numerosità campionaria elevata.

È in corso nel nostro laboratorio uno studio per la valutazione dei livelli dell'addotto *anti-B[a]PDE-DNA* (addotto al DNA del cancerogeno ultimo del B[a]P) nei linfomonociti circolanti in un ampio gruppo di soggetti appartenenti alla popolazione generale esposta a basse dosi ambientali di IPA. È prevista la valutazione dell'influenza dei polimorfismi dei geni metabolici e della riparazione del DNA. Scopo ultimo dello studio è quello di validare l'indicatore biologico di dose biologicamente efficace su tessuto surrogato e di individuare i soggetti a più elevato rischio a causa delle loro caratteristiche genetiche.

Materiali e Metodi

Il disegno dello studio, con inizio Ottobre 2002 e termine Giugno 2005, prevede: a) l'arruolamento di un campione di 600 lavoratori (impiegati, giardinieri, vigili urbani) del Comune di Padova nell'ambito dei controlli periodici effettuati presso l'ambulatorio di Medicina Preventiva dell'Università di Padova; b) la richiesta del consenso informato per la partecipazione allo studio; c) la somministrazione di un questionario mediante il quale avviene la valutazione dell'esposizione ad IPA (B[a]P) da fumo di sigaretta (numero di sigarette al giorno; è considerato fumatore chi non ha cessato di fumare da più di un mese), dieta (numero di pasti all'anno con carne alla griglia e pizza cotta al forno a legna), inquinamento indoor (presenza di caminetti o stufe in casa con almeno 1 accensione annua, di hobbies a rischio introduzione di IPA, di esposizione a fumo passivo), posizione della casa (urbana: centro città/periferia o rurale), traffico intorno all'abitazione di residenza (intenso o moderato/ assente), inquinamento outdoor rappresentato dall'esposizione ad inquinanti del traffico veicolare per almeno 4 ore al giorno; d) la successiva raccolta di un campione di sangue (15 ml) e urina (200 ml) da ciascun soggetto alla mattina a digiuno. Su ciascun campione di sangue dopo estrazione del DNA viene eseguita l'analisi dell'addotto *anti-B[a]PDE-DNA* in HPLC-fluorescenza (12) e la genotipizzazione mediante la reazione a catena della polimerasi (PCR) del DNA (15). Il campione urina viene utilizzato per l'analisi dei livelli di 1-pirenolo (12).

Risultati e Conclusioni

Nelle Tabelle I e II sono riportati i risultati relativi a 438 soggetti (età compresa tra 20-62 anni; 52% maschi). Viene segnalato che: i) i livelli dell'addotto *anti-B[a]PDE-DNA* sono significativamente più bassi di quelli rilevati in precedenza in un gruppo di lavoratori di cokeria (N=95) esposti ad alti livelli di IPA a livello occupazionale (1.51 ± 2.68 versus 4.07 ± 3.78 *anti-B[a]PDE-DNA*/ 10^8 nucleotidi, $p < 0.001$; 37% versus 97% soggetti positivi con ≥ 1 addotto/ 10^8 nucleotidi; $p < 0.001$); ii) i fumatori (23%) hanno livelli dell'addotto più elevati dei non fumatori ($p < 0.001$); iii) i non fumatori che consumano più di una volta alla settimana (≥ 52 volte/anno) un pasto ad elevata introduzione di IPA (142 soggetti, 42%) hanno i livelli dell'addotto significativamente più elevati di quelli con < 52

Tabella I. Livelli dell'addotto anti-B[a]PDE-DNA nella popolazione generale esposta a basse dosi di IPA (B[a]P)

	Soggetti	Anti-B[a]PDE-DNA (addotti/ 10 ⁸ nucleotidi)		Positivi ^a
		N (%)	media±ds	
Tutti	438 (100)	1.56±3.09	0.20-32.0	166 (38)
Abitudine al fumo				
Non-fumatori	336 (77)	1.29±2.61	0.2-21.8	106 (32)
Fumatori	102 (23)	2.46±4.19**	0.2-32.0	60 (59)**
Dieta ^b				
No<52	253 (58)	1.45±3.19	0.2-32.0	85 (34)
No≥52	185 (42)	1.71±2.94	0.2-21.8	81 (44)*
Area di residenza				
Rurale	145 (33)	1.52±3.04	0.2-21.2	57 (39)
Urbana	293 (67)	1.58±3.11	0.2-32.0	109 (37)
Inquinamento indoor				
Non presente	249 (57)	1.33±1.97	0.2-16.18	97 (39)
Basso	89 (20)	1.60±3.20	0.2-21.8	31 (35)
Medio	90 (21)	2.01±4.59	0.2-32.0	33 (37)
Alto	10(2)	2.86±6.48*	0.2-21.2	5 (50)
Traffico vicino abitazione				
Moderato o nullo	228 (52)	1.53±2.83	0.2-21.8	90 (39)
Intenso	210 (48)	1.59±3.35	0.2-32.0	76 (36)
Inquinamento outdoor				
< 4 ore	343 (78)	1.53±3.29	0.2-32.0	123 (51)
≥ 4 ore	95 (22)	1.66±2.19	0.2-14.0	43 (45)

^a Soggetti con un livello ≥ 1.0 addotto / 10⁸ nucleotidi

^b Soggetti che consumano un pasto con carne alla griglia o pizza cotta al forno a legna < o ≥ 52 volte all'anno (una volta alla settimana).

*P<0.05; **P<0.001

Tabella II. Livelli dell'addotto anti-B[a]PDE-DNA nei non fumatori in relazione alla dieta

Dieta	Non fumatori	Anti-B[a]PDE-DNA (addotti/ 10 ⁸ nucleotidi)		Positivi ^a
		N (%)	media±ds	
No<52	194 (58)	1.13±2.32	0.2-21.2	53 (27)
No≥52	142 (42)	1.51±2.96*	0.2-21.8	53 (37)*
Tutti	336 (100)	1.29±2.61	0.2-21.8	106 (31)

^a Soggetti con un livello ≥ 1.0 addotto/ 10⁸ nucleotidi.

^b Soggetti che consumano un pasto con carne alla griglia o pizza cotta al forno a legna < o ≥ 52 volte all'anno (una volta alla settimana).

*P<0.05

volte/anno (p<0.01). Invece, dieta e fumo non influenzano gli addotti derivati dall'esposizione occupazionale ad IPA dei lavoratori di cokeria. I nostri risultati mostrano che l'addotto anti-B[a]PDE-DNA può essere rilevato anche nelle basse esposizioni ambientali ad IPA ed è modulato dall'esposizione ad IPA mediante il fumo e la dieta.

Bibliografia

- 1) Kriek E, Rojas M, Alexandrov K and Bartsch H. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in humans: relevance as biomarkers for exposure and cancer risk. *Mutat Res* 1998; 400: 215-231.

- 2) Phillips DH. Smoking-related DNA and protein adducts in human tissues. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1979-2004.
- 3) Gyorfy E, Anna L, Gyori Z, Segesdi J, Minarovits J, Soltesz I, Kostic S, Csekeo A, Poirier MC and Schoket B. DNA adducts in tumour, normal peripheral lung and bronchus, and peripheral blood lymphocytes from smoking and non-smoking lung cancer patients: correlations between tissues and detection by ³²P-postlabelling and immunoassay. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1201-1209.
- 4) Nesnow S, Ross JA, Mass MJ and Stoner GD. Mechanistic relationships between DNA adducts, oncogene mutations, and lung tumorigenesis in strain A mice. *Exp Lung Res* 1998; 24: 395-405.
- 5) Pavanello S, Metabolic and DNA repair variations in susceptibility to genotoxicants. Polycyclic Aromatic Compounds, Gordon and Breach Science Publishers, New York 2003; 232(1): 49-107.
- 6) Georgiadis P, Topinka J, Stoikidou M, Kaila S, Gioka M, Katsouyanni K, Sram R, Autrup H, Kyrtopoulos SA; AULIS Network Biomarkers of genotoxicity of air pollution (the AULIS project): bulky DNA adducts in subjects with moderate to low exposures to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and their relationship to environmental tobacco smoke and other parameters. *Carcinogenesis* 2001; 22(9): 1447-1457.
- 7) Georgiadis P, Demopoulos NA, Topinka J, Stephanou G, Stoikidou M, Bekyrou M, Katsouyanni K, Sram R, Autrup H, Kyrtopoulos SA. Impact of phase I or phase II enzyme polymorphisms on lymphocyte DNA adducts in subjects exposed to urban air pollution and environmental tobacco smoke. *Toxicol Lett* 2004; 149(1-3): 269-280.
- 8) Georgiadis P, Topinka J, Vlachodimitropoulos D, Stoikidou M, Gioka M, Stephanou G, Autrup H, Demopoulos NA, Katsouyanni K, Sram R, Kyrtopoulos SA. Interactions between CYP1A1 polymorphisms and exposure to environmental tobacco smoke in the modulation of lymphocyte bulky DNA adducts and chromosomal aberrations. *Carcinogenesis* 2005; 26(1): 93-101.
- 9) Palli D, Masala G, Vineis P, Garte S, Saieva C, Krogh V, Panico S, Tumino R, Munnia A, Riboli E, Peluso M. Biomarkers of dietary intake of micronutrients modulate DNA adduct levels in healthy adults. *Carcinogenesis* 2003; 24(4): 739-746.
- 10) Palli D, Masala G, Peluso M, Gaspari L, Krogh V, Munnia A, Panico S, Saieva C, Tumino R, Vineis P, Garte S. The effects of diet on DNA bulky adduct levels are strongly modified by GSTM1 genotype: a study on 634 subjects. *Carcinogenesis* 2004; 25(4): 577-584.
- 11) Palli D, Saieva C, Grechi D, Masala G, Zanna I, Barbaro A, Decarli A, Munnia A, Peluso M. DNA bulky adducts in a Mediterranean population correlate with environmental ozone concentration, an indicator of photochemical smog. *Int J Cancer* 2004; 109(1): 17-23.
- 12) Pavanello S, Favretto D, Brugnone F, Mastrangelo G, Dal Pra G, Clonfero E. HPLC/fluorescence determination of anti-B[a]PDE-DNA adducts in mononuclear white blood cells from PAH-exposed humans. *Carcinogenesis* 1999; 20(3): 431-435.
- 13) Lodovici M, Luceri C, Guglielmi F, Bacci C, Akpan V, Fonnesu ML, Boddi V, Dolara P. Benzo(a)pyrene diol epoxide (B[a]PDE)-DNA adduct levels in leukocytes of smokers in relation to polymorphism of CYP1A1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, and mEH. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(8): 1342-1348.
- 14) Mooney LA, Madsen AM, Tang D, Orjuela MA, Tsai WY, Garduno ER, Perera FP. Antioxidant vitamin supplementation reduces benzo(a)pyrene-DNA adducts and potential cancer risk in female smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 237-242.
- 15) Pavanello S, Pulliero A, Siwinska E, Mielzynska D, Clonfero E. Reduced nucleotide excision repair and GSTM1-null genotypes influence anti-B[a]PDE-DNA adduct levels in mononuclear white blood cells of highly PAH-exposed coke oven workers. *Carcinogenesis* 2005; 26(1): 169-175.

Ricerca finanziata da COFIN 2003.

Richiesta estratti: Pavanello Sofia, Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Sede di Medicina del Lavoro, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, tel. 0498216600, fax 04908216640, sofia.pavanello@unipd.it

L. Scibetta, S. Fustinoni, L. Campo, C. Valla, P. Costamagna, D. Consonni, V. Foà

Valutazione di MTBE urinario come indicatore biologico di esposizione a traffico autoveicolare

Dipartimento di Medicina Lavoro, Università degli Studi di Milano e Fondazione Ospedale Maggiore "Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

RIASSUNTO

Il metil tert-butil etere (MTBE) è un composto ossigenato addizionato alle benzine italiane in quantità pari a circa il 3% v/v. In questo studio è stata valutata l'escrezione di MTBE urinario (U-MTBE) quale indicatore di esposizione a traffico autoveicolare. A questo scopo sono stati indagati 127 vigili milanesi, addetti alla viabilità urbana, per i quali sono stati ottenuti campioni estemporanei di urina all'inizio e alla fine del turno di lavoro, in quattro momenti dell'anno, rappresentativi delle diverse stagioni. I valori mediani di U-MTBE variano tra 74 e 164 ng/L (range 50-657 ng/L). Confrontando i campioni raccolti a inizio e fine turno di lavoro è stato osservato un incremento dei livelli di U-MTBE pari a circa il 14% durante il turno, indipendente dalla stagione indagata. È stato osservato un effetto delle diverse stagioni, con livelli più bassi in primavera e più alti in inverno. L'abitudine al fumo di sigaretta non ha mostrato influire su U-MTBE. I risultati ottenuti suggeriscono che U-MTBE è un indicatore sensibile e specifico per valutare l'esposizione a traffico autoveicolare.

Parole chiave: MTBE, urina, traffico autoveicolare, vigili urbani, monitoraggio biologico.

ABSTRACT

[Urinary MTBE as biological marker of exposure to traffic exhaust fumes]

Methyl tert-butyl ether (MTBE) is an oxygenated compound added to Italian fuel in quantity of about 3% v/v. In the present study the excretion of urinary MTBE (U-MTBE) was evaluated as biomarker of exposure to traffic exhaust fumes. With this aim 127 Milan urban policemen, working as traffic wardens, were investigated. Spot urine samples were obtained prior to and at the end of the work shift, in different seasons. Median U-MTBE varied from 74 to 164 ng/L (range 60-657 ng/L). Comparing the pre-shift and end-shift samples an increase of about 14% in the U-MTBE level during the workshift was observed. An influence of the different seasons was observed, with lower values in spring and higher values in winter. Smoking did not affect the excretion of U-MTBE. The results of this study suggest that U-MTBE is a sensitive and specific marker for the assessment of exposure to traffic exhaust fumes.

Key words: MTBE, urine, traffic exhaust fumes, traffic policemen, biological monitoring.

Introduzione

Il metil tert-butil etere (MTBE) è un composto ossigenato, comunemente addizionato alle benzine come additivo antidetonante in quantità variabili (2-15% v/v) in funzione del paese, della stagione e del produttore (1). Sulla base delle direttive europee (2), il quantitativo di eteri con 5 o più atomi di carbonio presente nelle benzine non può superare il 15% v/v. Dati non ufficiali (EFOA The European Fuel Oxygenates Association) indicano inoltre che la quantità di MTBE addizionata nelle benzine italiane è mediamente pari al 3% v/v (3). MTBE è estremamente volatile e l'esposizione occupazionale a questa sostanza avviene per inalazione prevalentemente durante la produzione e l'utilizzo dei carburanti. Inoltre, MTBE è stato segnalato come inquinante dell'aria urbana associato a traffico autoveicolare (4).

La tossicità di MTBE è ancora in larga parte in via di discussione: nel 1999 l'International Agency for Research on Cancer (IARC) ha inserito MTBE nel gruppo 3 (sostanza non classificabile come cancerogena per l'uomo) (5), mentre l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) lo classifica come un cancerogeno sugli animali con effetti sconosciuti sull'uomo (A3) (6).

Per la valutazione dell'esposizione a vapori di benzina è stato recentemente suggerita la misura dell'escrezione di MTBE urinario (U-MTBE) (7-9); data la presenza di MTBE aerodisperso in aria urbana, associato al traffico autoveicolare, in questo lavoro è stata valutata la possibilità di utilizzarlo come indicatore di esposizione a traffico.

Materiali e metodi

Soggetti indagati e campionamento

Lo studio è stato condotto nell'area urbana milanese su un campione complessivo di 127 vigili urbani. Il campionamento è stato effettuato in 4 diversi periodi dell'anno, pertanto sono stati investigati 23 vigili in primavera, 32 in estate, 34 in autunno, 38 in inverno. Alcuni soggetti hanno effettuato più di un turno lavorativo durante la campagna di raccolta dei campioni, per un numero complessivo di osservazioni pari a 166. I campionamenti sono stati effettuati sia nel turno mattutino (7.30-13.30) che in quello pomeridiano (13.30-19.30). Ciascun soggetto ha fornito un cam-

pione estemporaneo di urina all'inizio e alla fine del turno di lavoro (IT, FT). I campioni, raccolti in flaconi di plastica, sono stati immediatamente trasferiti in vial in vetro a chiusura ermetica e congelati a -20°C fino al momento dell'analisi. Prima della raccolta dei campioni, ogni soggetto è stato intervistato da un medico per acquisire informazioni riguardanti lo stato di salute, le mansioni lavorative e l'abitudine al fumo. I soggetti hanno aderito allo studio attraverso il consenso informato.

Determinazione di U-MTBE

L'analisi è stata effettuata in GC-MS campionando sullo spazio di testa del campione mediante microestrazione in fase solida (HS-SPME). Il limite di rivelabilità del metodo è pari a 6 ng/L; la precisione tra le serie, espressa come coefficiente di variazione percentuale (CV%), è risultata inferiore al 17%.

Analisi statistica

I valori di U-MTBE sono stati trasformati nei corrispondenti logaritmi decimali per ottenere una distribuzione normale. I confronti tra inizio e fine turno e l'influenza di diverse covariate (periodo della giornata, stagione, fumo) sulla differenza di escrezione di U-MTBE tra inizio e fine turno, sono stati effettuati utilizzando metodi di regressione lineare con errori standard robusti, in grado di tenere conto della correlazione positiva entro soggetto (a causa della presenza di misure ripetute). Un valore di $p < 0,05$ è stato ritenuto significativo.

I dati sono stati descritti graficamente utilizzando i grafici "a scatola" (box-plot), in cui vengono riportati mediana e range interquartile.

Risultati

In Tabella I sono riportate le principali informazioni relative ai soggetti investigati. Il campione è costituito per il 59% di uomini e per il 41% di donne, l'età media è di 31 anni, il 37% dei soggetti fuma abitualmente. Si riportano inoltre le informazioni relative ai soggetti indagati suddivisi per stagione. Si osserva che non vi sono differenze significative tra i gruppi indagati per nessuno dei parametri riportati.

I principali parametri statistici riguardanti la concentrazione di U-MTBE all'inizio e alla fine del turno in ciascuna

stagione investigata sono riportati in Tabella II. L'analisi sull'intero campione delle osservazioni (N=166) ha mostrato un incremento dei valori mediani di U-MTBE FT rispetto a U-MTBE IT ($p < 0,001$). Questa differenza è risultata indipendente sia dal momento della giornata in cui si è svolto il turno di lavoro, mattina o pomeriggio ($p = 0,85$), che dall'abitudine al fumo di sigaretta ($p = 0,83$). Considerando le diverse stagioni indagate si conferma che i livelli mediani di U-MTBE FT sono risultati maggiori di U-MTBE IT, anche se la significatività statistica viene raggiunta soltanto in primavera ($p = 0,001$) e in autunno ($p = 0,005$). L'entità dell'incremento è stimata mediamente pari al 14%. Si è osservato un andamento crescente nell'escrezione urinaria di MTBE nelle diverse stagioni con i livelli inferiori in primavera e quelli maggiori in inverno, questo sia per i campioni IT ($p < 0,001$) che FT ($p < 0,001$) (Tabella II e Figura 1). La correlazione di Pearson tra i livelli di U-MTBE IT e FT è risultata significativa con coefficiente di correlazione $r = 0,54$.

Discussione

Nonostante l'utilizzo di MTBE quale additivo antidefonante dei carburanti per autoveicoli sia ormai diffuso da alcuni anni, la letteratura riguardante il monitoraggio biologico per l'esposizione a MTBE è scarsa. Alcuni autori propongono l'utilizzo di MTBE urinario, MTBE ematico o alcuni suoi metaboliti urinari come indicatori professiona-

Tabella II. Livelli di U-MTBE a inizio (IT) e fine turno (FT) nelle quattro stagioni

	Stagione	U-MTBE IT ng/L	U-MTBE FT ng/L	
Mediana Min-Max N	Primavera	74 50-122 34	84 64-140 37	$p = 0,001$
Mediana Min-Max N	Estate	109 69-278 34	135 79-556 35	$p = 0,09$
Mediana Min-Max N	Autunno	120 84-508 46	162 101-252 47	$p = 0,005$
Mediana Min-Max N	Inverno	152 52-657 45	164 80-296 47	$p = 0,65$
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	

Tabella I. Principali informazioni relative ai soggetti investigati

Stagioni	Numero di soggetti	Età±DS	Sesso		Fumo		Turno	
			M	F	NO	SI	Mattina	Pomeriggio
Primavera	23	32±6	12	11	13	10	12	11
Estate	32	31±4	18	14	20	12	16	15
Autunno	34	31±6	20	14	21	13	15	19
Inverno	38	32±5	25	13	26	12	17	21
Totale	127	31±5	75	52	80	47	60	66

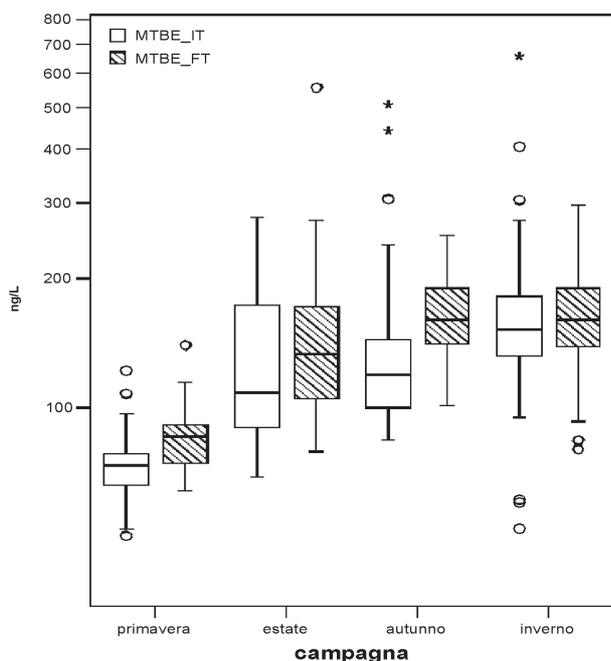


Figura 1. Livelli di U-MTBE IT e FT nei soggetti indagati suddivisi in base alla stagione di campionamento. Nei grafici "a scatola" (box-plot) sono riportati mediana e range interquartile

li di esposizione a vapori di benzina in soggetti addetti al trasporto di carburanti o alla loro preparazione in raffinerie di petrolio (7-9). D'altra parte la presenza di MTBE come inquinante dell'aria urbana, associato al traffico autoveicolare, è stata documentata in un recente studio effettuato nell'area di Helsinki, dove sono state misurate concentrazioni di MTBE aerodisperso comprese tra 570 a 6300 ng/m³ (4). Di conseguenza è attesa un'esposizione professionale a MTBE anche per quelle categorie di lavoratori che svolgono la loro attività a stretto contatto con il traffico automobilistico, quali, ad esempio, i vigili urbani. Per questo motivo il presente studio si è posto l'obiettivo di valutare l'escrezione di U-MTBE per il monitoraggio biologico dell'esposizione a traffico autoveicolare.

Nel presente studio U-MTBE è stato identificato in tutti i campioni analizzati, indicando perciò un'esposizione generalizzata a questa sostanza, con valori compresi nell'intervallo 50-657 ng/L. Questi valori sono molto inferiori a quelli trovati precedentemente in operai di una raffineria di petrolio, che erano compresi nell'intervallo 24-28812 ng/L (9). Dato che questo è il primo esempio di applicazione di U-MTBE al monitoraggio biologico in esposti a traffico veicolare, non sono possibili altri confronti.

Un risultato molto interessante è che l'escrezione di U-MTBE è risultata indipendente dall'abitudine al fumo di sigaretta. Questo conferma un'osservazione già riportata in precedenza (9) ed indica una buona specificità dell'indicatore che ne avvalora la sua applicabilità. Altri indicatori biologici suggeriti per il monitoraggio biologico dell'esposizione a traffico autoveicolare, quali ad esempio il

benzene urinario e i suoi metaboliti, risentono, infatti grandemente del fumo di sigaretta e ne limitano l'uso ai bassi livelli di esposizione nei soggetti fumatori.

L'escrezione urinaria di MTBE nei vigili urbani di Milano, mostra un incremento durante il turno di lavoro indipendente dal periodo di svolgimento: mattino o pomeriggio. Tale risultato può essere spiegato osservando che entrambe le fasce orarie indagate comprendono periodi di traffico particolarmente intenso legato agli spostamenti automobilistici dal luogo di domicilio a quello di lavoro e viceversa.

La diversità dell'escrezione urinaria di MTBE nelle quattro stagioni indagate potrebbe dipendere da diversi fattori tra i quali certamente l'intensità del traffico veicolare e le condizioni meteorologiche. In estate, sulla base del fatto che le scuole sono chiuse e ci sono le vacanze estive, è atteso un periodo di minima intensità di traffico. Al contrario, i livelli di U-MTBE registrati in estate sono maggiori di quelli ottenuti in primavera. Una possibile interpretazione di questo risultato è legata alle elevate temperature estive, che facilitano l'evaporazione delle benzine ed in particolare di MTBE in esse contenuto, visto il basso punto di ebollizione di questa sostanza (T_{eb} 55,2°C).

In conclusione, i risultati del nostro studio suggeriscono che U-MTBE possa essere un indicatore specifico e sensibile per il monitoraggio dell'esposizione a traffico autoveicolare, anche in relazione al fatto che il suo livello non è influenzato da interferenze legate ad abitudini voluttuarie quali il fumo di sigaretta.

Bibliografia

- 1) European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Risk Assessment Report for Existing Substances: Methyl Tertiary-Butyl Ether, Special report No 17. ECETOC, Brussels, 2003, 1-280.
- 2) Direttiva 98/70/CE, Gazzetta Ufficiale L 350 del 28/12/1998 19.
- 3) The European Fuel Oxygenates Association, EFOA, Methyl tertiary Butyl Ether (MTBE), Appendix 5; 10 novembre 2000; reperibile sul sito www.efoa.org
- 4) Hellén H, Hakola H, Laurila T, Hiltunen V, Koskentalo T, Aromatic hydrocarbon and methyl tert-butyl ether measurements in ambient air of Helsinki (Finland) using diffusive samplers. *Sci Total Environ* 2002; 298: 55-64.
- 5) International Agency for Research on Cancer. Methyl tert-Butyl Ether. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans and their supplements: a complete list; Vol. 73. Lyon: World Organization, 1999, 339-341.
- 6) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological indices. Cincinnati OH, ACGIH 2004.
- 7) Saarinen L, Hakola M, Pekari K, Lappalainen K, Aitio A. Exposure of gasoline road-tanker drivers to methyl tert-butyl ether and methyl tert-amyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 143-147.
- 8) Hakola M, Saarinen L, Pekari K. Exposure to Gasoline Vapour during offloading of tankers and railway wagons and biological multi-component monitoring. *J Occup Health* 2001; 43: 287-290.
- 9) Perbellini L, Pasini F, Prigioni P, Rosina A. Esposizione professionale a metil ter-butyl etere (MTBE) in una raffineria di petrolio. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25: 39-40.

R. Andreoli^{1,2}, P. Manini^{1,2}, R. Alinovi¹, M. Goldoni^{1,2}, G. De Palma^{1,2}, A. Mutti¹

Importanza della valutazione cronobiologica degli indicatori di effetto per una corretta strategia di campionamento

¹ Università di Parma, Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Parma

² Centro Studi e Ricerche ISPESEL di Parma, Parma

RIASSUNTO

L'aumento delle concentrazioni urinarie degli indicatori di danno ossidativo al DNA viene sempre più frequentemente associato con esposizioni professionali ad agenti ossidanti. Oltre all'8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-oxo-dG), nelle urine sono stati identificati altri prodotti provenienti dall'ossidazione in posizione 8 della guanina, tra cui l'8-idrossi-guanina (8-oxo-G) e l'8-idrossi-guanosina (8-oxo-Guo). Scopo del presente studio era la caratterizzazione di questi indicatori di effetto in termini di variabilità inter- ed intra-individuale e di profilo di escrezione giornaliero. Sono stati esaminati 11 volontari, che hanno fornito sei campioni di urina nell'arco di 24 ore. Le concentrazioni di 8-oxo-G, 8-oxo-Guo e 8-oxo-dG sono state determinate mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa *tandem*. La variabilità inter-individuale, espressa come coefficiente di variazione, è risultata compresa negli intervalli 85-150% per 8-oxo-G, 20-45% per 8-oxo-Guo e 30-45% per 8-oxo-dG. L'analisi statistica delle misure ripetute ai vari tempi di campionamento ha dimostrato che nessun indicatore di danno ossidativo presentava variazioni significative durante la giornata, escludendo così l'esistenza di un ritmo circadiano nell'escrezione di questi indicatori. Il momento del prelievo del campione risulta pertanto non critico.

Parole chiave: DNA, danno ossidativo, urine, ritmo circadiano, campionamento.

ABSTRACT

[Chronobiological evaluation of effect biomarkers and sampling] Occupational exposure to oxidants is often associated with an increase in the levels of oxidative DNA damage in urine. Besides 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG), other products of position-8 guanine oxidation have been identified in urine, including 8-hydroxy-guanine (8-oxo-G) and 8-hydroxy-guanosine (8-oxo-Guo). The aim of the present study was the characterization of these effect biomarkers in terms of inter- and intra-individuals variability, as well as in terms of their excretion profile during a 24 h-period. Urine samples were collected from 11 volunteers (6 samples/day). Urine concentrations of 8-oxo-G, 8-oxo-Guo, and 8-oxo-dG were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The inter-individual variability, expressed as variation coefficient, was 85-150% for 8-oxo-G, 20-45% for 8-oxo-Guo, and 30-45% for 8-oxo-dG. The statistical analysis for repeated measurements showed that none of the biomarkers was affected by significant variation during the day (one-way ANOVA, $p < 0.05$), thus excluding the existence of a circadian rhythm. We conclude that the sampling time is not critical for the assessment of oxidative DNA damage in urine.

Key words: DNA, oxidative damage, urine, circadian rhythm, sampling.

Introduzione

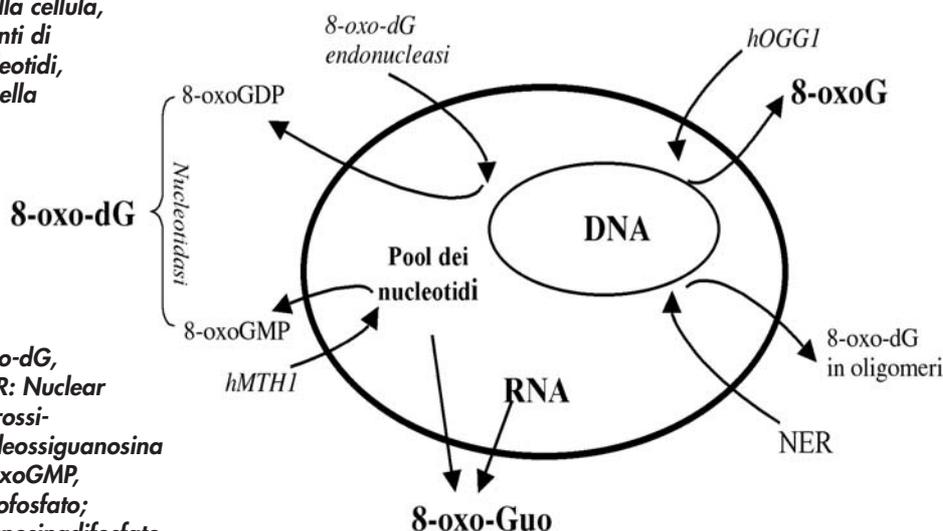
Il DNA rappresenta un importante bersaglio delle specie reattive dell'ossigeno (ROS). Benché nel corso di studi *in vitro* ed *in vivo* siano stati identificati oltre 20 prodotti di ossidazione alle basi del DNA (1), l'indicatore di stress ossidativo più studiato è senz'altro l'8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-oxo-dG). Le ragioni dell'interesse per questo indicatore sono diverse: (i) la guanina è la base più suscettibile all'attacco dei ROS e (ii) il suo prodotto di ossidazione, l'8-oxo-dG, è mutageno in quanto determina una spontanea perdita di specificità di accoppiamento fra le basi (GC->TA) (2); inoltre (iii) esistono metodiche analitiche sufficientemente sensibili per determinarne la concentrazione nelle matrici biologiche accessibili, come sangue periferico ed urina (3).

Se quello generato dal radicale idrossile rappresenta quantitativamente il più importante addotto al DNA presente nel sangue periferico (1 addotto su 10^6 basi non modificate), nel caso dell'urina l'esistenza di diversi meccanismi di riparazione del danno agli acidi nucleici determina la presenza di numerosi prodotti, la cui origine ed il cui significato biologico sono ancora in fase di studio. Nel caso specifico dell'ossidazione in posizione 8 della guanina, l'attacco del radicale idrossile e la successiva riparazione dell'addotto generano principalmente tre prodotti di eliminazione, a seconda che la base sia presente nel DNA, nell'RNA o nel pool dei nucleotidi, ed in funzione del meccanismo di riparazione che viene attivato. In Figura 1 è proposto uno schema semplificato dei meccanismi di riparazione del danno ossidativo nella cellula (3), in cui si ipotizza che l'8-oxo-dG si formi principalmente a partire dal DNA ad opera dell'azione combinata delle endonucleasi e delle nucleotidasi o, in alternativa, dal pool dei nucleotidi ad opera dell'enzima hMTH1 e delle nucleotidasi; e che l'8-idrossi-guanina (8-oxo-G) derivi dall'azione delle glicosilasi, in particolare dell'hOGG1, mentre l'8-idrossi-guanosina (8-oxo-Guo) dalla riparazione dell'RNA.

Negli ultimi anni, le concentrazioni urinarie di danno ossidativo al DNA, e di 8-oxo-dG in particolare, sono state utilizzate come indicatori di stress ossidativo sistemico nelle malattie degenerative e nelle esposizioni professionali ad agenti ossidanti (4, 5), con aumenti significativi dell'indicatore nei soggetti patologici e nei lavoratori ri-

Figura 1. Schema semplificato della cellula, in cui sono indicate le possibili fonti di guanina idrossilata (Pool dei nucleotidi, RNA, DNA), gli enzimi coinvolti nella riparazione del danno ossidativo alla guanina (hOGG1, hMTH1, 8-oxo-dG-endonucleasi, nucleotidasi) ed i prodotti di eliminazione (8-oxo-G, 8-oxo-Guo e 8-oxo-dG).

Legenda: hOGG1, 8-idrossi-2'-deossiguanosina DNA glicosilasi; 8-oxo-G, 8-idrossi-guanina; 8-oxo-dG, 8-idrossi-2'-deossiguanosina; NER: Nuclear Excision Repair; 8-oxo-Guo, 8-idrossi-guanosina, hMTH1, 8-idrossi-2'-deossiguanosina 5'-trifosfato pirofosfoidrolasi; 8-oxoGMP, 8-idrossi-2'-deossiguanosinamonomofosfato; 8-oxoGDP, 8-idrossi-2'-deossiguanosinadifosfato. Adattato da (3)



spetto a popolazioni di controllo opportunamente selezionate. Non sono peraltro disponibili informazioni cronobiologiche che consentano di interpretare le differenze intra-individuali in rapporto all'esposizione ad ossidanti ambientali e di riferire le variazioni osservate ad agenti di cui si ignora spesso la cinetica o, data la complessità delle matrici, addirittura la composizione.

Si è pertanto ritenuto opportuno valutare la possibile esistenza di un ritmo circadiano nell'eliminazione dell'8-oxo-dG e degli altri prodotti di danno ossidativo alla guanina, per la corretta interpretazione del significato dell'indicatore e per stabilire l'eventuale orario più opportuno per il campionamento.

Scopo del seguente lavoro era la caratterizzazione del profilo di escrezione degli indicatori di danno ossidativo alla guanina, quali 8-oxo-G, 8-oxo-Guo e 8-oxo-dG, presenti nell'urina in forma libera, in campioni di volontari raccolti nell'arco di 24 ore. Per tenere conto della possibile interferenza delle fisiologiche variazioni della funzionalità renale, negli stessi campioni sono state determinate le concentrazioni urinarie di due indicatori precoci di danno renale per i quali è già stata dimostrata l'esistenza di ritmi circadiani: l'albumina e la *retinol-binding protein* (RBP) (6).

Materiali e Metodi

Studio sperimentale su volontari

Sono stati esaminati 11 volontari (5 maschi, età media $35,5 \pm 5,1$ anni), reclutati tra il personale del laboratorio, non fumatori e non professionalmente esposti ad agenti ossidanti. A ciascun soggetto è stato chiesto di raccogliere sei campioni estemporanei di urina nell'arco delle 24 ore, alle ore 7.00 (T_1), 11.00 (T_2), 15.00 (T_3), 19.00 (T_4), 23.00 (T_5) ed alle ore 7.00 del giorno successivo (T_6), senza modificare le normali abitudini lavorative e voluttuarie. Un soggetto ha ripetuto il protocollo dello studio per cinque giorni diversi, al fine di valutare la variabilità intra-individuale. I campioni sono stati conservati a -20°C fino al momento dell'analisi.

Reagenti

Gli standard di 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-oxo-dG), 8-idrossi-guanina (8-oxo-G), 8-idrossi-guanosina (8-oxo-Guo) e albumina umana sono stati ottenuti dalla ditta Sigma Aldrich (Milano, Italia), la *retinol-binding protein* (RBP) dalla ditta Calbiochem (Merck, Darmstadt, Germania). Gli standard interni marcati, $^{13}\text{C}_1, ^{15}\text{N}_2$ -8-idrossi-guanina ($[^{13}\text{C}_1, ^{15}\text{N}_2]$ 8-oxo-G) e $^{15}\text{N}_5$ -2'-deossiguanosina ($[^{15}\text{N}_5]$ dG), sono stati acquistati dalla ditta Cambridge Isotope Laboratories, INC. (MA, USA). Lo standard interno $[^{15}\text{N}_5]$ 8-oxo-dG è stato ottenuto per sintesi a partire da $[^{15}\text{N}_5]$ dG, apportando modifiche minori al metodo di Wu *et al.* (7).

Determinazione di 8-oxo-G, 8-oxo-Guo e 8-oxo-dG mediante LC-MS/MS

Le concentrazioni di 8-oxo-G, 8-oxo-Guo e 8-oxo-dG, escrete nelle urine in forma libera, sono state determinate mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa *tandem* (LC-MS/MS) utilizzando uno spettrometro di massa PE-Sciex a triplo quadrupolo modello API 365, dotato di interfaccia TurboIonspray (Sciex, Concord, Canada). La separazione di 8-oxo-G, di 8-oxo-Guo e di 8-oxo-dG nella stessa corsa cromatografica è stata ottenuta utilizzando una colonna Atlantis[®]dC₁₈ (100 x 3,0 mm i.d., 3 μm , Waters) ed una fase mobile costituita da acido formico 10 mM (pH 3,75) e metanolo in gradiente di eluizione. Prima dell'analisi i campioni di urina sono stati diluiti con un uguale volume di tampone litio acetato 100 mM (pH 6,4). La ionizzazione degli analiti è stata ottenuta in ioni positivi e la rivelazione in MS/MS, in modalità denominata *selected-reaction monitoring* (SRM), monitorando le transizioni caratteristiche: m/z 168 \rightarrow 140 (energia di collisione, 21 eV) per 8-oxo-G; m/z 171 \rightarrow 142 (21 eV) per $[^{13}\text{C}_1, ^{15}\text{N}_2]$ 8-oxo-G; m/z 300 \rightarrow 168 (25 eV) per 8-oxo-Guo; m/z 284 \rightarrow 168 (25 eV) per 8-oxo-dG e m/z 289 \rightarrow 173 (25 eV) per $[^{15}\text{N}_5]$ 8-oxo-dG.

Il metodo sviluppato è stato validato mediante lo studio dell'intervallo di linearità, la determinazione dei limiti di rivelazione (LdR) e della precisione (*intra-day* e *inter-day*). L'escrezione urinaria dell'albumina e della RBP è

stata valutata con metodi immunoenzimatici originali, sviluppati e validati presso il nostro laboratorio. In particolare per l'albumina è stato utilizzato un "competitive enzyme-linked immunosorbent assay" (C.E.L.I.S.A.), mentre per la RBP un "sandwich" E.L.I.S.A. (8, 9). Le concentrazioni di tutti gli analiti determinati sono state espresse in funzione della creatinina urinaria.

Statistica

L'analisi della varianza (ANOVA a una via per misure ripetute seguita dal test di Duncan) è stata effettuata utilizzando il software GraphPad Prism 4; nel caso dell'8-oxo-G è stato invece applicato il test di Friedman. Il software SPSS/PC+ (13,0 per Windows) è stato utilizzato per verificare l'affidabilità delle misure (α di Cronbach, $\alpha > 0,7$), l'omogeneità della scala (*interclass correlation coefficient*, ICC $> 0,45$), l'omoschedasticità della varianza (test di Mauchly, $p > 0,05$), e la normalità della distribuzione delle singole variabili (test di Kolmogorov-Smirnov).

Risultati

La linearità nell'intervallo di concentrazioni di interesse, i limiti di rivelazione e l'imprecisione del metodo, espressa come coefficiente di variazione *intra-* e *inter-day*, sono riportati in Tabella I. Le concentrazioni medie degli indicatori di effetto, misurate nei campioni di urina dei volontari ai diversi tempi di raccolta sono riassunte in Tabella II. Per nessuno degli indicatori di danno ossidativo è stato osservato un

ritmo di escrezione di tipo circadiano, che invece è stato confermato per gli indicatori di danno renale. I livelli urinari di 8-oxo-Guo e 8-oxo-dG sono risultati dello stesso ordine di grandezza (rispettivamente $1,3 \pm 0,1$ e $1,9 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/mol}$ creat.), mentre valori più elevati sono stati osservati per 8-oxo-G (mediana $9,8$ $\mu\text{mol/mol}$ creat., range 7,7-11,6). In tutti i campioni di urina esaminati, le concentrazioni di albumina e RBP sono risultate inferiori ai rispettivi valori di riferimento (< 20 mg/g di creatinina per albumina e < 130 $\mu\text{g/g}$ di creatinina per RBP). La variabilità inter-individuale, espressa come coefficiente di variazione, è risultata compresa negli intervalli 85-150% per 8-oxo-G, 20-45% per 8-oxo-Guo, e 30-45% per 8-oxo-dG. Coefficienti di variazione minori sono stati riscontrati nell'analisi della variabilità intra-individuale calcolata su 5 giorni consecutivi (13-70% per 8-oxo-G, 8-40% per 8-oxo-Guo, 15-35% per 8-oxo-dG). I parametri statistici relativi all'affidabilità delle misure ed alla consistenza interna dei dati sono riportati in Tabella III.

Discussione

Secondo il *National Research Council* (NRC) (10), un indicatore di effetto è definito come "un'alterazione biochimica, biologica o di altro tipo misurabile in un organismo che, a seguito dell'esposizione ad un determinato fattore di rischio e a seconda dell'entità, indica un danno effettivo o potenziale alla salute o una vera e propria malattia". La validazione di un indicatore di effetto passa attraverso la caratterizzazione preventiva del *background* nella

Tabella I. Parametri della validazione del metodo LC-MS/MS: intervallo di linearità, limiti di rivelazione e imprecisione del metodo

Indicatore ^a	Intervallo (nM)	LdR ^b	CV% ^c	
			Intra-day	Inter-day
8-oxo-G	4,5-450	0,8	<3	<5
8-oxo-Guo	2,5-250	0,3	<6	<7
8-oxo-dG	0,75-75	0,1	<3	<7

^a Legenda: 8-oxo-G, 8-idrossi-guanina; 8-oxo-Guo, 8-idrossi-guanosina; 8-oxo-dG, 8-idrossi-2'-deossiguanosina.

^b LdR, Limite di Rivelazione espresso come rapporto segnale/rumore (S/N)=3.

^c CV%, coefficiente di variazione, n = 6.

Tabella III. Riproducibilità degli indicatori di effetto. Parametri statistici relativi all'affidabilità delle misure (α di Cronbach), alla varianza fra gruppi (ICC) e al test di di Mauchly

Indicatore ^a	α di Cronbach	ICC ^b	Test di Mauchly
8-oxo-G	0,735	0,735	ns
8-oxo-Guo	0,931	0,691	ns
8-oxo-dG	0,962	0,809	ns

^a Legenda: 8-oxo-G, 8-idrossi-guanina; 8-oxo-Guo, 8-idrossi-guanosina; 8-oxo-dG, 8-idrossi-2'-deossiguanosina.

^b ICC, interclass correlation coefficient; ns, non significativo.

Tabella II. Concentrazioni medie (\pm DS) degli indicatori di danno ossidativo (espresse in mmol/mol creatinina) e di effetto renale (in mg/g creatinina per albumina e $\mu\text{g/g}$ creatinina per RBP), determinate ai diversi tempi di campionamento (T₁-T₆) nelle urine dei volontari (n = 11)

Indicatore ^a	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	p
8-oxo-G [#]	11,9 (7,5-47,1)	10,4 (7,3-22,3)	9,6 (7,0-18,4)	11,7 (9,7-19,4)	10,5 (8,4-40,6)	8,3 (6,4-13,2)	ns
8-oxo-Guo	1,6 \pm 0,5	2,1 \pm 0,5	2,0 \pm 0,7	2,0 \pm 0,7	1,8 \pm 0,6	2,0 \pm 0,9	ns
8-oxo-dG	1,2 \pm 0,4	1,3 \pm 0,5	1,4 \pm 0,6	1,3 \pm 0,5	1,3 \pm 0,4	1,2 \pm 0,5	ns
Albumina	3,1 \pm 2,5*	5,4 \pm 3,0	9,0 \pm 5,4** [^]	6,8 \pm 3,3	4,2 \pm 3,0	4,4 \pm 2,9	<0,01
RBP	27,8 \pm 21,4**	39,4 \pm 28,7	43,1 \pm 24,0	66,6 \pm 35,8 [^]	61,7 \pm 40,0	26,7 \pm 14,9	<0,01

^a Legenda: 8-oxo-G, 8-idrossi-guanina; 8-oxo-Guo, 8-idrossi-guanosina; 8-oxo-dG, 8-idrossi-2'-deossiguanosina; RBP, Retinol-binding Protein;

[#] mediane e range interquartile; ns, non significativo.

* $p < 0,001$ T₁ vs. T₃ per albumina, ** $p < 0,01$ T₃ vs. T₆ per albumina e T₁ vs. T₄ per RBP, [^] $p < 0,05$ T₃ vs. T₅ per albumina e T₄ vs. T₆ per RBP.

popolazione generale e della variabilità *inter-* ed *intra-*individuale. Inoltre, per la corretta interpretazione dei risultati sarebbe importante conoscere i parametri tossicocinetici e tossicodinamici dell'indicatore; in particolare, il profilo di escrezione può essere utile per valutare il corretto momento in cui effettuare il campionamento.

Questo è il primo studio volto a determinare contemporaneamente le tre specie idrossilate della guanina, 8-oxo-G, 8-oxo-Guo e 8-oxo-dG, finalizzato alla caratterizzazione del profilo di escrezione urinario giornaliero ed alla valutazione della variabilità inter-individuale di questi indicatori. Studi precedenti si sono limitati a confrontare le concentrazioni di 8-oxo-dG in campioni estemporanei di urina con quelle delle urine raccolte nelle 24 ore (11, 12).

Il metodo LC-MS/MS è risultato sufficientemente sensibile per la determinazione dei tre indicatori di stress ossidativo nei campioni di urina dei volontari. L'assenza di manipolazione del campione prima della misura analitica e l'utilizzo di standard interni marcati hanno permesso di ridurre sia i tempi di analisi sia la possibile creazione di artefatti, evento ben documentato in letteratura (13, 14). Dai parametri di validazione del metodo, si evince che l'imprecisione della metodica sviluppata (CV% < 9) è trascurabile rispetto alla variabilità biologica degli indicatori. Tale variabilità *inter-* e *intra-*individuale è risultata contenuta entro il 45% per 8-oxo-dG e 8-oxo-Guo, ma ben più elevata per 8-oxo-G (85-150%).

Rispetto ai composti presi in esame, il principale prodotto di riparo del danno ossidativo al DNA eliminato nelle urine sembra essere proprio 8-oxo-G. Questo è in accordo con quanto riportato in letteratura, e cioè che la rimozione di questa modificazione avviene principalmente ad opera di un enzima, l'8-idrossi-2'-deossiguanosina DNA glicosilasi (hOGG1) (3). La maggiore variabilità inter-individuale di questa specie rispetto alle altre forme di guanina idrossilata potrebbe essere, almeno in parte, attribuibile all'esistenza di diverse forme polimorfiche dell'enzima (15). Quest'aspetto è in fase di studio presso il nostro laboratorio e sarà oggetto di ulteriori approfondimenti.

L'analisi statistica delle misure ripetute ai vari tempi di campionamento ha dimostrato che, a differenza dell'albumina e dell'RBP per le quali è nota l'esistenza di un ritmo circadiano, nessun indicatore di danno ossidativo presenta variazioni significative nell'arco della giornata (Tabella II, $p > 0,05$). Inoltre, la consistenza interna dei dati e l'affidabilità delle misure (Tabella III) costituiscono un saldo presupposto per l'utilizzo di questi parametri come validi *bio-markers* di effetto.

Conclusioni

I risultati ottenuti hanno permesso di escludere l'esistenza di un ritmo circadiano per gli indicatori di stress ossidativo studiati ed hanno consentito di evidenziare che la variabilità sia *intra-* che *inter-*individuale per 8-oxo-Guo e

8-oxo-dG, ma non per 8-oxo-G, è assai modesta. Poiché il tempo di campionamento non sembra influenzare significativamente le concentrazioni degli indicatori di effetto, eventuali variazioni nei livelli riscontrabili tra l'inizio e la fine del turno di lavoro possono essere attribuibili all'esposizione a fattori di rischio professionali e richiedono un'interpretazione che deve far riferimento alla cinetica degli agenti nocivi, al loro meccanismo di azione, nonché alla cinetica di eliminazione delle basi modificate dallo stress ossidativo.

Bibliografia

- 1) Weimann A, Riis B, Poulsen HE. Oligonucleotides in human urine do not contain 8-oxo-7,8-dihydrodeoxyguanosine. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 1378-1382.
- 2) Cheng KC, Cahill DS, Kasai H, Nishimura S, Loeb LA. 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G-T and A-C substitutions. *J Biol Chem* 1992; 267: 166-172.
- 3) Lunec J, Holloway KA, Cooke MS, Faux S, Griffiths HR, Evans MD. Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine: redox regulation of DNA repair in vivo? *Free Radic Biol Med* 2002; 7: 875-885.
- 4) Wu LL, Chiou C-C, Chang P-Y, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 1-9.
- 5) Kuo HW, Chang SF, Wu KY, Wu FY. Chromium (VI) induced oxidative damage to DNA: increase of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine concentrations (8OHdG) among electroplating workers. *Occup Environ Med* 2003; 60: 590-594.
- 6) Buzio C, Mutti A, Capani F, Andrulli S, Perazzoli F, Alinovi R, Negro A, Rustichelli R. Circadian rhythm of proteinuria: effects of an evening meat meal. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 266-270.
- 7) Hu C-W, Wu M-T, Chao M-R, Pan C-H, Wang C-J, Swenberg JA, Wu K-Y. Comparison of analyses of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry and by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004; 18: 505-510.
- 8) Alinovi R, Mutti A, Bergamaschi E, Franchini I. Competitive enzyme-linked immunosorbent assay (CELISA) of urinary albumin. *Clin Chem* 1988; 34: 993-994.
- 9) Lucertini S, Valcavi P, Mutti A, Franchini I. Enzyme-linked immunosorbent assay of retinol-binding protein in serum and urine. *Clin Chem* 1984; 30: 149-151.
- 10) NRC (National Research Council). Biological markers in environmental health research. *Environ Health Perspect* 1987; 74: 3-9.
- 11) Pilger A, Ivancsits S, Germadnik D, Rüdiger HW. Urinary excretion of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine measured by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr B* 2002; 778: 393-401.
- 12) Miwa M, Matsumaru H, Akimoto Y, Naito S, Ochi H. Quantitative determination of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in healthy Japanese volunteers. *BioFactors* 2004; 22: 249-253.
- 13) Collins AR, Cadet J, Möller L, Poulsen HE, Viña J. Are we sure we know how to measure 8-oxo-7,8-dihydroguanine in DNA from human cell? *Arch Biochem Biophys* 2004; 423: 57-65.
- 14) Cadet J, D'Ham C, Douki T, Pouget JP, Ravanat JL, Sauvaigo S. Facts and artifacts in the measurement of oxidative base damage to DNA. *Free Rad Res* 1998; 29: 541-550.
- 15) Wikman H, Risch A, Klimek F, Schmezer P, Spiegelhalter B, Dienemann H, Kayser K, Schulz V, Drings P, Bartsch H. hOGG1 polymorphism and loss of heterozygosity (LOH): significance for lung cancer susceptibility in caucasian population. *Int J Cancer* 2000; 88: 932-937.

P. Mozzoni^{1,2}, G. De Palma^{1,2}, E. Scotti², R. Andreoli^{1,2}, G. Folesani^{1,2}, P. Manini^{1,2}, P. Apostoli³, A. Mutti¹

Espressione dell'eme ossigenasi-1 in un gruppo di lavoratori di un'acciaieria

¹ Università di Parma, Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Parma

² Centro Studi e Ricerche ISPESL di Parma, Parma

³ Università di Brescia, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Brescia

RIASSUNTO

L'esposizione a idrocarburi policiclici aromatici (IPA), metalli e particolato aerodisperso è associata alla generazione di stress ossidativo intracellulare. L'eme ossigenasi 1 (HO-1) è un enzima inducibile, ubiquitariamente espresso, che catalizza l'ossidazione dell'eme a biliverdina, con rilascio di ferro(II) e monossido di carbonio, prodotti con proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie. L'espressione genica è indotta da stimoli associati con stress ossidativo ed infiammazione. Sono stati reclutati 37 lavoratori di un'acciaieria con lo scopo di valutare il ruolo dei polimorfismi genetici di alcuni enzimi della biotrasformazione, pertinenti per l'esposizione ad IPA (*GSTM1*, *GSTP1*, *EPHX1*, *CYP1A1*, *CYP1B1*), nella modulazione dell'espressione genica dell'HO-1. I lavoratori sono stati esaminati in due diversi periodi dell'anno [Febbraio 2003 (T₁) e Giugno 2003 (T₂)] all'inizio (IT) ed al termine (FT) del turno lavorativo. L'esposizione è stata caratterizzata determinando l'escrezione urinaria di 1-idrossipirene (1-OHP). L'espressione di HO-1 a FT, normalizzata rispetto a quella di IT, era significativamente più elevata al T₂ rispetto al T₁ (1,37±0,63 vs 0,97±0,51, p<0,05). Al T₂ e nella valutazione combinata dei due campionamenti, l'espressione di HO-1 FT/IT era significativamente correlata con l'1-OHP FT (r=0,47, p<0,018 e r=0,39, p<0,05). L'induzione dell'espressione genica HO-1, a parità di esposizione, era significativamente più elevata nei soggetti con almeno un allele *GSTP1* variante rispetto ai soggetti con genotipo *GSTPIAA* (1,23±0,002 vs 0,88±0,002, p<0,05). Nei soli soggetti portatori di almeno un allele *GSTP1* variante si evidenziava una correlazione positiva tra espressione HO-1 FT/IT e livelli di 1-OHP FT (r²=0,21, p<0,016). Il presente studio dimostra per la prima volta l'esistenza di una correlazione tra i livelli di 1-OHP e l'induzione dell'espressione del gene HO-1. La correlazione sembra limitata ai soggetti portatori di alleli *GSTP1* varianti, i quali presentano anche, a parità di esposizione, livelli più elevati di induzione dell'espressione di HO-1 a FT. I risultati sembrerebbero indicare un più elevato stress ossidativo intracellulare nei soggetti che esprimono isoforme *GSTP1-1* varianti, probabilmente per una minore capacità di detossificare i metaboliti reattivi prodotti dalla biotrasformazione degli IPA.

Parole chiave: eme ossigenasi 1, IPA, fonderia, polimorfismi, *GSTP1*.

ABSTRACT

[Heme oxygenase 1 expression in foundry workers] Heme oxygenase 1 (HO-1) catalyses the oxidation of heme to biliverdin, and its expression is induced by oxidative stress. This study was aimed at assessing the role of metabolic polymorphisms (*CYP1A1*, *CYP1B1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *EPHX*) in the modulation of HO-1 gene expression in 37 foundry workers. Blood and urine samples were obtained at the beginning (BS) and at the end (ES) of work shift, in February (T₁) and June (T₂). Urinary 1-hydroxypyrene (1-OHP) was measured as a tracer of PAH exposure.

HO-1 gene expression in ES samples normalized to BS values (HO-1 ES/BS) was higher at T₂ respect to T₁. HO-1 gene induction was related to ES 1-OHP when considering either T₂ samples or the combination of the two samplings. HO-1 ES/BS was significantly increased in subjects with at least a mutant allele for GSTP1 as compared to subjects with GSTPIAA genotype (1,23±0,002 vs 0,88±0,002, p<0,05). Only in subjects with at least one variant allele for GSTP1, a positive correlation between HO-1 ET/IT expression and 1-OHP FT levels was observed (r²=0,21, p=0,016). The present study demonstrates a correlation between PAH exposure, as assessed by urinary 1-OHP, and the induction of HO-1 expression. Such a correlation seems to be limited to subjects bearing variant alleles for GSTP1. At the same exposure levels, these subjects showed a greater expression of HO-1 FT as compared to subjects with GSTP1 wild type genotype, possibly due to a higher oxidative stress in the subjects expressing the mutant GSTP1-1 isoform, which could imply a limited scavenging capacity.

Key words: heme oxygenase 1, polymorphisms, polycyclic aromatic hydrocarbons, workers, foundry.

Introduzione

I composti di interesse tossicologico prodotti nel ciclo produttivo di un'acciaieria possono essere classificati in particolato atmosferico, idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e metalli. A breve termine queste sostanze possono provocare effetti per lo più irritativi delle vie respiratorie, mentre a lungo termine possono agire da cancerogeni, per lo più polmonari.

Il particolato aerodisperso inalabile è costituito da una miscela complessa di particelle solide e/o liquide, variabili per massa, dimensione e composizione, in relazione alla diversa origine e alle diverse condizioni meteo-climatiche. Numerosi studi *in vivo* e *in vitro* concordano nell'attribuire ad esso la capacità di indurre flogosi per attivazione del sistema immunitario (1), e di indurre la generazione di specie reattive dell'ossigeno (*reactive oxygen species*, ROS), con conseguente generazione di stress ossidativo cellulare, per azione dei metalli di transizione (reazione di Fenton) (2) e della biotrasformazione dei composti organici, adsorbiti alla superficie delle particelle.

Gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) a due o più anelli aromatici si formano durante i processi di combustione incompleta di materiale organico. Sono composti ubiquitari, presenti nell'ambiente sotto forma sia di polve-

ri che di vapore, liberi o adsorbiti su particolato atmosferico. La quantità di IPA adsorbita per unità di peso di particolato dipende dalle dimensioni di quest'ultimo ed il maggior adsorbimento si ha con particelle il cui diametro aerodinamico è inferiore a 10 µm (3). Le proprietà tossicologiche degli IPA dipendono dalla produzione di intermedi metabolici reattivi durante la loro biotrasformazione, principalmente per azione delle monoossigenasi a funzione mista citocromo P450 dipendenti (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP3A4*) (4). Tali enzimi di fase I agiscono principalmente sulle regioni ad elevata densità elettronica portando alla formazione di epossidi reattivi, suscettibili di ulteriore bioattivazione metabolica in diidrodioli ed infine in diolo epossidi per azione dell'eossido idrolasi microsomiale (*EPHX1*). La detossificazione di questi composti altamente reattivi, dotati di effetti mutageni e cancerogeni, è legata alle capacità di coniugazione con acido glucuronico, glutatione o acido solforico. Il metabolismo intermedio presenta una variabilità interindividuale, che dipende, almeno in parte dal polimorfismo genetico degli enzimi della biotrasformazione. Dal punto di vista tossicologico risulta rilevante anche una tossicità indiretta legata alla capacità intrinseca delle monoossigenasi citocromo P450 dipendenti di produrre ROS (5).

L'eme-ossigenasi (HO-1) è un enzima microsomiale che catalizza la degradazione ossidativa dell'eme a biliverdina, con rilascio di monossido di carbonio (CO) e ferro(II), prodotti con proprietà antiossidanti e antinfiammatorie (Figura 1). Sono note tre isoforme, codificate da altrettanti geni: HO-1, HO-2 e HO-3. L'isoforma 1 (HO-1) è inducibile e viene sintetizzata in risposta a diversi stimoli (metabolici, fisici o ambientali) associati a stress ossidativo e infiammazione. Numerosi dati sperimentali suggeriscono che l'attività eme-ossigenasica sia in grado di proteggere cellule e tessuti da risposte infiammatorie eccessive (6).

Scopo del presente lavoro è la valutazione del ruolo dei polimorfismi genetici di alcuni enzimi della biotrasformazione, pertinenti per l'esposizione a IPA (*GSTM1*, *GSTP1*, *EPHX1*, *CYP1A1*, *CYP1B1*), nella modulazione dell'espressione genica dell'HO-1 nel sangue periferico di un

gruppo di lavoratori impiegati in un'acciaiera elettrica. In particolare, in questo studio sono stati valutati i seguenti polimorfismi: *CYP1A1 m1* ($T_{6235}C$) 3'flanking region, *CYP1A1 m2* ($A_{4889}G$) esone 7, *CYP1B1* (Leu432Val), *GSTM1* delezione genica, *GSTP1* esone 5 (Ile105Val) ed esone 6 (Ala114Val), *EPHX1* esone 3 (Tyr113His) ed esone 4 (His139Arg).

Materiali e metodi

Soggetti

Lo studio è stato eseguito su una coorte di 37 lavoratori maschi (età media 41 ± 7 anni, di cui 13 fumatori) impiegati in una fonderia della provincia di Brescia che produce acciaio per l'edilizia. Il gruppo esaminato comprendeva lavoratori impiegati nelle mansioni a maggior rischio di esposizione (fuori forno, colata, siviere). Il reclutamento dei soggetti è stato effettuato una prima volta nel Febbraio 2003 (T_1) e una seconda volta nel Giugno 2003 (T_2). Durante ogni reclutamento sono stati raccolti un campione di sangue e un campione estemporaneo di urina all'inizio del turno di lavoro (IT, ore 6) ed alla fine dello stesso (FT, ore 14). Il giorno dell'indagine ogni lavoratore ha compilato un questionario indicando abitudini alimentari (consumo di carne alla griglia) e voluttuarie (consumo di sigarette).

Estrazione RNA e DNA

L'estrazione di RNA totale è stata condotta con kit PAXgene Blood RNA (PreAnalytix, Qiagen) su 2,5 ml di sangue venoso periferico raccolto in provette PAXgene. L'RNA totale estratto è stato digerito con Dnase I (DNA-free kit; Ambion), quantificato fluorimetricamente con sonda RiboGreen (Molecular Probes) ed infine visualizzato con elettroforesi orizzontale in gel d'agarosio con buffer denaturante (RNA Ladder; New England Biolabs).

L'estrazione del DNA è stata condotta con kit Puregene (Gentra Systems) su 3 ml di sangue venoso periferico raccolto in provette con EDTA, valutato e quantificato con metodica spettrofotometrica alla lunghezza d'onda di 260 nm.

Retrotrascrizione e quantificazione dell'espressione del gene HO-1

500 ng di RNA totale sono stati retrotrascritti con 2,5 µM di random decamers (Ambion), 200U di SuperScript II reverse Transcriptase (Invitrogen) in un volume finale di 20 µl. Le reazioni di PCR quantitativa in tempo reale, in duplicato per ciascun campione, sono state eseguite su termociclatore iCycler iQ Real-Time Detection System (BioRad). Il protocollo di amplificazione comprendeva un ciclo di 3 min a 95°C seguito da

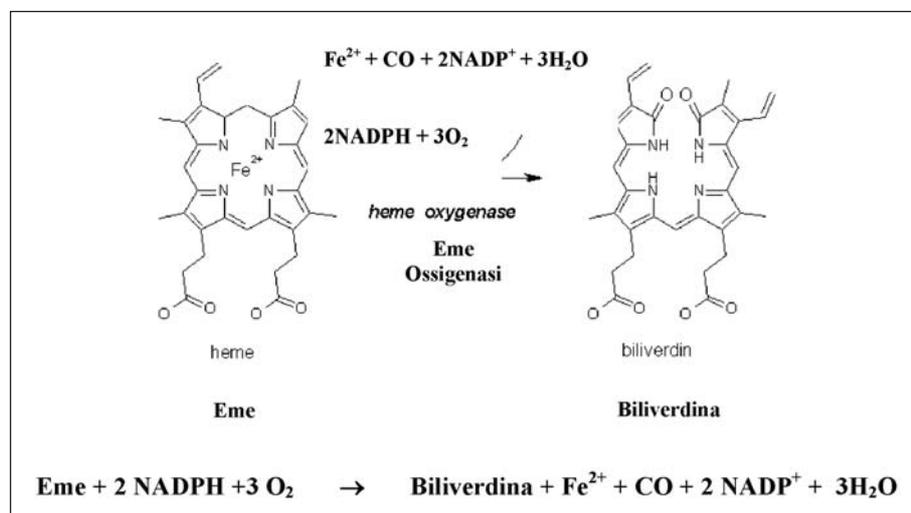


Figura 1. Degradazione ossidativa dell'eme a biliverdina, monossido di carbonio (CO) e ferro (Fe²⁺) da parte dell'eme ossigenasi 1

40 cicli, ciascuno dei quali costituito da 3 step di 30 sec a 95°C, 30 sec a 61°C e 30 sec a 72°C. Al termine di tale protocollo è stata eseguita un'analisi delle curve di *melting* allo scopo di accertare l'assenza di prodotti di reazione aspecifici. Ogni esperimento, oltre ai campioni analizzati in duplicato, includeva una curva standard ed un controllo negativo.

L'espressione del gene *HO-1* è stata valutata utilizzando l'algoritmo *geNorm* (12) dopo normalizzazione rispetto all'espressione di tre geni di controllo: β 2-microglobulina (β 2-M), succinato deidrogenasi subunità A (SDHA) e ipoxantina fosforibosiltransferasi 1 (HPRT-1).

I primers utilizzati per il gene *HO-1* sono stati disegnati con programma Primer3 su sequenza *Genebank* NM002133, mentre per i geni di controllo sono state utilizzate sequenze oligonucleotidiche già pubblicate (7).

Polimorfismi genetici

I polimorfismi genetici sono stati caratterizzati utilizzando metodiche di *PCR Multiplex (GSTM1)*, *PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) (EPHX1 e CYP1A1m1)*, *PCR allele-specifica (CYP1A1m2)* e *PCR-Real Time (CYP1B1 e GSTP1)* utilizzando metodiche già pubblicate (8-12).

Determinazione urinaria dell'1-OHP

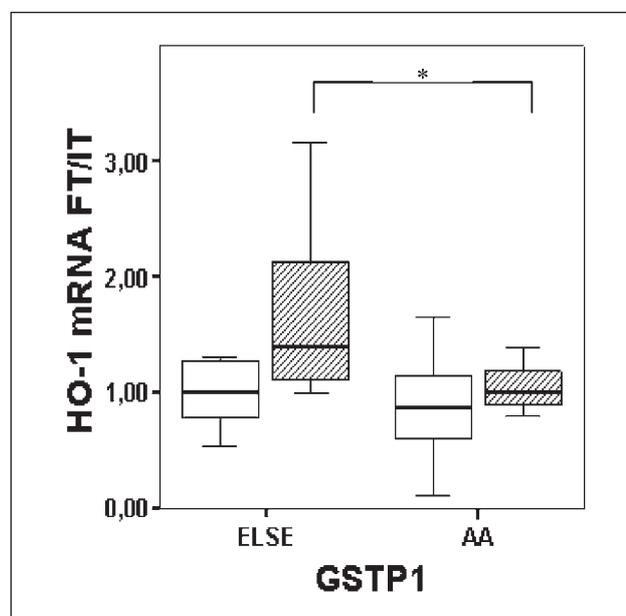
La determinazione dell'1-idrossipirene (1-OHP), metabolita del pirene utilizzato come tracciante di esposizione a miscele di IPA in diverse realtà lavorative (13-14), è stata effettuata in cromatografia liquida ad alta pressione. I campioni sono stati sottoposti ad idrolisi enzimatica con β -glucuronidasi-arilsulfatasi a 37°C per una notte e poi concentrati su colonnine SPE C18 da 3 ml (14). Gli eluati (20 μ l) sono stati analizzati su colonna Supelcosil® LC-18 DB (15 cm x 4,6 mm ID, 3 μ m) e rivelati in fluorimetria (λ_{ecc} 242 nm; λ_{em} 388 nm). La fase mobile impiegata prevede un gradiente metanolo/H₂O con flusso di 0,8 ml/min.

Analisi Statistica

L'elaborazione statistica dei dati è stata eseguita con software SPSS13 per Widows™, applicando test parametrici (correlazione di Pearson, ANOVA, ANCOVA) o non parametrici (Correlazione di Spearman) a seconda della distribuzione delle variabili.

Risultati

Le medie geometriche (DSG) delle concentrazioni di 1-OHP misurati a FT erano circa tre volte quelle misurate a IT [1,75 (2,90) μ g/g creat. vs 0,52 (2,59) μ g/g creat., $p < 0,001$], mentre le concentrazioni di 1-OHP FT misurate al T₂ erano circa il doppio di quelle rilevate al T₁ [2,31 (3,17) vs 1,28 (2,61) μ g/g creat., $p < 0,05$]. Le concentrazioni di polveri ambientali non erano significativamente differenti nei due campionamenti, con un valore mediano di 0,79 (range 0,74-1,98) mg/m³. L'1-OHP era significativamente associato con l'abitudine al fumo di sigaretta (ρ di Spearman 0,32,



* $p < 0,05$

Figura 2. Confronto tra l'espressione di HO-1 FT/IT ai tempi di campionamento T₁ (□) e T₂ (■) nei soggetti con almeno un allele *GSTP1* variante (*else*) e nei soggetti con genotipo *GSTP1AA*

$p < 0,001$). Le frequenze genotipiche osservate si distribuivano secondo l'atteso. L'espressione di HO-1 a FT, normalizzata rispetto a quella di IT (HO-1 FT/IT), era aumentata al T₂ rispetto al T₁ ($1,37 \pm 0,63$ vs. $0,97 \pm 0,51$, $p < 0,05$). Al T₂ e nella valutazione combinata dei due campionamenti, l'espressione di HO-1 FT/IT era significativamente correlata con l'1-OHP FT ($r = 0,47$, $p < 0,018$ e $r = 0,39$, $p < 0,05$, rispettivamente), ma non con le polveri aerodisperse. L'espressione di HO-1 FT/IT al T₂ era significativamente più elevata nei soggetti con almeno un allele *GSTP1* variante rispetto ai soggetti con genotipo *GSTP1AA* (Figura 2). In un modello di ANCOVA, l'espressione di HO-1 FT/IT era, a parità di esposizione, significativamente più elevata nei soggetti con genotipo *GSTP1* variante, rispetto ai soggetti con genotipo *GSTP1AA* (Tabella I). Nei soli soggetti portatori di almeno un allele *GSTP1* variante era evidenziabile una regressione positiva tra l'espressione di HO-1 FT/IT e livelli di 1-OHP FT ($r^2 = 0,21$, $p = 0,016$).

Tabella I. Espressione di HO-1 FT/IT nei soggetti distinti per il genotipo *GSTP1* ai singoli tempi di campionamento T₁ e T₂ e nella valutazione combinata degli stessi (T₁+T₂)

Genotipo	HO-1 mRNA FT / IT					
	T ₁		T ₂		T ₁ +T ₂	
	N	M [GSD]	N	M [GSD]	N	M [GSD]
<i>GSTP1</i> *A*A	15	0,78 [1,16]	11	1,00 [1,12]	27	0,88 [1,10]
<i>GSTP1</i> <i>else</i>	10	1,03 [1,20]	14	1,50* [1,10]	24	1,23* [1,11]

Medie marginali calcolate per valori di 1-OHP FT di 1,31 μ g/g creat (T₁), 1,89 μ g/g creat (T₂) e 1,10 μ g/g creat (T₁+T₂), rispettivamente.

* $p < 0,05$

Discussione

Gli inquinanti aerodispersi negli ambienti di lavoro e di vita assumono notevole rilievo per gli effetti biologici che possono provocare nei lavoratori esposti e nella popolazione generale. Tali effetti dipendono dal tipo di sostanze presenti, dalle loro concentrazioni e dalle possibili loro interazioni. La fonderia rappresenta un interessante "ambiente modello" in cui coesistono particelle inalabili, composti organici e metalli con attività cancerogena, metalli di transizione responsabili della produzione di ROS. A causa della crescente diffusione del traffico autoveicolare e dei motori diesel, queste stesse sostanze sono oggi tra i più importanti e pericolosi inquinanti dell'aria urbana.

Lo stress ossidativo, che si genera quando la concentrazione di ROS eccede le capacità antiossidanti della cellula, ha come principale bersaglio le macromolecole cellulari quali DNA, lipidi, e proteine, di cui altera struttura e funzione. Lo stress ossidativo è in grado di alterare l'espressione genica di molti geni coinvolti nelle più svariate vie metaboliche (15).

Il presente studio dimostra per la prima volta l'esistenza di una correlazione positiva tra i livelli di un tracciante di esposizione ad IPA (1-OHP) misurato a fine turno e l'induzione dell'espressione genica dell'enzima HO-1 in cellule del sangue periferico. La correlazione sembra limitata ai soggetti portatori di alleli varianti al locus *GSTP1-1*, i quali presentano anche, a parità di esposizione, livelli più elevati di induzione dell'espressione del gene HO-1 a FT. L'enzima GSTP1-1 è la principale glutatione S-transferasi espressa a livello linfocitario, ed è implicata nella detossificazione degli IPA. L'isoenzima GSTP1-1 presenta due varianti polimorfiche, rispetto alla variante normale, rispettivamente agli esoni 5 (Iso105Val) e 6 (Ala114Val). Studi *in vitro* hanno dimostrato una minore stabilità delle proteine varianti rispetto alla "selvatica", con conseguente riduzione dell'attività enzimatica, e variazioni dell'efficienza catalitica delle diverse varianti nei confronti di alcuni IPA. L'espressione dell'enzima in numerosi tessuti e la sua capacità detossificante nei confronti di cancerogeni importanti quali gli IPA diolo epossidi fa ipotizzare che esso sia implicato nella suscettibilità al cancro (16).

La plausibilità biologica dei risultati ottenuti potrebbe quindi risiedere in un più elevato stress ossidativo intracellulare nei soggetti portatori di isoforme GSTP1-1 varianti, rispetto a quelli che esprimono la proteina "selvatica", probabilmente a causa di una minore capacità di detossificare gli intermedi metabolici reattivi derivanti dalla fase I della biotrasformazione degli IPA.

Bibliografia

- 1) Becker S, Soukup JM, Gilmour MI, Devlin RB. Stimulation of human and rat alveolar macrophages by urban air particulates: effects on oxidant radical generation and cytokine production. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 141: 637-648.
- 2) Han JY, Takeshita K, Utsumi H. Noninvasive detection of hydroxyl radical generation in lung by diesel exhaust particles. *Free Radic Biol Med* 2001; 30:516-525.
- 3) Valerio F. Formazione e destino degli IPA immessi in atmosfera. In: Apostoli P, Minoia C, Alessio L. Idrocarburi policiclici aromatici negli ambienti di vita e di lavoro: esposizione ed effetti. Gargnano, 27-29 Marzo 1996.
- 4) Sorensen M, Autrup H, Moller P, Hertel O, Jensen SS, Vinzents P, Knudsen LE, Loft S. Linking exposure to environmental pollutants with biological effects. *Mut Res* 2003; 544: 255-271.
- 5) Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, Wang M, Oberley T, Froines J, Nel A. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 455-460.
- 6) Ryster SW, Choi AM. Heme oxygenase-1: redox regulation of a stress protein in lung and cell culture models. *Antioxid Redox signal* 2005; 7: 80-91.
- 7) Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Van Roy N, De Paepe A, Speleman F. *Genome Biol* 2002; 3, RESEARCH0034.
- 8) Arand M, Muhlbauer R, Hengstler J et al. A multiplex polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. *Anal Biochem* 1996; 236: 184-186.
- 9) Smith C, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 350: 630-33.
- 10) Bruning T, Abel J, Koch B, Lorenzen K, Harth V, Donat S, Sachinidis A, Vetter H, Bolt HM, Ko Y. Real-time PCR-analysis of the cytochrome P450 1B1 codon 432-polymorphism. *Arch Toxicol* 1999; 73: 427-30.
- 11) Ko Y, Koch B, Harth V, Sachinidis A, Their R, Vetter H, Bolt HM, Bruning T. Rapid analysis of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms using real-time polymerase chain reaction. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 271-4.
- 12) Drakoulis N, Cascorbi J, Brockmoller J, Gross CR, Roots I. Polymorphisms in the human CYP1A1 gene as susceptibility factors for lung cancer: exon-7 mutation (4889 A to G), and a T to C mutation in the 3'-flanking region. *Clin Investig* 1994; 72: 240-248.
- 13) Jongeneelen FJ, Anzion RB, Scheepers PT, Bos RP, Henderson PT, Nijenhuis EH, Veenstra SJ, Brouns RM, Winkes A. 1-hydroxypyrene in urine as a biological indicator of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in several work environments. *Ann Occup Hyg* 1988; 32: 35-43.
- 14) Bergamaschi E, Apostoli P, Catalani S, Festa D, Folesani G, Andreoli R, Manini P, Schenato S, De Palma G, Franchini I, Bernard A, Mutti A. Indicatori di danno epiteliale polmonare in lavoratori di una acciaieria elettrica esposti ad inquinanti aerodispersi. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25, 104-6.
- 15) Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, Oxford, 1999.
- 16) Sundberg K, Johansson AS, Stenberg G, Widersten M, Seidel A, Mannervik B, Jernstrom B. Differences in the catalytic efficiencies of allelic variants of glutathione transferase P1-1 towards carcinogenic diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis* 1998; 19: 433-6.

N. Miraglia^{1,2}, A. Simonelli^{1,2}, A. Acampora², L. Pascarella³, A. D'Alessio⁴, L.A. Sgro⁴, N. Sannolo¹

Nanoparticelle generate dalla combustione: mutagenicità e reattività

¹ Seconda Università degli Studi di Napoli, Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Medicina del Lavoro, Igiene e Tossicologia Industriale, Napoli

² Università degli Studi di Napoli "Federico II", Dipartimento di Medicina Pubblica e della Sicurezza Sociale, Napoli

³ Seconda Università degli Studi di Napoli, Dipartimento di Scienze della Vita, Caserta

⁴ Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Ingegneria Chimica, Napoli

RIASSUNTO

Nanoparticelle di carbonio organico con diametro inferiore ai 4 nm (NOC) derivano dalla combustione di carburanti ricchi di idrocarburi e si ritrovano soprattutto in aree urbane ad alto traffico autoveicolare. Vista la relazione causale dose-effetto connessa con l'esposizione a particolato, dimostrata attraverso diversi studi epidemiologici, il potenziale rischio per la salute dovuto alla presenza dei NOC nell'aria ambiente è stato investigato studiandone mutagenicità e reattività. Sono stati condotti test di Ames su ceppi di *Salmonella* TA98 e TA100 incubati con campioni provenienti da esausti di motori diesel e a benzina, con e senza attivazione metabolica; mentre l'eventuale presenza di sostanze elettrofile in grado di interagire con le macromolecole biologiche dell'organismo (DNA e proteine) è stata indagata semplificando la complessità della matrice biologica, mediante l'utilizzo di peptidi modello. Tali peptidi, incubati col materiale particellare, sono stati analizzati adoperando tecniche di cromatografia liquida/spettrometria di massa. I risultati ottenuti hanno evidenziato il discreto potere mutageno e l'elevata reattività delle particelle esaminate, mettendo in luce la necessità di individuare un adeguato biomarcatore in grado di rilevare l'esposizione ad emissioni autoveicolari.

Parole chiave: NOC, combustione, test di Ames, addotti.

ABSTRACT

[Combustion generated nanoparticles: mutagenicity and chemical reactivity]
Nanoparticles of organic carbon (NOC) are formed in combustion of hydrocarbon-rich fuels and have been detected in vehicle exhausts, suggesting their presence in urban atmospheres. Epidemiological studies showed that some causal relationships exist between particle concentration in the air and a wide range of health effects, but no toxicological studies are reported on the potential health risk of particles smaller than 4 nm. The present study investigated the mutagenicity and the reactivity of NOC collected in water samples from the exhausts of diesel and gasoline engines. Mutagenicity was tested following the Ames Test, with and without metabolic activation. Reactivity was investigated by using a new approach aimed to identify electrophilic agents present in the sample material, which if introduced into the organism, could interact with nucleophilic sites of biological macromolecules (DNA and proteins), forming adducts. Given the large number of nucleophile sites within biological macromolecules, the complexity of NOC, and the inexact knowledge of its chemical structure, this approach was simplified by examining in vitro interactions between NOC particles and model peptides through LC/MS analyses of incubation mixtures. The results indicate a high reactivity and, in several cases, the mutagenicity of NOCs, thus calling for suitable biomarkers to assess NOC exposure associated with vehicle emissions.

Key words: NOC, combustion, Ames test, adducts.

Introduzione

La combustione di carburanti ricchi di idrocarburi dà luogo ad un'ampia varietà di particelle carboniose che differiscono in natura e dimensioni; in particolare, nanoparticelle di carbonio organico (NOC) e fuliggine sono state rilevate nei gas di scarico di motori diesel e a benzina, suggerendone una presenza ubiquitaria, soprattutto in aree urbane, a seguito del traffico autoveicolare. L'esposizione professionale a tali particelle riguarda principalmente il settore dei trasporti e, in linea generale, tutte le attività che comportino esposizione ad emissioni autoveicolari. Studi epidemiologici hanno mostrato una relazione causale dose-effetto a seguito di esposizione a particolato; tuttavia, al variare delle caratteristiche chimico-fisiche tipiche di ciascuna classe di particelle variano i meccanismi di diffusione nell'aria, di penetrazione, assorbimento e distribuzione all'interno dell'organismo: ad esempio, particelle con diametro inferiore ai 20 nm diffondono attraverso l'organismo agli organi extra-polmonari, mentre particelle a dimensioni maggiori si depositano prevalentemente lungo il tratto respiratorio (1-11). Risulta quindi indispensabile indagare il potenziale rischio per la salute rispetto a ciascuna singola classe di particelle. In questo contesto, l'attenzione è stata focalizzata sulla valutazione della mutagenicità dei NOC, particelle caratterizzate da un diametro inferiore ai quattro nanometri - i cui effetti tossicologici non sono stati, finora, investigati - e sullo studio della loro capacità di interagire con molecole biologiche, quali proteine e peptidi.

La mutagenicità di nanoparticelle presenti nei gas di scarico è stata verificata mediante Test di Ames condotti utilizzando due ceppi di *Salmonella typhimurium*, TA98 e TA100, recanti ognuno un diverso tipo di mutazione nell'operone che codifica per la biosintesi dell'istidina, per cui i batteri sono incapaci di sintetizzare tale amminoacido. L'utilizzo di due ceppi differenti di *Salmonella typhimurium* permette di evidenziare diversi tipi di danni genetici a livello di una o poche coppie di basi nel DNA (mutazioni puntiformi); in particolare il ceppo TA98 rileva mutazioni per inserzione o delezione di basi, mentre il ceppo TA100 rileva mutazioni per sostituzione di basi (12).

Per distinguere le sostanze che per esercitare la loro azione mutagena devono essere metabolizzate (promuta-

geni) da quelle che possono agire sul DNA direttamente (mutageni diretti), i test sono stati condotti con e senza attivazione metabolica esogena, adoperando la frazione microsomiale epatica "S9", ottenuta mediante stimolazione dell'attività degli enzimi epatici del ratto.

La reattività delle particelle è stata investigata utilizzando un approccio teso ad identificare agenti elettrofili presenti nel materiale campionato, il quale, se introdotto nell'organismo, può interagire con i siti nucleofili di macromolecole biologiche (DNA e proteine), formando addotti. Gli addotti possono fungere da indicatori della genotossicità e/o da biomarker di esposizione agli xenobiotici in esame. Dato l'elevato numero di siti nucleofili presenti nelle macromolecole biologiche e data la complessità dei NOC, assieme alle scarse conoscenze circa la loro esatta composizione e struttura chimica, l'approccio preliminare della ricerca ha previsto l'identificazione di eventuali componenti elettrofili contenuti nei NOC, usando, come matrici proteiche, dei peptidi modello che contenessero residui amminoacidici con siti nucleofili specifici ed altamente reattivi (13, 14). Tali peptidi, incubati con il materiale particellare, sono stati analizzati adoperando tecniche di cromatografia liquida/spettrometria di massa (LC/MS) le quali consentono di misurare l'incremento del peso molecolare della frazione proteica dovuto ad una eventuale interazione con uno xenobiotico.

Materiali e Metodi

Il materiale nanoparticellare è stato raccolto collegando ad un apposito sistema di campionamento i gas di scarico di veicoli alimentati a gasolio e a benzina collocati su un telaio dinamometrico a carico costante (50-75 km/hr). Il sistema di campionamento è costituito da tubi a lunghezza e diametro variabili raffreddati ad acqua, che consentono: a) condensazione e raccolta dei prodotti di combustione in ambiente acquoso; b) diluizione (1:10, con aria purificata mediante filtri HEPA) dell'esausto gassoso e misurazione *in situ* dello spettro UV-visibile. La concentrazione del carbonio organico totale (TOC) dei campioni acquosi è stata misurata mediante un TOC Analyzer (Shimadzu TOC-5000 A).

Per lo studio della mutagenicità sono stati utilizzati campioni acquosi a concentrazione di 600 ppm, diesel e 400 ppm, benzina, progressivamente diluiti 1:2, ottenendo per ciascun esausto, cinque concentrazioni decrescenti. I test di Ames sono stati condotti effettuando tre repliche indipendenti su ciascun campione, utilizzando ceppi di *Salmonella typhimurium* TA98 e TA100, con e senza S9. I revertenti sono stati contati dopo 48h di incubazione delle piastre in termostato a 37°C. Per ciascun test sono stati effettuati controlli negativi. Lo studio della reattività dei campioni provenienti da combustione ha previsto incubazioni *in vitro* (18 h, 37°C) di quattro peptidi (Angiotensina I, Coxsackie B3 Virus Epitope, Alloferon 1 e un Peptide sintetico con Cisteina N-terminale) con campioni acquosi contenenti NOC a concentrazione di 850 ppm (diesel) e 550 ppm (benzina). Le miscele di incubazione sono state analizzate mediante LC/MS (LCQTM_{DECA}, Thermo). Sepa-

razione cromatografica: colonna C₁₈ (250 mm x 2.0 mm, 5 µm, 300 Å); flusso 0.2 ml/min; tamponi: 0.1% acido formico (A) e 0.1% acido formico in metanolo (B); gradiente lineare: 5-70% (95 min). Gli spettri di massa sono stati acquisiti nell'intervallo 50-2000 m/z.

Risultati

Test di Ames

La mutagenicità del campione è stata stimata applicando il criterio del raddoppio: una sostanza viene considerata mutagena quando il rapporto tra i revertenti indotti ed il numero dei revertenti spontanei dati dal campione di controllo negativo risulta maggiore di due (15).

L'andamento della crescita dei revertenti in funzione della dose ha permesso di costruire curve dose/risposta, riportando i µg di campione incorporati in piastra in funzione del numero dei revertenti per piastra. La mutagenicità del composto è stata valutata considerando il tratto lineare delle curve, al fine di eliminare interferenze dovute all'eventuale presenza di effetti tossici.

Per i ceppi di *Salmonella* TA98, i campioni da motori a benzina risultano positivi sia in presenza sia in assenza di S9; i campioni da diesel sono mutageni solo in presenza di attivazione metabolica, con una risposta di circa 4 volte rispetto ai controlli negativi. Al contrario, i test condotti per il diesel con il ceppo TA100 mostrano anch'essi andamenti lineari dose-risposta, ma le risposte nel range esaminato (3.75-280 e 2.5-145 µg/piastra, per i NOC da diesel e da benzina, rispettivamente) sono meno del doppio rispetto al controllo.

Reattività chimica

I campioni di NOC da motori diesel e benzina sono stati analizzati in LC/MS prima e dopo incubazione con quattro differenti peptidi modello. I profili cromatografici dei campioni di NOC mostrano numerosi picchi caratterizzati da un incremento di massa di 44Da. In molti casi, dopo l'aggiunta dei peptidi, le analisi LC/MS evidenziano la scomparsa dei segnali relativi ai peptidi e alle particelle dei NOC e la contemporanea comparsa di un numero di picchi coeluenti e non ben risolti ad alti tempi di ritenzione. Tali segnali, caratterizzati da elevati pesi molecolari, non corrispondono ad un'interazione covalente NOC-peptide, pertanto la loro natura non è stata ancora identificata. Ciononostante, la scomparsa dei segnali corrispondenti ai peptidi dimostra l'elevata reattività delle particelle in esame. Non avendo registrato la formazione di un classico addotto covalente, ulteriori indagini sono necessarie al fine di stabilire se l'interazione NOC-peptide sia dovuta a legami di natura chimica e/o fisica.

Conclusioni

Gli esperimenti condotti hanno evidenziato che i gas di scarico di motori alimentati a gasolio o a benzina contengono una frazione particellare con diametro inferiore ai 4 nm che mostra, in diversi casi, mutagenicità ed elevata reat-

tività delle particelle. I risultati ottenuti evidenziano quindi la necessità di condurre ulteriori indagini in questa direzione al fine di stabilire l'esatta composizione del materiale organico e di individuare un adeguato biomarcatore in grado di rilevare l'esposizione ad emissioni autoveicolari.

Bibliografia

- 1) Sgro LA, Basile G, Barone AC, D'Anna A, Minutolo P, Borghese A, D'Alessio A. Detection of combustion formed nanoparticles. *Chemosphere* 2003; 51/10: 1079-1090.
- 2) Vaglieco BM, Merola SS, D'Anna A, D'Alessio A. Spectroscopic analysis and modeling of particulate formation in a diesel engine. *J Quantit Spectr Rad Transfer* 2002; 73: 443-450.
- 3) Borghese A, Merola SS. Detection of Extremely Fine Carbonaceous Particles in the Exhausts of Diesel and Spark-Ignited Internal Combustion Engines, by Means of Broad-band Extinction and Scattering Spectroscopy in the Ultraviolet band 190 nm - 400 nm. *Proc Combust Inst* 1998; 27: 2101-2109.
- 4) D'Anna A, Violi A, D'Alessio A, Sarofim AF. A reaction pathway for nanoparticle formation in rich premixed flames. *Comb Flame* 2001; 127: 1995-2003.
- 5) Wichmann HE, Spix C, Tuch T, Wölke G, Peters A, Heinrich J, Kreyling WG, Heyder J. Daily Mortality and Fine and Ultrafine Particles in Erfurt, Germany. Part I, Role of Particle Number and Particle Mass. 2000, Health Effects Institute: Cambridge, MA. Studies. 1995, Health Effects Institute.
- 6) Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG Jr, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New England J Med* 1993; 329: 1753-1759.
- 7) Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW. Particulate Air Pollution as a Predictor of Mortality in a Prospective Study in US Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 669-674.
- 8) Michelozzi P, Fusco D, Forastiere F, Ancona C, Dell'Orco V, Perucci CA. Small area study of mortality among people living near multiple sources of air pollution. *Occupat Environ Med* 1998; 55(9): 605-610.
- 9) Osunsanya, T, Prescott G, Seaton A. Acute Respiratory Effects of Particles: Mass or Number? *Occup Environ Med* 2000; 58: 154-159.
- 10) Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 2004; 16(6-7): 437- 445.
- 11) Oberdorster G, Utell MJ. Ultrafine particles in the urban air: to the respiratory tract—and beyond? *Env. Health Persp* 2002; 110(8): A440-441.
- 12) Seagrave J, McDonald JD, Gigliotti AP, Nikula KJ, Seilkop SK, Gurevich M, Mauderly JL. Mutagenicity and in vivo toxicity of combined particulate and semivolatile organic fractions of gasoline and diesel engine emissions. *Toxicol Sci* 2002; 70(2): 212-226.
- 13) Carbone V, Salzano A, Pucci P, Fiume I, Pocsfalvi G, Sannolo N, Di Landa G, Malorni A. In vitro reactivity of the antineoplastic drug carmustin and acrolein with model peptides. *J Pept Res* 1997; 49(6): 586-595.
- 14) Ferranti P, Carbone V, Sannolo N, Fiume I, Milone A, Ruoppolo M, Gallo M, Malorni A. Study of interaction of styrene oxide with angiotensin by mass spectrometry. *Carcinogenesis* 1992; 13: 1397-1401.
- 15) Chu KL, Patel KM, Lin AH, Tarone RE, Linhart MS, Dunkel VC. Evaluating statistical analysis and reproducibility of mutagenicity assay. *Mutation Research* 1981; 85: 119-132.

Richiesta estratti: Nicola Sannolo, tel. 081-5665900, e-mail: nicola.sannolo@unina2.it

A. Gelormini, M. Barbaro, D. Cidaria, M. Dall'Olio

Integrazione dei piani di monitoraggio degli indicatori biologici di esposizione e dei piani di monitoraggio ambientale/espositivo

Polimeri Europa S.p.A., Medicina ed Igiene del Lavoro, Piazza Boldrini 1, 20097 San Donato Milanese (MI)

RIASSUNTO

La valutazione dell'esposizione professionale attraverso l'utilizzo del monitoraggio degli indicatori biologici è ormai un metodo consolidato nelle pratiche della Medicina del Lavoro; esso viene spesso utilizzato congiuntamente alle determinazioni ambientali al fine di ottenere una validazione reciproca dei metodi di controllo dell'esposizione professionale. L'esperienza maturata negli ultimi anni ci ha permesso di verificare e confermare che, in presenza di bassi livelli di esposizione professionale, i valori degli indicatori biologici sono sempre ampiamente al di sotto dei rispettivi limiti senza evidenziare correlazioni statisticamente significative con le relative esposizioni ambientali. Di conseguenza risulta molto utile programmare ed integrare in modo alternato le due diverse metodologie di valutazione dell'esposizione (monitoraggio biologico ed ambientale) in modo da consentire, in condizioni di basse concentrazioni ambientali e durante attività lavorative "routinarie", un efficace e continuo controllo dell'esposizione ad agenti chimici. Inoltre l'approccio a tale metodologia favorisce l'integrazione di tutte quelle professionalità che gestiscono direttamente ed indirettamente le attività inerenti la medicina del lavoro e l'igiene industriale e che hanno come obiettivo primario la tutela e la salvaguardia della salute dei lavoratori e dell'ambiente di lavoro.

Parole chiave: monitoraggio biologico, igiene industriale, esposizione, agenti chimici.

ABSTRACT

[Integration of Biological and Workplace Monitoring as an efficient control of chemical exposure]
Evaluation of professional exposure by means of biological monitoring is nowadays a consolidated method in the practice of Occupational Health. Generally biological monitoring is used simultaneously to ambient monitoring as a complementary method to obtain a mutual validation of exposure assessment. Experience gathered in the last years allowed us to verify that at low exposure levels, the values of biological indicators of dose are always markedly below their limits. Consequently, under standard conditions, it appears useful to alternate the two different exposure assessments (either biological or ambient monitoring), in order to obtain an efficient control of chemical exposure. Moreover, this methodological approach allows a better integration of all the professionals, who manage directly or indirectly the activities concerning Occupational Health and Industrial Hygiene, having as their first goal the health protection of employees and job environment.

Key words: biological monitoring, industrial hygiene, chemical exposure.

Introduzione

Tradizionalmente l'esposizione professionale ad agenti chimici è stata valutata prevalentemente mediante l'utilizzo congiunto degli indicatori biologici e delle campagne di misurazione ambientale (ponderato sull'effettivo tempo di esposizione) o/e dall'utilizzo della dosimetria personale. Nel tempo sono stati resi disponibili un sempre maggiore numero di agenti chimici con Valori Limite di Esposizione Professionale (*Threshold Limit Values, TLVs*) e per molti di questi sono stati individuati anche i corrispondenti Indicatori Biologici di Esposizione (IBE) ed il loro "valore limite biologico". Nelle realtà lavorative dove sono consolidate misure sia per ridurre al minimo le concentrazioni degli agenti chimici sia per gestire al meglio l'organizzazione del lavoro, le esposizioni professionali hanno manifestato negli anni continue riduzioni, come indicato nella Figura 1.

L'esperienza maturata negli anni attraverso l'esecuzione di circa 50.000 misurazioni ambientali relative a circa 150 agenti chimici e di circa 30.000 determinazioni relative a 15 indicatori biologici per i quali sono stati definiti i rispettivi IBE, ci ha consentito di confermare che in presenza di bassi livelli di esposizione professionale, i valori degli indicatori biologici sono sempre ampiamente al di sotto dei rispettivi limiti. Di conseguenza è da riconsiderare l'effettuazione congiunta delle determinazioni ambientali e biologiche. Da questo scenario, emerge la necessità di individuare una metodologia che, utilizzando in maniera efficace tutti gli strumenti disponibili per il controllo delle esposizioni ad agenti chimici negli ambienti di lavoro, garantisca continuità nella gestione delle problematiche di salute e sicurezza dei lavoratori. Tale metodologia deve tener conto della valutazione del rischio e deve essere coordinata con tutte quelle professionalità che gestiscono direttamente ed indirettamente le attività inerenti la medicina del lavoro e l'igiene industriale.

Materiali e Metodi

Per brevità di trattazione si è provveduto ad elaborare i valori di concentrazioni ambientali di Benzene, Toluene e Xilene misurate nel biennio 2003-2004 in 4 impianti omo-

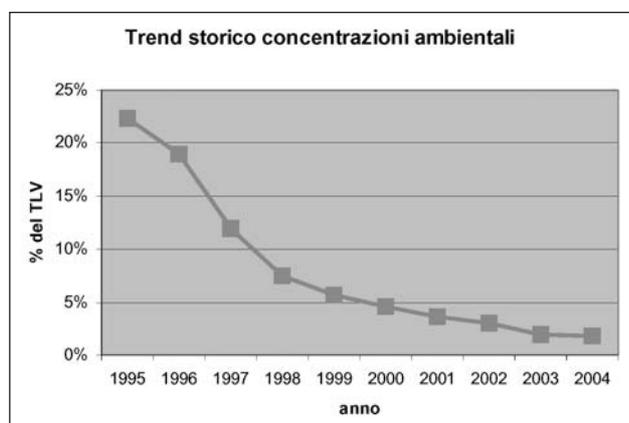


Figura 1. Trend storico concentrazioni ambientali (valori espressi in% sul TLV)

loghi di produzione Cracking e le relative esposizioni professionali. Le campagne di misura sono state effettuate con metodologie standard NIOSH, OSHA e UNICHIM. Inoltre, sono stati elaborati i risultati del monitoraggio biologico effettuato sui lavoratori esposti per gli indicatori biologici quali acido ippurico urinario, acido *t,t*-muconico urinario e acido metil ippurico urinario. Le campagne di monitoraggio biologico, eseguite congiuntamente alle determinazioni ambientali, sono state effettuate con metodica HPLC-UV, previa purificazione dei campioni mediante estrazione in fase solida.

Risultati e Discussione

Per gli agenti chimici Toluene, Benzene e Xilene sono stati effettuate congiuntamente e durante le normali attività lavorative, 315 determinazioni ambientali che hanno prodotto valori espositivi per 882 lavoratori e 503 misurazioni dei relativi indicatori biologici. Nella Tabella I sono ri-

portati i livelli di concentrazione ed esposizione ambientale alle singole sostanze ed i relativi valori dell'indicatore biologico utilizzato da cui si può osservare che i livelli di esposizione sono ampiamente al di sotto dei relativi valori limite (nell'ordine del 10% del limite) ed in tutti i casi i valori dell'indicatore biologico, pur considerando i noti fattori interferenti (ad esempio abitudine al fumo, dieta, ecc), sono costantemente molto inferiori al valore limite.

In relazione ai bassi livelli di concentrazione ambientale, le esposizioni lavorative ed i valori dei relativi metaboliti urinari sono difficilmente correlabili statisticamente (tutti i coefficienti di correlazione sono risultati non significativi). In queste condizioni la variabilità biologica delle concentrazioni dei metaboliti urinari risulta preponderante rispetto alla stessa esposizione professionale.

Sulla base dei risultati sono stati pianificati i controlli delle esposizioni ad agenti chimici alternando in sequenza temporale, anziché congiuntamente, le misure ambientali e/o dosimetriche con i monitoraggi biologici, in modo da distribuire in maniera più efficace le campagne di monitoraggio. Questo modalità di pianificazione delle indagini è applicabile alle attività lavorative che possono definirsi "routinarie"; la periodicità dei monitoraggi ambientali segue i criteri indicati della norma UNI EN 689, mentre quella dei monitoraggi biologici viene definita dal Medico Competente, tenendo conto della valutazione dei rischi e del protocollo di sorveglianza sanitaria. A titolo esemplificativo, nel caso in cui le misurazioni ambientali siano programmate con una periodicità di 52 settimane ed il controllo degli indicatori biologici di esposizione altrettanto ogni 52 settimane, con la semplice integrazione dei due controlli è possibile un controllo dell'esposizione professionale ogni 26 settimane. Nel caso in cui emergano necessità di approfondimenti o verifiche, potranno essere effettuati specifici controlli ad integrazione della normale programmazione di monitoraggio. Durante le attività non routinarie, per le quali è possibile un'elevata esposizione (ad esempio,

Tabella I. Confronto tra concentrazioni ambientali, esposizioni e monitoraggio biologico di lavoratori di impianti di Cracking

concentrazione ambientale	Toluene	% sul TLV	Benzene	% sul TLV	Xilene	% sul TLV
media	0.185	0.371%	0.053	10.585%	0.444	0.444%
minimo	0.115	0.230%	0.031	6.100%	0.084	0.084%
massimo	0.657	1.314%	0.205	40.900%	1.783	1.783%
n° misure	104		122		89	
esposizione lavorativa	Toluene	% sul TLV	Benzene	% sul TLV	Xilene	% sul TLV
media	0.054	0.108%	0.013	2.538%	0.174	0.174%
minimo	0.007	0.015%	0.008	1.549%	0.000	0.000%
massimo	0.180	0.360%	0.062	12.375%	1.305	1.305%
n° esposizioni	295		295		292	
monitoraggio biologico	Ac. Ippurico urinario	% sul BEI	Ac. t,t muc. Urinario	% sul BEI	Ac. m-ippu urinario	% sul BEI
media	303	18.938%	113	22.600%	66	4.400%
minimo	70	4.375%	31.5	6.300%	42.5	2.833%
massimo	1126	70.375%	329.25	65.850%	231.5	15.433%
n° monitoraggi	105		281		117	

apertura di apparecchiature e cicli, bonifiche di apparecchiature, ecc.), resta valido l'approccio della determinazione congiunta delle misure ambientali e/o dosimetriche ed i monitoraggi degli indicatori biologici, al fine di verificare l'efficacia delle azioni di prevenzione e protezione messe in atto nei confronti dei lavoratori e dell'ambiente.

Conclusioni

La scelta programmata ed integrata in modo alternato delle due diverse metodologie di valutazione dell'esposizione (monitoraggio biologico ed ambientale) consente, in condizioni di basse concentrazioni ambientali e durante attività lavorative "routinarie", un efficace e più continuo controllo dell'esposizione ad agenti chimici. I dati del monitoraggio biologico devono essere valutati su base di gruppi omogenei e comunque confrontati con gli indicatori biologici di esposizione di soggetti non professionalmente esposti. In caso di attività lavorative non routinarie, resta comunque valido l'approccio della determinazione congiunta delle misure ambientali e/o dosimetriche ed i monitoraggi degli indicatori biologici.

Bibliografia

- 1) ACGIH. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents, Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH, 2004.
- 2) Norma italiana UNI EN 689- Atmosfera nell'ambiente di lavoro "Guida alla valutazione dell'esposizione per inalazione a composti chimici ai fini del confronto con i valori limite e strategia di misurazione", Giugno 1997.
- 3) Barbaro M, Cibaria D, Dall'Olio M, Cancanelli G, Gelormini A. Protezione dall'esposizione ad agenti chimici pericolosi per la salute durante gli interventi manutentivi: Procedimento di valutazione del rischio. G Ital Med Lav Erg 2003; 25 (3) Suppl.: 358.
- 4) Gelormini A, Colombo A, Tolentino D. Valutazione del rischio di sostanze cancerogene senza soglia limite. G Ital Med Lav Erg 2003; 25 (3) Suppl.: 354.
- 5) Tolentino D, Zenari E, Dall'Olio M, Ruani G, Gelormini A, Mirone G. Application of Statistical Model to Estimate the Correlation Between Urinary Benzene as Biological Indicator of Exposure and Air Concentrations Determined by Personal Monitoring. AIHA Journal 2003; 64: 625-629.
- 6) Bettinelli M. Aspetti e problematiche analitiche nello studio dei valori di riferimento. G Ital Med Lav Erg 2003; 25: 28-36.
- 7) Ghittori S, Alessio A, Maestri L, Negri S, Sgroi M, Zadra P. Schede informative per il Monitoraggio Biologico. G Ital Med Lav Erg 2002; 22 (3) Suppl.: 17-147.

Richiesta estratti: Alfonso Gelormini, Polimeri Europa S.p.A., Medicina ed Igiene del Lavoro, Piazza Boldrini 1, 20097 San Donato Milanese (MI), tel. 0252032563, fax 0252042440, e-mail alfonso.gelormini@polimerieuropa.com

G. Gori, E. Bonfiglio, M. Carrieri, M. Lazzarin, C. Cecchinato, M.L. Scapellato, I. Maccà, G.B. Bartolucci

I tannini e l'acido gallico come indicatori di esposizione a polveri di legno duro

Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica - Università degli Studi di Padova

RIASSUNTO

Utilizzando due diversi metodi spettrofotometrici, è stata determinata la concentrazione totale di tannini in 35 specie di legni, ridotti in polvere, appartenenti sia alle latifoglie che alle conifere. Tale concentrazione variava da 2,485 mg/g per il pino svedese (softwood) a 35,843 mg/g per la quercia (rovere, hardwood) usando il metodo a lettura diretta (280 nm). I dati ottenuti con il secondo metodo (Folin-Chocalteau) sono ben correlati con i precedenti ($y = 0,9885x + 4,3373$; $r = 0,84$; $n = 35$). Le concentrazioni ottenute sono generalmente più elevate per la maggior parte dei legni duri (latifoglie) rispetto a quelle relative alle conifere. È stato inoltre messo a punto un semplice metodo HPLC-DAD per la determinazione dell'acido gallico (GA), proposto di recente come marker delle polveri di rovere.

Parole chiave: polveri di legno, indicatori di esposizione, tannini, acido gallico.

ABSTRACT

[Tannin and gallic acid as marker of exposure to hardwood] The total tannin concentration was determined, using two different SPF methods, in 35 dust powdered wood species, both hard and softwood. Using direct reading-method (280 nm) the concentration varied from 2,485 mg/g for Swedish pine to 35,843 mg/g for European oak (quercus robur, hardwood). The data obtained with the second method (Folin-Chocalteau) were well correlated ($y = 0,9885x + 4,3373$; $r = 0,84$; $n = 35$) with the data obtained with the first method. The measured concentrations are usually higher in hardwood than softwood tested. Finally, a simple HPLC-DAD method was tested for gallic acid (GA), recently proposed as a marker for oak dust.

Key words: softwood, hardwood, marker of exposure, tannin, gallic acid.

Introduzione

È noto come i legni duri, quali la quercia e il castagno (latifoglie), siano più pericolosi rispetto ai cosiddetti legni teneri come l'abete, il pino ed il larice (conifere). Alcuni studi hanno dimostrato la presenza di tannini, polifenoli complessi, negli estratti acquosi di tutte le polveri d'origine vegetale (1); per alcuni di questi polifenoli è stata dimostrata la cancerogenicità negli animali da esperimento (2).

Scopo del nostro studio è stato quello di dosare la concentrazione totale di queste sostanze negli estratti di una serie di legni sia duri che teneri, al fine di evidenziare una possibile differenza in contenuto. Inoltre, sulla base della maggiore concentrazione di alcuni tannini in specifici legni, è stato messo a punto un metodo in HPLC per il dosaggio dell'acido gallico (GA), un polifenolo ben noto, presente in elevata concentrazione negli estratti della quercia. Lo scopo è quello di proporre tale sostanza come marker chimico delle polveri di quercia (3), classificate dall'American Conference of Governmental Hygienists (ACGIH) come carcinogene riconosciute per l'uomo (categoria A1) (1, 4).

Materiali e Metodi

Nel corso di alcune indagini presso aziende operanti nel settore del mobile e del parquet sono stati acquisiti dei campioni di 35 diverse specie di legno correntemente utilizzate. I vari pezzi di legno sono stati ridotti in polvere e, per ciascuna tipologia, sono stati preparati dei campioni del peso di 20 ± 1 mg. È stata quindi eseguita un'estrazione delle polveri con soluzione fisiologica. Gli estratti sono stati suddivisi in due aliquote e su ognuna di queste è stato determinato il contenuto di tannini utilizzando due metodiche spettrofotometriche (SPF) differenti: la prima prevedeva l'uso della soluzione di Folin-Chocalteu (2N) con lettura finale SPF a 750 nm (5); la seconda una lettura diretta dell'estratto a 280 nm. Per semplicità di trattamento, il contenuto di tannini totali è stato espresso in equivalenti di GA per grammo di legno.

Alcuni ricercatori (6-7) hanno riportato che il GA è presente in concentrazioni relativamente elevate nelle polveri

del legno di quercia europea (*quercus robur*, rovere) ed è stato anche rintracciato nel liquido di lavaggio nasale di lavoratori esposti durante le lavorazioni alla polvere di rovere. Abbiamo quindi ottimizzato un metodo per la quantificazione del GA negli estratti di tale legno. Il protocollo prevede il trattamento della polvere del rovere con miscela acqua e metanolo e successiva estrazione dell'analita con etile acetato (2 aliquote da 4 ml); l'estratto organico è portato a secco, ripreso con 200 µl di fase mobile (acqua/acido acetico 99:1; flusso 1 ml/min) ed analizzato in un sistema HPLC-DAD (Diode Array Detector) a 270 nm, (Linea Perkin Elmer Serie 200). La colonna cromatografica era una C18 Chrom-Sep SS 150x4,6 mm (Varian). In queste condizioni il GA ha un tempo di ritenzione di 5.6 minuti.

Risultati e Discussione

I due metodi SPF si sono dimostrati ben correlati fra loro ($y = 0,9885x + 4,3373$; $r = 0,84$; $n = 35$) e possono essere considerati sostanzialmente equivalenti. Il metodo con il reattivo di Folin-Chocalteu è lineare in un range di concentrazione più ampio (5-100 mg/l) rispetto al metodo a lettura diretta (1-40 mg/l). Nelle Figure 1 e 2, rispettivamente, sono riportati i dati riguardanti le 10 specie di legno più note e più usate industrialmente fra quelle esaminate. Si nota facilmente la netta differenza, un ordine di grandezza, di contenuto in tannini tra legni appartenenti alla famiglia delle latifoglie, come rovere e castagno, e legni appartenenti alla famiglia delle conifere, quali il pino svedese e l'abete canadese. In particolare, in base ai risultati ottenuti usando il metodo a lettura diretta (280 nm), la concentrazione di tannini totali espressa in equivalenti di GA variava da 2,485 mg/g per il pino svedese (*softwood*) a 35,843 mg/g per la quercia (rovere, *hardwood*).

I metodi di analisi proposti potrebbero essere utilizzati come sistemi di screening per valutare la pericolosità (legata alla tossicità dei tannini) delle polveri di legno in ambiente di lavoro. Purtroppo questi metodi non sono sufficientemente specifici per caratterizzare ed identificare i diversi tipi di polveri di legno che possono essere presenti in ambiente di lavoro.

A differenza delle analisi precedentemente proposte, quella del GA ha i requisiti di specificità: ed infatti questa molecola era stata precedentemente identificata per mezzo di un'accurata analisi dei tannini presenti nel legno di quercia (6). Abbiamo quindi ottimizzato una metodica in HPLC che si è dimostrata sufficientemente sensibile, riproducibile e lineare nel range 0,05-50 mg/l. Il limite di rilevabilità è risultato essere 0,025 mg/L (rapporto segnale rumore 3:1). Il CV% è risultato variabile fra 1 e 7% nell'intervallo ana-

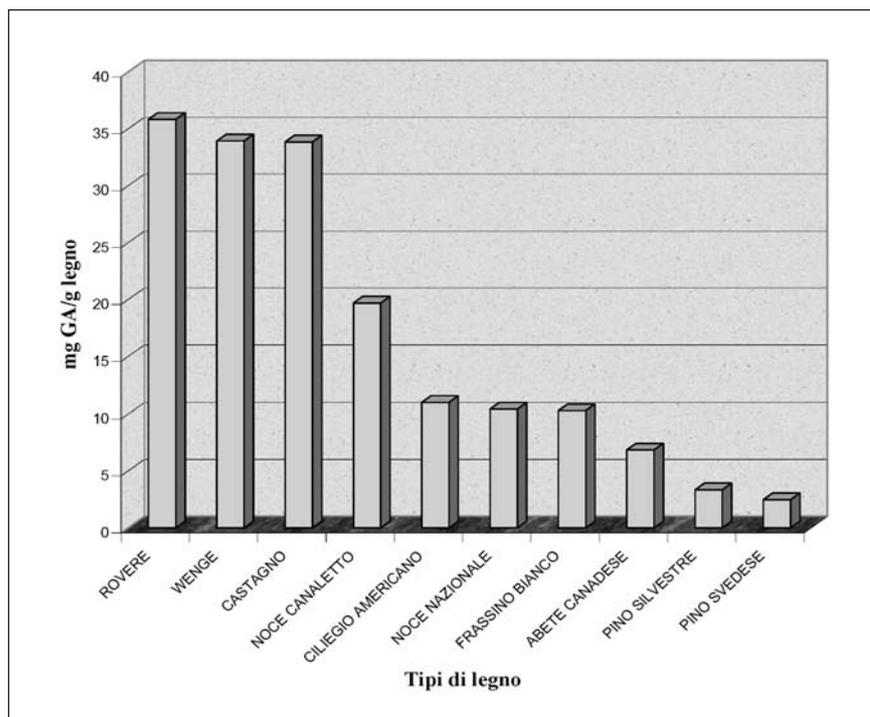


Figura 1. Concentrazioni di tannini determinate con il metodo spettrofotometrico a lettura diretta (280 nm)

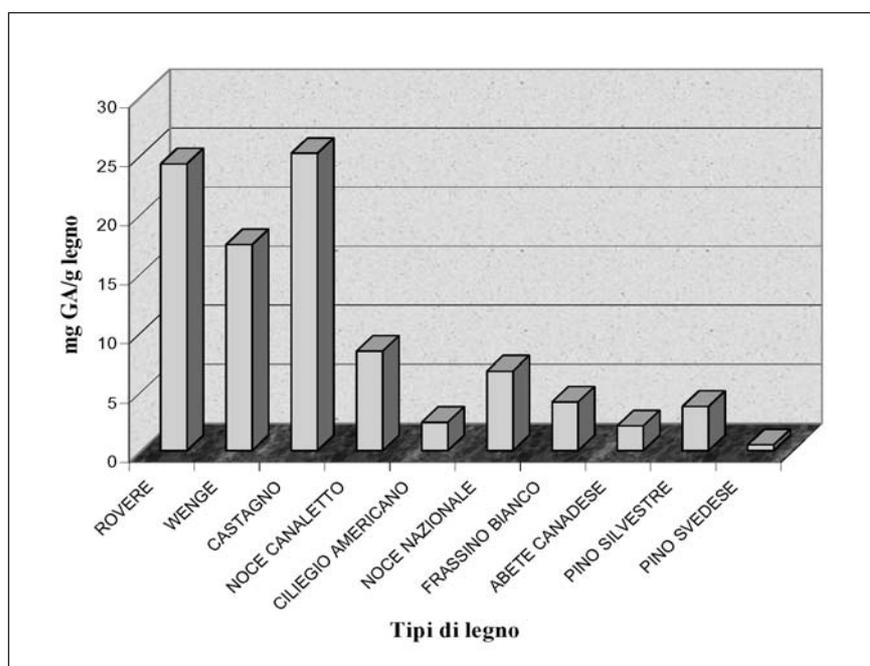


Figura 2. Concentrazioni di tannini totali determinate con il metodo spettrofotometrico di Folin-Chocalteu (750 nm)

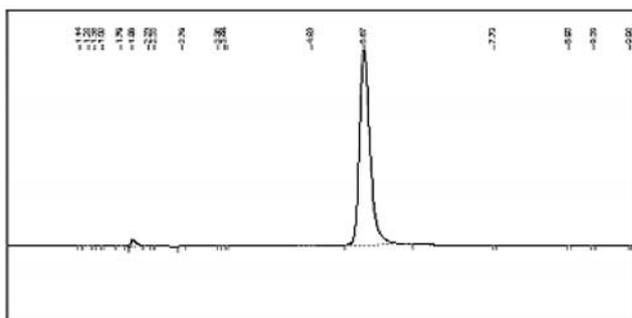


Figura 3. Tracciato in HPLC-DAD di uno standard di acido gallico da 10 mg/L

litico della curva di taratura; l'accuratezza, sempre nello stesso intervallo, è risultata variabile fra il 95 ed il 108%. Nella Figura 3 possiamo vedere il tracciato HPLC di una soluzione standard di GA (concentrazione 10 mg/L). Nella Figura 4 è riportata la curva di taratura (area di risposta del rivelatore contro concentrazione) nel range 0,05 - 50 mg/L.

Con tale metodo è stato determinato il contenuto medio di GA in 9 campioni di polvere di rovere, che è risultato pari a circa 400 µg per grammo di polvere di legno. Questa concentrazione è sufficiente per poter considerare il GA come un buon marker dell'esposizione a polveri di ro-

vere. Il metodo da noi messo a punto ci consentirebbe, infatti, di avere un limite di quantificazione della concentrazione di tali polveri aerodisperse pari a 0,1 mg/m³, per un campionamento personale di 4 ore con preselettore IOM.

Conclusioni

In base ai risultati ottenuti si può concludere che tra i due metodi di screening testati per la determinazione rapida dei tannini nelle polveri di legno, è preferibile quello a lettura diretta, più veloce e sostanzialmente sovrapponibile a quello con il reattivo di Folin-Chocalteu. In ogni caso queste metodiche non sono sufficientemente specifiche per poter caratterizzare ed identificare i diversi tipi di polvere di legno in ambiente di lavoro.

Di contro, la metodica in HPLC per il dosaggio del GA è risultata sufficientemente sensibile per l'uso di tale sostanza come marker per il rovere sui campioni di polvere raccolti in ambiente di lavoro. Per far comprendere meglio l'importanza di questa determinazione, ricordiamo che fino allo scorso anno l'ACGIH aveva fissato un valore limite per le polveri di quercia (TLV-TWA) di 1 mg/m³ con indicazione A1. Il metodo descritto potrebbe essere adeguato anche in caso di abbassamento del valore limite Europeo.

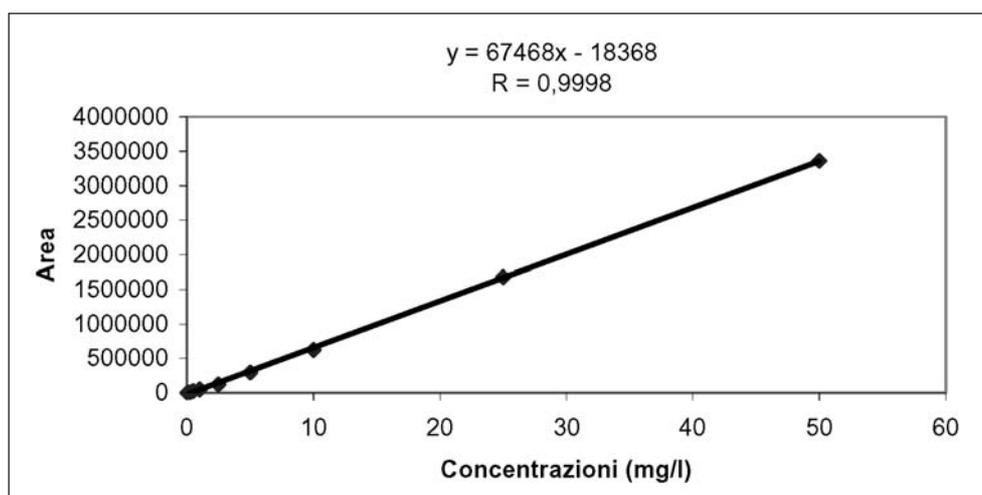


Figura 4. Curva di taratura dell'Acido Gallico nel range 0 - 50 mg/L

Bibliografia

- 1) Catilina MP. Woodworking: occupational hazards and prevention. Arch Mal Prof 1981; 42: 253-285.
- 2) Kirby KS. Induction of tumours by tannin extracts. Brit J Cancer 1960; 14: 147-150.
- 3) Mammela P, Tuomainen A, Savolainen H, Kangas J, Vartiainen T, Lindroos L. Determination of gallic acid in wood dust as an indicator of oak content. J Environ Monit 2001; 3: 509-511.
- 4) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2004 TLVs and BEIs Based on Documentation of Threshold Limit Values

for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio, 2004.

- 5) Singleton VL, Rossi JAJr. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdicphosphotungstic acid reagent. Am J Enol Vitic 1965; 16: 144-158.
- 6) Mammela P, Savolainen H, Lindroos L, Kangas J, Vartiainen T. Analysis of oak tannins by liquid chromatography-electrospray ionisation mass spectrometry. J Chromatogr A 2000; 891: 75-83.
- 7) Mammela P, Tuomainen A, Vartiainen T, Lindroos L, Kangas J, Savolainen H. Biological monitoring of wood dust exposure in nasal lavage by high performance liquid chromatography. J Environ Monit 2002; 4: 187-189.

Richiesta estratti: Gori Giampaolo, Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Sede di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Padova, Via Giustiniani 2, 35127, Padova, fax 049 8212542, e-mail giampaolo.gori@unipd.it

L. Santarelli, M. Bracci, E. Mocchegiani

Influenza del mercurio sulla timulina. Ruolo delle metallothioneine

Clinica di Medicina del Lavoro, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche, Torrette Ancona

RIASSUNTO

Tra gli inquinanti ambientali, il mercurio è in grado di indurre alterazioni dell'organismo in particolare del sistema immunitario il cui sbilanciamento funzionale costituisce la base dell'insorgenza di malattia. Strettamente collegate all'omeostasi di alcuni metalli sono le metallothioneine (MT), proteine intracellulari di basso peso molecolare ricche di residui cisteinici e dotate di alta affinità per i metalli bivalenti dei quali regolano la concentrazione endocellulare. Le MT esplicano anche un ruolo protettivo sulla cellula contro lo stress, l'infiammazione e i radicali liberi. Per lo zinco, i meccanismi omeostatici coinvolgenti le MT sono prevalenti rispetto ad altri metalli ed è noto che lo zinco svolge un ruolo importante sul sistema immunitario essendo indispensabile per l'attivazione ed il buon funzionamento dell'ormone timico timulina a sua volta implicato nella maturazione e differenziazione dei linfociti T. In corso di intossicazione acuta da mercurio le metallothioneine entrano nei processi di detossificazione e vengono espresse in buona quantità nei diversi tessuti così come nelle intossicazioni croniche in cui la condizione di stress continuativo e lo stato infiammatorio persistente inducono una sovraespressione di tali molecole. Allo scopo di una migliore comprensione del possibile meccanismo che porta allo sbilanciamento di alcune funzioni immunologiche riscontrabili nelle esposizioni a basse dosi di mercurio, con il presente studio si è valutata l'espressione genica delle MT-I e la quantità di timulina attiva prodotta dalle cellule endoteliali nel timo di topi trattati con diverse dosi di mercurio.

Parole chiave: mercurio, metallothioneine, timulina, sistema immunitario.

ABSTRACT

[Influence of mercury on thymulin production: metallothioneins role]

Occupational or environmental exposure to various metals affects human health. In particular, mercury is known to affect the immune system adversely. Metallothioneins (MTs) are low molecular weight, cysteine-rich, intracellular proteins, with high affinity for bivalent metals of which they regulate intracellular concentrations, thereby being playing a fundamental role in metal homeostasis. MTs protect cells from stress, inflammation and free radical damage and are involved in zinc homeostasis. Zinc has an important role in the immune system because it is indispensable for the activation and functioning of the thymic hormone, thymulin, which in turn is involved in T-lymphocyte differentiation and maturation. MTs participate in the detoxification process following acute poisoning, and are expressed in the various tissues, as well as in chronic intoxication, where continuous stress and the persistent inflammatory state induce their over-expression. The present study was undertaken to gain insights into the potential mechanisms acting on the immune system/altering the immune status in the presence of low mercury concentrations. To do this, the genic expression of MT-I and the amount of active thymulin produced by thymic endothelial cells were studied in mice exposed to different doses of mercury.

Key words: mercury, metallothioneins, thymulin, immune system.

Introduzione

Alcuni metalli pesanti costituiscono ancora oggi inquinanti ambientali ed occupazionali molto diffusi. Nonostante le esposizioni lavorative accompagnate dalle classiche manifestazioni cliniche siano ormai scomparse, grazie alla costante e puntuale attuazione delle misure preventive previste dalle normative di ogni paese industrializzato, in molti ambienti di vita e di lavoro sopravvivono ancora oggi fonti non trascurabili di esposizione per lo più cronica e a basse dosi. In particolare, l'esposizione cronica al mercurio, essendo capace di indurre lesioni a livello cellulare e molecolare quasi mai accompagnate da manifestazioni cliniche di allarme (1) può essere piuttosto insidiosa. Lo stimolo nocivo continuo indotto dal mercurio è probabilmente in grado di provocare nell'organismo l'insorgenza di alterazioni di alcuni meccanismi molecolari intra ed extracellulari nel sistema immunologico, valutabili esclusivamente con metodiche di indagine sofisticate e perciò quasi mai indagate nella routine. Tali alterazioni potrebbero portare, nel lungo periodo, all'insorgenza di alcune patologie, difficilmente correlabili ad un'esposizione cronica a mercurio, ma spesso ad essa riconducibili (almeno in parte) se studiate in modo più approfondito.

Il sistema immunologico coinvolge un vasto numero di tipi cellulari e di molecole effettrici e risente di fattori genetici ed ambientali di vario tipo. Il corretto sviluppo e il funzionamento delle difese immunitarie sono legati anche al buon funzionamento dell'attività endocrina del timo. La timulina, prodotta dalle cellule endoteliali del timo, è un polipeptide costituito da nove aminoacidi che ha la capacità influenzare la maturazione e la differenziazione e l'attività periferica dei linfociti T (2). Per essere attiva la timulina richiede il legame con lo ione zinco, per cui la carenza di disponibilità di questo metallo, tipica dell'invecchiamento fisiologico e presente in diverse patologie (3, 4), provoca squilibrio di molte funzioni del sistema immunologico cellulo-mediato (5, 6).

Nel corso di introduzione nell'organismo di metalli pesanti, tra cui il mercurio, si ha l'induzione alla produzione, da parte dei tessuti, di molecole detossificanti: le metallothioneine (MT). Queste molecole, la cui funzione principale in corso di intossicazione da metalli è quella di inattivarli ed eliminarli (7, 8), hanno normalmente funzione di man-

tenimento dell'omeostasi di alcuni metalli essenziali come lo zinco (9), la cui biodisponibilità intracellulare è strettamente correlata alla produzione di MT.

Le MT sono proteine di basso peso molecolare ricche di cisteina. Esse hanno diverse isoforme MT-I, MT-II, MT-III e MT-IV espresse in tessuti diversi dell'organismo. Le MT-I, MT-II, sono espresse in tutti i tessuti. L'azione protettiva delle MT contro i metalli pesanti si esplica attraverso diversi meccanismi: riduzione del metallo, sequestro del metallo all'interno delle cellule, facilitazione dell'eliminazione.

Lo zinco, all'interno delle cellule, è di solito legato alle MT (10) e ne induce fortemente la produzione, così come il mercurio. Anche lo stato di stress ossidativo cronico e l'infiammazione che si creano in corso di intossicazione da mercurio inducono la sintesi delle MT (8) le quali probabilmente esplicano la loro azione protettiva contro il mercurio con il meccanismo di sequestro intracellulare (11).

Lo scopo del presente studio è stato quello di confermare gli effetti inibitori del mercurio sulla produzione di timulina in vivo e quello di valutare l'espressione delle MT nel timo in corso di assunzione cronica di mercurio in relazione all'ipotesi di un possibile meccanismo di competizione di legame per lo zinco tra timulina e metallothioneine.

Materiali e Metodi

10 topi Balb/C Iffacredo maschi di 4 mesi di età sono stati trattati con $HgCl_2$ (cloruro di mercurio) alla dose di 1mg/Kg di peso corporeo per via sottocutanea ad una frequenza di una iniezione ogni 3 giorni per un periodo di 30 giorni. Un secondo gruppo di topi dello stesso ceppo e di pari età hanno ricevuto con lo stesso schema sperimentale una dose di mercurio pari ad 1 $\mu g/kg$ di peso corporeo. Un ultimo gruppo di 10 topi sono serviti da controllo ed iniettati con soluzione fisiologica seguendo il medesimo protocollo. Al momento del sacrificio sono stati raccolti campioni di plasma per la determinazione della timulina e dello zinco e sono stati prelevati i timi. La timulina è stata determinata con un saggio biologico precedentemente descritto (12) che si basa sulla capacità di inibizione da parte della azatioprina sulla formazione di rosette indotte dalla presenza di ormone timico in colture di splenociti. Lo zinco plasmatico è stato testato in spettrometria ad assorbimento atomico (PYE UNICAM PU9000). Dai timi stoccati, dopo scongelamento è stato estratto l'RNA ed allestita una procedura in RT-PCR per la determinazione della espressione della isoforma I delle MT (MT-I). Per la valutazione del meccanismo di azione del mercurio sulla molecola della timulina si sono allestiti pool di 5 campioni di plasma di topi maschi di 4 mesi di età dello stesso ceppo ed allevati nella stessa gabbia. Il mercurio a diverse concentrazioni è stato aggiunto direttamente ai plasmi. Dopo un periodo di incubazione di 2 ore sono state testate timulina attiva e totale con la stessa metodica sopra menzionata.

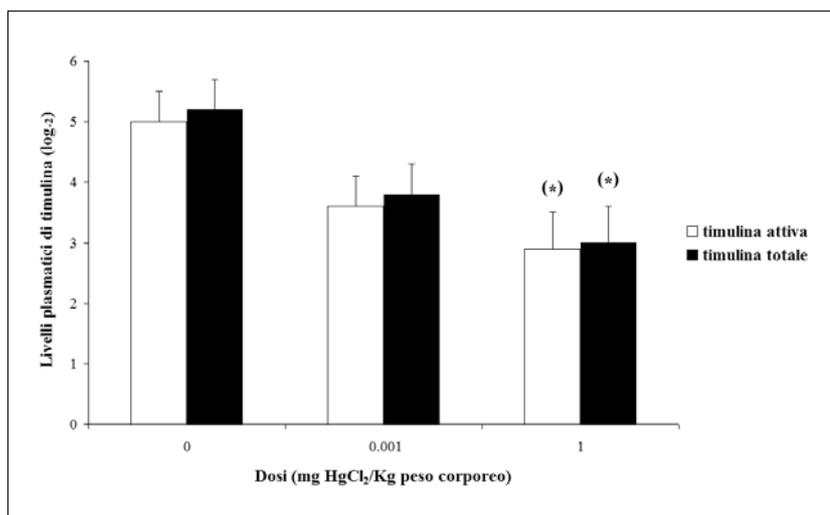
Risultati

La timulina attiva e quella totale sono significativamente ridotte nei gruppi trattati con mercurio rispetto ai controlli (Figura 1) e così lo zinco plasmatico come descritto in Tabella I.

L'analisi semiquantitativa in PCR della espressione della MT-I evidenzia che essa è indotta nei timi di topi intossicati con mercurio in modo dose-dipendente (Tabella I e Figura 2).

I risultati della determinazione della timulina nei pool di plasmi testati per valutare l'interferenza del mercurio sull'attivazione della timulina sono riportati nella Tabella II.

Essi indicano una riduzione significativa della timulina attiva rispetto ai controlli per aggiunta di mercurio a tutte le concentrazioni utilizzate. La quantità di timulina



* $p < 0,05$ se paragonato al controllo

Figura 1. Valori plasmatici di timulina attiva e totale

Tabella I. Valori di zinchemia ed espressione della MT-I ottenuti nello studio in vivo

Gruppo	Zinco plasmatico	Metallothioneina I/ β -actina
Controllo	115 \pm 13	0,490 \pm 0,064
Mercurio 1mg/Kg	80 \pm 12*	1,504 \pm 0,137*
Mercurio 1 μ g/Kg	85 \pm 17**	0,715 \pm 0,093**

* $p < 0,01$ se paragonato al controllo; ** $p < 0,05$ se paragonato al controllo

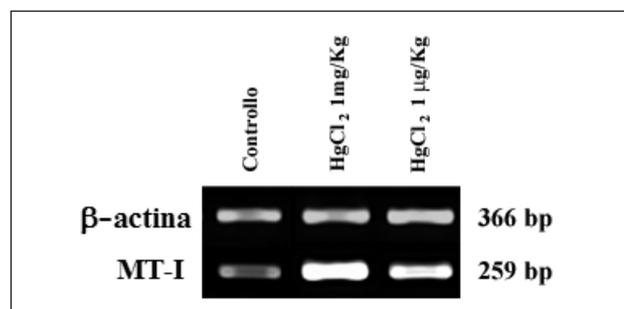


Figura 2. Analisi in RT-PCR dell'espressione della MT-I

Tabella II. Determinazione della timulina dopo l'aggiunta di mercurio in vitro

Campioni di plasma	Timulina attiva	Timulina totale
Controllo	4,9±0,8	5,2±0,6
Mercurio 10 ⁻⁸ M	3,1±0,6*	3,2±0,7*
Mercurio 10 ⁻⁶ M	3,2±0,5*	3,0±0,6*
Mercurio 10 ⁻⁴ M	3,0±0,5*	3,1±0,4*

*P<0,001 se paragonato al controllo

attiva resta pressoché invariata quando si aggiunge zinco ai campioni di plasma e quindi sovrapponibile nei valori alla timulina totale.

Discussione

I risultati del presente studio confermano, in primo luogo, i dati in precedenza ottenuti nel nostro laboratorio (13) con i quali avevamo dimostrato che la somministrazione di mercurio a basse dosi nei topi da esperimento, provoca una riduzione dell'attività dell'ormone timico timulina in modo dose dipendente. I meccanismi attraverso i quali il mercurio è in grado di provocare tale inibizione sull'attività della timulina sono certamente numerosi ed i dati da noi ottenuti permettono di ipotizzarne alcuni.

È dimostrato che in alcune condizioni dell'organismo caratterizzate da scarsa biodisponibilità di zinco, sia essa dovuta a ridotto assorbimento (condizione tipica dell'invecchiamento) (12), o ad aumentata eliminazione (14), le molecole di timulina, seppur prodotte in quantità normale dal timo, non vengono totalmente attivate. Una parte di esse rimangono inattive per carenza di ioni zinco da legare e per questo motivo l'aggiunta di zinco in vitro ai campioni di plasma durante il saggio biologico, è in grado di rendere attivo e rivelare la quantità totale di ormone prodotto. L'esistenza di condizioni di carenza zincale in alcune patologie infiammatorie e neoplastiche che sono anche le malattie tipiche dell'invecchiamento (condizione fisiologica di carenza zincale), sembrano confermare la possibilità che l'inibizione del funzionamento dell'ormone timico e le relative conseguenze su alcune funzioni del sistema immunitario conducano a malattia o quanto meno predispongano ad una maggiore vulnerabilità dell'organismo a fattori patogeni (15, 16).

Nel caso di somministrazione sperimentale di mercurio e probabilmente nelle esposizioni umane al metallo, il meccanismo di inattivazione della timulina potrebbe essere diverso ma le conseguenze sul sistema immunologico rimangono le stesse. Il mercurio sembra indurre nel timo un blocco della sintesi proteica di timulina nelle cellule endoteliali produttrici piuttosto che una inattivazione dell'ormone per carenza zincale (che pure si riscontra nel plasma dei topi trattati). Tale meccanismo si può ipotizzare sulla base dei risultati ottenuti nel corso di un esperimento "in vitro" precedentemente condotto nel nostro laboratorio (17) nel quale la valutazione della cinetica di produzione di timulina, dopo aggiunta di mercurio a timi di topo in

coltura, portava al riscontro di valori di timulina totale e attiva costantemente uguali, mentre, l'aggiunta di zinco non riuscendo ad incrementare la quantità di ormone attivo nei campioni, svelava l'assenza di molecole da attivare.

Alla luce dei dati ottenuti nel presente studio si può ipotizzare che oltre questo meccanismo intervenga anche un meccanismo di competizione di legame con la timulina tra gli ioni bivalenti Hg⁺⁺ (ione mercurio) e Zn⁺⁺ (ione zinco). Tale ipotesi è avvalorata dal risultato ottenuto sulle aliquote di plasma di topo nelle quali sono state aggiunte quantità diverse di mercurio. Infatti, la diminuzione dei valori di timulina sia attiva che totale riscontrati nel test condotto sulle aliquote plasmatiche, non può essere collegata ad un blocco di sintesi di ormone da parte del timo poiché il test di valutazione è stato eseguito in assenza di cellule produttrici di timulina. È probabile che gli ioni Hg⁺⁺, legandosi per maggiore affinità alla molecola di timulina, scalzino gli ioni zinco provocando l'inattivazione dell'ormone e alterino il delicato equilibrio di interazione nel microambiente timico. Nei meccanismi di legame tra ioni bivalenti e proteine vengono certamente coinvolte anche le metallothioneine. Quando il mercurio entra nelle cellule in piccola quantità ma in maniera costante e per lungo tempo, la iperproduzione di MT riscontrata nel timo, potrebbe creare la condizione per un aumento del legame per alta affinità tra queste molecole presenti in eccesso e lo zinco. La disponibilità dello zinco potrebbe così ridursi ulteriormente e non essere sufficiente neanche per le eventuali molecole residue di timulina che non siano già state inattivate dal legame con il mercurio.

In conclusione l'associazione dei meccanismi coinvolgenti le interazioni tra ioni e molecole proteiche nel timo, con quello di blocco di sintesi di timulina, potrebbe essere alla base della deficienza di ormone timico rilevata negli animali intossicati.

I meccanismi di azione ipotizzati tra mercurio, zinco, timulina e metallothioneine nel timo richiedono certamente una verifica sperimentale più accurata in relazione al fatto che le alterazioni della timulina presenti in corso di esposizioni a mercurio e il conseguente malfunzionamento del sistema di difesa possano condurre nel lungo periodo ad uno stato di malattia conclamata dell'organismo esposto.

A tale scopo oggetto di studi futuri sarà la valutazione della biodisponibilità intracellulare di zinco ed il legame di esso con le MT in corso di esposizione a basse dosi di mercurio tramite sonda fluorescente specifica (Zympir-1) rilevabile in citofluorimetria. La conoscenza dei meccanismi coinvolti ci sembra indispensabile anche per valutare l'utilità di una eventuale supplementazione di zinco con la dieta o con integratori alimentari nei soggetti cronicamente esposti a basse dosi di mercurio allo scopo di una prevenzione attiva.

Bibliografia

- 1) Weiss B, Clarkson TW, Simon W. Silent latency periods in methylmercury poisoning and in neurodegenerative disease. *Environ Health Perspect* 2002; 110 Suppl 5: 851-854.
- 2) Walker CF, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 255-275.

- 3) Dardenne M, Savino W, Berrih S, Bach JF. A zinc-dependent epitope on the molecule of thymulin, a thymic hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 7035-7038.
- 4) Bogden JD. Influence of zinc on immunity in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2004; 8: 48-54.
- 5) Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr* 2003; 133(5 Suppl 1): 1452S- 1456S.
- 6) Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1119-1128.
- 7) Park JD, Liu Y, Klaassen CD. Protective effect of metallothionein against the toxicity of cadmium and other metals. *Toxicology* 2001; 163: 93-100
- 8) Sato M, Kondoh M. Recent studies on metallothionein: protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. *Tohoku J Exp Med* 2002; 196: 9-22.
- 9) Klaassen CD, Liu J, Choudhuri S. Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 267-294.
- 10) Cousins RJ. Metallothionein synthesis and degradation: relationship to cadmium metabolism. *Environ Health Perspect* 1979; 28:131-6
- 11) Liu J, Kershaw WC, Klaassen CD. The protective effect of metallothionein on the toxicity of various metals in rat primary hepatocyte culture. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 107: 27-34.
- 12) Mocchegiani E, Santarelli L, Muzzioli M, Fabris N. Reversibility of the thymic involution and of age-related peripheral immune dysfunctions by zinc supplementation in old mice. *Int J Immunopharmacol* 1995; 17: 703-718.
- 13) Santarelli L, Valentino M, Bracci M, Rapisarda V, Soleo L, Mocchegiani E. Reversibility of thymulin production impairment by l-arginine supplementation in mice exposed to inorganic mercury. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17: 123-128.
- 14) Bhatnagar S, Natchu UC. Zinc in child health and disease. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 991-995.
- 15) Mocchegiani E, Paolucci P, Granchi D, Cavallazzi L, Santarelli L, Fabris N. Plasma zinc level and thymic hormone activity in young cancer patients. *Blood* 1994; 83: 749-757.
- 16) Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R. Zinc, metallothioneins, immune responses, survival and ageing. *Biogerontology* 2000; 1: 133-43.
- 17) Valentino M, Santarelli L, Pieragostini E, Soleo L, Mocchegiani E. In vitro inhibition of thymulin production in mercury-exposed thymus of young mice. *Sci Total Environ* 2001; 270: 109-112.

Richiesta estratti: L. Santarelli, *Clinica di Medicina del Lavoro, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche, Via Tronto 10/A Torrette Ancona, tel. 3388583479, fax 071-2206062, e-mail l.santarelli@univpm.it*

S. Gambettino, C. Innaurato, S. Strambi, V. Martellosio, M. Stancanelli, F. Scafa, S.M. Candura

Ipoacusia da rumore in manutentori di linee elettriche ad alta tensione

Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università di Pavia & Unità Operativa di Medicina del Lavoro, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Pavia

RIASSUNTO

L'ipoacusia da rumore rappresenta un tema di grande attualità in Medicina del lavoro, per la sua rilevanza epidemiologica, per il complesso iter diagnostico e per i risvolti medico-legali e assicurativi. Il presente lavoro descrive i rilievi clinici e audiometrici di 45 manutentori di linee elettriche ad alta tensione sottoposti a visita periodica di sorveglianza sanitaria. Gli esami effettuati hanno permesso di diagnosticare nel 49% dei casi una ipoacusia da rumore ("pura" nel 27% e mista - con concorso di altra causa - nel 22% dei casi). Tali dati, inaspettati, indicano che i manutentori di linee elettriche devono essere considerati una categoria professionale ad alto rischio di danni uditivi da rumore; confermano inoltre la necessità di una più adeguata rispondenza alla normativa vigente in tema di prevenzione.

Parole chiave: ipoacusia professionale, audiometria, prevenzione.

ABSTRACT

[Noise-induced hypoacusia in maintenance workers of high voltage electric lines]

Noise-induced hypoacusia continues to represent an important issue in Occupational Medicine in relation to epidemiology, diagnostics, medicolegal issues and occupation related compensation claims. We present the clinical and audiometric findings of 45 maintenance workers of high tension electric lines, undergoing medical surveillance. Noise-induced hearing loss was diagnosed in 49% of cases ("pure" in 27% and mixed - with the concurrence of other causes - in 22% of cases). These unexpected data indicate that electric lines maintenance should be considered a high risk occupation for noise-induced damage, and confirm the need of enforcing current protective laws.

Key words: occupational hypoacusia, audiometry, prevention.

Introduzione

Il rumore è il fattore occupazionale di rischio più comune. Nonostante esistano specifiche norme legislative (D.lgs. 277/1991) e linee guida per la prevenzione dei danni uditivi in ambiente di lavoro (1), l'ipoacusia da trauma acustico cronico rimane la malattia professionale più frequente (1, 2). Oltre che nei settori produttivi tradizionalmente rumorosi (lavorazione del legno e dei metalli, industria tessile, edilizia, *etc.*) (3), tale patologia può anche manifestarsi in popolazioni lavorative apparentemente a basso rischio. In proposito, riteniamo opportuno presentare i rilievi clinici e audiometrici su un gruppo di manutentori di linee elettriche ad alta tensione.

Soggetti e Metodi

Il gruppo indagato si compone di 45 maschi di età compresa tra 33 e 56 anni (media 49 anni), sottoposti (nel periodo settembre-dicembre 2004) ad accertamenti annuali di sorveglianza sanitaria su richiesta del datore di lavoro. I soggetti lavorano per una società specializzata nella manutenzione di linee elettriche ad alta tensione come "tirafili" (o "tesatori"): le mansioni consistono nel montaggio di tralicci, nel posizionamento di cavi elettrici, nell'ispezione e nella manutenzione dei tralicci stessi e degli impianti in generale. Il lavoro (svolto prevalentemente in altezza) prevede l'utilizzo di mezzi di trasporto, argani a motore, motoseghe (per decespugliamento, taglio di rami, abbattimento di alberi e arbusti), pistole pneumatiche per avvvitamento bulloni, martelli pneumatici. Dei 45 operai, solo 23 riferiscono l'uso di mezzi personali di protezione acustica (cuffie o tappi auricolari) durante le operazioni comportanti esposizione a rumore intenso.

L'esecuzione degli esami audiometrici è stata preceduta dalla raccolta di notizie circa la rumorosità presente nell'ambiente di lavoro, di dati anamnestici lavorativi, patologici e clinici relativi al soggetto in esame (precedenti malattie audiologiche, uso prolungato di farmaci ototossici, esposizione a tossici industriali, *etc.*) utilizzando una apposita scheda personale e da un esame otoscopico bilaterale (con un otoscopio elettrico), con la descrizione delle condizioni apparenti dei condotti uditivi esterni e delle membrane timpaniche.

Le audiometrie sono state eseguite in cabina silente con audiometro tonale seguendo la metodologia suggerita dalla Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale; i tracciati audiometrici (classificati secondo il metodo Merluzzi) sono stati quindi interpretati tenendo conto dei dati clinico-anamnestici di ciascun soggetto (1).

Risultati

La Tabella I (a pagina seguente) mostra, per ciascun soggetto esaminato, gli esiti degli accertamenti effettuati, mentre la Tabella II riporta il riepilogo delle diagnosi finali. Su 45 lavoratori esaminati, solo 12 presentavano un tracciato audiometrico normale. In 12 soggetti è stata posta diagnosi di ipoacusia da rumore, in 10 di ipoacusia mista (da rumore e da altra causa: otosclerosi bilaterale in un caso, pregressa timpanoplastica sinistra in un altro, non precisata negli altri 8), in 2 di presbiacusia, in 9 di ipoacusia da altra causa: postumi di pregressa otite media (6 casi), modica ipoacusia percettiva da causa non identificabile (3 casi). A titolo esemplificativo, nella Figura 1 è riportato il tracciato audiometrico di uno dei 12 soggetti affetti da ipoacusia da rumore "pura".

Tabella II. Riepilogo delle diagnosi otoiatiche

diagnosi	n. soggetti	percentuale (%)
udito normale	12	27
ipoacusia da rumore	12	27
ipoacusia mista	10	22
presbiacusia	2	4
ipoacusia non da rumore	9	20

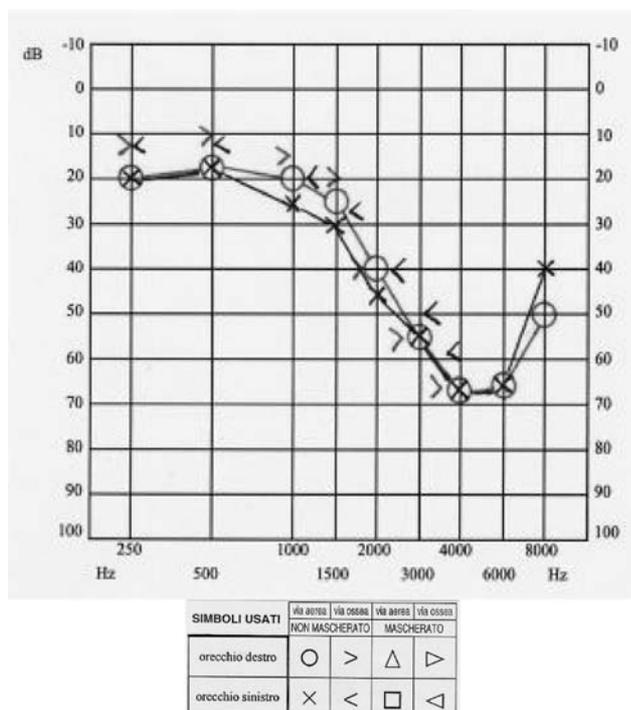


Figura 1. Tracciato audiometrico del soggetto n. 28

Discussione

Circa la metà dei lavoratori esaminati presenta danni uditivi da trauma acustico cronico: 12 casi di ipoacusia da rumore "pura" (di diversa gravità) e 10 casi di ipoacusia mista, da rumore e da altra causa, per un totale di 22 su 45 soggetti esaminati. Tale dato, inaspettato, indica che i manutentori di linee elettriche ad alta tensione devono essere considerati come una categoria professionale ad alto rischio di danni uditivi da rumore.

L'altissima prevalenza di ipoacusia da rumore nella popolazione lavorativa esaminata è inoltre un'ulteriore conferma dell'estrema frequenza e dell'insidiosità di tale tecnopatia, la quale, come dimostra il presente studio, può manifestarsi in forma addirittura "epidemica" qualora non siano adottate idonee misure preventive (4, 5). Nel caso in esame il problema rumore non era stato adeguatamente considerato nel processo di valutazione del rischio (mancano tra l'altro dati fonometrici individuali) e, di conseguenza, non erano state adottate misure rivolte al contenimento dell'esposizione, né idonei programmi di formazione e informazione dei lavoratori (molti dei quali, infatti, sottovalutavano il rischio e non adottavano i mezzi di protezione acustica messi a disposizione dall'azienda).

Complessivamente, i dati confermano la necessità di una più adeguata rispondenza alla normativa vigente in tema di prevenzione dei danni da rumore. Ciò vale non solo in relazione ad attività localizzate di tipo artigianale, ma anche a livello di ditte specializzate operanti su scala nazionale. In particolare si pone ferma la necessità di un più diffuso impiego del Medico competente, *ex lege*, anche in previsione di possibili, sempre più rilevanti ricadute medico-legali (6, 7).

Bibliografia

- 1) Merluzzi F (coordinatore), Bartolucci GB, Bosio D, Di Credico N, Marazzi P, Marelo G, Orsini S, Pira A, Pira E, Romano C, Sala E, Solero P, Sonnino A. Linee guida SIMLII per la prevenzione dei danni uditivi da rumore in ambiente di lavoro. Pavia, Fondazione Maugeri 2003.
- 2) Rapporto annuale INAIL 2003. Roma, 2004.
- 3) Candura F, Candura SM. Elementi di Tecnologia industriale a uso dei cultori di Medicina del Lavoro. Piacenza, CELT 2002.
- 4) May JJ. Occupational hearing loss. *Am J Ind Med* 2000; 37: 112-120.
- 5) Melino C, Carlesi G. Il rumore. In: Melino C, Messineo A, Carlesi G, Iavicoli I. Lineamenti di Igiene del Lavoro, IV edizione. Roma: Società Editrice Universo, 2004, 271298.
- 6) Marelo G, Bartolucci GB, Buccelli C, Buzzi F, Marciano E, Mortara V, Pira A, Ricci PA, Rodriguez D, Romano C, Semeraro A. Aspetti penalistici delle ipoacusie di rilevanza medico-legale. *Riv Infort Mal Prof.* 1992; 79: 231-240.
- 7) Caporale R, Bisceglia M. Le ipoacusie da rumore in ambito INAIL. Edizioni INAIL, Roma, 1999.

(segue Tabella I)

Tabella 1. Esiti degli accertamenti clinici e audiometrici effettuati sui singoli soggetti (manutentori di linee elettriche ad alta tensione esposti professionalmente a rumore

Soggetto	Età (anni)	Anamnesi audiologica ed otoscopia	Audiometria (classi Merluzzi)		Diagnosi otoiatricica
			Dx	Sn	
1.	52	cacciatore (destrimane), utilizzazione DPI (cuffie), MT nella norma, residenza: campagna	7	7	presbiacusia
2.	54	utilizzazione DPI (cuffie), MT modificamente opacate, protesi acustiche bilaterali, residenza: campagna	4	5	ipoacusia da rumore
3.	43	pregressa otite media Sn, utilizzazione DPI (cuffie), MT nella norma a Dx ed esiti cicatriziali a Sn, residenza: campagna	0	7	ipoacusia trasmissiva monolaterale sinistra (postumo di otite media)
4.	48	non utilizzazione DPI, MT nella norma, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
5.	45	ex cacciatore (destrimane), non utilizzazione DPI, MT nella norma a Dx, opacata a Sn, residenza: campagna	0	7	ipoacusia trasmissiva monolaterale sinistra (postumo di otite media)
6.	46	utilizzazione DPI (saltuariamente tappi), MT nella norma, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
7.	47	utilizzazione DPI (saltuariamente DPI (tappi)), MAE: cerume bilateralmente, residenza: campagna	7	7	presbiacusia
8.	53	utilizzazione DPI (cuffie), MT modificamente opacate, residenza: campagna	7	7	modica ipoacusia percettiva bilaterale (non da rumore)
9.	55	utilizzazione DPI (cuffie), MAE: cerume bilateralmente, residenza: campagna	1	1	ipoacusia da rumore
10.	56	non utilizzazione DPI, accusa saltuariamente acufeni, MAE: cerume bilateralmente, residenza: campagna	1	1	ipoacusia da rumore
11.	54	pregressa otite media Sn, timpanoplastica Sn nel 1998, non utilizzazione DPI, MT opacate, residenza: campagna	1	6	ipoacusia mista (rumore + componente trasmissiva a Sn per timpanoplastica)
12.	47	utilizzazione DPI (cuffie), MT nella norma, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
13.	51	utilizzazione DPI (cuffie), MT nella norma, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
14.	33	utilizzazione DPI (cuffie), MT nella norma, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
15.	51	cacciatore (manicino), utilizzazione DPI (cuffie), MT nella norma, residenza: campagna	2	2	ipoacusia da rumore
16.	53	cacciatore (destrimane), non utilizzazione DPI, MT nella norma, residenza: campagna	3	4	ipoacusia da rumore
17.	53	utilizzazione DPI (cuffie), MAE: cerume bilateralmente, residenza: campagna	7	7	modica ipoacusia percettiva bilaterale (non da rumore)
18.	54	pregressa otite media, ex cacciatore (destrimane), non utilizzazione DPI, MT opacate, residenza: campagna	1	6	ipoacusia mista (da rumore e da altra causa)
19.	46	utilizzazione DPI, MT opacata a sinistra, nella norma a destra, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
20.	45	non utilizzazione DPI, MT nella norma, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
21.	49	otosclerosi bilaterale, utilizzazione DPI (cuffie), portatore di protesi acustica bilaterale, residenza: campagna	6	6	ipoacusia mista in otosclerosi bilaterale
22.	35	pratica sport acquatici, non utilizzazione DPI, MT nella norma, residenza: città	6	2	ipoacusia mista (da rumore e da altra causa)
23.	47	pregressa otite media, utilizzazione DPI (cuffie), MT opacate, residenza: campagna	7	7	ipoacusia non da rumore (componente trasmissiva da pregressa otite media)
24.	54	pregressa otite media, non utilizzazione DPI, MT modificamente opacate, residenza: città	2	2	ipoacusia da rumore
25.	43	pregressa otite media Dx, utilizzazione DPI (cuffie), MT esiti cicatriziali a Dx, opacata a Sn, residenza: città	7	0	ipoacusia trasmissiva monolaterale destra (postumo di otite media)
26.	54	non utilizzazione DPI, accusa ronzii, MT opacate, residenza: campagna	2	1	ipoacusia mista (da rumore e da altra causa)
27.	52	non utilizzazione DPI, MT opacate, residenza: campagna	1	2	ipoacusia mista (da rumore e da altra causa)
28.	55	ex cacciatore (destrimane), MT opacate, ipoacusia riconosciuta dall'INAIL, utilizzazione DPI, residenza: campagna	3	3	ipoacusia da rumore
29.	48	non utilizzazione DPI, MT modificamente opacate, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
30.	44	cacciatore (destrimane), non utilizzazione DPI, MT nella norma, residenza: campagna	6	1	ipoacusia mista (da rumore e da altra causa)
31.	52	utilizzazione DPI (cuffie), MT nella norma, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
32.	53	non utilizzazione DPI, MT modificamente opacate, residenza: campagna	1	1	ipoacusia da rumore
33.	45	non utilizzazione DPI, MT opacate, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
34.	54	cacciatore (manicino), non utilizzazione DPI, MT modificamente opacate, residenza: campagna	2	2	ipoacusia da rumore
35.	35	non utilizzazione DPI, MT nella norma, residenza: città	0	0	udito nella norma
36.	48	non utilizzazione DPI, MT modificamente opacate, residenza: campagna	0	0	udito nella norma
37.	54	utilizzazione DPI (cuffie), MT modificamente opacate, residenza: campagna	1	6	ipoacusia mista (da rumore e da altra causa)
38.	55	cacciatore (destrimane), utilizzazione DPI (cuffie), MAE: cerume bilateralmente, residenza: campagna	2	2	ipoacusia da rumore
39.	56	utilizzazione DPI (cuffie), MT nella norma, residenza: campagna	2	2	ipoacusia da rumore
40.	51	utilizzazione DPI (cuffie), MT nella norma, residenza: campagna	0	7	ipoacusia sinistra (non da rumore)
41.	51	utilizzazione DPI (cuffie), MT nella norma, residenza: campagna	2	2	ipoacusia da rumore
42.	52	non utilizzazione DPI, MAE: cerume bilateralmente, residenza: campagna	1	6	ipoacusia mista (da rumore e da altra causa)
43.	48	pregressa otite media in età scolare, non utilizzazione DPI, MT modificamente opacate, residenza: campagna	3	6	ipoacusia mista (da rumore + altra causa non identificabile)
44.	49	pregressa otite media bilaterale, non utilizzazione DPI, MT opacata a Sn, esiti cicatriziali a Dx, residenza: campagna	7	7	ipoacusia trasmissiva bilaterale (postumi di otite media)
45.	51	pregressa otite media bilaterale, utilizzo saltuario DPI, MT: esiti cicatriziali a Sn, residenza: campagna	7	7	ipoacusia trasmissiva bilaterale (postumi di otite media)

Legenda: DPI = dispositivi di protezione individuale. MAE = meato acustico esterno. MT = membrana timpanica.

M. Scaringi¹, G. Bravo¹, A.M. Vandelli², A. Romanelli³, G. Besutti², R. Ghersi², F. Gobba¹

Esposizione personale a campi magnetici a frequenza estremamente bassa in lavoratori addetti a varie mansioni

¹ Cattedra di Medicina del Lavoro, Dipartimento di Scienze Igienistiche, Dottorato di Ricerca in Sanità Pubblica, Università di Modena e Reggio Emilia

² Dipartimento di Prevenzione, Azienda USL di Modena

³ Dipartimento di Prevenzione, Azienda USL di Reggio Emilia

RIASSUNTO

Mediante dosimetri personali indossati per due turni lavorativi abbiamo misurato l'esposizione a campi magnetici ELF in 290 lavoratori addetti a 56 mansioni, selezionate tra le più rappresentative della realtà produttiva di Modena e Reggio Emilia. L'esposizione personale TWA nell'intero campione è risultata $0,59 \pm 3,2 \mu\text{T}$ (media aritmetica \pm DS), il 50° percentile $0,13 \mu\text{T}$. In oltre il 90% dei lavoratori il TWA è risultato inferiore a $1,0 \mu\text{T}$. Solo in una delle oltre 56 mansioni esaminate il TWA di mansione (50° percentile) è risultato superiore a $1 \mu\text{T}$, in altre 8 era invece compreso tra 1 e $0,4 \mu\text{T}$ mentre nelle altre (circa l'84% del totale) è risultato inferiore a $0,4 \mu\text{T}$. In alcune mansioni, ad es. negli elettricisti manutentori in ceramica, è stata osservata una sensibile variabilità tra i lavoratori. È stata anche valutata l'esposizione extra-lavorativa nelle abitazioni, che è risultata inferiore a $0,4 \mu\text{T}$ in oltre il 98% delle persone. I dati indicano un'esposizione ad ELF complessivamente modesta nella maggioranza dei lavoratori e delle mansioni esaminate. Tuttavia, in ragione della variabilità presente in molte mansioni, di particolare utilità risulta la dosimetria personale ed un'analisi dei tracciati individuali.

Parole chiave: campi magnetici ELF, esposizione occupazionale, monitoraggio personale, esposizione di mansione.

ABSTRACT

[Personal exposure to ELF magnetic fields in workers engaged in various occupations]

Using personal dosimeters worn during two complete work-shifts, we measured occupational exposure to Extremely Low Frequency-Magnetic Fields (ELF-MF) in 290 workers employed in 56 jobs, representative of the main occupational activities in the area of Modena and Reggio Emilia (Italy). Environmental non-occupational exposure was also monitored. In the whole sample, the mean Time-Weighted Average (TWA) exposure during work resulted $0,59 \mu\text{T}$ (SD 3,2), while the median was $0,13 \mu\text{T}$. Exposure was lower than $1 \mu\text{T}$ in more than 90% of the workers. In one job only exposure was greater than $1 \mu\text{T}$ (job-related median TWA); in other 8 exposure was between 1 and $0,4 \mu\text{T}$, while about 84% of the jobs presented a median TWA lower than $0,4 \mu\text{T}$. A high variability among workers engaged in the same job resulted in various occupational tasks. Non-occupational exposure was lower than $0,4 \mu\text{T}$ in more than 98% of the examined workers.

Our results show a low to moderate occupational exposure to ELF-MF in the greatest part of the workers and working activities. Also the non-occupational exposure resulted low in the large majority of the subjects. The high variability observed among workers engaged in some occupations may represent a problem in exposure evaluation. Personal monitoring is particularly useful in such a situations.

Key words: Extremely Low Frequency-Magnetic Fields (ELF-MF), job-related exposure, personal monitoring.

Introduzione

L'imprecisione nella stima della esposizione è uno dei principali problemi che caratterizzano la ricerca epidemiologica sugli effetti della esposizione occupazionale ai campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (Extremely Low Frequency, ELF) (1, 2). Inoltre, la recente Direttiva Comunitaria 2004/40/CE (3) presuppone l'obbligo di valutare in modo specifico il rischio connesso da ELF: è evidente il vantaggio che una conoscenza preliminare dei livelli di esposizione potenzialmente attesi nei lavoratori addetti alle varie mansioni potrebbe offrire.

Lo studio che presentiamo è stato condotto allo scopo di ottenere una stima rappresentativa dell'esposizione professionale ai campi magnetici ELF (ELF-MF) nei lavoratori addetti alle principali mansioni lavorative presenti nella realtà produttiva del territorio di Modena e di Reggio Emilia.

Materiali e Metodi

Sono stati monitorati 290 lavoratori addetti a oltre 56 mansioni dei comparti metalmeccanico, ceramico, tessile ed alimentare, e ad alcune attività classificabili tra i servizi (aziende municipalizzate e grande distribuzione). Alcune altre mansioni, non considerate adeguatamente rappresentative del comparto di appartenenza, sono state raccolte in un unico gruppo non differenziato (Altre mansioni).

Per la selezione del campione sono stati effettuati incontri con i lavoratori di varie aziende attive sul territorio locale per presentare lo studio. Sebbene in alcuni casi il numero di persone disponibile si sia rivelato superiore a quello previsto, permettendo una selezione causale dei soggetti da includere nello studio, in varie aziende sono stati monitorati tutti i volontari.

L'esposizione individuale a ELF-MF è stata misurata mediante dosimetri personali (Emdex LITE, Enertech Consultants, USA), indossati alla cintura per due turni di lavoro completi. L'apparecchiatura è stata tenuta anche fuori dal lavoro, per misurare la esposizione extra-occupazionale.

È stata effettuata una misura ogni 10 secondi; in questo modo per ogni lavoratore sono state raccolte oltre 5750 misurazioni durante l'attività lavorativa, e oltre 11.500 fuori dal lavoro.

Come valore di esposizione personale di ogni lavoratore è stata adottata la media aritmetica di tutti i valori misurati (esposizione Time-Weighted Average, TWA). Suddividendo i periodi della giornata in funzione dell'attività svolta (periodi lavorativi, periodi passati in casa, periodi extralavorativi fuori casa) sono state calcolate le esposizioni durante tali periodi, rispettivamente: TWA lavorativo, TWA abitazione, TWA extralavorativo. I valori di ELF-MF sono espressi in microtesla (μT).

Le esposizioni per comparto (TWA di comparto) sono state stimate come media aritmetica e come 50° percentile dei TWA dei singoli lavoratori di quel comparto; in modo analogo si è proceduto anche per le singole mansioni (TWA di mansione). Abbiamo ritenuto di presentare solo i dati relativi alle mansioni per le quali è stato possibile studiare 2 o più lavoratori, negli altri casi i dati sono presentati in modo aggregato sotto la voce "Altri". In tre casi non è stato possibile procedere all'accorpamento, e vengono quindi presenti i risultati relativi ad un solo lavoratore.

La variabilità e la distribuzione dei TWA dei lavoratori appartenenti al medesimo comparto e/o alla medesima mansione sono state valutate sulla base della DS, e sul 5° - 95° percentile.

I dati sono stati elaborati con il programma Emcalc 2000 (Enertech Consultants, USA), e con il software statistico SPSS 12.0 (SPSS Italia).

Risultati e Discussione

Nell'intero campione, la media dell'esposizione personale TWA ad ELF durante l'attività lavorativa è risultata $0,59 \pm 3,2 \mu\text{T}$ (Tabella I). La distribuzione dei singoli valori era, però, non normale: il 50° percentile è risultato, infatti, largamente inferiore ($0,13 \mu\text{T}$), mentre il 5° - 95° erano rispettivamente $0,03 - 1,4 \mu\text{T}$. Il valore più elevato ($52,28 \mu\text{T}$ circa) è stato misurato in un elettricista manutentore in ceramica che, però, durante i turni campionati

Tabella I. Media aritmetica, 50°, 5° e 95° percentile dei valori di esposizione TWA a campo magnetico ELF nei comparti e nelle mansioni lavorative esaminate. I valori sono espressi in μT

MANSIONE	N°	TWA μT	50°PCT	5°-95°PCT	MANSIONE	N°	TWA μT	50°PCT	5°-95°PCT
CERAMICA	47	1,74	0,19	0,06-2,48	TESSILE	70	0,58	0,37	0,04-1,49
Addetto presse	5	0,23	0,18	0,13-0,50	Addetto confezioni	42	0,84	0,78	0,13-1,74
Smaltatore	6	2,49	0,25	0,12-13,59	Impiegato	6	0,20	0,08	0,04-0,84
Addetto atomizzatori	3	0,70	0,83	0,18-1,10	Add. controllo qualità	4	0,58	0,39	0,07-1,45
Carrellista	4	0,21	0,21	0,15-0,28	Addetto taglio	5	0,15	0,07	0,03-0,51
Addetto scelta	6	0,15	0,12	0,10-0,32	Addetto telai	4	0,09	0,10	0,05-0,11
Meccanico	2	0,29	0,29	0,09-0,50	Addetto manutenzione	3	0,06	0,05	0,05-0,07
Meccanico pressista	2	0,44	0,44	0,38-0,50	Altre	6	0,07	0,07	0,03- 0,11
Elettricista	4	14,02	1,61	0,57-52,28	MUNICIPALIZZATE	34	0,33	0,16	0,05-1,87
Meccanico forni	2	0,24	0,24	0,11-0,36	Add. cabine elettriche	7	0,35	0,31	0,11-0,72
Add.macinaz.smalti	2	0,64	0,64	0,61-0,67	Add.manutenz.telefoni	1	0,51	0,51	0,51-0,51
Impiegato tecnico	2	0,10	0,10	0,06-0,14	Add. manut. linee elett.	8	0,15	0,11	0,05-0,34
Altre	9	0,25	0,18	0,03- 0,83	Addetto sottostazioni	5	1,12	0,41	0,16-2,85
METALMECCANICA	69	0,42	0,11	0,04-2,68	Addetto allacciam. gas	10	0,10	0,09	0,05-0,16
Addetto sala prove	4	0,23	0,22	0,06-0,41	Conduc. mezzi pubbl.	3	0,16	0,16	0,15-0,17
Addetto rettificata	6	0,15	0,12	0,05-0,35	ALIMENTARE	9	0,13	0,11	0,03-0,36
Impiegato	3	0,07	0,07	0,05-0,09	Impiegato	3	0,07	0,06	0,03-0,13
Foratore	2	0,11	0,11	0,09-0,12	Addetto confez. pasta	3	0,26	0,25	0,17-0,36
Fresatore	2	0,09	0,09	0,07-0,10	Altre	3	0,07	0,06	0,03- 0,11
Addetto mola	3	0,12	0,07	0,05-0,24	GD	21	0,12	0,10	0,05-0,37
Sabbiatore	2	0,13	0,13	0,12-0,14	Impiegato	20	0,13	0,10	0,05-0,41
Add. contr.telecamera	2	0,08	0,08	0,06-0,09	Commesso HI-FI	1	0,06	0,06	0,06-0,06
Addetto flessibile	2	0,56	0,56	0,46-0,66	ALTRE MANSIONI	40	0,08	0,06	0,01-0,23
Operaio generico	5	1,82	0,17	0,134-8,42	Riparatore radio-tv	5	0,17	0,18	0,08-0,21
Magazziniere	11	0,61	0,51	0,03-2,88	Impiegato ufficio	12	0,06	0,05	0,02-0,14
Collaudatore	2	0,10	0,10	0,08-0,13	Operatore sanitario	3	0,05	0,04	0,03-0,09
Operatore cnc	6	1,02	0,21	0,11-2,78	Insegn. scuola materna	10	0,02	0,02	0,01-0,03
Addetto dentatrice	2	0,13	0,13	0,10-0,15	Falegname	6	0,13	0,13	0,05-0,25
Manutentore elettrico	5	0,24	0,04	0,03-0,91	Odontotecnico	3	0,17	0,16	0,07-0,29
Manutentore meccanico	2	0,12	0,12	0,11-0,14	Ricercatore	1	0,07	0,07	0,07-0,07
Addetto montaggio	5	0,09	0,07	0,06-0,17					
Addetto contr. Qualità	2	0,08	0,08	0,06-0,11					
Altre	3	0,11	0,08	0,07- 0,17					

aveva svolto un'attività occasionale. Solo 10 lavoratori (3% circa della casistica) avevano un'esposizione superiore a 2 μ T.

I TWA medi di comparto più elevati erano quelli della ceramica ($1,74 \pm 7,79 \mu$ T), tessile ($0,58 \pm 0,65 \mu$ T) e metalmeccanica, ($0,42 \pm 1,13 \mu$ T), mentre in tutti gli altri casi i valori erano inferiori a 0,4 μ T, la soglia proposta per gli effetti sospettati nella popolazione infantile, ovvero, presumibilmente la più sensibile agli effetti degli ELF-MF (2). Tali valori risentono, però, della distribuzione asimmetrica dei dati: considerando il 50° percentile, i TWA risultano infatti rispettivamente 0,19, 0,37 e 0,11 μ T. Negli altri comparti i TWA sono largamente inferiori a 0,2 μ T. Il dato suggerisce un'esposizione occupazionale ad ELF complessivamente ben contenuta nella maggior parte dei lavoratori.

Passando all'esame dei TWA di mansione, il più basso è risultato quello degli insegnanti di scuola materna ($0,02 \pm 0,01 \mu$ T). Molto modeste (< 0,1 μ T) sono anche le esposizioni negli operatori sanitari (si trattava di addetti ad attività prevalentemente diagnostico medico-legali), negli addetti alla manutenzione tessile, al montaggio, fresatura e controllo qualità in metalmeccanica e nella maggior parte degli impiegati amministrativi.

Al contrario, i TWA di mansione più elevati sono risultati quelli degli elettricisti manutentori e degli smaltatori in ceramica (rispettivamente $14,02 \pm 25,52$ e $2,49 \pm 5,44 \mu$ T), degli operai generici ed operatori di macchina nella metalmeccanica ($1,82 \pm 3,69 \mu$ T e $1,02 \pm 1,33 \mu$ T), e degli addetti alle sottostazioni elettriche ($1,12 \pm 1,18 \mu$ T). Considerando il 50° percentile, però, solo negli elettricisti della ceramica il TWA di mansione resta superiore a 1 μ T (1,61 μ T), mentre sono 8 le mansioni tra 0,4 e 1 μ T e ben 47 (84% del totale) quelle inferiori a 0,4 μ T.

Per molte mansioni è stata rilevata una sensibile variabilità dei TWA tra i lavoratori. In particolare, per gli smaltatori e gli elettricisti in ceramica, gli operai generici in metalmeccanica e gli addetti alle sottostazione nei servizi, la differenza tra 5° e 95° percentile è intorno a due ordini di grandezza. Per questa ragione, utilizzando la tecnica del box-plot, abbiamo cercato la presenza di valori classificabili come outliers. Nella Figura 1 presentiamo l'analisi riferita alla ceramica, che conferma la presenza di un outlier tra gli addetti alla smaltatura, e di alcuni elettricisti con esposizione sensibilmente più elevata della mediana. In questi casi si è provveduto ad un approfondimento con i lavoratori, volto ad identificare le cause delle differenze. Per lo smaltatore il problema era dovuto alla localizzazione della postazione tra più motori di elevata potenza. Nel caso degli elettricisti, invece, il monitoraggio era stato effettuato durante un intervento occasionale in prossimità di motori che non era stato possibile fermare. La medesima analisi dei risultati è stata condotta anche per le altre mansioni ad elevata variabilità.

Considerando la esposizione extralavorativa, nell'intero gruppo la media delle esposizioni in casa è risultata modesta ($0,07 \pm 0,19 \mu$ T), con il 95° delle osservazioni entro 0,3 μ T, quella extralavorativa $0,15 \pm 0,37 \mu$ T; in questo caso il 95% delle osservazioni era inferiore a 0,38 μ T. Come ci si poteva attendere, non era presente alcun tipo di correlazione con l'esposizione professionale.

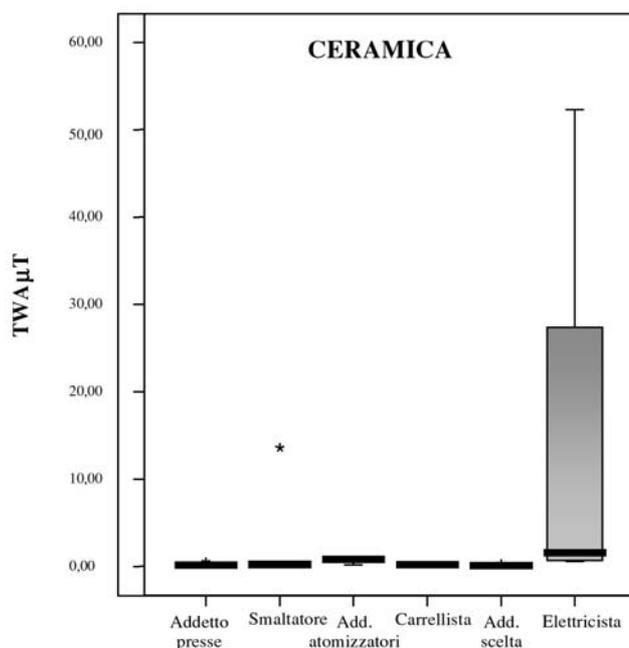


Figura 1. Box-Plot dei livelli di esposizione a ELF-MF nelle mansioni lavorative del comparto della ceramica. Sono riportate solo le mansioni con un numero di addetti superiore a 2. (con il simbolo * è indicato un valore identificato come outlier)

Nella interpretazione dei risultati deve essere considerato che il campione di lavoratori per mansione è ancora numericamente ridotto, che le mansioni non sono state selezionate in modo casuale, e che non è stato possibile effettuare una selezione casuale dei lavoratori addetti alle varie mansioni.

Pur con queste limitazioni, però, i risultati indicano un'esposizione a campi magnetici ELF modesta nella maggioranza dei lavoratori e delle mansioni.

Una comparazione con i risultati di altri autori è difficile, dato che gli studi confrontabili sono scarsi, tuttavia esiste una sostanziale analogia sia per quanto riguarda i dati riferiti all'intero campione, che per le esposizioni nelle mansioni che è stato possibile comparare (4-13) (Tabella II).

Tabella II. Livelli di esposizione TWA a campo magnetico ELF in varie mansioni lavorative, misurati nel presente studio e da altri autori

MANSIONE	Presente studio	Altri autori	
	TWA (DS) μ T	MIN μ T	MAX μ T
Confezione capi abbigliamento	0,84 ($\pm 0,68$)	0,37 ⁽⁴⁾	3,20 ⁽⁵⁾
Manutenzione cabine elettriche	0,35 ($\pm 0,25$)	0,20 ⁽⁶⁾	2,11 ⁽⁷⁾
Addetti linee elettriche	0,15 ($\pm 0,10$)	0,09 ⁽⁶⁾	0,83 ^(8,9)
Addetti macchine utensili	1,02 ($\pm 1,33$)	–	0,28 ⁽⁴⁾
Falegnami	0,13 ($\pm 0,07$)	–	0,21 ⁽⁴⁾
Riparatori radio- TV	0,17 ($\pm 0,05$)	0,23 ⁽⁴⁾	0,34 ⁽¹⁰⁾
Impiegati d'ufficio	0,06 ($\pm 0,03$)	0,02 ⁽¹¹⁾	0,37 ⁽¹²⁾
Insegnanti scuola materna	0,02 ($\pm 0,01$)	0,085 ⁽¹³⁾	0,13 ⁽⁴⁾

Conclusioni

I risultati indicano un'esposizione ad ELF inferiore a $1,0 \mu\text{T}$ in oltre il 90% dei lavoratori, inferiore a $2 \mu\text{T}$ in oltre il 96%. Considerando i risultati per mansione solo in una (elettricisti manutentori in ceramica) delle 56 esaminate, il 50 percentile dei TWA di mansione è risultato superiore a $1 \mu\text{T}$, in altre 8 era compreso tra $0,4$ ed $1 \mu\text{T}$, mentre in circa $4/5$ del totale era inferiore a $0,4 \mu\text{T}$. I dati indicano un'esposizione modesta, o molto modesta, nella maggioranza delle mansioni e dei lavoratori esaminati.

In alcune mansioni, però, è stata osservata un'elevata variabilità dell'esposizione tra i lavoratori, che si conferma un problema per una corretta valutazione dei livelli di esposizione. La procedura adottata in questo studio, che prevede l'uso della dosimetria personale estesa a più turni lavorativi, un'analisi dei risultati strumentali effettuata contestualmente con la riconsegna dello strumento, al fine di verificare immediatamente i dati rilevati, ed un colloquio con i lavoratori in caso di TWA che si discostino in modo rilevante dal TWA mediano di mansione, ha permesso, nella maggior parte dei casi, di definire le ragioni della variabilità.

L'esposizione extralavorativa nelle abitazioni si è rivelata inferiore a $0,2 \mu\text{T}$ in oltre il 94%, e inferiore a $0,4 \mu\text{T}$ in oltre il 98% dei lavoratori; i dati sono molto simili anche nei periodi extralavorativi fuori casa. Nella quasi totalità dei lavoratori studiati l'esposizione durante il lavoro è risultata più elevata, o simile, a quello ambientale, confermando la necessità che l'esposizione occupazionale sia adeguatamente misurata in tutti gli studi epidemiologici sugli effetti degli ELF.

Bibliografia

- 1) ICNIRP Special Report: Epidemiologic Literature on EMF and Health. *Environ Health Persp* 2001; 109: 910-933.

- 2) NRPB Review of the Scientific Evidence for Limiting Exposure to Electromagnetic Fields (0-300 GHz) Report by the Board of NRPB. National Radiological Protection Board. NRPB Documents 2004; 15 (3).
- 3) Direttiva 2004/40/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004, sulle prescrizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici) (Diciottesima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1 della direttiva 89/391/CEE) *Gazzetta Ufficiale* n. L 159 del 30/04/2004 pag. 1 - 26.
- 4) Floderus B, Persson T, Stenlund C. Magnetic-field exposures in the workplace: reference distribution and exposures in occupational groups. *Int J Occup Environ Health* 1996; 2: 226-238.
- 5) Hansen NH, Sobel E, Davanipour Z, Gillette LM, Niiranen J, Wilson BW. EMF exposure assessment in the Finnish garment industry: evaluation of proposed EMF exposure metrics. *Bioelectromagnetics* 2000; 21: 57-67.
- 6) Thériault G, Goldberg M, Miller AB, Armstrong B, Guénel P, Deadman J, Imbernon E, To T, Chevalier A, Cyr D, Wall C. Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada, and France: 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 550-572.
- 7) Sahl JD, Kelsh MA, Smith RW, Aseltine DA. Exposure to 60 Hz magnetic fields in the electric utility work environment. *Bioelectromagnetics* 1994; 15: 21-32.
- 8) Deadman JE, Armstrong BG, Thériault G. Exposure to 60-Hz magnetic and electric fields at a Canadian electric utility. *Scand J Work Environment Health* 1996; 22: 415-424.
- 9) London SJ, Bowman JD, Sobel E, Thomas DC, Garabrant DH, Pearce N, Bernstein L, Peters JM. Exposure to magnetic fields among electrical workers in relation to leukemia risk in Los Angeles County. *Am J of Ind Med* 1994; 26: 47-60.
- 10) Bracken TD, Rankin RF, Senior RS, Alldredge JR, Sussman SS. Magnetic field exposure among utility workers. *Bioelectromagnetics* 1995; 16: 216-226.
- 11) Sun WQ, Héroux P, Clifford T, Sadilek V, Hamade F. Characterization of the 60-Hz magnetic fields in schools of the Carleton board of education. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995; 56: 1215-1224.
- 12) Bowman JD, Garabrant DH, Sobel E, Peters JM. Exposure to extremely low frequency (ELF) electromagnetic fields in occupations with elevated leukemia rates. *App Ind Hyg* 1988; 3: 189-194.
- 13) Abdollahzadeh S, Hammond SK, Schenker MB. Validity of surrogates for determination of 30-1000 Hz magnetic fields exposure for video display terminal users in office settings. *Bioelectromagnetics* 1996; 7: 406-410.

Richiesta estratti: Prof. Fabriziomaria Gobba, *Cattedra di Medicina del Lavoro, Dipartimento di Scienze Igienistiche, Università di Modena e Reggio Emilia, Via Campi 287, 41100 Modena (MO), tel. + 39 059 205 54 63, fax + 39 059 205 54 83, e-mail f.gobba@unimore.it*

C. Romano, A. Baracco, M. Coggiola, A. Gullino, P.G. Piolatto

Metodo semplificato per l'individuazione del rischio di sovraccarico biomeccanico del sistema osteoarticolare

Università di Torino - Dipartimento di T.O. e Medicina del Lavoro, Torino

RIASSUNTO

Viene presentato uno strumento di rapida applicazione utilizzabile nelle analisi ergonomiche di I livello per l'identificazione dei fattori di rischio di sovraccarico biomeccanico delle strutture osteoarticolari. Il modello presentato costituisce l'evoluzione di una precedente proposta, pubblicata nel 2001, che era rivolta alla valutazione dei soli arti superiori: nel presente modello la valutazione è estesa alla colonna (cervicale e dorso-lombare) e agli arti inferiori. È stato mantenuto il criterio di giudizio del tipo passa-non passa e la possibilità, in caso di riscontro dell'item, di individuare la causa della disergonomia e di programmare gli interventi correttivi secondo una scala di priorità ergonomica. Scopo di questa comunicazione è stimolare un'ampia partecipazione intorno al progetto di sviluppare un modello di valutazione del rischio di sovraccarico biomeccanico rivolto all'intero apparato osteoarticolare.

Parole chiave: sovraccarico biomeccanico, apparato osteoarticolare, work-related musculoskeletal disorders (WMSDs), valutazione, analisi ergonomica.

ABSTRACT

[A rapid model of risk assessment of the biomechanical overload to the whole skeletal system]

A tool easy to apply is presented that can be used in ergonomic analysis of 1st level to identify the risk factors of biomechanical overload of the skeletal structures. The model is an evolution of a previous proposal, published in 2001, which was aimed at evaluation of the only upper arms: the present model also permits the evaluation of the spine (cervical and torso-lumbar tract) and of the inferior arms.

A red flag judgement criterion has been maintained and, if an item is marked, there is the possibility to recognise the cause of the ergonomic criticality and to plan the correction according to a scale of ergonomic priority.

The aim of this communication is to stimulate a wide participation in the project to develop a model for the risk assessment of biomechanical overload to the whole skeletal system.

Key words: biomechanical overload, whole skeletal system, work-related musculoskeletal disorders (WMSDs), risk assessment, ergonomic analysis.

Introduzione

La prevenzione delle patologie multifattoriali da sovraccarico biomeccanico del sistema osteoarticolare negli ultimi anni ha costituito uno degli obiettivi primari dell'azione dell'Agenzia Europea per la Salute e la Sicurezza sul Lavoro (1). In tutto il mondo industrializzato nell'ultimo quindicennio sono stati proposti numerosi strumenti analitici, di diversa complessità e profondità di indagine, volti prevalentemente a valutare movimenti e sforzi ripetuti per gli arti superiori (2-5) e l'attività di movimentazione manuale di carichi (5-9). Le linee guida della S.I.M.L.I.I. hanno analizzato nel dettaglio questi strumenti e proposto criteri per un loro utilizzo ragionato (10, 11).

Per le figure responsabili della prevenzione si pone la necessità di disporre di strumenti di rapida analisi utili per indirizzare le strategie preventive che devono essere adottate dal datore di lavoro e dal responsabile del servizio di prevenzione e protezione, programmando interventi di diverso livello e supportare il medico del lavoro competente nel predisporre il protocollo di sorveglianza sanitaria dei rischi e nell'orientare la collocazione dei lavoratori. Vi è, inoltre, la necessità di dare completa applicazione alla direttiva macchine (D.P.R. 459/96) laddove richiede di ridurre al minimo possibile il disagio e la fatica dell'operatore tenuto conto dei principi dell'ergonomia, nell'applicazione dei quali in ambito normativo è attualmente in atto un ampio e vivace dibattito.

A questi fini, fin dalla metà degli anni '90 è stato sviluppato uno strumento carta-e-penna, di agevole utilizzo anche da parte di personale tecnico non esperto, orientato alla prima valutazione dell'impegno funzionale degli arti superiori. Tale strumento viene oggi aggiornato e integrato con parametri relativi agli arti inferiori ed al rachide.

Materiali e Metodi

Gli organismi nazionali ed internazionali stanno sviluppando norme relative agli aspetti antropometrici e biomeccanici, molte delle quali attendono da tempo di giungere alla approvazione finale. Rivestono particolare interesse, in quanto norma armonizzata di accompagnamento della direttiva macchine, le diverse parti del progetto di norma europea EN 1805.

Per la predisposizione della checklist, mirata al riconoscimento in qualsiasi tipo di attività dei principali fattori disergonomici attinenti all'intero apparato osteoarticolare, che qui viene presentata, si sono studiati i più diffusi metodi pubblicati, ma ci si è principalmente ricondotti a valori di riferimento che rispondano agli indirizzi della normativa in elaborazione, adottando altrimenti valori derivati da indicazioni consolidate nella letteratura ergonomica: in quest'ultimo caso, sono stati scelti parametri adatti ad un ampio soddisfacimento della popolazione utente in riferimento al tradizionale range P5F-P95M (12) della popolazione adulta sana (i parametri adottati non sono, infatti, applicabili ai soggetti meiotragici, per i quali si rimanda alla criteriologia esposta nelle linee guida della S.I.M.L.I.I.).

Per comporre la checklist si è effettuata una revisione della letteratura scientifica e tecnica identificando, per ciascuno dei comparti anatomici considerati (arti superiori, rachide cervicale, rachide dorso-lombare e arti inferiori), tra i fattori occupazionali pubblicati, quelli per i quali era delineato il profilo più preciso e condiviso in termini quali-quantitativi e che risultavano essere significativi indicatori di rischio di sovraccarico biomeccanico. Al termine di un processo di revisioni successive, si è pervenuti alla versione qui presentata che prevede l'analisi di 44 parametri.

In particolare, sono stati identificati 21 parametri relativamente agli arti superiori (4 riguardanti l'arto nel suo

complesso; 5 la spalla; 2 il gomito; 3 il polso; 7 il comparto mano-dita), 5 al rachide cervicale, 10 al rachide dorso-lombare (con riferimento sia alla postura, sia alla movimentazione manuale dei carichi), 6 agli arti inferiori (Tabb. I e II).

I parametri scelti sono stati adottati quali limiti operativi secondo il criterio valutativo di tipo passa-non passa (*red flag*). In caso di giudizio negativo è prevista la ricerca della motivazione della riscontrata inadeguatezza ergonomica secondo tre categorie (difetti delle attrezzature; insufficiente corrispondenza delle caratteristiche antropometriche dell'operatore in relazione alle dimensioni del posto di lavoro; errate modalità operative di svolgimento del compito da parte del lavoratore) in modo da orientare rapidamente i tecnici aziendali nella predisposizione delle prime necessarie misure correttive, strutturali e organizzative.

Si è pertanto prevista la verifica di ciascun parametro secondo il criterio si/no. In caso di presenza del fattore si registra, qualora la presenza stessa non sia minima (1-2 volte), la durata di "esposizione" del lavoratore, sulla quale si è creata la chiave di lettura indicata come "priorità ergonomica", intesa come maggiore o minore necessità di interventi correttivi, che diventa uno strumento per la programmazione degli interventi migliorativi. In analogia con il principio tossicologico per il quale l'effetto è proporzionale all'intensità e alla durata dell'esposizione, si è ritenuto che le criticità ergonomiche possano comportare so-

Tabella I. Parametri relativi agli arti superiori ed inferiori

<i>Arti superiori</i>			
Attività con gomiti sopra le spalle ^(a, b)			
Prono-supinazioni ai gradi estremi dell'avambraccio ^(a, c)			
Movimenti a strappo ^(b)			
Flessione del polso > 45° ^(b, d)			
Estensione del polso > 45° ^(b, d)			
Deviazione ulnare del polso > 20° ^(b, c)			
Impugnatura grip di attrezzi di diametro massimo < 25 mm o > 60 mm ^(e, f)			
Palmi e pugnetti usati come battenti ^(b)			
Mantenimento di una delle posture precedenti per almeno 5 secondi consecutivi			
Sollevare tra pollice e indice oggetti che pesano > 1 kg ovvero esercitare con pollice ed indice una forza > 1 kg ^(c)			
Forza richiesta per azionare attuatori con le dita > 0,6 kg ^(g)			
Presa statica della mano per > 5 secondi e con carico > 3,5 kg ovvero esercitare tramite presa grip una forza > 3,5 kg ^(g)			
Manipolazione ripetitiva di oggetti che pesano > 3 kg ^(c)			
Sollevare/abbassare e/o spingere/tirare > 4,5 kg con la sola mano a braccio fisso ^(g)			
Spingere con l'intero arto superiore > 7,5 kg ^(g)			
Tirare con l'intero arto superiore > 5,5 kg ^(g)			
Spingere con entrambi gli arti superiori > 13 kg ^(g)			
Tirare con entrambi gli arti superiori > 9 kg ^(g)			
Accelerazione > 2,5 ms ⁻² ^(h)			
Coppia di chiusura > 1,5 Nm (lineari), > 3 Nm (pistola), > 20 Nm (angolari) effettivamente trasmessa all'arto superiore ⁽ⁱ⁾			
Uso di guanti inadeguati al compito per rigidità ^(b)			
<i>Arti inferiori</i>			
Posizione accovacciata ^(a, m)			
Posizione inginocchiata (1 o 2 ginocchia) su superficie congrua ^(a, m)			
Posizione inginocchiata (1 o 2 ginocchia) su superficie incongrua ^(a, m)			
Ripetute salite su scale all'italiana o trabattelli			
Azionamento ripetitivo di pedali o leve meccaniche non servoassistite			
Mantenimento di una delle posture precedenti per almeno 5 secondi consecutivi			

Riferimenti

^(a) ISO CD 11226

^(b) Colombini e coll., 2005

^(c) Schneider e coll., 1995

^(d) McAtamney e Corlett, 1993

^(e) White e Cohen, 1999

^(f) Cacha, 1999

^(g) Pheasant, 1987

^(h) Dir. 2002/44/CE

⁽ⁱ⁾ Radwing, 1999

^(l) Silverstein e coll., 1986

^(m) prEN 1005-4

Tabella II. Parametri relativi al rachide*Rachide cervicale*

Flessione anteriore della testa > 25° (a, b)
 Estensione della testa > 10° (a, b)
 Inclinazione laterale della testa > 10° (a, b)
 Rotazione della testa > 45° (a, b)
 Mantenimento di una delle posture precedenti per almeno 5 secondi consecutivi

Rachide dorso-lombare

Estensione della schiena > 10° (a, b)
 Torsione della schiena > 10° (a, b)
 Inclinazione laterale della schiena > 10° (a, b)
 Flessione della schiena > 60° (a, b)
 Flessione della schiena > 20° e < 60° (a, b)
 Movimentazione manuale di carichi di peso superiore a 10 kg (donne) o 15 kg (uomini) per più di 1 volta ogni 5 minuti per tutto il turno (c, d)
 Movimentazione manuale di carichi di peso superiore a 10 kg (donne) o 15 kg (uomini) per meno di 1 volta ogni 5 minuti e/o per non più di metà del turno (c, d)
 Combinazione di almeno uno degli item posturali con uno degli item relativi alla movimentazione manuale di carichi
 Attività in posizione sdraiata supina
 Mantenimento di una delle posture precedenti per almeno 5 secondi consecutivi

Riferimenti

(a) prEN 1005-4

(b) ISO CD 11226

(c) prEN 1005-2

(d) ISO CD 11228

vraccarichi biomeccanici dei comparti bersaglio in modo approssimativamente proporzionale alla durata di azione del fattore critico. Pertanto, si ritiene che gli interventi correttivi debbano essere prioritariamente analizzati qualora sia presente anche un solo fattore ma per l'intera durata del ciclo (priorità 3); a scalare (priorità 2 e 1) per durate inferiori. Operando in fase di analisi di I livello si è ritenuto che la presenza di fattori disergonomici 1-2 volte per ciclo non determini una priorità ergonomica ma vada segnalata ai tecnologi di produzione in vista di aggiornamenti o riprogettazione dei sistemi di produzione.

In caso di compito ciclico, in accordo con le metodiche analitiche più diffuse, viene verificata la durata di presenza dei fattori di disergonomia all'interno del ciclo secondo il criterio del terzo di ciclo (3). Nei casi di attività non ripetitiva, come p.es. le attività manutentive e quelle artigianali, il riscontro di un fattore dovrà essere inserito nel contesto della job analysis che tradizionalmente si applica preliminarmente nella valutazione di questa tipologia di attività, in relazione alla effettiva durata del singolo compito.

I singoli parametri vengono verificati mediante osservazione diretta sul posto di lavoro e stratificati in funzione della loro durata: fanno eccezione i parametri relativi all'uso di strumenti vibranti (accelerazione e coppia di chiusura) che devono essere verificati sulle schede tecniche degli utensili o su banca dati, in accordo con quanto indicato dalla direttiva 2002/44/CE. Particolare è anche la valutazione della distribuzione delle pause di ristoro o delle interruzioni del lavoro potenzialmente idoneo a indurre un sovraccarico biomeccanico: si è attribuita una priorità ergonomica a organizzazioni del lavoro che prevedono meno di tre pause/interruzioni oltre alla mensa nel turno di 8 ore, adottato come modello di riferimento.

Si è verificata l'idoneità di questo strumento analitico a consentire la rapida ma puntuale registrazione delle cri-

ticità ergonomiche, facendolo applicare da operatori addestrati all'uso di strumenti di analisi ergonomica ad attività svolte in diversi settori produttivi e confrontando sia la capacità analitica, sia la rapidità applicativa con altre metodiche di uso comune. Si ritiene, infatti, che uno strumento di questo tipo sia utile se consente di ottenere informazioni sufficientemente precise in un tempo inferiore ad altre metodiche e, quindi, possa essere efficacemente utilizzato nelle analisi di primo livello delle realtà produttive. L'utilizzo delle metodiche più approfondite rimane indispensabile per lo studio dei diversi aspetti ergonomici rivelatisi critici nell'analisi delle singole postazioni.

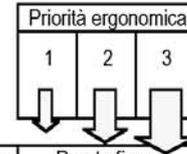
Risultati

La checklist qui presentata (Figura 1) si è andata formando attorno ad un primo nucleo, quello relativo agli arti superiori, che era già oggetto di comunicazione (13). L'applicazione comparativa della checklist nella sua forma attuale è tuttora in corso ed i risultati della sperimentazione, benché confortanti, sono ancora in elaborazione e la loro divulgazione è prematura. Si può, tuttavia, anticipare che il modello analitico qui proposto si è rivelato adatto allo studio di singole postazioni di lavoro o di mansioni più complesse: può essere utilizzato sia nel caso di attività cicliche o ripetitive, sia nel caso di attività discontinue ed occasionali, come quelle manutentive, che tradizionalmente costituiscono un problema valutativo di non semplice soluzione. È stato, tuttavia, osservato che in buona parte di questo tipo di mansioni l'applicazione della checklist necessita di essere preceduta da una seppur sommaria job analysis per definire le modalità cronologiche di comparsa dei fattori disergonomici rilevati con la checklist.

Checklist di Torino (CDT) per l'analisi del carico biomeccanico

Azienda
Reparto
Mansione
Compito
Data dell'analisi

Caratteristiche del ciclo (se compito ciclico)
Durata del ciclo (in minuti:secondi)
Numero medio di cicli svolti per turno



Rilevazione degli indicatori ergonomici

	Parametro	SI	1-2 volte	Durata fino a			Motivazione		
				1/3	2/3	3/3	Tec	Ant	Ope
Arti superiori									
1	Attività con gomiti sopra le spalle								
2	Prono-supinazioni ai gradi estremi dell'avambraccio								
3	Movimenti a strappo								
4	Flessione del polso > 45°								
5	Estensione del polso > 45°								
6	Deviazione ulnare del polso > 20°								
7	Impugnatura grip di attrezzi di diametro massimo < 25 mm o > 60 mm								
8	Palmi o pugnetti usati come battenti								
9	Mantenimento di una delle posture precedenti per almeno 5 sec consecutivi								
10	> 1 kg								
11	Forza richiesta per azionare attuatori con le dita > 0,6 kg								
12	Presa statica della mano per > 5 sec e con carico > 3,5 kg ovvero esercitare tramite presa grip una forza > 3,5 kg								
13	Manipolazione ripetitiva di oggetti che pesano > 3 kg								
14	Sollevarre/abbassare e/o spingere/tirare > 4,5 kg con la sola mano a braccio fisso								
15	Spingere con l'intero arto superiore > 7,5 kg								
16	Tirare con l'intero arto superiore > 5,5 kg								
17	Spingere con entrambi gli arti superiori > 13 kg								
18	Tirare con entrambi gli arti superiori > 9 kg								
19	Accelerazione > 2,5 m/sec ²								
20	Coppia di chiusura > 1,5 Nm (lineari), > 3 Nm (pistola), > 20 Nm (angolari) effettivamente trasmessa all'arto superiore								
21	Uso di guanti inadeguati al compito per rigidità								
Rachide cervicale									
22	Flessione anteriore della testa > 25°								
23	Estensione della testa >10°								
24	Inclinazione laterale della testa >10°								
25	Rotazione della testa >45°								
26	Mantenimento di una delle posture precedenti per almeno 5 sec consecutivi								
Rachide dorso-lombare									
27	Estensione della schiena > 10°								
28	Torsione della schiena > 10°								
29	Inclinazione laterale della schiena >10°								
30	Flessione della schiena >60°								
31	Flessione della schiena >20° e <60°								
32	Movimentazione manuale di carichi di peso superiore a 10 kg (donne) o 15 kg (uomini) per più di 1 volta ogni 5 minuti per tutto il turno								
33	Movimentazione manuale di carichi di peso superiore a 10 kg (donne) o 15 kg (uomini) per meno di 1 volta ogni 5 minuti e/o per non più di metà del turno								
34	Combinazione di almeno uno degli item 27-31 con uno degli item 32-33								
35	Attività in posizione sdraiata supina								
36	Mantenimento di una delle posture precedenti per almeno 5 sec consecutivi								
Arti inferiori									
37	Posizione accovacciata								
38	Posizione inginocchiata (1 o 2 ginocchia) su superficie congrua								
39	Posizione inginocchiata (1 o 2 ginocchia) su superficie incongrua								
40	Ripetute salite su scale all'italiana o trabattelli								
41	Azionamento ripetitivo di pedali o leve meccaniche non servoassistite								
42	Mantenimento di una delle posture precedenti per almeno 5 sec consecutivi								
Organizzazione oraria									
43	Tempo operativo (holding time) > 50% del ciclo di lavoro o durata del ciclo di lavoro < 30 sec								
44	Presenza di pause o interruzioni di almeno 5 minuti nel turno di lavoro oltre alla mensa		3-4	2	1	0			

Figura 1

I primi risultati hanno spinto gli Autori a questa comunicazione che ha il preciso intento di stimolare una più allargata collaborazione intorno al progetto che è in corso per la realizzazione di uno strumento di analisi in grado di valutare il rischio di sovraccarico biomeccanico insistente sull'intero apparato osteoarticolare.

Conclusioni

Viene qui presentato uno strumento di valutazione delle caratteristiche ergonomiche dei compiti lavorativi potenzialmente idonee a determinare condizioni di sovraccarico biomeccanico del sistema osteoarticolare. Si tratta di una checklist di rapida applicazione, basata su un modello carta-e-penna con valutazione passa-non-passa, che si è rivelata utile nelle prime fasi di analisi di realtà produttive per discriminare tra situazioni non a rischio e situazioni meritevoli di approfondimento con strumenti analitici complessi e specialistici. Questo strumento è preliminare a un progetto di studio multicentrico, che ha come obiettivo la realizzazione di una metodologia di analisi del rischio di sovraccarico biomeccanico complessivamente insistente sull'intero apparato osteoarticolare dei lavoratori ed al quale si auspica un'ampia adesione da parte di numerosi ricercatori.

Bibliografia

- 1) Buckle P, Devereux J. Work-related neck and upper limb musculoskeletal disorders. Bilbao, European Agency for safety and health at work Ed., 1999.
- 2) Armstrong TJ, Buckle P, Fine LJ, Hagberg M, Jonsson B, Kilbom Å, Kuorinka IA, Silverstein BA, Sjøgaard G, Viikari-Juntura ER. A conceptual model for work-related neck and upper-limb musculoskeletal disorders. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 73-84.
- 3) Colombini D, Occhipinti E, Fanti M. Il metodo OCRA per l'analisi e la prevenzione del rischio da movimenti ripetuti. Milano, Franco Angeli Ed., 2005.
- 4) NIOSH. Musculoskeletal Disorders (MSDs) and Workplace Factors. Cincinnati, NIOSH Ed., DHHS Publication No. 97-41, 1997.
- 5) Putz-Anderson V. Cumulative Trauma Disorders: a manual for musculoskeletal diseases of the upper limbs. London, Taylor & Francis Ed., 1988.
- 6) Violante F, Armstrong T, Kilbom Å. Occupational ergonomics: work related musculoskeletal disorders of the upper limb and back. London, Taylor & Francis Ed., 2000.
- 7) Mital A, Nicholson AS, Ayoub MM. Manual materials handling. London, Taylor & Francis Ed., 1993.
- 8) Waters TR, Putz-Anderson V, Garg A. Application manual for the revised NIOSH lifting equation. Cincinnati, NIOSH Ed., 1994.
- 9) Snoock SH, Ciriello VM. The design of manual handling tasks: revised tables of maximum acceptable weights and forces. *Ergonomics* 1991; 34: 1197-1213.
- 10) Apostoli P, Bovenzi M, Occhipinti E, Romano C, Violante F, Cortesi I, Baracco A, Draicchio F, Mattioli S. Linee guida per la prevenzione dei disturbi e patologie muscolo-scheletriche dell'arto superiore correlati con il lavoro. Pavia, Maugeri Foundation Books Ed., 2003.
- 11) Colombini D, Occhipinti E, Cairoli S, Menoni O, Ricci MG, Battevi N, Violante F, Mattioli S, Draicchio F. Linee guida per la prevenzione dei disturbi e delle patologie muscolo-scheletriche del rachide da movimentazione manuale di carichi. Pavia, Maugeri Foundation Books Ed., 2004.
- 12) Pheasant S. Bodyspace: anthropometry, ergonomics and the design of work. London, Taylor & Francis Ed., 1996.
- 13) Baracco A, Giachino GM, Romano C, Vergnano P, Pagliaro G, Bontempì S, Perrelli F, Berra A. Proposta di uno strumento di validazione ergonomica del posto di lavoro ai fini della prevenzione del sovraccarico biomeccanico da movimenti e sforzi ripetuti. *Riv Inf Mal Prof* 2001; 3: 527-534.

Richiesta estratti: Canzio Romano, Università di Torino, Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro, Via Zuretti 29, 10126 Torino, tel. 0116933466, fax 0116933771, e-mail canzio.romano@unito.it

G. Tomei¹, F. Draicchio², P. Nicassio³, A. Palermo⁴, F.S. Violante⁵, F. Graziosi⁶, T. Caciari⁷, M.V. Rosati¹,
E. De Rose¹, M. Ciarrocca¹, C. Cardella¹, A. Capozzella¹

Applicazione del TLV-ACGIH (HAL) e Strain Index per la valutazione del sovraccarico biomeccanico dell'arto superiore

¹ Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Cattedra e Scuola di Specializzazione Medicina del Lavoro, Direttore (Prof. Francesco Tomei)

² ISPESL Roma, Dipartimento di Medicina del Lavoro

³ Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione, Colleferro (Roma)

⁴ Medico Competente, Specialista in Medicina del Lavoro Roma

⁵ Università di Bologna, Medicina del Lavoro Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

⁶ U.O. Medicina del Lavoro - Azienda Ospedaliera Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

⁷ Medico Capo Polizia di Stato, Roma

RIASSUNTO

Le patologie correlate con i movimenti ripetitivi degli arti superiori, note nella letteratura scientifica come WMSDs (Work Related Musculoskeletal Disorders), sono notevolmente incrementate negli ultimi anni. Al momento non esistono metodi validati per la valutazione del rischio correlato al lavoro. Questo studio mette a confronto due diversi metodi per la valutazione del rischio proposti in letteratura, abbinando misure soggettive ed oggettive.

Parole chiave: movimenti ripetitivi, WMSDs, valutazione del rischio.

ABSTRACT

[Use of TLV-ACGIH (HAL) and Strain Index for the evaluation of the upper extremity biomechanical overload]
Pathologies due to repetitive activity of the upper limb, well known in scientific literature as WMSDs (Work Related Musculoskeletal Disorders), are considerably increased in the last years. At the moment, there are no validated methods for the assessment of the work-related risk. This study compares two different methods proposed in literature for the assessment of the work-related risk, combining objective and subjective measures.

Key words: repeated activity; WMSDs; assessment of the work-related risk.

Introduzione

I movimenti ripetuti degli arti superiori che caratterizzano alcune particolari attività lavorative possono comportare, tra l'altro, l'insorgenza di disturbi muscoloscheletrici, noti in letteratura come WMSDs (*Work-Related Musculoskeletal Disorders*). Si tratta di disturbi per i quali è riconosciuta una genesi multifattoriale e la cui insorgenza è correlata a diversi fattori di rischio lavorativi, che devono quindi essere valutati, ma può dipendere anche da fattori non professionali (1).

L'incidenza di tali patologie è decisamente aumentata nell'ultimo decennio.

Nel nostro paese i dati INAIL più aggiornati evidenziano una crescita delle WMSDs denunciate da 139 nel 1996 a 1500 nel 2000, con un numero di casi accolti da 10 a 990 (2).

Negli ultimi anni un tema che ha sollevato notevole interesse è stata la valutazione del rischio, che ha acquisito un ruolo di centralità per il medico del lavoro soprattutto per rischi come i WMSDs, spesso trascurati proprio per un loro assente o incompleto inquadramento (3).

L'utilizzo di metodiche di valutazione del rischio può costituire la base di interventi di tipo strutturale-organizzativo (modificazioni della postazione di lavoro, delle attrezzature, dei tempi di lavoro) o preventivo (corsi di informazione e formazione, sorveglianza sanitaria e monitoraggio dei parametri critici) (4).

Diversi modelli di studio, anche se non pienamente validati, hanno inoltre evidenziato una serie di fattori occupazionali, tra i quali ad esempio l'alta frequenza dei movimenti, la forza applicata durante le lavorazioni, le posture incongrue assunte durante il lavoro, tempi di recupero insufficienti, vibrazioni, etc, che devono essere tenuti in considerazione nella genesi delle patologie dell'arto superiore (5).

I metodi più utilizzati per la valutazione del rischio muscoloscheletrico sono: la checklist OSHA, lo Strain Index (SI), l'indice OCRA e il TLV-ACGIH (6-9).

I metodi scelti per lo studio sono lo Strain Index e il TLV-ACGIH (metodo HAL), poiché risultano essere i più indicati per il tipo di attività studiata, che risulta essere caratterizzata da elevata ripetitività e notevole impiego di forza.

Lo Strain Index è un metodo di valutazione semi-quantitativo che prevede la valutazione di diversi parametri: intensità e durata dello sforzo, numero di sforzi compiuti in un minuto, postura di mano e polso, velocità con cui il lavoratore sta lavorando e durata giornaliera del compito (7).

Il TLV pubblicato dall'ACGIH, riferito al distretto mano-polso-avambraccio, è un metodo quantitativo applicabile ad attività manuali che comportino esecuzione di azioni o movimenti ripetitivi e simili per almeno 4 ore al giorno (10).

La combinazione del livello di attività manuale media (HAL) e del picco di forza normalizzato (Pf), valutati su scale graduate da 0 a 10, permette di confrontare la valutazione con il TLV (livello oltre il quale è evidente la prevalenza di disturbi muscoloscheletrici).

Scopo dello studio è valutare il rischio di esposizione in un gruppo di lavoratori di un'azienda che produce componenti per l'industria automobilistica utilizzando il TLV dell'ACGIH (metodo HAL) e lo Strain Index di Moore e Garg.

Materiali e Metodi

L'indagine è stata realizzata su più linee di produzione (linea A e linea B) in uno stabilimento di assemblaggio semiautomatico di componenti plastici e metallici. Sono stati effettuati i seguenti rilievi:

- analisi dei compiti lavorativi e delle postazioni di lavoro con valutazione delle caratteristiche delle attrezzature e del materiale in uso, delle azioni ripetitive, della esistenza di pause e di periodi di recupero, della forza applicata dai lavoratori (scala di Borg), delle posture assunte e dell'impegno dell'arto superiore;
- analisi delle lavorazioni per mezzo di osservazione diretta dei tecnici e ripresa con videocamera delle operazioni lavorative per più cicli di lavorazione a seconda dei prodotti realizzati in ogni linea di produzione;
- successivo esame delle videoriprese con conteggio dei singoli movimenti e valutazione della frequenza media dei movimenti della mano;
- selezione di dati complementari, quali informazioni sull'organizzazione del lavoro, sul carico di lavoro per ciascun compito lavorativo, sul numero di pezzi lavorati in tempi significativi, attraverso competenze socio-comunicative, necessari per l'applicazione di modelli di valutazione ergonomica.

Le valutazioni biomeccaniche sono state condotte effettuando il calcolo degli indici di rischio specifico, tramite il TLV dell'ACGIH (metodo HAL) e lo Strain Index.

Per il TLV dell'ACGIH (metodo HAL), il livello di attività manuale (*Hand Activity Level=HAL*) è stato misurato valutando la frequenza media dei movimenti della mano e la durata del "Duty cycle" (% del ciclo di lavoro in cui la forza è superiore al 5% del massimo), ovvero valutando la distribuzione del lavoro e i periodi di recupero/riposo (10) (Tabella I).

È stato quindi valutato il picco di forza manuale (peak force, Pf), che è stato "normalizzato" (forza richiesta per eseguire il lavoro dato diviso per la capacità di esercitare una forza da parte della popolazione generale impiegata nell'eseguire il medesimo lavoro) su una scala da 0 a 10 corrispondente rispettivamente allo 0% e al 100% della forza di riferimento applicabile alla popolazione normale. Il picco di forza è stato ricavato dall'osservazione di più operatori opportunamente addestrati (11).

La combinazione su assi cartesiani dei valori ottenuti configura il livello di esposizione relativo alla postazione analizzata che deve essere confrontato con il TLV, valore limite di soglia, che rappresenta appunto la soglia oltre la quale aumenta in maniera significativa la prevalenza di disturbi muscolo-scheletrici (Figura 1).

Per l'applicazione del metodo di Moore e Garg, si sono valutati intensità e durata dello sforzo associati a valutazione degli aspetti posturali della mano e del polso. Si sono considerati i ritmi di lavoro e la durata giornaliera del compito. Si sono così ottenuti appositi punteggi cui corrispondono i relativi coefficienti da moltiplicare per il calcolo dello SI (7).

Sono state prese in considerazione due linee di produzione (linea A e linea B), lungo le quali avviene l'assemblaggio dei moduli airbag che prevede diverse fasi, supportate da macchinari ad alimentazione pneumatica o elettrica.

In relazione alla linea A è stata effettuata la valutazione del rischio considerando un turno di 480 minuti con 80 minuti di pausa; per quel che riguarda la linea B, la valutazione si è basata su turni di 480 minuti con 60 minuti di pausa.

Sulla linea A le operazioni svolte sono: preparazione componenti, assiematura subassiemi, piegatura, saldatura, imballaggio. L'intera operazione viene definita ciclo.

Sulla linea B le operazioni svolte sono: preparazione, piegatura, pressatura, rivettatura, imballaggio.

Tabella I. Scala di calcolo di HAL in rapporto alla frequenza dello sforzo e al "Duty Cycle"

Frequenza (sforzo/sec)	Periodo (sec/sforzo)	Duty Cycle (%)				
		40-60	60-80	80-100		
0-20	20-40					
0.125	8.0	1	1	-	-	-
0.25	4.0	2	2	3	-	-
0.5	2.0	3	4	5	5	6
1.0	1.0	4	5	5	6	7
2.0	0.5	-	5	6	7	8

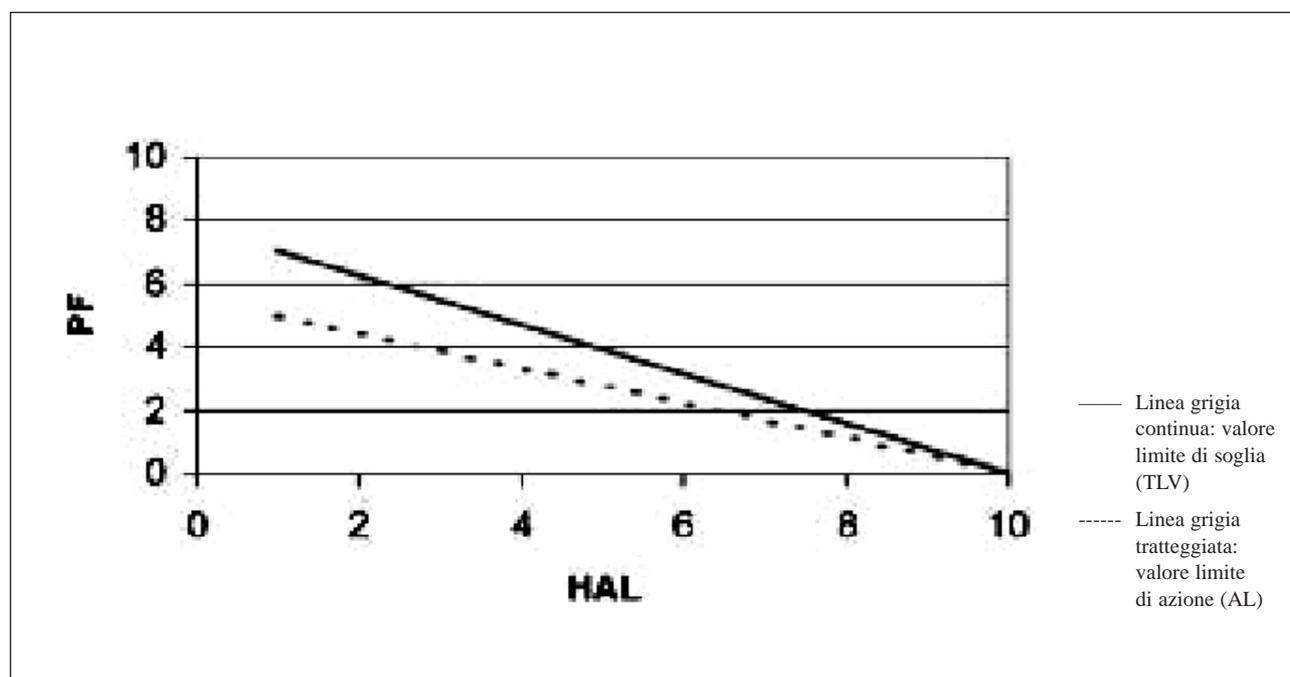


Figura 1. TLV per la riduzione dei disturbi muscolo scheletrici basato sul livello di attività manuale (HAL) e sulla forza manuale di picco (PF)

Risultati

La valutazione del rischio condotta utilizzando il TLV dell'ACGIH ha evidenziato, per la linea A, un'esposizione professionale dei lavoratori superiore al TLV nelle postazioni di preparazione assiatura retainer, assiatura subassiami e piegatrice; tali postazioni sono caratterizzate da valori particolarmente elevati di HAL, compresi tra 6,9 e 7, e di Pf, compresi tra 3 e 5,5, mentre nella postazione saldatura-imballaggio il valore dell'indice di rischio era inferiore al limite di azione (AL). Tali mansioni sono quelle caratterizzate da un maggior numero di movimenti ripetitivi e richiedono uno sforzo maggiore da parte degli operatori.

Per quel che riguarda, invece, la linea B, i valori dell'indice di rischio finali corrispondono al valore di AL: lungo tale linea di montaggio non sono presenti, infatti, le mansioni che comportano un maggior impiego di forza (es: preparazione assiatura retainer) o che presentano livelli di HAL particolarmente elevati (es: assiatura subassiami); nella postazione preparazione e pressatura si sono ottenuti valori corrispondenti al TLV, in quella di piegatura valori al di sotto di AL e in quella rivettatura ed imballaggio valori compresi tra TLV e AL.

I valori dello Strain Index ottenuti per la linea A sono risultati all'interno della fascia da considerarsi "probabilmente a rischio", mentre per la linea B il risultato globale si è collocato in fascia 2 (rischio incerto). Anche con lo SI i valori più elevati sono stati ottenuti per le mansioni di piegatura e assiatura.

Ipotizzando per la linea A l'introduzione di modifiche quali l'automazione e/o l'ausiliazione di alcune fasi del ciclo per diminuire il Pf, la riduzione della ripetitività e

la rotazione degli operatori tra le varie postazioni, si osserva una riduzione del rischio biomeccanico (valori inferiori ad AL).

Discussione

Analizzando la linea A, si osserva come la presenza delle mansioni di piegatura e di assiatura (subassiami, preparazione assiatura retainer) siano quelle più a rischio poiché si registrano i livelli più alti di SI, di HAL (valore max 7) e valori elevati di Pf (valore max 5,5). Questo determina un valore finale di indice di rischio (superiore al TLV) ed uno SI (rischio probabile) tra loro comparabili.

Nella linea B, invece, il valore finale ottenuto corrisponde ad AL e ad uno SI in fascia 2 (rischio incerto) e questo è dovuto al fatto che mancano le postazioni assiatura subassiami e preparazione assiatura, che sono tra quelle considerate più a rischio. Anche in questo caso i due valori ottenuti sono paragonabili.

Per ridurre il valore finale dell'indice di rischio della linea A, sono state effettuate delle ipotesi di intervento ergonomico: una riduzione dell'esposizione a livelli inferiori ad AL può essere ottenuta diminuendo il Pf, attraverso l'automazione e/o l'ausiliazione delle fasi ritenute più critiche all'interno del ciclo, affiancata alla rotazione degli operatori tra le diverse postazioni e alla riduzione della ripetitività mediante apposite strumentazioni.

Si evince come la forza manuale applicata sia uno degli elementi più importanti da considerare relativamente all'indice di rischio relativo, poiché la sola rotazione non è sufficiente a ridurre adeguatamente i valori dell'indice di rischio.

Conclusioni

La valutazione del rischio effettuata indica che diverse operazioni della linea A espongono i lavoratori a sovraccarico biomeccanico in quanto richiedono un cospicuo impiego di forza ed elevati livelli di ripetitività.

È soprattutto la presenza di picchi di forza elevati che aumenta notevolmente il livello finale dell'indice di rischio, determinando, come abbiamo visto, il superamento in alcune linee del TLV. L'introduzione di adeguate misure di prevenzione di tipo organizzativo e meccanico quali la riduzione della ripetitività mediante interventi tecnici e rotazione dei lavoratori nelle diverse postazioni (es.: avvitratrice automatica, presse automatiche o a pedale, piano di lavoro regolabile, sistemi automatici di etichettatura, etc), e la riduzione dei picchi di forza attraverso l'eventuale automazione e/o ausiliazione delle fasi più critiche del ciclo possono ridurre notevolmente l'indice di rischio relativo.

Bibliografia

- 1) Apostoli P. Musculoskeletal disorders caused by repetitive trauma of the upper limbs: a paradigm of the development of occupational diseases and industrial medicine. *G Ital Med Lav Erg* 2001; 23: 87-98.
- 2) Balletta A, Clemente M, Milesi AF. Le patologie da traumi ripetuti. Andamento delle denunce e dei riconoscimenti in ambito INAIL. *G Ital Med Lav* 2001; 2, 151-155.
- 3) Apostoli P, Sala E, Gullino A, Romano C. Analisi comparata dell'applicazione di quattro metodi per la valutazione del rischio biomeccanico per l'arto superiore. *G Ital Med Lav Erg* 2004; 26: 223-241.
- 4) Capodoglio EM, Facioli M, Bazzini G. La valutazione del rischio connesso ad attività lavorative: sperimentazione di diversi metodi proposti dalla letteratura. *G Ital Med Lav Erg* 2001; 23: 467-476.
- 5) Dempsey PG. A critical review of biomechanical, epidemiological, physiological and psychophysical criteria for designing manual materials handling tasks. *Ergonomics* 1998; 41: 73-88.
- 6) ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) TLV and BEI 2001. Ergonomics, statement on work-related musculoskeletal disorders, hand activity level. Cincinnati, OH, 2001,107-112.
- 7) Moore JS, Garg A. The strain index: a proposed method to analyse jobs for risk of distal upper extremity disorders. *Am Ind Hyg Ass* 1995; 56: 443-458.
- 8) Occhipinti E. OCRA: a concise index for the assessment of exposure to repetitive movements of the upper limbs. *Ergonomics* 1998; 41: 1290-1331.
- 9) Occupational Health And Safety Administration (OSHA) Proposed ergonomics protection standards. Washington (DC): OSHA 1995.
- 10) Violante FS, Isolani L, Raffi GB. Case definition for upper limb disorders. In: Occupational Ergonomics. Work related musculoskeletal disorders of upper limb and back. London and New York, Armstrong T, Kilbom A (Eds), Taylor and Francis 2000, 120-128.
- 11) Borg G. Borg's Perceived exertion and pain scales. Human Kinetics eds. Champaign (USA), 1998.

Richiesta estratti: F. Tomei. Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Direttore Scuola di Specializzazione Medicina del Lavoro, Viale Regina Elena 336, tel. 06/49912540, 06/49912545, e-mail francesco.tomei@uniroma1.it, 3332220144@tin.it

G. Costa^{1,2}, S. Sartori¹, B. Bertoldo², D. Olivato², V. Ciuffa², G. Antonacci²

L'Indice di Capacità di Lavoro in operatori sanitari

¹ Università di Verona, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Verona

² Azienda Ospedaliera e Università di Verona, Servizio di Sorveglianza Sanitaria, Verona

RIASSUNTO

Nell'ambito delle attività di sorveglianza sanitaria periodica dei lavoratori della sanità, abbiamo utilizzato l'Indice di Capacità di Lavoro (WAI) quale strumento complementare utile nel valutare la loro capacità funzionale di lavoro al fine di predisporre misure preventive e compensative più appropriate e mirate. Sono stati esaminati 867 operatori sanitari di entrambi i sessi (337 uomini e 530 donne), di età compresa tra 23 e 65 anni e con anzianità di lavoro tra 0.5 e 48 anni, comprendenti medici, infermieri professionali, biologi e tecnici di laboratorio, ausiliari di assistenza e impiegati. In generale, l'Indice WAI è risultato "eccellente" nel 27.0%, "buono" nel 49.7%, "mediocre" nel 20.1% e "scadente" nel 3.2%. Il personale femminile, soprattutto infermiere professionali e OTA, ha riportato in maggior misura rispetto agli uomini indici di livello "scadente" e/o "mediocre" e un valore mediamente inferiore in tutti i gruppi di età. Le donne turniste presentano un più pronunciato decremento dell'Indice con l'avanzare dell'età rispetto alle loro colleghe giornalieri e, soprattutto, rispetto ai colleghi maschi. L'indice WAI è risultato decrescere in proporzione al numero di malattie e disturbi lamentati in modo simile negli uomini e nelle donne, ma meno negli impiegati e nei medici rispetto agli altri gruppi.

Parole chiave: Indice di Capacità di Lavoro, invecchiamento, ospedali.

ABSTRACT

[The Work Ability Index in Hospital Workers]

The Work Ability Index was used as a complementary tool for the periodical health surveillance of health care workers in order to evaluate their functional working capacity and to plan more appropriate preventive and compensatory measures. 867 health care workers of both sexes (337 men, 530 women), aged between 23 to 65 years and with a work experience from 0.5 to 48 years were examined. They were physicians, registered and assistant nurses, biologists, technicians and clerks, working in hospital departments, ambulatory health care services, laboratories and offices. WAI proved to be "excellent" in 27.0%, "good" in 49.7%, "moderate" in 20.1% and "poor" in 3.2%. Women showed significantly lower mean WAI than men in all age groups, particularly among registered and assistant nurses. Women shift workers showed a more pronounced decrease of WAI over the years as compared to their colleagues day workers by increasing the number of illnesses suffered, WAI similarly decreased in all age groups, but less among physicians and clerks.

Key words: Work Ability Index, ageing, hospitals.

Introduzione

Gli operatori del comparto sanitario presentano un progressivo aumento dell'età media che risulta connesso con l'invecchiamento della popolazione generale (l'Italia è attualmente il paese più vecchio del mondo) e lo spostamento dell'età di pensionamento; d'altro canto esso risente anche delle crescenti difficoltà di reclutamento di giovani infermieri in ragione di basse retribuzioni ed alti carichi di lavoro (lavoro a turni e notturno, impegno fisico elevato, stress psico-relazionale). Da un recente studio svedese, che riporta i primi risultati di uno studio prospettico sulla permanenza al lavoro degli infermieri, risulta che a distanza di 1 anno e mezzo gli infermieri di età superiore a 50 anni hanno la stessa probabilità dei più giovani di rimanere attivi nel proprio posto di lavoro, ma con una maggiore probabilità di essere in peggiori condizioni di salute e di avere un maggior assenteismo per malattia, e una minore possibilità di recedere spontaneamente dal contratto (1).

È urgente e necessario, quindi, promuovere e migliorare le strategie volte a sostenere la capacità di lavoro di tali persone mediante interventi tesi a migliorare sia l'organizzazione del lavoro che le loro condizioni psico-fisiche.

Nell'ambito delle attività di sorveglianza sanitaria di tali lavoratori, abbiamo utilizzato l'Indice di Capacità di Lavoro (2) quale strumento complementare, utile nel valutare la loro capacità funzionale di lavoro e nel predisporre misure preventive e compensative più appropriate e mirate.

In base ai risultati di numerosi ed ampi studi esso infatti si è rivelato uno strumento agile e utile, in grado di predire, in modo significativo, rilevanti conseguenze sia in termini di invalidità che di mortalità, intervenute nel medio termine in differenti gruppi di lavoratori. Ad esempio, nel corso di uno studio longitudinale sull'invecchiamento dei lavoratori municipali di Helsinki, esso è stato in grado di prevedere l'incidenza di inabilità al lavoro nei lavoratori di 50 anni di età. Circa i 2/3 delle persone che presentavano una capacità di lavoro scadente in base all'Indice hanno ricevuto una pensione di invalidità nel corso del follow-up di 11 anni. D'altro canto, un terzo di coloro che hanno potuto continuare a lavorare nella stessa attività professionale e che all'inizio presentavano una scadente capacità di lavoro sono stati in grado di migliorare la propria capacità di lavoro (3). In questi ultimi anni

esso è stato sempre più utilizzato in numerosi Paesi e in diversi gruppi di lavoratori confermando la sua validità e utilità (4, 5).

Soggetti e Metodi

Sono stati esaminati 867 operatori sanitari di entrambi i sessi (337 uomini e 530 donne), di età compresa tra 23 e 65 anni (media 40.0, ds 9.7) e con anzianità di lavoro tra 0.5 e 48 anni (media 12.3, ds 9.6). Essi erano costituiti da medici (20.7%), infermieri/e professionali (52.5%), ausiliari di assistenza (8.5%), biologi e tecnici di laboratorio (8.2%) e impiegati (10.2%), operanti in reparti ospedalieri, servizi ambulatoriali, laboratori e uffici.

Nel corso della visita medica periodica essi hanno compilato il questionario di valutazione dell'Indice di Capacità di Lavoro (Work Ability Index - WAI) nella traduzione italiana (6) approvata dagli autori. Esso viene calcolato sulla base delle risposte date a sette domande che prendono in considerazione i seguenti fattori: 1. Capacità di lavoro attuale confrontata con il miglior periodo di vita; 2. Capacità di lavoro in rapporto alle richieste del compito; 3. Numero di diagnosi attuali poste dal medico; 4. Riduzione della capacità di lavoro stimata essere dovuta alle malattie; 5. Assenze per malattia nel corso degli ultimi 12 mesi; 6. Prognosi personale della capacità di lavoro per i prossimi 2 anni; 7. Risorse personali.

Il punteggio finale può variare tra un minimo di 7 e un massimo di 49; in base ad esso, vengono definiti il livello di capacità di lavoro e gli obiettivi da perseguire secondo lo schema seguente:

Punteggio	Capacità di Lavoro	Obiettivi
7 - 27	Scadente	Ristabilire la capacità di lavoro
28 - 36	Mediocre	Migliorare la capacità di lavoro
37 - 43	Buona	Sostenere la capacità di lavoro
44 - 49	Eccellente	Mantenere la capacità di lavoro

I dati sono stati analizzati mediante pacchetto statistico STATA 8.0.

Risultati

In generale, l'Indice di Capacità di Lavoro (WAI) è risultato "eccellente" nel 27.0%, "buono" nel 49.7%, "mediocre" nel 20.1% e "scadente" nel 3.2%; la media generale dell'Indice WAI è risultata pari a 39.7 (ds 5.4) con un range tra 14 e 49.

Il personale femminile ha riportato in maggior misura rispetto agli uomini (26.2% vs. 18.4%) indici di livello

Tabella I. Distribuzione percentuale delle 4 categorie di Indice di Capacità di Lavoro (WAI) in relazione al gruppo di età e al sesso

WAI	<26		26-35		36-45		46-55		>55	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Scadente			3.1	2.8	2.1	2.4	3.5	9.2		
Mediocre		12.8	17.2	24.8	13.8	24.0	16.2	21.4	16.7	
Buono		51.3	40.6	50.5	46.8	52.1	48.6	49.0	60.0	
Eccellente		35.9	39.1	22.0	37.2	21.6	31.7	20.4	23.3	
n		39	64	218	94	167	142	98	30	
Test esatto di Fisher			<.05		<.05		<.08			

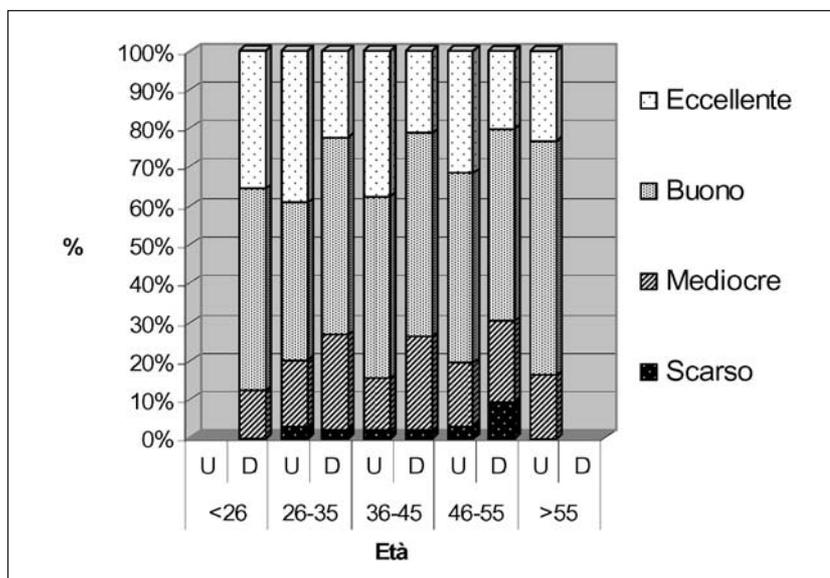


Figura 1. Distribuzione percentuale delle 4 categorie di Indice di Capacità di Lavoro (WAI) in relazione al gruppo di età e al sesso

"scadente" e/o "mediocre" ($\chi^2=15.6$; $p<.001$), nonostante fossero mediamente più giovani di 7 anni (37.1 vs. 44.4; $t=11.4$; $p<.01$) e avessero una anzianità di lavoro in media inferiore di 6 anni (9.9 vs. 16.2; $t=9.1$; $p<.01$).

Le donne hanno presentato un Indice mediamente inferiore in tutti i gruppi di età (Tabella I), con percentuali inferiori del 11-17% di Indice di grado "eccellente", e maggiori del 7-10% di quello di grado "mediocre". Nel gruppo di età 46-55 anni in particolare, il 30.6% delle donne presenta un indice di grado "scadente" o mediocre" contro il 19.7% degli uomini (Figura 1).

Sono in particolare le infermiere professionali e le operatrici di assistenza (OTA) coloro che presentano un più consistente e precoce decremento dell'Indice di Capacità di Lavoro nel corso degli anni, che invece non si apprezza significativamente né tra i medici né nelle addette ai laboratori e agli uffici (Tabella II). Negli uomini il trend negativo è molto meno evidente, pur se anche in questo caso sono gli operatori di assistenza a presentare gli indici mediamente più bassi. Sull'indice WAI prevale l'influenza dell'attività lavorativa nelle classi di età inferiori ($F=3.47$,

$p < .01$ nel gruppo 36-45 a.) mentre il fattore età presenta un maggior peso oltre i 45 anni ($F=6.63$; $p < .001$).

In relazione all'orario di lavoro, e confrontando coloro che svolgono lavoro a turni rispetto ai colleghi giornalieri (tra infermieri professionali, OTA, biologi e tecnici di laboratorio), le donne turniste presentano (Figura 2) un più pronunciato decremento dell'Indice con l'avanzare dell'età rispetto alle loro colleghe giornaliere e, soprattutto, rispetto ai colleghi maschi turnisti ($F=4.72$; $p < .05$ nel gruppo 46-55).

L'indice WAI è risultato decrescere in proporzione al numero di malattie e disturbi lamentati in modo simile negli uomini e nelle donne, ma meno negli impiegati e nei medici rispetto agli altri gruppi. Le patologie maggiormente segnalate riguardano quelle muscolo-scheletriche (306 persone), seguite da quelle digestive (195) e respiratorie (143). Le malattie della pelle appaiono influenzare maggiormente il decremento dell'Indice quando lamentate come singola patologia, mentre quelle neuropsichiche e digestive appaiono le più influenti quando associate ad altre patologie.

Tabella II. Valori medi dell'Indice WAI in relazione ad età, sesso e attività professionale.

WAI	<26		26-35		36-45		46-55		>55	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Medici			42.8	41.8	42.8	42.0	40.4	40.7	41.2	
Inf. Prof.	41.3	41.3	39.5	38.7	40.6	38.6	39.2	37.0	35.5	
OTA			40.4	38.7	35.6	38.7	38.4	31.7	36.0	
Biol., Tec lab.			43.9	40.2	39.1	40.4	41.0	40.9		
Impiegati			41.5	44.8	37.3	40.3	41.5	40.2	40.5	41.7
Anova			$F=4.02$ $p < .01$		$F=5.58$ $p < .001$		$F=5.76$ $p < .001$			

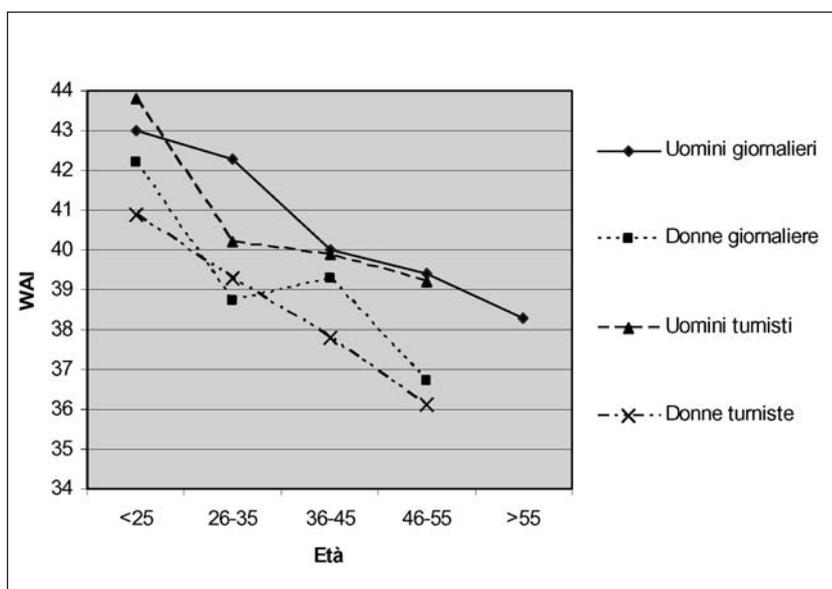


Figura 2. Valori medi di Indice di Capacità di lavoro in relazione ad orario di lavoro e sesso

L'analisi fattoriale mostra che i sette fattori costituenti l'Indice hanno un peso diverso in relazione al tipo di attività lavorativa e al sesso: in particolare il fattore 2 (carico di lavoro) presenta una maggiore influenza nei medici, laboratoristi e impiegati rispetto agli infermieri; d'altro canto il fattore 4 (riduzione della capacità di lavoro dovuta a malattie) appare più importante negli uomini e nei soggetti più anziani.

Conclusioni

L'indice WAI si conferma, a nostro avviso, essere uno strumento valido e utile nella periodica valutazione delle condizioni psicofisiche dei lavoratori, in grado di aiutare sia il giudizio del medico circa le condizioni della persona, come pure di orientare gli interventi di carattere preventivo e riabilitativo.

Anche in base alle indicazioni fornite da altri studi esso sicuramente può costituire un valido riferimento per il *follow-up* dei lavoratori, sia a livello individuale che di gruppo, in grado di consentire di valutare in maniera standardizzata l'efficacia delle misure correttive e preventive messe in atto, volte a recuperare, migliorare e sostenere una soddisfacente capacità di lavoro.

Risultati simili sono stati infatti riportati in analoghi gruppi di operatori sanitari. Uno studio condotto su infermiere polacche (7) ha evidenziato come indici bassi di capacità di lavoro fossero associati a maggiori livelli di stress sia fisico che mentale, e ad alcuni aspetti della sindrome del burnout; mentre risultati controversi emergono dal confronto tra cinque gruppi di operatrici sanitarie europee e americane, ove si sottolinea l'importanza delle diverse condizioni di lavoro e di contesto socio-culturale (8).

Nel recente studio NEXT, condotto a livello europeo su un campione di alcune migliaia di infermieri (9), al di là del prevalente peso del carico di lavoro, sono stati riscontrati livelli più elevati dell'indice WAI nelle attività professionali più qualificate, e inferiori nelle infermiere rispetto ai colleghi maschi. È altresì degno di nota il fatto che un più favorevole clima organizzativo (supporto dai colleghi e supervisori, riconoscimento dell'attività svolta) fosse associato a migliori livelli di WAI, mentre peggiori livelli di WAI si associavano all'intenzione di abbandonare la professione (38.4%, 23.6%, 10.4% e 8.7% rispettivamente in coloro con indice "scadente", "mediocre", "buono" ed "eccellente"). Nell'ambito dello stesso studio, i dati relativi a più di 5000 infermieri italiani (10) confermano una moderata ma significativa correlazione negativa tra indice WAI e intenzione di abbandonare la professione.

Tutto ciò conferma l'importanza di monitorare la capacità di lavoro degli operatori sanitari e i diversi fattori che possono comprometterne l'integrità psico-fisica e, quindi, condizionare effetti negativi non solo sulle condizioni di salute dei singoli, ma anche sulla loro efficienza in servizio e i livelli occupazionali.

Bibliografia

- 1) Josephson M, Vingard E. Remaining in nursing work with a sustainable health. In Costa G, Goedhard W, Ilmarinen J Eds. Assessment and Promotion of Work Ability, Health and Well-being of Ageing Workers. Amsterdam: Elsevier, 2005, 89-94.
- 2) Tuomi K, Ilmarinen J, Jankola A, Katajarinne L, Tulkki A. Work Ability Index. 2nd Revised Edition. Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health, 1998.
- 3) Tuomi K (ed). Eleven-year follow-up of aging workers. Scand J Work Environ Health 1997; 23 (suppl 1): 1-71.
- 4) Costa G, Goedhard W, Ilmarinen J (eds): Assessment and Promotion of Work Ability, Health and Well-being of Ageing Workers. Amsterdam, Elsevier, 2005.
- 5) Ilmarinen J, Lehtinen S Eds. Past, present and future of work ability. People and Work Research Report, vol. 65 Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health, 2004.
- 6) Costa G. Lavoro a turni e notturno. Organizzazione degli orari di lavoro e riflessi sulla salute. Firenze, SEE Editrice, 2003.
- 7) Iskra Golec I. Perception of work ability and assessment of work performance, subjective age and on-the-job and off-the-job stressors in Polish nurses. In: Ilmarinen J, Lehtinen S (eds): Past, present and future of work ability. People and Work Research Report, vol. 65. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, 2004: 83-88.
- 8) Barnes-Farrell J, Bobko N, Fisher FM, et al. Comparison of work ability for health care workers in five countries. In: Ilmarinen J, Lehtinen S Eds. Past, present and future of work ability. People and Work Research Report, vol. 65. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 2004, 76-82.
- 9) Estryn-Behar M, Kreutz G, Le Nezet O, et al. Promotion of work ability among French health care workers—value of the work ability index. In: Costa G, Goedhard W, Ilmarinen J Eds. Assessment and Promotion of Work Ability, Health and Well-being of Ageing Workers. Amsterdam: Elsevier, 2005, 73-77.
- 10) Camerino D, Lusignani M, Conway PM, et al. L'intenzione di lasciare la professione infermieristica. Med Lav 2004; 95: 354-364.

Richiesta estratti: Prof. Giovanni Costa, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona, Strada Le Grazie 8, 37134 Verona, tel. 045 8027634, fax 045 8027633, e-mail giovanni.costa@univr.it

I. Folletti¹, V. Belardinelli², G. Giovannini³, B. Cresta², G. Fabrizi⁴, C. Tacconi⁵, R. Stopponi⁶,
L. Ferrari⁵, A. Siracusa⁷

Prevalenza e fattori determinanti delle lombalgie tra i dipendenti dell'ospedale di Terni

¹ Medico del lavoro, Monteleone di Orvieto (TR)

² Servizio di prevenzione e protezione, Az. Osp. S. Maria, Terni

³ Direttore sanitario, Az. Osp. S. Maria, Terni

⁴ Fisioterapista, Serv. di Riabilitaz., Az. Osp. S. Maria, Terni

⁵ Medicina del Lavoro e Tossicol. Prof. e Amb., Dip. di Med. Clin. e Sper., Univ. di Perugia

⁶ Az. San. Unica Reg., Zona Terr. N.8, Dip. di Prevenz., servizio PSAL, Civitanova M. (MC)

⁷ Allergologia Prof. e Amb., Dip. di Med. Clin. e Sperim., Univ. di Perugia

RIASSUNTO

Gli operatori sanitari (OS) tendono ad avere una frequenza elevata di lombalgie. Scopo di questo lavoro era di valutare la frequenza ed i fattori determinanti delle lombalgie tra i dipendenti dell'Azienda Ospedaliera di Terni. Lo studio comprendeva: a) sopralluogo e colloquio guidato mediante questionario con la caposala sulla situazione ambientale nei vari reparti per valutare alcuni fattori determinanti le lombalgie associate alla movimentazione manuale dei pazienti; b) compilazione di un questionario, somministrato da una caposala, finalizzato alla rilevazione dei disturbi del rachide su 512 operatori sanitari. Negli ultimi 12 mesi episodi di lombalgia acuta di varia gravità erano riferiti da 301 OS (58,8%) ed erano più frequenti nei soggetti con età <45 anni. Nelle sale operatorie e nei reparti medici prevalevano i soggetti con 3 o più episodi l'anno. La lombalgia durava più di una settimana nel 29% delle femmine e nel 23% dei maschi, oltre un mese nel 18% delle femmine e nel 13% dei maschi, e determinava lo spostamento a mansioni fisicamente meno pesanti e/o assenza dal lavoro nell'11% delle femmine e nell'8% dei maschi. I nostri risultati confermano la necessità d'interventi preventivi e riabilitativi allo scopo di ridurre la frequenza delle lombalgie indotte dal lavoro in ospedale.

Parole chiave: lombalgie, dipendenti ospedalieri.

ABSTRACT

[Prevalence and determinants of low back pain in hospital workers]

This study evaluated the prevalence and determinants of low back pain (LBP) in Terni hospital workers. Each ward sister completed a questionnaire about potential determinants of LBP associated with physical loads. Moreover, a trained ward sister administered a questionnaire about the characteristics of low back pain to 512 subjects. In the previous year the prevalence of LBP was 58.8%. It was more common in subjects under 45 years of age. >3 LBP episodes annually were more frequent in operating rooms and medical wards. LBP lasted > 1 week in 29% of females and in 23% of males. LBP caused change of duties or time off work in 11% of females and in 8% of males.

Key words: low back pain, hospital workers.

Introduzione

Le malattie osteo-articolari, in base ai dati statistici INAIL, nel 2000 erano il 12,6% del totale delle malattie professionali denunciate. Tra le affezioni osteo-articolari del rachide sono più frequenti le lombalgie. Nei soggetti d'età <45 anni la lombalgia è la causa più frequente d'invalidità lavorativa d'origine professionale (1). Tra i principali fattori di rischio del dolore lombare ci sono fattori individuali (età, peso, episodi precedenti di lombalgia, attività fisica, disturbi psichici), fisici (posture incongrue, tipo di mansione o di reparto ospedaliero, uso di ausili meccanici), psicosociali (carico di lavoro, ridotta possibilità decisionale, mancanza di supporto sociale, soddisfazione lavorativa) ed organizzativi (carenza di personale, tecnica di movimentazione manuale dei pazienti, lavoro a turni). Tra questi fattori hanno dimostrato le correlazioni più significative con la presenza di disturbi muscolo-scheletrici quelli individuali, fisici ed organizzativi, mentre non è ancora ben definito il ruolo dei fattori psicosociali (1-4). Tali fattori di rischio sono presenti nel lavoro degli operatori sanitari, che tendono ad avere una frequenza particolarmente elevata di lombalgie (5). Scopo di questo lavoro è di valutare la frequenza ed i fattori determinanti delle lombalgie tra i dipendenti dell'Azienda Ospedaliera di Terni per programmare successivamente interventi preventivi e riabilitativi (6).

Materiali e Metodi

Sono state condotte due indagini una di tipo ambientale e l'altra di tipo individuale negli operatori sanitari allo scopo di valutare il rischio di lombalgia associata alla movimentazione manuale di pazienti (MMP) e fornire elementi utili ad un piano d'interventi preventivi. La prima è stata eseguita mediante un colloquio con questionario con la caposala ed un sopralluogo nei reparti di degenza, per valutare alcuni potenziali fattori determinanti la MMP, quali gli aspetti strutturali degli ambienti di lavoro, il numero di letti presenti e d'operatori addetti alla movimentazione, il tipo e il grado di disabilità motoria dei pazienti, attrezzature/ausili in dotazione, la formazione degli operato-

ri sanitari sullo specifico argomento. I dati suddetti sono stati utilizzati per calcolare l'indice sintetico d'esposizione (ISE) MAPO (Movimentazione e Assistenza Pazienti Ospedalizzati) proposto dall'unità di ricerca "EPM" (7). La seconda indagine è stata eseguita mediante la compilazione di un questionario appositamente predisposto finalizzato alla rilevazione dei disturbi del rachide degli operatori sanitari (OS). La rilevazione ha interessato tutti i reparti di degenza ed i servizi ospedalieri. Il questionario è stato somministrato da personale opportunamente addestrato (caposala) a 512 OS dell'Azienda Ospedaliera di Terni; gli infermieri erano il 79,3% degli intervistati, 398 soggetti (77,7%) erano di sesso femminile. L'età media era di 41,8 anni (D.S. 8,3, range 23-65) senza differenza tra i due sessi. L'anzianità media di mansione e di reparto era, rispettivamente, di 15 anni (D.S. 9,5) e di 12 anni (D.S. 10,3), senza differenze tra i due sessi. In particolare la lombalgia è stata definita in base alla risposta "sì" alla domanda "Hai avuto episodi di lombalgia acuta presenti durante il lavoro negli ultimi 12 mesi?" Tale definizione, meno restrittiva che quella proposta da altri (5), ci consente di includere nell'analisi anche le lombalgie più lievi, anch'esse potenzialmente in relazione con i fattori di rischio presenti nell'ambiente di lavoro. Sono stati valutati come indicatori di rischio il sesso, l'età, il reparto, la mansione, l'anzianità di mansione e di reparto, e come indicatori d'effetto gli episodi di lombalgia avvenuti negli ultimi 12 mesi, la percezione soggettiva d'affaticamento fisico e mentale, la localizzazione dei sintomi (dolore lombare isolato o associato a dolore in altre parti del rachide), la durata delle lombalgie, la terapia praticata, e la valutazione soggettiva delle lombalgie in base alla scala di Borg o ad una scala da 0 a 5. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test chi quadrato. I risultati presentati sono preliminari.

Risultati

Nell'Azienda Ospedaliera di Terni tra il 2000 ed il 2004 ci sono stati 161 infortuni dovuti a MMP, pari a 20,1 infortuni/anno, che hanno determinato complessivamente 2938 giornate d'assenza dal lavoro (in media 587,6 l'anno). Il 10 gennaio 2005 è stata fatta una rilevazione in 20 reparti che avevano complessivamente 431 posti letto, allo scopo di valutare il grado d'autosufficienza dei 398 pazienti ricoverati: sono risultati autosufficienti il 45,5% dei pazienti, parzialmente collaboranti il 33,4% e non collaboranti il 21,1%. I reparti con il maggior numero di pazienti non collaboranti erano la terapia intensiva neurologica (100% di non collaboranti), la rianimazione (100%) e la divisione di ortopedia (72%). L'esposizione, valutata in quattro reparti mediante l'ISE MAPO, è risultata molto significativa nella divisione di ortopedia, significativa nella clinica medica, non rilevante nella chirurgia generale e d'urgenza, mentre nella rianimazione il rischio era trascurabile.

La percezione quotidiana di affaticamento fisico (spesso/sempre) è risultata molto frequente in tutte le aree studiate: tra l'81% dei reparti medici e il 59% dei servizi. La percezione quotidiana di affaticamento mentale era meno frequente che quella fisica, oscillando da un massimo del 65% nei reparti medici ad un minimo di 44% in sala operatoria. Gli episodi di lombalgia acuta negli ultimi 12 mesi hanno coinvolto 301 OS (58,8%) (Tabella I) ed erano più frequenti nei soggetti d'età <45 anni. Negli ambulatori/day hospital prevalevano i soggetti con pochi episodi l'anno (il 41% dei soggetti presentava 1-2 episodi/anno), mentre nelle sale operatorie e nei reparti medici prevalevano i soggetti con 3 o più episodi l'anno (nel 38% e nel 36% dei casi rispettivamente) (Tabella II). La lombalgia durava più di una settimana nel 29% delle femmine e nel 23% dei maschi, oltre un mese nel 18% delle femmine e nel 13% dei maschi, e determinava lo spostamento a mansioni fisicamente meno pesanti e/o assenza dal lavoro nell'11% delle femmine e nell'8% dei maschi. Le lombalgie prolungate oltre un mese erano più frequenti negli ambulatori/day hospital (27,5%) e nei reparti di degenza (20,8%), a frequenza intermedia nei servizi (16,1%) e meno frequenti al pronto soccorso/terapia intensiva (11,1%) ed in sala operatoria (7,5%) ($p < 0,01$) (Tabella III).

Discussione

Il nostro studio ha messo in evidenza una frequenza elevata di lombalgie, d'infortuni e d'assenteismo da MMP, e di spostamento degli operatori sanitari a mansioni meno pesanti. Ciò può essere, almeno in parte, spiegato con il fatto che alcuni reparti hanno un numero elevato di pazienti non autosufficienti e non hanno in dotazio-

Tabella I. Operatori Sanitari che hanno riferito episodi di lombalgia acuta negli ultimi 12 mesi

Episodi lombalgia acuta	N°	%
Nessun Episodio	211	41,2
1	62	12,1
2	85	16,6
3 - 5	89	17,4
> 5	65	12,7
Totale	512	100,0

Tabella II. Distribuzione degli episodi di lombalgia acuta per Reparto/Servizio

Reparti/servizi	N° episodi lombalgia acuta			
	Totale	0	1 - 2	>2
	%	%	%	%
Servizi	10,9	42,9	32,2	25
Reparti medici	19,1	35,7	28,6	35,7
Reparti chirurgici	27,5	45,4	30,4	24,1
Sala operatoria	18,2	40,9	21,6	37,6
Ambulatori	10,0	25,5	41,2	33,3
Pronto Soccorso	5,5	39,3	35,7	25
Terapia Intensiva	8,8	57,8	15,5	35,6
Totale	100,0	41,2	28,7	30,1

Tabella III. Durata della lombalgia nei due sessi

Durata Lombalgia	M	%	F	%	Totale
Non riferisce	25	21,9	64	16,1	110,9
1-7 giorni	63	55,3	220	55,3	338,3
8-30 giorni	11	9,6	41	10,3	61,6
>1 mese	15	13,2	73	18,3	101,2
totale	114	100	398	100	512

ne un numero adeguato di attrezzature ed ausili per la MMP, come risulta dai dati preliminari dell'ISE MAPO in due reparti di degenza. In un altro reparto (rianimazione), nonostante l'elevata presenza di pazienti non autosufficienti, il rischio era trascurabile, essendo ben dotato di personale, ausili e attrezzature. I nostri risultati sull'indice MAPO sono in accordo con quanto descritto da Menoni e coll. (8).

La percezione d'affaticamento fisico era elevata in tutti i reparti studiati, a conferma dell'insufficiente dotazione di personale, ausili ed attrezzature. La frequenza delle lombalgie è risultata simile a quella descritta da autori svedesi (9), ma più elevata di quella segnalata da autori italiani (5). Tali differenze potrebbero essere spiegabili sia con l'uso di differenti definizioni di lombalgia sia con condizioni lavorative diverse. I risultati, apparentemente paradossali, della frequenza delle lombalgie nei vari reparti e servizi (Tabella II) possono essere spiegabili con la selezione dei dipendenti. Da una parte ci dovrebbe essere stata una selezione dei operatori sanitari "più forti" (effetto lavoratore sano) nei reparti più impegnativi e stressanti, dall'altra uno spostamento dei dipendenti "più deboli" nei reparti e servizi meno impegnativi. Inoltre, anche noi abbiamo confermato la maggiore frequenza di lombalgie nel sesso femminile, risultato atteso considerando la maggiore fragilità del sesso femminile allo sforzo fisico.

Ribadiamo la necessità del controllo sanitario e della formazione/informazione degli operatori addetti alla MMP. La formazione potrebbe comprendere lezioni teoriche di anatomia biomeccanica, lezioni teoriche e pratiche di ergonomia e corsi finalizzati al corretto utilizzo dei dispositivi meccanici a disposizione. L'efficacia dei pro-

grammi di formazione degli addetti e dell'introduzione di adeguati ausili per la movimentazione dei pazienti potrebbe essere successivamente valutata ad interventi ultimati ed essere oggetto di un ulteriore studio. In conclusione, i nostri risultati confermano la necessità improrogabile d'investimenti adeguati su due fronti, preventivo e riabilitativo allo scopo di prevenire le lombalgie indotte dal lavoro in ospedale.

Bibliografia

- 1) Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001; 344: 363-370.
- 2) Vingard E, Alfredsson L, Hagberg M, Josephson M, Kilbom A, Theorell T, Waldenstrom M, Hjelms EW, Wiktorin C, Hogstedt C. Age and gender differences in exposure patterns and low back pain in the MUSIC-Norrköping study. *Am J Ind Med* 1999; supplement 1: 26-28.
- 3) Tartaglia R, Baldasseroni A, Occhipinti E, Colombini D, Carnevali F, Giuliano G. Il mal di schiena nel personale sanitario. *Med Lav* 1993; 84: 403-415.
- 4) Colombini D, Cianci E, Panciera D, Martinelli M, Venturi E, Giammartini P, Ricci MG, Menoni O, Battevi N. La lombalgia acuta da movimentazione di pazienti nei reparti di degenza: dati di prevalenza e incidenza. *Med Lav* 1999; 90: 229-243.
- 5) Colombini D, Riva F, Lue D, Nava C, Petri A, Basilico S, Linzalata M, Morselli G, Cotroneo L, Ricci MG, Menoni O, Battevi N. Primi dati epidemiologici sugli effetti cronici negli operatori sanitari addetti alla movimentazione manuale di pazienti nei reparti di degenza. *Med Lav* 1999; 90: 201-228.
- 6) Negrini S, Romano M, Bardoscia Q. Lombalgia e lavoro: il contributo della riabilitazione. *Stato dell'arte. G Ital Med Lav Erg* 2005; 27: 1, 84-87.
- 7) Menoni O, Ricci MG, Panciera D, Occhipinti E. Valutazione dell'esposizione ad attività di movimentazione manuale dei pazienti nei reparti di degenza: metodi, procedure, indice di esposizione (MAPO) e criteri di classificazione. *Med Lav* 1999; 90: 152-172.
- 8) Menoni O, Battevi N, Colombini D, Ricci MG, Occhipinti E, Zecchi G. Valutazione del rischio da movimentazione manuale di pazienti: primi risultati descrittivi e analitici sui livelli di esposizione. *Med Lav* 1999; 90: 191-200.
- 9) Josephson M, Lagerstrom M. Musculoskeletal symptoms and job strain among nursing personnel: a study over a three year period. *Occup Environ Med* 1997; 54: 681-685.

Richiesta estratti: Andrea Siracusa, via delle Cове 1, 06126 Perugia, tel. 0744 205554, fax 0744 205762, e-mail asiracus@unipg.it

M.L. Scapellato¹, R. Tessari¹, E. Bonfiglio¹, A. Benassi², P. Tieppo², A. De Bortoli², S. Serraino¹, M. Carrieri¹, I. Maccà¹, G. Gori¹, G.B. Bartolucci¹

Studio di validazione dei selettori per il campionamento personale di PM₁₀ e PM_{2.5}: confronto fra selettori PEM e teste di prelievo CEN-ARPAV

¹ Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova

² ARPA Veneto, Osservatorio Aria di Mestre (VE)

RIASSUNTO

Al fine di validare specifici selettori personali per la raccolta delle polveri fini (PM) sono state condotte 65 misure in doppio di PM₁₀ e PM_{2.5} nello stesso sito di prelievo ponendo a confronto due diverse metodiche di campionamento: quella normalmente adottata dall'ARPAV per la misura routinaria delle suddette frazioni granulometriche in ambiente esterno (teste CEN-UNI 12341) e quella da noi scelta per il campionamento personale (PEM funzionanti a 2 l/min e a 4 l/min). L'analisi ponderale dei filtri è avvenuta in entrambi i casi in conformità a quanto previsto nel D.M. 60 del 2/4/2002. Il confronto dei risultati ottenuti con le due diverse metodiche ha evidenziato, per entrambe le frazioni granulometriche, buone correlazioni con r per il PM_{2.5} pari a 0.96 e di 0.99 rispettivamente per flussi di campionamento per i PEM di 2 e 4 l/min e per il PM₁₀ pari a 0.98 e 0.99 rispettivamente per i flussi di 2 e 4 l/min. L'analisi dei risultati, in termini di concentrazioni di polveri raccolte con i diversi sistemi di campionamento e di differenze tra i due metodi contro la loro media, mette in evidenza come vi sia una modesta sovrastima della concentrazione del particolato con i PEM funzionanti a 2 l/min rispetto a quelli funzionanti a 4 l/min; considerando tuttavia i buoni risultati ottenuti anche con il flusso a 2 l/min, si ritiene che utilizzare quest'ultimo nel monitoraggio dell'esposizione personale per 24 ore possa garantire una migliore tenuta delle pompe aspiranti.

Parole chiave: polveri fini, campionamento ambientale, campionamento personale, confronto fra metodi.

ABSTRACT

[Validation of PM₁₀ and PM_{2.5} personal samplers: comparison between PEM and CEN-ARPAV selectors]
In order to validate specific personal selectors for the collection of fine particles, 65 double measurements of PM₁₀ and PM_{2.5} were carried out at the same collection site; thus allowing a comparison between two different methods of sampling. The first method was that normally used by ARPAV in order to sample the above-mentioned granulometric fractions in outdoor environment. The second method was chosen by us for personal sampling (PEM working at 2 l/min and at 4 l/min). In both cases the filters gravimetric analysis conformed to the expectations of D.M. 60 of 2/4/2002.
The comparison between the two methods showed a good correlation in both the granulometric fractions: correlation coefficients r for the PM_{2.5} are equal to 0.96 and 0.99 for the PEM working at 2 l/min and at 4 l/min respectively; r for the PM₁₀ are equal to 0.98 and 0.99 for the PEM working at 2 l/min and at 4 l/min respectively. The analysis of results in terms of fine particles concentration and difference between methods against their mean, shows a slight overestimate of the particles concentration with PEM working at 2 l/min, compared to those working at 4 l/min. Nevertheless, considering the good results obtained even with a flow of 2 l/min, we believe that using PEM working at 2 l/min to monitoring 24 hours-personal exposure assures an improved capacity in the battery-operated pumps.

Key words: fine particles, environmental monitoring, personal monitoring, comparison between methods.

Introduzione

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione tra inquinamento da polveri fini (PM) ed aumento della morbilità e della mortalità per malattie cardiopolmonari (1-3). Meno numerosi sono gli studi sugli individui, caratterizzati da un approccio fisiopatologico, che hanno analizzato le funzioni respiratorie e cardiache ed i relativi fattori di rischio in rapporto all'esposizione a PM (4).

La maggior parte di questi studi ha basato la valutazione dell'esposizione su dati ricavati da misure di PM effettuate dalle centraline fisse poste in diversi punti delle città, e quindi rappresentative dell'inquinamento outdoor. La stima dell'esposizione individuale a PM appare perciò incerta; infatti le correlazioni tra livelli ambientali di PM e l'esposizione personale sono assenti o deboli (5, 6). Ebelt *et al.* (6), ad esempio, hanno riscontrato una modesta correlazione tra le concentrazioni di PM_{2.5} misurate con campionamento personale e quelle con campionamento fisso in 5 diversi siti della città. Le concentrazioni ambientali sono state calcolate come media dei valori misurati nei 5 siti per ogni giorno in cui è avvenuto il campionamento personale. Il grado di correlazione fra gli individui era inoltre variabile, suggerendo in tal modo una diversa esposizione a PM_{2.5}. Le correlazioni non miglioravano assegnando come valore di esposizione ambientale la concentrazione ottenuta nel sito di misura più vicino alla casa di ciascun soggetto. Altri studi hanno evidenziato migliori correlazioni tra esposizione personale a particolato e livelli ambientali, quando valutate nello stesso individuo (7-10).

Queste deboli correlazioni sono legate soprattutto alle diverse esposizioni personali che dipendono non solo dalle concentrazioni ambientali di particolato, ma anche dal contributo fornito dall'ambiente indoor a causa del passaggio di particolato dall'esterno verso l'interno e per la possibile presenza di fonti di inquinamento legate a numerose attività umane: fumo, animali, cottura dei cibi, riscaldamento domestico, presenza di caminetti, pulizie, esposizione lavorativa (11, 12). Poiché i soggetti adulti passano gran parte del loro tempo in ambienti confinati (13) appare particolarmente rilevante, nell'ambito di studi clinici, valutare in modo preciso l'esposizione personale.

Scopo di questo lavoro è stato quello di validare, mediante confronto con teste di campionamento utilizzate dall'ARPAV per la misura dell'inquinamento ambientale, specifici selettori (PEM) per la raccolta del PM_{10} e del $PM_{2.5}$ da utilizzare per il campionamento individuale, e di definire per i PEM il flusso ottimale di campionamento.

Materiali e Metodi

Sono state condotte complessivamente 65 misure in doppio di PM_{10} e $PM_{2.5}$ nello stesso sito di prelievo ponendo a confronto due diverse metodiche di campionamento: quella normalmente adottata dall'ARPAV per la misura delle suddette frazioni granulometriche in ambiente esterno e quella da noi scelta per il campionamento personale.

L'ARPAV ha utilizzato 2 campionatori modello EXPLORER PLUS della Zambelli in cui sono state montate teste CEN (UNI 12341), per la raccolta rispettivamente di PM_{10} e $PM_{2.5}$. Questi sistemi lavorano ad un flusso di 38.3 l/min ($2.3 \text{ m}^3/\text{h}$), in maniera sequenziale, ed impiegano filtri in fibra di vetro da 37 mm. I sistemi di campionamento, come anche l'analisi ponderale dei filtri, sono risultati conformi a quanto previsto nel D.M. 60 del 02/04/02 (14) che prevede la pesata del particolato su bilancia di precisione in condizioni di umidità e temperatura controllate: condizionamento a $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ad umidità relativa del $50 \pm 5\%$ per 48 h prima e dopo il campionamento.

Il nostro metodo prevede l'impiego di specifici selettori per il campionamento personale (PEM) delle frazioni PM_{10} e $PM_{2.5}$ della SKC, che funzionano a 2 o a 4 l/min. I filtri utilizzati sono in PTFE da 37 mm con porosità di 2 μm . L'aspirazione è stata effettuata con pompe TCR Tecora (modelli BRAVO M2 e BRAVO H2), programmabili e

dotate di sistema di compensazione per il mantenimento costante del flusso e di un dispositivo ad elettrovalvole per il campionamento sequenziale; la taratura dei flussi è stata effettuata con un bios dry col meter. Le pesate sono state condotte in dry-box della Aquaria Climatic nelle stesse condizioni di temperatura ed umidità sopra riportate sino all'ottenimento di un valore costante, utilizzando una bilancia analitica Sartorius MC-5 con un limite di sensibilità di 0.001 mg.

Risultati

Nella Figura 1 (a,b) vengono riportati i confronti tra le concentrazioni di $PM_{2.5}$ ottenute con la testa di campionamento CEN-ARPAV e con i PEM funzionanti a 2 e a 4 l/min: sono state ottenute ottime correlazioni con r di 0.96 e 0.99 rispettivamente per i flussi di 2 e 4 l/min (a: 2 l/min: $y = 1.0295x + 9.6436$, $n = 23$; b: 4 l/min: $y = 0.9819x - 1.7909$, $n = 11$). Ottime correlazioni (Figura 2a e 2b) sono state ottenute anche per la raccolta del PM_{10} con r di 0.98 e di 0.99 rispettivamente per flussi di campionamento di 2 e 4 l/min (a: 2 l/min: $y = 1.0213x + 7.5642$, $n = 20$; b: 4 l/min: $y = 0.984x + 4.3509$, $n = 10$).

È necessario tuttavia sottolineare che r misura la forza della relazione tra due variabili ma non l'accordo tra di loro e quindi non rappresenta il modo migliore per valutare la sovrapponibilità dei due sistemi di campionamento.

I dati sono stati quindi ulteriormente elaborati ed espressi come differenze tra i due metodi (campionatore PEM - campionatore CEN-ARPAV) contro la loro media: il segno delle differenze è infatti importante in quanto c'è la possibilità che un metodo fornisca valori più alti rispetto all'altro e questo può essere collegato al valore vero che stiamo cercando di stimare (15).

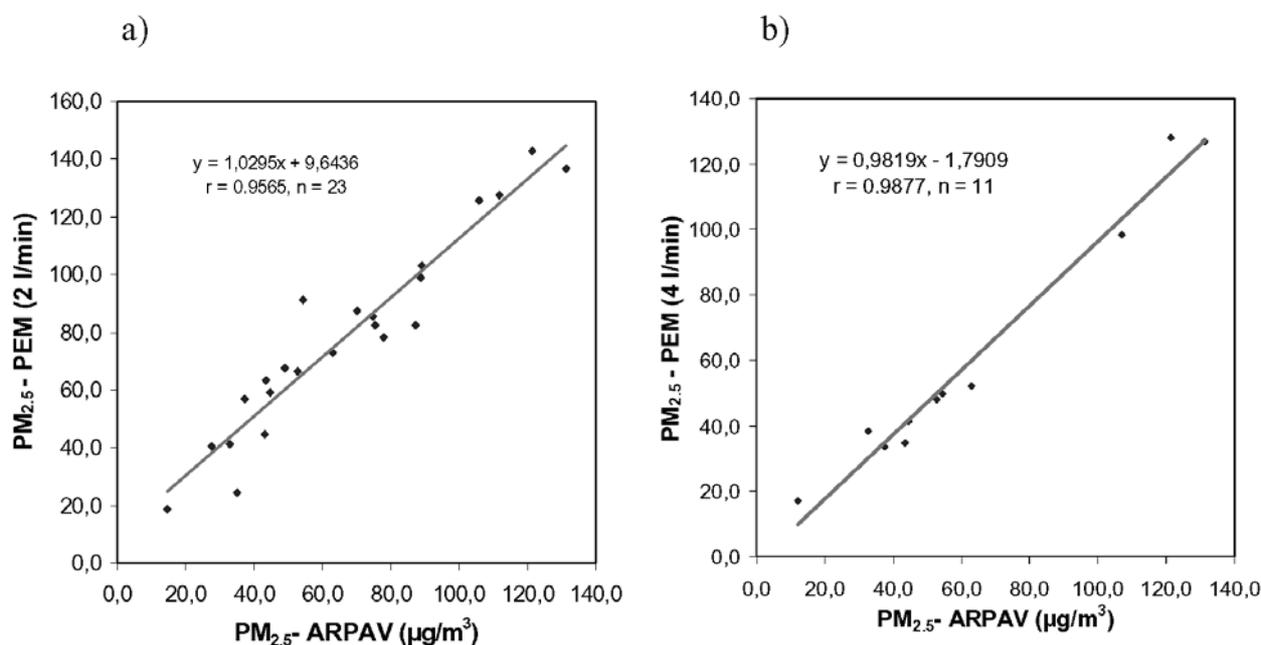


Figura 1. Correlazione tra concentrazioni di $PM_{2.5}$ misurate con campionatori CEN-ARPAV e con campionatori PEM-2 l/min (a) e con PEM-4 l/min (b) posti nello stesso punto di prelievo

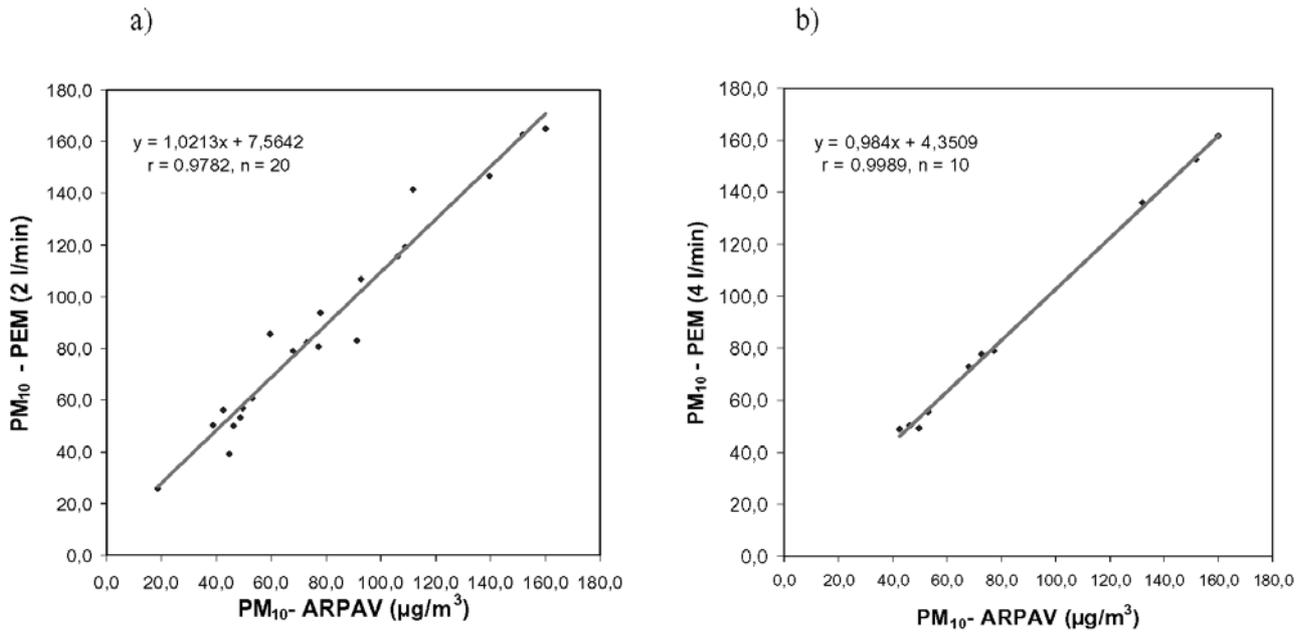


Figura 2. Correlazione tra concentrazioni di PM_{10} misurate con campionatori CEN-ARPAV e con campionatori PEM-2 l/min (a) e PEM-4l/min (b) posti nello stesso punto di prelievo

Nella Figura 3a vengono riportati i dati relativi alla raccolta del $PM_{2.5}$ con i due sistemi e in particolare per i PEM funzionanti al flusso di 2 l/min. La distorsione tra il campionario PEM 2 l/min e la testa CEN-ARPAV è $\bar{d}=11.61$, dove \bar{d} rappresenta la media delle differenze tra i due metodi, con una deviazione standard s di 9.95. Lo scarto quadratico medio della media è $s/\sqrt{n} = 2.076$ ed il valore corrispondente della t con 22 gradi di libertà è di 2.074. L'intervallo di confidenza al 95% della distorsione va quindi da $+7.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $+15.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($11.61 \pm 2.074 * 2.076$). Ci aspettiamo che la maggior parte delle differenze si trovi tra $\bar{d} - 1.96s$ e $\bar{d} + 1.96s$ (limits of agreement: linee tratteggiate della figura 3a); perciò il $PM_{2.5}$ misurato con il PEM 2 l/min può essere $7.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ al di sotto e $31.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ al di

sopra del valore ottenuto con la testa di campionamento CEN-ARPAV.

Nella Figura 3b vengono riportati i dati relativi alla raccolta sempre del $PM_{2.5}$ con i due diversi sistemi, ma con PEM funzionante al flusso di 4 l/min. La distorsione tra il campionario PEM 4 l/min e la testa CEN-ARPAV è $\bar{d}=-2.94$ e $s=6.07$. Lo scarto quadratico medio della media è $s/\sqrt{n} = 1.83$ ed il valore corrispondente della t con 10 gradi di libertà è di 2.23. L'intervallo di confidenza al 95% della distorsione va quindi da $-7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $+1.14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($-2.94 \pm 2.23 * 1.83$). In questo caso ci aspettiamo che la maggior parte delle differenze si trovino tra -14.84 e $+8.96$, cioè che il $PM_{2.5}$ misurato con la testa CEN-ARPAV può essere $14.84 \mu\text{g}/\text{m}^3$ al di sotto e $8.96 \mu\text{g}/\text{m}^3$ al di sopra del valore ottenuto con il PEM a 4 l/min.

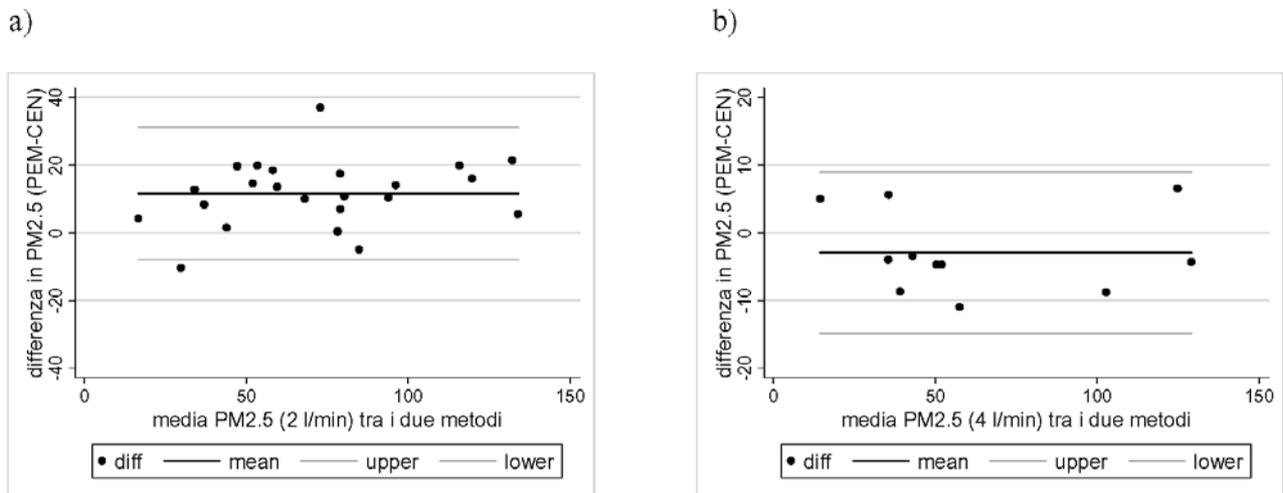


Figura 3. Differenze tra i due metodi di prelievo per il $PM_{2.5}$ (a: PEM-2 l/min - CEN-ARPAV; b: PEM-4 l/min - CEN-ARPAV) contro la loro media

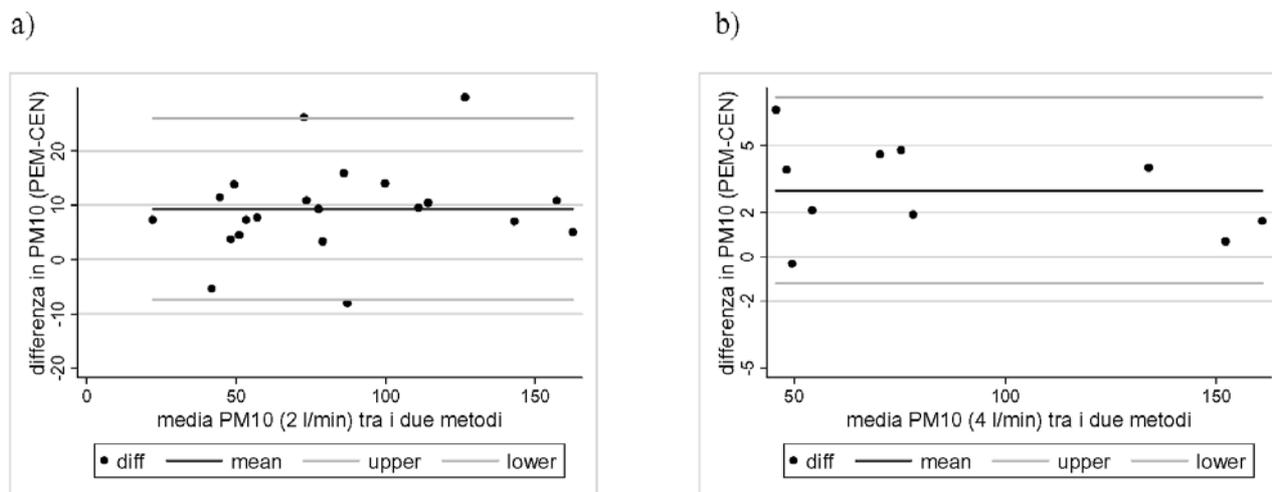


Figura 4. Differenze tra i due metodi di prelievo per il PM₁₀ (a: PEM-2 l/min - CEN-ARPAV; b: PEM-4 l/min - CEN-ARPAV) contro la loro media

Nella Figura 4a vengono riportati i dati relativi alla raccolta del PM₁₀ con i due diversi sistemi, con PEM funzionante al flusso di 2 l/min. La distorsione tra il campionatore PEM 2 l/min e la testa CEN-ARPAV è $\bar{d}=9.244$ e $s=8.49$. Lo scarto quadratico medio della media è $s/\sqrt{n} = 1.85$ ed il valore corrispondente della t con 20 gradi di libertà è di 2.08. L'intervallo di confidenza al 95% della distorsione va quindi da $+5.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $+13.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($9.24 \pm 2.08 \cdot 1.85$). In questo caso ci aspettiamo che la maggior parte delle differenze si trovino tra -7.4 e $+25.88$, cioè che il PM₁₀ misurato con il PEM 2 l/min può essere $7.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ al di sotto e $25.88 \mu\text{g}/\text{m}^3$ al di sopra del valore ottenuto con la testa CEN-ARPAV.

Nella Figura 4b vengono infine riportati i dati relativi alla raccolta del PM₁₀ con i due diversi sistemi, con PEM funzionante al flusso di 4 l/min. La distorsione tra il campionatore PEM 4 l/min e la testa CEN-ARPAV è $\bar{d}=2.99$ e $s=2.13$. Lo scarto quadratico medio della media è $s/\sqrt{n} = 0.67$ ed il valore corrispondente della t con 9 gradi di libertà è di 2.26. L'intervallo di confidenza al 95% della distorsione va perciò da $+1.48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $+4.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($2.99 \pm 2.26 \cdot 0.67$). In questo caso ci aspettiamo che la maggior parte delle differenze si trovino tra -1.18 e $+7.16$, cioè che il PM₁₀ misurato con il PEM 4 l/min può essere $1.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ al di sotto e $7.16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ al di sopra del valore ottenuto con la testa CEN-ARPAV.

Discussione

I risultati evidenziano come i PEM tendano in genere a sovrastimare lievemente la concentrazione di PM raccolta. L'analisi dei dati secondo Bland e Altman (15) mostra come le maggiori differenze tra i due sistemi siano riscontrabili quando vengono utilizzati i PEM funzionanti al flusso di 2 l/min nel prelievo di entrambe le frazioni granulometriche; differenze minori sono state rilevate nel confronto tra teste CEN-ARPAV e PEM funzionanti a 4 l/min dove, sia per la raccolta del PM_{2,5} che ancora di più per la rac-

colta del PM₁₀, è stato riscontrato un migliore accordo fra i due sistemi di campionamento. Le modeste differenze riscontrate tra i due metodi appaiono peraltro accettabili per entrambi i flussi, se si considera che i campionamenti sono stati effettuati con due sistemi di prelievo diversi e le pesate sono state effettuate presso due laboratori diversi, benché in entrambi i casi con metodiche affidabili.

In conclusione, si ritiene che lo studio di confronto effettuato sia importante per consentire l'utilizzo dei PEM nel monitoraggio dell'esposizione individuale a polveri fini nell'ambito degli studi clinici. I risultati ottenuti hanno evidenziato come il migliore accordo con il sistema di riferimento utilizzato routinariamente per la valutazione dell'inquinamento ambientale a PM venga raggiunto con i PEM funzionanti al flusso di 4 l/min; tuttavia è necessario considerare che, per la valutazione dell'esposizione individuale, è fondamentale utilizzare sistemi di campionamento che siano affidabili per tutto l'arco di tempo in cui dura il monitoraggio, solitamente di 24 ore. In questo caso si ritiene che il flusso di 2 l/min possa garantire una migliore tenuta delle pompe aspiranti e che le differenze registrate tra i due sistemi possano essere accettabili e permettere comunque di orientare un confronto tra i dati di concentrazione di PM ottenuti sui singoli soggetti e i dati regolarmente forniti dalle centraline dell'ARPAV nelle stesse giornate di monitoraggio.

Bibliografia

- 1) Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. Lancet 2002; 360: 1233-1242.
- 2) Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC, Tager I. Air pollution and cardiovascular disease a statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association. Circulation 2004; 109: 2655-2671.
- 3) Englert N. Fine particles and human health-a review of epidemiological studies. Toxicol Lett 2004; 149: 235-242.
- 4) Pope III CA. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health biologic mechanisms and who's at risk? Environ Health Perspect 2000; 108: 713-723.

- 5) Ozkanyak H, Xue J, Spengler J, Wallace L, Pellizzari E, Jenkins P. Personal exposure to airborne particles and metals: results from the particle TEAM study in Riverside, California. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 1996; 6: 57-58.
- 6) Ebelst ST, Petkau AJ, Vedal S, Fisher TV, Brauer MJ. Exposure of chronic obstructive pulmonary disease patients to particulate matter: relationships between personal and ambient air concentrations. *Air Waste Manage Assoc* 2000; 50: 1081-1094.
- 7) Clayton CA, Perrit RL, Pellizzari ED, Thomas KW, Whitmore RW. Particle total exposure assessment methodology (PTEAM) study: distributions of aerosol and elemental concentrations in personal, indoor, and outdoor air samples in a southern california community. *J Exposure Anal Environ Epidemiol* 1993; 3: 227-250.
- 8) Wallace L. Indoor particles: a review. *J Air Waste Manage Assoc* 1996; 46: 98-126.
- 9) Monn C, Fucks A, Högger D, et al. Particulate matter less than 10 μm (PM_{10}) and fine particles less than 2.5 μm ($\text{PM}_{2.5}$): relationships between indoor, outdoor and personal concentrations. *Sci Tot Environ* 1997; 208: 15-21.
- 10) Janssen NAH, Hoek G, Brunekreef B, Harssema H, Mensink I, Zuidhof A. Personal sampling of particles in adults: relation among personal, indoor, and outdoor air concentrations. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 537-547.
- 11) Abt E, Suh H, Allen G, Koutrakis P. Characterization of indoor particle sources: a study conducted in the metropolitan Boston area. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 35-44.
- 12) Monn C. Exposure assessment of air pollutants: a review on spatial heterogeneity and indoor/outdoor/personal exposure to suspended particulate matter, nitrogen dioxide and ozone. *Atmosph Environ* 2001; 35: 1-32.
- 13) Robinson J, Nelson WC. National human activity pattern survey data base. Research Triangle, Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, 1998.
- 14) Decreto Ministeriale n° 60 del 02/04/2002. Recepimento della direttiva 1999/30/CE del Consiglio del 22 aprile 1999 concernente i valori limite di qualità dell'aria ambiente per il biossido di zolfo, il biossido di azoto, gli ossidi di azoto, le particelle e il piombo e della direttiva 2000/69/CE relativa ai valori limite di qualità dell'aria ambiente per il benzene ed il monossido di carbonio.
- 15) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476): 307-310.

Richiesta estratti: Scapellato Maria Luisa, Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova, Via Giustiniani 2, 35128, Padova, tel. + 39 049 8211369, fax +39 049 8212542, e-mail marialuisa.scapellato@unipd.it

L. Tobia¹, A. Paoletti¹, M. Santostefano¹, A. Casilli¹, P. Carducci², A. Colangeli², A. Lupi¹, R. Martinelli³

Disturbi respiratori del sonno e medicina del lavoro: considerazioni su 20 casi clinici

¹ Cattedra e Scuola di Specializzazione di Medicina del Lavoro, Università di L'Aquila

² ASL 04 L'Aquila, Divisione di Pneumologia

³ ASL 04, L'Aquila, Servizio Medico Competente

RIASSUNTO

Nel corso dell'anno 2004 è stato somministrato un questionario con inclusa la Scala Epworth (ES) a 120 individui inviati presso il centro di studi di disturbi del sonno; di essi 20 soggetti, selezionati per punteggio elevato (ES >14), tutti di sesso maschile, sono stati sottoposti a polisomnografia. I pazienti, tutti in età lavorativa, erano rappresentati da turnisti (3 soggetti, 15%), autisti di mezzi pesanti (9 soggetti, 45%), 17 (85%) operai (di cui 5 edili) e 3 (15%) impiegati. La polisomnografia ha permesso di porre diagnosi di OSAHS (Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome) moderata-severa in tutti i casi esaminati (nel 40% dei casi moderata, nel 60% severa). La terapia con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ha portato ad un netto miglioramento della sintomatologia, già a partire dal primo mese. La consulenza del Medico del Lavoro, inserita nell'equipe multidisciplinare del Centro di Disturbi del Sonno, è risultata utile ad indirizzare l'operato del Collega Medico Competente, specie per le mansioni che richiedano un elevato stato di vigilanza (turnisti ed autisti). Il giudizio di idoneità per lavori ad alto rischio (in solitudine, compiuti in altezza o con guida di mezzi pesanti) non può prescindere dalla considerazione di questa patologia che spesso si associa ad altri fattori di rischio (obesità, ipertensione, diabete) ad essa correlati, i quali compromettono sia l'idoneità specifica che la tutela della salute di terzi.

Parole chiave: OSAHS, lavoro, idoneità.

ABSTRACT

[Breathing sleep disturbances and occupational medicine: study of 20 clinical cases]

During 2004, in the Center for Sleep Disorders, a questionnaire including Epworth sleepiness scale (ES) was administered to 120 subjects; 20 male subjects of this group with elevated score (ES >14) were selected and submitted to polysomnography. Subjects, all in working age, were represented by 3 (15%) shift-workers, 9 (45%) drivers, 17 (85%) industrial workers (among those 5 building workers) and 3 (15%) employers. By polysomnography, moderate/severe OSAHS was diagnosed in all subjects (40% moderate, 60% severe). CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) therapy led to an improvement of clinical symptoms since the first month. Counselling of Occupational Medicine Physician with the Center for Sleep Disorders, was useful to direct the action of Competent Doctor, especially for jobs requiring high vigilance (drivers or shift-worker). The pass certificate for jobs with an high risk (alone, in high places, heavy means drivers) cannot avoid to evaluate this pathology, that is often associated to other related risk factors (obesity, hypertension, diabetes), because it compromises both the specific suitability and the protection of common health and safety.

Key words: work, OSAHS, ability.

Introduzione

I disturbi respiratori del sonno sono costituiti da un gruppo di sindromi cliniche che, nei paesi del mondo occidentale, affliggono circa il 4% degli uomini ed il 2% delle donne in età lavorativa. Le sindromi più frequenti sono rappresentate dall'apnea ostruttiva e dal russamento (OSAHS) (1). Diversi fattori di rischio sono stati chiamati in causa: sesso maschile, età maggiore di 40 anni, obesità, diabete mellito, alterazioni cranio-facciali con riduzione del calibro delle vie respiratorie, ipotiroidismo, abuso di alcool, abitudine al fumo di sigaretta, farmaci (benzodiazepine e β -bloccanti), fattori di predisposizione genetica ed esposizione lavorativa a solventi (2). La triade sintomatologica patognomonica comprende: un'eccessiva sonnolenza durante il giorno, russamento abituale ed episodi di apnea rilevati obiettivamente durante il sonno. Altri sintomi di presentazione sono dati dall'emigrania mattutina, dal sonno agitato, dalla nicturia, dalla perdita della memoria a breve termine, dalla sensazione di spossatezza dopo un numero sufficiente di ore di sonno (7 - 8 ore), da disfunzioni erettili nei soggetti di sesso maschile e da un abbassamento del tono dell'umore (13). L'insieme dei sintomi descritti rappresenta un importante fattore di rischio infortunistico sul lavoro, soprattutto per quei soggetti ai quali è richiesto un elevato livello di attenzione e di prontezza di riflessi. La sonnolenza ed il calo dell'attenzione sono causa di incidenti specie in caso di lavoro ripetitivo e/o monotono o di attività con leggero impegno cardiovascolare o in caso di guida di autoveicoli su percorsi di lunga durata e rettilinei (3,4). Le attività maggiormente a rischio sono: a) guida di mezzi di trasporto, b) attività di controllori di traffico aereo e navale/impianti di trasporto, c) impianti industriali (controllo macchine, linee di montaggio); d) controllo della pubblica sicurezza (forze armate, metronotte), e) attività con esposizione a solventi organici, f) lavori in altezza, g) lavori eseguiti in solitudine. La diagnosi è fondata sulla polisomnografia, una metodica che permette di valutare la presenza di episodi di apnea e/o ipopnea e di ottenere un indice AHI (Apnea/Hypopnea Index), che corrisponde al numero degli eventi apnoici nell'intervallo di un'ora, utilizzata sia in fase diagnostica che in fase di outcome del trattamento terapeutico (6-9).

La terapia si basa, a seconda dei casi, su modificazioni dello stile di vita, uso di dispositivi orali, terapia ventilatoria, interventi chirurgici, terapie farmacologiche con stimolanti del sistema nervoso centrale, etc. (11-13).

Materiali e metodi

Nel corso dell'anno 2004, presso la ASL 04 di L'Aquila, è stato somministrato un questionario comprendente la Scala Epworth a 120 individui, inviati presso il Centro Studi dei Disturbi del Sonno per sospetta sindrome delle apnee ostruttive (OSAHS). Il questionario, oltre a dati generali ed individuali, valutava la tendenza all'addormentamento in diverse situazioni del quotidiano.

Sono stati selezionati 20 soggetti, sottoposti a polisomnografia, indagine strumentale che comprende la registrazione continua durante il sonno dell'attività elettrica cerebrale (elettroencefalogramma), muscolare (elettromiografia), la valutazione dei movimenti oculari (elettrooculografia), la determinazione del flusso aereo oro-nasale, dei movimenti respiratori toraco-addominali e della saturazione arteriosa di ossigeno (ossimetria). Lo strumento utilizzato è stato il modello Embletta X 10 system della Flaga, firmware 7, programma computerizzato Somnologica. È stata fatta la valutazione del recupero funzionale degli indici polisomnografici dopo C-PAP, utilizzando il test del t di Student per la valutazione di variabili continue, con test significativo per $p < 0,01$.

La popolazione oggetto dello studio era composta da individui di sesso maschile di età media di $52,55 \pm 4,5$ anni, BMI medio $32,5 \pm 1,0$, (obesità medio-grave), tutti fumatori o ex fumatori; 9 (45%) di essi erano affetti da ipertensione arteriosa, 2 (10%) da diabete mellito NID, 4 (20%) da bronchite cronica. 3 (15%) dei pazienti esaminati effettuavano turnazioni notturne, 17 (85%) effettuavano un turno giornaliero tra cui 5 (25%) soggetti erano operai edili, 3 (15%) impiegati, 9 (45%) autisti di mezzi pesanti.

Risultati

I soggetti presentavano tutti i fattori di rischio correlati alla Sindrome delle Apnee Ostruttive (obesità, fumo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemie etc.); la polisomnografia ha confermato la diagnosi di OSAHS nella totalità dei pazienti con elevato indice AHI (OSAHS moderata 8 casi (40%) e severa, 12 casi (60%), i quali sono stati avviati a terapia con C-PAP e terapia dietetica, con successivo miglioramento della sintomatologia e dei dati polisomnografici, già a partire da due settimane successive all'inizio della terapia (tutti i casi esaminati, mostravano già a partire da 1 mese dall'inizio della terapia con C-PAP, un indice apnea/ipopnea < 10 , Figura 1, $t = 8,01$, $p < 0,001$). La consulenza clinica del Medico del Lavoro (attestata nel certificato di dimissione dei pazienti) è servita ad indirizzare l'operato del Collega Medico Competente, soprattutto nel caso dei turnisti e degli autisti. Infatti, si è proceduto consigliando nei casi a maggiore gravità, inizialmente un'indoneità temporanea di circa 30 gg, per tutte le mansioni ad elevato rischio infortunistico (guida di automezzi pesanti, lavori in altezza, lavoro in solitudine), con revisione del giudizio mediante periodici ricontrolli nei mesi successivi previa indagine polisomnografica.

La consulenza clinica del Medico del Lavoro (attestata nel certificato di dimissione dei pazienti) è servita ad indirizzare l'operato del Collega Medico Competente, soprattutto nel caso dei turnisti e degli autisti. Infatti, si è proceduto consigliando nei casi a maggiore gravità, inizialmente un'indoneità temporanea di circa 30 gg, per tutte le mansioni ad elevato rischio infortunistico (guida di automezzi pesanti, lavori in altezza, lavoro in solitudine), con revisione del giudizio mediante periodici ricontrolli nei mesi successivi previa indagine polisomnografica.

Discussione e Conclusioni

La sonnolenza diurna è una condizione frequente nei soggetti affetti da OSAHS e ne compromette lo stato di vigilanza; essa è un elemento importante nell'ambito della Medicina del lavoro ai fini dell'attribuzione dell'indoneità lavorativa, specie per i soggetti che lavorano in solitudine, o che effettuano compiti lavorativi in altezza e per i guidatori di mezzi pesanti o per gli autisti di linea. È compito del Medico Competente individuare i lavoratori a rischio, includendo nell'anamnesi personale i quesiti volti ad evidenziare la presenza di disturbi del sonno. Se l'esame polisomnografico conferma il sospetto diagnostico, il paziente verrà sottoposto a terapia e seguito nel tempo, allo scopo di recuperare sia l'indoneità lavorativa alla mansione specifica che la qualità di vita. Viene quindi rivolta una proposta di coordinamento con l'equipe del centro dei disturbi del sonno, la medicina del lavoro e il centro di prevenzione delle malattie respiratorie, al fine di verificare nel tempo il miglioramento della sintomatologia, l'efficacia della terapia e la compliance del paziente (Figura 2).

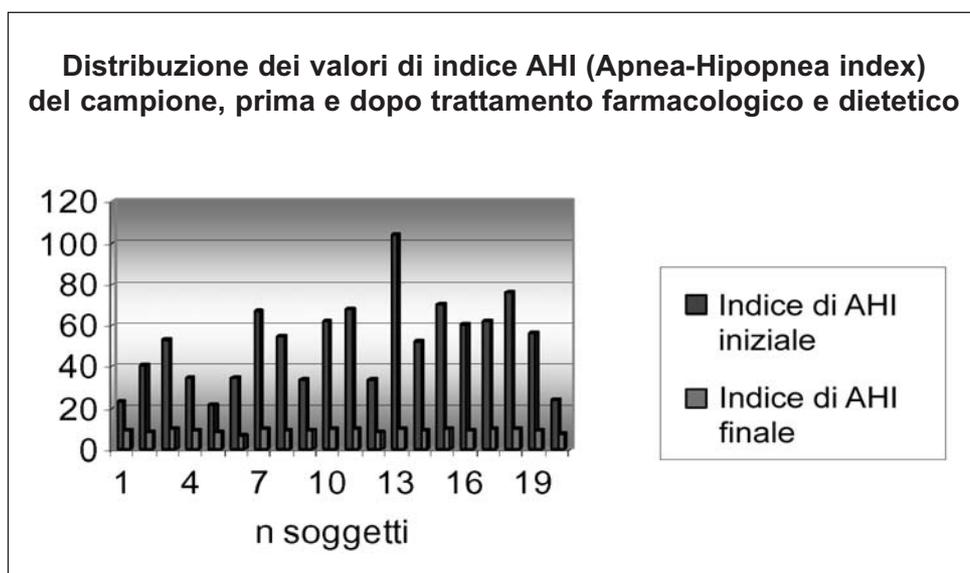


Figura 1. Risultati dell'esame polisomnografico nel campione di soggetti studiato

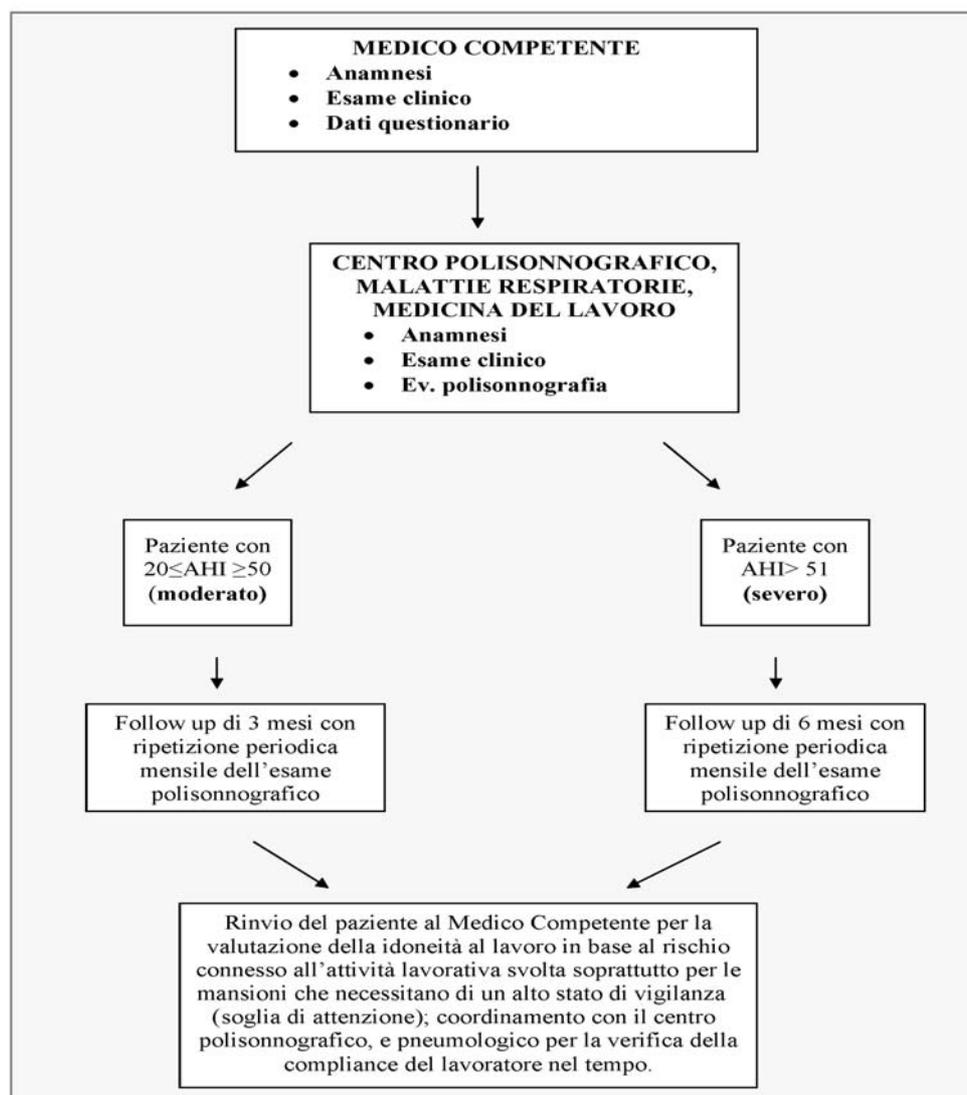


Figura 2. Protocollo di follow up in lavoratori a rischio moderato o severo affetti da OSAHS

Bibliografia

- 1) Rosso GL, Barbarico N, Lupi S, Candura SM. Disturbi respiratori del sonno e medicina del lavoro: considerazioni su tre casi clinici. G Ital Med Lav Erg 2004; 26: 1-6.
- 2) Aiolfi S, Aliani M, Cinti C, Vanessa PA, Neri M, Insalaco G. Sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS). Aspetti diagnostici, terapeutici ed educazionali. Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio. 2001; 16: 191-211.
- 3) Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2031-2035.
- 4) Orth M, Leidag M, Kotterba S, Widing W, de Zeeuw J, Walther JW, Duchna WH, Schafer D, Schlafke ME, Malin JP, Schultze-Werninghaus G, Rasche K. Estimation of accident risk in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) by driving simulation. Pneumologie 2002; 56: 13-18.
- 5) Linee guida di Procedura Diagnostica nella sindrome delle apnee ostruttive nel Sonno dell'Adulto: Commissione Paritetica Associazione Italiana Medicina del Sonno (AIMS) e Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO).
- 6) Toshihki S, Akitaniguchi A, Ryujiro S e al. Falling asleep while driving and automobile accidents among patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2002; 56: 333-334.
- 7) Petiao C, Krieger J. Somnolence diurne pathologique. Unité de pathologie du sommeil, clinique neurologique, hopitaux universitaires, 67091 Strasbourg cedex, France. Rev Med Interne 1997; 18: 210-8.
- 8) Kenneth Berger I, Ayappa I, Chaturvedi A, Marfatia A, Barry Sorkin I, Rapoport DM et al. Obesity Hypoventilation Syndrome as a Spectrum of Respiratory Disturbances During Sleep. Chest 2001; 120: 1231-1238.
- 9) Rogers A, Holmes S, Spencer M. The effect of shiftwork on driving to and from work. J Human Ergol 2001; 30: 131-136.
- 10) Heslegrave RJ, Rhodes W, Gil W. A prospective study examining the changes to worker health and safety after changing to 12 hour shifts. Shiftwork International Newsletter 1999; 16 (2): 77.
- 11) Rogers AS, Spencer MB, Stone BM. Sleep patterns of air traffic controllers: the impact of night shift and early starts. Proceeding of the II European Symposium of Ergonomics. Working Time, Changes in Work and New Challenges 1998; 7: 85-91.
- 12) Collop NA. Scoring variability between polysomnography technologists from different sleep laboratories. Medicine 2002; 3: 43-47.
- 13) Redline S, Tishler V. The genetic of sleep apnea. Sleep Medicine Reviews 2000; 4: 583-602.

S. Quintavalle¹, L. Mazzetti¹, E. Zeni¹, N. Lo Cascio¹, S. Leprotti², L. Ballerin³, A. Potena³, C.E. Mapp¹,
E. De Rosa¹, P. Boschetto¹

Esposizione professionale ad agenti irritanti e sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Igiene e Medicina del Lavoro, Università di Ferrara

² Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Anestesiologiche e Radiologiche, Sezione di Diagnostica e Terapia Radiologica, Università di Ferrara

³ Unità Operativa di Pneumologia, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

RIASSUNTO

L'esposizione professionale ad irritanti respiratori è uno dei principali fattori di rischio, insieme al fumo di sigaretta, per lo sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malattia caratterizzata da ostruzione delle piccole vie aeree e distruzione del parenchima polmonare: enfisema.

Nel nostro studio abbiamo analizzato 2 gruppi di soggetti esposti e non esposti professionalmente ad irritanti respiratori per valutare un'eventuale associazione tra esposizione professionale e sviluppo di BPCO. I soggetti hanno eseguito tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione con "density-mask" del torace per la quantificazione della componente enfisematosa, prove di funzionalità respiratoria, induzione dell'espettorato con conta cellulare e misura della proteasi, metalloproteasi (MMP)-9, e del suo inibitore tissutale, TIMP-1.

I soggetti esposti professionalmente ad irritanti respiratori presentavano un aumento significativo del volume residuo, della capacità funzionale residua, delle cellule infiammatorie totali e della percentuale di neutrofili nell'espettorato indotto. Non sono invece emerse differenze significative per le concentrazioni di MMP-9, TIMP-1 e MMP-9/TIMP-1 nell'espettorato indotto.

In conclusione, l'espettorato indotto potrebbe essere un test utile, non invasivo, nel monitoraggio dei soggetti esposti professionalmente ad irritanti respiratori.

Parole chiave: irritanti respiratori, broncopneumopatia cronica ostruttiva, espettorato.

ABSTRACT

[Occupational exposure to respiratory irritants and chronic obstructive pulmonary disease]

Cigarette smoking and occupational exposure to respiratory irritants are the major risk factors for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is characterized by small-airway obstruction and destruction of pulmonary parenchyma: emphysema.

We studied two groups of subjects: one exposed and the other one not-exposed to respiratory irritants, to investigate the relationship, if any, between occupational exposure and COPD. Subjects underwent high-resolution computed tomography-density mask of the chest to quantify pulmonary emphysema, pulmonary function tests, sputum induction and analysis for cell counts and measurements of metalloproteinase (MMP)-9 and its tissue inhibitor TIMP-1.

Subjects with occupational exposure to respiratory irritants had higher residual volume and functional residual capacity, higher total inflammatory cells and neutrophils in induced sputum. By contrast, sputum levels of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratio did not differ between the 2 groups.

We conclude that sputum induction and analysis could be a useful and non-invasive tool to study and follow subjects with occupational exposure to respiratory irritants.

Key words: respiratory irritants, chronic obstructive pulmonary disease, sputum.

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta attualmente la IV causa di morte nel mondo. Si tratta di una patologia caratterizzata da una progressiva diminuzione del flusso aereo, non completamente reversibile (1).

La BPCO è il risultato di una interazione tra fattori di rischio legati all'ospite (fattori genetici come il deficit di alpha-1 antitripsina) e fattori ambientali. I principali fattori di rischio ambientali sono: fumo di sigaretta, esposizione professionale a vapori, irritanti, fumi, polveri ed inquinamento sia domestico che atmosferico (1, 2). I principali settori occupazionali a rischio per lo sviluppo di BPCO sono quello agricolo, estrattivo, edile, tessile, del legno, della carta, chimico, metallurgico ed alimentare (3-5).

La BPCO è caratterizzata da un'anomala risposta infiammatoria delle piccole vie aeree e dalla distruzione del parenchima polmonare (enfisema); tali componenti possono essere presenti contemporaneamente nello stesso individuo anche se in misura variabile.

Secondo l'ipotesi "elastasi/anti-elastasi", l'eccessiva distruzione del parenchima polmonare, che caratterizza l'enfisema, è dovuta ad uno squilibrio tra gli enzimi "distruuttivi" ed i loro inibitori. Tra i primi, MMP-9 (metalloproteasi-9), prodotta prevalentemente dai macrofagi, ma anche dai neutrofili, sembra svolgere un ruolo importante (6).

I macrofagi sono i responsabili inoltre del rilascio dell'inibitore tissutale di MMP-9 (TIMP-1).

Lo scopo del nostro studio è stato quello di analizzare due gruppi di soggetti, esposti e non esposti a fattori di rischio occupazionale per BPCO, per valutare la presenza di un'eventuale associazione tra esposizione professionale e sviluppo della malattia. Successivamente abbiamo definito l'entità dell'enfisema mediante la tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione con "density-mask" (7, 8). Abbiamo valutato la componente cellulare dell'espettorato ed infine abbiamo correlato l'esposizione professionale con i parametri densitometrici della TC, i dati della funzionalità respiratoria, le conte cellulari dell'espettorato, MMP-9 e TIMP-1 nell'espettorato.

Materiali e Metodi

Abbiamo studiato due gruppi di soggetti: un gruppo (n = 24) considerato a rischio professionale per BPCO ed un gruppo (n = 19) non a rischio.

I soggetti sono stati sottoposti ad anamnesi lavorativa, visita medica, TC ad alta risoluzione con "density-mask", prove di funzionalità respiratoria con test di reversibilità al broncodilatatore e misura della costante di diffusione polmonare del monossido di carbonio, esame citologico dell'espettorato indotto, valutazione nello sputo con metodo ELISA e zimografia dei livelli di MMP-9 e TIMP-1. I parametri utilizzati per la valutazione dell'entità dell'enfisema sono stati la percentuale di area di enfisema sull'area polmonare totale (A'/A) $\geq 15\%$ e la densità polmonare media (MLD) (8).

Risultati

Le caratteristiche dei soggetti studiati sono riportate nella Tabella I.

Dei 24 soggetti a rischio occupazionale, 19 erano affetti da BPCO di cui 2 fumatori, 16 ex-fumatori (31,19 \pm 6,36 pack-years) e 1 non fumatore, mentre i rimanenti 5 erano sani e non avevano mai fumato. Le principali occupazioni riscontrate erano nel settore agricolo, chimico e dei trasporti.

Dei 19 soggetti non a rischio occupazionale, 10 erano ex-fumatori (21,52 \pm 6,52 pack-years) affetti da BPCO e 9 erano sani e non fumatori. Tra i due gruppi non è emersa alcuna differenza significativa per il numero di pack-years e per la storia di bronchite cronica, 5 su 24 degli esposti e 2 su 19 dei non esposti riferivano sintomi di bronchite cronica.

Il numero di soggetti con enfisema alla TC non era significativamente diverso nei due gruppi, 8 su 24 degli esposti e 5 su 19 dei non esposti erano enfisematosi.

Il volume residuo (% del predetto) dei soggetti a rischio è risultato significativamente maggiore ($p < 0,05$) rispetto a quello del gruppo non a rischio, così come la capacità funzionale residua (% del predetto: $p < 0,05$), il numero di cellule totali ($p < 0,05$) e la percentuale dei neutrofili ($p < 0,01$) nell'espettorato indotto (Tabella II). La costante di diffusione del monossido di carbonio era invece significativamente inferiore ($p < 0,05$) rispetto a quella del gruppo non a rischio, così come la percentuale dei macrofagi ($p < 0,01$) e dei linfociti ($p < 0,05$) nello sputo (Tabella II).

MMP-9, TIMP-1 e MMP-9/TIMP-1 non sono risultati significativamente diversi tra i due gruppi, né come quantità totale, né come grado di attività.

Discussione

Dal nostro studio emerge che i soggetti affetti da BPCO nei due gruppi erano quasi tutti fumatori o ex-fumatori, infatti solo un paziente del gruppo degli esposti è risul-

Tabella I. Caratteristiche dei soggetti

	Soggetti a rischio occupazionale per BPCO (n = 24)	Soggetti non a rischio occupazionale per BPCO (n = 19)
Età, anni	69 \pm 2	70 \pm 2
Sesso, M/F	20 / 4	15 / 4
Pack-years	31,19 \pm 6,36	21,52 \pm 6,52
VEMS, % predetto	54,96 \pm 6,49	75,47 \pm 9,11
VEMS/CVF, %	51,92 \pm 3,59	61,54 \pm 4,42
CFR, % predetto	117,08 \pm 3,06*	96,15 \pm 8,14
K _{CO} , % predetto	48,96 \pm 4,05*	62,33 \pm 5,34
VR, % predetto	132,04 \pm 6,4*	105,00 \pm 7,87

Legenda:

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; M/F, maschio/femmina; VEMS, volume di flusso espiratorio massimo nel primo secondo; VEMS/CVF, volume di flusso espiratorio massimo nel primo secondo/capacità vitale forzata; CFR, capacità funzionale residua; K_{CO}, costante di diffusione del monossido di carbonio; VR, volume residuo.

I dati sono espressi come medie \pm ES.

* $p < 0,05$ (t test per dati non appaiati).

Tabella II. Caratteristiche cellulari dell'espettorato indotto

	Soggetti a rischio occupazionale per BPCO (n = 19)	Soggetti non a rischio occupazionale per BPCO (n = 15)
Cellule totali non squamose, x 10 ³ /mg	22,81 (15,13-32,53)*	15,34 (12,14-18,11)
Macrofagi, %	9,3 (6,25-15)#	32 (11,25-45,75)
Neutrofili, %	88,9 (78,25-92,5)#	61 (44,75-82,7)
Eosinofili, %	1 (0,5-5,9)	1 (0-4,25)
Linfociti, %	0 (0-0,45)*	0,5 (0-1)

I dati sono espressi come mediana (interquartili).

* $p < 0,05$ (Mann Whitney U-test).

$p < 0,01$ (Mann Whitney U-test).

tato malato e non fumatore. Tale dato conferma come il fumo di sigaretta sia il principale fattore di rischio della broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Per quanto riguarda le attività lavorative a rischio per lo sviluppo di BPCO, la più frequente è risultata quella agricola (37,5%) a cui segue quella del settore chimico (11,6%) e dei trasporti (9,3%). Questi dati sono in accordo con quanto riportato in letteratura (3-5).

Abbiamo inoltre constatato che l'esposizione professionale ad irritanti respiratori non condiziona la presenza e l'entità della componente enfisematosa e tale informazione è confermata anche dal fatto che tra i due gruppi del nostro studio non sono emerse differenze significative né dei valori di MMP-9, TIMP-1 né del loro rapporto (MMP-9/TIMP-1) nell'espettorato indotto. Tuttavia, dai nostri risultati emerge che l'esposizione professionale ad irritanti respiratori induce un aumento del volume residuo e della capacità funzionale residua ed un aumento delle cellule infiammatorie totali e dei neutrofili nell'espettorato indotto.

Conclusioni

Potrebbe essere utile introdurre nel monitoraggio degli esposti ad irritanti respiratori un test non invasivo e poco costoso come l'espettorato indotto.

Bibliografia

- 1) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.
- 2) Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269-280.
- 3) Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Crit Care Med* 2003; 167: 787-797.
- 4) Zock JP, Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Burney P, Antó JM, and the ECRHS study group. Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults. *Am J Crit Care Med* 2001; 163: 1572-1577.
- 5) Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, Katz PP, Blanc PD. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 462-469.
- 6) Russell REK, Thorley A, Culpitt SV, Dodd S, Donnelly LE, Demattos C, Fitzgerald M, Barnes PJ. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L867-L873.
- 7) Baldi S, Miniati M, Bellina CR, Battolla L, Catapano G, Begliomini E, Giuntini D, Giuntini C. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 2001; 164: 585-589.
- 8) Genevois PA, Scillia P, de Maertelaer V, Michils A, De Vuyst P, Yernault JC. The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. *AJR* 1996; 167: 1169-1173.

Richiesta estratti: Dott.ssa Piera Boschetto, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Igiene e Medicina del Lavoro, via Fossato di Mortara 64/b, 44100 Ferrara, tel. 0532/291565-1561, fax 0532/205066, e-mail bsp@unife.it

G. Costa, S. Sartori

“Flessibilità” degli orari di lavoro e salute: per una ergonomia degli orari di lavoro

Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona

RIASSUNTO

La ricerca di modi e metodi volti ad aumentare la “flessibilità” degli orari di lavoro comprende diversi tipi di interventi che dipendono da scelte politiche e di organizzazione del lavoro, in ragione di interessi riguardanti l’impresa, l’individuo e la collettività. Il problema che si pone è quello di verificare se ciò abbia o meno interferenze con la salute degli operatori. Sulla base dei dati raccolti nell’ultima indagine sulle condizioni di lavoro in Europa (EURF 2000), emerge come i lavoratori occupati in tipologie di orario diverse dal tradizionale lavoro giornaliero sono la stragrande maggioranza, e che forme organizzative in cui è consentita una maggiore flessibilità degli orari, in termini di maggiore autonomia decisionale della persona, si associano a migliori livelli di salute e benessere.

Parole chiave: orari di lavoro, flessibilità, variabilità, salute.

ABSTRACT

[Flexibility of working hours and health: towards ergonomics of working time]

The search for ways and methods able to increase the “flexibility” of working hours deal with several forms of intervention that depend on political choices and work management, according to specific interests and needs of the companies, the individual worker and the whole society. The main problem on the carpet is to evaluate whether that interferes with worker’s health and well-being. According to the data of the last European Survey on Working Conditions (EURF 2000), it appears the workers engaged in working hours different from the traditional daywork are nowadays the vast majority of the population; moreover, organisational forms which allow more flexibility, that is more autonomy, in working time arrangement are associate to better health and well-being.

Key words: working hours, flexibility, variability, health.

Introduzione

Nell’odierna “Società delle 24 ore” il tempo è diventato la principale dimensione caratterizzante le attività umane, essendo una componente strategica dell’organizzazione del lavoro attraverso la quale vengono declinate le diverse modalità di rapporto occupazionale: tempo pieno, part-time, lavoro a turni, lavoro notturno, settimana compressa, banca delle ore, orari variabili, orari flessibili, orari irregolari, ecc.

Tutto ciò è idealmente e dovrebbe essere concretamente orientato ad aumentare le possibilità e le capacità di lavoro sia dell’individuo che dell’impresa; il problema che si pone è quello di verificare se ciò abbia o meno interferenze con la salute degli operatori. Gli orari di lavoro “flessibili” appaiono oggi una strategia in grado di dare effetti positivi in tal senso, ma occorre premettere che attualmente, a parte il lavoro notturno (1), abbiamo scarse conoscenze circa il loro impatto sulla salute e il benessere delle persone.

Innanzitutto è opportuno chiarire cosa si intenda per “flessibilità”, parola o concetto che attualmente appare avere diversi significati in relazione alle diverse condizioni, prospettive e modelli operativi si vogliono considerare. Come opportunamente sottolineato in una recente rassegna (2), la “flessibilità del lavoro emerge come un concetto eterogeneo che comprende aspetti di tipo quantitativo e qualitativo, nonché di ordine interno ed esterno all’impresa, con tutte le loro possibili combinazioni”. Si può pertanto avere una “flessibilità” di tipo “numerico” (contratti a tempo determinato o indeterminato, lavoro a domanda), “geografico” (delocalizzazioni, telelavoro), “funzionale” (arricchimento delle mansioni, lavoro di gruppo o a progetto) e “temporale” (*part-time*, straordinario, lavoro a turni).

La ricerca di modi e metodi volti ad aumentare la “flessibilità” degli orari di lavoro comprende quindi diversi tipi di interventi che si possono articolare sia nel breve che nel lungo periodo in relazione alle diverse scale temporali prese a riferimento. In pratica essi possono riferirsi a: a) aumento degli orari di lavoro con corrispettivo aumento della retribuzione (ad es. lavoro straordinario, pensionamento posticipato); b) modulazioni dello stesso numero di ore lavorate (ad es. lavoro turni, orari di inizio e fine lavoro variabili, banca delle ore); c) riduzione dell’orario di la-

voro a parità di retribuzione (lavoro nella *week-end*, pre-pensionamento); d) riduzione dell'orario di lavoro con riduzione di retribuzione (*part-time*, *job sharing*); e) riduzione di orario con trasferimento dei costi alla Comunità (ad es. contratti di solidarietà).

Le modalità di attuazione dipendono dai fattori prevalenti che di volta in volta influenzano le scelte politiche e di organizzazione del lavoro, in ragione di interessi riguardanti l'impresa, l'individuo e la collettività.

Nel breve periodo gli orari di lavoro possono essere "flessibilizzati" in termini di aumento e/o diminuzione e/o posizionamento delle ore di lavoro giornaliero o settimanale sia per far fronte a variazioni temporali della domanda di beni e servizi, sia per ridurre i costi di produzione. Nel lungo periodo tali interventi sono maggiormente condizionati da pianificazioni produttive e sociali, così come da adattamenti e aggiustamenti tra condizioni di vita e di lavoro.

Il crescente interesse verso la flessibilità di carattere "temporale" è quindi in relazione sia a politiche economiche e occupazionali, sia ad un progressivo spostamento dell'interesse dagli aspetti quantitativi a quelli qualitativi del rapporto tra lavoro e vita sociale. Ci sono pertanto diversi punti di vista nei riguardi della "flessibilità", soprattutto tra datori di lavoro e lavoratori. I primi sono maggiormente orientati ad interpretarla in termini di pronto adattamento dei sistemi di produzione alla variabilità della domanda di mercato e alle innovazioni tecnologiche e organizzative messe in atto ("Flessibilità orientata all'impresa"); mentre i secondi sono maggiormente propensi a considerarla un importante strumento di miglioramento delle loro condizioni di vita e di lavoro, in grado di attenuare le costrizioni del lavoro e migliorare la qualità dell'impiego ("Flessibilità orientata alla persona"). In altri termini l'impresa moderna è sempre più preoccupata di rispondere prontamente alla domanda di mercato, che richiede una estensione delle ore produttive e un loro continuo aggiustamento alle più o meno periodiche fluttuazioni della domanda. D'altra parte, i lavoratori stanno ponendo sempre più attenzione ad un rapporto più bilanciato e armonico tra lavoro e vita privata, tenendo anche conto sia delle peculiarità di gruppi e individui diversi (ad es. lavoratori anziani, disabili, donne con carichi familiari, bisogni culturali e di formazione professionale) che delle interazioni sociali (uso del tempo libero, coinvolgimento nel sociale). Anche la Società è interessata a tale flessibilità in quanto ne possono derivare molti vantaggi in termini di attività sociali ed erogazione/fruizione di servizi.

L'obiettivo di aumentare la produzione di beni e servizi attraverso una maggiore flessibilità è presente a tutti; le difficoltà stanno nel trovare un giusto equilibrio tra i vari interessi in gioco, e nell'evitare i possibili svantaggi che ne possono derivare, sia per l'impresa (ad es. competizione distorta) che per l'individuo (ad es. lavoro precario). La ricerca di un ragionevole compromesso tra le diverse esigenze pone il problema del grado di discrezione e di autonomia che possono o devono avere entrambe le parti. Ciò è il frutto di un'attenta ed intelligente opera di mediazione che deve portare ad un giusto rapporto costi/benefici per entrambi.

Il lavoro a turni, ad esempio, mette l'impresa in grado di variare e incrementare la produzione, così come la Società di estendere l'erogazione dei servizi, ma può causare serie interferenze con la salute e il benessere dei lavoratori, con conseguenti aggravii di tipo economico e sociale. È necessario quindi adottare appropriate contromisure sia in termini di organizzazione dei turni, sia in termini di compensazioni di carattere sociale, in grado di attenuare gli effetti sfavorevoli di tale condizione. Effetti simili possono essere attesi anche in relazione ad orari prolungati di lavoro o ad eccessiva irregolarità e imprevedibilità nel rapporto tra tempi di vita e tempi di lavoro.

Soggetti e Metodi

Nell'ambito di un progetto europeo SALTSA sugli orari flessibili (3), si è utilizzato il database dell'ultima indagine sulle Condizioni di Lavoro in Europa effettuata nel 2000 dalla Fondazione Europea di Dublino (4). Essa ha riguardato 21505 soggetti degli allora 15 stati membri della Unione Europea, bilanciati per paese, età, sesso e tipo di impiego: in particolare sono stati inclusi 3595 lavoratori autonomi e 17910 lavoratori dipendenti, 11815 uomini e 9690 donne.

Il questionario era composto di 70 domande relative a settore lavorativo, orari di lavoro, ambiente di lavoro, livello retributivo, fattori di rischio e condizioni di salute.

Si sono in particolare analizzate le domande relative agli orari di lavoro e, in base ad alcune di esse, si sono derivati due indici:

- il primo, denominato "*variabilità*" degli orari, più rispondente alla definizione di "flessibilità orientata all'impresa" ossia maggiormente soggetta a decisione e controllo aziendale, e caratterizzata dal fatto di: a) non lavorare lo stesso numero di ore ogni giorno; b) di non lavorare lo stesso numero di giorni la settimana; c) di non avere orari fissi di inizio e fine turno;
- il secondo, denominato "*flessibilità*", più rispondente alla definizione di "flessibilità orientata all'individuo" e cioè più soggetta alla discrezione e al controllo individuale, e caratterizzata dall'essere in grado di: a) influenzare i propri orari di lavoro; b) prendere pause a propria discrezione; c) essere liberi di scegliere i giorni di riposo e i periodi di ferie.

Tali indici sono stati posti in relazione con i principali disturbi lamentati dai lavoratori intervistati.

L'analisi statistica è stata condotta mediante il software STATA 8.0.

Risultati

L'analisi del campione generale in relazione alle diverse forme di organizzazione degli orari evidenzia come, una volta sottratte le persone che lavorano ad orari "non-standard" (ossia più di 40 ore/sett., più di 10 ore/die, di notte, la Domenica, a turni, a tempo parziale e di Sabato), alla fine solo il 24% dei lavoratori, in particolare il 27% dei dipendenti e l'8% degli autonomi, svolgono attual-

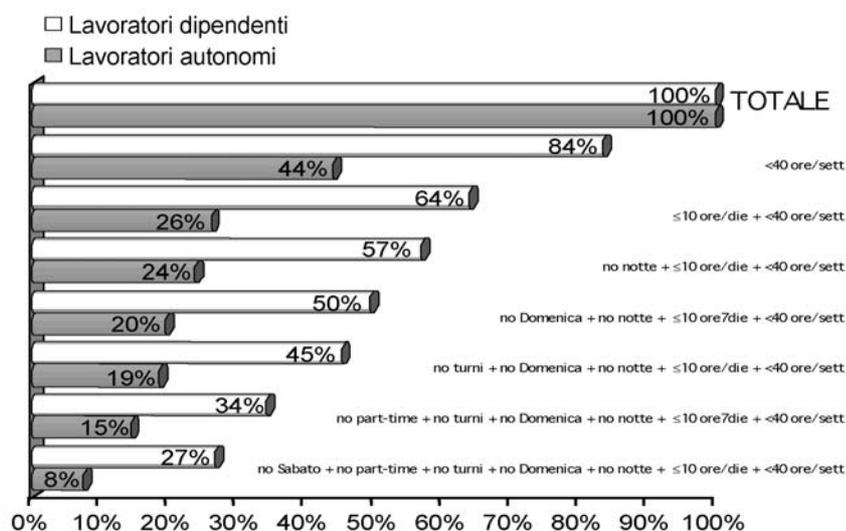


Figura 1. Distribuzione percentuale del campione in relazione alla presenza o meno delle condizioni di orario considerate

mente il loro lavoro nel cosiddetto orario “normale” giornaliero, ossia tra le 07.30-08 del mattino e le 17-18 del pomeriggio, dal Lunedì al Venerdì, e per un massimo di 40 ore settimanali (Figura 1).

La Tabella I riassume la distribuzione del campione in relazioni alle diverse tipologie di orario di lavoro, indicando una notevole variabilità e diversificazione. Emergono chiaramente delle significative differenze tra lavoratori autonomi e lavoratori dipendenti, ove in particolare la maggior par-

te dei primi lavora più di 40 ore settimanali, nel fine settimana, nelle ore serali e notturne. D’altro canto essi riferiscono di avere molto più autonomia nell’organizzazione degli orari di lavoro, che tuttavia risulta del tutto ininfluenza sulla loro vita familiare e sociale.

Anche in riferimento al sesso si notano delle importanti differenze, ove le donne lavorano maggiormente a part-time e meno di notte, mentre denunciano una minore possibilità di influenzare i loro orari di lavoro.

L’Italia, rispetto alla media europea, si caratterizza per una minor percentuale di lavoratori a part-time (10% vs. 16%), con lavoro notturno (14% vs. 18%) o di Domenica (22% vs. 28%), ma per una maggior percentuale di persone che lavorano più di 40 ore settimanali (28% vs. 21%), in turni giornalieri variabili (20% vs. 16%) e di Sabato (61% vs. 51%); mentre è sostanzialmente nella media europea per quanto riguarda le persone che lavorano più di 10 ore al giorno (34%) e nelle ore serali (45%).

Il confronto tra le due forme di “flessibilità degli orari di lavoro”, ossia tra quella più orientata all’individuo, definita “flessibilità”, e quella più orientata all’impresa, definita “variabilità”, mostra come esse abbiano un differente impatto sulle condizioni di salute e di benessere

dei lavoratori intervistati: la prima appare essere associata a migliori condizioni di salute e di benessere (in particolare per quanto riguarda la soddisfazione lavorativa, la fatica e l’integrazione sociale), mentre la seconda appare avere una influenza più negativa (Tabella II).

L’analisi logistica multipla, volta ad indagare la loro interazione con altri fattori personali (età, sesso, condizioni familiari) e organizzative (carico di lavoro fisico e mentale, pressione del tempo, lavoro a turni e notturno, livello professionale) evidenzia come orari rigidi di lavoro si associno in modo significativo a una maggiore prevalenza di disturbi digestivi (OR= 2.1), fatica cronica (OR=1.8), interferenze con la vita familiare e sociale (OR=2.3) e insoddisfazione sul lavoro (OR=2.8), rispetto agli orari flessibili (3).

Un’ulteriore analisi fattoriale ha mostrato che le condizioni in cui si associano una scarsa “flessibilità” e un’elevata “variabilità” degli orari di lavoro sono maggiormente correlate a minori livelli di benessere psico-fisico (in particolare per quanto riguarda i disturbi del sonno, la fatica cronica, lo

Tabella I. Distribuzione % delle diverse forme di orario nei 15 Paesi dell’Unione Europea nel 2000

		Lavoratori autonomi		Lavoratori dipendenti	
		Uomini	Donne	Uomini	Donne
Orario settimanale (ore)	<30	6.9	17.6	6.2	29.0
	30-39	15.7	20.9	36.0	39.2
	40	16.5	15.9	35.3	22.3
	>40	58.5	42.7	22.0	9.1
Più di 10 ore al giorno		63.4	46.5	37.6	20.3
Lavoro notturno		24.8	14.5	23.1	11.7
Lavoro serale		71.0	63.9	47.4	38.5
Lavoro di Sabato		79.4	77.0	47.5	43.7
Lavoro di Domenica		44.8	40.3	26.8	25.4
Lavoro a tempo parziale		7.0	16.0	6.7	33.6
Lavoro a domicilio (non telelavoro)		21.1	25.1	5.1	6.3
Turni spezzati*		10.2	9.1	6.3	6.0
Lavoro permanente notturno*		12.4	16.7	6.8	7.3
Turni alternati diurni*		13.9	1.5	10.0	6.4
Turni alternati diurni e notturni*		21.2	9.1	39.3	25.2
Stesso numero di ore ogni giorno		39.8	47.8	61.2	60.8
Stesso numero di giorni la settimana		64.1	67.7	76.1	76.9
Orari fissi di inizio e fine lavoro		33.5	45.0	68.5	72.9
Liberi di scegliere giorni liberi e ferie		83.8	80.0	52.0	47.6
In grado di influenzare gli orari		85.1	82.8	38.3	37.0
Orari di lavoro ben compatibili con gli impegni familiari e sociali		66.3	70.1	80.8	85.5

* tra coloro che lavorano a turni

Tabella II. Prevalenza % dei principali disturbi in relazione alla condizione di maggiore o minore "variabilità" e "flessibilità" negli orari di lavoro (* $p < .001$ al χ^2)

	Variabili	Fissi	Flessibili	Rigidi
Mal di schiena	35.1*	28.6	25.9	36.6*
Cefalea	15.8*	12.7	12.1	18.4*
Mal di stomaco	6.3*	3.1	3.6	5.8*
Infortuni	7.8*	6.0	4.7	8.0*
Stress	34.8*	22.9	26.5	31.8*
Fatica	25.8*	20.3	19.5	28.1*
Disturbi del sonno	11.5*	5.3	6.0	9.6*
Ansia	9.5*	5.4	6.6	8.7*
Irritabilità	11.9*	7.0	7.5	12.5*
Orari non congruenti con impegni familiari e sociali	32.4*	12.5	17.2	24.1*
Non in grado di lavorare oltre i 60 anni	46.1*	42.8	33.2	54.5*
Insoddisfazione sul lavoro	15.6*	14.1	8.9	23.5*

stress percepito e la vita sociale), mentre una bassa "variabilità" e una maggiore "flessibilità", ossia autonomia negli orari, hanno un effetto opposto (6).

Conclusioni

Appare importante analizzare attentamente le diverse forme di organizzazione degli orari di lavoro onde valutare meglio il loro impatto sulle condizioni di salute, dal momento che le conoscenze (a parte il lavoro notturno) sono ancora molto scarse in merito (3,6,7). È altresì importante tenere in considerazione il grado di autonomia e di controllo che il soggetto riesce ad avere sugli orari, in quanto ciò può compensare notevolmente i disagi e i possibili effetti negativi sul suo benessere psico-fisico. È necessario altresì approfondire e ottenere un generale consenso sulla definizione di "flessibilità" degli orari di lavoro, in modo da poter poi confrontare diverse situazioni in maniera omogenea, oltre che promuovere azioni ed interventi atti ad introdurre forme positive di flessibilità.

Bibliografia

- 1) Costa G. Lavoro a turni e notturno. Organizzazione degli orari di lavoro e riflessi sulla salute. Firenze, SEE Editrice, 2003.
- 2) Goudswaard A, de Nanteuil M. Flexibility and working conditions: a qualitative and comparative study in EU countries. Dublin, European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions Pub, 2000.
- 3) Costa G, Åkerstedt T, Nachreiner F, Carvalhais J, Folkard S, Frings-Dresen M, Gadbois C, Gartner J, Grzech Sukalo H, Härmä M, Kandolin I, Silvério J. As time goes by - Flexible work hours, health and wellbeing. Stockholm. Working Life Research in Europe Report No. 8. Stockholm, The National Institute for Working Life, 2003.
- 4) Paoli P, Merlié D. Third European Survey on Working Conditions 2000. Dublin, European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions Pub, 2001.
- 5) Bohnert V, Janssen D, Nachreiner F. Effects of flexible working hours on health and well-being - results from a secondary analysis of a European survey. *Shiftwork Int Newsl* 2003; 20: 421.
- 6) Janssen D, Nachreiner F. Health and psychosocial effects of flexible working hours. *Rev Saude Publica* 2004; 38(Supl): 11-18.
- 7) Meijer EM, Skuiter JK, Frings-Dresen MHW. Review on the effects of working time and recovery aspects on work ability of (older) workers. Amsterdam, Coronel Institute, Rapport no. 01-16, 2001.

Richiesta estratti: Prof. Giovanni Costa, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona, Strada Le Grazie 8, 37134 Verona, tel. 045 8027634, fax 045 8027633, e-mail giovanni.costa@univr.it

A. Paoletti, L. Tobia

Diagnosi e denuncia di malattia professionale: un'attività sempre più specialistica

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro - Dipartimento MISP - Università degli Studi - L'Aquila

RIASSUNTO

Gli Autori analizzano il problema della diagnosi di Malattia professionale, attraverso cinque punti: malattie possibili e probabili; malattie croniche e acute; malattie da agenti biologici; presunzione legale di origine; obbligo di referto e necessità statistiche, concludendo che servono nuove leggi ed una consulenza più specializzata fornita solo dalla Medicina del lavoro.

Parole chiave: malattia professionale, malattia correlata al lavoro, riconoscimento diagnostico.

ABSTRACT

[The diagnosis of occupational diseases: a specific task of Occupational doctors]

The Authors examine the problem dealing with Occupational disease diagnosis focusing five main points: diseases of probable/possible occupational origin; chronic and acute diseases; diseases due to biological agents; presumptive causation in legal compensation; public health statistics and medical reports. They conclude that new rules are needed and more advice from Occupational Medicine is required.

Key words: *diseases of occupations, diagnosis.*

Introduzione

Nella Gazzetta ufficiale n. 134 del 10 giugno 2004 è stato pubblicato il DM (Lavoro) 27 aprile 2004 recante l'Elenco, articolato in *Liste*, delle Malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi e per gli effetti dell'art. 139 del Testo Unico di cui al DPR 1124/1965 e s.m.i., il cui fine è preventivo e statistico.

Al momento in cui scriviamo, sono ancora in Commissione le Nuove *Tabelle* delle Malattie professionali ex art. 3 (Tabella Industria) e art. 211 (Tabella Agricoltura) del medesimo TU, il cui fine è unicamente quello assicurativo, nell'ambito della presunzione legale di origine. Si sa già che verranno aggiornate tenendo conto in modo particolare della Lista I del DM (Lavoro).

In questa presentazione sono analizzati i principali problemi connessi con la diagnosi e la denuncia di malattia professionale le quali attività, dopo la pubblicazione delle nuove "liste", sono diventate più complesse, in quanto il sistema stesso su cui si fonda la recente normativa ha indicato un indirizzo molto importante per il cambiamento rispetto al passato, principalmente con le disposizioni di cui all'art.10 del D. Lgs. 38/2000 che ha richiesto un aggiornamento delle malattie denunciabili, con espliciti riferimenti sia ai fini epidemiologici che al supporto delle malattie c.d. "tabellate" per l'industria e l'agricoltura.

Il citato art.10 citato recita "l'elenco delle malattie di cui all'art. 139 del TU conterrà anche liste di malattie di probabile e di possibile origine lavorativa, da tenere sotto osservazione ai fini della revisione delle tabelle delle malattie professionali di cui agli articoli 3 e 211 del TU." Lo stesso articolo prevede inoltre la raccolta delle segnalazioni in un registro nazionale della *malattie causate dal lavoro ovvero ad esso correlate*.

Perdura, nella normativa italiana, la mancanza di una definizione formale della malattia professionale (MP), sia di quella più tipica ("causata" in modo pressoché esclusivo dagli agenti lavorativi), sia di quella meno tipica (concausata e quindi "correlata" agli agenti lavorativi), a differenza che in altri Paesi, come ad esempio la Francia, dove il Legislatore ha fatto in modo che, nell'ultima revisione tabellare (Settembre 2000), fosse acclusa un'introduzione definitoria articolata in ben 6 pagine (vedi "*definition de la maladie professionnelle*") (1).

I principali elementi positivi e di contrasto insiti nell'attuale normativa, sono indicati in Tabella I.

Tali fattori vengono qui analizzati per fornire indicazioni su come operare non solo in sede clinico-diagnostica ma anche nella concreta gestione del dato ai fini della denuncia e del referto all'autorità giudiziaria che è divenuto un punto assai più spinoso dopo l'introduzione delle malattie della Lista III (le "possibili").

Risultato dell'analisi

1. *Malattie probabili e possibili* - Non raccogliere le informazioni sulle malattie *possibili* sarebbe un grave errore sul piano epidemiologico, tuttavia l'attuale normativa non incoraggia affatto questo tipo di segnalazioni, obbligando il Medico (il sanitario, in senso più lato) ad effettuare ben tre differenti segnalazioni: 1) il certificato medico per la parte assicurativa INAIL; 2) la denuncia alla ASL per motivi preventivi; 3) la refertazione all'Autorità Giudiziaria per la repressione di un potenziale crimine (ad es., le lesioni personali colpose di cui all'art. 590 c.p.).

Il flusso delle denunce andrebbe opportunamente canalizzato presso un unico recettore (l'Inail?) da cui poi si dipartirebbero le altre segnalazioni, esperiti gli accertamenti basali sul caso e indipendentemente dall'esito del suo *iter* in ambito assicurativo: solo in questo modo ogni medico che venga colto dal sospetto che un proprio paziente abbia contratto una "malattia professionale" sarebbe incoraggiato ad avanzare ufficialmente tale sospetto, senza il condizionamento in negativo costituito da: a) la molteplicità delle carte da dover scrivere; b) i possibili problemi legali e sociali che gli potrebbero derivare da una sua condotta troppo cautelativa o avventata o inesperta (ad es., in caso di riconoscimento successivo della MP) a causa dell'importante meccanismo che si viene ad attivare con questa tipologia di diagnosi: ispezioni ASL, inchiesta della Magistratura, etc.

Nell'ambito della valutazione del nesso, andrebbe sempre effettuato un percorso medico legale minimo, su cui ogni medico dovrebbe continuare ad essere edotto nella sua vita professionale. Tale percorso minimo è quello di:

- a) Essere orientati a definire il più precisamente possibile l'agente causale o concausale e il tipo di malattia: agente chimico, fisico, biologico, affezione respiratoria, cutanea, neoplastica, psichica;
- b) Acquisire dati sufficienti per il nesso, secondo la classica classificazione di Hill (2):
 - a. Consistenza (associazione dimostrata in più studi)
 - b. Forza (la probabilità aumenta con l'aumento del rischio relativo e se c'è un gradiente dose-effetto)
 - c. Specificità (ad una specifica esposizione corrisponde una specifica malattia)
 - d. Temporalità (la causa deve precedere la malattia)
 - e. Coerenza (o plausibilità biologica, da valutare con vari modelli, anche animali e sperimentali)
2. *Malattie croniche e acute* - Per anni la Malattia professionale si è identificata con un'affezione cronica abbastanza tipica, di solito causata da un unico agente. Oggi, con il riconoscimento delle malattie *work related*, si è posto il nuovo problema della gestione ricorrente delle lombalgie (ad es., in un infermiere di reparto) o anche delle acutizzazioni delle malattie da trauma cumulativo all'arto superiore. Prima le uniche malattie "critiche" ad andamento acuto periodico che avevano dignità di riconoscimento erano le Dermatiti da contatto e le Asme professionali (oltre a ciò le crisi di ipertensione causate da Zinco e Teflon): per esse si faceva (e si fa tutt'oggi) la prima denuncia e, ad ogni acutizzazione, si riapriva la "pratica di MP". Oggi, specie con le malattie muscoloscheletriche, si tende a procrastinare il momento della prima diagnosi, senza la quale la MP non può esistere. In caso poi di riconoscimento, appaiono di difficilissima gestione le possibili recidive, specie nel caso in cui il lavoratore sia stato allontanato dal rischio: la manifestazione clinica che si è ripresentata è espressione della "vecchia" MP ovvero è una delle tante lombalgie cui quasi tutti i lavoratori ogni tanto vanno incontro? In presenza di attualità di rischio significativo non vi sono dubbi: la denuncia va attivata e riattivata sempre; in caso invece di tempestivo allontanamento del rischio, occorre un approfondimento clinico-diagnostico molto più specifico, ad evitare che si perpetui il riconoscimento di un danno pur in regime di cessazione del rischio: in ciò potrà essere molto importante e indicativo ciò che verrà inserito nelle Nuove tabelle assicurative in base al periodo massimo di indennizzabilità.

Tabella I. *Fattori cruciali da analizzare per una corretta gestione della diagnosi e della denuncia di malattia professionale oggi*

PROBLEMATICA	ANALISI
1. Malattie probabili e possibili	Quando anche le MP "possibili" acquistano una dimensione clinica meritevole di refertazione all'A.G.?
2. Malattie croniche e acute	Quando le malattie acute e reversibili (una tracheobronchite, una lombalgia singola) che in passato non furono mai considerate, con eccezione per le dermatiti da contatto e gli attacchi d'asma, vanno denunciate?
3. Malattia infortunio	Quali le differenze e i rapporti tra causa virulenta e malattia post infettiva contratta sul lavoro in rischio?
4. Presunzione legale di origine	Quanto è attuale la presunzione in caso di malattia <i>work related</i> ?
5. Obbligo di referto e necessità statistiche e iter diagnostico a valle del sospetto	Quanto sono conflittuali i due obblighi per il medico? Cosa fare a valle del sospetto?

3. *Malattia infortunio* - Non v'è dubbio che le conseguenze legate alla contaminazione con virus ematogeni, possono essere un danno rappresentato da una vera e propria malattia (un po' come la vecchia Anchilostomiasi). La gran parte del contenzioso per il riconoscimento di un'epatite cronica da virus B o C in personale esposto a rischio (ad es., personale sanitario) si conclude, dopo un lungo e costoso iter, con il riconoscimento del nesso di causalità in quanto non sempre è presente (specie per la contaminazione mucosa e inapparente) un episodio chiaro certificato. Tenuto conto delle liste europee e di quanto fa in questo campo la gran parte dei Paesi europei; tenuto anche conto del fatto che tali affezioni sono spesso malattie evolutive e tendono ad aggravarsi con altre affezioni immunitarie, chi scrive è favorevole all'introduzione nel regime assicurativo italiano della malattia professionale da agenti biologici, una volta che essa si verifichi in una categoria ad alto rischio. In futuro, quando nuove tecniche (ad es., la chirurgia robotizzata) e soprattutto più avanzati standard di prevenzione avranno ridimensionato il problema, potrà essere di nuovo affrontata la stessa questione con occhi differenti.
4. *Presunzione legale* - È una istituzione giuridica un po' vecchia e datata che spesso mal si concilia con talune malattie, specie le *work related*, e che andrebbe rivista in funzione del tipo di malattia: chi scrive tuttavia è ancora favorevole alla sua esistenza, purché sia gestita consapevolmente ed alla luce di regolamenti diagnostici che solo la Medicina del Lavoro può dettare e far valere in sede diagnostica e peritale.
5. *Obbligo di referto e necessità statistiche* - Sono palesemente conflittuali, soprattutto nel caso di MP a bassa probabilità o addirittura semplicemente possibile: qui è il Legislatore che dovrebbe riprendere in mano la materia e dare nuove, chiare indicazioni. In mancanza di ciò sarà bene che la Società scientifica più autorevole, la Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII), fornisca chiare linee guida per il comportamento, tenendo conto della naturale ritrosia a refertare per colui che vorrebbe semplicemente far arrivare un suo messaggio statistico. Ad esempio, si po-

trebbe proporre per chi non è intenzionato a refertare perché non riesce a intravedere alcuna ipotesi di reato nell'ambito di un proprio "labile e incerto sospetto", di chiedere sistematicamente la consulenza di uno specialista in Medicina del Lavoro (richiesta di accertamenti) necessaria a fugare il grado di incertezza: dopodiché, si potrebbe procedere a tutte le denunce, anche se non accorpate come il buon senso vorrebbe.

Conclusioni

La diagnosi e la denuncia di MP sono diventati sempre più difficili e complesse rispetto a quando era sufficiente far fare una lastra del torace e derivarne quasi automaticamente addirittura una diagnosi clinica ed etiologica congiunta: la silicosi.

Oggi servono più cultura in campo di Medicina occupazionale e ambientale e più supporti alla Sanità pubblica che deve prendere provvedimenti preventivi supportati dall'epidemiologia. Le necessità statistiche comportano un coinvolgimento assai largo di medici (in pratica tutti, dal medico di famiglia all'urologo), tuttavia gli obblighi e le conseguenze sociali di una denuncia errata possono costituire un serio ostacolo all'effettuazione di ogni segnalazione che non provenga dai Servizi sanitari aziendali, dai Servizi ASL, dal contenzioso medico legale più serio e consapevole. Pertanto, per ottenere entrambi i risultati (allargamento delle osservazioni con associata una buona diagnostica etiologica) l'unico modo attualmente disponibile è quello di ricorrere a serie consulenze di Medici del lavoro, guidati a loro volta da documenti autorevoli di consenso forniti loro dalla Società scientifica più accreditata per questo scopo: la SIMLII.

Bibliografia

- 1) Abadia G (MSA), Guillemy N (INRS), et al.: Les maladies professionnelles. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole (mise à jour septembre 2000). INRS ed. N° 835, 2000.
- 2) Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc Royal Soc Med London, 1965, 58: 295-300.

Richiesta estratti: Antonio Paoletti, Medicina del lavoro Univaq - Largo Tommasi, 2 - 67010 Coppito (L'Aquila), tel. 0862-319158, fax 0862-320259, e-mail antonio.paoletti@cc.univaq.it

A. DeToni¹, F. Larese Filon², L. Finotto²

Patologie delle vie aeree in vigili urbani: risultati di un follow-up di 5 anni

¹ Funzionario Medico RFI - Direzione Personale e Organizzazione - Direzione Sanità - UST Trieste

² UCO Medicina del Lavoro - Università degli Studi di Trieste, Trieste

RIASSUNTO

L'attività svolta dai vigili urbani comporta l'esposizione a numerosi inquinanti ambientali (SO₂, NO₂, particolato, polveri sottili, idrocarburi aromatici, aldeidi) e ciò può determinare sintomi respiratori irritativi acuti e cronici nelle condizioni in cui sia elevato l'inquinamento ambientale. Con lo scopo di valutare l'andamento nel tempo delle vie aeree e delle patologie a carico delle vie aeree superiori ed inferiori sono stati sottoposti a follow-up per 5 anni 290 vigili urbani (90.9% del totale) che hanno eseguito visita ORL, visita medica e spirometria con cadenza annuale o biennale. Il gruppo sottoposto ad indagine aveva età media di 39 (8.3) anni ed anzianità lavorativa di 11.4 (8.2) anni. I sintomi irritativi soggettivi a carico delle prime vie aeree (irritazione faringea, fastidio nasale) erano riferiti al primo controllo dal 28% dei soggetti addetti all'attività all'esterno contro il 10% degli addetti agli uffici (p=0.006). Le visite ORL eseguite negli anni 2001-2002 non hanno però evidenziato differenze significative fra addetti all'esterno rispetto agli impiegati (ORc 1.1; IL 95% 0.6-2.3). Il follow-up ORL, completato per 157 soggetti (54.3%), non ha evidenziato un aumento significativo dei casi di flogosi cronica nei lavoratori all'esterno, controllando i dati per il fumo di sigaretta (test di Mac Nemar per dati appaiati, p>0.05). Non sono emerse differenze statisticamente significative nella funzionalità ventilatoria fra lavoratori all'esterno e impiegati anche se vi è un'associazione, ma non statisticamente significativa, fra broncoostruzione (Indice di Tiffenau <80%) e attività all'esterno nei soggetti con età ≥40 anni e anzianità lavorativa ≥10 anni, controllando i dati per fumo di sigaretta e sesso (ORc=2.2; IC 95% 0.5-8.9). Tali rilievi rendono necessario la continuazione del follow-up spirometrico per un più lungo periodo, al fine di verificare l'andamento della funzione ventilatoria in funzione dell'esposizione professionale e degli altri fattori concausali.

Parole chiave: inquinamento urbano, follow-up, vigili urbani, patologie respiratorie.

ABSTRACT

[Respiratory diseases in a group of traffic police officers: results of a 5-year follow-up]

Background: Exposure to urban pollution may cause respiratory diseases in traffic policemen, especially in very polluted cities. The aim of this study was to investigate respiratory symptoms and pulmonary function in traffic police officers in a 5-year follow-up.

Methods: A 5-year follow-up on FEV1 (forced expiratory volume in one second), FVC (forced vital capacity), and respiratory symptoms was performed on 290 traffic policemen (90.9% of participation rate, mean age 39±8.3 years, seniority of work 11.4 ± 8.2 years).

Results: Upper respiratory symptoms were reported by the 28% of traffic policemen assigned to traffic control and by the 11% of administrative workers (p=0.006). Neither in the 1st control (ORc 1.1; IL 95% 0.6-2.3) nor in the follow-up, did ORL evaluation show any difference between the two groups, after having controlled for smoking habits (Mac Nemar test p>0.05). The follow up on FEV1 and FVC did not show an accelerated decline in traffic policemen assigned to traffic control as compared to administrative police workers. These data suggest the need to follow-up this cohort, evaluating symptoms and respiratory function for a longer period of time, in order to better understand the role of road traffic pollution in inducing respiratory diseases.

Key words: urban pollution, follow-up, policemen, respiratory diseases.

Introduzione

L'attività svolta dai vigili urbani comporta l'esposizione a numerosi inquinanti ambientali (SO₂, NO₂, particolato, polveri sottili, idrocarburi aromatici, aldeidi) che può determinare sintomi respiratori irritativi acuti e cronici (1-3). Gli studi effettuati sui vigili presenti in letteratura si riferiscono principalmente a città asiatiche fortemente inquinate. Al contrario, una recente indagine italiana (4) non ha evidenziato una maggior prevalenza dei sintomi respiratori e allergici nei vigili addetti al controllo del traffico veicolare rispetto a quelli adibiti ad attività impiegate. Mancano inoltre indagini di follow-up che permettano di valutare l'andamento nel tempo di queste patologie in relazione all'esposizione professionale e al fumo di sigaretta.

Già in passato i vigili di Trieste erano stati indagati per quanto attiene la sintomatologia respiratoria sul lavoro (5) che era risultata più elevata nei soggetti adibiti al servizio esterno rispetto a chi svolgeva mansioni interne, ma il lavoro si riferiva ai risultati di un questionario autosomministrato e mancavano dati obiettivi per provare un'eventuale patologia associata all'attività svolta all'esterno. Proprio per valutare questa sintomatologia dal 2001 è partito un follow-up per studiare le patologie ORL e respiratorie in questo gruppo professionale e, nel contempo, sono state effettuate misure ambientali al fine di valutare le caratteristiche dell'esposizione professionale ad inquinanti ambientali nella città di Trieste.

Materiali e Metodi

Sono stati studiati 290 vigili urbani (90.9% del totale) sottoposti ad un follow up dal 2001 al 2005 nell'ambito dei controlli sanitari periodici ai sensi del D.Lgs 626/94. Tutti i lavoratori hanno eseguito con cadenza biennale visita medica, visita otorinolaringoiatrica con il medesimo specialista (ORL) e controllo della funzionalità ventilatoria con spirometro Masterlab. I dati di funzionalità ventilatoria sono stati utilizzati calcolando la percentuale rispetto al valore teorico suggerito dalla CECA nel 1983 correggendo per età e sesso. Sono stati considerati normali valori percentuali di Capacità Vitale (CV) e Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo (FEV₁) >82% del teorico. È stata definita ostruttiva una spirometria con FEV₁/CV<80%.

I vigili hanno compilato un questionario per la valutazione dei sintomi respiratori comuni o associati all'esposizione professionale.

La valutazione delle concentrazioni ambientali di inquinanti è stata fatta dal 24-10-2000 al 05-05-2001 in 25 zone della città dove i vigili prestavano servizio campionando dalle ore 8 alle 20. Le polveri totali e respirabili sono state valutate utilizzando il metodo gravimetrico con pompe Chronos Zambelli e ciclone Lippman. Le polveri PM10 sono state valutate usando pompa Digit Zambelli e testata di campionamento PM10. L'esposizione a NO₂ e SO₂ è stata valutata con multiacquisitore BABUC/A LSI con sensore per SO₂ e NO₂.

I dati sono stati analizzati utilizzando il software SPSS per Windows 2000. Gli odds ratio (ORc) e gli intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati per tutte le variabili ritenute significative, corretti per età, sesso e abitudine al fumo di sigaretta. I dati longitudinali sono stati analizzati con il test di Mc Nemar per dati appaiati e sono stati considerati significativi per valori di p<0.05.

Risultati

La Tabella I riporta i dati relativi all'inquinamento ambientale rilevato a Trieste nelle zone di lavoro dei vigili urbani. In particolare si evidenzia come le condizioni dei comuni inquinanti risultino ampiamente al di sotto dei limiti consigliati, mentre sono elevate le concentrazioni ambientali di polveri PM10, che superano i 40 µg/m³ nel 34% dei campioni effettuati.

Le caratteristiche della popolazione studiata sono riportate nella Tabella II. Il gruppo ha età media di 39 ± 8.3 anni e anzianità lavorativa di 11.4 ± 8.2 anni, ma entrambi

Tabella I. Esposizione ad inquinanti ambientali (campionamento dalle 8 alle 20)

Inquinante misurato 50 campionamenti	Media±DS	N° misure >TLV
SO ₂ (TLV/TWA 2ppm)	0.21± 0.002	0
NO ₂ (TLV/TWA 3 ppm)	0.21± 0.002	0
Polveri totali mg/m ³ (TLV/TWA 10 mg/m ³)	0.122± 0.084	0
Polveri respirabili mg/m ³ (TLV/TWA 3 mg/m ³)	0.114±0.07	0
PM10 mg/m ³ (D.M. 25.11.94 40 µg/m ³)	0.072±0.03	17 (34%)

Tabella II. Caratteristiche della popolazione sottoposta all'indagine

	Attività all'esterno n = 196	Attività in ufficio n = 94
Età media (anni ±DS)	37.2 ± 7.1	43.3 ± 8.0*
Anzianità lavorativa (anni ±DS)	9.1 ± 6.8	16.1 ± 8.9*
Uomini n. (%)	57 (29)	28 (29)
Fumatori n. (%)	65 (33)	41 (43.6)

*p<0.05

i parametri sono significativamente più elevati negli addetti agli uffici. Il sesso prevalente è quello maschile (71%). La maggioranza dei soggetti è adibita ad attività all'esterno (196 soggetti, 67.5%) mentre 94 svolgono attività prevalentemente di tipo impiegatizio, senza esposizione agli inquinanti ambientali.

I sintomi irritativi soggettivi a carico delle prime vie aeree (irritazione faringea, fastidio nasale) erano riferiti al primo controllo dal 28% dei soggetti addetti all'attività all'esterno contro il 10% degli addetti agli uffici (p=0.006). Le visite ORL eseguite nei gli anni 2001-2002 non hanno però evidenziato differenze significative fra addetti all'esterno rispetto agli impiegati (ORc 1.1; IL 95% 0.6-2.3). Il follow-up ORL è stato completato per 157 soggetti (54.3%) ed ha evidenziato un peggioramento dell'obiettività nasale nel 23% degli impiegati e nel 20% degli esterni non fumatori; tra i fumatori, nel 25% degli impiegati e nel 43.3% degli esterni. Il test di Mc Nemar per dati appaiati ha evidenziato nei lavoratori all'esterno un aumento significativo dei casi con flogosi cronica delle prime vie aeree (p=0.02) non rilevabile invece in quelli addetti agli uffici (p=0.17). Il dato non risulta però significativo controllando per il fumo di sigaretta, che risulta essere il fattore causale più importante.

Tosse con o senza espettorato viene riferita frequentemente dal 14% dei lavoratori all'interno e dal 16% dei vigili occupati al controllo del traffico veicolare (p=0.20) e il disturbo risulta significativamente associato al fumo di sigaretta (p<0.05).

Al fine di escludere l'effetto del fumo di sigaretta, per la valutazione della spirometria sono stati considerati solo i soggetti non fumatori: la loro spirometria risultava alterata (ostruttiva) nel 9.4% se occupati in attività all'interno e nel 10.7% in quelli adibiti al controllo del traffico. Analizzando solo i soggetti con età maggiore ai 40 anni e anzianità lavorativa ≥ 10 anni e correggendo il dato per l'abitudine al fumo di sigaretta e sesso emerge un'associazione con l'esposizione lavorativa all'esterno, non però statisticamente significativa (ORc 2.2; IC 95% 0.5-8.9).

Il follow-up dei parametri ventilatori, invece, non fa emergere un decremento significativo dei valori considerati in entrambi i gruppi di esposizione.

Discussione

È noto che l'esposizione ad inquinanti ambientali può determinare un aumento di patologie a carico delle vie aeree e i gruppi professionali maggiormente esposti, quali i vigili urbani, possono avere una maggior esposizione a tali agenti con sviluppo di sintomi irritativi alle vie aeree e maggior prevalenza di patologie respiratorie (1-3). I dati italiani, tuttavia, non hanno evidenziato una differenza significativa nei sintomi respiratori fra vigili addetti all'esterno rispetto a quelli in ufficio (4). È vero che le condizioni ambientali italiane risultano migliori rispetto ad indagini effettuate in altre zone del mondo (1-3), anche se le concentrazioni ambientali di PM10 possono risultare elevate.

Il nostro studio ha evidenziato un aumento di sintomi irritativi soggettivi a carico delle vie aeree negli addetti al controllo del traffico, dato che però non è stato conferma-

to dal primo controllo ORL durante il quale non sono state rilevate differenze statisticamente significative fra addetti all'esterno ed impiegati. Il follow-up ORL ha evidenziato un incremento di alterazioni a carico delle prime vie aeree che risultano più elevate nei soggetti fumatori, ma non significativamente correlate con l'esposizione professionale. Il follow-up spirometrico non ha evidenziato un calo significativo dei parametri di funzionalità ventilatoria negli addetti al traffico veicolare, anche se nei soggetti con età >40 anni, anzianità lavorativa ≥ 10 anni ed attività svolta all'esterno emerge un aumento non significativo di patologie ostruttive ventilatorie. Tali risultati rendono opportuno continuare il follow-up che potrà fornire migliori indicazioni sull'effetto dell'esposizione professionale sui parametri ventilatori, controllando per i fattori concausali.

Bibliografia

- 1) Atimtay AT, Emri S, Baggi T. Urban CO exposure and its health effects on traffic policeman in Ankara. *Environ Res* 2000; 82: 222-230.
- 2) Saenghirunvattana S, Boontes N, Vongvivat K. Abnormal pulmonary function among traffic policemen in Bangkok. *J Med Assoc Thai* 1995; 78: 686-687.
- 3) Tamura K, Jinsart W, Yano E. Particulate air pollution and chronic respiratory symptoms among traffic policemen in Bangkok. *Arch Environ Health* 2003; 58: 201-7.
- 4) Proietti L, Nastruzzo C, Palermo F. Prevalenza di sintomi respiratori, riduzione della funzionalità polmonare e sensibilizzazione allergica in un gruppo di vigili urbani esposti al traffico urbano *Med Lav* 2005; 96; 24-32.
- 5) Negro C, De Toni A, Bagnato E. Disturbi delle prime vie aeree negli addetti alla vigilanza urbana a Trieste: dati preliminari. *G Ital Med Lav Erg* 2002; Suppl 201.

Richiesta estratti: *Dr.ssa Francesca Larese Filon, Via della Pietà 19, 34129 Trieste, tel. 040/3992215, fax. 040/368199, e-mail: larese@units.it*

L. Ghibelli¹, M. De Nicola¹, G. Somma², C. Cerella¹, M. D'Alessio¹, E. Romeo², A. Magrini², A. Bergamaschi²

Impatto occupazionale ed ambientale dei nanotubi di carbonio, analisi della citotossicità su linee cellulari

¹ Dipartimento di Biologia,

² Cattedra di Medicina del Lavoro, Università di Roma Tor Vergata

RIASSUNTO

I nanotubi in carbonio sembrano potenzialmente in grado di poter rivestire un ruolo importante nelle applicazioni in campo farmacologico, tale prospettiva necessita di una approfondita conoscenza dei loro possibili effetti tossici. Sono stati studiati nanotubi multiparete (10-50 nm) su linee cellulari non evidenziando nessun effetto sull'induzione di apoptosi o necrosi.

Parole chiave: nanotubi, apoptosi, effetti cellulari.

ABSTRACT

[Lack of direct cytotoxic effect of intracellular nanotubes] Nanotubes have a great therapeutic potential due to their astounding physico-chemical features, the possibility to be functionalised for ad hoc uses, and the specific interaction of nanotubes as such with life molecules (DNA and proteins). These features recommend a thorough toxicological study before widespread pharmaceutical use. We provide evidence that culture cells with phagocytic potential internalise multiwall nanotubes (10-50 nm average size). This is not accompanied by cytotoxicity in terms of induction of apoptosis or necrosis at the doses used (up to 125 µg/ml).

Key words: nanotubes, apoptosis, cytotoxic effect.

Introduzione

I nanotubi di carbonio, ultimi prodotti della nanotecnologia, grazie alle loro eccellenti proprietà elettriche, fisiche e meccaniche, sono i candidati ideali per una moltitudine di applicazioni (1), che spaziano dalle interconnessioni nell'ambito della microelettronica, alla messa a punto di minitransistor cento volte più piccoli di quelli attualmente utilizzati per i microchip. Ciò implica che, con ogni probabilità, in un futuro prossimo i nanotubi eserciteranno un profondo impatto sulla vita di ogni giorno. Dal momento che queste sono essenzialmente molecole nuove, alle quali l'uomo non è mai stato esposto finora, è necessario esaminare l'effetto che l'esposizione ai nanotubi potrebbe esercitare sulla salute e sull'ambiente. La preoccupazione circa un possibile effetto dannoso dei nanotubi sulla salute è aumentata dal fatto che è noto che i nanotubi reagiscono con importanti classi di molecole biologiche, come il DNA (2), i peptidi (3) e anche con cellule intere, per esempio, i nanotubi possono essere usati come supporto per la crescita di cellule in coltura (4). Queste proprietà dei nanotubi hanno suggerito un possibile uso in biotecnologia, per esempio, per la veicolazione di composti in specifici distretti del corpo, o per l'immobilizzazione di cellule per ulteriori trattamenti (5), o come biosensori dopo appropriata miscelazione con materiali reagenti (6). Un ulteriore sviluppo molto interessante in biotecnologia nasce dalla possibilità di "funzionalizzare" i nanotubi mediante la preparazione di materiali ibridi o compositi, dove i nanotubi sono legati a differenti materiali di interesse biologico (7). Questo implica che è importante conoscere quale effetto potrebbero esercitare i nanotubi all'interno delle cellule, da un punto di vista tossicologico così come biotecnologico.

Nel caso di nuovi materiali, l'approccio tossicologico deve tener conto della natura dei materiali in studio. I nanotubi si classificano in piccoli nanotubi a parete singola [single wall nanotubes, SWNT (8)] e nanotubi più spessi con pareti multiple [multi wall nanotubes, MWNT (9)]. I nanotubi si aggregano a formare strutture la cui dimensione (da nm a µm) è compatibile con l'ingresso in corpi, organi e tessuti, e con l'interazione con la superficie esterna delle cellule.

La conoscenza praticamente nulla dell'effetto dei nanotubi sulle strutture cellulari, insieme con l'ampia diffusione che si prevede per l'uso dei nanotubi negli anni a venire, ci ha potato ad analizzare l'interazione nanotubi-cellule e gli effetti che i nanotubi possono esercitare sulla vitalità cellulare, dal momento che un possibile effetto dannoso potrebbe richiedere particolari precauzioni atte a controllare sia l'esposizione umana, sia il loro possibile uso terapeutico.

È noto che cellule fortemente danneggiate muoiono passivamente per necrosi, mentre cellule solo lievemente danneggiate muoiono per apoptosi (10). Lo studio dell'interazione nanotubi-cellule ci ha rilevato che i nanotubi entrano nelle cellule e di per se non inducono né necrosi, né apoptosi.

Materiali e Metodi

Le cellule U937 sono coltivate in incubatori standard (37 °C e 5% CO₂) in RPMI 1640 al 10% di siero fetale bovino e antibiotici. La vitalità cellulare è stata controllata con il test di esclusione allo ioduro di propidio. Le cellule apoptotiche sono state valutate mediante colorazione del nucleo con il colorante specifico per il DNA Hoechst 33342, che permette di rivelare la morfologia nucleare che facilmente identifica le tipiche figure dei nuclei apoptotici.

I nanotubi di carbonio usati in questo lavoro sono nanotubi con pareti multiple (MWNT), sintetizzati e trattati come riportato in (11). Il diametro dei MWNTs è nell'intervallo di 10-50 nm e la lunghezza è di massimo 100 µm.

Risultati

Nanotubi di piccole dimensioni potrebbero teoricamente entrare nelle cellule, grazie alla porzione idrofobica delle molecole. Abbiamo verificato questa ipotesi studiando l'interazione in vitro tra nanotubi e cellule umane. Abbiamo scelto le U937 perché sono cellule tumorali umane di origine monocitaria e quindi in grado di fagocitare particelle sia organiche che inorganiche. Abbiamo esaminato, così, la possibile entrata passiva dei nanotubi in cellule U937. In particolare, abbiamo aggiunto concentrazioni crescenti di MWNT (da 2,5, 25 e 125 µg/ml) alle U937 in terreno di coltura completo e le abbiamo incubate per 72 ore. L'analisi microscopica ci ha rilevato che i nanotubi entrano nelle cellule U937 e non provocano alterazioni morfologiche, né citoplasmatiche né nucleari.

Inoltre, si suppone che i nanotubi siano inerti, quindi non ci si aspetta un effetto chimico diretto. Al contrario, la loro capacità di legare molecole biologiche come ad esempio proteine, lipidi o acidi nucleici, potrebbe influenzare il comportamento di tali macromolecole; potrebbero quindi indurre una risposta da stress. Per testare questa ipotesi abbiamo analizzato la vitalità cellulare in seguito ad ingresso

dei nanotubi nelle cellule. In particolare abbiamo esaminato la citotossicità dei nanotubi e l'eventuale capacità dei nanotubi di indurre il meccanismo intrinseco di suicidio cellulare per apoptosi. L'incubazione per 72 ore con i nanotubi non induce un effetto citotossico diretto sulle U937, dal momento che non abbiamo rilevato nessun aumento né di apoptosi né di necrosi rispetto alle cellule non trattate.

Discussione

È noto che i nanotubi non sono essenzialmente tossici, e interagiscono poco con la materia vivente. D'altro canto, è noto che i nanotubi interagiscono con specifiche molecole cellulari, implicando così multipli possibili usi in biotecnologia e nella veicolazione di farmaci. Queste importanti possibili applicazioni ci hanno spinto ad investigare l'interazione nanotubi-cellule umane. È interessante notare che i nanotubi entrano passivamente nelle cellule ma non hanno un effetto citotossico diretto. Dal momento che i nanotubi sono in grado di legare molecole biologiche ci proponiamo di investigare se possono alterare altri parametri cellulari come il metabolismo ossidativo e lo stato degli organelli intracellulari.

Bibliografia

- 1) Chen P, Lin J, Tan KL. Carbon nanotubes: a future material of life IUBMB. *Life* 2000; 49: 105-8.
- 2) Cai H, Cao X, Jiang Y, He P, Fang Y. Carbon nanotube-enhanced electrochemical DNA biosensor for DNA hybridization detection. *Anal Bioanal Chem* 2003; 375: 287-93.
- 3) Wang S, Humphreys ES, Chung SY, Delduco DF, Lustig SR, Wang H, Parker KN, Rizzo NW, Subramoney S, Chiang YM, Jagota A. Peptides with selective affinity for carbon nanotubes. *Nat Mater* 2003; 2: 196-200.
- 4) Mattson MP, Haddon RC, Rao AM. Molecular functionalization of carbon nanotubes and use as substrates for neuronal growth. *J Mol Neurosci* 2000; 14: 175-82.
- 5) Supronowicz PR, Ajayan PM, Ullmann KR, Arulanandam BP, Metzger DW, Bizios R. Novel current-conducting composite substrates for exposing osteoblasts to alternating current stimulation *J Biomed Mater Res* 2002; 59: 499-506.
- 6) Sotiropoulou S, Chaniotakis NA. Carbon nanotube array-based biosensor. *Anal Bioanal Chem* 2003; 375: 103-5.
- 7) Georgakilas V, Tagmatarchis N, Pantarotto D, Bianco A, Briand JP, Prato M. Amino acid functionalisation of water soluble carbon nanotubes. *Chem Commun* 2002; 21: 3050-1.
- 8) Azamian BR, Davis JJ, Coleman KS, Bagshaw CB, Malcolm LH. Green Bioelectrochemical Single-Walled Carbon Nanotubes. *J Am Chem Soc* 2002; 124:12664-5.
- 9) Tomblor TW, Zhou C, Alexseyev L, Kong J, Dai H, Liu L, Jayanthi CS, Tang M, Wu SY. Reversible electromechanical characteristics of carbon nanotubes under local-probe manipulation. *Nature* 2000; 405: 769-72.
- 10) Nosseri C, Coppola S, Ghibelli L. Possible involvement of poly (ADP-ribosyl) polymerase in triggering stress induced apoptosis. *Exp Cell Res* 1994; 212: 367-373.
- 11) Vittori Antisari M, Marazzi R, Krsmanovic R. *Carbon* 2003; 41: 2393-2401.

Realizzato con fondi MURST 2003.

R. Gilioli¹, M.G. Cassitto¹, P. Campanini¹, S. Punzi⁴, D. Consonni², C. Rengo¹, E. Fattorini³, V. Foà⁴

Uno strumento per la valutazione del rischio mobbing: CDL2.0

¹ Consorzio ISPESL/ICP per il Centro di Collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità per la Medicina del Lavoro e l'Igiene Industriale - Clinica del Lavoro "Luigi Devoto", Milano

² Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena. Dipartimento di Medicina Preventiva. UO Epidemiologia - Clinica del Lavoro "Luigi Devoto", Milano

³ Istituto Superiore per la Prevenzione e Sicurezza del Lavoro, Dipartimento di Medicina del Lavoro, Roma

⁴ Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Medicina del Lavoro, Milano

RIASSUNTO

Lo studio si propone di costruire e validare un questionario che possa valutare il rischio mobbing sul posto di lavoro. È stato ideato un questionario a risposta multipla nel quale, tra le diverse risposte, una sola è rivelatrice di una situazione di rischio mobbing, mentre le altre rappresentano comuni situazioni lavorative non indicative di mobbing. Somministrato a due gruppi (gruppo A - 243 soggetti in situazione di rischio mobbing e gruppo B - 63 soggetti non esposti al rischio mobbing), sono state valutate le differenze nei punteggi ottenuti. Il questionario risulta sia valido che attendibile. I risultati mostrano che il riscontro di 5 azioni mobbizzanti è sufficiente a definire la situazione come potenzialmente a rischio. Da questo studio preliminare si evidenzia come il questionario, pur necessitando di approfondimenti nei gruppi di riferimento e nei contenuti delle domande, sia uno strumento già valido per l'utilizzo nell'ambiente di lavoro.

Parole chiave: mobbing, violenza morale sul lavoro, questionario, rischio psicosociale, stress.

ABSTRACT

[Questionnaire for the mobbing risk: CDL2.0]

The aim of the study is to develop and validate a questionnaire able to evaluate the risk of mobbing at the workplace. A multiple-choice questionnaire has been developed which contains, among the different items, only one revealing a mobbing situation. The questionnaire has been administered to two groups (group A - 243 subjects in a mobbing situation and group B - 63 subjects without exposure to mobbing) and the differences in the scores obtained have been analysed. The questionnaire has proved to be valid and reliable. The results show that the presence of five mobbing actions is sufficient to define the workplace situation as potentially at risk for mobbing. The study reveals some limits in the selection of the two samples thus needing some adjustment. However, the questionnaire, also in the present form, can be considered a tool able to detect the mobbing situations.

Key words: bullying at work, psychological harassment, questionnaire, risk assessment, mobbing.

Introduzione

Negli ultimi venti anni il fenomeno mobbing è stato oggetto di notevole attenzione da parte dell'opinione pubblica, di organismi e istituzioni internazionali e della comunità scientifica.

In Italia esiste un Documento di Consenso, redatto da un gruppo di esperti di varie discipline, che fornisce una definizione di mobbing e ne delinea le caratteristiche; in questo documento il fenomeno è definito come "...una forma di molestia o violenza psicologica esercitata quasi sempre con intenzionalità lesiva, ripetuta in modo iterativo, con modalità polimorfe; l'azione persecutoria è intrapresa per un periodo determinato" (1).

Esistono varie definizioni in ambito internazionale, ma tutte convergono sul fatto che il mobbing sia descritto come un insieme di conflitti (2) e che possa essere definito come l'esposizione a ricorrenti o persistenti comportamenti oppressivi, offensivi, ingiuriosi, minacciosi, dolosi o oltraggiosi da parte di colleghi o superiori (3).

Alla mancanza di univocità nella definizione corrisponde una carenza di tecniche di misurazione appropriate (4). Ciò costituisce un problema alla luce della necessità di rilevare le situazioni di mobbing sia sul posto di lavoro, in termini di valutazione del rischio, sia in ambito clinico, in termini di valutazione delle ripercussioni sulla salute.

Einarsen et al. (5) rilevano come la maggior parte degli studi misurino il mobbing da un punto di vista soggettivo, secondo due principali prospettive: la percezione personale di essere esposti ad azioni di violenza morale e la percezione di essere vittima di mobbing. Il primo approccio, sviluppato da Leymann (6), consiste nel presentare una lista di azioni negative tipiche del fenomeno mobbing e nel richiedere con quale frequenza si siano verificate in un determinato arco di tempo. Il secondo approccio deriva dalle ricerche sul bullismo in ambito scolastico: consiste nel fornire una definizione di mobbing seguita da domande riguardanti la frequenza e la durata dell'esposizione, solo per chi si è riconosciuto nella definizione data. Questo approccio è stato introdotto da Einarsen e Raknes (5).

In ambito scientifico lo strumento di valutazione più utilizzato per la rilevazione del fenomeno è il questionario self-report. I questionari più conosciuti sono due: il LIPT (Leymann Inventory of Psychological Terrorization) di Leymann (7) e il NAQ (Negative Acts Questionnaire) di Einarsen e Raknes (8).

Il LIPT, ideato da Leymann alla fine degli anni '80 (7), è costituito da 45 items rappresentanti varie azioni di mobbing, per ciascuna delle quali è richiesto di indicare la frequenza di comparsa su una scala a sei punti.

Il NAQ, sviluppato da Einarsen e Raknes (8) è costituito da 22 items, ciascuno dei quali si riferisce ad un'azione negativa e potenzialmente mobbizzante, ma senza alcun riferimento a tale termine: lo strumento misura, su una scala a cinque punti, la frequenza con cui la persona è stata oggetto di tali azioni negli ultimi sei mesi. Al termine delle domande il questionario fornisce una definizione di mobbing chiedendo se la persona ha vissuto tale esperienza negli ultimi sei mesi.

In Italia sono stati condotti esigui studi sul fenomeno mobbing (1, 9, 10). Per queste indagini conoscitive sono stati costruiti strumenti appositi, di cui non è stata eseguita una validazione.

Concludendo, i dati sul fenomeno mobbing e le sue ripercussioni sulla salute richiedono un intervento sia in ambito lavorativo, in termini di valutazione del rischio e prevenzione, sia in ambito clinico, in termini di diagnosi e cura. Perché ciò sia possibile è necessario, sui due fronti, studiare strumenti di valutazione validi, efficaci e adeguati alla realtà italiana.

Obiettivi

Obiettivo dello studio è la costruzione e validazione di un questionario per la rilevazione del rischio derivante dal mobbing, che possa essere utilizzato sul luogo di lavoro e per le varie tipologie di lavoratori.

Materiali e Metodi

Soggetti

Per effettuare la taratura e la validazione il questionario è stato somministrato a due gruppi di soggetti. Il primo gruppo (A) è composto da 243 pazienti che si sono presentati presso il Centro per il Disadattamento Lavorativo della Clinica del Lavoro "Luigi Devoto" di Milano, per sottoporsi ad accertamenti per sospetto stress lavorativo. Questo gruppo è composto da soggetti ai quali, alla fine della visita di accertamento, è stato dato un giudizio di compatibilità tra la situazione lavorativa, così come è stata riportata, e le situazioni di mobbing. Il secondo gruppo (B) è composto da 63 soggetti reclutati sempre all'interno della Clinica del Lavoro, ma afferenti ad altri servizi. In questo gruppo i soggetti non risultano sottoposti a situazioni di mobbing, e ciò è stato verificato tramite un colloquio clinico.

Il gruppo A è composto da 124 uomini (51%) e 119 donne (49%) con un'età compresa tra i 22 e i 64 anni

(età media, 43). 76 soggetti (31.3%) lavorano in imprese pubbliche, 149 (61.3%) in imprese private e 18 (7.4%) in imprese di natura giuridica mista. Per quanto riguarda la posizione lavorativa dei soggetti, 36 sono operai (15%), 122 impiegati (50.8%), 15 quadri (15.4%), 27 dirigenti (11.3%), 18 (7.3%) con altri inquadramenti.

Il gruppo B è composto da 30 uomini (48%) e 33 donne (52%) con un'età compresa tra i 23 e i 64 anni (età media, 39). 23 soggetti (36.5%) lavorano in imprese pubbliche, 39 (61.9%) in imprese private e 1 (1.6%) in imprese di natura giuridica mista. Per quanto riguarda la posizione lavorativa dei soggetti, 5 sono operai (7.9%), 42 impiegati (66.7%), 8 quadri (12.7%), 5 dirigenti (7.9%), 3 (4.8%) con altri inquadramenti.

Metodologia

Per costruire gli items del questionario sono stati individuati i comportamenti vessatori, che sono messi in atto con maggior frequenza in situazioni di mobbing, attingendo dalle seguenti quattro fonti: la letteratura internazionale, gli esperti, il materiale clinico relativo alle vittime di mobbing, il Questionario CDL, già in uso per gli accertamenti clinici presso la Clinica del Lavoro Luigi Devoto.

Il questionario CDL 2.0 risultante è composto da tre sezioni: la prima contiene 21 items riguardanti i dati anagrafici e la posizione lavorativa, la seconda consiste in 39 domande inerenti alcune condizioni lavorative, la terza comprende 4 domande, tratte dall'Euroquest Symptoms Questionnaire (11), inerenti le condizioni di salute e la qualità della vita. La prima sezione è stata costruita tenendo conto delle variabili anagrafiche importanti (età, genere, stato civile, nazionalità) dell'individuo. Inoltre, sono state inserite domande sull'impresa, l'inquadramento professionale e il contesto in cui la persona lavora. La seconda sezione comprende 38 domande con 4 possibilità di risposta delle quali una è una tipica situazione di mobbing e le rimanenti descrivono altre possibili situazioni che possono verificarsi sul lavoro. L'ultima domanda di questa sezione riguarda una valutazione globale della situazione lavorativa e, se negativa, l'indicazione della durata. La terza e ultima sezione riguarda la percezione dell'individuo rispetto alla sua salute e qualità di vita. La novità dello strumento risiede nella struttura che, non presentando un elenco di mere azioni negative, minimizza la probabilità di influenzare la risposta dell'intervistato così da non far aumentare artificialmente la probabilità di ottenere una data risposta con domande "pilotanti" (leading questions) (12).

In seguito è stato eseguito il pretest con 20 soggetti e successivamente un'indagine pilota su altri 86 soggetti. Dai risultati ottenuti sono state apportate modifiche allo strumento. Successivamente, la versione definitiva del questionario è stata somministrata ai due gruppi precedentemente descritti.

Il questionario, somministrato al gruppo A è stato consegnato, all'inizio degli accertamenti diagnostici, a tutti i pazienti che si sono presentati presso il reparto di neuropsicologia della Clinica del Lavoro di Milano per

sospetto stress occupazionale. Solo al termine degli accertamenti effettuati durante tre giorni di Day Hospital è stato possibile selezionare i soggetti che presentavano una relazione positiva tra il disagio e la situazione di mobbing. L'individuazione di questa relazione è basata su tutti gli elementi emersi durante il ricovero ed è considerata il criterio esterno valido per poter discriminare le situazioni di mobbing da quelle che non lo sono.

Per il gruppo B (gruppo di controllo) si è individuato nel colloquio clinico condotto da esperti il miglior criterio esterno di conferma sulla assenza della situazione lavorativa avversativa.

Analisi statistiche

Per stabilire la validità del questionario sono state confrontate le somme dei punteggi ottenuti nei due gruppi di soggetti. Si sono calcolate la specificità e sensibilità del questionario usando diverse soglie tramite la costruzione della curva ROC (13).

La coerenza interna delle domande è stata analizzata per mezzo dell'alfa di Cronbach (14).

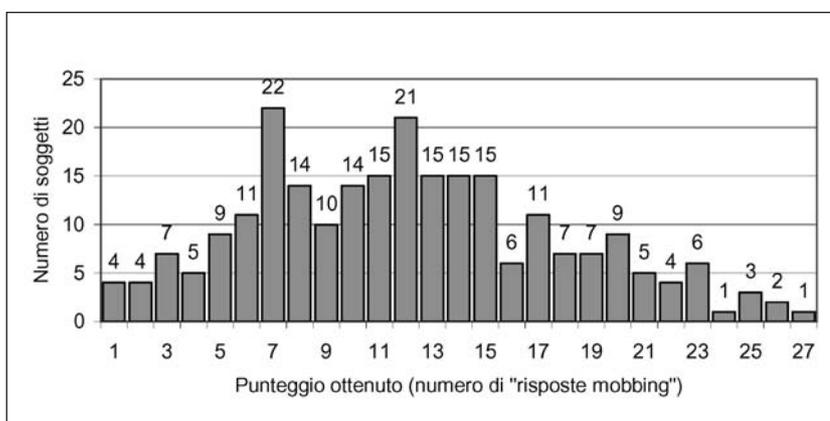


Figura 1. Distribuzione del gruppo A rispetto al punteggio ottenuto

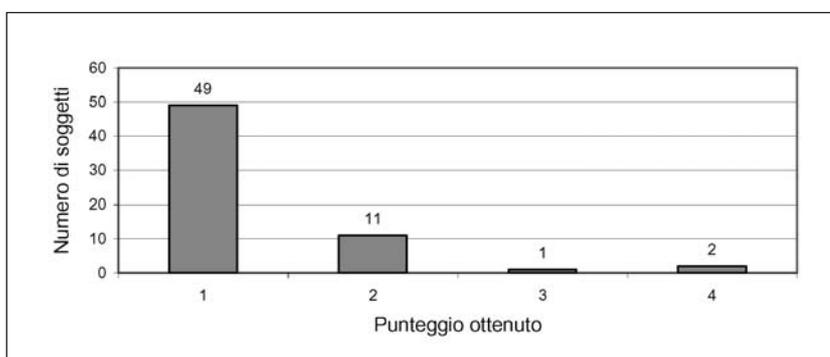


Figura 2. Distribuzione del gruppo B rispetto al punteggio ottenuto

Risultati

Tramite l'analisi statistica con il test del χ^2 si è stabilito che tra i due gruppi A e B non vi sono differenze significative ($p > 0,05$) per le variabili di genere, età, titolo di studio, qualifica lavorativa, tempo di permanenza nell'impresa, natura giuridica dell'impresa di appartenenza e il suo settore di attività. Di conseguenza i due gruppi sono confrontabili tra loro. Le risposte al questionario sono state rese dicotomiche attribuendo il punteggio 1 alle risposte che descrivono situazioni di mobbing e 0 a tutte le altre. Sommando i valori attribuiti alle risposte si è ricavato un punteggio finale del questionario ottenuto da ciascun soggetto.

La distribuzione dei punteggi del gruppo A risulta come descritto in Figura 1. Considerando le risposte del gruppo A rispetto alle situazioni di mobbing si ha una media di 11,1 risposte, con deviazione standard pari a 5,8 e moda uguale a 6.

Il gruppo B ha una distribuzione dei punteggi descritta in Figura 2. Considerando le risposte del gruppo B rispetto alle situazioni di mobbing si ha una media di 0,3 risposte con una deviazione standard e moda, rispettivamente, uguali a 0,8 e 0.

L'alfa di Cronbach risulta pari a 0,79.

La curva ROC per lo studio della validità di criterio risulta come nella Tabella I.

I punteggi ottenuti dal gruppo A sono risultati nettamente più elevati (media 11; massimo 28), di quella del gruppo B (media 0,3; massimo 4).

Tabella I. Distribuzione dei punteggi nei due gruppi allo studio e sensibilità e specificità del questionario utilizzando soglie variabili

Punteggio al questionario	N. soggetti con mobbing	N. soggetti senza mobbing	Sensibilità	Specificità
0	4	49	1,00	0,00
1	4	11	0,98	0,78
2	7	1	0,97	0,95
3	5	0	0,94	0,97
4	9	2	0,92	0,97
5	11	0	0,89	1,00
6+	203	0	$\leq 0,83$	1,00

Discussione e Conclusioni

Per determinare i punteggi finali al questionario è stato attribuito il valore 1 a tutte le risposte che descrivono una situazione di mobbing perché non è possibile assegnare valori differenti alle diverse risposte non conoscendo il peso dei singoli eventi mobbizzanti. Infatti, come delineato nell'introduzione, il valore di ogni situazione dipende oltre che dalla situazione stessa, dalla sua frequenza e intensità, anche dalla percezione/vulnerabilità del soggetto.

Tutte le altre alternative di risposta hanno valore 0 non risultando importanti per la valutazione della situazione lavorativa rispetto al mobbing.

Dall'analisi dei dati emerge che il questionario risulta particolarmente sensibile e specifico. Inoltre il questionario stesso risulta sia valido che attendibile.

La validità di criterio è determinata dal criterio esterno utilizzato (esito degli accertamenti diagnostici e colloquio clinico). L'attendibilità risulta da un buon valore dell'alfa di Cronbach, anche se si deve considerare che il numero elevato di items tende ad alzarne il valore.

Dalla Tabella I risulta che utilizzando un punteggio ottenuto al questionario uguale o superiore a 5 si otterrebbe una buona sensibilità (0,89) e una specificità di 1.

Dai dati emerge che 5 risposte positive per situazioni mobbizzanti sono sufficienti per poter affermare la presenza del rischio mobbing nella condizione lavorativa del soggetto. Naturalmente si può rilevare solo il rischio poiché, essendo il mobbing un fenomeno polimorfo, risulta complessa la sua rilevazione quantitativa. Inoltre, nel fenomeno entrano in gioco numerose altre variabili difficili da rilevare quantitativamente con un solo questionario.

La novità dello strumento risiede nella sua struttura, che permette di indagare il fenomeno mobbing utilizzando sia items specifici per situazioni potenzialmente mobbizzanti, sia items che contemplano tutte le altre situazioni possibili sul luogo di lavoro. Questo permette ad ogni lavoratore di identificarsi in una delle risposte possibili, garantisce di non "pilotare" il rispondente a sopravvalutare le situazioni avversative che possono verificarsi sul lavoro (15).

Va tuttavia rilevato che le caratteristiche dei due gruppi A e B possono aver influito sui risultati. I pazienti che compongono il gruppo A hanno compilato il questionario all'inizio degli accertamenti diagnostici; di conseguenza non è stato possibile effettuare un adeguato campionamento, non potendo selezionare a priori i soggetti in base alla popolazione lavorativa. I due gruppi presi come riferimento possono essere considerati i due estremi del fenomeno. Infatti si presume che il gruppo A, essendo composto da pazienti del Centro, sia composto da persone che accusano già una grave sofferenza rispetto alla situazione lavorativa; il gruppo B, invece, è costituito persone che hanno dimostrato di non avere o avere in misura ridotta problemi sul luogo di lavoro. Manca tutta la variabilità intermedia (ad esempio, coloro che hanno una situazione avversativa sul lavoro ma non accusano una sintomatologia così consistente da richiedere un intervento specialistico). Quindi il punteggio di 5 come criterio di cut-off può essere significativo per delimitare le situazioni di normalità da quelle che non lo sono, ma, in futuro, può risultare interessante poter anche valutare le diverse gradazioni di gravità del fenomeno utilizzando un campione diverso.

Dalla somministrazione del questionario ad un così elevato numero di soggetti, sono emersi altri limiti di contenuto che possono essere superati con una rielaborazione delle domande.

Per le situazioni di mobbing comportanti inattività forzata la formulazione delle domande del questionario non consente facilmente al rispondente di riconoscersi in una delle possibilità di scelta. Di conseguenza il questionario dovrà essere aggiornato contemplando in modo più esauriente anche queste situazioni.

Nonostante queste osservazioni, il questionario CDL 2.0 risulta comunque un buono strumento per poter valutare se la singola persona è a rischio di situazione mobbizzante; inoltre, dai risultati si potrà indicare se in un determinato posto di lavoro esistano specifiche situazioni avversative che, con una certa probabilità, possano preludere o evidenziare situazioni di mobbing.

Bibliografia

- 1) Gilioli R et al. Un nuovo rischio all'attenzione della Medicina del Lavoro: le molestie morali (mobbing), Documento di Consenso. *Med Lav* 2001; 92(1): 61-69.
- 2) Zapf D, Gross C. Conflict escalation and coping with workplace bullying: a replication and extension. *European journal of work and organizational psychology* 2001; 10: 497-522.
- 3) Matthiesen SB, Einarsen S. Psychiatric distress and symptoms of PTSD among victims of bullying at work. *British journal of guidance & counselling* 2004; 32 (3): 335-356.
- 4) Cowie H, Naylor P, Smith PK, Pereira B. Measuring workplace bullying. *Aggression and Violent Behavior, A Review Journal* 2002; 7(1): 33-51.
- 5) Einarsen S, Hoel H, Zapf D, Cooper C.L. *Bullying and emotional abuse in the workplace. International perspectives in research and practice.* London/New York, Taylor and Francis, 2003.
- 6) Leymann H. *Presentation of the Leymann Inventory for Psychological Terrorization.* Stockholm, *Violence inom Praktikerjanst*, 1989.
- 7) Leymann H. *Mobbing and psychosocial terror at workplaces. Violence and Victims* 1990; 5:119-126.
- 8) Einarsen S, Raknes B. *Harassment in the workplace and the victimisation of men. Violence and victims* 1997; 12: 247-263.
- 9) Cassitto MG. *Molestie morali nei luoghi di lavoro: nuovi aspetti di un vecchio fenomeno. Med Lav* 2001; 92(1): 12-24.
- 10) Cassitto MG, Gilioli R. *Aspetti emergenti dello stress occupazionale. Med Lav* 2002; 94 (1): 108-113.
- 11) Gilioli R. *Central nervous system impairment from long-term exposure to industrial chemicals (Euronest). Epidemiology.* IOS Press, 1994.
- 12) Bailey K D. *Methods of social research.* New York, the free press, 1982.
- 13) Armitage P, Colton R. *Encyclopedia of biostatistics.* New York, John wiles & son, 1988.
- 14) Spiegel MR. *Statistics.* New York, McGraw-Hill Inc, 1994.
- 15) Salin D. *Prevalence and forms of bullying among business professionals: a comparison of two different strategies for measuring bullying. European journal of work and organizational Psychology* 2001; 10(4): 425-441.

Ricerca realizzata nell'ambito dello studio "Progetto Strategico Ministero della Salute 2000: prevenzione dei rischi per la salute negli ambienti di vita e di lavoro" - Sottoprogetto "Stress e lavoro" (convenzione PF/DML/UO29/2000 tra ISPESL e Consorzio per il Centro di Collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità per la Medicina del Lavoro e l'Igiene Industriale).

(segue Questionario CDL 2.0)

Richiesta estratti: R. Gilioli, Consorzio ISPESL/ICP per il Centro di Collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità per la Medicina del Lavoro e l'Igiene Industriale, Clinica del Lavoro "Luigi Devoto", via S. Barnaba 8, 20122 Milano, tel. 02 5454091, fax 02 50320111, e-mail omscons@unimi.it

QUESTIONARIO CDL 2.0

Il presente questionario si compone di tre sezioni, la prima riguardante i dati anagrafici e la posizione lavorativa, la seconda le condizioni di lavoro, la terza le condizioni di salute.

La preghiamo di compilare il questionario da solo e di rispondere a tutte le domande.
Non ci sono risposte giuste o sbagliate.
Si riferisca alla Sua situazione lavorativa prendendo in considerazione gli ultimi 12 mesi.
Nel caso avesse cambiato lavoro recentemente, si riferisca alla condizione attuale.

IL QUESTIONARIO È ANONIMO

Grazie per la collaborazione



ISPEL
Istituto Superiore
per la Prevenzione
e la Sicurezza del Lavoro



OMS
Organizzazione Mondiale
della Sanità



ICP
Istituti Clinici
di Perfezionamento
Clinica del Lavoro "Luigi Devoto"

Consorzio ISPEL/ICP per il Centro di Collaborazione
con l'Organizzazione Mondiale della Sanità
per la Medicina del Lavoro e l'Igiene Industriale

SEZIONE 1

Risponda a ciascuna domanda con una crocetta, specificando dove richiesto.

DATI ANAGRAFICI

1. **Genere:**

- Maschio
 Femmina

2. **Età:**

3. **Titolo di studio:**

- Licenza elementare
 Licenza media inferiore
 Scuola professionale
 Licenza media superiore
 Laurea (triennale)
 Laurea
 Specializzazione post-lauream

4. **Stato civile:**

- Celibe/nubile
 Coniugato/a - convivente
 Separato/a - divorziato/a
 Vedovo/a

5. **Nazionalità:**

- Italiana
 Comunitaria
 Extracomunitaria (specificare

POSIZIONE LAVORATIVA

6. **Città di lavoro:** provincia (.....)

7. **Natura giuridica dell'impresa:**

- Pubblica
 Privata
 Mista

8. **Settore di attività dell'impresa:**

- Agricoltura
 Industria
 Commercio
 Artigianato
 Servizi
 Terzo settore
 Sanità
 Istruzione
 Forze dell'Ordine/Forze Armate
 Bancario/assicurativo
 Altro (specificare)

Continua
2

9. **Numero totale dei dipendenti dell'impresa:**

- Fino a 15
 16-50
 51-100
 101-200
 201-1.000
 Più di 1.000

10. **Numero delle persone con cui lavora:**

11. **Negli ultimi 2 anni nella sua impresa ci sono stati cambiamenti significativi (ristrutturazione, privatizzazione, fusione ecc...)?**

- Sì
 No

12. **Se sì che tipo di cambiamento? (una o più risposte)**

- Ristrutturazione organizzativa
 Cambio dirigenza
 Privatizzazione
 Fusione
 Quotazione in borsa
 Acquisizioni di altre aziende
 Cambio di proprietà
 Altro (specificare)

13. **Prossimamente, per quanto riguarda la sua impresa, prevede una situazione di instabilità?**

- Sì
 No

14. **Da quanti anni lavora in questa impresa?**

15. **Da quanti anni lavora?**

16. **Qual è la sua qualifica?**

- Operaio/a
 Impiegato/a
 Quadro
 Dirigente
 Lavoratore autonomo
 Altro (specificare)

17. **In quale settore si colloca il suo lavoro?**

- Produzione
 Personale
 Amministrazione
 Commerciale
 Educativo
 Servizi
 Altro (specificare)

Continua
3

18. Tipo di contratto:

- Tempo indeterminato
- Tempo determinato
- Lavoro temporaneo
- Collaborazione a progetto (ex co.co.co.)
- Staff Leasing
- Collaborazione occasionale
- Contratto di inserimento
- Job Sharing
- Consulenza
- Altro (specificare).....

19. Distribuzione dell'orario lavorativo:

- Tempo pieno (full time)
- Tempo parziale (part-time)
- Altro (specificare).....

20. Svolge attività sindacale?

- Sì
- No

21. Quanti giorni è stato assente dal lavoro per malattia negli ultimi 12 mesi?.....**SEZIONE 2**

Faccendo riferimento agli ultimi 12 mesi, risponda a ciascuna domanda segnando con una crocetta una sola risposta.

Nel caso avesse cambiato lavoro recentemente, si riferisca alla condizione attuale.

1) Giudichi la comunicazione sul lavoro.

- È abbastanza chiara e corretta.
- È spesso fonte di scontri.
- È per lo più poco chiara e crea confusione.
- A volte crea incomprensioni.

2) Consideri le informazioni necessarie per lo svolgimento del suo lavoro.

- Fatico a farmi dare le informazioni.
- Di solito dispongo delle informazioni.
- Mi vengono negate le informazioni.
- Il mio lavoro non richiede scambio di informazioni.

3) Consideri la chiarezza delle consegne/istruzioni lavorative.

- Non sempre sono chiare.
- Sono di proposito inesatte.
- Sono chiare.
- Sono spesso confuse.

4) Valuti la collaborazione con i suoi colleghi.

- È difficoltosa.
- Il mio tipo di lavoro non prevede collaborazione con i colleghi.
- Mi è resa impossibile.
- Solitamente è adeguata.

Continua

4

Segui una sola risposta riferendosi agli ultimi 12 mesi.

5) Quando c'è una conversazione in atto:

- Partecipo attivamente.
- Sono escluso.
- Fatico ad introdurmi.
- Di solito ascolto.

6) Consideri le valutazioni di profitto (giudizio scritto sul suo lavoro).

- Sono adottati criteri imprecisi.
- Non si fanno valutazioni di profitto.
- Sono spesso più basse rispetto alle mie reali prestazioni, senza giustificazioni.
- Sono fatte secondo criteri chiari a tutti.

7) Quando si tengono riunioni di lavoro che riguardano la sua attività:

- Di solito partecipo.
- Sono escluso da riunioni benché il mio lavoro lo richieda.
- Il mio lavoro non richiede di partecipare a riunioni.
- Sono convocato solo se strettamente necessario.

8) Durante le ferie:

- Sono contattato di frequente.
- Non ho contatti con l'azienda.
- Sono contattato continuamente senza valide motivazioni.
- Sono contattato in via eccezionale.

9) Le sue proposte e idee:

- Solitamente vengono prese in considerazione.
- Il mio tipo di lavoro non prevede di fare proposte.
- Vengono sistematicamente sminuite e ignorate.
- Sono apparentemente prese in considerazione e poi ignorate.

10) In generale sul lavoro com'è valutata la sua attività?

- È sottovalutata.
- Ricevo spesso critiche immotivate.
- È apprezzata.
- Ricevo critiche costruttive.

11) Riguardo i suoi strumenti di lavoro.

- Devo tenerli continuamente sotto controllo.
- Sono stati volutamente danneggiati o rubati.
- Non ci sono mai stati problemi.
- È capitato che si danneggiassero accidentalmente.

12) Consideri il contenuto del suo lavoro.

- Mi sono assegnati compiti coerenti con la mia posizione.
- Mi viene richiesta una certa elasticità.
- Mi sono assegnati compiti di cui spesso non capisco l'utilità.
- Mi sono spesso assegnati compiti umilianti per il mio ruolo lavorativo.

13) Valuti il carico di lavoro.

- È generalmente adeguata.
- Il carico di lavoro è eccessivo.
- È eccessivo e mi vengono volutamente date scadenze del tutto impossibili da rispettare.
- È inferiore rispetto alle mie possibilità.
- Il lavoro mi è stato tolto del tutto o in parte senza valide motivazioni.

Continua

5

Segui una sola risposta riferendosi agli ultimi 12 mesi.

14) Si riferisca al reparto/ufficio in cui lavora.

- Cambio spesso reparto/ufficio.
- Ho subito cambiamenti di reparto/ufficio del tutto immotivati.
- Sono rimasto nello stesso reparto/ufficio.
- Mi è capitato di cambiare reparto/ufficio a seconda delle esigenze aziendali.
- Non ho reparto/ufficio.

15) Consideri il sostegno da parte dei superiori.

- Ricevo sostegno quando lo richiedo.
- Mi sento poco sostenuto dai miei superiori.
- Mi negano il sostegno per mettermi in difficoltà.
- Ricevo sempre sostegno.

16) Riguardo la gestione del lavoro di altri.

- Non è chiaro quale sia il mio spazio di potere gestionale.
- Gestisco il lavoro di altre persone.
- Non gestisco il lavoro di altre persone.
- Mi è stata tolta la gestione dei miei collaboratori.

17) Corsi di formazione e aggiornamento:

- Mi è negato il diritto di partecipare a questi corsi.
- Partecipo.
- Faccio fatica a conciliare questi corsi con il mio lavoro.
- Questi corsi non vengono proposti.

18) Consideri le responsabilità legate al suo lavoro.

- Non ho particolari responsabilità.
- Le responsabilità mi vengono tolte senza motivo.
- Ho responsabilità e ciò mi preoccupa molto.
- Ho responsabilità e ciò non mi pesa.

19) Valuti il controllo che riceve da parte dei superiori.

- È eccessivo.
- È nella norma.
- È finalizzato a mettermi in difficoltà.
- Nessuno mi controlla.

20) Valuti le possibilità di crescita professionale.

- Non ce ne sono.
- Mi sono volutamente negate.
- Sono buone.
- Sono poco chiare e incerte.

21) Consideri la sua postazione di lavoro.

- È adeguata.
- La mia postazione è stata isolata o mi è stata tolta.
- La mia postazione non mi permette di svolgere bene il mio lavoro.
- Non necessario di una postazione.

22) Riguardo il lavoro a turni.

- Non lavoro a turni.
- Lavoro a turni.
- Lavoro a turni e ciò mi crea difficoltà.
- Mi sono di proposito assegnati turni insostenibili.

Continua

6

Segui una sola risposta riferendosi agli ultimi 12 mesi.

23) Si riferisca alla sede lavorativa.

- Ho avuto un trasferimento.
- Ho accettato un trasferimento anche se mi causa dei disagi.
- Non ho avuto nessun trasferimento.
- Ho subito un trasferimento senza reali esigenze aziendali.

24) Consideri gli strumenti necessari per svolgere il suo lavoro.

- Non mi vengono dati o mi sono stati tolti.
- Dispongo degli strumenti necessari.
- Ho difficoltà ad ottenere gli strumenti adeguati per il mio lavoro.
- Il mio lavoro non richiede particolari strumenti.

25) Riguardo ai suoi oggetti personali (auto, foto, armadietto ecc...).

- Non ci sono mai stati problemi.
- Devo tenerli sotto controllo.
- Sono stati volutamente danneggiati o rubati.
- È capitato che si danneggiassero per incidenti involontari.

26) Valuti i rapporti con le persone che lavorano con lei.

- Sono in buoni rapporti con quasi tutti.
- Sono per me fonte di tensione.
- Sono stato escluso.
- Ci sono contrasti e incomprensioni che giudico nella norma.

27) Quando è a casa in malattia:

- Ricevo poche o nessuna visita medico-fiscale.
- Ricevo in continuazione visite medico-fiscali.
- Ricevo solleciti a ripresentarmi al lavoro.
- Non sono rimasto a casa in malattia.

28) Come la considerano le persone con cui lavora?

- Mi rispettano.
- Mi emarginano per mie particolari caratteristiche.
- Mi considerano alla pari degli altri.
- Sono poco considerato.

29) La vita privata è oggetto di commenti nell'ambiente di lavoro?

- Non si parla della vita privata.
- La mia vita privata è oggetto di false dicerie.
- Capita che se ne parli.
- Ci sono tentativi di intromissione nella mia vita privata.

30) In generale come pensa che parlino di lei sul lavoro?

- Hanno un atteggiamento critico.
- Non so.
- Danneggiano la mia reputazione.
- Parlano bene di me.

31) In generale che tipo di rapporto c'è con i suoi colleghi?

- Un normale rapporto di lavoro.
- Mi fanno spesso scherzi di dubbio gusto.
- C'è tensione.
- Ottimo.

Continua

7

Segui una sola risposta riferendoti agli ultimi 12 mesi.

32) Nelle situazioni di forte tensione che possono verificarsi sul lavoro:

- Si mantiene la calma.
- Possono sorgere contrasti ma si risolvono.
- Sono di frequente minacciato e/o umiliato.
- In genere non trovo un accordo.

33) Al di fuori dell'orario lavorativo:

- Solitamente non penso al mio lavoro.
- Penso al lavoro e ne parlo volentieri.
- Sono assillato dal pensiero di situazioni sgradevoli che avvengono sul lavoro.
- Penso troppo spesso al lavoro.

34) Come valuta la sua salute in relazione alle condizioni di lavoro?

- Non ci sono problemi.
- La salute risente della situazione stressante.
- Sono messo in situazioni chiaramente inadatte alla mia salute.
- La mia salute è tutelata.

35) Sul posto di lavoro possono verificarsi episodi di molestie sessuali.

- Non mi è mai capitato nulla del genere.
- Mi è capitato.
- Questi episodi sono stati all'origine della mia emarginazione.
- Sono a conoscenza di episodi di questo tipo.

36) Consideri la possibilità di richiedere permessi e/o ferie.

- L'azienda cerca di venire incontro alle mie richieste.
- Faccio fatica ad ottenerli.
- L'azienda non sempre riesce a venire incontro alle mie richieste.
- Senza motivi mi vengono rifiutati, o concessi con estrema difficoltà.

37) Per quanto riguarda le contestazioni disciplinari.

- Non ne ho mai ricevute.
- Ne ho ricevute in modo eccessivo e ingiustificato.
- Non ne ho ricevute, ma a volte mi sono fatte ammonizioni informali.
- Mi è capitato di riceverne.

38) In merito alle visite mediche per l'idoneità specifica alla mansione.

- Non ho mai fatto visite di questo tipo.
- Le visite sono utilizzate come pretesto per mettermi in difficoltà.
- Le ho fatte e le conclusioni vengono seguite con difficoltà.
- Le ho fatte.

39) Complessivamente come giudica la sua situazione lavorativa?

- Positiva.
- Normale.
- Negativa (specifichi da quanto tempo dura questa situazione.....).

Continua

8

SEZIONE 3

Risponda segnando con una crocetta una sola alternativa per ciascuna domanda.

LA SUA SALUTE

(Tratto da: *Lanquar's Symptoms Questionnaire*)

a) Come valuta il suo stato di salute?

- Molto buono.
- Buono.
- Cattivo.
- Pessimo.

b) Come valuta la sua salute rispetto ad un anno fa?

- Migliore.
- Più o meno uguale.
- Peggioro.
- Pessimo.

c) Nel complesso, come definirebbe la qualità della sua vita in questo periodo?

- Buona.
- Abbastanza buona.
- Non molto buona.
- Pessima.

d) Com'è rispetto ad un anno fa?

- Migliore.
- Più o meno uguale.
- Peggioro.
- Pessimo.

Data __/__/____

Per favore controlli di aver risposto a tutte le domande.

Grazie per la collaborazione

Fine

9

LE PUBBLICAZIONI DELLA FONDAZIONE "S. MAUGERI

1. I "Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina Riabilitativa" con i quali si propone di rendere disponibile in forma organica argomenti e problemi attuali in Medicina del Lavoro e Riabilitazione, di presentare elaborazioni di materiale informativo e didattico riguardante i vari settori di attività della Fondazione.

Volumi pubblicati:

1. G. Pezzagno: Rischio da Benzene. 1989
2. G. Franco: Attività umane e rischio per la salute. 1990
3. M. Imbriani, S. Ghittori, G. Pezzagno, E. Capodaglio: Esposizione professionale ad anestetici per inalazione. 1990
4. F. Franchignoni: Aggiornamenti in Riabilitazione 2. 1990
5. E. Capodaglio, L. Manzo: Esposizione a Stirene. 1990
6. G. Pezzagno, E. Capodaglio: Criteri di valutazione energetica delle attività fisiche. 1991
7. G. Franco: Acidi biliari e xenobiotici. 1991
8. S. Cerutti, G. Minuco: Spectral Analysis of Heart Rate Variability Signal. Methodological and Clinical Aspects. 1991
9. F. Franchignoni: Aggiornamenti in Riabilitazione 3. 1991
10. M. Imbriani, A. Di Nucci: Effetti della interazione tra etanolo e solventi. 1991
11. F. Cupella, R. Turpini: La riabilitazione in gastroenterologia. 1991
12. L. Manzo, M. Imbriani, L.G. Costa: Current Issues in Alcoholism. 1992
13. C. Rampulla, N. Ambrosino: Muscoli respiratori e patologia: valutazione e trattamento. 1992
14. S. Della Sala, M. Laiacona: Laboratorio di Neuropsicologia. 1992
15. F. Franchignoni: Aggiornamenti in Riabilitazione 4. 1992
16. E. De Rosa, G.B. Bartolucci, V. Cocheo: Atti 11° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1992
17. B. Carù, R. Tramarin: New trends in cardiac rehabilitation. 1992
18. L. Manzo, D.F. Weetman: Toxicology of combustion products. 1992
19. C. Minoia, E. Sabbioni, P. Apostoli, A. Cavalleri: Valori di riferimento di elementi in traccia in tessuti umani. 1992
20. D. Cottica, G.F. Peruzzo: Atti 12° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1993
21. G. Pezzagno: Strategie di campionamento ambientale. Alcune applicazioni statistiche per lo studio degli inquinanti ambientali. 1993
22. M. Casacchia, R. Casale, E. Ferrari, C. Setacci: Stress. Riunione operativa sottoprogetto stress - Progetto finalizzato CNR - FATMA. 1993
23. G. Moscato: Asma professionale. 1993
24. A. Cavalleri, G. Catenacci: Obbligo di referto e malattie professionali. 1993
25. G. Bazzini: Nuovi approcci alla riabilitazione industriale. 1993
26. P. Pinelli, G. Minuco: Il controllo motorio della mano e della parola: teoria e applicazioni. 1993
27. F. Candura, G. Sardo: L'Ispettorato Medico Centrale del Lavoro in Italia: storia e prospettive. 1994
28. G. Bertolotti, E. Sanavio, G. Vidotto, A.M. Zotti: Un modello di valutazione psicologica in Medicina Riabilitativa. 1994
29. D. Cottica, M. Imbriani: Atti 13° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1994
30. S. Della Sala, A.M. Zotti: Psicologia dell'invecchiamento ed epidemiologia della demenza: uno studio di popolazione. 1994
31. A. Cavalleri: Lavanderie a secco: rivalutazione del rischio da solventi. 1994
32. G.D. Pinna, R. Maestri: Spectral analysis of cardiovascular variability signals. 1995
33. R. Casale, A. Tango: Le algodistrofie. Dalla diagnosi alla prevenzione. 1995
34. D. Cottica, V. Prodi, M. Imbriani: Atti 14° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1995
35. C. Rampulla, A. Patessio, A. Rizzo, F. Iodice: Valutazione funzionale del danno respiratorio. 1995
36. R.F.E. Pedretti, P. Della Bella: Le Tachiaritmie Ventricolari Maligne dopo Infarto Miocardico. 1995

37. K. Foglio: La ventiloterapia domiciliare nei pazienti broncopneumatici con insufficienza respiratoria cronica. 1996
38. L. Riboldi, C. Ravalli: Lo stress nel mondo del lavoro: quali soluzioni per un problema in espansione. 1996
39. A. Molfese: Piattaforme Petrolifere. Igiene, Sanità e Sicurezza a bordo. 1996
40. R. Gibellini, A. Ferrari Bardile, M. Zambelli, M. Fanello: La riabilitazione in angiologia. 1996
41. S. Binaschi: Medicina del Lavoro. 1997

2. I “**Documenti**” della Fondazione Salvatore Maugeri, nei quali vengono pubblicati gli Atti di Convegni di particolare interesse organizzati dagli Istituti della Fondazione.

Volumi pubblicati:

1. C. Passerino: La nuova riforma sanitaria. 1995
2. Serials with an Institute for Scientific Information (ISI). Impact Factor. 1995
3. F. Candura: Atti del Convegno: Metodologia di indagine sul danno ambientale. Inquinamento atmosferico e acustico nel territorio di Pavia. 1995
4. N. Ambrosino, G. Bazzini, F. Cobelli, F. Franchignoni, P. Giannuzzi, C. Rampulla, M. Vitacca: Percorsi valutativi e terapeutici in Medicina Riabilitativa. 1995
5. G. Franco: Rischi lavorativi in ambiente sanitario: patologia da guanti. 1996
6. G.B. Bartolucci, D. Cottica, M. Imbriani: Atti 15° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1996
7. E. Capodaglio, C. Passerino: Atti del Convegno: Sistemi classificativi dei pazienti in degenza riabilitativa. 1996
8. A. Borgo: L'analisi in componenti principali come studio di correlazioni. 1996
9. F. Pisano: Valutazione e trattamento delle compromissioni motorie centrali: stato dell'arte e recenti acquisizioni. 1996
10. G. Vittadini, I. Giorgi: Dalla cibernetica dell'io all'approccio ecologico: alcolismo e servizi nell'ottica sistemica. 1996
11. N. Ambrosino, G. Bazzini, F. Cobelli, F. Franchignoni, P. Giannuzzi, C. Rampulla, M. Vitacca: Percorsi valutativi e terapeutici in Medicina Riabilitativa. 1997
12. C. Minoia, G. Scansetti, G. Piolatto, A. Massola: L'amianto: dall'ambiente di lavoro all'ambiente di vita. Nuovi indicatori per futuri effetti. 1997
13. A.M. Ciria, G. Catenacci: Organizzazione dell'emergenza sanitaria e del primo soccorso nei luoghi di lavoro. 1997
14. G.B. Bartolucci, D. Cottica, M. Imbriani, D. Sordelli: Atti 16° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1997
15. G. Catenacci, G.B. Bartolucci, P. Apostoli: III Congresso Nazionale di Medicina Preventiva dei Lavoratori della Sanità. 1998
16. D. Cottica, G.B. Bartolucci, M. Imbriani, E. Grignani, D. Sordelli: Atti 17° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1998

3. “**Advances in Occupational Medicine & Rehabilitation**” “**Aggiornamenti in Medicina Occupazionale e Riabilitazione**”, rivista quadrimestrale.

Volumi pubblicati:

1. G. Bazzini: Efficacia e qualità in riabilitazione motoria. 1995
2. M. Imbriani, S. Ghittori, G. Pezzagno E. Capodaglio: Update on Benzene. 1995
3. M.R. Strada, G. Bernardo: Interventi riabilitativi in Oncologia. 1996
4. J. Nilsson, M. Panizza, F. Grandori: Advances in Magnetic Stimulation. 1996
5. S. Della Sala, C. Marchetti, O.H. Turnbull: An interdisciplinary approach to the rehabilitation of the neurological patient: A cognitive perspective. 1996
6. P. Capodaglio, G. Bazzini: L'attività motoria degli arti superiori: aspetti in medicina occupazionale e riabilitativa. 1997
7. G. Pezzagno, M. Imbriani: Cinetica e Monitoraggio Biologico dei Solventi Industriali. 1997
8. L. Manzo, J. Descotes, J. Hoskins: Volatile Organic Compounds in the Environment. Risk Assessment and Neurotoxicity. 1997
9. P. Capodaglio, M.V. Narici: Muscle Atrophy: Disuse and Disease. 1998
10. G. Moscato: Allergia respiratoria. 1998
11. G. Miscio, P. Pinelli: Prefrontal cortex, Working memory and Delayed reactions: from the theory to the clinical application. 1998

4. “Advances in Rehabilitation” “Aggiornamenti in Medicina Riabilitativa”.

Volumi pubblicati:

1. *F.M. Cossa, L. Mazzini*: Assistenza clinica e ricerca scientifica: validità dell'approccio multidisciplinare al traumatizzato cranico. 1999
2. *P. Capodaglio, M.V. Narici*: Physical Activity in the Elderly. 1999
3. *G. Miscio, F. Pisano*: Spasticity: mechanisms, treatment and rehabilitation. 1999
4. *M. Buonocore, C. Bonezzi*: Il dolore neurogeno: dalla definizione alla terapia. 1999
5. *A. Salvadeo*: Insufficienza renale acuta. 1999
6. *P. Pinelli, R. Colombo, S. Onorato*: Analisi dell'attenzione protratta nelle reazioni verbali. *Sistema prefrontale e Processi riverberanti. Le reazioni dilazionate in Neuropsichiatria* (with an English Outline). 1999
7. *N. Ambrosino, C.F. Donner, C. Rampulla*: Topics in Pulmonary Rehabilitation. 1999
8. *A.M. Zotti, G. Bertolotti, P. Michielin, E. Sanavio, G. Vidotto*: Linee guida per lo screening di tratti di personalità, cognizioni e comportamenti avversi alla salute. *Manuale d'uso per il CBA Forma Hospital*. 2000
9. *P. Capodaglio, M.V. Narici*: The ageing motor system and its adaptations to training. 2000
10. *F. Rengo, R. O. Bonow, M. Gheorghide*: Heart Failure in the Elderly. *Implication for Rehabilitation*. 2000
11. *G. Megna, S. Calabrese*: Riabilitazione neuromotoria 2000. 2000
12. *P. Pinelli & Coll.*: Freud in a Psychophysiological Framework or About Unconscious and Soul. 2001
13. *F. Rengo, R.O. Bonow, M. Gheorghide*: Chronic Heart Failure In The Elderly. The Evolution Of Chronic Heart Failure. 2002
14. *G. Bazzini*: Il Day-Hospital Riabilitativo. 2003
15. *M. Buonocore, C. Bonezzi*: Il dolore nelle neuropatie periferiche post-traumatiche. 2003
16. *M. Barat, F. Franchignoni*: Assessment in Physical Medicine and Rehabilitation Views and Perspectives. 2004

5. “Advances in Occupational Medicine” “Aggiornamenti in Medicina Occupazionale”.

Volumi pubblicati:

1. *L. Alessio, P.A. Bertazzi, A. Forni, G. Gallus, M. Imbriani*: Il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a tossici industriali. *Aggiornamenti e sviluppi*. 2000
2. *L. Ambrosi, L. Soleo, S. Ghittori, L. Maestri, M. Imbriani*: Mercapturic Acids as Biomarkers of Exposure to Industrial Chemicals. 2000
3. *C. Meloni, M.T. Quercioli, S. Verdirosi, M. Imbriani*: Aggiornamenti in Scienze Infermieristiche. 2002

6. “Symposia” “I Congressi della Fondazione Maugeri”.

Volumi pubblicati:

1. *D. Cottica, F. Benvenuti, E. Grignani, M. Casciani, M. Imbriani*: Il rischio microbiologico negli ambienti di lavoro: approccio, valutazione, interventi. Convegno AIDII - ISPEL, Centro Congressi Fondazione Salvatore Maugeri. Pavia, 29 ottobre 1998. 1999
2. *L. Soleo, P. Apostoli, D. Cavallo, D. Cottica, G. Nano, L. Ambrosi*: Il Congresso Europeo di Igiene Industriale - I Congresso Mediterraneo di Igiene Industriale - Convegno AIDII, Centro Internazionale Congressi. Bari, 30 giugno - 3 luglio 1999. 2000
3. *M. Buonocore, C. Bonezzi*: La gestione del paziente con dolore neuropatico: indicazioni diagnostiche e terapeutiche. Il incontro sul dolore neurogeno. Pavia, 12 maggio 2000. 2000
4. *D. Cottica, G.B. Bartolucci, G. Nano, M. Imbriani*: Atti 18° Congresso Nazionale AIDII. Trento, 21-24 giugno 2000. 2000
5. *C. Minoia, R. Turci, G.B. Bartolucci, S. Signorini, P. Apostoli*: Progressi nella valutazione del rischio espositivo da chemioterapici antiblastici. Convegno Nazionale, Centro Congressi Fondazione Salvatore Maugeri. Pavia, 14-15 ottobre 1999. 2000
6. *C. Bonezzi, M. Buonocore*: Dolori radicolari e pseudoradicolari: indicazioni diagnostiche e terapeutiche. Centro Congressi Fondazione Salvatore Maugeri. Pavia, 4 maggio 2001. 2001
7. *M. Buonocore, C. Bonezzi*: Sindromi algodistrofiche: dall'inquadramento diagnostico al trattamento riabilitativo. Centro Congressi Fondazione Salvatore Maugeri. Pavia, 17 maggio 2002. 2002
8. *Simposio in occasione dell'80° compleanno del Prof. Paolo Pinelli*: Funzioni nervose e processi mentali. Centro Congressi Fondazione Salvatore Maugeri. Pavia, 16 dicembre 2001. 2003
9. *A. Estraneo, L. Manzo, L. Santoro*: Gestione e recupero del traumatizzato cranico. Sala Convegni dell'Ospedale G. Vietri - Larino (CB), 24-26 ottobre 2002. 2003

7. “I Manuali della Fondazione Maugeri”.

Volumi pubblicati:

1. *L. Bianchi, S. Nava, E. Zampogna: Manuale dei Metodi e delle Procedure Fisioterapiche in Riabilitazione Respiratoria. 2002*
2. *E. Banco, B. Cattani, G. Fugazza: I disturbi di deglutizione. Opuscolo informativo per pazienti e familiari. 2002*
3. *M. Schmid, S. Compiano: Degenerazione maculare: nuove strategie. Informazioni utili a persone anziane con degenerazione maculare. 2002*
4. *E. Zanotti, C. Bizzarri con la collaborazione di R. Grasso, L. Govoni, P. Mombaruzzo, M. Piran, L. Zocchi: Le malattie polmonari croniche ostruttive: conoscere, curare, convivere. Manuale pratico per il paziente. 2004*

8. “Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale”, Rivista quadrimestrale che pubblica articoli che contribuiscano allo sviluppo delle conoscenze teoriche ed al progresso della prassi clinica in psicoterapia cognitiva e comportamentale.

9. “Monaldi Archives for Chest Disease”, Rivista scientifica internazionale di Medicina Cardiopolmonare e Riabilitazione.

10. “Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia”, Rivista trimestrale di Prevenzione, Patologia, Ergonomia e Riabilitazione.

11. “Cyanus”, periodico di Igiene Ambientale e Industriale.