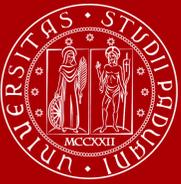


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

**Insegnamento di
Igiene del lavoro – monitoraggio biologico**

Dott. Andrea Martinelli

*Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari
e Sanità Pubblica*

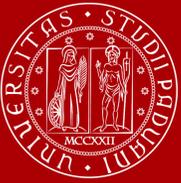


Cenni di tossicocinetica

XENOBIOTICO:

sostanza (per es. una droga, un farmaco, un pesticida, ecc.) estranea al normale metabolismo di un organismo vivente.

1. Assorbimento
2. Distribuzione
3. Metabolismo
4. Eliminazione



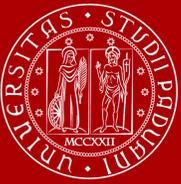
1. Assorbimento

Le sostanze xenobiotiche possono essere assorbite per vie differenti:

- **polmonare**
- **cutanea**
- **gastrointestinale**

l'assorbimento dipende da alcune regole fondamentali quali:

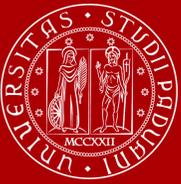
- 1) proprietà chimico-fisiche delle sostanze tossiche
- 2) forze che determinano il movimento delle sostanze attraverso membrane



Proprietà chimico-fisiche

Le proprietà più importanti sono:

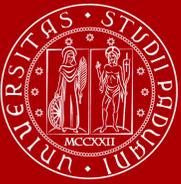
- **Solubilità nei lipidi:** le membrane biologiche sono di natura lipidica. La capacità di una molecola di dissolversi nella membrana e l'entità di tale processo dipende dalla **solubilità lipidica** che è a sua volta determinata dalla struttura chimica della sostanza tossica e cioè nel presentare **gruppi lipofilici** o non polari (proprietà che aumenta con la lunghezza della catena alchilica); le sostanze idrosolubili passano con difficoltà le membrane biologiche (es. solventi).



Proprietà chimico-fisiche

Le proprietà più importanti sono:

- **Grado di ionizzazione:** le sostanze possono trovarsi in uno stato più o meno dissociato (ionizzazione) e **le membrane biologiche sono permeabili alla forma non ionizzata (indissociata)** della sostanza (es. acidi e basi).
- **Struttura e dimensioni molecolari:** una molecola molto grossa ha maggiori difficoltà a passare attraverso una membrana come anche una forma complessa rispetto ad una molecola di forma sferica (es. polveri).

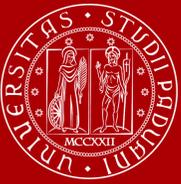


2. Distribuzione

Attraverso la fase di assorbimento la sostanza raggiunge il sangue e attraverso il circolo ematico possono raggiungere i vari organi ed apparati.

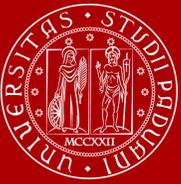
Per alcune sostanze il trasporto avviene per semplice solubilità, altre vengono trasportate legate a proteine plasmatiche attraverso legami deboli.

Le specie trasportate possono essere quindi rilasciate e raggiungere organi o siti di deposito.



3. Metabolismo

Le sostanze, una volta assorbite, vanno incontro a metabolizzazione. Il metabolismo tende a **trasformare la sostanza chimica da liposolubile a idrosolubile** per essere meglio eliminata dai due principali sistemi escretori: l'urinario e il biliare. I processi di biotrasformazione possono condurre ad una **disattivazione** della sostanza o talvolta ad una **attivazione** della stessa con formazione di un metabolita più tossico (es. il 2,5-esanedione, prodotto della biotrasformazione dell'n-esano, è il responsabile della neurotossicità che deriva dall'esposizione al solvente).



3. Metabolismo

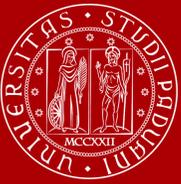
Durante il metabolismo le sostanze xenobiotiche vanno in gran parte incontro ad una biotrasformazione (I fase) e ad una coniugazione (II fase):

- **Reazioni di I fase** o metabolica propriamente detta: trasformano la sostanza in un'altra molecola, di natura diversa, che può assumere caratteristiche tossicologiche non presenti nella sostanza di origine. Comprendono reazioni di ossidazione, riduzione ed idrolisi.



3. Metabolismo

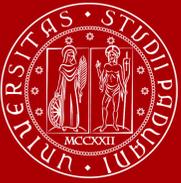
- **Reazioni di II fase** o di coniugazione: avvengono tra il metabolita (prodotto di biotrasformazione) della sostanza ed un **coniugante endogeno**. Il risultato è un **metabolita più idrosolubile che viene rapidamente escreto con le urine**.



4. Eliminazione

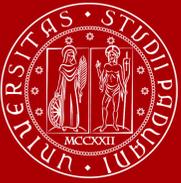
Principali vie di escrezione:

- **renale** (via urinaria)
- **biliare** (via fecale)
- **polmonare** (aria espirata)
- **Altre vie** (gastroenterica, saliva, latte, sudore, unghie e capelli)



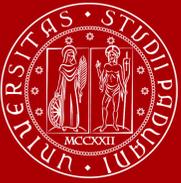
Cenni di tossicodinamica

Per essere considerato tossico uno **xenobiotico** deve presentare caratteristiche tali che ne consentano il superamento delle barriere dell'organismo, il trasporto e la distribuzione all'interno di quest'ultimo e deve inoltre essere **biologicamente attivo a determinate concentrazioni a livello dell'organo interessato.**



La tossicità di una sostanza quindi può essere valutata con parametri quantitativi attraverso la determinazione della relazione esistente tra entità della dose e entità degli effetti

Studio delle cosiddette **relazioni (curve) dose-effetto e dose-risposta**: entrambe studiano la relazione tra la dose e il comportamento dell'organismo conseguente all'assorbimento della sostanza.



Relazione dose-effetto

studia la relazione tra livelli crescenti di esposizione a un tossico in un certo periodo di tempo (dose) e le alterazioni osservate in ciascun individuo componente il gruppo studiato.

Consente di identificare la concentrazione della sostanza che provoca l'effetto considerato; permette altresì di determinare un livello di non-effetto ossia una concentrazione di sostanza alla quale non sia presente alcun effetto.

Relazione dose-risposta

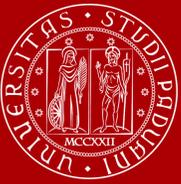
studia la relazione in un gruppo di individui e, più precisamente, la percentuale di individui della popolazione studiata che presentano un effetto.

Questi studi sono importanti in relazione al fatto che esistono differenze interindividuali notevoli in termini di diversa sensibilità nei confronti della stessa sostanza.



Definizione di Monitoraggio Biologico al Convegno WHO del 1984

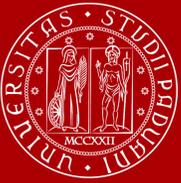
“la misurazione e quantificazione di sostanze chimiche o di loro metaboliti in tessuti, fluidi, secreti, escreti, aria espirata o in qualsiasi loro combinazione, condotte per valutare esposizioni e rischi per la salute, comparate con un **appropriato riferimento**”.



“Appropriato riferimento” con cui si debbono comparare i risultati delle misurazioni

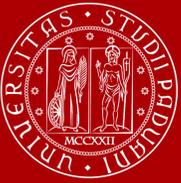
Due tipi di informazioni:

- come il risultato del monitoraggio biologico si colloca rispetto ai valori determinati in popolazioni per le quali è stata esclusa una specifica esposizione lavorativa allo xenobiotico in esame (Valori di riferimento): dovrebbe quindi **“orientare” rispetto all’esistenza di una esposizione maggiore di quella della popolazione generale;**
- come il risultato del monitoraggio biologico si colloca rispetto a valori ai quali è stato attribuito (su base scientifica o tecnica) un determinato significato rispetto alla possibile modificazione dello stato di salute degli esposti (Valori limite): dovrebbe quindi **“orientare” rispetto alla probabilità della comparsa di effetti sulla salute e quindi alla necessità di determinati interventi.**



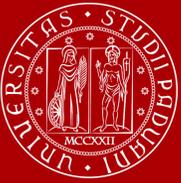
Obiettivi del monitoraggio biologico

- Integrare i dati forniti dal monitoraggio ambientale al fine di ottenere una **valutazione più completa** dello stato di salute del lavoratore e della sua “interazione” con l’ambiente di lavoro.
- Il monitoraggio biologico mira ad ottenere **indicazioni precoci e preferibilmente reversibili sull’esposizione**, la suscettibilità e gli effetti biologici secondari a quel fattore di rischio.



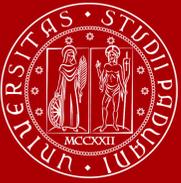
Classificazione degli indicatori biologici

1. Indicatori di esposizione
2. Indicatori di effetto
3. Indicatori di suscettibilità



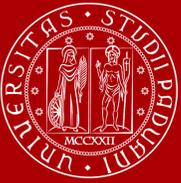
1. Indicatori biologici di esposizione

Indicano la dose di sostanza esogena effettivamente assorbita dall'individuo nel corso dell'esposizione professionale, ma non solo professionale, mediante la misura nei materiali biologici della concentrazione dello xenobiotico o di un suo metabolita o del prodotto dell'interazione del tossico/metabolita con un bersaglio biologico.



2. Indicatori biologici di effetto

Permettono di identificare una alterazione precoce e reversibile a livello dell'organo bersaglio (**effetto critico**, es. protoporfirine eritrocitarie) o che precedono la comparsa del danno clinicamente rilevabile (**effetto preclinico**, es. microproteinuria)

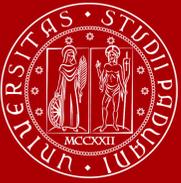


3. Indicatori biologici di suscettibilità

Esprimono una condizione individuale, genetica (sesso, razza, modificazione in geni che controllano la attivazione metabolica o la detossificazione di una sostanza, in geni che controllano la riparazione del DNA o dei danni cellulari, in geni coinvolti nella predisposizione ad una specifica malattia) o **acquisita** (dieta, stato di salute, stato socio-economico, età) consistente in una **limitata capacità dell'organismo di rispondere ai possibili effetti conseguenti l'esposizione** ad un determinato xenobiotico.

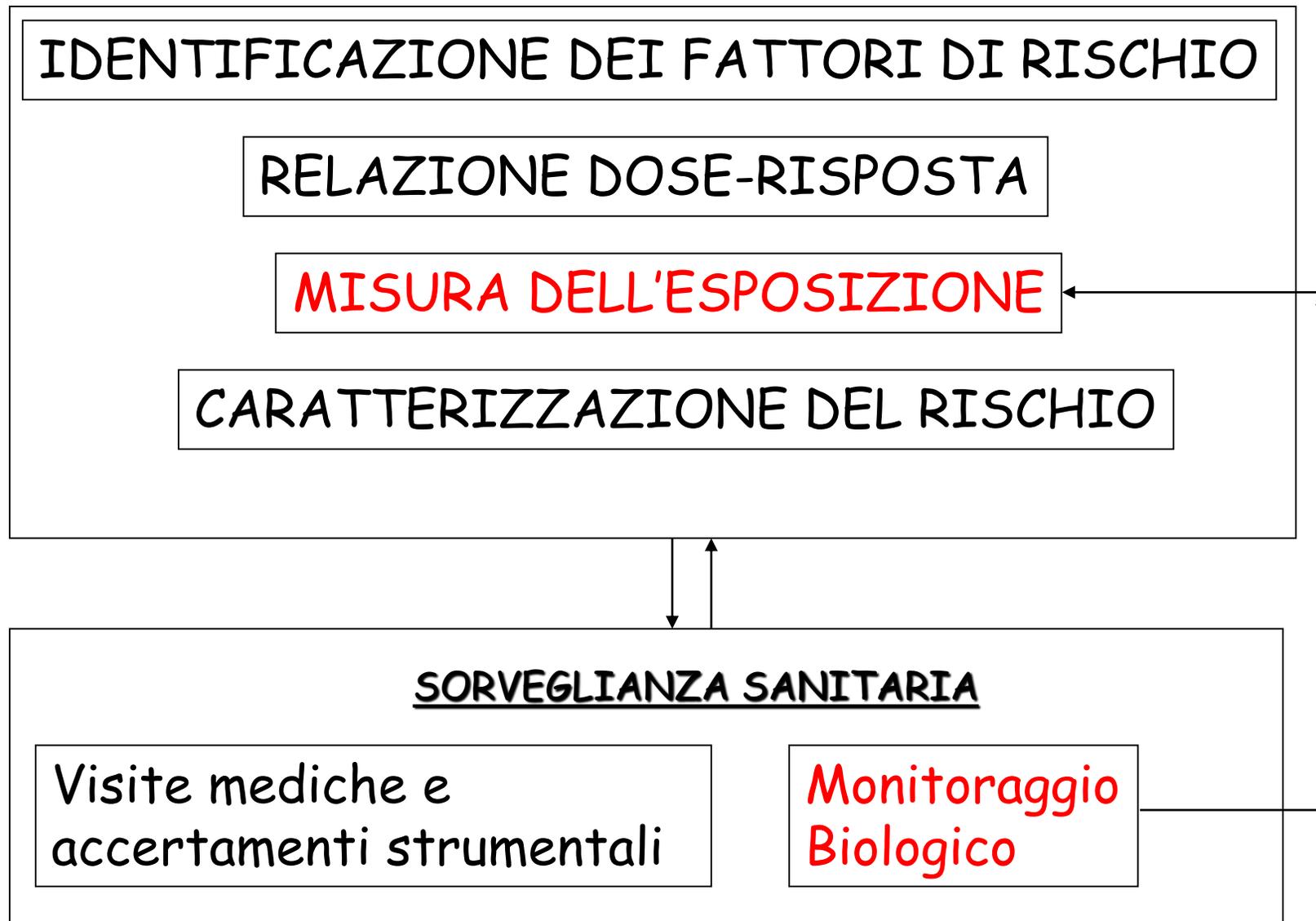


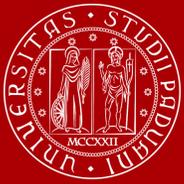
Al momento attuale sono soprattutto gli ***indicatori di esposizione*** quelli che maggiormente si prestano ad un ***uso pratico e routinario***, e sono anche quelli che fornendo indicazioni, spesso più precise dello stesso monitoraggio ambientale, sul livello di esposizione individuale agli xenobiotici (***per tutte le vie di assorbimento, compresa quella cutanea***) contribuiscono alla valutazione del rischio ed al suo controllo nel tempo.



Orientamento SIML

La valutazione periodica dell'esposizione mediante indicatori di dose interna e di effetto è un compito di esclusiva pertinenza del medico competente, sia come pratica integrativa alla sorveglianza sanitaria, che come complemento alla valutazione del rischio.





Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81

Titolo IX – Sostanze pericolose

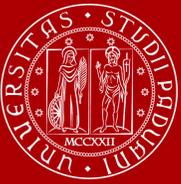
Capo I - Protezione da agenti chimici

Art. 229 Sorveglianza sanitaria

3. Il monitoraggio biologico è obbligatorio per i lavoratori esposti agli agenti per i quali è stato fissato un valore limite biologico.

Dei risultati di tale monitoraggio viene informato il lavoratore interessato.

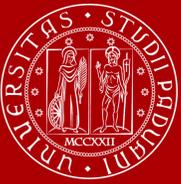
I risultati di tale monitoraggio, in forma anonima, vengono allegati al documento di valutazione dei rischi e comunicati ai rappresentanti per la sicurezza dei lavoratori.



Art. 229 comma 6 e 7

In caso di superamento del valore limite biologico, il medico competente è tenuto a:

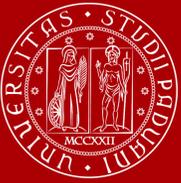
- Informare individualmente i lavoratori interessati ed il datore di lavoro.
- Fornire un parere al datore di lavoro sulle misure necessarie per eliminare o ridurre il rischio.
- Effettuare una visita medica straordinaria per tutti i lavoratori che hanno subito un'esposizione simile.



Art. 229 comma 6 e 7

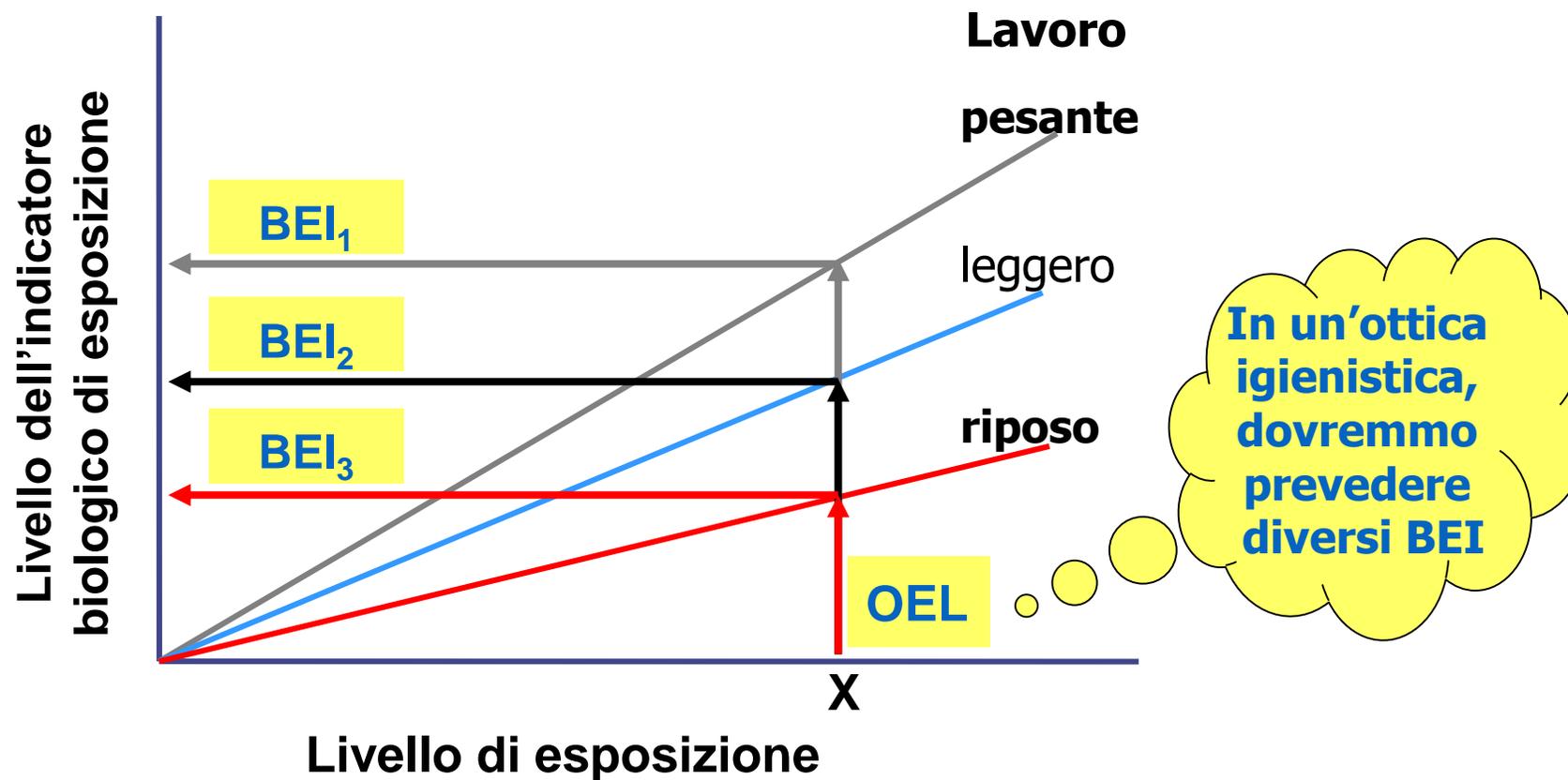
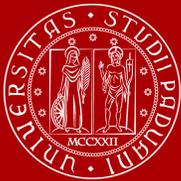
In caso di superamento del valore limite biologico, il medico competente è tenuto a:

- Informare individualmente i lavoratori interessati ed il datore di lavoro.
- Fornire un parere al datore di lavoro sulle misure necessarie per eliminare o ridurre il rischio.
- Effettuare una visita medica straordinaria per tutti i lavoratori che hanno subito un'esposizione simile.

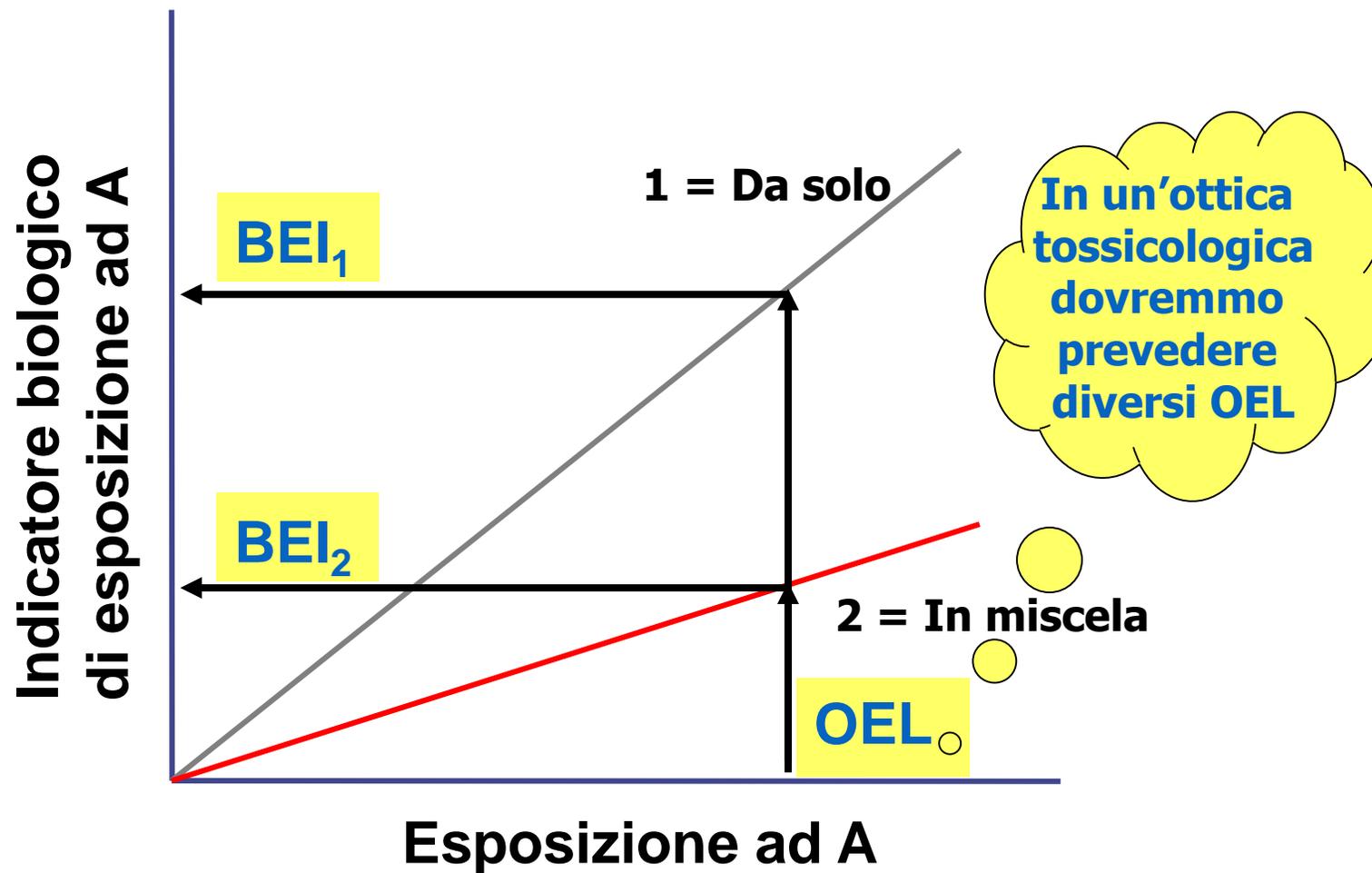


Utilizzo dei dati di monitoraggio biologico

- a livello individuale: valutazione del livello di esposizione in funzione dei valori limite biologico «health based» o valori di riferimento;
- a livello di gruppo: valutazione dei livelli di esposizione in funzione dei valori limite biologici correlati al valore limite di soglia od a valori guida “tecnici”.



Il dato biologico (a differenza di quello ambientale) risente del carico di lavoro



Il dato biologico può risentire della presenza di altri composti in miscela



punti di forza

- Tiene conto del possibile assorbimento extra-lavorativo.
- Esprime l'assorbimento integrato di un prodotto (polmoni, cute, intestino...).
- Tiene conto delle caratteristiche individuali (età, stato di salute, caratteristiche generali).
- Considera gli effetti dell'igiene nel luogo di lavoro (lavaggio mani, pulizia indumenti, abitudini voluttarie come cibo e fumo).

punti di debolezza

- Non sono molti gli indicatori rispetto il numero di prodotti usati nell'industria.
- A volte sono necessarie metodiche analitiche "non semplici".
- Le informazioni tossicocinetiche e tossicodinamiche di molti prodotti chimici sono limitate.
- Mancanza di informazioni sul significato tossicologico di nuovi potenziali indicatori (genomica, epigenetici).

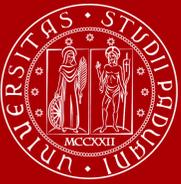


punti di forza

- Tiene conto delle esposizioni pregresse e degli assorbimenti avvenuti in passato o in un lungo arco temporale.
- Permette di studiare l'effetto dei sistemi protettivi (DPI).
- A volte è correlato agli effetti nocivi sulla salute (indicatori di effetto).

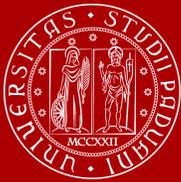
punti di debolezza

- Scarse conoscenze dei fattori di variabilità e degli effetti legati alla coesposizione ad più xenobiotici.
- E' solo occasionalmente utilizzabile per sostanze irritanti;
- Limitazioni di carattere etico



Criteri di ammissibilità all'impiego di un indicatore biologico

- possibilità di un dosaggio su campioni biologici facilmente ottenibili, trasportabili, conservabili
- esistenza di metodi analitici sufficientemente sensibili, precisi, accurati
- sufficiente grado di conoscenze tossicocinetiche
- conoscenza del comportamento degli indicatori in relazione ad intensità e durata dell'esposizione
- conoscenza dei fattori fisiologici e patologici interferenti
- conoscenza delle relazioni dose-effetto e dose-risposta



Programmazione del monitoraggio biologico

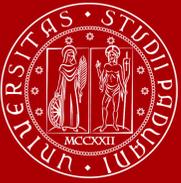
- Obiettivo
- Indicatore biologico più appropriato
- Matrice biologica
- Categoria e numero dei lavoratori (compresi i controlli)
- Numero di campioni
- Tempo di campionamento
- Interpretazione dei risultati



Strategia del monitoraggio

Necessità di avere precise conoscenze sul metabolismo dei singoli composti, in quanto differenze nella cinetica di metabolizzazione hanno notevoli riflessi su significato e strategia del monitoraggio:

- **sostanze a lunga emivita biologica (metalli):** tendono a persistere nei compartimenti organici ed il loro dosaggio può fornire indicazioni anche retrospettive dei livelli di esposizione;
- **sostanze a breve emivita biologica (solventi):** hanno rapido turnover, ed il loro dosaggio è in genere rappresentativo dell'esposizione attuale. La velocità di metabolizzazione del composto in questo caso condiziona il momento di raccolta del campione biologico (inizio turno, fine turno o fine settimana lavorativa).



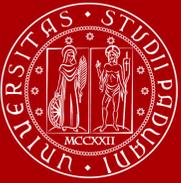
Specificità

“Specificità analitica”

la capacità di un metodo analitico di dosare esclusivamente la sostanza chimica che si desidera misurare

“Specificità metabolica”

la percentuale di analita dosato che deriva dai processi metabolici che coinvolgono il tossico e non da altri processi

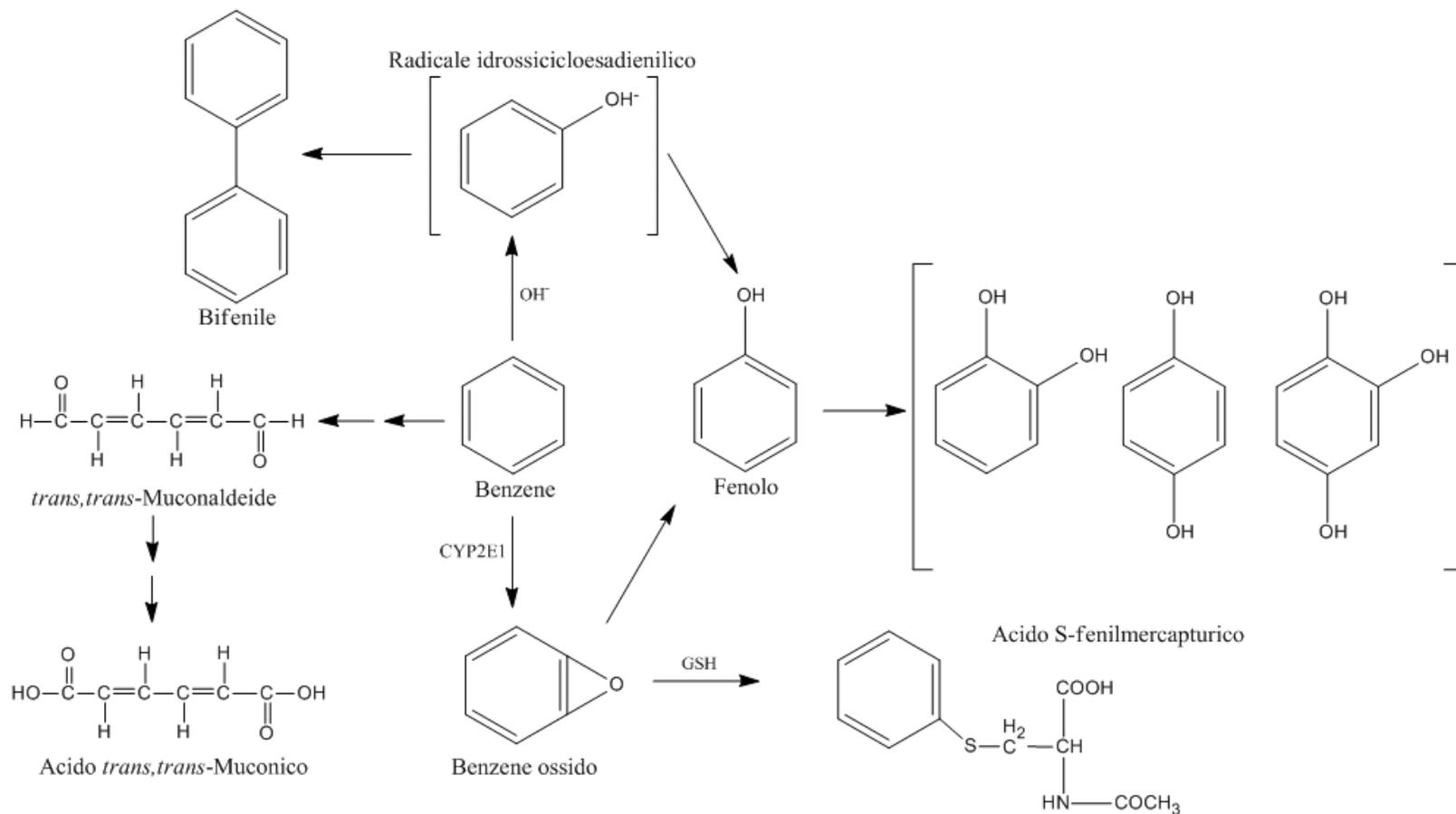


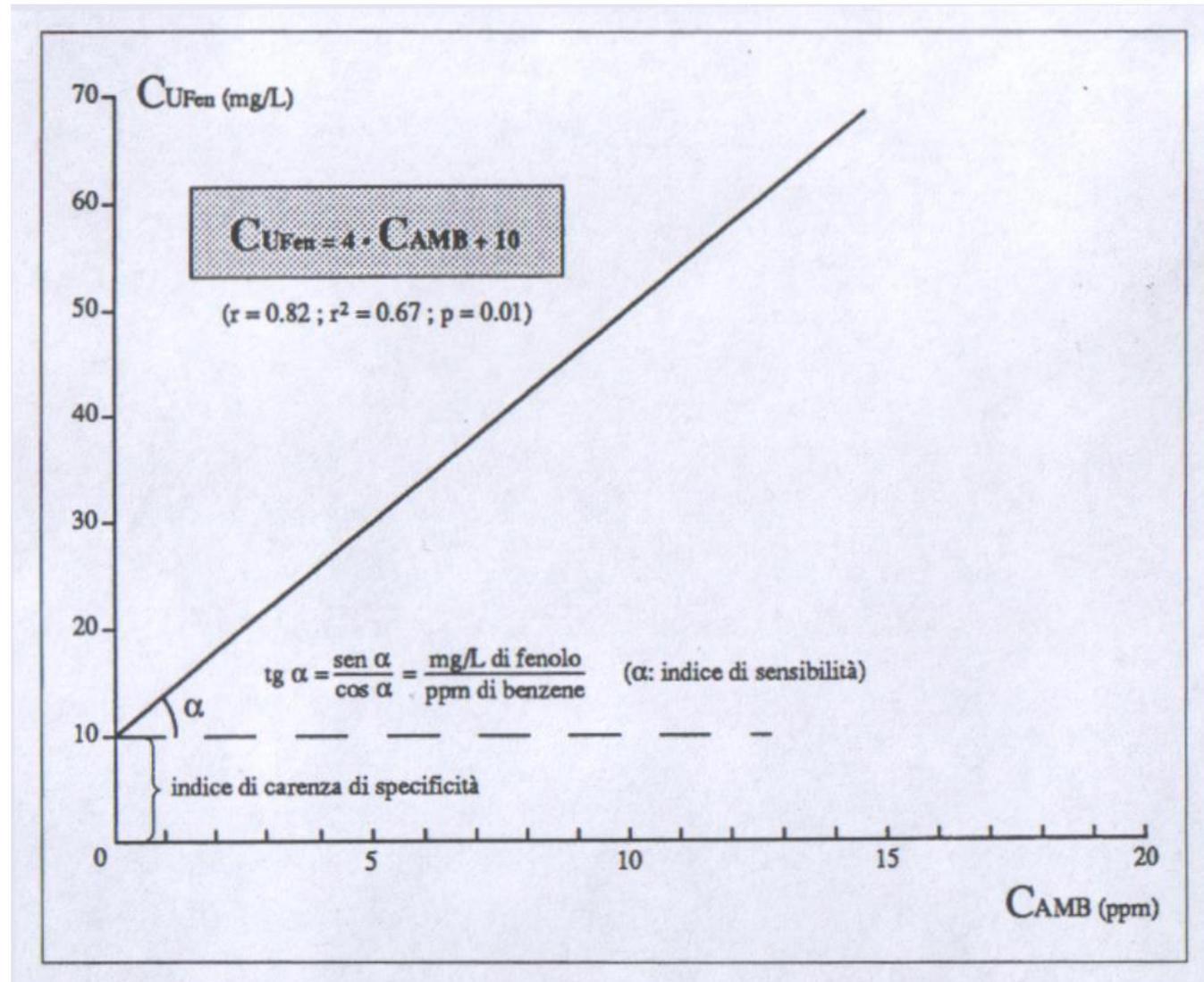
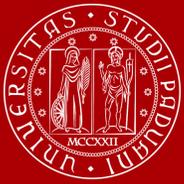
Sensibilità

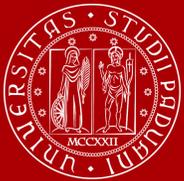
- in termini analitici è la variazione di segnale in funzione della variazione della concentrazione dell'analita;
- parametro essenziale specie nelle basse-bassissime dosi in quanto consente di definire l'esistenza stessa dell'esposizione e dell'assorbimento di uno xenobiotico.
- molti giudizi del passato circa l'assenza di esposizione erano in realtà il frutto di una tecnica o di un metodo analitico non sufficientemente sensibili.



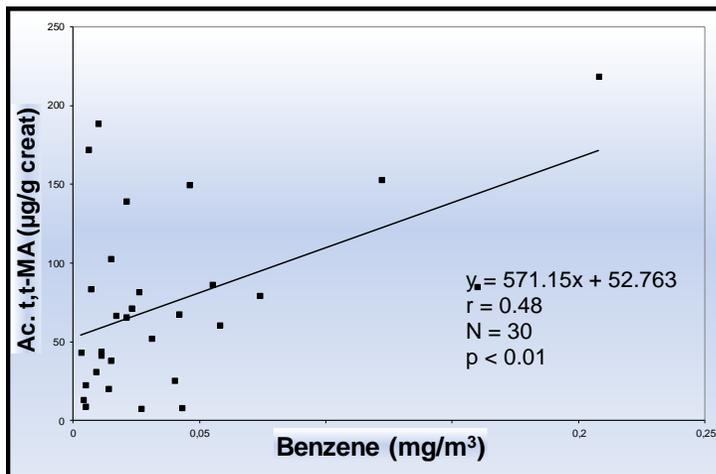
Esempio: metabolismo del benzene





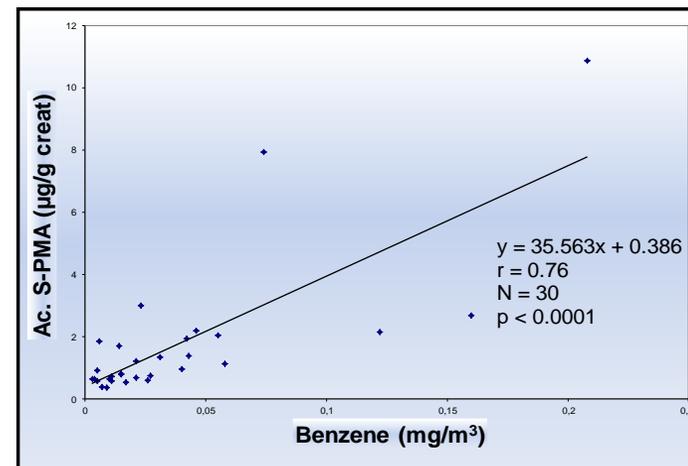


Correlazione tra benzene ambientale in mg/m^3 e i due metaboliti in $\mu\text{g}/\text{g}$ creat



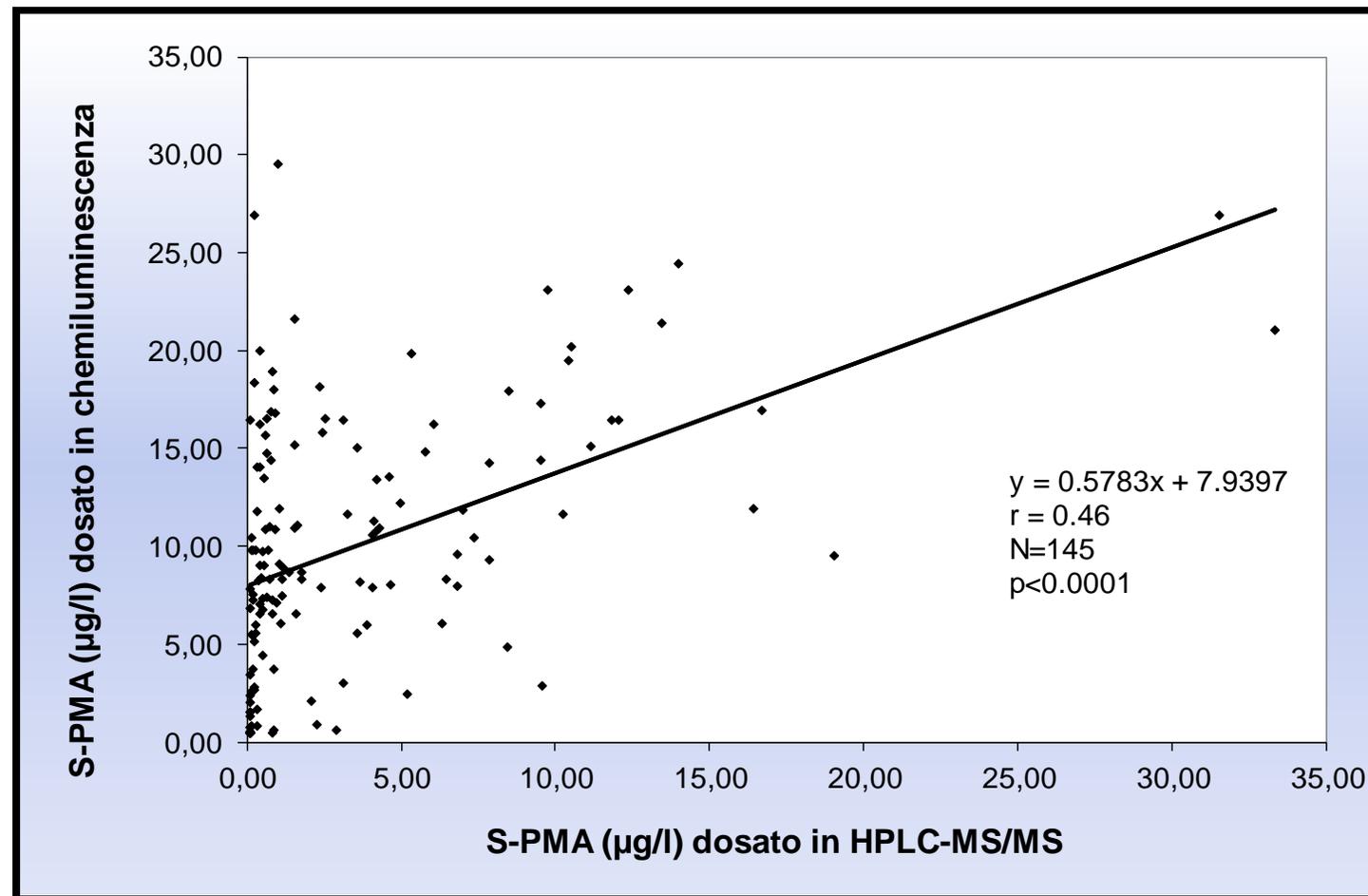
Acido t,t-MA

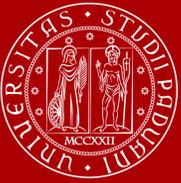
Acido S-PMA





Correlazione tra i livelli di S-PMA dosati in HPLC-MS/MS e in chemiluminescenza.

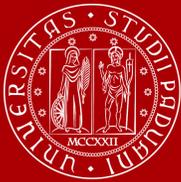




MATRICE

Generalmente viene utilizzata l'urina, sia perché il campione è di facile raccolta (non invasiva) sia perché molti indicatori sono stati validati sia dal punto di vista analitico che di interpretazione del dato, su tale matrice.

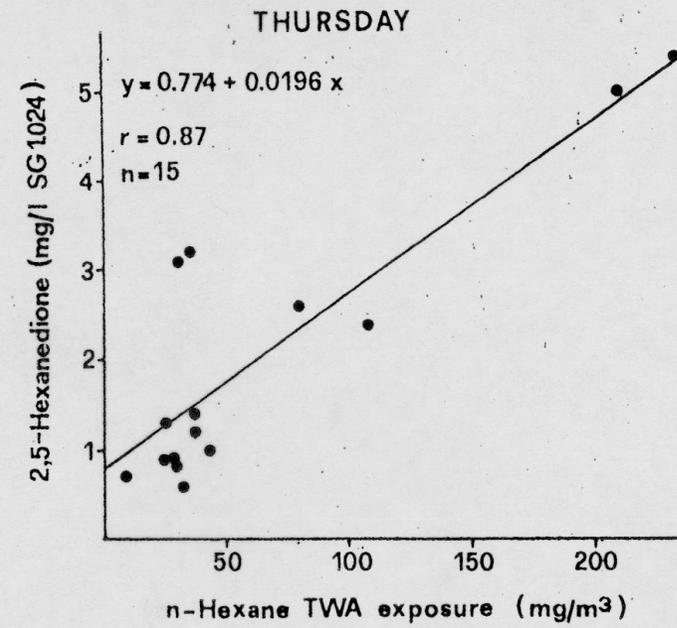
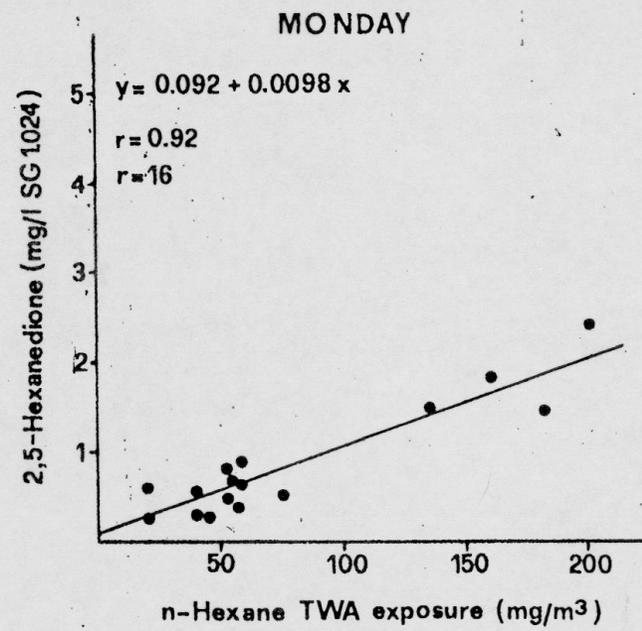
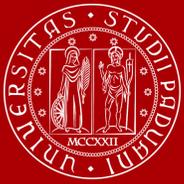
Altra matrice utilizzata, in particolare per metalli, è il sangue.



Il momento di raccolta dei campioni dipende dalle caratteristiche tossicocinetiche dei composti da valutare ed anche dagli scopi con cui viene eseguita la misura: è molto importante e deve essere rispettato e registrato accuratamente.

Gli indicatori che tendono all'accumulo possono non richiedere un tempo di campionamento specifico.

Momento del prelievo	Raccolta raccomandata
1. Prima del turno (p.t.)	16 ore dopo la fine dell'esposizione
2. Durante il turno (d.t.)	Qualsiasi momento dopo 2 ore di esposizione
3. A fine turno (f.t.)	Appena possibile dopo la fine dell'esposizione
4. A fine settimana lavorativa (f.s.l.)	Dopo 4 o 5 giorni lavorativi consecutivi con esposizione
5. Discrezionale	In qualsiasi momento





In genere le analisi vengono fatte su **raccolte “spot” di urine**, per cui è buona regola o **correggere** i valori per un **peso specifico (PS)** costante od esprimerli per grammo di **creatinina**, avendo cura di scartare i campioni troppo concentrati (PS > 1,030; creatinina urinaria > 3 g/l) o diluiti (PS < 1,010; creatinina urinaria < 0,3 g/l);

Sono state anche proposte formule di conversione per passare dal valore corretto per PS a quello espresso in funzione della creatinina.



Valore Limite

- valore limite biologico - D.Lgs 81/08
- valore limite biologico europei – RAC
- BAT– DFG
- BEI - ACGIH

Valore di riferimento

- valore di riferimento italiano – SIVR
- valori guida biologici europei - RAC
- BAR – DFG
- BEI con notazione pop - ACGIH

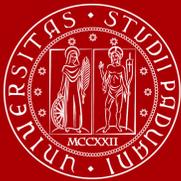


ESEMPI BEI ACGIH 2023

ADOPTED BIOLOGICAL EXPOSURE DETERMINANTS			
Chemical [CAS No.] (Documentation date)	Determinant	Sampling Time	BEI [®] Notation
ACETONE [67-64-1] (2014)	Acetone in urine	End of shift	25 mg/L Ns
ANILINE [62-53-3] (2020)	Aniline in urine ★	End of shift	0.5 mg/L —
ARSENIC, ELEMENTAL [7440-38-2] AND SOLUBLE INORGANIC COMPOUNDS (excludes gallium arsenide and arsine) (1998)	Inorganic arsenic plus methylated metabolites in urine	End of workweek	35 µg As/L B
BENZENE [71-43-2] (1999)	S-Phenylmercapturic acid in urine	End of shift	25 µg/g creatinine B
	t,t-Muconic acid in urine	End of shift	500 µg/g creatinine B
1,3-BUTADIENE [106-99-0] (2005)	1,2 Dihydroxy-4-(N-acetylcysteiny)-butane in urine	End of shift	2.5 mg/L B, Sq
	Mixture of N-1- and N-2-(hydroxybutenyl)valine hemoglobin (Hb) adducts in blood	Not critical	2.5 pmol/g Hb Sq
2-BUTOXYETHANOL [111-76-2] (2006)	Butoxyacetic acid (BAA) in urine ★	End of shift	200 mg/g creatinine —

BEI[®]

Adopted Biological Exposure Determinants — 111



ESEMPI BEI ACGIH 2023

ADOPTED BIOLOGICAL EXPOSURE DETERMINANTS			
Chemical [CAS No.] (Documentation date)	Determinant	Sampling Time	BEF [®] Notation
CHROMIUM [7440-47-3] (2020)	Total chromium in urine	End of shift at end of workweek	0.7 µg/L Pop
COBALT [7440-48-4] AND INORGANIC COMPOUNDS, including Cobalt oxides but not combined with Tungsten carbide (2014)	Cobalt in urine	End of shift at end of workweek	15 µg/L Ns
	Cobalt with Tungsten carbide	End of shift at end of workweek	— Ns, Nq
	Cobalt in urine	End of shift at end of workweek	— Ns
*CYCLOHEXANE [110-82-7] (2021)	1,2-Cyclohexanediol in urine★	End of shift, end of workweek	50 mg/g creatinine Ns
CYCLOHEXANOL [108-93-0] (2003)	1,2-Cyclohexanediol in urine★	End of shift at end of workweek	— Nq, Ns
	Cyclohexanol in urine★	End of shift	— Nq, Ns
CYCLOHEXANONE [108-94-1] (2003)	1,2-Cyclohexanediol in urine★	End of shift at end of workweek	80 mg/L Ns, Sq
	Cyclohexanol in urine★	End of shift	8 mg/L Ns, Sq
DICHLOROMETHANE [75-09-2] (2004)	Dichloromethane in urine	End of shift	0.3 mg/L Sq

BEI[®]

Adopted Biological Exposure Determinants — 113



ESEMPI BEI ACGIH 2023

ADOPTED BIOLOGICAL EXPOSURE DETERMINANTS			
Chemical [CAS No.] (Documentation date)	Determinant	Sampling Time	BEI [®] Notation
METHYL ISOBUTYL KETONE [108-10-1] (2009)	Methyl isobutyl ketone in urine	End of shift	1 mg/L —
N-METHYL-2-PYRROLIDONE [872-50-4] (2006)	5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone in urine	End of shift	100 mg/L —
NAPHTHALENE [91-20-3] (2012)	1-Naphthol★ + 2-Naphthol★	End of shift	— Nq, Ns
NICKEL [7440-02-0] AND INORGANIC COMPOUNDS (2020)	Nickel in urine after exposure to elemental Nickel and poorly soluble compounds	Post-shift at end of workweek	5 µg/L B
	Nickel in urine after exposure to soluble compounds	Post-shift at end of workweek	30 µg/L —
NITROBENZENE [98-95-3] (2013)	Methemoglobin in blood	See Methemoglobin Inducers BEI [®]	— —
PARATHION [56-38-2] (2019)	Total p-Nitrophenol in urine	End of shift	0.5 mg/g creatinine Ns
	Acetylcholinesterase activity in red blood cells	End of shift	70% of individual's baseline activity** Ns

** The average of two baseline respective acetylcholinesterase activity determinations 3 days apart, with no exposure to enzyme inhibiting pesticides for at least 30 days, is recommended for each worker prior to exposure to parathion because of large inter-individual differences in published baseline values. To be established at least once a year. Removal from workplace exposures is recommended until the acetylcholinesterase activity returns to within 20% of baseline.

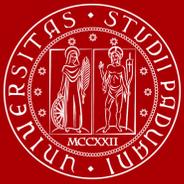
ADOPTED BIOLOGICAL EXPOSURE DETERMINANTS

BEI[®]



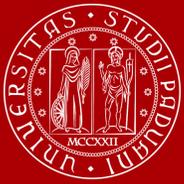
Notazione B come Background

L'indicatore biologico può essere presente in campioni biologici raccolti su soggetti non professionalmente esposti, ad una concentrazione che può alterare l'interpretazione dei risultati. Tali livelli di fondo sono inclusi nel valore dell' IBE.



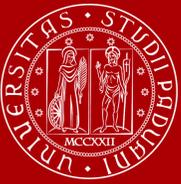
Notazione **Nq** come Non quantitativo

Il monitoraggio biologico per questa sostanza può essere preso in considerazione tenuto conto dei dati di revisione della letteratura; tuttavia, un IBE specifico non può essere definito per insufficienza di dati.



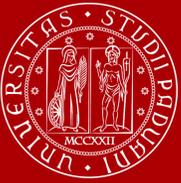
Notazione **Ns** come Non specifico

L'indicatore biologico non è specifico, dato che è anche possibile riscontrarne la presenza dopo esposizione ad altre sostanze chimiche



Notazione **sq** come **semiquantitativo**

L'indicatore biologico è correlato con l'esposizione alla sostanza chimica, ma l'interpretazione quantitativa della misura è ambigua. Questi indicatori debbono essere utilizzati come test di screening in mancanza di test quantitativi praticabili, o come test di conferma se il test quantitativo non è specifico e sussistono dubbi circa l'origine dell'indicatore.



LIMITI ACGIH POP population based

- I valori POP sono assegnati quando ci sono dati insufficienti per stabilire un BEI, ma ci sono dati sufficienti sui livelli di background della popolazione generale.
- I valori POP rappresentano il 95 percentile dei dati riportati in grandi studi come per esempio il NHANES del CDC americano.



LIMITI ACGIH POP population based

- I valori POP non sono health-based ma il loro scopo è quello di fornire una guida per gli operatori della prevenzione sulle esposizioni che potrebbero essere professionali e non legate all'ambiente.
- In altre parole una misura superiore al valore POP indica un'alta probabilità che ci sia un'esposizione professionale.



SOCIETÀ ITALIANA VALORI DI RIFERIMENTO
QUARTA LISTA DEI
VALORI DI RIFERIMENTO
PER ELEMENTI, COMPOSTI ORGANICI
E LORO METABOLITI

EDIZIONE
2017

CON INTEGRAZIONI SUL SITO WEB
www.valoridiriferimento.it

CONSIGLIO DIRETTIVO SIVR

PRESIDENTE E TESORIERE
Maria Cristina Aprea (Siena)

PAST PRESIDENT
Maurizio Bettinelli (Piacenza)

VICEPRESIDENTE
Luigi Perbellini (Verona)

SEGRETARIO
Sara Negri (Pavia)

MEMBRI

Ivo Iavicoli (Napoli), Piero Lovreglio (Bari), Andrea Perico (Firenze), Maria Cristina Ricossa (Brescia), Fabiola Salamon (Padova)

Impegnata nella produzione di **Valori di Riferimento** attraverso valutazioni sulla base di: dati di letteratura prodotti negli ultimi 10 anni o di specifici studi (effettuati in ambito SIVR) che tengano conto di:

- Fattori pre-analitici
- Fattori analitici
- Variabilità biologica
- Zona di residenza
- Abitudini alimentari e voluttuarie



ESEMPI VR SIVR 2017

LISTA VALORI DI RIFERIMENTO EDIZIONE 2017 pagina 14 di 24

XENOBIOTICI ORGANICI E/O LORO METABOLITI IN URINA														
	Fattori di variabilità	Unità di misura	Tipo valore di riferimento	totale dati		sub-campione		Informazioni sul campione e sull'analisi						
				5° - 95° Percentile	MG (o altrimenti specificato)	5° - 95° Percentile	MG (o altrimenti specificato)	Riferimento	Provenienza	Anno produzione	N. campioni	Tipo popolazione	Metodo analisi	Note
Acetone	D	µg/L	LVR	ND-2206	454 (mediana)	-	-	59	Italia	1994	88	adulti (gruppo di controllo)	GC/MS	nota 1
BENZENE														
Benzene *#	F, R, St, B	µg/L	LVR	0,054-2,6	0,16 (mediana)	NF 0,051-0,37 F 0,073-5,0	NF 0,090 F 0,60 (mediana)	26	Italia	2011	108	adulti	GC/MS	nota 2
Acido t,t-muconico*	S, R, D, F, B	µg/g creat.	SIVR	15 - 165	50	NF 15 -145 F 20 -240	NF 40 F 70	3	Italia	2007	376	adulti	HPLC/UV	nota 3
Acido S-fenilmercapturico*	F, R, B	µg/g creat.	LVR	<0,100-1,79	<0,100	NF <0,100-0,180 F <0,10-1,89	NF <0,10 F 0,24 (mediana)	26	Italia	2011	108	adulti	LC/MS/MS	nota 4
CICLOESANO														
1,2-Cicloesandiolio	non noti	mg/g creat.	LVR	0,10-2,7 (range)	0,40 (mediana)	-	-	46	Italia	1999	31	adulti	GC/MS	nota 5
1,4-Cicloesandiolio	non noti	mg/g creat.	LVR	0,10-11 (range)	2,1 (mediana)	-	-							

SOCIETA' ITALIANA VALORI DI RIFERIMENTO (S.I.V.R.)



ESEMPI VR SIVR 2017

LISTA VALORI DI RIFERIMENTO EDIZIONE 2017 pagina 8 di 24

ELEMENTI IN URINA														
	Fattori di variabilità	Unità di misura	Tipo valore di riferimento	totale dati		sub-campione		Informazioni sul campione e sull'analisi						
				5° - 95° Percentile	MG (o altrimenti specificato)	5° - 95° Percentile	MG (o altrimenti specificato)	Riferimento	Provenienza	Anno produzione	N. campioni	Tipo popolazione	Metodo analisi	Note
Ba	D, FAR	µg/L	LVR	ND-6,97	1,70	-	-	31	Belgio	2012	1022	adulti	ICP/MS	nota 5
Be	R	µg/L	SIVR	<0,010-0,034	<0,010 (mediana)	-	-	dati non ancora pubblicati	Italia	2012-2015	189	nota 1	ICP/MS	nota 6
Bi	non noti	µg/L	LVR	ND-0,030	-	-	-	31	Belgio	2012	1022	adulti	ICP/MS	non riportato in altri studi
Br		µg/L	LVR	ND-5400	2350 (mediana)	-	-	42	Regno unito	2014	132	adulti	ICP/MS	non riportato in altri studi
Cd *	R, F, E, S, ANT	µg/L	SIVR	0,100-0,900	0,255	-	-	dati non ancora pubblicati	Italia	2012-2015	250	nota 1	ICP/MS	nota 7
Ce	non noti	µg/L	LVR	<0,005-0,008	<0,005	-	-	42	Regno unito	2014	132	adulti	ICP/MS	non riportato in altri studi
Co	D	µg/L	SIVR	0,077-2,2	0,43	-	-	dati non ancora pubblicati	Italia	2012-2015	250	nota 1	ICP/MS	nota 8
Cr	E, R, F, ANT	µg/L	SIVR	0,050-0,60	0,22	-	-	dati non ancora pubblicati	Italia	2012-2015	250	nota 1	ICP/MS	nota 9
Cs	D	µg/L	LVR	ND-9,30	4,22 (mediana)	-	-	42	Regno unito		132	adulti	ICP/MS	nota 3

SOCIETÀ ITALIANA VALORI DI RIFERIMENTO (S.I.V.R.)



ESEMPI VR SIVR 2017

LISTA VALORI DI RIFERIMENTO EDIZIONE 2017 pagina 9 di 24

ELEMENTI IN URINA														
	Fattori di variabilità	Unità di misura	Tipo valore di riferimento	totale dati		sub-campione		Informazioni sul campione e sull'analisi						
				5° - 95° Percentile	MG (o altrimenti specificato)	5° - 95° Percentile	MG (o altrimenti specificato)	Riferimento	Provenienza	Anno produzione	N. campioni	Tipo popolazione	Metodo analisi	Note
Cu	S, E	µg/L	SIVR	5,01-24,0	11,6	-	-	dati non ancora pubblicati	Italia	2012-2015	128	nota 1	ICP/MS	nota 9
Hg Totale	D, FAR, E, S, R, PRD, ANT	µg/L	SIVR	0,10-5,0	1,5 (media)	-	-	1	Italia	2001	383	adulti	HG-AAS e FI-ICP-MS	nota 10
In	non noti	µg/L	SIVR	<0,010-0,013	<0,010 (mediana)	-	-	dati non ancora pubblicati	Italia	2012-2015	70	nota 1	ICP/MS	non riportato in altri studi
Mn	D, N, F, R, G	µg/L	SIVR	0,040-1,5	0,29	-	-	dati non ancora pubblicati	Italia	2012-2015	250	nota 1	ICP/MS	nota 8
Mo	E, A, F, S	µg/L	LVR	ND-116	23	-	-	31	Belgio	2012	1022	adulti	ICP/MS	nota 7
Ni	F, S, E	µg/L	SIVR	0,372-4,44	1,47	-	-	dati non ancora pubblicati	Italia	2012-2015	250	nota 1	ICP/MS	nota 11
Pb	R, A, E, S, FAR	µg/L	SIVR	0,170-2,64	0,644	-	-	dati non ancora pubblicati	Italia	2012-2015	250	nota 1	ICP/MS	nota 12
Pd	S	µg/L	LVR	<0,110-0,128	<0,110 (mediana)	-	-	31	Belgio	2012	1022	adulti	ICP/MS	nota 13
Pt	R, PRD, S	µg/L	SIVR	<0,010-0,022	<0,010 (mediana)	-	-	dati non ancora pubblicati	Italia	2012-2015	100	nota 1	ICP/MS	nota 14

SOCIETA' ITALIANA VALORI DI RIFERIMENTO (S.I.V.R.)



Valori limite biologici italiani

ALLEGATO XXXIX VALORI LIMITE BIOLOGICI OBBLIGATORI E PROCEDURE DI SORVEGLIANZA SANITARIA

PIOMBO e suoi composti ionici.

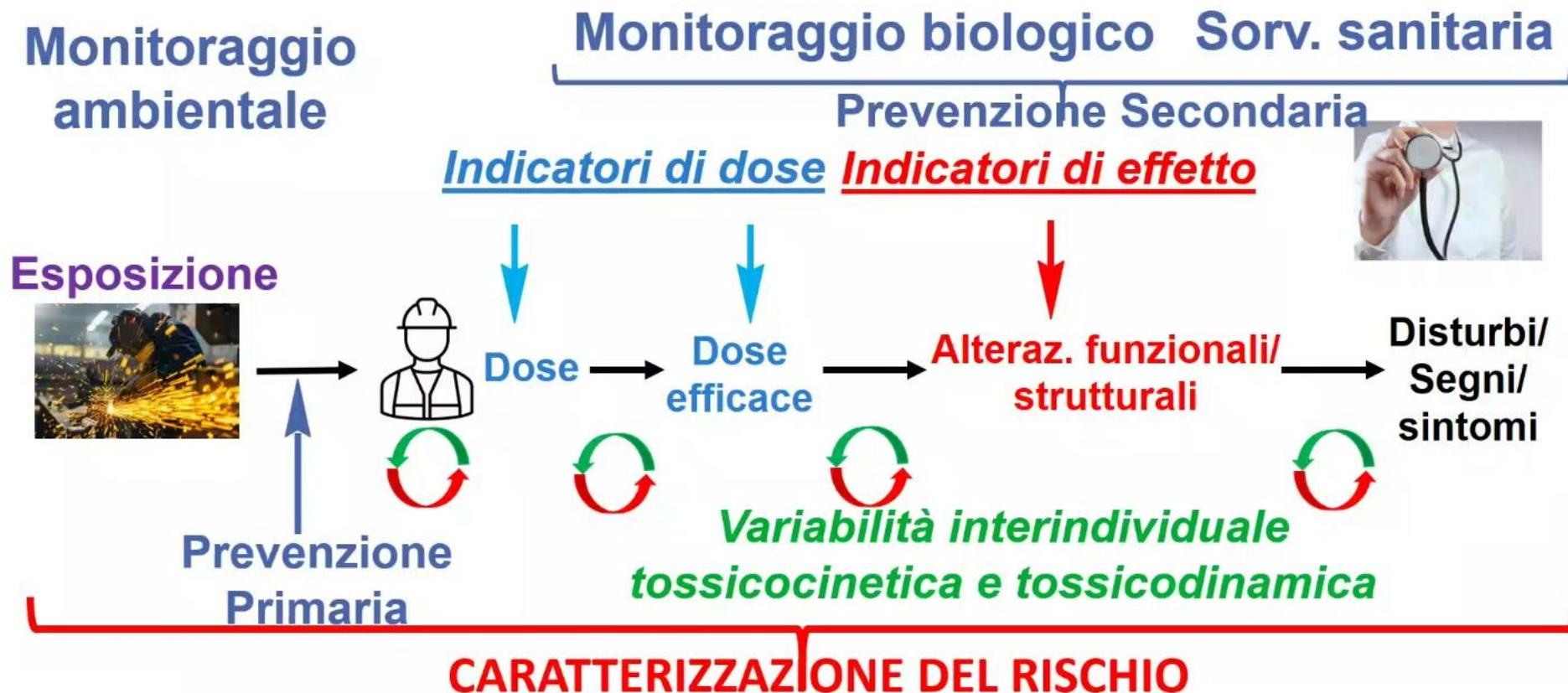
1. Il monitoraggio biologico comprende la misurazione del livello di piombo nel sangue (PbB) con l'ausilio della spettroscopia ad assorbimento atomico o di un metodo che dia risultati equivalenti. Il valore limite biologico è il seguente: $60 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml di sangue}$. Per le lavoratrici in età fertile il riscontro di valori di piombemia superiori a 40 microgrammi di piombo per 100 millilitri di sangue comporta, comunque, allontanamento dall'esposizione.
2. La sorveglianza sanitaria si effettua quando:
l'esposizione a una concentrazione di piombo nell'aria, espressa come media ponderata nel tempo calcolata su 40 ore alla settimana, è superiore a $0,075 \text{ mg}/\text{m}^3$; nei singoli lavoratori è riscontrato un contenuto di piombo nel sangue superiore a $40 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml di sangue}$.

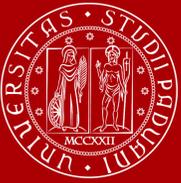


Valori limite biologici europei (RAC opinion)

Sostanza	Matrice	Raccolta	VLB	note
Acrilonitrile				
Acrilonitrile	sangue	dopo almeno 3 mesi di esposizione	50 µg/l	
Arsenico e suoi composti				
As	urina	f.s.l.	10 µg/l	BGV
Benzene				
SPMA	urina	f.t.	2 µg/g creat.	BGV 0,5 µg/g creat.
Benzene	urina	f.t.	0,7 µg/g creat.	BGV 0,3 µg/g creat.

Le attività di misura (monitoraggio) dell'esposizione, della salute e del rischio in ambito occupazionale





Indicatori di esposizione

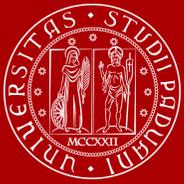
- obsolescenza di molti tradizionali IBE collegata alla oramai nota contrazione delle esposizioni e delle dosi di xenobiotici occupazionali ⇒ **necessità di avere a disposizione IBE più sensibili/specifici**
- richiesta di IBE per un numero sempre maggiore di xenobiotici
- aspirazione a disporre di indicatori biologici idonei allo studio dell'esposizione a miscele



Nuovi indicatori di esposizione

Definiti convenzionalmente:

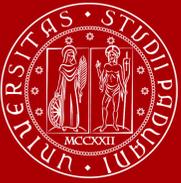
- indicatori scoperti o introdotti nell'uso negli ultimi cinque anni come elementi metallici o composti organici tal quali, loro miscele, loro metaboliti, specie o prodotti di reazione
- indicatori già noti dosati in matrici biologiche diverse da quelle originali
- indicatori già proposti, ma di cui sia stata dimostrata l'applicabilità in situazioni in cui non erano stati testati precedentemente, con particolare riferimento alle basse e bassissime esposizioni che sempre più spesso caratterizzano gli ambienti di lavoro.



Elementi metallici, composti organici, metaboliti

Berillio e Tungsteno

Analisi dei 2 **metalli nelle urine** in spettrometria di massa accoppiata al plasma (ICP-MS): tecnica ad elevata sensibilità e specificità che garantisce l'accuratezza nel monitoraggio biologico delle basse esposizioni.



Elementi metallici, composti organici, metaboliti

Sevoflurano

L'indicatore biologico più affidabile sembra essere **l'alcool esafluorisopropilico (HFIP) urinario**, ben correlato con i livelli ambientali; il dosaggio della sostanza tal quale è influenzato da picchi espositivi al termine della seduta operatoria.

Desflurano

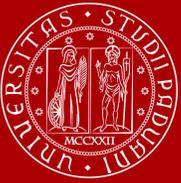
Desfluorano tal quale nelle urine, ben correlato con i livelli ambientali.



Elementi metallici, composti organici, metaboliti

Ciclofosfamide

Il dosaggio della **ciclofosfamide urinaria** rappresenta in teoria un buon indicatore di esposizione in quanto consente di tener conto delle dosi assorbite anche per via cutanea; numerosi studi in cui sono state utilizzate tecniche analitiche sofisticate (GC-MS/MS, HPLC-MS/MS).



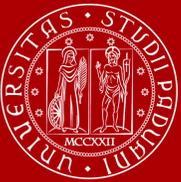
Elementi metallici, composti organici, metaboliti

Percloroetilene (PCE)

PCE in sangue e urine: indicatore specifico e affidabile; ben correlati con l'esposizione ambientale, in particolare se dosati al termine della settimana lavorativa. L'acido tricloroacetico (TCA) urinario non è ben correlato con l'esposizione in quanto indicatore non specifico (metabolita anche del tricloroetilene).

n-Esano

2,5-esandione (2,5-HD) "libero" urinario in cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa (LC/MS): migliore del vecchio 2,5-HD "totale" perché esente da artefatti analitici e meglio correlato con gli effetti neurotossici.



Elementi metallici, composti organici, metaboliti

Benzene

Benzene urinario (tecniche analitiche in GC-MS e in HS-SPME GC-MS): sensibile e specifico; buone correlazioni tra dati ambientali e biologici

Acido S-fenilmercapturico urinario (tecniche analitiche in LC-MS/MS, HPLC-fluorimetro, Immunochimico/luminometrico): migliore correlazione con il dato ambientale per basse esposizioni rispetto all'acido *trans, trans*-muconico

Acido *trans, trans*-muconico urinario (tecniche analitiche in LC-MS/MS, HPLC-UV): risente di interferenze (fumo e acido sorbico) rilevanti alle basse esposizioni.



Miscela

Miscela di solventi

Il **metil-*tert*-butiletere (MtBE)** rappresenta fino al 15% (v/v) dei prodotti che compongono la benzina. Non è presente nel fumo di sigaretta. Buone correlazioni con la concentrazione ambientale. L'analisi contemporanea di MtBE e del benzene è utile per valutare in modo piuttosto preciso e specifico il rischio da esposizione a vapori di benzina.

Miscela di elementi metallici

Tecniche multielemento (ICP-MS): permettono la determinazione di un ampio spettro di analiti sul medesimo campione biologico.



Miscele

IPA

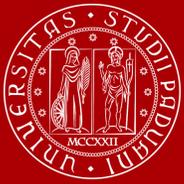
IPA non metabolizzati presenti nell'urina.
Analisi con microestrazione in fase solida dello spazio di testa (HS-SP-ME) seguita da analisi in GC-MS.

IPA idrossilati presenti nelle urine.

Analisi in HPLC-MS-MS

Composti organici persistenti

E' sufficiente dosare **7 congeneri come traccianti dell'esposizione complessiva a PCB**: il PCB 153, rappresentativo dei 10 congeneri fortemente intercorrelati, e 6 congeneri non correlati ai congeneri principali (PCB 180, 74, 105, 118, 99 e 66).



Nuove matrici

Cute e correlati

Analisi del sudore

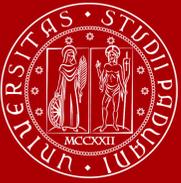
Wipe test

CAE

Nuovo metodo per campionare il fluido di rivestimento bronco-polmonare

Cerume

Metalli



Tecniche di campionamento

Sudore

Il sudore può essere raccolto in un foglio di materiale sintetico applicato sull'avambraccio: ha il vantaggio che la zona può essere completamente sigillata, eliminando quindi qualsiasi forma di contaminazione di origine ambientale.



Tecniche di campionamento

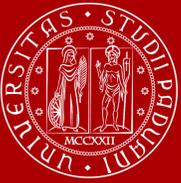
Capelli

Devono essere prelevati dalla zona nucale con una lunghezza di almeno 4 cm. È importante che non siano tinti e che non abbiano subito trattamenti di tipo cosmetico.

Una volta prelevati, i capelli vanno lavati con solventi e con acqua distillata, essiccati a 70°C per 70 minuti e quindi sottoposti a digestione acida.

Unghie

Devono essere prelevate dal maggior numero di dita possibili una volta raggiunta una crescita di almeno 1 settimana per le mani e di almeno 4 settimane per i piedi. Prima dell'analisi devono essere sottoposte a lavaggio e trattamento acido.



Tecniche di campionamento

CAE

La raccolta del CAE avviene facendo respirare il soggetto a volume corrente attraverso un sistema monouso, costituito da un boccaglio dotato di valvola unidirezionale connesso tramite un tubo in polietilene direttamente alla provetta in cui si forma il condensato, posta nel sistema refrigerante; in 15 minuti si raccolgono 2-3 ml di condensato.

Cerume

Viene prelevato dall'orecchio con una spatola teflonata e trasferito in provette prepesate e prelavate con ac. Nitrico al 10%. I campioni sono posti in essiccatore fino a peso costante.