

to mediante l'impiego di un test di soglia (Single-Starcaise) e di un test di discriminazione e identificazione degli odori (Wright test); (iii) il monitoraggio biologico (piombemia) di tutti i lavoratori.

Il gruppo degli esposti è costituito da 18 lavoratori di sesso maschile (età media 41.3 ± 7.8 ; anni di esposizione 8.38 ± 6). Il gruppo di controllo è costituito da 39 soggetti di sesso maschile (età media 41.9 ± 9.7 anni).

Il confronto tra le medie delle soglie olfattive di gruppo conferma, in termini statisticamente significativi, un peggioramento della funzione olfattiva negli esposti ($-4.97 \log_{10} \text{vol/vol}$) rispetto ai controlli ($-6.37 \log_{10} \text{vol/vol}$); non si documentano, invece sensibili variazioni per quanto concerne il test di Wright.

Non vi è una relazione statisticamente significativa tra i livelli di piombemia e il test di soglia.

Si è individuato un peggioramento della funzione olfattiva negli esposti rispetto ai controlli mentre il limite dell'indagine risiede nella dimensione limitata del campione. L'indagine olfattometrica può fornire al medico del lavoro un ausilio diagnostico che permette l'acquisizione di nuove conoscenze in tema di effetti precoci di composti neurotossici.

Parole chiave: piombo, olfatto, test olfattometrici

STUDY OF THE OLFATORY FUNCTION OF A GROUP OF WORKERS WITH SIGNIFICANT LEAD EXPOSURE

ABSTRACT. *The aims of this study are to verify the potential lead damage on olfactory function and to identify early effects due to lead exposure.*

Our diagnostic evaluation included: (i) questionnaire to collect data about work and clinical history, (ii) olfactory evaluation: threshold test (Single-Starcaise) and identification/discrimination test (Wright).

Lead exposure was evaluated by air sampling and biological monitoring (PbB, lead in blood).

A sample of 18 exposed workers (mean age: 41.3 ± 7.8 ; years exposure: 8.38 ± 6) and of 39 controls (mean age: 41.9 ± 9.7) were evaluated.

The comparison between the threshold test of two groups confirmed a worse olfactory function in exposed ($-4.97 \log_{10} \text{vol/vol}$) compared to controls ($-6.37 \log_{10} \text{vol/vol}$), while the Wright test didn't show any significant correlation. The study didn't find a significant association between individual PbB levels and the threshold test.

Knowledge of the effect of chronic occupational exposure to industrial chemicals on olfactory function is largely incomplete, but supports the hypothesis that olfactory neuroepithelium is susceptible to environmental exposures to chemicals. Occupational-related olfactory impairment is usually sub-clinical, and can be only detected using adequate quantitative olfactory function testing procedures for quality research in this field.

Key words: lead, olfactory function, olfactory tests

INTRODUZIONE

Tra gli interessi della Medicina del Lavoro vi è lo studio e l'applicazione dei mezzi diagnostici tesi ad evidenziare il più precocemente possibile l'azione dei tossici sull'uomo e le interazioni tra ambiente esterno ed organismo. Il naso rappresenta una possibile via di entrata di varie sostanze nocive per l'organismo ed è oggetto di crescente interesse nella comunità scientifica.

Per il medico del lavoro e per chi comunque opera nel campo della prevenzione e dell'igiene industriale vi sono salde motivazioni per includere nel bagaglio professionale la valutazione dell'olfatto:

- il recettore olfattivo è l'unica cellula nervosa situata in un epitelio a contatto con l'ambiente esterno e quindi esposto all'azione diretta dei tossici;
- una sua lesione può costituire l'azione precoce di un neurotossico sul sistema nervoso;
- una sua alterazione, potendo esitare in un indebolimento permanente di un senso, è considerata lesione grave e rientra pertanto fra gli obblighi di referto.

Il presente studio sperimentale ha indagato la funzione olfattiva di lavoratori con rilevante esposizione a un agente neurotossico, il piombo, per il quale vi è sospetto di olfattolesività, con l'intento di identificare eventuali effetti precoci dose-dipendenti sulla funzione olfattiva (1, 2).

MATERIALI E METODI

Sono stati individuati, all'interno della popolazione lavorativa di sesso maschile abitualmente sottoposta presso l'Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro di Desio alla sorveglianza sanitaria, prevista dalle normative vigenti in materia di sicurezza sul lavoro, 2 gruppi aventi le seguenti caratteristiche:

- Gruppo 1: 18 esposti a piombo provenienti da un'industria che svolge attività di seconda fusione del piombo nel nord di Milano.
- Gruppo 2: 39 soggetti, individuati tra impiegati in lavorazioni manuali ma non esposti a sostanze dannose per l'olfatto (autisti, magazzinieri).

Fra questi sono stati esclusi i portatori di patologie locali e sistemiche, pregresse o in corso, che potessero interferire con la performance olfattiva.

Tutti i soggetti che si sono presentati alla nostra attenzione sono stati sottoposti ad accurata anamnesi sanitaria e lavorativa. Per bene indagare quelle abitudini voluttuarie e quelle noxae patologiche e lavorative che possono aver cagionato alterazioni olfattive, è stato da noi messo a punto un questionario.

Per indagare le tre componenti della funzione olfattiva (la soglia, la discriminazione e la identificazione degli odori), ci siamo avvalsi di metodiche diagnostiche ben standardizzate: una precisa quantificazione della soglia olfattiva, è stata ottenuta mediante l'impiego della metodica Single-Starcaise all'alcool feniletico (3); la capacità di discriminare e di identificare gli odori è stata saggiata avvalendosi della metodica di Wright (4).

L'analisi dei dati è stata condotta attraverso il confronto della prevalenza delle alterazioni olfattive e dei risultati dei test olfattometrici tra i gruppi allo studio.

Sono state inoltre confrontate le medie dei risultati dei test olfattometrici di gruppo mediante metodi parametrici (t-test) e non parametrici (Mann-Whitney Rank Sum Test). Per gestire l'informazione statistica siamo ricorsi al programma informatico *Sigma-Stat for Windows, V2.03*.

RISULTATI

La Tabella I riporta i parametri osservati relativi alle variabili socio-demografiche, alle abitudini di vita e all'esposizione.

Questi dati rivelano che non vi sono differenze significative tra le variabili sociodemografiche dei due gruppi studiati: infatti i lavoratori esposti a piombo hanno età sovrapponibile ai controlli e il livello di scolarità è invece risultato lievemente superiore nel gruppo degli esposti.

In Tabella II sono riassunti gli esiti della valutazione olfattologica della popolazione allo studio.

Il confronto tra le medie delle soglie olfattive di gruppo conferma, anche in termini statisticamente significativi ($p=0.005$), un peggioramento della funzione olfattiva negli esposti ($-4.97 \log_{10} \text{vol/vol}$) rispetto ai controlli ($-6.37 \log_{10} \text{vol/vol}$). Il grafico 1 ripropone in forma grafica quanto appena descritto (Grafico 1).

In ascissa sono rappresentati i gruppi allo studio, in ordinata, in scala logaritmica, le soglie olfattive medie. L'origine corrisponde all'anomia; ogni riduzione di 1 unità logaritmica corrisponde ad un indebolimento di 10 volte della soglia.

La riga tratteggiata demarca la normosmia dalla iposmia.

Tabella I. Caratteristiche della popolazione dello studio

	Esposti a piombo	Non esposti
Caratteristiche generali		
Numero	18	39
Età; media (DS)	41.9 (9.7)	41.9 (9.8)
Anni di studio; media (DS)	11 (4)	9.1 (2.5)
Abitudine al fumo		
Non fumatori (num.)	7 (38.8%)	17 (43.6%)
Ex fumatori (num.)	1 (5.5%)	4 (10.3%)
Fumatori:	10 (55.5%)	18 (46.1%)
< 20 pacchetti/anno (num.)	3 (30%)	11 (61.1%)
≥ 20 pacchetti/anno (num.)	7 (70%)	7 (38.9%)
Esposizione		
Anzianità lavorativa in anni; media (DS)	8 (6)	-
PbB; media (DS)	38.61 (11) µg/dl	-
PbB nei fumatori	37.1 (9.8) µg/dl	-
PbB nei non fumatori	41,0 (13.06)µg/dl	-

Tabella II. Valutazione olfattologica della popolazione dello studio

Valutazione olfattologica	Esposti a Piombo	Non Esposti
Storia anamnestica per disturbi olfattivi		
Negativa (num.)	18 (100%)	39 (100%)
Positiva (num.)	0	0
Autovalutazione della propria funzione olfattiva (olfatto giudicato buono)	18 (100%)	39 (100%)
Test olfattometrici		
Soglia olfattiva $-\log_{10}$ vol/vol; media (DS)	4.97 (2.19)	6.37 (1.89)
% corretta di identificazione e discriminazione degli odori; media (DS)	80.2 (7.7)	79.4 (13.3)
Normosmia (num.)		
<i>Iposmia</i>	4 (22.3%)	3 (7.7%)
<i>Iposmia lieve/media</i> (num.)	4 (100%)	3 (100%)
<i>Iposmia grave</i> (num.)	0	0
<i>Anosmia</i> (num.)	0	0

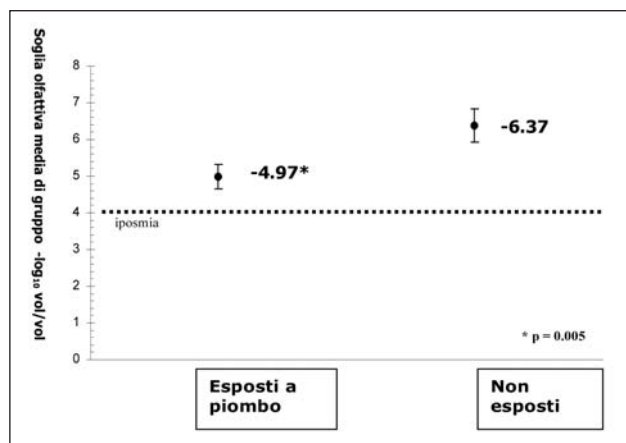


Grafico 1 Confronto fra soglie olfattive medie di gruppo

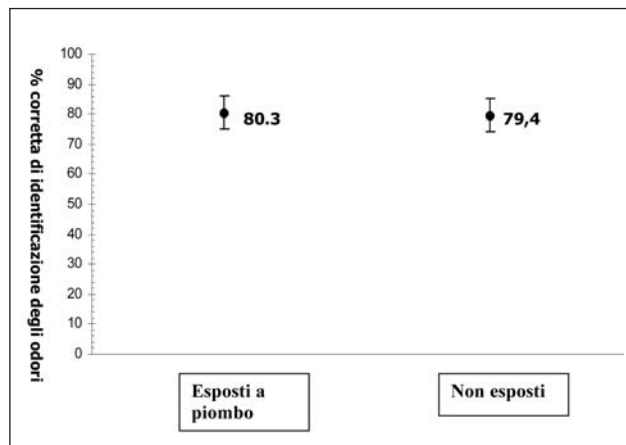


Grafico 2. Percentuale media corretta di identificazione degli odori

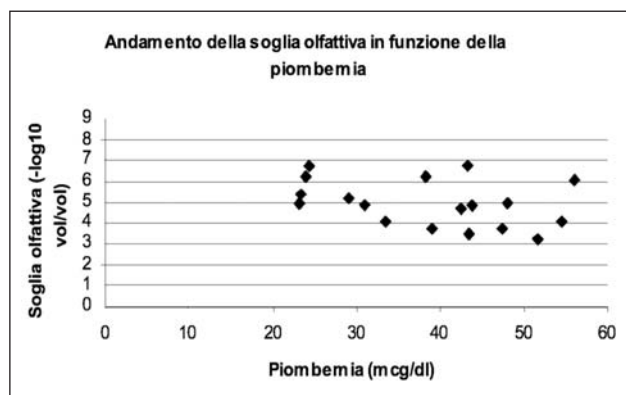


Figura 1. Andamento della soglia olfattiva in funzione della piombemia

Non si documentano, invece sensibili variazioni tra i gruppi a carico della identificazione e discriminazione degli odori (Grafico 2).

In ascissa sono ancora rappresentati i gruppi allo studio, in ordinata, in scala lineare, la percentuale media di risposte corrette. Le barre rappresentano l'intervallo di confidenza della media. I valori osservati sono pressoché sovrapponibili.

La figura 1 illustra l'andamento della soglia olfattiva di ogni singolo lavoratore in funzione della concentrazione ematica di piombo.

Dai dati del monitoraggio biologico effettuato è emerso che la piombemia nei soggetti esposti è 38.6 ± 11 (37) $\mu\text{g/dl}$; non vi è una correlazione significativa ($r = 0.37$) tra i livelli individuali di piombemia e la corrispondente soglia olfattiva.

Per quanto concerne l'abitudine al fumo è noto che il fumo di sigaretta è un olfattosivo. Nella nostra casistica non vi è una differenza statisticamente significativa ($p=0.14$) del test di soglia tra il gruppo dei fumatori ($-4.67 \log_{10}$ vo/vol) e non fumatori ($-5.45 \log_{10}$ vo/vol) esposti a piombo. Analogamente nei controlli non vi è una differenza statisticamente significativa ($p=0.74$) del test di soglia tra i fumatori ($-5.4 \log_{10}$ vo/vol) e non fumatori ($-5.7 \log_{10}$ vo/vol). Tuttavia, mentre nei controlli i risultati dei test di soglia appaiono sovrapponibili, negli esposti a piombo emerge una differenza tra i test di soglia. In merito a questo risultato l'analisi della regressione statistica ha evidenziato che le due variabili fumo e piombo considerate singolarmente non sembrano correlarsi con le corrispondenti soglie olfattive ($r = 0.33$; $r = 0.37$). L'analisi delle due variabili considerate contemporaneamente sembrerebbero invece in grado di influenzare il test di soglia ($r = 0.52$). Tuttavia, essendo bassa la numerosità del campione di esposti esaminato sarebbe auspicabile pertanto uno studio più ampio per confermare questi dati.

Interessante appare l'analisi della corrispondenza tra autovalutazione della performance olfattiva e responso olfattometrico che consente di rilevare una discrepanza tra il dato anamnestico (tutti i lavoratori hanno giudicato il proprio olfatto "buono") e quanto osservato ai test, lasciando supporre che solo le alterazioni più importanti assumono importanza clinica per il paziente, il quale invece non sembra in grado di avvertire indebolimenti lievi dell'olfatto.

CONCLUSIONI

In medicina del lavoro lo studio delle alterazioni della funzione olfattiva da cause professionali ha avuto finora scarso rilievo a causa della mancanza di metodi diagnostici e dello scarso interesse dello specialista verso l'argomento, nonostante la via olfattiva possa costituire la sede più sensibile ove si manifesta l'azione di sostanze neurotossiche.

Questo lavoro, ancorché iniziale, consente di evidenziare differenze di performance olfattiva in un gruppo di lavoratori caratterizzati da rilevante esposizione a piombo. Come emerso dalla valutazione dei risultati, tali differenze non sono spiegate da altri fattori quali età, livello culturale e fumo di sigaretta.

Continua ad essere opinione corrente che, mentre livelli molto alti di vari inquinanti, da attribuire ad insufficiente pratica dell'igiene industriale, possono produrre difetti olfattivi anche irreversibili, lo stesso non accade per esposizione cronica a bassi livelli.

Il confronto tra le medie delle soglie olfattive di gruppo conferma, anche in termini statisticamente significativi ($p=0.005$, un peggioramento della funzione olfattiva negli esposti ($-4.97 \log_{10}$ vo/vol) rispetto ai controlli ($-6.37 \log_{10}$ vo/vol).

Non si documentano invece sensibili variazioni tra i gruppi a carico dell'identificazione e discriminazione degli odori. Dai dati di monitoraggio biologico effettuato è emerso che la piombemia nei soggetti esposti è 38.6 ± 11 (37) $\mu\text{g/dl}$; non vi è una correlazione statisticamente significativa ($r = 0.37$) tra i livelli individuali di piombemia e i corrispondenti test di soglia.

È stato interessante il riscontro di 4 lavoratori con deficit olfattivi (iposmia lieve) sconosciuti agli stessi lavoratori ed evidenziabili solo mediante test. L'interpretazione può essere duplice: da un lato la sensibilità del metodo è in grado di cogliere alterazioni precoci ancora in fase subclinica, dall'altro la riserva funzionale dell'organo dell'olfatto fa sì che non venga compromessa la funzione olfattiva se non per disturbi di grado avanzato. La presente indagine non permette di identificare l'esatto si-

to d'azione del tossico valutato, anche se il riscontro di alterazioni della soglia in assenza di variazioni dell'identificazione e discriminazione degli odori orienta verso un danno olfattivo periferico, in sintonia con quanto proposto da altri autori che hanno studiato un altro metallo, il cadmio, che come già detto è un olfattollesivo (5, 6).

Pur con il limite della dimensione limitata del campione valutato, lo spunto originale di riflessione consiste nell'aver individuato un peggioramento della funzione olfattiva negli esposti a piombo rispetto ai controlli, per i quali non sono apprezzabili altre manifestazioni cliniche. Anche nella presente esperienza, l'indagine olfattometrica opportunamente condotta fornisce al medico del lavoro un ausilio diagnostico per la diagnosi precoce di malattie professionali e permette l'acquisizione di nuove conoscenze in tema di effetti precoci di composti neurotossici. È pertanto uno strumento efficace nel monitoraggio della salute dei lavoratori esposti a tossici aerodispersi e può essere inserita nei protocolli di sorveglianza sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Chiappino G, Broich G, Mascagni P, Picchi O. Le alterazioni olfattive da causa professionale: orientamenti per la diagnosi. *Med Lav* 1998; 89, 283-291.
- 2) Gobba F. Olfactory toxicity: long term effects of occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, 2006; 79:322-331.
- 3) Doty RL. Olfactory System. In: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB Jr (ed): *Smell and taste in health and disease*. New York: Raven press, 1991.
- 4) Wright HH. Characterization of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 1987; 113: 163-168.
- 5) Rose CS, Heyewood PG, Costanzo RM. Olfactory impairment after chronic occupational cadmium exposure. *J Occup Med* 1992; 34: 600-605.
- 6) Mascagni P, Consonni D, Bregante G, Chiappino G, Toffoletto F. Olfactory Function in Workers Exposed to Moderate Airborne Cadmium Levels. *NeuroToxicology* 2003; 24: 717-724.

COM-04

NANOPARTICELLE ED EFFETTI SULLA SALUTE: APPROCCIO BASATO SULL'EVIDENZA

I. Martinotti, P.E. Cirila, V. Foà

Gruppo CIMAL, Divisione Igiene e Tossicologia (DITOC), Milano.

Corrispondenza: Irene Martinotti, tel. 02.59901542, e-mail irene.martinotti@gruppocimal.it

RIASSUNTO. La questione dei possibili effetti sulla salute legati alle nanoparticelle (particelle con dimensione critica < 100 nm) appare oggi di primario interesse. L'argomento è stato affrontato spesso in modo parziale e senza considerare le informazioni multidisciplinari oggi a disposizione. Scopo della ricerca condotta è stato quello di inquadrare la problematica, avvalendosi di un approccio basato sull'evidenza: mediante la raccolta di tutti i dati pertinenti dalla letteratura scientifica disponibile e la loro valutazione critica si sono definite le possibili modalità di interazione con l'uomo. Fondamentale risulta la distinzione tra le nanoparticelle non intenzionali ("particolato ultrafine" o PUF) e quelle prodotte intenzionalmente ("particelle nanometriche costruite" o PNC). L'importanza della singola tipologia di nanoparticella prevale sull'aspetto puramente dimensionale. Nel complesso gli studi sperimentali appaiono indicare una possibile azione infiammatoria acuta. La maggior parte delle informazioni disponibili riguarda le PUF. Gli studi disponibili relativi ad effetti sull'uomo delle PNC sono ancora pochi e richiedono ulteriori approfondimenti: nessun effetto cardiovascolare, respiratorio o sulla coagulazione sanguigna è stato evidenziato come correlabile all'esposizione. Nessuno studio sull'uomo è disponibile riguardo a possibili effetti cronici di PNC, come pure nessun dato sull'uomo è disponibile in relazione a possibili effetti cancerogeni e sensibilizzanti delle PNC.

Parole chiave: nanoparticelle, effetti acuti, effetti cronici

NANOPARTICLES AND HEALTH EFFECTS: AN EVIDENCE BASED APPROACH

ABSTRACT. *The possibility of health effects related to nanoparticles (less than 100 nanometers diameter) exposure may be considered as an emerging problem. Current approaches are usually partial and do not consider the multidisciplinary available data. The purpose of this work is to define the problem using an evidence-based approach: we characterized the possible nanoparticles-human interactions by collection of all pertinent scientific data available in the literature and by their critical evaluation. The distinction between non-intentional nanoparticles ("ultrafine particles", UFP) and intentional nanoparticles ("intentionally produced nanomaterials" or simply "nanomaterials", IPN) is a critical item. Each single type of nanoparticle is more relevant than isolated metric characteristics. Globally, the experimental studies suggest a possible inflammatory acute effect. The available data regard mainly the UFP. Regarding IPN, the studies about attainments on human health are actually few and limited: no cardiovascular, respiratory and coagulation effect were showed as consistent with exposure. No human study about IPN chronic effect is available, and any human data is not showed relating carcinogenic and sensitizing effects.*

Key words: nanoparticles, acute effect, chronic effect

INTRODUZIONE

Con i più recenti sviluppi tecnologici nell'ambito del "molto piccolo", è diventata di primario interesse la questione dei possibili effetti sulla salute legati alle nanoparticelle (particelle con dimensione critica < 100 nm). Da un punto di vista concettuale i termini "nanoparticelle", "nanoscienze" e "nanotecnologie", rimandano alla scala nanometrica degli atomi e delle molecole ad ai principi scientifici ed alle proprietà che possono essere compresi e controllati operando in questo ambito.

In generale va sottolineato che l'enorme numero e la grande estensione superficiale delle nanoparticelle inducono a ipotizzare, a parità di massa, una loro maggiore tossicità rispetto ad analoghe particelle di dimensioni maggiori. La reattività delle particelle, infatti, dipende proprio dalle caratteristiche chimiche di superficie (composizione molecolare e atomica, struttura fisica, energia e carica), che determinano le modalità di interazione con i sistemi biologici con cui vengono a contatto. In questo senso, però, sembra giocare un ruolo di rilievo anche lo stato di aggregazione in aria delle nanoparticelle (forma più o meno aggregata per l'azione di vari fattori come ad es. umidità), anche se attualmente non sono a disposizione dati sufficientemente chiari e sono tuttora poco noti i fenomeni che regolano tale fenomeno.

Più in dettaglio si possono distinguere le "particelle ultrafini" (PUF), di origine naturale o antropica non intenzionale, e le "particelle nanometriche costruite" (PNC), prodotte intenzionalmente e con caratteristiche ben definite. Sebbene accomunate dall'ambito dimensionale, esse mostrano differenze fondamentali: le PUF mostrano una morfologia abbastanza variegata, con una distribuzione dimensionale polidispersa (frazioni Aitken mode e Nucleation mode del particolato totale di zone antropizzate) ed una composizione chimica complessa; le PNC, se prese singolarmente, appaiono invece d'aspetto omogeneo conforme all'applicazione tecnologica desiderata, in forma monodispersa che può variare nelle caratteristiche secondo la singola tipologia di nanoparticella costituente e con una composizione chimica ben definita (1).

Il dibattito medico-scientifico si è sviluppato spesso affrontando il complesso argomento in modo parziale e senza considerare le necessarie informazioni multidisciplinari oggi a disposizione. Scopo della ricerca condotta è stato quello di inquadrare la problematica, avvalendosi di un approccio basato sull'evidenza. Nello specifico, per valutare l'impatto che la dispersione di queste particelle può avere sulla salute umana, si è scelto di seguire un approccio mutuato dall'Evidence Based Medicine (EBM), un modello di pratica sanitaria che prevede che il medico debba prendere decisioni ed individuare soluzioni utilizzando le informazioni disponibili in modo coscienzioso (applicando prove scientifiche alle pratiche sanitarie), giudizioso (adattando orientamenti e raccomandazioni ai singoli problemi), ed esplicito (riuscendo sempre a dimostrare con trasparenza la fondatezza delle decisioni adottate) (2).

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto rispettando il paradigma dell'EBM articolato nei seguenti punti:

- **Formulazione del problema:** il quesito oggetto di studio valuta quanto l'aspetto dimensionale nanometrico è di rilievo nell'azione tossica di particelle.