



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE E DI COMUNITA'
Department of Clinical Sciences and Community Health

Milano, 20 Ottobre 2014

“Sorveglianza e biomonitoraggio di una coorte di modenesi residenti nell'area circostante l'impianto di incenerimento urbano”

Lo studio denominato “*Sorveglianza e biomonitoraggio di una coorte di modenesi residenti nell'area circostante l'impianto di incenerimento urbano*” è finalizzato all'approfondimento epidemiologico nell'ambito dell'Autorizzazione Integrata Ambientale rilasciata ad HERA s.r.l. nel 2007 (Determina 74 del 02/02/2007) per consentire l'ampliamento e la modernizzazione dell'inceneritore RSU, sito in via Cavazza a Modena.

Si tratta di uno studio su una coorte di soggetti rappresentativa della popolazione residente nell'area di ricaduta degli inquinanti provenienti dall'impianto di incenerimento urbano di Modena.

Gli obiettivi dello studio sono la definizione di caratteristiche individuali, stili di vita e stato di salute della popolazione esposta alle emissioni di inceneritore attraverso un'intervista e la stima della dose interna di inquinanti inceneritori-correlabili mediante biomarcatori di esposizione nelle urine.

Nel 2013 sono stati campionati cinquecento soggetti della popolazione eleggibile, ovvero tra coloro i quali risiedono da almeno 3 anni nell'area di studio con età compresa tra i 18 e 69 anni. È stato effettuato un campionamento di tipo stratificato proporzionale in modo che la coorte sia rappresentativa della popolazione che risiede nell'area attorno all'inceneritore.



Resoconto finale

Le attività che hanno caratterizzato il contributo del Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Milano nel presente studio sono state:

1. Partecipazione alla definizione degli indicatori per il biomonitoraggio
2. Supporto alla preparazione del questionario
3. Gestione dei campioni urinari, preparazione e conservazione delle aliquote
4. Esecuzione degli esami di monitoraggio biologico
5. Consulenza all'analisi statistica dei dati
6. Supporto all'interpretazione dei risultati

Razionale per la scelta degli indicatori biologici di esposizione

I risultati dello studio pilota effettuato nel 2010 hanno evidenziato che il monitoraggio biologico può essere un valido strumento per le indagini epidemiologiche tese a valutare l'esposizione ad alcuni inquinanti in relazione alla presenza di un inceneritore [Ranzi, 2013].

Tra gli inquinanti indagati nello studio pilota [quattro metalli pesanti nel sangue e sei nell'urina, dieci idrocarburi policiclici aromatici (IPA) urinari, benzene, toluene, etilbenzene e xileni urinari], alcuni IPA e alcuni metalli sono risultati inversamente associati alla distanza dall'inceneritore o direttamente correlati con l'esposizione a particolato emesso dall'inceneritore stimata sulla base di mappe di ricaduta. Le concentrazioni trovate per questi analiti sono comunque risultate coerenti con i valori di riferimento della popolazione generale italiana e nettamente inferiori a quelle riportate per soggetti professionalmente esposti. La somministrazione di un questionario ai soggetti aveva inoltre permesso di evidenziare l'influenza di alcune abitudini personali (dieta, fumo) su specifici analiti.



Sulla base di questi risultati, nel presente studio è stata approfondita sia l'esposizione a IPA e metalli nella popolazione mediante monitoraggio biologico, che la verifica del fumo come fattore confondente. Dati i valori estremamente bassi ritrovati sia per gli IPA che per i metalli, i metodi analitici sono stati revisionati e migliorati in termini di sensibilità e specificità. Inoltre, è stato ampliato il pannello dei biomarcatori analizzati, aggiungendo in particolare la quantificazione di 1-idrossipirene e di sei nuovi metalli urinari. E' stata invece eliminata la misura di benzene, toluene, etilbenzene e xileni urinari che, nel precedente studio, era risultata prevalentemente associata al traffico autoveicolare.

E' stato inoltre deciso di effettuare la determinazione degli inquinanti solo sulla matrice urinaria. Tale matrice infatti permette un campionamento meno invasivo del prelievo di sangue venoso ed è quindi più adatta all'applicazione su un ampio campione della popolazione generale.



Cotina come indicatore di esposizione a fumo attivo e passivo

Scopo di questa parte dello studio è stato quello di approfondire i risultati ottenuti nello studio pilota sull'utilizzo della cotina urinaria come indicatore biologico di esposizione a fumo attivo e passivo (ETS) che aveva portato ad individuare un valore di cut-off pari a 30 µg/L per la corretta classificazione di fumo attivo, mentre non era stato possibile individuare un valore cut-off per l'effettiva esposizione a ETS [Fustinoni, 2013].

Allo scopo di identificare un valore di cotina urinaria adatto alla classificazione dell'esposizione a ETS è stato modificato il questionario, nella parte riguardante il fumo, raccogliendo informazioni più dettagliate sia sulle abitudini dei fumatori (es. fumo in luogo aperto o chiuso), sia sulla verifica dell'esposizione a fumo passivo (es. luogo e modalità di esposizione). L'escrezione della cotina urinaria è stata quindi confrontata con le risposte riportate sul questionario.

Sulla base di questionario il 31% dei soggetti indagati sono classificati come fumatori attivi, il 23% come ex-fumatori e il 46%, come non fumatori attuali e pregressi (totale 71% di soggetti attualmente non-fumatori e 29% di fumatori). Considerando la cotina urinaria come riferimento assoluto (gold standard), i soggetti sono stati ri-classificati utilizzando il proposto valore soglia di 30 µg/L: su questa base il 29% e il 71% degli individui sono stati identificati come veri fumatori (F) e veri non-fumatori (NF). Queste percentuali coincidono con quelle ottenute analizzando il questionario, ma sono il frutto di alcune riclassificazioni effettuate utilizzando i livelli di cotina urinaria. In particolare è stato riclassificato il 3% dei soggetti: il 2.3% dei soggetti auto-classificati come non fumatori sono stati identificati come attuali fumatori e il 4.9% di soggetti auto-classificati come fumatori sono stati invece identificati come non fumatori. La auto-classificazione attraverso il questionario ha quindi dimostrato una sensibilità pari a 0.94 e una specificità pari a 0.98.

Tra tutti i soggetti NF è stata effettuata la classificazione in soggetti con e senza esposizione a ETS nella settimana precedente l'intervista (sì-ETS e no-ETS) sulla base



del questionario. L'84.6% dei soggetti ha dichiarato di essere no-ETS ed in questi soggetti è stata riscontrata una mediana di cotinina urinaria pari a di 0.4 (<0.1 –2.65 come 5° e 95° percentile) µg/L, mentre il 15.4% ha dichiarato di essere sì-ETS ed in questi soggetti è stata riscontrata una mediana di cotinina urinaria pari a 1.03 (<0.1-9.06) µg/L. Per suddividere i soggetti NF come esposti o non esposti a ETS sono stati valutati quattro possibili valori soglia pari a 1.0, 1.5 1.7 e 2.0 µg/L di cotinina urinaria. Considerando le dichiarazioni del questionario come vere, abbiamo calcolato una specificità (capacità di individuare correttamente i soggetti no-ETS) compresa tra 0.82 e 0.93 e una sensibilità (capacità di individuare correttamente i soggetti sì-ETS) compresa tra e 0.33 e 0.52. In particolare, per il valore cut-off 1.5 µg/L è stata calcolata una specificità pari a 0.90 e una sensibilità pari a 0.42. Suddividendo i soggetti in base a questo valore di cut-off, i valori mediani di cotinina sono risultati pari a 0.4 (<0.1-1.2) e 3.1 (1.5-18.0) µg/L.

I risultati ottenuti confermano lo studio precedente per quanto riguarda l'uso della cotinina urinaria come biomarker di esposizione a fumo attivo di tabacco e il valore soglia di 30 µg/L come cut-off per distinguere i veri fumatori dai non fumatori. Anche le problematiche legate all'identificazione di un cut-off utile per distinguere i soggetti esposti a ETS sono risultate analoghe a quelle riportate nella precedente esperienza; ci si riserva un'analisi più approfondita delle variabili raccolte con il questionario, soprattutto in relazione al tempo e all'ambiente di esposizione, che potrebbe essere utile per comprendere meglio la relazione tra cotinina urinaria ed esposizione a fumo passivo.



Indicatori biologici di esposizione a IPA

Il monitoraggio biologico dell'esposizione a IPA, effettuato attraverso la misura di metaboliti urinari e degli IPA tal quali in urina, permette di ottenere una stima della dose totale di IPA assorbita dall'organismo attraverso le diverse vie di esposizione (inalatoria, gastrointestinale, cutanea).

La misura dei metaboliti urinari degli IPA presenta alcune difficoltà dovute:

- alle scarse quantità ritrovate nelle urine, dato che la maggior parte dei metaboliti, soprattutto dei composti altobollenti di maggior interesse tossicologico è escreta con le feci;
- alla scelta dei metaboliti da analizzare, dato che la maggior parte degli IPA forma più metaboliti mono- e di-idrossilati;
- alla rappresentatività dell'analita misurato rispetto alla miscela di esposizione;
- alla variabilità intra individuale nell'escrezione dei metaboliti.

La misura degli IPA in alternativa alla misura dei metaboliti è supportata da diverse ragioni, tra cui:

- la minore variabilità intra individuale;
- la diretta associazione tra la loro escrezione e una precedente esposizione;
- l'alto grado di specificità;
- la possibilità di ottenere in unica analisi la misura di più analiti contemporaneamente ottenendo in questo modo, sia un profilo di escrezione, che la misura dei singoli composti di interesse.

Dato che gli IPA urinari sono escreti in quantità molto piccole, nell'ordine dei ng/L, è necessario sviluppare metodiche analitiche altamente sensibili e specifiche.

IPA urinari

Per la determinazione di IPA urinari sono state apportate alcune modifiche al metodo utilizzato nello studio pilota, in particolare è stato utilizzato un gascromatografo accoppiato alla spettrometria di massa con triplo quadrupolo invece che a singolo quadrupolo. Questo



ha portato ad una maggiore specificità e sensibilità dell'analisi che si riflette nell'abbassamento del limite di quantificazione (LOQ) per quasi tutti gli analiti (Tabella 1). Confrontando i risultati del presente studio con lo studio pilota, è evidente che la maggiore sensibilità del nuovo metodo ha permesso la quantificazione di tutti gli analiti, ad esclusione del benzo[a]antracene, in più del 50% dei campioni.

I valori mediani di IPA sono risultati inferiori (naftalene, acenaftilene, acenaftene, fluorene, pirene, benzo[a]antracene) o simili (fenantrene, fluorantene, crisene) e solo in un caso superiori (antracene) nello studio attuale rispetto al pilota (Tabella 2).

Il fumo è risultato un fattore confondente significativo per alcuni IPA (acenaftilene, fluorene, fluorantene), con valori più alti riscontrati nei fumatori rispetto ai non fumatori.

Non essendoci al momento valori di riferimento riguardanti i livelli urinari di IPA, i valori ottenuti possono essere confrontati solo con studi effettuati su soggetti esposti professionalmente e in solo caso su popolazione generale (Tabella 2). Si conferma che i livelli di IPA urinari trovati nello studio attuale sono sempre inferiori a quelli riportati sia nei comparti lavorativi indagati (esposizione a fumi di bitume, a fumi diesel, a carburanti per aviazione e a fumi di cokeria) che nell'unico studio effettuato su popolazione generale.



Tabella 1. Confronto tra le metodiche analitiche utilizzate nello studio pilota e nel presente studio e numero di campioni superiori al LOQ.

Analita	Questo studio			Studio pilota		
	tecnica analitica	LOQ (ng/L)	%>LOQ	tecnica analitica	LOQ (ng/L)	%>LOQ
Naftalene	GC-MS-MS	5.4	100	GC-MS	5.4	100
Acenaftilene	GC-MS-MS	0.3	94	GC-MS	1.7	6.5
Acenaftene	GC-MS-MS	0.6	81	GC-MS	1.7	31.5
Fluorene	GC-MS-MS	0.9	97	GC-MS	1.1	90.5
Fenantrene	GC-MS-MS	0.5	100	GC-MS	0.5	100
Antracene	GC-MS-MS	0.4	100	GC-MS	0.5	55.9
Fluorantene	GC-MS-MS	0.6	76	GC-MS	1.1	29
Pirene	GC-MS-MS	0.4	93	GC-MS	0.5	97.6
Benzo[a]antracene	GC-MS-MS	0.3	20	GC-MS	1.5	8.9
Crisene	GC-MS-MS	0.2	68	GC-MS	0.6	13.1

Tabella 2. Risultati dello studio e riassunto della letteratura sul monitoraggio biologico dell'esposizione a IPA. Tutti i dati sono espressi come mediane (minimo – massimo), se non diversamente indicato.

referimento	Settore, n soggetti, nazione	Nap ng/L	Acy ng/L	Ace ng/L	Flu ng/L	Fen ng/L	Ant ng/L	Flt ng/L	Pyr ng/L	BaA ng/L	Cri ng/L
Waydyanatha, 2003	Cokeristi, 28, Cina	3650	-	-	-	150	-	-	3	-	-
Serdar, 2003	Carburante per aviazione, 116, USA	316	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Campo, 2007	Asfaltatori, 100, Italia	117 (38-414)	5 (<5-23)	10 (<6-41)	6 (<5-16)	50 (14-409)	5 (<2-28)	8 (2-50)	6 (<4-82)	-	-
Campo, 2008	Guaine bituminose, 40, Italia	210 (87-811)				36 (9-177)					-
Campo, 2007	Fumo diesel in cantieri stradali, 47, Italia	104 (43-231)	5 (<5-15)	23 (<6-11)	5 (<5-11)	19 (10-64)	3 (<2-9)	5 (2-18)	4 (<4-15)	-	-
Sobus, 2009	Asfaltatori, 20, USA	92	-	-	-	71	-	-	-	-	-
Rossella, 2009	Cokeristi, 55, Polonia, fumatori	806 (180-9521)	50 (22-220)	44 (21-160)	52 (24-182)	721 (96-9506)	49 (7-899)	144 (13-2390)	20 (50-742)	35 (<0.5-1384)	32 (<0.5-903)
Campo, 2014*	Controlli, 49, Polonia, non fumatori					20.6 (7.5-99.5)	1.3 (<0.8-3.7)	3.0 (<2,2-10.0)	<1.9 (<1.9-2.4)	2.3 (<1.5-5.9)	0.7 (<0.6-2.5)
Lu, 2014*	Esp. Diesel, 18, Svezia, non fumatori	310 (170-580)	20 (12-40)			18 (7,9-33)		3.6 (3.0-4.7)	4.3 (3.9-4.9)	2.6 (1.2-4.9)	3.1 (3.0-3.3)
Studio pilota Modena	65 Esposti,	48.1 (21.3-99.6)	0.9 (0.9-49.4)	1.9 (0.9-17.4)	1.9 (0.6-21.1)	9.5 (4.0-28.9)	0.8 (0.3-2.8)	0.6 (0.6-2.9)	1.6 (0.3-4.4)	0.7 (0.7-3.5)	0.3 (0.3-1.6)
	103 Controlli	45.7 (20.1-153.6)	0.9 (0.9-10.1)	0.9 (0.9-20.5)	1.9 (0.6-48.6)	7.2 (2.2-44.7)	0.3 (0.3-2.7)	0.6 (0.6-8.1)	1.3 (0.3-3.6)	0.7 (0.7-11.3)	0.3 (0.3-35.8)
Questo studio*	499	26.3 (14.1-81.6)	0.5 (<0.3-1.5)	0.9 (<0.3-3.3)	0.9 (1.6-5.3)	7.4 (4.9-16.4)	2.1 (0.9-3.5)	0.7 (<0.6-1.5)	0.6 (<0.4-1.2)	<0.3 (<0.3-0.8)	0.2 (<0.2-0.7)

*mediana (5° - 95° percentile)

1-idrossipirene urinario

Per il monitoraggio dell'esposizione a IPA è stata proposta la misura di l'1-idrossipirene urinario (1-OHPyr), metabolita del pirene. Tale proposta deriva dal fatto che questo composto si ritrova in tutte le miscele di IPA e le sue proprietà chimico-fisiche lo rendono adatto a rappresentare l'intera classe di composti. La determinazione di 1-OHPyr è stata ottenuta mediante cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa con triplo quadrupolo con sorgente HESI dopo aver sottoposto il campione ad una estrazione-purificazione con cartuccia SPE.

Il valore mediano di 1-OHPyr (5°-95° percentile) è risultato pari a 0.05 (<0.05-0.41) µg/L, con il 52.5% di campioni positivi e congruente con i valori di riferimento della popolazione italiana (<0.5 µg/L nei non fumatori e <1.0 µg/L nei fumatori) [SIVR, 2011].

L'abitudine al fumo è risultato un significativo fattore di confondimento nella misura di 1-OHPyr, con valori medi più alti riscontrati nei fumatori rispetto ai non fumatori (0.20 vs. <0.05 µg/L) (Figura 1).

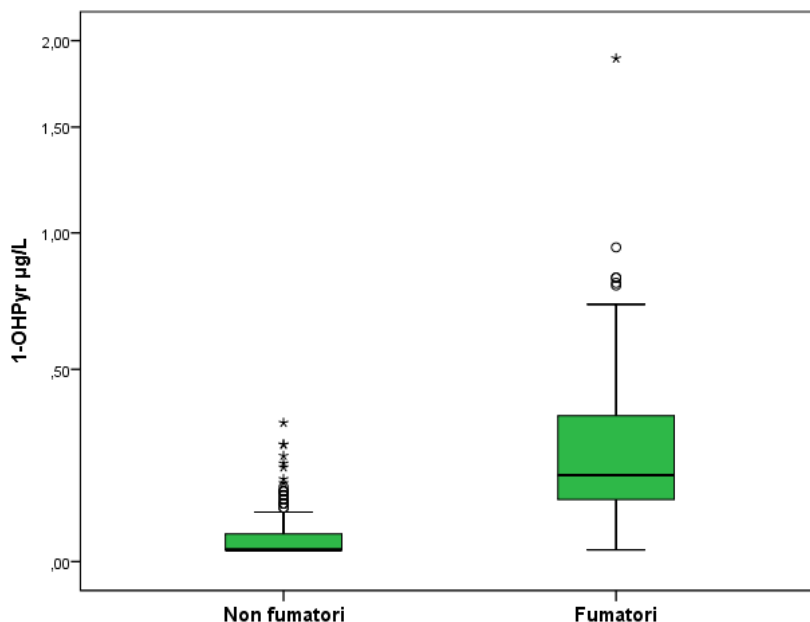


Figura 1. Box-plot di 1-OHPyr nei soggetti divisi secondo l'abitudine al fumo di tabacco.

I diversi marker di esposizione a IPA utilizzati sono risultati tra loro correlati. In particolare, gli IPA urinari erano correlati tra loro ($0.126 \leq r$ di Pearson ≤ 0.646 , $p < 0.001$), con la più alta correlazione osservata tra fluorantene e pirene, e anche con 1-OHPyr ($0.111 \leq r$ di Pearson ≤ 0.526 , $p < 0.001$). Le correlazioni tra IPA urinari e 1-OHPyr diventavano più deboli, o si perdevano, correggendo il valore di 1-OHPyr per creatinina (l'analisi statistica è stata effettuata sui dati trasformati nei logaritmi decimali).

Metalli nelle urine

Sono stati analizzati dodici metalli in urina utilizzando la tecnica della spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente (ICP/MS) in presenza di opportuni standard interni, operando con cella di collisione per l'eliminazione delle interferenze. Nello studio pilota erano stati analizzati solo sei metalli, di cui quattro mediante ICP/MS con cella di reazione e due mediante assorbimento atomico a fiamma o con fornetto di grafite. Il metodo analitico utilizzato nello studio attuale è caratterizzato, generalmente, da una più alta sensibilità e/o da una maggiore specificità (Tabella 3). Rispetto allo studio pilota, inoltre, sono stati quantificati Vanadio (V), Cromo (Cr), Arsenico (As), Mercurio (Hg), Stagno (Sn) e Tallio (Tl). Questo allo scopo di caratterizzare meglio l'eventuale esposizione a metalli della popolazione residente, anche in relazione alla letteratura esistente in merito.

I metalli sono risultati quantificabili nella totalità dei campioni per lo Zinco (Zn), e nella stragrande maggioranza dei campioni per V, Manganese (Mn), Cr, Rame (Cu, Nichel (Ni), As, Cadmio (Cd), Hg, Sn, Tl e Piombo (Pb) (Tabella 3). Per alcuni metalli urinari è stata riscontrata la significativa influenza del fumo di sigaretta, in particolare valori più elevati di Cd, Cr, Cu, Zn, Tl e Pb sono stati ritrovati nei soggetti fumatori.

I valori mediani sono risultati inferiori (Mn, Cu, Ni, Zn) o simili (Cd) e solo in un caso superiori (Pb) nello studio attuale rispetto al pilota (Tabella 4). Le differenze osservate sono da attribuire alle diverse procedure analitiche e preanalitiche. In particolare in questo studio si è utilizzato materiale per la raccolta del campione privo di contaminazioni. Nella precedente indagine zinco e nichel urinari avevano mostrato valori maggiori dell'atteso e questi erano stati interpretati come il possibile risultato di una contaminazione dei campioni in fase preanalitica.



I livelli mediani dei metalli urinari sono risultati congruenti con i valori di riferimento della popolazione generale italiana [SIVR, 2011] o con altri studi effettuati sulla popolazione generale (Tabella 4). Per alcuni metalli si sono osservati valori al di sopra dei valori di riferimento, in parte spiegabili con influenze di abitudini personali (dieta, fumo).

Tabella 3. Confronto tra le metodiche analitiche utilizzate nello studio pilota e nel presente studio e numero di campioni superiori al LOQ.

Analita	Questo studio			Studio pilota		
	tecnica analitica	LOQ (µg/L)	%>LOQ	tecnica analitica	LOQ (µg/L)	%>LOQ
Vanadio	ICP-MS CCT	0.01	95	-	-	-
Cromo	ICP-MS CCT	0.01	93	-	-	-
Manganese	ICP-MS CCT	0.01	77	ICP-MS DRC	0.1	>98
Rame	ICP-MS CCT	0.3	99	GF-AAS	5	>95
Nickel	ICP-MS CCT	0.1	94	ICP-MS DRC	0.1	100
Zinco	ICP-MS CCT	2.0	100	F-AAS	70	>85
Arsenico (Totale)	ICP-MS CCT	1.0	93	-	-	-
Cadmio	ICP-MS CCT	0.01	97	ICP-MS DRC	0.02	100
Stagno	ICP-MS CCT	0.011	83	-	-	-
Tallio	ICP-MS CCT	0.01	100	-	-	-
Piombo	ICP-MS CCT	0.1	92	ICP-MS DRC	0.05	100
Mercurio	ICP-MS CCT	0.1	87	-	-	-

ICP-MS CCT= ICP-MS con cella di collisione a discriminazione per energia cinetica (CCT-KED)

ICP-MS DRC= ICP-MS con cella di reazione dinamica

GF-AAS= spettrometria di assorbimento atomico con fornetto di grafite

F-AAS= spettrometria di assorbimento atomico a fiamma



Tabella 4. Risultati dello studio e riassunto della letteratura sul monitoraggio biologico dell'esposizione a metalli nella popolazione generale. I dati sono espressi come mediane (5° – 95° percentile), se non diversamente indicato.

ref	n soggetti	V (µg/L)	Cr (µg/L)	Mn (µg/L)	Cu (µg/L)	Ni (µg/L)	Zn (µg/L)	As (µg/L)	Cd (µg/L)	Sn (µg/L)	Tl (µg/L)	Pb (µg/L)	Hg (µg/L)
Goule et al., 2005	32									2.28*	0.84*	2.14*	
Health Canada 2007/08	5492	0.166*	-	0.4*	26.7*	4.5*	1088*	70.6*	1.65*	-	-	2.11*	
SIVR 2011	-	(0.05-0.2)	(0.05-0.32)	(0.2-4)	(4-15)	(0.1-5)	(250-650)	-	(0.1 - 1.5)	-	(0.05-5)	(0.01-2)	0.1 – 5.0
DFG BAR	-	-	0.6*	-	-	3*	-	-	0.8 ^a	-	-	-	
Studio pilota Modena	65 esposti	-	-	0.18 (<0.1-2.7)	11 (5-23)	6.98 (2.7-19.7)	352 (<70-1250)	-	0.19 (0.05-0.46)	-	-	0.33 (0.1-1.5)	
	103 controlli	-	-	0.18 (0.1-2.7)	13 (6-26)	7.58 (1.7-17.5)	395 (<70-1144)	-	0.16 (0.07-0.35)	-	-	0.26 (0.1-1.2)	
Questo studio	499	0.21 (0.01-0.81)	0.09 (<0.01-0.86)	0.06 (<0.01-1.14)	5.3 (1.1-19.0)	1.1 (<0.1-6.4)	205 (41-693)	11 (<1-106)	0.18 (0.04-0.74)	0.42 (<0.11-2.37)	0.15 (0.03-0.66)	0.6 (<0.1-2.5)	0.45 (<0.1-2.58)

* = 95° percentile; ^a = Non fumatori



Misura della creatinina urinaria

La creatinina urinaria è stata determinata secondo il metodo colorimetrico di Jaffè. Tale parametro, indicatore in generale della funzionalità renale, viene considerato come indice di diluizione urinaria. Dato che l'escrezione di creatinina in urina è relativamente costante, la sua concentrazione risulta inversamente proporzionale al flusso di urina. Per questo motivo la creatinina viene utilizzata nel monitoraggio biologico di esposizione ad inquinanti come fattore di correzione per normalizzare la concentrazione di un analita in un campione estemporaneo di urina. Questo approccio è però giustificato se l'analita misurato ha un metabolismo simile a quello della creatinina [Boeniger, 1993], mentre non è indicato per gli analiti che vengono escreti per filtrazione renale passiva (ad esempio i composti escreti tal quali). Inoltre, l'escrezione della creatinina varia in funzione di parametri personali come età, sesso e peso corporeo e quindi l'introduzione di questa correzione può portare ad errori di valutazione dell'esposizione. L'appropriatezza dell'utilizzo della creatinina come fattore di correzione va quindi valutata per ogni singolo indicatore biologico.

La concentrazione della creatinina urinaria viene anche utilizzata per determinare la validità del campione estemporaneo raccolto nell'ambito del monitoraggio occupazionale. L'organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda a tale scopo di ritenere validi campioni che presentino un valore di creatinina nell'intervallo 0.3-3.0 mg/L [WHO, 1996].

Una proposta relativamente recente [Barr, 2005] indica di utilizzare, nei modelli di regressione per analisi di popolazioni, i valori analitici non corretti e di introdurre la creatinina come variabile indipendente.

Nella pratica, dato che molti valori limiti biologici per l'esposizione occupazionale e anche molti valori di riferimento per la popolazione generale sono riportati corretti per creatinina, si consiglia di utilizzare la normalizzazione dei livelli degli indici biologici nel singolo referto in modo da poter effettuare un confronto diretto. Nella valutazione statistica con i modelli di regressione si consiglia invece di introdurre la creatinina urinaria come variabile indipendente.



Riferimenti bibliografici

1. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect.* 2005, 113:192-200.
2. Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993, 54:615–627.
3. Campo L, Fustinoni S, Burratti M, Cirila PE, Martinotti I and Foà V Unmetabolized polycyclic aromatic hydrocarbons in urine as biomarkers of low exposure in asphalt workers. *J Occup Environ Hyg*: 2007, 4: 100–110.
4. Campo L, Cirila PE, Martinotti I, Facchinetti S, Storto T, Leghissa P, Foà V, Fustinoni S. Gli idrocarburi policiclici aromatici urinari nel monitoraggio biologico delle esposizioni a basse dosi nel settore dell'edilizia. *G. Ital. Med. Lav. Erg.* 2008, 30:3 (Suppl. 2), 112-113.
5. Campo L, Fustinoni S, Consonni D, Pavanello S, Kapka L, Siwinska E, Mielzyńska D, Bertazzi P. Urinary carcinogenic 4-6 ring polycyclic aromatic hydrocarbons in coke oven workers and in subjects belonging to the general population: role of occupational and environmental exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 2014, 217(2-3):231-8.
6. Canada Health Act Annual Report, 2007–2008., disponibile on line sul sito: <http://www.hc-sc.gc.ca>
7. Fustinoni S, Campo L, Polledri E, Mercadante R, Erspamer L, Ranzi A, Lauriola P, Goldoni CA, Bertazzi PA. A validated method for urinary cotinine quantification used to classify active and environmental tobacco smoke exposure. *Curr Anal Chem* 2013, 9: 447-456
8. Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int.* 2005,153:39-44.
9. List of MAK and BAT Values 2012: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace, 2012. Deutsche Forschungsgemeinschaft
10. Lu SS, Sobus JR, Sallsten G, Albin M, Pleil JD, Gudmundsson A, Madden MC,



- Strandberg B, Wierzbicka A, Rappaport SM. Are urinary PAHs biomarkers of controlled exposure to diesel exhaust? *Biomarkers*. 2014, 19:332-9.
11. Ranzi A, Fustinoni S, Erspamer L, Campo L, Gatti MG, Bechtold P, Bonassi S, Trenti T, Goldoni CA, Bertazzi PA, Lauriola P. Biomonitoring of the general population living near a modern solid waste incinerator: a pilot study in Modena, Italy. *Environ Int*. 2013, 61:88-97.
12. Rossella F, Campo L, Pavanello S, Kapka L, Siwinska E, Fustinoni S. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and monohydroxy metabolites as biomarkers of exposure in coke oven workers *Occup Environ Med* 2009, 66: 509-516.
13. Serdar B, Egeghy PP, Waidyanatha S, Gibson R, Rappaport SM. Urinary biomarker of exposure to jet fuel (JP-8) *Environ Health Perspect* 2003, 111: 1760-1764
14. SIVR Società italiana Valori di Riferimento 2011, disponibile on line sul sito: <http://www.valoridiriferimento.it/>
15. Sobus JR, Waidyanatha S, McClean MD, Herrick RF, Smith TJ, Garshick E, Laden F, Hart JE, Zheng Y, Rappaport SM. Urinary naphthalene and phenanthrene as biomarkers of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Occup Environ Med*. 2009, 66:99-104.
16. Waidyanatha S, Zheng Y, Rappaport SM. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine of coke oven workers by headspace solid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Chem. Biol. Interact*. 2003, 145: 165-174
17. WHO. Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Vol 1. Geneva: World Health Organization, 1996.

Silvia Fustinoni

Prof.ssa Silvia Fustinoni
Tossicologia Industriale e Ambientale
Tel.: 02 55032631 - Fax: 02 50320111
E-mail: silvia.fustinoni@unimi.it
Via San Barnaba, 8 – 20122 Milano