

P. Apostoli

## I valori guida necessari all'interpretazione del monitoraggio biologico

Cattedra di Igiene Industriale, Università degli Studi di Brescia

**RIASSUNTO.** I risultati del monitoraggio biologico devono essere interpretati mediante la comparazione con idonei valori guida (valori di riferimento, limiti, livelli di azione) poiché al medico del lavoro viene chiesto di esprimere valutazioni sul continuum esistente tra esposizione a xenobiotici e danno alla salute. Questa impostazione non è una novità nell'ambito della Medicina del Lavoro Italiana, basti pensare ai congressi di S. Margherita Ligure del 1978 o di Pavia del 1985, ma negli ultimi anni è stata sviluppata specie sul versante dei valori di riferimento. Va inoltre sottolineato come associazioni come l'ACGIH negli ultimi anni abbiano di fatto integrato questi concetti nelle annotazioni dei limiti proposti.

Viene discusso come vi debba essere un preciso rapporto tra i diversi valori guida e come la loro disponibilità permetta di interpretare soprattutto le basse esposizioni lavorative ed ambientali a xenobiotici.

**Parole chiave:** valori di riferimento, monitoraggio biologico, valori limite.

**ABSTRACT.** *www.gimle.fsm.it - GUIDE VALUES IN BIOLOGICAL MONITORING.*

*The paper presents an integrated system of guide values, represented by reference values, action levels, limit values, theoretically able to cover the interpretation of all the data from biological monitoring. This practice, requires in fact accurate values to which refer for demonstrating exposures to xenobiotics, and their early health effect. The procedures to select subjects, to control pre analytical and analytical factors, to apply correct statistical methods for establishing accurate reference values are recalled, and the relationship between the different guide values discussed.*

**Key words:** *biological monitoring, reference values, action levels, limit values.*

### 1. Introduzione

La definizione più accettata di monitoraggio biologico è quella formulata nel 1984 UNEP, WHO, EEC e cioè "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" (1).

L'"appropriato riferimento" dovrebbe fornire due tipi di informazione:

- \* "orientare" rispetto all'esistenza di un'esposizione maggiore di quella della popolazione generale (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)
- \* "orientare" rispetto alla probabilità della comparsa di effetti mediante il confronto con valori (valori limite ad esempio) ai quali è stato attribuito (su base scientifica o amministrativa) un determinato significato rispetto alla possibile modificazione dello stato di salute degli esposti.

La lettura del continuo in gran parte ancora euristico esistente tra esposizione e malattia sarebbe notevolmente facilitata dalla disponibilità di un sistema di valori guida. Questo sistema anche se non formalizzato già si intravede ed in esso i Valori di Riferimento (V.R.) occupano il primo posto in una sequenza con livelli di azione (L.A.) e valori limite (V.L.).

Nel 41° Congresso della Società di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale di S. Margherita (2) fu proposta una procedura di controllo degli esposti a metalli che si fondava su quattro diversi livelli degli indicatori misurati: livello di non intervento; livello di sorveglianza; livelli di intervento di importanza crescente.

Sette anni dopo, nel 48° Congresso SIMLII di Pavia, venivano presentati da due gruppi di ricercatori (3, 4) le proposte per il controllo biologico degli esposti a metalli e solventi. Nel primo caso si richiamavano i concetti di valore di riferimento e di valore limite. I valori di riferimento erano definiti come i valori dell'indicatore in oggetto che caratterizzano la popolazione "normale" non professionalmente esposta. Si sottolineava come la definizione di

questa grandezza fosse meno semplice di quanto a prima vista potesse apparire per i seguenti motivi: le rilevanti differenze tra i dati reperibili in letteratura; il numero di osservazioni spesso insufficiente a delineare le modalità di distribuzione del dato nella popolazione normale; fattori analitici costituiti da difficoltà e diversità dei metodi, inquinamento all'atto del prelievo della conservazione o dell'analisi; reali differenze di "esposizione" tra le popolazioni "normali" esaminate, differenze non di rado ingigantite da una non appropriata selezione del campione di riferimento.

I valori limite avevano il significato di indicare il livello che, a giudizio, degli autori non avrebbe dovuto essere superato in corso di esposizione perché al di sopra di esso significativamente aumentavano le probabilità di danno (valori limite biologici).

Il gruppo di lavoro sui solventi proponeva invece l'uso dei valori limite intesi come riferiti al valore TLV-TWA, al compartimento considerato (aria alveolare, aria espirata, media, sangue venoso, urina etc.) per il momento in cui il campionamento era eseguito. Tali limiti si riferivano in genere a valori corrispondenti ad una esposizione pari al TLV-TWA per 7-8 ore giornaliere e per 5 giorni settimanali e a situazioni di leggero impegno fisico.

Negli anni novanta la problematica dei valori guida si è ulteriormente evoluta anche a seguito di direttive e norme comunitarie, basti pensare ai Dlvi 277/91 ed al più recente 66/00 ed in questo contributo si affrontano alcuni aspetti riguardanti fondamenti e relazioni tra i valori guida nell'interpretazione del monitoraggio biologico.

## 2. I valori di riferimento

Per lo studio degli xenobiotici ambientali ed occupazionali, la definizione di VR proposta da SIVR è come noto la seguente: valore di uno xenobiotico o di un suo metabolita ottenuto dalla elaborazione statistica dei risultati del suo dosaggio in campioni biologici prelevati da una popolazione o da un soggetto di riferimento. A tali valori ci si "riferisce" per interpretare i risultati delle determinazioni dello stesso analita in individui o gruppi ad esposizione nota o sospetta (5).

Essi testimoniano e misurano lo "scambio" che l'uomo, inteso quale organismo vivente, instaura con l'ambiente nei suoi tre elementi costituenti: aria, acqua e suolo.

I V.R. variano qualitativamente e quantitativamente a secondo delle caratteristiche della popolazione, intesa come gruppo biologicamente omogeneo e con le caratteristiche dell'ambiente considerato.

Vi sono alcuni aspetti di carattere generale che rendono peculiare la tematica dei V.R. nell'ambito di discipline come la Medicina del Lavoro.

I più importanti riguardano natura e caratteristiche degli analiti per i quali si dovrebbe disporre di V.R. (5). Essi sono assimilabili alle variabili chimico-cliniche o da esse differenti.

Nel primo gruppo rientrano alcuni elementi che sono contemporaneamente essenziali e potenzialmente tossici (Cr, As, Ni, Fe, Zn); alcuni metaboliti non specifici di sol-

venti, presenti in matrici biologiche anche quando non vi è una esposizione professionale o ambientale (ad es. l'acido ippurico); alcuni indicatori di effetto di metalli pesanti quali ALA-U, ZPP,  $\beta_2$ -microglobulina, dosabili anche quando non vi è esposizione a Pb o Cd.

In questo caso i V.R. sono da considerare la risultante o della sola *base line concentration* derivante dai processi fisiologici, o della somma ad essa della "quota" ascrivibile alla esposizione ambientale aerea, alimentare, voluttuaria, o di quella lavorativa caratteristica dei soggetti sui quali sono stati effettuati i dosaggi.

Questo concetto è da tempo noto ad igienisti e tossicologi industriali ed è espresso, ad esempio, dalla notazione B (*background*) della lista dei BEI ACGIH (6).

Con essa si vuole informare che l'indicatore biologico proposto è "usualmente presente in quantità significative nei campioni biologici, anche di soggetti non occupazionalmente esposti e che tali livelli sono integrati nei BEI": 17 dei 30 composti o elementi per i quali sono previsti i BEI (Tabella I). Tale annotazione è a volte associata ad un'altra (N.S.), che richiama anch'essa alcune problematiche proprie dei V.R. Infatti N.S. sta a significare che "il determinante non è specifico poiché esso è stato osservato dopo l'esposizione ad alcuni altri composti chimici" (7).

Per interpretare i dosaggi di indicatori biologici che hanno le due annotazioni dobbiamo pertanto tenere conto che essi possono essere presenti anche per ragioni non occupazionali o anche per esposizioni (occupazionali o no) diverse da quelle per cui l'analita viene dosato.

In un altro gruppo rientrano invece elementi, o sostanze di esclusivo interesse tossicologico.

In linea di principio è corretto affermare che composti tossici, (se si escludono quelli di origine naturale, verso i quali l'organismo dovrebbe aver sviluppato meccanismi di

**Tabella I. Indicatori biologici di esposizione (BEI) per i quali l'ACGIH ha previsto le annotazioni B o NS**

Acetone	B-Ns
Anilina (metemoglobina)	B-Ns
Arsenico	B
Benzene	B-Ns
Cadmio	B
Cromo	B
Fenolo	B-Ns
Fluoro	B-Ns
Furfurale	B-Ns
Mercurio	B
Metanolo	B-Ns
Monossido di carbonio	B-Ns
Pentaclorofenolo	B
Pesticidi organofosforici	B-Ns
Piombo	B
Toluene (acido ippurico)	B-Ns

B, background; Ns, non-specific.

regolazione omeostatica) non dovrebbero essere presenti e quindi misurabili nelle matrici biologiche. Pertanto, sempre in linea di principio, i V.R. per queste sostanze od elementi dovrebbero essere pari a zero (“controllo negativo”).

Con tale valore “zero” andrebbero quindi confrontati i valori dei dosaggi dei soggetti in qualche modo esposti e pertanto sarebbe automatica, per i soggetti che avessero un valore diverso da zero, la dimostrazione di esposizione-assorbimento superiori a quelli della popolazione usata per il confronto.

In realtà la ecodispersione di elementi e composti chimici quando le tecniche analitiche lo hanno permesso, ha comportato il loro reperimento nelle matrici biologiche di gruppi sempre più ampi di popolazione anche in aree remote. Ben nota è a questo proposito le possibilità di misurare Pb, Hg, composti organo clorurati ed aromatici in abitanti o animali di zone remote.

Ad una tale presenza di composti nei mezzi biologici della popolazione generale non è (o non è stato ancora) attribuito un particolare effetto sulla salute umana. Da qui la tendenza (o meglio la tentazione) a parlare ancora, per questi livelli di composti, di “valori normali”, anche se questi risultano comunque “estranei” dal punto di vista biologico (“xenobiotici”).

Nella definizione di livello biologico tollerabile (BAT) la DFG si rifà in certa misura al concetto di “normalità”. Infatti viene precisato che il BAT rappresenta una “quantità di sostanza massima permessa” (nei liquidi biologici) ... o una “deviazione dalla norma (“from the norm”) massima permessa” (8).

Sono pertanto le caratteristiche biologiche che determinano la maggiore differenza tra gli analiti di cui si occupa la Chimica Clinica e gli analiti della tossicologia ambientale ed occupazionale.

Per procedere alla produzione di V.R. per elementi o composti di questi tipo non saranno necessarie solo le abituali conoscenze dei fattori preanalitici ed analitici, ma anche quelle di tipo tossicocinetico: infatti solo conoscendo come uno xenobiotico è assorbito, distribuito, metabolizzato, escreto, sarà possibile di attribuire un “valore” ai livelli dell’indicatore misurato nelle matrici biologiche.

Le informazioni tossicocinetiche sono pertanto importanti nella produzione dei V.R., a partire dal controllo dei fattori di variabilità che li caratterizzano, così come i fattori preanalitici ed analitici hanno a loro volta in passato condizionato la qualità dei V.R.. Attualmente la non disponibilità di metodi sufficientemente sensibili o specifici non permette la fissazione di V.R. per molti elementi o composti anche di notevole interesse tossicologico.

### 3. Il livello d’azione

In Igiene Industriale il concetto di livello di azione o di intervento (L.A.) nasce da una elaborazione NIOSH di fine anni 70, che si proponeva di fissare criteri per la valutazione della conformità ai limiti ambientali (9). Tali criteri sono stati poi messi a punto da Tuggle e Rock (10, 11) anche attraverso un affinamento delle strategie di monitoraggio ambientale.

Si tratta di un approccio statistico per cui una stima dell’esposizione inferiore all’L.A. indica una esposizione lavorativa accettabile, una stima maggiore indica una esposizione probabilmente non accettabile.

Il concetto di L.A. può essere accostato a quello di NOAEL (no observable adverse effect level). Esso è, come noto, la più elevata dose somministrata che non ha prodotto tossicità dimostrabile, ed è condizionato oltre che dalle caratteristiche dell’end point in studio dalla precisione della stima condotta (numero di osservazioni, tipo di curva dose risposta, intervalli di dose). Inoltre, poiché il fine è la estrapolazione del dato all’uomo si utilizzano dei fattori di sicurezza (che riducono-dividono il NOAEL sperimentale) in modo da tener conto delle differenze tra e intra le specie. Questi fattori sono ad esempio 10 per il passaggio da animale a uomo e 10 per la variabilità interindividuale in una popolazione umana e possono nel complesso arrivare a 100 o più se gli esperimenti animali non sono ritenuti completi-accurati.

L’applicazione di un fattore di sicurezza (o di incertezza) è stata decisa anche dal Scientific Expert Group della UE a partire dalla Direttiva 1107/80. È prevalso il punto di vista che l’ampiezza del fattore di sicurezza da applicare avrebbe dovuto essere deciso caso per caso e non automaticamente.

Passando al monitoraggio biologico, un L.A. biologico può essere definito (sulla falsa riga dei limiti biologici) come L.A. equivalente, derivato cioè dall’L.A. ambientale o come L.A. assoluto cioè limite che dovrebbe essere il risultato di ricerche tossicologiche, cliniche ed epidemiologiche volte alla sua definizione. Questo secondo limite risulta certamente di definizione più complessa e difficile, soprattutto per i tossici che causano effetti stocastici e per lo studio delle basse dosi.

Inoltre alla variabilità di prelievo ed analisi dovrebbe essere assommata la variabilità biologica, *interindividuale* (legata alle variabili in grado di influenzare assorbimento o permanenza nell’organismo dello xenobiotico; alle caratteristiche fisiopatologiche personali) e *intraindividuale* (funzione del dispendio energetico connesso al lavoro (12), ma anche dei ritmi circadiani, dello stato di salute, delle condizioni fisiologiche ect..

Anche se non esplicitamente il D.L.vo 277/91 e la Direttiva 98/24 CE richiamano il concetto di L.A. quando per il controllo degli esposti a Pb fissano un valore al di sopra dei quali si adottano specifici provvedimenti.

Il D.L.vo 277/91 prevede all’articolo 11 che il datore di lavoro attui le disposizioni di cui agli articoli 12, 13, 14, 15, 17 e 21 qualora dalla valutazione dei rischi risulti l’esistenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- a) esposizione dei lavoratori e concentrazione di piombo nell’aria superiore a 40 microgrammi di piombo per metro cubo di aria;
- b) livelli individuali di piombemia uguali o superiori a 35 microgrammi di piombo per 100 millilitri di sangue, effettivamente correlabili all’esposizione.

La Direttiva 98/24 precisa invece che “la sorveglianza sanitaria interviene quando: l’esposizione a una concentrazione di piombo nell’aria, espressa come media ponderata nel tempo calcolata su 40 ore alla settimana, a 0.075

mg/m<sup>3</sup>, oppure quando nei singoli lavoratori è riscontrato un contenuto di piombo nel sangue superiore a 40 µg/Pb/100 ml di sangue”.

Il superamento del L.A. dà luogo pertanto per il D.L.vo 277/91 all'applicazione di una serie di misure preventive precisate negli articoli citati, per la Direttiva 98/24 dà luogo all'avvio della Sorveglianza Sanitaria.

#### 4. I valori limite

I “valori limite” per prodotti chimici rilevati in matrici biologiche (B.E.I.: Biological Exposure Indices) vengono proposti dall'A.C.G.I.H. come valori di riferimento da utilizzare come guida nella pratica dell'igiene industriale per la valutazione dei rischi per la salute. Gli IBE rappresentano i valori del livello dell'indicatore che, con elevata probabilità, è possibile riscontrare in campioni prelevati su lavoratori sani, esposti a livelli di concentrazione nell'aria dell'ordine di grandezza del TLV-TWA. Fanno eccezione gli IBE per alcune sostanze, e precisamente quelle per le quali i TLV sono basati sulla protezione dagli effetti non sistemici. Gli IBE non rappresentano una linea di demarcazione netta fra esposizione pericolosa o non pericolosa. A causa della variabilità biologica, i risultati delle misure individuali possono superare gli IBE senza che vi sia un aumentato rischio per la salute (6). Essi integrano le informazioni acquisite con il monitoraggio ambientale, essendo la variabilità biologica considerata un parametro un po' sfuggente, scarsamente razionalizzabile e quindi poco gestibile.

Più pragmatico è l'approccio della “Commissione per la valutazione dei rischi per la salute dovuti a prodotti chimici industriali” la “Deutsche Forschungsgemeinschaft”. La definizione dei MAK (maximum workplace concentration) e quella dei BAT (Biologischer Arbeitsstoff Toleranzwert): Biological tolerance values for occupational exposures sono collegate in modo biunivoco esprimendo le prime le concentrazioni ambientali e le seconde le corrispondenti concentrazioni biologiche che generalmente non si associano ad effetti negativi sulla salute degli operatori esposti. La maggior parte dei BAT derivano dalla relazione tra le concentrazioni ambientali di una sostanza e quelle rilevate in materiali biologici (sangue, urine, aria alveolare...) della sostanza stessa o di un suo metabolita. In pochi casi la relazione è riferita al rapporto tra concentrazioni biologiche di una sostanza ed i suoi effetti biochimico-biologici sulle persone esposte.

Accanto alle definizioni di V.L. sopra riprese può essere utile “rivisitare” alcune definizioni date in direttive UE o in norme Italiane D.L.vo 277/91 (art. 3):

❖ valore limite: il limite di esposizione nell'ambiente di lavoro interessato o il limite di un indicatore biologico relativo ai lavoratori esposti, a seconda dell'agente;

DIR 98/24 (art. 2):

❖ valore limite di esposizione professionale: se non diversamente specificato, il limite della concentrazione media o ponderata nel tempo di un agente chimico nell'aria all'interno della zona di respirazione di un lavoratore in relazione ad un periodo di riferimento specificato;

❖ valore limite biologico: il limite della concentrazione

nell'adeguato mezzo biologico del relativo agente, di un suo metabolita, o di un indicatore di effetto.

In Italia la definizione di V.L. biologici è stata fortemente condizionata dalle esperienze sul monitoraggio biologico dell'esposizione a piombo, esperienze che hanno fornito elementi per impostare il monitoraggio dell'esposizione professionale anche ad altri composti. “Valori limite” biologici di esposizione sono stati proposti dalla comunità scientifica per numerosi solventi organici per svariati metalli e per altri composti. La proposta più completa di liste di questi valori è stata avanzata dalla nostra Società nel già citato 48° Congresso (Pavia 1985).

Nella maggior parte di questi casi il “Valore Limite” biologico è stato “costruito” utilizzando la regressione tra le concentrazioni ambientali del prodotto in studio e le corrispondenti concentrazioni nelle varie matrici biologiche.

Questa metodologia nella preparazione del “valori limite” impoverisce in modo significativo il loro significato, poiché essi non sono associati a parametri che esprimano un effetto o una modificazione funzionale di strutture organiche. Va inoltre ricordato che il numero di elementi e sostanze per cui sono stati fissati limiti biologici è ancora ridotto (36 per l'ACGIH, 48 per la DFG).

Ciononostante vi sono indubbi vantaggi pratici nell'utilizzo dei “valori limite” biologici rispetto quelli ambientali. I primi assumono un valore che risentono di parametri fisiologici (carico di lavoro, esposizioni multiple, capacità metaboliche individuali...), di condizioni espositive peculiari (assorbimento cutaneo ed intestinale), del “carico corporeo” acquisito in precedenti esposizioni professionali o extra-professionali, di aspetti fisiopatologici specifici. Una attenta analisi dei valori biologici fornisce più informazioni rispetto il dato ambientale, anche se la loro informazione si fermasse ai soli aspetti tossicocinetici e solo in pochi casi permettesse di acquisire elementi di tipo tossicodinamico.

Maggiore incertezza interpretativa si ha con i limiti biologici per cancerogeni, poiché essi si basano sul “buonsenso”, sulla “ragionevolezza” sulla “possibilità tecnica”. Per l'arsenico, il cromo, il nichel ed il benzene sono stati proposti dei “Valori Limite” che non rappresentano altro che il corrispettivo valore del T.L.V. ambientale (sebbene con i vantaggi prima ricordati). La “minor esposizione possibile” a questi prodotti, alcuni dei quali divenuti inquinanti ubiquitari, rappresenta un buon auspicio, ma comunque si associa ad un aumento certo, seppur molto esiguo dell'incidenza di patologie neoplastiche, rispetto alla “non esposizione”.

Il dosaggio degli addotti di specifici cancerogeni potrebbero efficacemente completare gli indicatori su cui si calcolano i limiti, fornendo un maggiore significato alle concentrazioni biologiche di molti prodotti e delle loro relazioni con i possibili effetti sull'organismo.

#### 5. Discussione e conclusioni

Per esaminare il rapporto tra V.R. e valori limite può essere preso in considerazione (Tabelle II e III) quanto proposto da Lauwerys et Hoet (13).

**Tabella II. Valori di riferimento e concentrazioni biologiche "massime accettabili" per alcuni elementi (da Lauwerys et Hoet 1993)**

Indicatore Biologico	Reference Value (l)	Tentative Max Permiss. Concentrations
Acetone B	0.2	5
Acetone U	2	30
Ac. Furfurico U	65	80
Ac. Ippurico U	1500	2500
Esaclorobenzene B	0.3*	30*
Fenolo U	20	45
Hb Co B	1**	3,5**
Hb M B	2**	5**
Metanolo U	2.5	25
Ortocresolo U	0.3	1
Tiocianati U	2.5	6

(1) upper limit;

(2) B sangue = µg/dL; \* µg/dL; \*\* %;

Urine: mg g<sup>-1</sup> creat. (2) B: mg/dL; \* µg/dL; U: mg/g; U: mg/g creat.; \*\*\*%

**Tabella III. Valori di riferimento e concentrazioni biologiche "massime accettabili" per alcuni composti chimici organici o loro metaboliti (da Lauwerys et Hoet 1993)**

Indicatore Biologico	Valore di Riferimento (l)	Concentrazione biologica massima accettabile
AlU	50	150
AsU	10	50
CdB	0.5	5
CdU	2	5
CoU	2	30
CrU	5	30
HgB	1	2
HgU	5	50
NiU	2	30
PbB	25	40
PbU	50	50
SbU	1	35
VU	1	50

(1) upper limit;

B = sangue (µg dl<sup>-1</sup>)

U = urina (µg g<sup>-1</sup> creat.)

Per alcuni metaboliti quali l'acido furfuroico o l'acido ippurico, il fenolo, l'*o*-cresolo e per alcuni elementi quali Pb nel sangue, Cd e Hg nelle urine, i V.R. si avvicinano ai valori limite, risultando la metà o più di questi ultimi. Esemplici per questo gruppo di composti o elementi appaiono Pb-U, β<sub>2</sub>-microglobulina-U, albumina-U e Zn-U, per i quali V.R. e V.L. addirittura coincidono.

Per un altro gruppo di composti ed elementi quali acetone, esaclorobenzene, Co, Cr, Sb, V i V.R. risultano inve-

ce molto più bassi dei valori limite, fino ad un cinquantesimo di questi. Pare interessante sottolineare come in alcuni casi (Cd, Hg) il rapporto tra V.R. e valore limite sia diverso quando gli elementi sono dosati nel sangue o rispetto a quando lo sono nell'urina.

A condizionare il rapporto tra V.R. e V.L. sono anzitutto la natura dell'analita esaminata, la qualità dei V.R. (si veda quanto avvenuto in passato per Al e Cr) e l'evoluzione di V.R. e V.L. nel tempo. Esemplice è a questo proposito quanto avvenuto per il Pb.

Per il Pb i V.R. sono nettamente diminuiti, a seguito della restrizione del suo impiego nelle benzine. Ciò ha comportato una variazione nel tempo del rapporto dei V.R. con L.A. e V.L. che nel frattempo erano rimasti invariati o modificati di poco (Tabella IV). Va sottolineato che livelli biologici di Pb come quelli che si misuravano nella popolazione generale non erano ritenuti meritevoli di particolari interventi.

Nel condizionare il rapporto V.R./V.L. non entra quindi in gioco, come detto, solo la natura dello xenobiotico in esame, o la qualità del V.R., ma anche il consenso su quale sia il livello di un indicatore al quale corrisponda un effetto meritevole di controllo.

Una possibile esemplificazione di alcune delle problematiche sopra richiamate è quella della decisione dell'ACGIH di inserire tra gli Intended Changes del 1993-1994 un valore limite per il Pb-B pari a 20 µg/dL: questa proposta si sintonizzava di fatto con quanto l'EPA da almeno 10 anni andava sostenendo circa l'esistenza di effetti (da porre sotto controllo) anche per valori di Pb-B compresi tra 50 e 20 µg/dL. Nelle successive pubblicazioni l'Intended Change è stato trasformato in "argomento in studio". È scomparso per poi ricomparire sotto forma di BEI con un valore di 30 µg/dL nel 1998 (6).

Gli indicatori biologici di dose testimoniano genericamente un'esposizione assorbimento degli xenobiotici: l'attribuzione ad essi di significato avviene attraverso un processo di confronto con altri valori.

Questi sono il risultato di dosaggi in popolazioni di riferimento, di studi dei rapporti con le rispettive concentrazioni ambientali, di studi sulle relazioni dose effetto, dose risposta.

Tornando alla necessità di non considerare separatamente V.R. e V.L., potrebbe essere utile partire dalle "aree" sulle quali i diversi, valori guida dovrebbero agire.

**Tabella IV. Valori di riferimento (V.R.), livelli di azione (A.L.), valori limite (V.L.) per il Pb in alcuni Paesi (µg/dL)**

		V.R. *		A.L.	V.L.
		89-91	93-95		
ITALIA	M	31	15	35	70
	F	22	9	35	40
GERMANIA	M	17	9	50	70
	F	12	7	25	35
DANIMARCA	M	9	6	25	50
USA (ACGIH)	M	11	7	-	30

\* Media + 2DS

La prima area è quella dell'esposizione ambientale complessiva (area di dominio dei V.R.) che comprende una zona di non effetto ed un'altra zona nella quale si sospettano o già sono stati dimostrati effetti verso i quali però non si ritiene opportuno (utile, vantaggioso) intervenire.

La seconda area (di dominio degli *action level*) comprende parte della precedente zona degli effetti verso i quali non si interviene ed una zona specifica di effetti iniziali giudicati meritevoli di attenzione.

Questa zona è quella più dinamica e maggiormente soggetta all'influenza delle nuove acquisizioni scientifiche e nella quale i V.R. potrebbero fornire un rilevante contributo, ad esempio entrando nell'interpretazione delle evidenze epidemiologiche.

Vi è poi la terza area degli effetti da evitare-contenere (di dominio dei valori limite) verso la quale maggiori sono le esperienze e gli strumenti di intervento della Medicina del lavoro e della Tossicologia Industriale e Ambientale.

I valori limite indicano il livello al di sotto del quale, il contatto che si instaura con l'ambiente (esterno), è sostenibile senza effetti nocivi, per la salute della maggior parte della popolazione considerata.

Sia il limite ambientale sia quello biologico esprimono quindi il concetto che al di sotto di un valore dato non esistono o non dovrebbero esistere danni per la salute degli esposti. In via teorica si può ritenere che essi siano tanto più sicuri quanto più si avvicinano ai valori di riferimento.

In uno specifico rilevante, ambito (quello della esposizione a cancerogeni) potrebbe realizzarsi infine una saldatura tra V.R. e V.L.

Da sempre la proponibilità o meno dei valori limite per i composti cancerogeni è stata oggetto di discussioni che a volte hanno trasceso l'ambito strettamente scientifico.

Da qui la ricerca di valori diversi (rischio unitario, potenza cancerogena) o la proposta di valori di tipo tecnico, (sterilizzati del loro significato di valori in grado di tutelare chi non li dovesse superare) quali i TRK della DFG (15).

Accanto ad un riferimento tecnico potrebbe essere utile avere anche il riferimento rappresentato dalla quantità di cancerogeno "ormai" presente nell'ambiente generale di vita dal quale non si può prescindere per gli interventi negli ambienti di lavoro.

Da questo valore si dovrebbe partire per valutare gli assorbimenti aggiuntivi al fondo naturale siano essi di origine individuale, ambientale o occupazionale.

Il V.R. del cancerogeno potrebbe dare inoltre informazioni sull'esposizione della popolazione verso cui sono calcolati gli eccessi di mortalità per tumori dei gruppi professionalmente esposti.

Si ovierebbe così ad una delle principali carenze oggi riscontrabili nella valutazione dei dati epidemiologici,

quella cioè della scarsità di informazioni accurate sulle dosi delle popolazioni (gruppi) considerati, compresi (o soprattutto) quelli di controllo.

Gettare le basi per un approccio corretto alla produzione ed utilizzo dei valori guida è compito primario delle Società Scientifiche, come SIVR in collaborazione con altre in primo luogo SIMLII ed AIDII.

Tale impegno non può che tradursi in una specifica e continuativa attività di messa a punto di metodi per il monitoraggio biologico, di promozione e controllo della qualità, di revisione dei valori anche con la proposta di proprie liste da aggiornare regolarmente.

## Bibliografia

- 1) Berlin A, Yodaiken RE, Henman BA. Assessment of toxic agents at the workplace. Roles of ambient and biological monitoring. Hague Nijhoff Publ, Boston, 1984.
- 2) Foà V, Alessio L, Chiesura P, Franchini I, Mutti A, Abritti G. Controllo sanitario e monitoraggio biologico per soggetti professionalmente esposti. Atti 41° Cong Naz Soc It Med Lav Ig Ind, S. Margherita Ligure ottobre 1978; 175-186.
- 3) Abritti G, Alessio L, Biscaldi GP, Cavalleri A, Chiesura L, Fiordi T, Franco G, Gobba E, Malamani T, Minoia C, Mutti A. Indicatori biologici nell'esposizione professionali a metalli. 48° Cong Naz Soc It Med Lav Ig Ind Pavia settembre 1995; 63-132.
- 4) Brugnone F, Colombi A, De Rosa E, De Zotti R, Franchini I, Pezzagno G, Valente T. Indicatori biologici nel monitoraggio a solventi industriali, anestetici, gas tossici. 48° Cong Naz Soc It Med Lav Ig Ind Pavia settembre 1995; 375-472.
- 5) Apostoli P, Minoia C. I valori di riferimento in Medicina occupazionale e ambientale. G It Med Lav Erg 1999; 21: 25-39.
- 6) ACGIH TLVs and BEIs Threshold limit values for chemical substances and physical agents, ACGIH, Cincinnati, OH, 1999.
- 7) ACGIH. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. ACGIH, Cincinnati, OH, 1990-91.
- 8) DFG List of MAK and BAT Values 1997. Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Wiley - VCH Verlag, Weinheim, 1997.
- 9) Liedel N, Busch K, Lynch J. Occupational Exposure Sampling Strategy Manual. NIOSH DHEW Pub. n. 77 - 173, gennaio 1977.
- 10) Rock JC. A Comparison Between OSHA-Compliance Criteria and Action Level Decision Criteria. Am Ind Hyg Ass J 1982; 43: 297-311.
- 11) Tuggle RM. Assessment of Occupational Exposure Using One-Sided Tolerance Limits. Am Ind Hyg J 1982; 43: 338-346.
- 12) Pezzagno G, Catenacci G. Indicatori e limiti biologici. G It Med Lav 1990; 12: 195-200.
- 13) Lauwerys RR, Hoet P. Industrial Chemical Exposure: guidelines for biological monitoring. Lewis Publishers, Boca Raton 1993; 290-305.
- 14) Alessio L, Apostoli P, Minoia C, Sabbioni E. Proceedings of Workshop "From macro to microdoses: reference values for toxic metals". April 1990, Monticelli Brusati, Brescia. Sci. Tot. Environ 1992, 120: 1-173.
- 15) DFG. Maximum concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials. (Report n. 25) DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft 1989.