

Antje Mangili

Alcol e lavoro

Relazione presentata al meeting interno della Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Brescia del 16/04/03

Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Brescia

INDICE

1. Introduzione.....	2
2. Tossicocinetica.....	2
3. Tossicodinamica.....	3
4. Condizioni lavorative che favoriscono l'abuso alcolico.....	5
5. Effetti dell'alcol sul lavoro	5
5.1. Alcol ed infortuni.....	5
6. interazioni fra alcol e fattori di rischio lavorativo.....	6
6.1. Interazioni tossicocinetiche fra alcol e solventi	6
6.1.1. Alterazione del metabolismo dell'etanolo da parte di tossici presenti in ambito lavorativo.....	7
6.1.2. Alterazione del metabolismo di tossici presenti in ambito lavorativo da parte dell'etanolo.....	8
6.2 Interazioni tossicocinetiche fra alcol e metalli....	9
6.2.1 Alcol e piombo	9
6.2.2 Alcol e mercurio	10
6.3. Interazioni tossicodinamiche	10
6.3.1. Interazioni tossicodinamiche fra alcol e solventi.....	10
6.3.2 Interazioni tossicodinamiche fra alcol e metalli	11
6.3.3. Interazioni tossicodinamiche fra alcol e rumore.....	11
6.3.4 Interazioni fra alcol e microclima.....	11
7. Interferenze dell'etanolo sui livelli degli indicatori biologici di esposizione a tossici	11
7.1. Etanolo e stirrene	12
7.2. Etanolo e N, N, dimetilformammide	12
7.3. Etanolo e tricloroetilene	13
7.4. Etanolo e metiletilchetone	13
7.5. Etanolo e cicloexanonone.....	13
7.6. Etanolo e toluene	13
7.7. Etanolo e xilene	13
7.8. Etanolo e tetrachloroetilene	15
7.9. Considerazioni	15
8. Ruolo del Medico Competente (nell'interazione alcol-lavoro)	15
8.1. Valutazione di un problema alcool correlato.....	15
8.2. Formulazione del giudizio di idoneità lavorativa	17
8.3. Partecipazione al programma di riabilitazione...18	18
8.4. Educazione sanitaria	18
9. Normativa di riferimento.....	19
10. Problematiche relative alla normativa di riferimento	19
10.1 Attività lavorative che comportano un elevato rischio di infortuni	19
10.2 controlli alcolimetrici.....	20
11. Conclusioni	23
Bibliografia.....	23

1. Introduzione

L'uso di bevande alcoliche, soprattutto vino, rappresenta un'abitudine alimentare e culturale largamente diffusa nel mondo occidentale. Secondo il rapporto Eurispes del 2000, nel nostro Paese il numero di persone che eccezzionalmente nel consumo di alcolici diverse volte al mese è pari a 3.500.000 con circa 1.500.000 di alcolisti e 30.000 decessi alcol correlati (cirrosi, carcinoma dell'esofago, incidenti stradali) all'anno.

La parola *alcolismo* ha origine nel 1849 per indicare un insieme di patologie assai diverse fra loro aventi come unico agente patogeno l'alcol etilico (Malka, 1986). Il più importante contributo italiano alla definizione di *alcolismo* deriva dalla prima *Consensus Conference* (1994) che, adottando un criterio di multidimensionalità, lo definisce come "un disturbo a genesi multifattoriale (biopsicosociale) associato alla protratta assunzione di bevande alcoliche, con presenza o meno di dipendenza, capace di provocare una sofferenza multidimensionale che si manifesta in maniera diversa da individuo ad individuo" (Ceccanti e Patussi, 1995). Parlando di alcolisti appare opportuno distinguere la condizione di Abuso alcolico dalla Dipendenza alcolica, così definite:

- Abuso alcolico: compromissione dell'esistenza correlata all'alcol che interferisce con le normali funzioni dell'individuo;
- Dipendenza alcolica: alla compromissione associa l'evidenza di un notevole obbligo all'uso di alcol, accompagnato da un'aumentata tolleranza all'etanolo o a segni fisici di astinenza.

L'alcolismo va, peraltro, differenziato dall'eccessiva assunzione occasionale di bevande alcoliche, consuetudine assai diffusa soprattutto fra i soggetti più giovani.

Secondo il Manuale Diagnostico dei Disturbi Mentali l'abuso alcolico è contraddistinto dalla presenza di almeno una delle seguenti circostanze, ricorrenti entro un periodo di dodici mesi:

- uso ricorrente della sostanza risultante in un'incapacità di adempiere ai principali compiti connessi con il ruolo sul lavoro, a scuola, a casa;
- uso ricorrente della sostanza in situazioni fisicamente rischiose;
- ricorrenti problemi legali correlati all'uso della sostanza;
- uso continuativo della sostanza nonostante persistenti problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti della sostanza (DSM IV, 2001).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'American Psychiatric Association nell'International Classification of Disease (ICD10) non fanno riferimento all'abuso di alcol ma parlano di "effetto dannoso", una categoria diagnostica, non meglio specificata, definita dall'uso della sostanza psicoattiva che causa danni alla salute fisica e psichica (Organizzazione Mondiale della Sanità, 1992).

Il problema *alcolismo* appare di estrema rilevanza in ambito lavorativo sia per i costi sociali, sia per quelli relativi alla salute, alla sicurezza ed al benessere dei singoli lavoratori e dei loro compagni di lavoro.

Le bevande alcoliche possono influenzare il comportamento dell'uomo al lavoro, agire come concausa di danno in soggetti esposti a tossici industriali, rappresentare un fattore di confusione nella ricerca epidemiologica, introdurre elementi di incertezza e di ambiguità nella diagnosi differenziale delle malattie professionali. Per questo motivo abbiamo deciso di approfondire lo studio delle interazioni fra consumo di bevande alcoliche e mondo del lavoro.

2. Tossicocinetica

L'etanolo viene assorbito dalle mucose di bocca e esofago (in piccole quantità), stomaco e intestino (in modeste quantità) ed ileo (la maggior parte).

I fattori che ne influenzano la velocità di assorbimento sono: l'eventuale presenza di alimenti nello stomaco (il cibo ricopre la superficie dello stomaco limitandone l'assorbimento), il tipo di bevanda alcolica (le bevande alcoliche diluite vengono assorbite più lentamente di quelle più concentrate) la quantità di alcol e la velocità di assunzione.

Dopo l'assunzione di una singola dose, l'assorbimento è completo al 90% entro 1 ora. È stato calcolato che il massimo della concentrazione ematica si realizza in circa 40 minuti a stomaco pieno e in soli 5-10 minuti a stomaco vuoto. In ogni caso, dopo 10 minuti dal picco ematico, viene raggiunto un equilibrio tra la concentrazione ematica e quella parenchimale (cervello, fegato, reni) e all'equilibrio il valore dell'alcolemia coincide o è appena leggermente inferiore alla concentrazione dell'etanolo nell'encefalo.

Trattandosi di una molecola molto piccola, l'alcol etilico passa anche nel feto attraverso la placenta; per questo motivo elevati consumi alcolici in gravidanza possono tradursi nella cosiddetta "sindrome alcolica fetale".

Della quantità di alcol assorbito, una quota variabile fra il 2% (in caso di basse concentrazioni plasmatiche) e il 5% viene eliminata direttamente dai polmoni, con l'urina e con il sudore, mentre la maggior parte (circa il 95-98%) è metabolizzata nel fegato attraverso due vie metaboliche (figura 1). La prima, più importante, si svolge ad opera di un'enzima presente in maggior quantità nel fegato: l'alcol deidrogenasi (ADH), con la trasformazione dell'etanolo in acetaldeide. L'aldeide acetica viene rapidamente convertita in acetato dall'acetaldeide deidrogenasi, un'enzima presente nel citoplasma e nei mitocondri delle cellule epatiche, renali e degli eritrociti. L'acetato viene biotrasformato in AcetylCoA che entra nel ciclo di Krebs per la produzione di energia o se in eccesso nella sintesi di colesterolo ed acidi grassi. Tale via metabolica richiede come coenzima il NAD che viene ridotto a NADH e può essere considerata un processo di bioattivazione dell'etanolo poiché l'acetaldeide è chimicamente e biologicamente più dannosa del composto originario e rappresenta l'agente responsabile degli effetti dannosi dei forti bevitori.

La seconda via metabolica si svolge nel reticolo endoplasmatico liscio, ad opera di enzimi microsomiali, ed as-

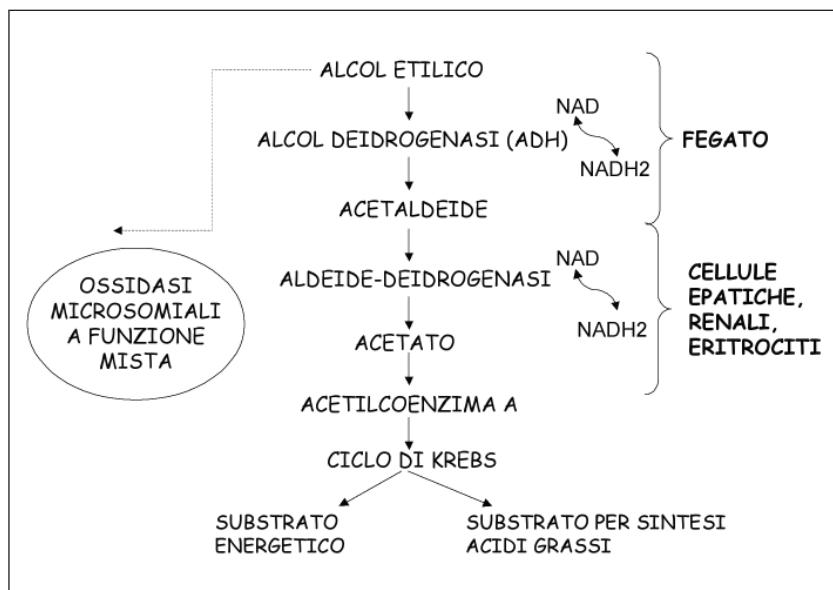


Figura 1. Schema riassuntivo del metabolismo dell'etanolo

sume importanza solo per alte concentrazioni alcoliche plasmatiche determinando, al massimo, l'ossidazione del 10% di etanolo assorbito.

La cinetica di eliminazione non ha un andamento esponenziale, come la maggior parte delle sostanze esogene, ma lineare; dopo il completamento della fase di assorbimento e distribuzione, quando la concentrazione raggiunge il valore massimo C_0 , la relazione fra concentrazione ematica C_t e tempo t , è data dall'equazione: $C_t = C_0 - kt$, con k compresa fra 10 e 25 mg/dl/h. Il tempo di eliminazione dell'alcol dipende essenzialmente dal metabolismo del fegato: in media la velocità di smaltimento è di circa 7 grammi/ora. L'alcolemia diminuisce di 0,15 g/l per ora.

In conclusione, la concentrazione di etanolo nel sangue, definita alcolemia, dipende da: quantità di alcol assunto; tipo di bevanda; velocità, modalità di assunzione; tempo che decorre dal termine dell'assunzione; sesso (a parità di alcol assunto, l'alcolemia nei soggetti di sesso femminile è più elevata di quella dei soggetti di sesso maschile, per la maggior presenza di tessuto adiposo); costituzione fisica e peso del soggetto che assume alcolici (la distribuzione dell'alcol nell'organismo è proporzionale alla quantità di acqua presente nei tessuti per cui un soggetto grasso, a parità di alcol assunto, avrà un'alcolemia più alta di un soggetto magro); età; parametri individuali quali metabolismo del singolo individuo, eccitabilità emotiva, ansia ed eventuale assunzione di farmaci (per esempio, tranquillanti, stimolanti, antistaminici, stupefacenti) (Gagliano-Candela, 2001).

La curva di Widmark, presentata in figura 2, indica la variazione teorica nel tempo della concentrazione ematica dell'etanolo dall'assunzione di una do-

se singola (tempo zero) fino a 6 ore dopo. Essa si caratterizza per un iniziale incremento che corrisponde alla fase di assorbimento e raggiunge il suo massimo intorno ai 30 e 90 minuti. Segue una fase centrale di plateau in cui c'è equilibrio fra assorbimento ed eliminazione ed infine una fase decrescente in cui prevale l'escrezione. Attraverso questa curva sarebbe teoricamente possibile stabilire, conoscendo una determinata concentrazione ematica ed il tempo intercorso tra l'assunzione ed il prelievo di sangue, quale fosse la concentrazione al tempo zero ed il tempo intercorso tra l'assunzione ed il prelievo di sangue e quale fosse la concentrazione agli altri tempi dall'assunzione.

3. Tossicodinamica

Molti degli effetti tossici dell'etanolo sembrano essere la conseguenza della via biochimica con cui viene degradato. Sono stati, inoltre, dimostrati un effetto fluidificante sulle membrane (Goldstein et al, 1982) ed un effetto sulla funzionalità dei canali ionici attivati da glutammato e GABA (Ticku, 1987).

Gli effetti dell'assunzione acuta di etanolo variano in funzione dei livelli di alcolemia come mostrato in figura 3. In particolare, inizialmente prevale un effetto eccitante sul SNC con euforia e perdita di inibizioni; successivamente, all'aumentare della quantità assunta, predomina l'effetto depressivo con allungamento dei tempi di reazione, compromissione della capacità di giudizio, abbassamento del livello di vigilanza sino alla perdita di coscienza, stato comatoso, possibile decesso. A livello degli organi di senso l'alcol determina riduzione dell'acutezza visiva, restringimento del campo visivo e alterazione della visione binoculare. Infine a causa degli effetti sui riflessi spinali si verificano incertezza nei movimenti fino all'incoordinazione motoria.

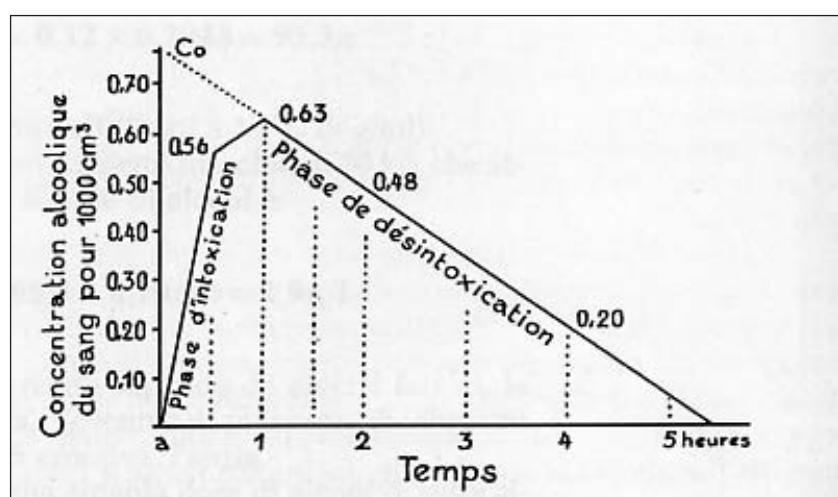


Figura 2. Curva di eliminazione dell'alcol dall'organismo a seguito di una singola assunzione. Tratta da C. Simonin, Medicine legale judiciaire 1955

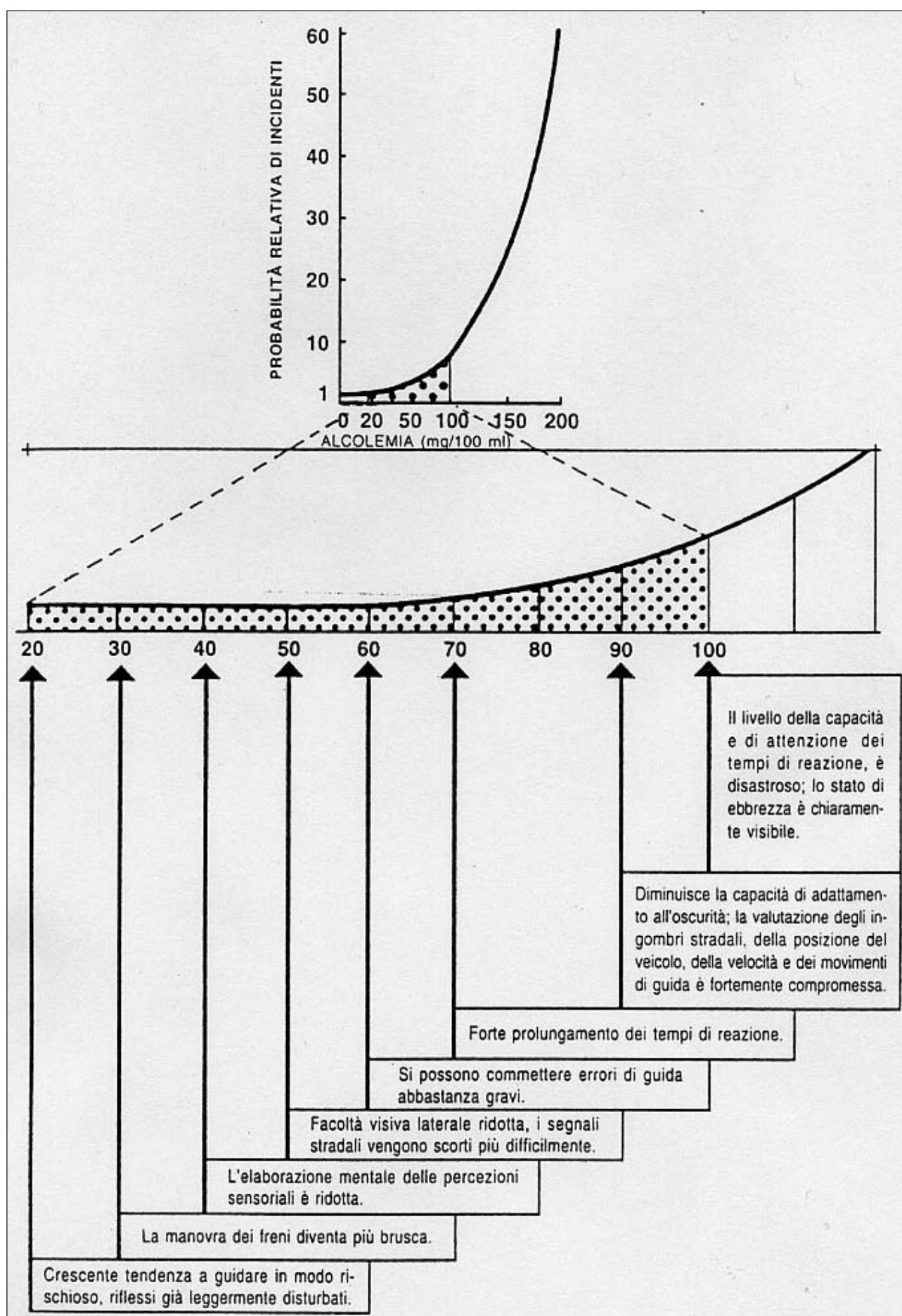


Figura 3. Effetti dell'assunzione acuta di etanolo. Tratto da Ferdinando Gobbato. Medicina del Lavoro, Masson, 2002

Tabella I. Effetti dell'assunzione protratta eccessiva di etanolo

SNC	Deficit cognitivi, demenza, epilessia, atrofia cerebellare, Sindromi di Wernicke e Korsakoff
SNP	Neuropatia periferica
App. emopoietico	Anemia megaloblastica, alterazioni di leucociti e piastrine
App. cardiovascolare	Iipertensione, critmie, miocardiopatia alcolica
App. digerente	Esofagite, gastrite, dispepsia, sindrome di Mallory-Weiss, ulcera gastrica e duodenale, epatite alcolica, steatosi epatica, cirrosi, malassorbimento, pancreatite
App. endocrino	Tumefazione parotidea bilaterale, facies cushingoide, ginecomastia
App. riproduttivo	Amenorrea, infertilità e poliabortività spontanea (donne), impotenza, sterilità (uomini)
App. locomotore	Osteoporosi
Tumori	Esofago, fegato, pancreas, laringe

L'assunzione protratta di dosi elevate di alcol è direttamente associata a disturbi a carico del Sistema nervoso centrale e periferico, dell'apparato cardiovascolare, digerente, emopoietico, endocrino, riproduttivo e locomotore riassunti in tabella I.

Nel 1988, la IARC ha definito le bevande alcoliche come cancerogene per l'uomo (Gruppo 1), sulla base di una *Evidenza sufficiente* di cancerogenicità nell'uomo e di una *Evidenza inadeguata* di cancerogenicità negli animali da esperimento. In particolare è stata evidenziata una correlazione fra consumo di bevande alcoliche e tumori maligni di cavità orale, faringe, laringe, esofago e fegato.

4. Condizioni lavorative che favoriscono l'abuso alcolico

Numerosi studi hanno dimostrato che il numero di soggetti con problemi alcol-correlati varia a seconda del tipo di occupazione/professione (Plant, 1977; Fillmore e Caetano, 1982; Olkinuora, 1984; Hardfore e Brooks, 1992; Mandell et al, 1992; Parker e Hardfore, 1992; Leigh e Jiang, 1993; Hemmingsson e Ringback Weitoff, 1997; Head et al, 2004).

In particolare, il maggior tasso di problemi alcol-correlati si riscontra in lavoratori che svolgono attività:

- con condizioni lavorative sfavorevoli (caldo o freddo, polveri e fumi, prolungati sforzi fisici) quali per esempio manovali, muratori, etc.;
- con frequenti occasioni di consumo per maggior disponibilità di alcol e/o per maggior pressione sociale al bere (rappresentanti, ristoratori etc);
- monotone, noiose, ripetitive, meccanizzate, deresponsabilizzanti, mal retribuite (Martin et al, 1996);
- caratterizzate da mancanza di supervisione (liberi professionisti, medici, avvocati, giornalisti);
- caratterizzate da turnazione (Smith e Cook, 2000).

Da un'attenta revisione della letteratura le categorie lavorative più frequentemente associate con l'uso/abuso di bevande alcoliche sono: pescatori, marinai (Cosper, 1979; Amark, 1970; Casswell e Gordon, 1984; Hemmingsson et al, 2001); ristoratori e camerieri (Cosper, 1979; Hitz, 1973); minatori e lavoratori dell'industria siderurgica (Cosper, 1979; Amark, 1970; Hemmingsson et al, 2001); militari (Cosper, 1979); uomini d'affari (Plant, 1979), perso-

nale sanitario (Hitz, 1973; Casswell, 1984) e lavoratori edili (Olkinuora, 1984; Hardfore e Brooks, 1992; Mandell et al, 1992).

La maggior parte degli studi, tuttavia, non prende in considerazione le caratteristiche demografiche della popolazione studiata variabili che possono avere un peso sulle abitudini di vita.

5. Effetti dell'alcol sul lavoro

L'eccessivo consumo di bevande alcoliche determina costi economici rilevanti per l'industria a causa di:

- ridotta produttività, errori nelle procedure, danno ai macchinari;
- aumento d'infortuni e malattia;
- perdita di capacità lavorativa, assenteismo;
- necessità di assistenza ai familiari dei lavoratori con problemi alcol-correlati (de Bernardo, 2001).

È stato stimato che l'alcolismo è responsabile del 40% dei cambiamenti del posto di lavoro; di un numero di assenze dal lavoro 3-4 volte superiore al normale (Godard, 1981); di una perdita della capacità lavorativa, crescente con l'aumentare degli anni di abuso-dipendenza; di gravi danni per possibili interazioni con fattori di rischio lavorativi (Noventa, 2002).

Particolarmente studiata è la relazione fra consumo di alcol ed infortuni sul lavoro. Per questo motivo, di seguito si riportano i risultati degli studi più significativi.

5.1. Alcol ed infortuni

L'alcol è stato implicato nella genesi di numerosi infortuni lavorativi (soprattutto cadute dall'alto, incidenti stradali in itinere e non, ustioni ed annegamenti) con una percentuale variabile fra il 10 ed il 30% secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità e fra il 10 ed il 16% secondo il National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism americano e l'International Labour Organisation (Gordis, 1987).

Numerosi autori hanno prodotto stime sulla prevalenza di infortuni attribuibili all'abuso di sostanze alcoliche determinando il consumo alcolico attraverso la raccolta

anamnestica, la misura dell'alcolemia (prevalentemente su rilievi autoptici) o basandosi su una diagnosi medica di abuso (Patussi et al, 2001). I dati ottenuti sono naturalmente differenti a causa di una mancanza di standardizzazione (Stallones e Kraus, 1993). Inoltre, nella maggior parte degli studi, soprattutto in quelli relativi agli anni '80, l'attenzione è stata focalizzata soprattutto sulla relazione fra intossicazione acuta da alcol ed infortuni fatali mentre lo studio della relazione fra consumo continuativo di bevande alcoliche ed infortuni non fatali è stato trascurato.

Negli studi in cui è stata determinata l'alcolemia, a seguito di un infortunio sul lavoro, essa è risultata positiva nel 5-20% dei casi, con valori superiori a 0,8 g/l nel 5-10% (Baker et al, 1982; Lewis et al, 1989; Currie et al, 1995; Lings et al, 1984; Jones et al, 1991; Copeland et al, 1985; Alleyne et al, 1991).

I risultati ottenuti da studi nei quali il consumo di alcol è stato stimato, attraverso la raccolta anamnestica, l'impiego di questionari compilati da operatori addestrati, auto-compilati o raccolti mediante interviste telefoniche, appaiono non confrontabili (Dawson, 1994; Webb et al, 1994, Zwerling et al, 1996). In particolare, Gutierrez Fisac et al., (1992), hanno stimato che circa il 17% degli infortuni sul lavoro era attribuibile al consumo di bevande alcoliche nella fascia di età 16-24 anni. Mandell et al., (1992) hanno evidenziato un alto rischio (O.R. > 1,5) di infortuni sul lavoro in edili, addetti ai trasporti e al portierato, camerieri e cassieri; un basso rischio (O.R. < 0,2) in personale sanitario, operatori sociali, informatici, operatori finanziari, sarti. Dawson (1994) ha evidenziato per i bevitori abituali un maggior rischio di incidenti sul lavoro con un odds ratio pari a 1.74. Zhou et al, (1994) in uno studio condotto su 1000 agricoltori dell'Alabama, hanno osservato che coloro i quali dichiaravano di assumere alcolici avevano un rischio di andare incontro ad infortuni sul lavoro (non mortali) superiore del 90% rispetto ai non bevitori, con una relazione dose-risposta significativa fra quantità di alcol consumata ed infortunio. Risultati analoghi sono stati evidenziati in uno studio successivo di Lyman et al (1999). Pollack et al., (1998) hanno evidenziato una debole correlazione fra diagnosi di abuso di sostanze in lavoratori edili e aumentato rischio di infortuni sul lavoro. Più recentemente Stockwell et al., (2002) in uno studio su 797 lavoratori, hanno osservato che il consumo di alcol riferito dal lavoratore e confermato da un test alcolimetrico era significativamente correlato con il rischio di infortuni, con un rischio più evidente nelle donne per qualsiasi quantitativo di alcol e negli uomini solo per assunzioni superiori a 90 grammi. Chagas Silva et al., (2003) infine, hanno verificato una correlazione significativa fra consumo eccessivo di alcol identificato attraverso un questionario specifico (AUDIT) e severi problemi di salute quali infortuni a livello del capo e ricoveri ospedalieri.

Risultati di segno opposto sono stati ottenuti da Webb et al., (1994) che hanno osservato l'assenza di correlazione tra l'assunzione di alcolici ed infortuni, e Veazie et al., (2000) che hanno concluso il loro studio su 8569 lavoratori con età compresa fra i 24 e i 32 anni affermando che gli incidenti sul lavoro non possono essere significativamente associati alla dipendenza da alcol.

6. Interazioni fra alcol e fattori di rischio lavorativo

Nei paesi industrializzati, a fronte di una progressiva scomparsa delle classiche malattie occupazionali a genesi unifattoriale, è emersa la necessità di accettare se l'esposizione combinata a più fattori di rischio, che singolarmente non sarebbero in grado di indurre patologie, possa determinare alterazioni dello stato di salute inquadrabili come malattie lavoro-correlate. D'altra parte, lo studio delle possibili interazioni fra i vari agenti di rischio non deve prendere in esame il solo ambiente di lavoro, ma deve considerare anche l'ambiente di vita, inteso in senso lato, valutando oltre a possibili situazioni di inquinamento, fattori voluttuari, quali fumo di sigaretta, alcol, uso di farmaci e/o sostanze stupefacenti, abitudini dietetiche (Alessio et al, 1989; Imbriani e Di Nuci, 1991; Sato, 1991).

Il consumo di etanolo è probabilmente uno dei fattori più importanti capaci di influire sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di numerosi tossici presenti in ambito lavorativo, essendo esso l'unica sostanza biologicamente attiva che una buona parte della popolazione lavorativa assume in quantità apprezzabili, valutabili nell'ordine di almeno 20-30 grammi/die.

Le interazioni più studiate dell'etanolo con i fattori di rischio presenti in ambiente di lavoro riguardano quelle con solventi, metalli, rumore e microclima. Queste interazioni verranno trattate, di seguito, considerando sia le interazioni tossicocinetiche che quelle tossicodinamiche.

6.1. Interazioni tossicocinetiche fra alcol e solventi

L'etanolo condivide frequentemente con i solventi organici le principali proprietà chimico-fisiche, le vie metaboliche di trasformazione e i bersagli dell'azione tossica (Mutti, 1991). Le interazioni fra etanolo e solventi, tuttavia, sono per lo più causate da interazioni tossicocinetiche metaboliche. Tradizionalmente le vie metaboliche di detossificazione degli xenobiotici vengono suddivise in reazioni di fase I e II. Fra gli enzimi che partecipano alle reazioni di fase I (reazioni di ossidazione) si collocano le monoossigenasi a funzione mista (contenenti come coenzima gli isoenzimi del citocromo p450), che intervengono come enzimi chiave anche nella biotrasformazione di numerosi solventi.

È importante notare che le reazioni di fase I non si traducono necessariamente nella detossificazione dello xenobiotico ma, al contrario, possono determinarne la trasformazione in composti intermedi reattivi tossici (Mutti, 1991).

Oltre ad essere substrato del sistema enzimatico citocromo p4502E1, l'etanolo è in grado, attraverso complessi meccanismi (Koop e Tierney, 1990; Novak e Woodcroft, 2000), di determinarne sia l'induzione che l'inibizione (Sato et al, 1981; Sato e Nakajima, 1987). Il tipo di effetto dipende dal tempo intercorso fra consumo di etanolo ed esposizione a solventi e dal fatto che si tratti di un consumo abituale o di una assunzione sporadica. Infatti, l'alcol può agire come inibitore del metabolismo dei solventi

quando viene assunto poco prima dell'esposizione ed i livelli di alcolemia sono elevati; viceversa può esercitare un effetto induttivo quando è assunto in quantità modeste per periodi protracti, è intercorso un periodo di tempo sufficientemente lungo dall'assunzione e i livelli di alcolemia tendono a normalizzarsi o si sono già normalizzati e l'esposizione a solventi è elevata (Crippa e Carta, 2002). A livello epatico l'induzione o l'inibizione delle catene enzimatiche comporta rispettivamente l'aumento o la riduzione delle capacità metabolizzanti e l'effetto biologico conseguente potrà essere incrementato o ridotto in relazione alla specifica tossicità del solvente tal quale e/o dei suoi metaboliti. Appare tuttavia difficile prevedere il risultato netto di queste interazioni in termini tossicologici.

Le reciproche interazioni fra etanolo e solventi sono rappresentate in modo schematico in figura 4.

Nel riquadro A è rappresentato il destino metabolico di alcol e solventi considerati singolarmente. I solventi penetrano nella cellula epatica e vengono ossidati dai sistemi microsomiale. L'alcol è ossidato prevalentemente dall'alcol deidrogenasi mitocondriale e citoplasmatica nei non bevitori e dal MEOS nei bevitori abituali. Quando vi è una coesposizione ad alcol e solventi (riquadro B), l'alcol, che generalmente è presente in concentrazioni decisamente maggiori (2-3 volte di più), inibisce il metabolismo mediato dal citocromo p450. L'alcol può inibire, inoltre, il metabolismo degli intermedi idrossilati dei solventi (ad es. stirene e glicoli). Del resto i metaboliti dei solventi (ad es. ditiocarbammati da CS2) possono agire come inibitori dell'aldeide deidrogenasi.

L'uso prolungato o a breve termine di grandi quantitativi di alcol (riquadro C), infine, induce il MEOS (in particolare gli isoenzimi p450) responsabile della biotrasformazione di numerosi solventi quali benzene, toluene, sti-

rene, alcol alifatici, chetoni, tetrachloruro di carbonio, trichloroetilene, N-dimetilformammide.

Complessivamente le interazioni metaboliche fra etanolo e solventi possono essere suddivise in due gruppi:

- Alterazione del metabolismo dell'etanolo da parte di tossici presenti in ambito lavorativo;
- Alterazione del metabolismo di tossici presenti in ambito lavorativo da parte dell'etanolo.

6.1.1. Alterazione del metabolismo dell'etanolo da parte di tossici presenti in ambito lavorativo

Fra le alterazioni del metabolismo dell'etanolo causate dai tossici presenti in ambito lavorativo, sicuramente meritano un cenno le forme di intolleranza all'etanolo, quali quelle che si manifestano con disturbi soggettivi, di intensità talora rilevante, e conseguono all'esposizione a trichloroetilene ("degreaser flush syndrome"); a solfuro di carbonio e dimetilformammide ("antabuse sindrome"); a nitroglicole etilenico, nitroglicerina e a m-xilene.

La "degreaser flush syndrome" è stata descritta per la prima volta da Stewart et al., (1974) che aveva osservato in lavoratori esposti, da due settimane, a 200 ppm di trichloroetilene, la comparsa di eritema e vasodilatazione a livello del volto, del collo e delle spalle a seguito dell'assunzione di 0.5g/kg di peso di etanolo. Tali alterazioni raggiungevano la loro massima espressione in mezz'ora e regredivano in un'ora circa (figura 5).

La "antabuse sindrome" è stata descritta per la prima volta negli anni 50 in lavoratori esposti a solfuro di carbonio (Soucek, 1957; Djuric, 1971) e successivamente in lavoratori esposti a dimetilformammide (Tolot et al, 1958, Reinl e Urban, 1965; Lyle et al, 1979) e si caratterizza per la comparsa di vasodilatazione (localizzata costantemente a livello del volto, talvolta a livello di collo, braccia, mani e

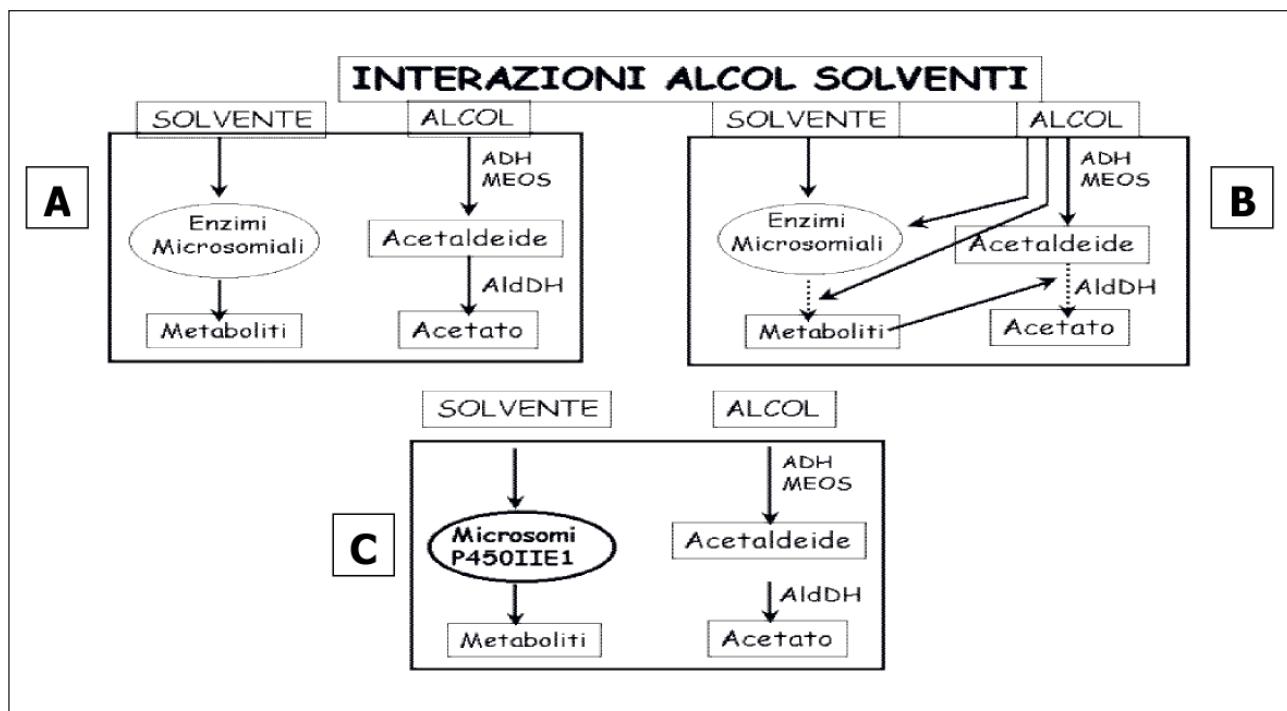


Figura 4. Interazioni fra etanolo e solventi. Tratto da Imbriani M e Di Nucci A. Quaderni di medicina del lavoro e Medicina riabilitativa, 1991



Figura 5. Degreaser flush syndrome. Tratto da Stewart et al., Arch Environ Health, 1974

torace), tachicardia, cefalea, vertigini, nausea, dispnea e senso di costrizione toracica. Tale reazione può verificarsi fino a 4 giorni dopo l'esposizione (Lyle et al, 1979) e generalmente regredisce in circa 2 ore (Chivers, 1978; Lyle et al, 1979). Essa è causata da un accumulo in circolo di acetaldeide, analogamente a quanto succede a seguito dell'assunzione di disulfiram (Rayney, 1977) e consegue all'inibizione dell'aldeide deidrogenasi da parte di solfuro di carbonio e DMF (Freundt et al, 1976; Riihimaki et al, 1982).

Le interazioni fra alcol e nitroglicole etilenico o fra alcol e nitroglicerina sono state studiate nell'industria degli esplosivi e si caratterizzano per una intensa vasodilatazione del distretto brachiocefalico, tachicardia, cefalea, vertigini, nausea e vomito.

Infine, per quanto riguarda l'interazione fra alcol e m-xilene, in uno studio sperimentale su volontari, è stato dimostrato che l'ingestione di 0.8 g/kg di peso corporeo di etanolo prima dell'esposizione a xylene (145-280 ppm) è in grado di determinare nausea e vertigini, soprattutto nei soggetti con i più alti livelli di esposizione (Riihimaki et al, 1982).

Condizioni di **ipersuscettibilità** giocano un ruolo importante nelle intolleranze ad alcol conseguenti alla coesposizione a solventi. Infatti, l'entità della formazione ed eliminazione dell'acetaldeide varia da individuo a individuo in base a differenze genetiche dell'aldeide deidrogenasi (Goedde e Agarwal, 1990) ed al grado di induzione del sistema microsomiale. Inoltre, a parità di concentrazioni ematiche di acetaldeide, le risposte cardiovascolari

(quali tachicardia, dispnea, rossore e senso di calore a livello del volto e del tronco, ipotensione) variano individualmente e le reazioni di intolleranza (quali malessere, nausea, vomito) compaiono solo in soggetti predisposti (Sauter et al, 1977; Peachey e Seliers, 1981).

6.1.2. Alterazione del metabolismo di tossici presenti in ambito lavorativo da parte dell'etanolo

Numerosi sono stati gli studi condotti al fine di verificare le alterazioni della tossicocinetica dei tossici industriali provocate dall'etanolo. La maggior parte si è focalizzata sugli effetti conseguenti ad assunzione acuta e sporadica di bevande alcoliche mentre gli effetti conseguenti al consumo abituale e protratto di etanolo, sono stati valutati soprattutto in studi sperimentali su animali (topi).

In generale, come già precedentemente descritto, l'etanolo può alterare la tossicocinetica dei solventi industriali attraverso:

- a. un meccanismo competitivo a livello dell'alcol deidrogenasi: interazioni con glicoeteri, isopropanololo, metanolo;
- b. fenomeni di inibizione/induzione enzimatica a livello del sistema microsomiale epatico: interazioni con toluene (Waldron et al, 1983; Wallen e Naslund, 1984), m-xilene (Riihimaki et al, 1982), stirene (Wilson et al, 1983; Berode et al, 1986), tricloroetilene (Muller et al, 1975; Hills e Venable, 1982; Koppel et al, 1998) e metiltiilchetone (Liira et al, 1990).

a) l'alcol deidrogenasi epatica (ADH) è l'enzima chiave della biotrasformazione di alcuni solventi, quali glicoteri, isopropanololo, metanolo. Tuttavia, poiché tale enzima ha una maggior affinità per l'etanolo, in caso di contemporanea esposizione, il loro metabolismo può essere ridotto o anche completamente bloccato. Sfruttando tale fenomeno, l'etanolo viene utilizzato come antidoto nell'intossicazione acuta da queste sostanze (impedendo l'instaurarsi di una neurite ottica retrobulbare nel caso dell'esposizione acuta a metanolo), e risulta efficace purché la sua somministrazione segua immediatamente l'esposizione. Anche il metabolismo dell'isopropanololo può essere bloccato dall'etanolo (Alexander et al, 1982), tuttavia il significato di questa interazione in ambito lavorativo non è chiaro, sebbene una coesposizione a queste sostanze potrebbe prolungare l'effetto depressivo dell'isopropanololo a carico del SNC (Lacouture et al, 1983).

b) L'ingestione di etanolo, prima o durante lo svolgimento di una attività lavorativa esponente a basse dosi di **tricloroetilene**, determina un'inibizione del metabolismo del solvente con conseguente aumento della concentrazione ematica del tricloroetilene tal quale e riduzione dell'escrezione urinaria dei suoi metaboliti. In particolare, in studi sperimentali su volontari esposti a 50 ppm di tricloroetilene al giorno (6 ore) per 5 giorni, l'ingestione di etanolo (concentrazione ematica pari a 600 mg/L) inibisce la trasformazione del tricloroetilene a tricloroetanolo ed acido tricloroacetico del 40%, con un aumento della concentrazione di tricloroetilene nel sangue di 2,5 volte e nell'aria aspirata di 4 volte. Per esposizioni ad elevate dosi di tricloroetilene, superiori a 500 ppm (nelle 8 ore), l'assunzione di etanolo in abbondante quantità (0,45 + 0,037 g/kg di peso di etanolo prima e durante l'esposizione ogni 15 minuti) induce il metabolismo del tricloroetilene con una riduzione del tricloroetilene ematico del 50% ed un aumento dei suoi metaboliti urinari del 100% (Sato, 1991).

Le alterazioni della cinetica dello **xylene** da parte dell'etanolo si evidenziano solo per esposizioni ad alte dosi di xilene (superiori al valore limite occupazionale) e si verificano anche per ingestione di alcol nei 2 giorni precedenti all'esposizione lavorativa (Tardif et al, 1994). In uno studio sperimentale su volontari, è stato dimostrato che l'ingestione di 0,8 g/kg peso corporeo di etanolo prima dell'esposizione a xylene (140-280 ppm) aumenta la concentrazione ematica di xilene di 1,5-2 volte, riduce l'escrezione urinaria di acido metilipurico del 50% e lascia inalterato o lievemente aumentata l'escrezione urinaria del 2,4-xilenolo.

L'ingestione acuta di etanolo in soggetti esposti a **MEK** ne determina un'inibizione del metabolismo (probabilmente a livello di ossidazione microsomiale) con un aumento della concentrazione ematica del MEK stesso. Quando l'etanolo è assunto prima dell'esposizione a MEK, i livelli ematici di MEK si mantengono elevati per tutto il periodo dell'esposizione, mentre quando l'ingestione di etanolo avviene al termine dell'esposizione l'aumento della concentrazione di MEK si verifica solo nelle fasi finali. L'eccesso di MEK in circolo viene eliminato attraverso un aumento della ventilazione e dell'escrezione urinaria. In particolare, in presenza di etanolo l'eliminazione attraverso i polmoni del MEK passa dal 3 all'8% e l'eli-

minazione urinaria raddoppia, pur rimanendo inferiore all'1% della dose assorbita (Liira et al, 1990). In uno studio sperimentale su volontari esposti a 200 ppm di MEK l'assunzione di 0,8 g/kg di peso di alcol 30 minuti prima dell'esposizione determina un aumento del MEK ematico del 100% e una riduzione del 2-3 butanediolo sierico del 50%, durante l'esposizione viceversa determina un aumento del 2-3 butanediolo del 400%.

Concentrazioni ematiche anche basse di etanolo sono in grado di inibire il metabolismo del **toluene** (Baelum et al, 1993). Per esempio, l'ingestione di alcol (15 mmol/kg peso corporeo) al termine dell'esposizione per via inalatoria a 80 ppm di toluene per 4 ore determina un aumento del 42,5% della concentrazione ematica di toluene. Studi sperimentali in soggetti volontari hanno, inoltre, dimostrato che l'ingestione di etanolo durante l'esposizione per via inalatoria a toluene determina una riduzione dell'uptake totale e relativo di toluene (frazione assorbita per singolo atto respiratorio) e inibisce la distribuzione/eliminazione dello stesso (Wallen et al, 1984). Nei bevitori regolari, esposti a toluene, probabilmente per fenomeni di induzione enzimatica, i livelli ematici di toluene sono più bassi rispetto a quelli dei non bevitori e dei bevitori occasionali (Waldron et al, 1983). L'interazione fra etanolo e toluene oltre che per esposizioni di breve durata in soggetti volontari è stata studiata per esposizioni di lunga durata in lavoratori esposti. In particolare in lavoratori esposti ad una concentrazione di toluene compresa fra 2 e 132 ppm, l'assunzione di quantità di etanolo variabili fra 200 e 400 g/settimana determina una riduzione dell'acido ippurico in relazione al consumo di alcol; in lavoratori esposti a concentrazioni di toluene variabili fra 50 e 200 ppm la non assunzione di alcol la sera prima determina una riduzione del toluene ematico del 50% mentre l'assunzione di alcol la sera prima determina un aumento del toluene ematico del 30%.

L'ingestione di 10 mmol/kg di etanolo durante l'esposizione a **stirene** (50 ppm) diminuisce la concentrazione sierica di acido mandelico, aumentando quella del precursore stirene glicole (Wilson et al, 1983).

In uno studio sperimentale è stato dimostrato che una concentrazione ematica di etanolo pari a 0,3-1 g/L in soggetti esposti a 100 ppm di tetracloroetilene non determina variazioni della concentrazione ematica e respiratoria del **tetracloroetilene**.

6.2 Interazioni tossicocinetiche fra alcol e metalli

6.2.1 Alcol e piombo

Numerosi studi hanno dimostrato una associazione positiva fra consumo di alcol (soprattutto vino) e concentrazioni ematiche di piombo (Berode et al, 1991; Porru et al, 1993; Probst Hensch et al, 1993; Schuhmacher et al, 1993; Muldoon et al, 1994; Morisi et al, 1998). La determinazione della concentrazione di piombo in numerosi tipi di vino, ha evidenziato una concentrazione media pari a 60-70 µg/L che non sembrerebbe tale da giustificare da sola i livelli di piombemia dei bevitori. Pertanto è stato ipotizzato che l'alcol induca alterazioni dei meccanismi di assorbimento, trasporto e distribuzione del piombo, influendo in

questo modo sulla concentrazione ematica del piombo. È stato dimostrato, infatti, che la percentuale di soggetti con piombemia maggiore di 20 µg/100 ml aumenta in modo proporzionale all'introito giornaliero di alcol e che il piombo ematico mostra un comportamento analogo ad altri test di laboratorio (GGT e ALT) ampiamente correlati al consumo di alcol (Maranelli et al., 1990).

6.2.2 Alcol e mercurio

Il mercurio elementare assorbito per via inalatoria passa rapidamente in circolo. In parte penetra nei globuli rossi e viene ossidato a Hg^{2+} ad opera della idrogeno-perossido catalasi. La quota non ossidata raggiunge la barriera ematoencefalica, la oltrepassa, viene ossidata dagli enzimi delle cellule cerebrali e si lega a strutture contenenti tiolo, fissandosi a livello del SNC (Aschner and Aschner, 1990). La quantità totale di mercurio presente a livello del SNC dopo esposizione a vapori di mercurio dipende dalla quantità di mercurio che il sistema idrogeno-perossido catalasi riesce a convertire nella forma divalente. In gatti con deficit di catalasi, Ogata e Maguro, nel 1990, hanno osservato che il mercurio attraversava più facilmente le membrane cellulari accumulandosi maggiormente a livello tissutale. L'ingestione acuta di etanolo inibisce l'ossidazione del mercurio favorendone il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica (Elinder et al., 1988). Lavoratori che hanno assunto una dose moderata di alcol trattengono circa il 50% in meno di vapori di mercurio rispetto a soggetti che non hanno consumato bevande alcoliche (Nielsen-Kudsk, 1965). In uno studio sperimentale su soggetti volontari Hursch et al hanno dimostrato che l'assunzione di 65 ml di etanolo 30 minuti prima dell'esposizione a vapori di mercurio determina una riduzione della ritenzione di mercurio, un aumento dell'eliminazione attraverso l'espirazione, il mancato accumulo a livello polmonare, un maggior accumulo a livello epatico, un ridotto uptake da parte dei globuli rossi (1980). Non sono disponibili informazioni sugli effetti di assunzioni protratte di alcol in soggetti costantemente esposti a vapori di mercurio (Clarkson et al., 1988).

6.3. Interazioni toxicodinamiche

Nella tabella II è presentata una sintesi delle interazioni toxicodinamiche più studiate dell'etanolo con i fattori di rischio presenti in ambiente di lavoro.

6.3.1. Interazioni toxicodinamiche fra alcol e solventi

Evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono una ipersusceptibilità dei consumatori di bevande alcoliche all'azione tossica dei solventi industriali (Lieber et al, 1987), con potenziamento degli effetti a livello di:

- Sistema Nervoso Centrale;
- fegato e reni (Jennings, 1955; Guilt et al, 1958; New et al, 1962, Cornish et al, 1977; Ray e Mehendale, 1990);
- sistema emopoietico (Baarson et al, 1982, Nakajima et al, 1985).

a) L'effetto narcotico di numerosi solventi può essere esaltato dalla contemporanea ingestione di etanolo che, inibendone il metabolismo, determina un aumento della loro concentrazione ematica e ne favorisce il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica.

I solventi del resto possono potenziare l'effetto di depressione dell'etanolo sul SNC, come è stato dimostrato in studi sperimentali su animali per coesposizioni a MIBK e etanolo (Sharkawi et al, 1994). In studi sperimentali su topi, la coesposizione ad etanolo e metil-n-butilchetone induce un potenziamento dell'effetto depressivo a carico del SNC, probabilmente a causa di una competizione a livello dell'alcol deidrogenasi da parte di etanolo e 2-exanolo.

Nell'uomo, gli effetti sinergici a livello del SNC di alcol e solventi sono stati per lo più studiati, in studi sperimentali su volontari, utilizzando test neurocomportamentali che valutano risposte rapide come tempi di reazione, coordinazione visivo motorie e destrezza manuale. Utilizzando tali test sono stati dimostrati effetti additivi per coesposizioni a:

- etanolo e tricloroetilene (Muller, 1975; Ferguson e Vernon, 1970; Windemuller e Ettema, 1978), anche per bassi livelli di alcolemia;
- alcol e m-xilene solamente per elevati livelli di esposizione (Savolainen, 1980);
- toluene ed alcol (Cherry et al, 1983).

Al contrario, non sono stati descritti effetti sinergici fra etanolo e tetracloroetilene (Hake, 1977) e fra percloroetilene (25-100ppm) ed etanolo (0.75-1.5 ml/kg) (Stewart et al, 1977).

b) Estrapolando i risultati ottenuti da studi sperimentali su animali, alcuni autori hanno dimostrato che moderate quantità di etanolo possono potenziare l'epatotoxicità del tricloroetilene (Cornish et al, 1966; Nakajima et al, 1988) e del tetracloruro di carbonio (Cornish et al, 1977; Sturbelt et al, 1978) ma non quella del tetracloroetilene

Tabella II. Interazioni toxicodinamiche

FATTORI DI RISCHIO	EFFETTO
ALOGENATI (Tetra e Tricloroetilene)	Aumento epatotoxicità
I. ALIFATICI	Potenziamento effetti su SNC e polineuriti
AROMATICI (Xilene, Stirene, Toluene)	Potenziamento effetti su SNC
NITROGLICERINA	Aumento tossicità su App. cardiovascolare
PESTICIDI (DDT, Dieldrin, Organofosforici)	Aumento neuro ed epatotoxicità
METALLI (Pb, Mn, Hg, Cr, Co)	Aumento tossicità
BASSE TEMPERATURE	Aumento dispersione termica

(Cornish et al, 1966; Klassen e Plaa, 1966). Risultati non conclusivi sono stati ottenuti studiando la coesposizione a etanolo e cloroformio (Klassen e Plaa, 1966; Klassen e Plaa, 1967; Cornish, 1977).

L'induzione degli enzimi microsomiali epatici giustificherebbe il potenziamento dell'azione di diversi composti alogenati, la cui epatotossicità è ricondotta alla formazione del radicale tricloro-metilico, che determina la lipoprossidazione delle membrane. Pertanto, la tossicità epatica del tetrachloruro di carbonio (Jennings, 1955; Guilt et al, 1958; New et al, 1962) deriva dal fatto che l'etanolo induce il citocromo P450IIIE1, che trasforma il CCl₄ nel suo metabolita tossico (Cornish et al, 1967, Allis et al, 1996). D'altra parte, l'esposizione a solventi può potenziare la tossicità dell'alcol etilico. Ad esempio, il sinergismo tra etanolo e solventi alogenati nella genesi della fibrosi epatica è ben documentato (Mitti, 1991): il pretrattamento con CCl₄ secondo alcuni autori sarebbe in grado di aumentare la deposizione di collageno e la fibrosi interstiziale conseguenti all'assunzione prolungata nel tempo di etanolo (Bosma et al., 1988). L'ingestione protracta di etanolo può quindi costituire per i lavoratori esposti a tetrachloruro di carbonio una situazione di maggior rischio, determinando una iniziale depressione del SNC, cui possono far seguito edema polmonare, lesioni epatiche e renali. Manno et al. (1996) hanno osservato un'ipersuscettibilità al tetrachloruro di carbonio in un gruppo di soggetti professionalmente esposti ad elevate dosi di tetrachloruro di carbonio che consumavano elevate quantità di etanolo (120-250 g/al giorno).

I risultati contrastanti e gli effetti diversificati che derivano dalla coesposizione ad etanolo e solventi possono dipendere oltre che dai diversi meccanismi eziopatogenetici anche dalle dosi e dalla durata dell'esposizione.

Per esempio, in uno studio sperimentale su animali, è stato osservato che l'esposizione per un giorno a 11000 ppm di clorometilene e 24000 ppm di etanolo determina una riduzione degli effetti del clorometilene (aumento dei trigliceridi epatici, alterazioni istologiche epatiche, aumento della carbossiemoglobina), suggerendo un effetto antagonista; mentre l'esposizione a 5000 ppm di clorometilene e 26200 ppm di etanolo per 5 giorni causa un incremento del danno epatico, mediante un probabile effetto sinergico (Balmer et al, 1976).

c) In studi sperimentali su animali è stata dimostrata la capacità dell'etanolo di amplificare la tossicità del benzene (Baarson et al, 1982, Nakajima et al, 1985) con un aumento della severità dell'anemia, della linfopenia e dell'aplasia midollare (Baarson et al, 1982). L'amplificazione dell'emotossicità benzene-indotta è di notevole importanza se si considera l'elevato numero di lavoratori esposti a benzene che consumano etanolo, anche perché il benzene può interferire con l'eliminazione dell'etanolo e la coesposizione ad entrambe le sostanze può portare a depressione del Sistema Nervoso Centrale (ASTDR, 1997).

6.3.2 Interazioni toxicodinamiche fra alcol e metalli

È stato ampiamente dimostrato che nell'alcolismo cronico, si possono evidenziare elevati livelli di piombo ematico con concentrazioni di ALAD più basse di quelle atte-

se per pari concentrazioni di piombo (Krasner, 1974; Secchi e Alessio, 1974).

Nel 1955 Penalver, per primo, ha identificato nell'alcolismo un fattore predisponente all'intossicazione a manganese. Successivamente l'interazione alcol-manganese è stata studiata in studi sperimentali su animali che hanno dimostrato un effetto sinergico dei 2 elementi sull'attività della adenosina-trifosfatas e ribonucleasi ed un effetto antagonista sull'attività delle monoammnino-ossidasi. In un recente studio su soggetti professionalmente esposti a manganese, Sassine et al. (2002) hanno osservato che all'aumentare dei livelli ematici di manganese corrispondeva un aumento dei sintomi neuropsichiatrici (tensione, ostilità, affaticamento, depressione e confusione), conseguenti al consumo di alcol. Analoghi risultati sono stati evidenziati in uno studio successivo su soggetti esposti a manganese, in cui è stato dimostrato che concentrazioni ematiche di manganese elevate (>10 µg/L) accentuavano gli effetti dell'alcol sul sistema nervoso centrale (tensione, ansia, aggressività, stanchezza e confusione). La plausibilità biologica di tale interazione deriva dal fatto che sia l'etanolo che il manganese alterano il sistema neuroendocrino ed in particolare l'attività dopaminergica (Bouchard, 2003).

6.3.3. Interazioni toxicodinamiche fra alcol e rumore

In letteratura sono scarsi e discordanti i dati circa il possibile ruolo dell'assunzione di alcol nell'insorgenza di ipoacusia. Non esistono, inoltre, studi che indaghino l'eventuale effetto sinergico con l'esposizione a rumore. In particolare, secondo alcuni Autori, il consumo di bevande alcoliche potrebbe indurre lo sviluppo di sordità (Nakamura et al, 2001), secondo altri l'abuso di alcol non è correlabile con lo sviluppo di ipoacusia (Itoh et al, 2001); qualcuno, inoltre, attribuisce ad un consumo moderato di alcol un ruolo protettivo per lo sviluppo di ipoacusia (Popelka, 2000).

6.3.4 Interazioni fra alcol e microclima

L'ingestione di alcol determina una più rapida dissipazione del calore con conseguente diminuzione della temperatura corporea attraverso un aumento del flusso sanguigno a livello cutaneo e gastrico ed un aumento della sudorazione. Inoltre, l'assunzione di grandi quantità di alcol è in grado di deprimere il meccanismo termoregolatore centrale contribuendo ulteriormente alla diminuzione della temperatura interna.

L'assunzione di alcolici in condizioni microclimatiche sfavorevoli, tipiche di alcune realtà lavorative (lavori all'aperto o nella catena del freddo) può agire in modo sinergico al microclima nel diminuire la temperatura corporea anche in misura rilevante.

7. Interferenze dell'etanolo sui livelli degli indicatori biologici di esposizione a tossici

A causa delle complesse interazioni toxicocinetiche, precedentemente descritte, fra alcol e solventi, il Medico competente, durante la programmazione delle attività di sorveglianza sanitaria e monitoraggio biologico di lavo-

ratori esposti a sostanze chimiche (soprattutto solventi) deve considerare che i parametri del monitoraggio biologico potrebbero essere influenzati dal consumo abituale di alcol.

La maggior parte degli studi, volti a chiarire l'entità di tale influenza, sono stati condotti in soggetti volontari, esposti a solventi industriali in camera di inalazione. In generale, a seguito dell'assunzione acuta di bevande alcoliche, sia prima che durante l'esposizione, il comportamento degli indicatori biologici si caratterizza per un aumento della concentrazione del solvente nel sangue e/o nell'aria respirata associato ad una riduzione della concentrazione dei suoi metaboliti nel plasma e/o nelle urine, con uno spostamento del picco di escrezione al termine dell'esposizione. Poco numerosi sono gli studi sugli effetti conseguenti ad assunzioni abituali di etanolo con effetti di stimolazione del metabolismo dei solventi. In generale si ritiene che l'induzione della biotrasformazione dei solventi da parte dell'etanolo si manifesti con variazioni dei parametri del monitoraggio biologico solo per livelli di esposizione a xenobiotici attualmente non reperibili in ambito professionale.

Di seguito si riportano alcuni degli studi più significativi.

7.1. Etanolo e stirene

L'etanolo non influenza l'assorbimento di stirene ma ne altera il metabolismo ritardando l'escrezione urinaria complessiva di acido mandelico, indicatore biologico di esposizione, e spostandone il picco di escrezione al termine dell'esposizione di circa tre ore (Wilson et al, 1983; Berode et al, 1986; Droz, 1990; Cerny et al, 1990) come mostrato in figura 6. Tale spostamento si verifica indipendentemente dalle condizioni di esposizione a stirene (210-220 mg/m³ per 6 ore; 420 mg/m³ per 8 ore) e dalla modalità di somministrazione di etanolo (singola dose di 0.45-0.50 g/kg o somministrazioni ripetute di 0.2 g/kg ogni due ore per otto ore). Esistono, tuttavia, numerose differenze interindividuali in rapporto all'età ed al consumo di bevande alcoliche. Nel caso di assunzione di etanolo da parte di lavoratori esposti a stirene sarebbe quindi opportuno utilizzare come marcatori biologici di esposizione oltre all'acido mandelico, anche lo stirene glicole nel sangue (Berode et al, 1986) o nelle urine (Korn et al, 1985). Infatti a fronte di una riduzione dell'acido mandelico, a causa della mancata ossidazione dello stirene glicole, si verifica un aumento di quest'ultimo.

7.2. Etanolo e N,N dimetilformammide

L'assunzione ripetuta di etanolo (0.20 g/kg ogni 2 ore per 8 ore) durante l'esposizione a DMF (30 mg/m³) determina uno spostamento del picco di escrezione del N-idrossimetilNmetilformamide di circa 3 ore (Mraz, 1991; Eben et al, 1976) come mostrato in figura 7. La quantità escreta si riduce durante ed immediatamente dopo l'assunzione di etanolo per tutto il periodo di esposizione con una tendenza ad aumentare dopo 9-24 ore e complessivamente è maggiore nei bevitori rispetto ai non bevitori. Il ritardo dell'escrezione di N-idrossimetilNmetilformamide consegue all'inibizione del sistema enzimatico p450, responsabile del metabolismo della DMF, a causa della competizione o del semplice legame dell'etanolo. L'aumento complessivo di N-idrossimetilNmetilformamide escreto, viceversa, sarebbe la conseguenza di un'induzione dello stesso sito enzimatico da parte dell'alcol. L'escrezione di AMCC, altro metabolita della DMF non è influenzata dall'assunzione dell'etanolo (Mraz, 1991).

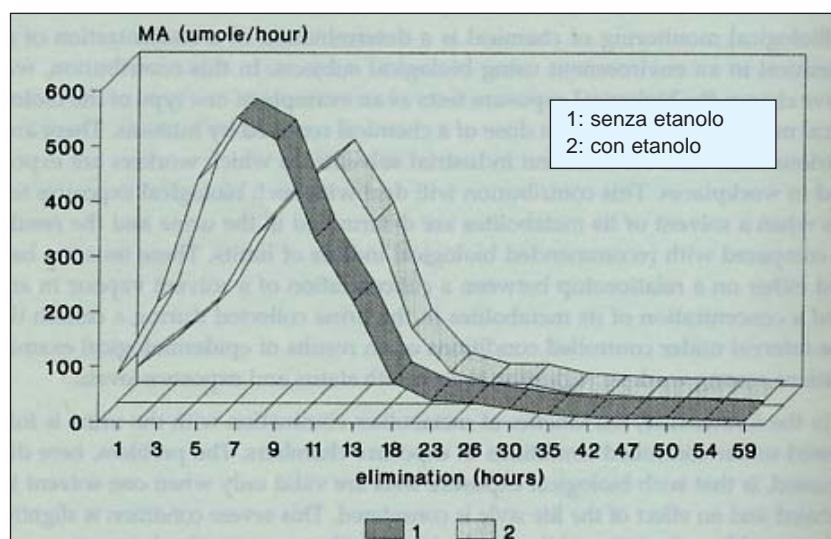


Figura 6. Effetti dell'etanolo sull'escrezione di acido mandelico in soggetti volontari esposti a stirene (Cerny, 1990). Tratto da Cerny, Int Arch Occup Environ Health, 1990

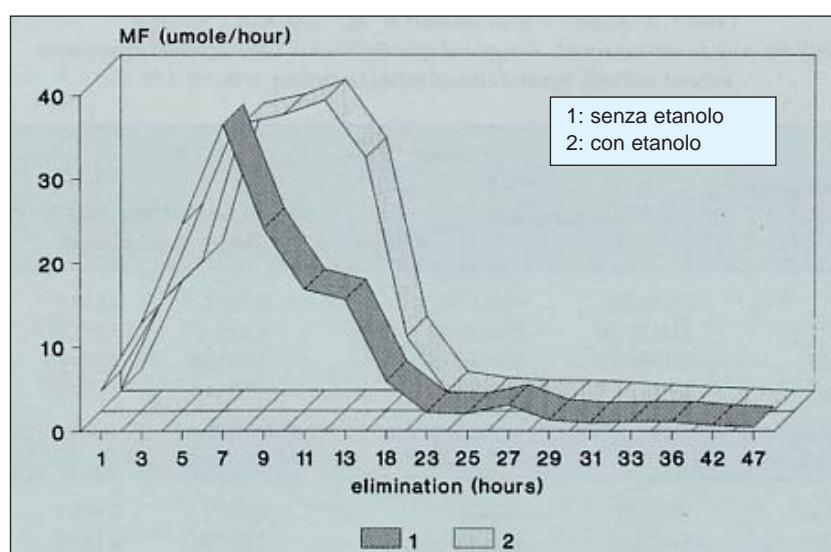


Figura 7. Effetti dell'etanolo sull'escrezione di N-idrossimetilNmetilformamide in soggetti volontari esposti a DMF (Mraz, 1992). Tratto da Mraz, Sci Total Environ, 1991

7.3. Etanolo e tricloroetilene

L'ingestione di etanolo prima (0.45 g/kg) e durante (ogni di 15 minuti 0.037g/kg) l'esposizione a tricloroetilene (537 mg/m³) determina un aumento della concentrazione ematica di tricloroetilene con una diminuzione della quantità dei suoi metaboliti (tricloroetanolo e acido tricloroacetico) eliminata con le urine (Muller et al, 1975). Al contrario, il consumo di etanolo la sera prima dell'esposizione ad elevate dosi di tricloroetilene (500ppm) ne induce il metabolismo (Sato, 1991).

7.4. Etanolo e metiletilchetone

L'ingestione di etanolo (0.8g/kg) prima e dopo l'esposizione a metiletilchetone (388 mg/m³) aumenta l'eliminazione con le urine del metiletilchetone stesso; mentre l'escrezione del suo metabolita, il 2,3 butanediolo, presenta uno spostamento del picco di escrezione di circa tre ore. La quantità complessiva di 2,3 butanediolo escreta con le urine nelle 24 ore è doppia rispetto al caso di sola esposizione a metiletilchetone; tuttavia allo stato attuale non esiste ancora una spiegazione di tali modificazioni (Liira, 1990).

7.5. Etanolo e cicloexanone

L'ingestione di etanolo (0.2g/kg ogni 2 ore per 8 ore) durante l'esposizione a cicloexanone (205-210mg/m³) determina un'alterazione dell'eliminazione dei suoi metaboliti con un aumento dell'escrezione di cicloexanol (di dieci volte) e del 1,4cloexanediolo (lieve) ed uno spostamento del picco di escrezione del 1,2 cicloexanediolo.

7.6. Etanolo e toluene

In soggetti esposti a 100 ppm di toluene per 7 ore, l'assunzione acuta di etanolo inibisce il metabolismo del toluene determinando una riduzione dell'escrezione di acido ippurico e di ortocresolo rispettivamente del 63 e del 48% per concentrazioni ematiche di etanolo intorno al 10/00 (Baelum, 1991). Tuttavia, a parità di esposizione a toluene, in soggetti che assumono regolarmente etanolo, le concentrazioni ematiche di toluene sono più basse rispetto ai non bevitori probabilmente per un'induzione del metabolismo del toluene stesso (Waldrom, 1983) come presentato in figura 8.

7.7. Etanolo e xilene

L'ingestione di etanolo (800 mg per kg di peso) prima dell'esposizione a xilene (280 ppm per 4 ore) determina un aumento della concentrazione ematica di xilene di 1,5-2 volte, una riduzione dell'escrezione urinaria di acido metilippurico del 50%, con un'escrezione urinaria del 2,4 xilenolo inalterata o leggermente aumentata (Riihimaki, 1982).

Per elevati livelli di esposizione a m-xilene (400ppm), al contrario, l'ingestione di etanolo 2 giorni prima dell'esposizione altera la cinetica dello xilene con una riduzione della sua concentrazione ematica ed un aumento dell'escrezione urinaria di acido metilippurico (Tardif, 1994).

In figura 9 e 10 sono riportate le concentrazioni ematiche di xilene e urinarie di acido metilippurico in relazione all'assunzione di etanolo.

Blood toluene concentrations ($\mu\text{mol/l}$) by drinking habit and by exposure levels				
Exposure	Drinking habit			
	Seldom	Regular	None last night	Some last night
< 100 ppm	2.2	—	1.5	1.0
n	9	0	22	7
100–200 ppm	5.2	—	2.6	3.4
n	4	0	11	7
Analysis of variance	Exposure	$F=12.5, P<0.01$		
	Habit	$F=4.3, P<0.05$		
	Last night	$F=0.1, ns$		
Interaction: exposure \times drink last night (regular drinkers only) $F=1.0, ns$				

Figura 8. Concentrazioni ematiche di toluene in relazione a diversi livelli di esposizione e assunzione di etanolo. Tratto da Waldron, Arch Occup Environ Health, 1983

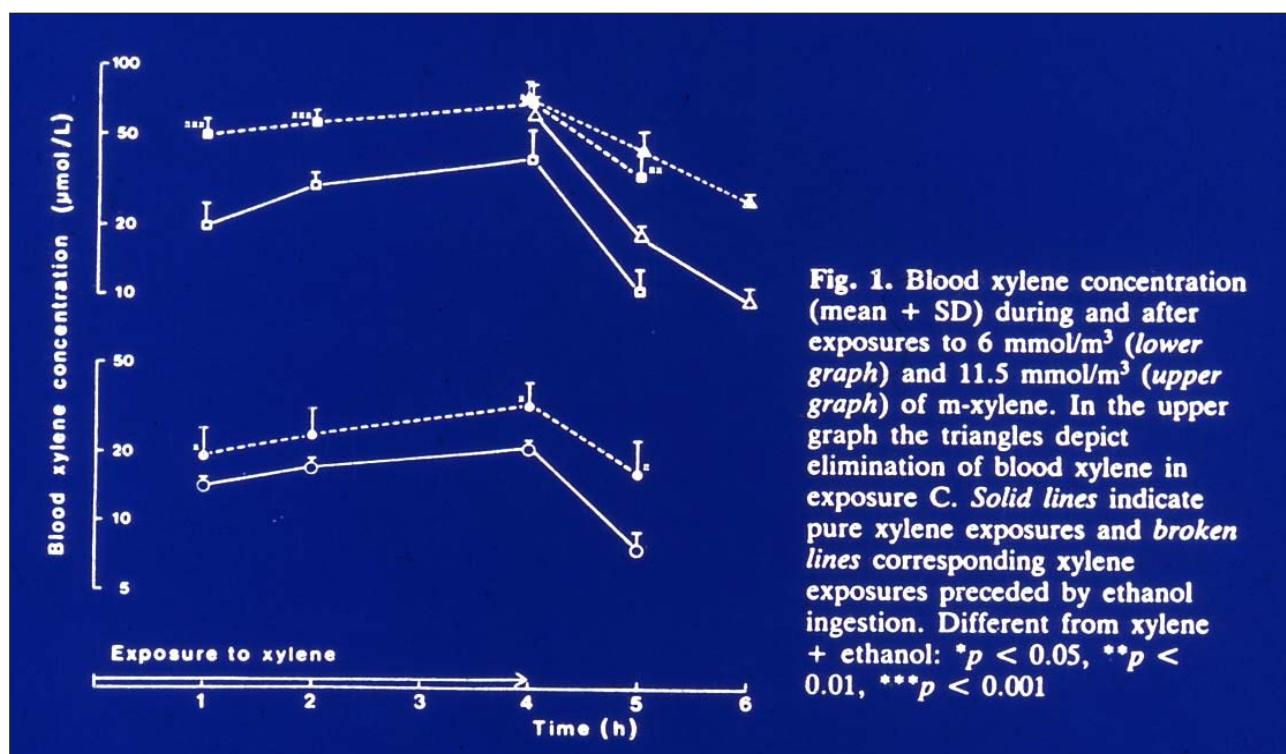


Fig. 1. Blood xylene concentration (mean + SD) during and after exposures to $6 \text{ mmol}/\text{m}^3$ (lower graph) and $11.5 \text{ mmol}/\text{m}^3$ (upper graph) of m-xylene. In the upper graph the triangles depict elimination of blood xylene in exposure C. Solid lines indicate pure xylene exposures and broken lines corresponding xylene exposures preceded by ethanol ingestion. Different from xylene + ethanol: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Figura 9. Concentrazioni ematiche di xilene e assunzione di etanolo. Tratto da Riihimaki, Arch toxicol, 1982

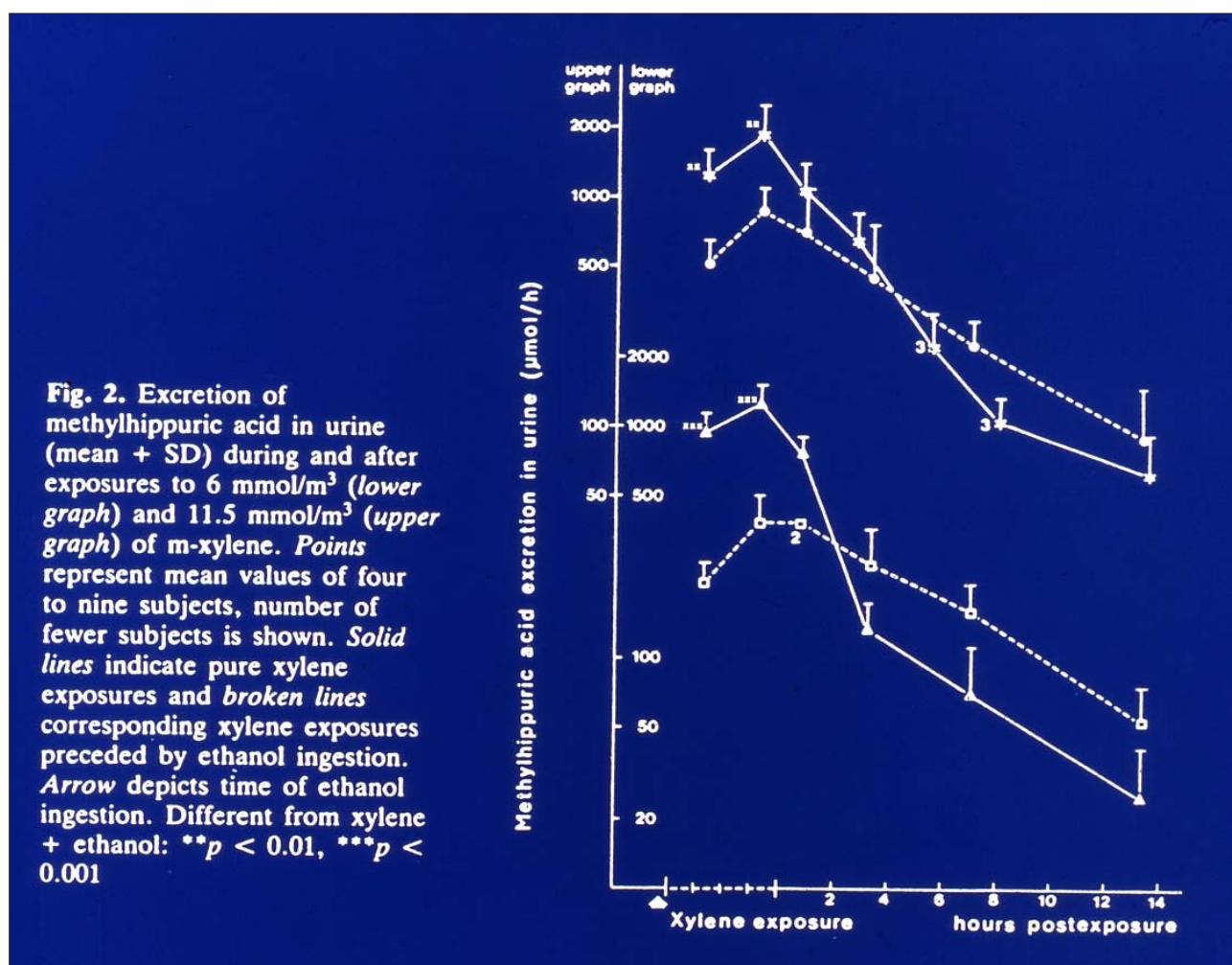


Fig. 2. Excretion of methylhippuric acid in urine (mean + SD) during and after exposures to $6 \text{ mmol}/\text{m}^3$ (lower graph) and $11.5 \text{ mmol}/\text{m}^3$ (upper graph) of m-xylene. Points represent mean values of four to nine subjects, number of fewer subjects is shown. Solid lines indicate pure xylene exposures and broken lines corresponding xylene exposures preceded by ethanol ingestion. Arrow depicts time of ethanol ingestion. Different from xylene + ethanol: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Figura 10. Concentrazioni urinarie di acido metilippurico e assunzione di etanolo. Tratto da Riihimaki, Arch toxicol, 1982

7.8. Etanolo e tetracloroetilene

In studi su soggetti volontari esposti a 100 ppm di tetracloroetilene, una concentrazione ematica di etanolo compresa fra 300 e 1000 mg/l non determina una variazione significativa della concentrazione ematica del tetracloroetilene (Hake e Steward, 1977), mentre in esposti a 25 ppm una concentrazione ematica di etanolo compresa fra 400 e 800 mg/l determinano un aumento significativo della concentrazione ematica del tetracloroetilene (Steward, 1977).

7.9. Considerazioni

Ogata e coll (1994) hanno formulato alcune considerazioni sull'uso degli indicatori biologici in casi di esposizioni combinate; esse vengono di seguito riportate in quanto di notevole utilità pratica:

- i livelli dell'indicatore biologico dovrebbero riflettere il grado di esposizione;
- quando è disponibile più di un indicatore biologico si dovrebbero utilizzare quegli indicatori i cui livelli sono meno condizionati dalla coesposizione;
- il composto monitorato dovrebbe essere indicatore di una sola sostanza presente nell'ambiente di lavoro;
- se l'interazione di differenti sostanze sui livelli degli indicatori biologici non può essere esclusa, si dovrebbe preferire l'indicatore che è strettamente correlato ai principali effetti sulla salute e i BEI dovrebbero essere applicati indipendentemente a prescindere dal fatto che uno o più composti della miscela siano coinvolti;
- quando sia possibile determinare sia la medesima sostanza che i suoi metaboliti, si dovrebbe utilizzare il confronto con i BEI al fine di acquisire informazioni sulle possibili interazioni metaboliche organiche; questa considerazione, che può essere importante per le interazioni fra solventi, è di particolare interesse per l'interazione fra solventi ed etanolo.

8. Ruolo del medico competente (nell'interazione alcol-lavoro)

Data la diffusione del consumo/abuso di sostanze alcoliche, in ambiente di lavoro le problematiche che il medico competente può trovarsi ad affrontare sono molteplici: l'identificazione del lavoratore problematico (diagnosi di un problema alcol-correlato) e successivamente il suo indirizzo verso un programma di riabilitazione, la formulazione del giudizio di idoneità lavorativa e la promozione della salute anche attraverso la prevenzione delle problematiche alcol-correlate (Lambert, 2002).

8.1. Valutazione di un problema alcool correlato

Considerando la diffusione dell'abitudine a consumare bevande alcoliche, soprattutto fra i soggetti in età lavorativa, il Medico Competente potrà dover diagnosticare un problema alcol-correlato. Appare pertanto opportuno ricordare brevemente gli elementi chiave per questo tipo di diagnosi.

In considerazione della notevole difficoltà, durante la raccolta anamnestica di acquisire dati precisi riguardo alle eventuali abitudini alcoliche dei soggetti, appare importante porre particolare attenzione a sintomi, indicatori di un possibile disagio psichico, quali: ansia, depressione, insonnia, aggressività, pensiero confuso, amnesie, difficoltà di concentrazione. Anche la sfera sociale deve essere indagata cercando di rilevare eventuali problemi sul lavoro (assenze ripetute, frequenti infortuni, calo del rendimento, conflittualità con i colleghi), problemi finanziari, legali e relazionali.

Infine, non devono essere sottovalutati sintomi quali astenia, problemi gastrointestinali (diarrea, dispepsia, vomito mattutino), parestesie e crampi agli arti inferiori,cefalea e tremori mattutini che possono essere indicativi di un eccessivo e protratto consumo di alcol.

Per quanto esistano numerosi questionari di depistage (Bradley et al, 1998) per identificare precocemente i cosiddetti bevitori eccessivi (tabelle III, IV, V) fra cui i più utilizzati sono il CAGE (Cut down, Annoyed by criticism, Guilty about drinkers, Eye-opened drinkers), il BMAST (Brief Michigan Alcoholism Screening Test) e l'AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification test), al momento non esiste un questionario specifico applicabile al campo della medicina del lavoro.

Al fine di consentire un calcolo approssimativo delle unità alcoliche, definite come il corrispettivo di 10 g di alcol puro, assunte quotidianamente da un soggetto, in tabella VI è stato riportato il contenuto di etanolo delle più comuni bevande alcoliche, ricordando che, secondo quanto recentemente definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, le Unità di alcol settimanali ammissibili sono 21 per il sesso maschile e 14 per il sesso femminile. Si può osservare che un decilitro di un vino con gradazione alcolica, espressa in % vol/vol, pari a 12,5° v/v contiene 12,5 ml di etanolo ed essendo il peso specifico dell'etanolo uguale a 0,79 g/ml, questo corrisponde a 10 grammi. In un litro di vino con gradazione 12,5% pertanto sono contenuti all'incirca 100 g di etanolo.

Epatomegalia, eritema palmare e nevi vascolari, tremori a fini scosse, ROT diminuiti agli arti inferiori, ipertensione, sovrappeso o malnutrizione, alitosi, tosse secca, congiuntiva arrossata o acquosa, gerontoxon, contusioni, lividi, traumi, bruciature non dovranno essere sottovalutati durante l'esecuzione di un accurato esame obiettivo.

I test di laboratorio utili per identificare i soggetti alcolisti o a rischio di diventarlo sono numerosi. In particolare l'intossicazione acuta con etanolo può essere identificata con il dosaggio di alcol in: sangue, aria espirata, saliva.

Nei casi di abuso cronico si utilizzano tests che misurano le lesioni cellulari a livello di fegato e sistema ematopoietico quali γ GT (>45U/L) e VCM (>98 fl) e l'alterazione del rapporto AST/ALT (Valore normale=1; negli alcolisti>2). Più recente per la diagnosi di alcolismo è l'utilizzo della Transferrina decarboidrata (CDT) che, da una revisione della letteratura, appare come il test più specifico mentre le γ GT sono quello più sensibile con informazioni diagnostiche precise nel caso di uso combinato dei due esami (Torsten, 2001; Sillanaukee e Olsson,

Tabella III. Questionario AUDIT

- Con che frequenza assumi bevande alcoliche?
 (0) Mai (1) <1 volta al mese (2) 2-4 volte al mese (3) 2-3 volte a sett. (4) >=4 volte a settimana
- Quando bevi, quante bevande alcoliche assumi in un giorno?
 (0) 1-2 (1) 3-4 (2) 5-6 (3) 7-9 (4) >10
- Quante volte ti è capitato di assumere più di 6 bevande alcoliche in una singola occasione?
 (0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
- Quante volte durante l'ultimo anno ti è capitato di non riuscire a smettere di bere una volta iniziato?
 (0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
- Quante volte durante l'ultimo anno non sei riuscito a portare a termine qualcosa a causa del bere?
 (0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
- Quante volte durante l'ultimo anno hai sentito la necessità di prima mattina dopo esserti precedentemente ubriacato?
 (0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
- Quante volte durante l'ultimo anno ha provato un senso di colpa o rimorso dopo una bevuta?
 (0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
- Quante volte durante l'ultimo anno sei stato incapace di ricordare quanto successo la notte precedente a causa del bere?
 (0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
- Tu o qualcun altro sei/è stato danneggiato a causa del tuo bere?
 (0) No (2) Sì, ma non durante quest'anno (4) Sì, durante quest'anno
- È capitato che un tuo parente, un amico o un medico si sia preoccupato della tua tendenza a bere o ti abbia consigliato di smettere?
 (0) No (2) Sì, ma non durante quest'anno (4) Sì, durante quest'anno

Interpretazione: se il punteggio totale è maggiore di 8 è probabile un problema di abuso alcolico

Tabella IV. Questionario BMAST

- Ti consideri un normale bevitore?
- Amici e parenti ti considerano un normale bevitore?
- Hai mai frequentato una riunione degli alcolisti anonimi?
- Hai mai perso un amico o un compagno a causa del bere?
- Hai mai avuto problemi sul lavoro a causa del bere?
- Hai mai trascurato i tuoi doveri, la tua famiglia, il tuo lavoro per più di due giorni consecutivi a causa del bere?
- Dopo una pesante bevuta, ti è mai capitato di udire voci o vedere cose che non c'erano, di avere delirium tremens o tremori severi?
- Ti sei mai rivolto a qualcuno per risolvere il tuo problema con il bere?
- Sei mai stato ricoverato a causa del bere?
- Sei mai stato fermato dalla polizia per guida in stato di ebbrezza?

Interpretazione: attribuire un punto alla risposta "no" alle domande 1 e 2; attribuire 1 punto alla risposta "sì" alle domande da 3 a 10. Sommare i punteggi se>6 probabile problema di abuso alcolico

Tabella V. Questionario CAGE

- Negli ultimi tre mesi hai mai pensato di dover bere meno alcol?
- Negli ultimi tre mesi ti sei mai irritato perché qualcuno ti ha detto di bere meno?
- Negli ultimi tre mesi ti sei mai sentito in colpa perché ritenevi di bere troppo?
- Negli ultimi tre mesi ti sei mai svegliato al mattino con la voglia di bere una bevanda alcolica?

Interpretazione: 2 risposte affirmative costituiscono la soglia di positività per l'identificazione di una persona che fa uso eccessivo di alcol

Tabella VI. Contenuto di etanolo delle più comuni bevande alcoliche

TIPO BEVANDA	QUANTITÀ	GRADAZIONE ALCOLICA	UNITÀ
Birra	1 boccale piccolo	3°-3.5°	1
1 boccale grande	3°-3.5°	1 e 1/2	
Vino	1 bicchiere	12°	1 e 1/2
1 bottiglia	12°	8 e 1/2	
Superalcolici	1 bicchierino	38°	1 e 1/2
1 bottiglia	38°	30	

2001). La CDT riflette l'assunzione alcolica di circa 14 giorni e non risente della maggior parte delle comuni patologie epatobiliari (anche se sono stati descritti incrementi in caso di cirrosi biliare e di neoplasia epatica) né dell'assunzione di farmaci. Può, invece, essere influenzata da carenza di ferro e aumentare in gravidanza. I cut-off proposti per la CDT sono 20 U/l nell'uomo e 26 U/l nella donna (Sillanauke e Olsson, 2001).

È bene ricordare inoltre che in soggetti che consumano elevate quantità di alcol da lungo tempo generalmente si possono riscontrare livelli di Acido urico >7mg/dL e Trigliceridi >180 mg/dL.

A seguito dell'ingestione acuta di elevate quantità di alcol, inoltre, si verifica una inibizione transitoria dell'acido δ aminolevulinico deidratasi (ALAD) (Moore et al, 1971). Nell'alcolismo cronico l'ALAD presenta valori bassi che si mantengono tali per molti giorni anche dopo la sospensione dell'assunzione di alcolici (Krasner et al, 1974; Secchi e Alessio, 1974).

8.2. Formulazione del giudizio di idoneità lavorativa

La nostra legislazione affronta il tema dell'idoneità lavorativa in un insieme articolato di leggi e provvedimenti. Il giudizio di idoneità ad una mansione a rischio, finalizzato alla tutela della salute del lavoratore e non all'efficienza delle prestazioni, è condizione indispensabile perché il lavoratore possa svolgere quella mansione. Per formularlo il medico competente non può prescindere dalla valutazione del rischio nell'ambiente lavorativo. Nell'ambito della valutazione dei rischi di cui agli articoli 3 e 4 del D.lgs. 19 settembre 1994 n. 626, il datore di lavoro, in collaborazione con il medico competente, deve individuare anche le mansioni che comportano per il lavoratore un elevato rischio di andare incontro ad infortuni sul lavoro, ovvero un elevato rischio che lo stesso possa provocare infortuni a terzi. Tale valutazione deve essere mirata anche ai rischi derivanti da eventuali stati patologici psicofisici dei lavoratori addetti alle diverse mansioni. Gli accertamenti richiesti dal medico competente, per valutare lo stato psicofisico del lavoratore a rischio, sono obbligatori ed il rifiuto di sottoporvisi è sanzionato dalla normativa, dando origine, nell'eventuale incollocabilità del lavoratore stesso, a licenziamento per giusta causa (Cass. Pen. Sez. 3°, 6/4/1993, 3160). Tali accertamenti devono essere strettamente mirati al rischio professionale: l'eventuale prescrizione di accertamenti che non abbiano rela-

zione con il rischio per la salute del lavoratore non è da considerarsi etica (ICOH, 1993).

Secondo Briatico-Vangosa e coll, tre sono i livelli di uso/abuso di sostanze stupefacenti e dunque anche di alcol che condizionano il giudizio di idoneità e la sua gestione:

- Livello di eccessiva episodica assunzione, che in genere non comporta effetti sulla abilità a sulla validità lavorativa dell'individuo, se non limitatamente alla fase di "ebbrezza conclamata";
- Livello di abuso, senza dubbio il più problematico poiché contiene elementi di potenziale pericolo per la salute e la sicurezza del lavoratore;
- Livello di dipendenza, conclamato, che potremmo definire di permanente o temporanea inabilità anche generica al lavoro.

Per l'alcolista dipendente appare evidente la non idoneità ad una attività lavorativa soggetta a sorveglianza sanitaria obbligatoria ai sensi del decreto legislativo 626 del 1994, ma anche la non idoneità generica venendo a mancare il requisito della abilità. Tali casi esulano dall'esercizio del medico competente, avendo l'ente pubblico titolo per esprimere un giudizio (Briatico-Vangosa et al, 1998).

Per i livelli di uso eccessivo episodico ed abuso, viceversa, il giudizio di idoneità ricade in prima battuta sul medico competente che, a fronte di un fondato sospetto, dovrà avvalersi della collaborazione e del parere di competenze specialistiche onde acquisire testimonianze di sufficiente certezza per decidere quali misure personali, tecniche ed organizzative far attuare nei confronti dei lavoratori sottoposti a sorveglianza sanitaria. Anche se la conclusione può apparire deludente il Medico Competente, si trova oggi nella condizione del "fai da te" (Briatico-Vangosa et al, 1998).

L'inidoneità temporanea può essere uno strumento prezioso nel caso in cui il lavoratore attesti il suo fruttuoso accesso ad un programma terapeutico e di riabilitazione presso il Servizio per le Tossicodipendenze (SERT) territoriale. Il comma 3 dell'art.15 della legge 125 del 2001, infatti, afferma che "ai lavoratori affetti da patologie alcol correlate che intendano accedere ai programmi terapeutici e di riabilitazione" si applica l'articolo 124 del testo unico 309/1990 e l'art.124 afferma che questi lavoratori "se assunti a tempo indeterminato hanno diritto alla conservazione del posto di lavoro per il tempo in cui la sospensione delle prestazioni lavorative è dovuta all'esecuzione del trattamento riabilitativo e comunque per un periodo non superiore ai tre anni". Nel caso in cui il lavoratore non voglia frequentare un programma di riabilitazione, il medico

competente formulerà un giudizio di non idoneità alla mansione specifica, e di idoneità a mansione non a rischio (se individuabile all'interno dell'azienda). Qualora in azienda non sia reperibile un posto confacente alle condizioni del lavoratore, in linea di principio egli potrà essere licenziato. Se il giudizio di inidoneità viene espresso a seguito degli accertamenti periodici, è ammesso il ricorso da parte del lavoratore all'organo di vigilanza territorialmente competente, secondo l'art. 17, comma 4 del DLgs 626/94. Inoltre, qualora ne ricorrono gli estremi, si può intraprendere la via del collocamento obbligatorio ex legge 68/99, sul diritto al lavoro dei disabili, che si traduce nella necessità di trovare, nelle aziende con più di 15 dipendenti, un posto di lavoro adeguato per lavoratori che presentano un'invalidità civile superiore al 45% o invalidità INAIL superiore al 33%.

Recentemente, un gruppo di medici del lavoro ha formulato ed utilizzato uno specifico protocollo per la formulazione e la gestione del giudizio di idoneità in rapporto all'eventuale abuso di alcol in un gruppo di autisti di mezzi pubblici di trasporto (per i quali è evidente il rischio di danni infortunistici per sé e per gli altri). Tale protocollo prevede in prima istanza la determinazione degli indici di funzionalità epatica (γ GT) e del volume corpuscolare medio (VCM). Qualora questi esami risultino alterati ed i dati clinico-anamnestici non consentano la diagnosi eziologica è prevista la valutazione dei marcatori virali per l'epatite B e C ed il dosaggio della transferrina decarboidrata (CDT). In presenza di valori elevati di CDT e γ GT (>45) e/o di Volume globulare (>98), suffragati da riscontri anamnestici, viene formulato il giudizio di temporanea non idoneità alla guida per tre mesi. Al termine di tale periodo il lavoratore è rivalutato con gli stessi esami ed il nuovo giudizio si fonda sulla normalizzazione della CDT e sulla riduzione di γ GT e/o di Volume globulare. Per normalizzazione della CDT si intende un ritorno a valori inferiori o uguali al 2,6% della trasferrina totale che corrispondono all'assunzione di quantità giornaliere pari a 50-60 grammi nei 14 giorni precedenti. La CDT ha un tempo di dimezzamento di 14 giorni ed il riconrollo a tre mesi consente di ricavare un dato relativo alla nuova situazione di assunzione alcolica senza interferenze delle pregresse abitudini (Cassina et al, 2002).

8.3. Partecipazione al programma di riabilitazione

Lo scopo principale della Medicina del Lavoro è la difesa della salute dei lavoratori ed il miglioramento della loro qualità della vita. Nel caso di soggetti con patologia alcol correlata, il medico competente dovrà pertanto offrire la propria disponibilità affinché queste persone superino le loro difficoltà. Sarà pertanto opportuno che conosca tutte le risorse del territorio in cui si trova ad operare (SERT, gruppi di Alcolisti Anonimi), al fine di poter indirizzare il lavoratore verso un adeguato processo riabilitativo.

In America negli ultimi 30 anni la maggior parte delle grandi aziende (55%) ha organizzato al proprio interno, programmi di assistenza ai lavoratori (Employee As-

sistance Programs), che dovrebbero rappresentare un punto di riferimento e di orientamento all'interno dell'azienda per i soggetti con problemi di abuso di sostanze stupefacenti ed alcol. Allo stato attuale, l'efficacia dell'azione di tali programmi risulta controversa (Hardwell et al, 1996).

8.4. Educazione sanitaria

Nei paesi industrializzati lo stile e le abitudini di vita giocano un ruolo prioritario nel determinare le patologie, influendo enormemente sullo stato di salute delle comunità lavorative e condizionando non poco i costi sanitari e del lavoro (Vickery et al, 1986; Walsh e Hingson, 1985; Warner et al, 1988). Da tempo la normativa italiana ed europea prevedono che, nell'ambiente di lavoro, all'assunzione e periodicamente vengano svolte attività di educazione sanitaria, sintesi di formazione ed informazione, volte a far acquisire ai lavoratori conoscenze, attitudini e comportamenti che apportino benefici allo stato di salute e sicurezza, strumenti indispensabili per la prevenzione degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali. Il posto di lavoro è un luogo ideale per le iniziative di promozione della salute, in quanto è possibile determinare un contatto duraturo con la comunità lavorativa che costituisce una situazione di aggregazione stabile e con lenta dinamica (Porru e Placidi, 2000).

La prevenzione dei problemi alcol-correlati rientra nel più complesso capitolo della promozione della salute, che può comprendere la campagna contro il fumo, la promozione di una dieta adeguata, del controllo del peso e della capacità di gestire lo stress. Il problema alcol è molto sentito a livello della comunità europea e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, in particolare, Il PIANO D'AZIONE dell'OMS per il periodo 2000-2005 prevede di: "Ridurre i rischi di problemi alcol correlati che possono verificarsi in una serie di ambienti fra cui il luogo di lavoro".

Anche l'International Labour Office (ILO, 1996) ha definito con il PROGRAMMA Stress Tobacco Alcoh~~O~~ HIV Violenc~~E~~ le seguenti strategie per ridurre il rischio da alcol/droghe in ambito lavorativo:

- Ottenere dati circa il rischio per la salute e la sicurezza risultanti dall'uso di alcol/droghe per diffonderli fra i lavoratori;
- Esigere dai lavoratori di presentarsi al lavoro liberi dall'influenza di alcol/droga;
- Eliminare la disponibilità di alcol durante le ore di lavoro e le pause;
- Informare i lavoratori sulle risorse disponibili in azienda o nella comunità.

Per intervenire in termini di prevenzione dei problemi alcol-correlati il medico competente deve *in primis* acquisire una conoscenza approfondita del problema in azienda. In questo senso appare opportuno conoscere il consumo medio dei lavoratori, registrarne e verificarne l'andamento nel tempo. Confrontando il consumo di alcol individuale ed il numero ed il tipo di infortuni occorsi si può verificare l'effettivo ruolo dell'alcol nel favorire gli infortuni, dando notizia ai lavoratori. Il medico competente può pro-

muovere azioni di sensibilizzazione sia a livello individuale, durante la visita medica, sia a livello collettivo attraverso riunioni informative e/o distribuzione di materiale divulgativo disponibile per esempio presso i SERT.

L'informazione e la formazione dei lavoratori prevista al capo IV del D.lgs. 19 settembre 1994 n. 626, dovrebbe comprendere anche l'informazione sui rischi derivanti da alterazioni del proprio stato di salute, anche in funzione dell'eventuale consumo di alcolici, e la formazione relativa ai corretti comportamenti da intraprendere per evitare tali rischi. Nella campagna educativa per la prevenzione sono sconsigliati toni e contenuti di drastica ed eccessiva colpevolizzazione del consumo alcolico per evitare comportamenti reattivi opposti o atteggiamenti di chiusura. La campagna formativa deve interessare in prima fase i dirigenti e gli addetti alla sicurezza e successivamente i lavoratori. Le realtà industriali più grandi offrono ovviamente maggiori possibilità di intervento; per le realtà di piccole dimensioni, viceversa, appare opportuno coinvolgere le organizzazioni di categoria. La formazione deve riguardare tutti i lavoratori per i diversi livelli di responsabilità con corsi specifici su alcol e guida per autisti, trasportatori e piloti; corsi su alcol e sostanze tossiche in esposti a sostanze chimiche (soprattutto solventi e metalli); corsi su alcol e violenza per poliziotti, addetti alla vigilanza e polizia giudiziaria (Noventa, 1995).

9. Normativa di riferimento

Il 30 marzo 2001 il Parlamento Italiano ha approvato la Legge n. 125, LEGGE QUADRO IN MATERIA DI ALCOL E DI PROBLEMI ALCOLCORRELATI. Si tratta di una norma innovativa che infrange la storica tolleranza italiana verso il vino, ma che per molti versi non è applicabile, in quanto prevede una gestione partecipativa affidata a decreti applicativi non ancora emanati.

Nella tabella VII si riporta l'articolo 15 che si intitola *Disposizioni per la sicurezza sul lavoro* ed interessa specificatamente il Medico del Lavoro, ricordando che la normativa definisce bevande alcoliche le bevande con un contenuto di alcol etilico superiore a 1,2%, denominando superalcolici quelle con contenuto superiore a 21%.

10. Problematiche relative alla normativa di riferimento

10.1 Attività lavorative che comportano un elevato rischio di infortuni

Il punto 1 dell'articolo 15 afferma che nelle attività lavorative che comportano un elevato rischio di infortuni sul lavoro è fatto divieto di assunzione e di somministrazione di bevande alcoliche e superalcoliche ma rimanda ad un decreto applicativo l'individuazione delle stesse. Poiché tale decreto non è ancora stato emanato, la SIA (Società Italiana di Alcologia) e l'ANMeLP (Associazione nazionale dei medici del pubblico impiego), nell'agosto 2002 e successivamente al congresso "Le idoneità difficili" nel novembre 2002, hanno proposto un elenco di lavorazioni per le quali è essenziale l'astinenza dall'assunzione di alcolici, che sono:

- alla guida di mezzi di trasporto su strada, su rotaia, su acqua, su aria;
- alla guida di macchine di movimentazione terra e merci;
- alla guida o ai comandi di macchine agricole;
- ai pannelli di manovra (o ai telecomandi) di macchine di sollevamento e movimentazione merci;
- alle consolle di comando di macchine complesse o robotizzate;
- nell'utilizzo di macchine utensili di ogni tipo;
- nell'edilizia;
- in tutti i lavori in quota;
- nelle lavorazioni di movimentazione di merci;
- nelle fonderie e lavorazioni di metalli;
- nell'industria del legno;
- nell'impiantistica elettrica;
- nell'industria chimica a rischio di incidente rilevante;
- nelle lavorazioni soggette al Certificato Prevenzione Incendi;
- nelle cave e miniere;
- nei cementifici e nelle fornaci;
- nelle mansioni di sorveglianza di altre persone o quando ci si debba prendere cura di esse (insegnanti, personale sociosanitario, ecc.).

Tabella VII. Legge n. 125 (marzo 2001), Articolo 15: Disposizioni per la sicurezza sul lavoro

Comma 1	Nelle attività lavorative che comportano un elevato rischio di infortuni sul lavoro ovvero per la sicurezza, l'incolumità o la salute dei terzi, individuate con decreto del Ministro del Lavoro e della previdenza sociale, di concerto con il Ministro della Sanità, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, è fatto divieto di assunzione e di somministrazione di bevande alcoliche e superalcoliche
Comma 2	Per le finalità previste dal presente articolo i controlli alcolimetri nei luoghi di lavoro possono essere effettuati esclusivamente dal medico competente ai sensi dell'articolo 2, (comma 1, lettera d), del decreto legislativo 19 settembre 1994, n. 626, e successive modificazioni, ovvero dai medici del lavoro dei servizi per la prevenzione e la sicurezza negli ambienti di lavoro con funzioni di vigilanza competenti per territorio delle aziende unità sanitarie locali.
Comma 3	Ai lavoratori affetti da patologie alcol-correlate che intendano accedere ai programmi terapeutici e di riabilitazione presso i servizi di cui all'articolo 9, comma 1, o presso altre strutture riabilitative, si applica l'articolo 124 del testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309.
Comma 4	Chiunque contravvenga alle disposizioni di cui al comma 1 è punito con la sanzione amministrativa consistente nel pagamento di una somma da lire 1 milione a lire 5 milioni.

L'ISPESL, viceversa, ritiene non esauriente una mera elencazione delle lavorazioni nelle quali è essenziale l'astinenza dall'assunzione di alcolici, giudicando opportuno che l'intera problematica venga esaminata e valutata nelle singole realtà produttive dalle varie figure incaricate di gestire la sicurezza e la salute in azienda (Palmi, 2002).

10.2 Controlli alcolimetrichi

Il punto 2 dell'articolo 15 affida al medico competente la possibilità di effettuare controlli alcolimetrichi nei luoghi di lavoro, senza tuttavia precisare quando, su quale matrice, con quale metodo, con quali valori limite effettuare tali controlli. Per fornire un orientamento su questa problematica è stata presa in considerazione la letteratura scientifica relativa all'uso di test contro le sostanze d'abuso. Si è potuto così osservare che tali test sono relativamente diffusi soprattutto negli Stati Uniti e nel Nord Europa (Gran Bretagna e Scandinavia). Per esempio, nel laboratorio di analisi SmithKline Beecham, nel 1998 sono state eseguite più di 5,7 milioni di analisi. Storicamente, il primo impiego di "anti-drug policies", comprendente test per le sostanze d'abuso, risale al 1980, nel corpo militare statunitense. Nel 1986 il Presidente degli Stati Uniti, ha vietato l'uso di sostanze d'abuso per tutti i dipendenti federali e nel 1987 sempre negli USA è stato istituito un programma di "drug and alcohol testing" in tutti i lavoratori del settore dei trasporti, sia pubblici che privati. Nel 1988, sono state pubblicate le prime linee guida per l'esecuzione di tali test, che imponevano standards per la raccolta, lo stoccaggio, il trasporto e l'analisi dei campioni e la certificazione dei laboratori (Final rules, 1988). Al 1996 risale invece la pubblicazione delle Linee Guida obbligatorie per i programmi di "drug testing" negli ambienti di lavoro federali, che attribuiscono alla figura del "medical review officer" un ruolo fondamentale nella gestione dei programmi di screening. Tale figura, infatti, ha il compito di

verificare tutte le possibili spiegazioni (condizioni mediche o assunzioni di farmaci) della positività ad un test per le sostanze d'abuso. La figura del "medical review officer" (MRO) va distinta da quella del "substance abuse professional" (SAP) che ha il compito di valutare (anche attraverso un colloquio faccia a faccia) i soggetti risultati positivi ad un test per sostanze d'abuso, suggerendo il tipo di trattamento, assistenza ed follow-up (numero e frequenza dei test al termine del programma riabilitativo) necessari (Clark e Johnson, 2002). Nel 1997, il Consiglio dei diritti sociali dell'American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM), ha definito 10 elementi fondamentali per un qualunque programma di "drug screening" (Tabella VIII).

In Europa non vi sono leggi per i "drug and Alcohol testing" nei luoghi di lavoro e non esistono organi che coordinano tale attività (Verstraete e Pierce, 2001). Tuttavia, anche nel Vecchio Continente sono state pubblicate delle Linee guida per l'esecuzione di test per sostanze d'abuso in ambiente di lavoro (de la Torre et al, 1997).

In generale i settori lavorativi nei quali vengono applicati sono:

- trasporti aerei (Francia, Finlandia, Grecia, Svezia, Svizzera, Gran Bretagna);
- trasporti marittimi (Olanda, Spagna, Portogallo);
- industria chimica e petrolchimica (Olanda);
- industria farmaceutica (Svizzera, Finlandia);
- settore informatico e delle comunicazioni (Finlandia);
- industria automobilistica (Belgio, Francia, Svizzera).

In relazione al momento durante il quale vengono effettuati i tests per sostanze d'abuso in ambiente di lavoro vengono distinti in:

- Pre-assunzione (i più utilizzati);
- Per causa probabile;
- Per ragionevole sospetto;
- Periodico;
- Random;
- Al rientro dopo un trattamento;
- In relazione ad un trasferimento/promozione;
- Volontario.

Tabella VIII. Elementi fondamentali per un programma di screening

1	La politica aziendale inerente alle procedure di screening deve essere applicata in modo imparziale e non deve essere in contrasto con le leggi dello stato
2	Le motivazioni del programma devono essere chiaramente definite
3	I lavoratori devono essere preventivamente ed adeguatamente informati
4	A ciascun lavoratore deve essere richiesto al momento dell'inizio del programma il consenso scritto
5	La raccolta, il trasporto e l'analisi del campione devono rispettare requisiti legali, tecnici e etici e devono avvenire sotto la supervisione di un medico
6	Il medico deve verificare l'attendibilità del risultato positivo del test, prima di riferire al datore di lavoro
7	Il lavoratore con test positivo deve avere la possibilità di discutere con il medico prima che il risultato sia comunicato al datore di lavoro
8	Il lavoratore deve essere correttamente informato delle procedure di trattamento e riabilitazione
9	Al datore di lavoro devono essere comunicate solamente le informazioni strettamente necessarie per il collocamento lavorativo
10	La politica aziendale inerente alle procedure di screening deve essere applicata in modo imparziale e non deve essere in contrasto con le leggi dello stato

In Italia, attualmente, per alcune categorie lavorative all'atto dell'assunzione vengono richiesti degli accertamenti integrativi chimico-clinici nell'ambito dei quali si eseguono test di screening mirati alla ricerca di sostanze psicoattive; a puro titolo esemplificativo si può citare la categoria del personale di volo degli aeromobili per la quale esiste una specifica normativa di riferimento, che prevede tra l'altro, nel corso della valutazione idoneativa, l'accertamento della concentrazione alcolemica (Cardoni et al, 2002).

Entrando più nello specifico, per lo screening e la verifica dell'abuso di sostanze alcoliche si effettua il dosaggio dell'alcolemia sia con metodi diretti (analisi del tasso ematico o BAC) che indiretti (attraverso altri campioni biologici ed in particolare l'aria espirata o la saliva). Esistono vari metodi di ricerca e di quantificazione dell'etanolo nei campioni biologici, alcuni per la rapidità e facilità di esecuzione vengono utilizzati nei test di screening, altri per accuratezza, specificità e precisione sono impiegati nelle analisi di conferma. Le tecniche oggi maggiormente in uso sono riportate nella tabella IX.

Appare opportuno sottolineare che:

- le tecniche colorimetriche sono state le prime metodiche ed attualmente sono poco utilizzate;
- le tecniche enzimatiche vengono attualmente ancora utilizzate essenzialmente nei laboratori di biochimica clinica;
- nei laboratori di tossicologia forense vengono impiegate tecniche caratterizzate da maggior precisione ed in particolar modo di tipo cromatografico (gascromatografia in spazio di testa- GC/HS).

Il sangue venoso, che è il fluido più usato fornisce un valore reale per cui non è necessaria alcuna estrapolazio-

ne mediante fattori di correlazione, necessari per urina, saliva ed aria.

La possibilità di misurare l'alcolemia attraverso l'aria espirata (BrAC= breath alcohol concentration) si basa sul raggiungimento dell'equilibrio di distribuzione dell'alcol tra aria alveolare e sangue polmonare con un rapporto di concentrazione 2100:1 (alcol contenuto in 1 ml di sangue corrisponde a quello contenuto in 2,1 litri di aria alveolare). La quantità di aria utilizzata per l'esame è di circa un litro, pertanto l'etilometro (figura 11) deve essere in grado di misurare quantità di etanolo pari a pochi milionesimi di grammo.

Recentemente sono inoltre stati messi a punto degli sticks per la determinazione dell'alcol nella saliva (figura 12). Si tratta di test di screening monouso, di pronta lettura, basati su una metodica cromatografia, che permettono di rilevare in modo semplice e rapido l'assunzione di alcolici. Il loro impiego non richiede strumentazioni particolari e non è necessario un addestramento specifico. Possono essere impiegati in ogni luogo ed in ogni momento. Sono inoltre molto sensibili in quanto il rapporto fra alcol nel sangue e nella saliva è pari a 1:1. In realtà tale test non viene quasi mai usato a fini medico-legali, mentre è un esame utilizzato nei Nuclei operativi di Alcologia per il controllo dello stato di astinenza dei pazienti seguiti ambulatorialmente.

L'andamento della concentrazione di alcol in alcuni liquidi biologici è stato determinato sperimentalmente da vari autori. I risultati mostrano che saliva ed espirato seguono da vicino le variazioni dell'alcolemia, mentre le urine raggiungono un massimo con circa due ore di ritardo (figura 13).

Tabella IX. Rappresentazione delle più comuni metodiche di analisi. Tratto da Giusti G. Trattato di medicina legale, 1999

Metodo	Tipo di analisi	Principio	Uso	Commenti
1) Distillazione/ Ossidazione	Colorimetrica	L'alcol diffonde in fase gassosa e reagisce con agenti ossidanti cambiando colore $2\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + 10\text{H}_2\text{SO}_4 + 3\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \rightarrow (\text{giallo/arancio})$ $2\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 + 3\text{CH}_3\text{COOH} + 11\text{H}_2\text{O} + 4\text{H}^+ \rightarrow (\text{verde/blu})$	Routine; tutti i liquidi biologici;	Non specifico; reagisce con tutti i volatili
2) Osmometrico	Abbassamento del punto di congelamento	L'alcol in elevata concentrazione aumenta l'osmolalità del siero; la differenza con il valore normale è proporzionale all'alcolemia	Siero	Non specifico
3) Enzimatico	a) spettrofotometrico b) Fluorescimetrico c) Colorimetrico -	a) $\text{NAD}^+ + \text{Alcol} \xrightarrow{\text{ADH}} \text{NADH} + \text{H}^+$ Acetaldeide b) La reazione 3 a) più: $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$ riduzione del monotetrazolium (la fluorescenza della fluorescina diminuisce) c) La reazione 3 a) più $\text{NADH} \xrightarrow{\text{diidroksi}} \text{NAD}^+$ riduzione del iodonitrotetrazolio	Routine; siero Routine; siero Routine; siero,	Specifico per l'etanolo; gli altri alcoli non vengono subito rilevati Specifico per l'etanolo; gli altri alcoli non vengono subito rilevati Specifico per l'etanolo; gli altri alcoli non vengono subito rilevati; tecnica recente
Gas cromatografia	Ionizzazione di fiamma	L'alcol viene separato su una colonna cromatografica	Routine; tutti i liquidi biologici	Specifico per tutti gli alcoli



Figura 11. Esempi di etilometri



Figura 12. Saliva alcol test

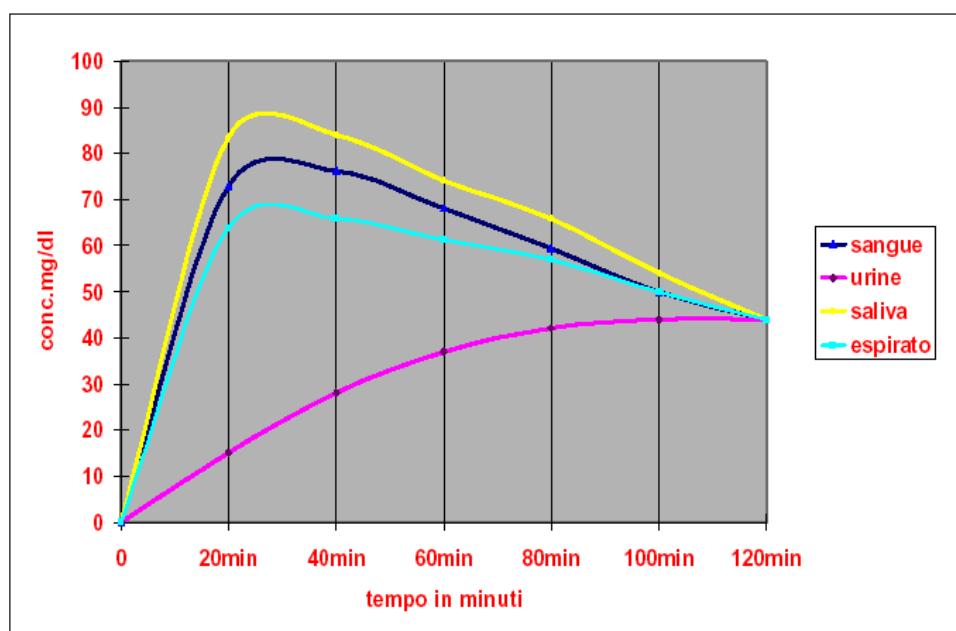


Figura 13. Alcol etilico concentrazioni nei liquidi biologici

Una volta determinati con i metodi precedentemente descritti, i livelli di alcol nel sangue devono essere correttamente interpretati. Un orientamento rispetto ai valori limite cui fare riferimento può derivare dal Codice della strada, D.Lgs 30/04/92, modificato dalla Legge Quadro n°125 del 2001 che definisce lo stato di ebbrezza come il riscontro di livelli alcolemici pari a 0.5 g/L in almeno due determinazioni concordanti nell'aria alveolare espirata, effettuate (con etilometro rispondente a determinati requisiti e dotato di stampante per la prova documentale) ad un intervallo di tempo di 5 minuti.

La mancata emanazione del decreto del Ministero del lavoro e della previdenza sociale che individua le attività lavorative nei confronti delle quali applicare gli obblighi legislativi, genera una situazione di incertezza su quando effettuare i test. Per questo motivo il Servizio PSAL dell'ASL di Bergamo, ha proposto di mettere in atto uno specifico provvedimento di Disposizione (ai sensi dell'art. 10 del DPR 520/55) ad integrazione della normativa vigente. In particolare, l'azienda (tramite il medico competente) formula la richiesta di integrare il Programma di Sorveglianza Sanitaria con il dosaggio dell'alcole-

mia, indicando i motivi legati al rischio infortunistico della mansione ed al sospetto clinico nei confronti di uno o più lavoratori per cui ritiene opportuno eseguire questo esame; lo PSAL dispone quindi con uno specifico provvedimento per integrare la Sorveglianza Sanitaria degli addetti alla specifica mansione a rischio con il dosaggio dell'alcolemia. Il tutto con l'obbligo da parte dell'azienda di garantire un'attività di Formazione ed Informazione sulle patologie alcol correlate. In mancanza del decreto attuativo, appare comunque ragionevole l'invio del

soggetto con sintomi di intossicazione acuta alle strutture pubbliche di Pronto soccorso sia ai fini terapeutici che medico legali (Cassina et al, 2002).

In realtà le difficoltà applicative dei test per la verifica e lo screening dell'abuso alcolico non derivano solo da impedimenti normativi ma anche da problemi etici circa la loro effettiva utilità (Hanson, 1993). Infatti, secondo alcuni autori il loro impiego ha un effetto deterrente, aumenta la sicurezza e riduce i costi legati ad assenteismo e alla minor produttività, secondo altri, viceversa, essi talora risultano incapaci di dimostrare le alterate capacità del soggetto e possono rappresentare una violazione della privacy o essere visti come una forma di controllo, possibile umiliazione e discriminazione. Uno studio dell'Istituto di Medicina americano, afferma che allo stato attuale l'evidenza dell'efficacia di tali test (effettuati in ambiente di lavoro) nel ridurre l'abuso di sostanze è debole ed inconclusiva (Institute of Medicine, 1994). Controversa è pure l'efficacia dei programmi di screening nella riduzione degli infortuni (Kraus, 2001).

In un recente studio è stato dimostrato che l'accettazione dei test per le sostanze d'abuso da parte dei lavo-

ratori, è maggiore in coloro che hanno esperito la collaborazione con colleghi con problemi di abuso alcolico, ed in coloro che hanno consapevolezza delle possibili interazione dell'alcol con i tossici presenti in ambiente lavorativo, con il 65% dei soggetti favorevole ai test pre-assunzione, l'81% ai test per ragionevole sospetto o causa probabile e solo il 49% per i test random (Howland et al, 1996).

11. Conclusioni

L'eccessivo consumo di bevande alcoliche, abitudine peraltro diffusa nel mondo occidentale può interferire con il normale svolgimento dell'attività lavorativa. Esso può:

- ridurre il livello di attenzione del lavoratore, aumentando la probabilità che si verifichi un infortunio;
- interagire con i tossici industriali, aumentandone la tossicità e/o alterando i parametri del monitoraggio biologico
- rappresentare un fattore di confondimento a livello individuale per la diagnosi di patologie professionali e a livello collettivo nella ricerca epidemiologica.

Le problematiche che il medico competente può trovarsi ad affrontare in modo consapevole sono conseguentemente molteplici. In particolare, il medico competente dovrà:

- sapere diagnosticare un problema alcol-correlato,
- gestire l'idoneità lavorativa di soggetti con problemi alcol-correlati,
- facilitare il recupero di soggetti con problemi alcol-correlati attraverso la partecipazione a programmi riabilitativi,
- promuovere programmi di educazione sanitaria volti a favorire la prevenzione delle problematiche alcol-correlate, formando ed informando i lavoratori sui rischi derivanti dall'alterazione del loro stato psicofisico conseguente all'assunzione di bevande alcoliche.

Inoltre, la più recente normativa affida proprio al medico competente la possibilità di effettuare controlli alcolimetrici nei luoghi di lavoro non fornendogli tuttavia alcun orientamento in merito a quando, su quale matrice, con quale metodo e con quali valori limite effettuare tali controlli. Appare evidente che tutte queste problematiche per poter essere affrontate con perizia e competenza richiedono *in primis* che il Medico Competente acquisisca una adeguata formazione in merito alle patologie alcol-correlate. Secondariamente appare opportuno che il Medico Competente stabilisca un rapporto costruttivo con le figure aziendali preposte alla gestione della sicurezza nei luoghi di lavoro, con gli specialisti dei Servizi territoriali per le Tossicodipendenze e per l'Inserimento lavorativo e con i medici delle Aziende Sanitarie Locali per una adeguata gestione dei singoli casi. Infine un aiuto potrebbe derivare da un approfondimento della tematica da parte delle Società Scientifiche Italiane, soprattutto in merito all'utilità/eticità dei controlli alcolimetrici, infatti la maggior parte della letteratura attualmente disponibile come già ricordato deriva da studi americani e nord europei.

Bibliografia

Introduzione

Ceccanti M, Patussi V. Consensus Conference sull'alcol. Borgo San Felice: Scientific Press, 1995.

DSM IV. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano, Masson: 2001.

Malka R, Fouquet P, Vachonfrance G. Alcologia. Milano: Masson 1986
Organizzazione Mondiale della Sanità. ICD-10. Decima revisione della classificazione internazionale delle sindromi e dei disturbi psichici e comportamentali. Milano: Masson, 1992.

Tossicocinetica

Gagliano-Candela R. Alcool. In: Tossicologia forense in schemi, tabelle e testo. Giuffrè Editore, 2001; cap IV, pg 123-133.

Tossicodinamica

Gobbato F. Medicina del Lavoro. Ed Masson, Milano, 2002. Capitolo 6, pg 122-124.

Goldstein DB, Chin JH, Lyon, RC. Ethanol disordering of spin-labeled mouse brain membranes: correlation with genetically determined ethanol sensitivity of mice. Proc Natl Acad Sci USA, 1982; 79: 4231-3.

International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs. Alcohol drinking. Vol 44; IARC, Lyon, France, 1988.

Simonin C. Medicine legale judiciaire 1955.

Ticku MK. Behavioral and functional studies indicate a role for GABAergic transmission in the actions of ethanol. Alcohol Alcohol, 1987; suppl 1: 657-62.

Condizioni lavorative che favoriscono l'abuso alcolico

Amark C. A study in alcoholism. Acta Psychiatr Scand, 1970; 70: 237-243.

Casswell S, Gordon A. Drinking and occupational status in New Zealand men. J Stud Alcohol, 1984; 45: 144-148.

Casper R. Drinking as conformity: a critique of sociological literature on occupational differences in drinking. J Stud Alcohol 1979; 40: 868-891

Fillmore K, Caetano R. Epidemiology of alcohol abuse and alcoholism in occupations. In: Occupational alcoholism: a review of research issues. Washington (DC): US Government Printing Office, 1982. DHHS publication (ADM), NIAAA research monograph 8, 1982.

Hardfore TC, Brooks SD. Cirrhoses mortality and occupation. J Stud Alcohol, 1992; 53: 463-8.

Head J, Stansfeld SA, Siegrist J. The psychosocial work environment and alcohol dependence: a prospective study. Occup Environ Med, 2004; 61: 219-224.

Hemmingsson T, Lundberg I, Romelsjo A, Alferdsson L. Alcoholism in social classes and occupations in Sweden. Int J Epidemiol, 1997; 26: 584-591.

Hemmingsson T, Ringback Weitoft G. Alcohol related hospital utilization and mortality in different occupations in Sweden in 1991-1995. Scand J Work Environ Health, 2001; 27: 412-419.

Hitz D. Drunken sailors and others: drinking problems in specific occupations. Q J Stud Alcohol, 1973; 34: 496-505.

Leigh JP, Jiang WY. Liver cirrhoses deaths within occupations and industries in the California occupational mortality study. Addiction, 1993; 84: 767-79.

Mandell W, Eaton WW, Anthony JC, Garrison R. Alcoholism and occupations: a review analysis of 104 occupations. Alcohol Clin Exp Res, 1992; 16: 734-46.

Martin JK, Roman PM, Blum TC. Job stress, drinking networks and social support at work: a comprehensive model of employees problem drinking behaviors. Social Q 1996; 37: 579-99.

Olkinuora M. Alcoholism and occupation. Scand J Work Environ Health, 1984; 10: 11-5.

Parker DA, Hardford TC. The epidemiology of alcohol consumption and dependence across occupations in the United States. Alcohol Health Res W 1992; 16: 97-105.

Plant MA. Alcoholism and occupations: a review. Br J Addict, 1977; 72: 3309-316.

Smith G, Cook CCH. Alcohol and drug misuse. In RAF Cox, FC Edwards, K Palmer: Fitness for work. The medical aspects. Oxford University press, 2000; Cap 25: 480-493.

Effetti dell'alcol sul lavoro

- de Bernardo MA. What every employee should know about alcohol abuse: answer to 25 good questions. Washington, DC, Institute of Drug-free workplace, 2001.
- Godard J: Alcohol and occupation. In: Hore B, Plant M eds. *Alcohol problems in Employment*. London: Croom Helm, 1981: 105-117.
- Noventa A. Problemi lavorativi alcol-correlati: definizioni, epidemiologia, riabilitazione. Relazione presentata al Convegno "Le Idoneità difficili", Abano Terme, novembre 2002.

Alcol e infortuni

- Alleyne BC, Stuart P, Copes R. Alcohol and other drug use in occupational fatalities. *J Occup Med*, 1991; 33: 496-500.
- Baker SP, Samkoff JS, Fisher RS, Van Buren MS. Fatal occupational injuries. *JAMA*, 1982; 248: 692-697.
- Chagas Silva M, Gaunekar G, Patel V, Kukalekar DS, Fernandes J. The prevalence and correlates of hazardous drinking in industrial workers: a study from Goa, India. *Alcohol Alcohol*, 2003; 38: 79-83.
- Copeland AR. Sudden Death in the alcoholic. *Forensic Sci Int*, 1985; 29: 159-169.
- Currie D, Hashemi K, Fothergill J, Findlay A, Harris A, Hindmarch I. The use of anti-depressant and benzodiazepines in the perpetrators and victims of accidents. *Occup Med*, 1995; 45: 323-325.
- Dawson D. Heavy drinking and the risk of occupational injury. *Accid Anal and Prev*, 1994; 26: 655-665.
- Gordis E. Accessible and affordable health care for alcoholism and related problems: strategy for costs containment. *J Stud Alcohol*, 1987; 48: 579-585.
- Gutierrez Fisac JL, Regidor E, Ronda E. Occupational accidents and alcohol consumption in Spain. *Int J Epidemiol*, 1992; 21: 1114-1120.
- Jones JE, Armstrong CW, Woolard CD, Miller GB Jr. Fatal occupational electrical injuries in Virginia. *J Occup Med*, 1991; 33: 57-63.
- Lewis RJ, Cooper SP. Alcohol, other drugs and fatal work injuries. *J Occup Med*, 1989; 31: 23-228.
- Lings S, Jensen J, Christensen S, Moller JT. Occupational accidents and alcohol. *Int Arch Occ Environ Health*, 1984; 53: 321-329.
- Lyman S, McGwin G Jr, Enochs R, Roseman JM. History of agricultural injury among farmers in Alabama and Mississippi: prevalence, characteristics and associated factors. *Am J Ind Med*, 1999; 35: 499-510.
- Mandell W, Eaton WW, Anthony JC, Garrison R. Alcoholism and occupations: a review analysis of 104 occupations. *Alcohol Clin Exp Res*, 1992; 16: 734-46.
- Patussi V, Sarto F, Bacciconi M, DeVogli R, Madera P. Riflessioni sulla legge quadro in materia di alcol e di problemi alcol correlati. Relazione presentata al XVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Alcologia (Roma 2001) e pubblicata sugli atti dello stesso, nella rivista Alcologia.
- Pollack ES, Franklin GM, Fulton-Kehoe D, Chowdrury R. Risk of job-related injury among construction laborers with a diagnosis of substance abuse. *JOEM*, 1998; 40: 573-577.
- Stallones L, Kraus JF. The occurrence and epidemiologic features of alcohol-related injuries. *Addiction*, 1993; 88: 945-951.
- Stockwell T, McLeod R, Stevens M, Phillips M, Webb M, Jelinek G. Alcohol consumption, setting, gender and activity as predictors of injury: a population-based case-control study. *J Stud Alcohol*, 2002; 63: 372-379.
- Veazie MA, Smith GS. Heavy drinking, alcohol dependence, and injuries at work among young workers in the United States labor force. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000; 24: 1811-19.
- Webb GR, Redman S, Hennrikus DJ, Kelman R, Gibberd RW, Sanson-Fisher RW. The relationship between High-Risk and Problem drinking and the occurrence of work injuries and related absences. *J Stud Alcohol*, 1994; 55: 443-446.
- Zhou C, Roseman JM. Agricultural injuries among a population-based sample of farm operators in Alabama. *Am J Ind Med*, 1994; 25: 385-402.
- Zwerling C, Sprince NL, Fallace RB, Davis CS, Whitten PS, Heering SG. Alcohol and occupational injuries among older workers. *Accid Anal Prev*, 1996; 28: 371-6.

Interazioni fra alcol e fattori di rischio lavorativo

- Alessio L, Ferioli A, Apostoli P. Interferenze esercitate da fattori occupazionali e non occupazionali sui livelli degli indicatori biologici di

esposizione a solventi. Atti del 52° congresso di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Mondazzi editore, 1989; 83-90.

- Imbriani M, Di Nuci A. Effetti delle interazioni fra etanolo e solventi. Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina riabilitativa. Ed La Goliardica Pavese, 1991.

- Sato A. The effect of environmental factors on the pharmacokinetic behaviour of organic solvent vapours. *Annals of Occupational Hygiene*, 1991; 35: 525-541.

Interazioni tossicocinetiche fra alcol e solventi

- Alexander CB, McBry AJ, Hudson RP. Isopropanol and isopropanol deaths-ten years experience. *J Forens Sci* 1982; 27: 541-548.
- Baelum J, Molhave L, Hansen ST, Dossing M. Hepatic metabolism of toluene after gastrointestinal uptake in humans. *Scand J Work Environ Health*, 1993; 19: 55-62.
- Berde M, Droz PO, Boillat MA, Guillemin M. Effect of alcohol on the kinetics of styrene and its metabolites in volunteers and in workers. *Appl Ind Hyg*, 1986; 1: 25-28.
- Chivers CP. Disulfiram effects from inhalation of dimethylformamide [letter]. *Lancet*, 1978; 1: 331.
- Crippa M, Carta A. Interferenze di fattori occupazionali e voluttuari sui livelli degli indicatori biologici. In Alessio L, Bertazzi PA, Forni A, Gallos G, Imbriani M: Il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a tossici industriali. Maugeri Foundation Books, Vol 1, 2000; Pavia.
- Djuric D. Some aspects of antabuse, carbon disulfide and ethyl alcohol metabolism. *Arch Hig Rada*, 1971; 22: 171-177.
- Freundt KJ, Lieberwirth K, Netz H, Pohlmann E. Blood acetaldehyde in alcoholized rats and humans during inhalation of carbon disulphide vapor. *Int Arch Occup Environ Health*, 1976; 37: 35-46.
- Hills BW, Venable HL. The interaction of ethylalcohol and industrial chemicals. *Am J Ind Med*, 1982; 3 (3): 321-333.
- Goedde HW, Agarwal DP. Pharmacogenetics of aldehyde dehydrogenase (ALDH). *Pharmac Ther*, 1990; 45: 345-371.
- Imbriani M e Di Nucci A. Quaderni di medicina del lavoro e Medicina riabilitativa, Pavia 1991
- Koppel C, Lanz HJ, Ibe K. Acute trichloroethylene poisoning with additional ingestion of ethanol-concentrations of trichloroethylene and its metabolites during hyperventilation in therapy. *Intensive Care Med*, 1988; 14: 74-76.
- Koop DR, Tierney DJ. Multiple mechanisms in the regulation of ethanol-inducible cytochrome P450IIIE1. *Bioessay*, 1990; 12(9): 429-35.
- Lacouture PG, Wason S, Abrams A, Lovejoy FH. Acute isopropyl alcohol intoxication: diagnosis and management. *Am J Med* 1983; 75: 680-686.
- Liira J, Riihimaki V, Engstrom K. Effects of ethanol on the kinetics of methyl ethylketone in man. *Br J Ind Med*, 1990; 47: 324-330.
- Lyle WH, Spence TWM, McKinnerley WM, Duckers K. Dimethylformamide and alcohol intolerance. *Br J Ind Med*, 1979; 36: 63-66.
- Muller G, Spasskowski M, Henschler D. Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch Toxicol*, 1975; 33: 173-189.
- Mutti A. Interazioni tra solventi e tra etanolo e solventi: dati tossicologici in animali. Effetti della interazione tra etanolo e solventi. M Imbriani, A Di Nucci (eds), Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina riabilitativa. La Goliardica Pavese, 1991.
- Novak RF, Woodcroft KJ. The alcohol-inducible form of cytochrome P450 (CYP2E1): role in toxicology and regulation of expression. *Arch Pharm Res*, 2000; 23: 267-82.
- Peachey JE, Seliers EM. The disulfiram and calcium carbamida acetaldehyde-mediated ethanol, reactions. *Pharmac Ther*, 1981; 15: 89-97.
- Rayney JM. Disulfiram toxicity and carbon disulfide toxicity. *Am J Psychiatry*, 1977; 134: 371-378.
- Reinl W, Urban HJ. Erkrankungen durch Dimethylformamid. *Int Arch Gewerbehyg* 1965; 21: 333-346.
- Riihimaki V, Laine A, Savolainen K, Sippel H. Acute solvent-ethanol interactions with special reference to xylene. *Scand J Work Environ Health*, 1982; 8: 77-79.
- Riihimaki V, Savolainen K, Pfaffli P, Pekari K, Sipperl HW, Laine A. Metabolic interaction between m-xilene and ethanol. *Arch toxicol*, 1982; 49: 2253-263.
- Sato A, Nakajima T, Koyama Y. Dose related effects of a single dose of ethanol on the metabolism in rat liver of aromatic and chlorinated hydrocarbons. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1981; 60: 8-15.

- Sato A, Nakajima T. Pharmacokinetics of organic solvent vapours in relation to their toxicity. *Scand J Work Environ Health*, 1987; 13: 81-93.
- Sato A. The effect of environmental factors on the pharmacokinetic behaviour of organic solvent vapours. *Annals of Occupational Hygiene*, 1991; 35: 525-541.
- Sato, Ethanol-Solvents Interactions in Humans. Effetti della interazione tra etanolo e solventi. M Imbriani, A Di Nucci (eds), Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina riabilitativa. La Goliardica Pavese, 1991.
- Sauter AM, Boss D, VonWartburg JP. Reevaluation of the disulfiram-alcohol reaction in man. *J Stud Alc*, 1977; 38: 1680-1695.
- Soucek B. Schwefelkohlenstoff und Antabus. *Pracov lek* 1957; 9: 21-22.
- Stewart RD, Hake CL, Peterson JE. "Degreasers' flush": dermal response to trichloroethylene and ethanol. *Arch Environ Health*, 1974; 29: 1-5.
- Tardif R, Sato A, Lapare S, Brodeur J. Ethanol induced modification of m-xilene toxicokinetics in humans. *Occup Environ Med*, 1994; 51: 187-191.
- Tolot F, Droin M, Genevois M. Intoxication par la dimethylfotmamide. *Arch malad profess*, 1958; 19: 602-606.
- Waldron HA, Cherry N, Johnston JD. The effects of ethanol on blood toluene concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*, 1983; 51: 365-369.
- Wallen M, Naslund PH, Byfalt Nordqvist M. The effects of ethanol on the kinetics of toluene in man. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1984; 76: 414-419.
- Wilson HK, Robertson SM, Waldrom HA, Gompertz D. Effects of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour. *Br J Ind Med*, 1983; 40: 75-80.

Interazioni tossicocinetiche fra alcol e metalli

- Aschner M, Aschner JL. Mercury neurotoxicity: mechanism of blood-brain barrier transport. *Neurosci Biobehav Rev*, 1990; 14: 169-176.
- Berode M, Wietlisbach V, Rickenbach M, Guillemin MP. Lifestyle and environmental factors as determinants of blood lead levels in a Swiss population. *Environ Res*, 1991; 55: 1-17.
- Clarkson TW, Hursh JB, Sager PR, Syversen TLM. Mercury. Biological monitoring of toxic metals. In Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR. (Eds 1988). Plenum Press New York and London, 199-246.
- Elinder CG, Gerhardsson L, Oberdoester G. Biological monitoring of toxic metals-Overview. Biological monitoring of toxic metals. Clarkson W, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR. (Eds 1988). Plenum Press New York and London, 1-72.
- Hursch JB, Greenwood MR, Clarkson TW, Allen J, Demuth S. The effect of ethanol on the fate of mercury vapor inhaled by man. *J Pharmacol Exp Ther*, 1980; 214: 520-527.
- Maranelli GI, Apostoli P, Ferrari P. Influence of smoking, alcohol, and dietary habitus on blood PB and CD Levels. *Bull Environ Contam Toxicol*, 1990; 45: 804-810.
- Morisi G, Giampaoli S, Chiodo F, Menditto A. Evaluation of environmental lead exposure in Latium: 2d DPR 496/82 campaign, Ann Ist Super Sanit, 1998; 34: 91-6.
- Muldoon SB, Cauley JA, Kuller LH, Scott J, Rohay J. Lifestyle and sociodemographic factors as determinants of blood lead levels in elderly women, 1994; *Am J Epidemiol* 139, 599-608.
- Nielsen-Kudsk F. The influence of ethyl alcohol on the absorption of mercury vapor from the lungs in man. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1965; 23: 263-274.
- Ogata M, Maguro T. Effect of enzyme deficiency on biological exposure monitoring: a genetic toxicological study of acatalasemia. Biological monitoring of exposure to industrial chemicals. Fiserova-Bergerova V, Ogata M (eds), 1990, ACGIH, Cincinnati, pp 175-181.
- Porru S, Donato F, Apostoli P, Coniglio L, Duca P, Alessio L. The utility of health education among lead workers: the experience of one program Am J Ind Med 1993; 23, 473-481.
- Probst Hensch N, Braun-Fahrlaender C, Bodenmann A, Ackermann Liebrich U. Alcohol consumption and other lifestyle factors: avoidable sources of excess lead exposure, *Soz Praventivmed* 1993; 38, 43-50.
- Schuhmacher M, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Variability of blood lead levels in a urban population in relation to drinking and smoking habits, 1993; *Sci Total Environ* 138, 23-29.

Interferenze tossicodinamiche fra alcol e solventi

- Allis JW, Brown BL, Simmons JE, Hatch GE, McDonald A, House DE. Methanol potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity: the central role of cytochrome P450. *Toxicology*, 1996; 112: 131-140.
- ASTDR. Agency for Toxic substance and Disease Registry. Toxicological Profile for Benzene (update). U. S. Department of Health and Human Service, 1997.
- Baarson KA, Snyder CA, Green JD, Sellakumar A, Goldstein BD, Albert RE. The hematotoxic effects of inhaled benzene on peripheral blood, bone marrow and spleen cells are increased by ingested ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1982; 64: 393-404.
- Balmer MF, Smith FA, Leach LJ, Yuile CL. Effects in the liver of methylene chloride inhaled alone and with ethyl alcohol. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1976; 37: 345-352.
- Bosma A, Brouwer A, Seifert WF, Knook DL. Synergism between ethanol and carbontetrachloride in the generation of liver fibrosis. *J Pathol*, 1988; 156, 15-21.
- Cherry N, Johnston JD, Venables H, Waldron HA, Buck L, Mackay CJ. The effects of toluene and alcohol on psicomotor performance: Ergonomics, 1983; 26: 1081-1087.
- Cornish HH, Adefuin J. Potentiation of Carbon tetrachloride toxicity by aliphatic alcohols. *Arch Environ Health*, 1967; 14: 447-449.
- Cornish HH, Adefuin J. Ethanol potentiation of halogenated aliphatic solvent toxicity. *Am Ind Hyg Assoc*, 1966; 27: 57-61.
- Cornish HH, Barth ML, Ling BV. Influence of aliphatic alcohols on the hepatic response to halogenated olefins. *Environ Health Perspect*, 1977; 21: 149-152.
- Ferguson RK, Vernon RJ. Trichloroethylene in Combination with CNS drugs. *Arch Environ Health*, 1970; 20: 462-467.
- Guild WR, Young JV, Merrill JP. Anuria due to carbon tetrachloride intoxication. *Ann Intern Med*, 1958; 48: 1221-1227.
- Hake CL, Stewart RD. Human exposure to tetrachloroethylene: inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect*, 1977; 21: 231-238.
- Jennings RB. Fatal fulminant acute carbon tetrachloride poisoning. *Arch Patol*, 1955; 59: 269-284.
- Klassen CD, Plaa GL. Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1966; 9: 139-151.
- Klassen CD, Plaa GL. Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1967; 10: 119-131.
- Lieber CS, Lasker JM, Alderman J, Leo MA. The microsomal ethanol oxidizing system and its interaction with other drugs, carcinogens and vitamins. *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 492: 11-24.
- Manno M, Rezzadore M, Grossi M, Sbrana C. Potentiation of occupational carbon tetrachloride toxicity by ethanol abuse. *Hum Exp Toxicol*, 1996; 15: 294-300.
- Muller G, Spasskowski M, Henschler D. Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch Toxicol*, 1975; 33: 173-189.
- Mutti A. Interazioni tra solventi e tra etanolo e solventi: dati tossicologici in animali. Effetti della interazione tra etanolo e solventi. M Imbriani, A Di Nucci (eds), Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina riabilitativa. La Goliardica Pavese, 1991.
- Nakajima T, Okino T, Okuyama S, Kaneto T, Yonekura I, Sato A. Ethanol-induced enhancement of trichloroethylene metabolism and hepatotoxicity: difference from the effect of phenobarbital. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1988; 94: 227-237.
- Nakajima T, Okuyama S, Yonekura I, Sato A. Effects of ethanol and phenobarbital administration on the metabolism and toxicity of benzene. *Chem Biol Interactions*, 1985; 55: 23-38.
- New PS, Lubash GD, Scherr L, Rubin AL. Acute renal failure associated with carbon tetrachloride intoxication. *JAMA*, 1962; 181: 903-906.
- Ray SD, Mehendale HM. Potentiation of CCl₄ and CHCl₃ hepatotoxicity and lethality by various alcohols. *Fundam Appl Toxicol*, 1990; 15: 429-440.
- Sato, Ethanol-Solvents Interactions in Humans. Effetti della interazione tra etanolo e solventi. M Imbriani, A Di Nucci (eds), Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina riabilitativa. La Goliardica Pavese, 1991.
- Savolainen K, Riihimaki V, Vaheri E, Linnoila M. Effects of xilene and alcohol on vestibular and visual function in man. *Scand J Work, Environ Health*, 1980; 6: 94-103.

- Savolainen K. Combined effects of xilene and alcohol on the Central nervous system. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1980; 46: 366-372.
- Sharkawi M, Granvil C, Faci A, Plaa GL. Pharmacodynamic and metabolic interactions between ethanol and two industrial solvents (methyl n-butyl ketone and methyl isobutyl ketone) and the principal metabolite in mice. *Toxicology*, 1994; 94: 187-195.
- Stewart RD, Hake CL, Wu A, Kalbfleis J, Newton PE, Marlow SK, Vućević-Salama M. Effects of Perchloroethylene/drug interaction on behavior and neurological function. HEW Publication, Washington, DC 1977, USDEHW (NIOSH), Publications no 77-191.
- Sturbelt O, Obermeier F, Sieger CP, Volpel M. Increased carbon tetrachloride hepatotoxicity after low-level ethanol consumption. *Toxicology*, 1978; 10: 261-270.
- Windemuller FB, Ettema JH. Effects of combined exposure to trichloroethylene and alcohol on mental capacity. *Int Arch Occup Environ Health*, 1978; 77-85.

Interazioni tossicodinamiche fra alcol e metalli

- Bouchard M, Mergler D, Baldwin M, Sassine MP, Bowler R, MacGibbon B. Blood manganese and alcohol consumption interact on mood states among manganese alloy production workers. *Neurotoxicology*, 2003; 24: 641-647.
- Krasner N, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Depression of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in alcoholics. *Clin Sci Molecular Med*, 1974; 46: 415-418.
- Penalver R. Manganese poisoning: the 1954 Ramazzini oration. *Ind Med Surg*, 1955; 1: 1-7.
- Sassine MP, Mergler D, Bowler RM, Hudnell K. Manganese accentuates adverse mental health effects associated with alcohol use disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 909-921.
- Secchi GC, Alessio L. Behaviour of erythrocyte ALA-Dehydratase (ALAD) activity according to sex and age in subjects not occupationally exposed to lead. *Med Lav*, 1974; 65: 293-296.
- Secchi GC, Alessio L. Laboratory results of some biological measures in workers exposed to lead. *Arch Environ Health*, 1974; 29: 3351-354.

Interazioni tossicodinamiche fra alcol e fattori di rischio fisici

- Itoh A, Nakashima T, Arao H, Wakai K, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y. Smoking and drinking habits as risk factors for hearing loss in elderly: epidemiological study of subjects undergoing routine health checks in Aichi, Japan Public Health, 2001; 115: 192-6.
- Nakamura M, Aoki N, Nakashima T, Hoshino T, Yokoyama T, Morioka S, Kawamura T, Tanaka H, Hashimoto T, Ohno Y, Whetlock G. Smoking, alcohol sleep and risk of idiopathic sudden deafness: a case-control study using pooled controls. *J epidemiol*, 2001; 151: 227-236.
- Popek MM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, Tweed TS, Klein BE, Nondhal DM. Moderate alcohol consumption and hearing loss: a protective effect. *J Am Geriatr Soc*, 2000; 48: 1273-8.

Interferenze dell'Etanolo sui livelli degli indicatori biologici di esposizione

- Baeleum J. Human solvent exposure. Factors influencing the pharmacokinetics and acute toxicity. *Pharmacol Toxicol*, 1991; 68: 3-36.
- Berode M, Droz PO, Boillat MA, Guillemin M. Effect of alcohol on the kinetics of styrene and its metabolites in volunteers and in workers. *Appl Ind Hyg*, 1986; 1: 25-28.
- Cerny S, Mraz J, Flex J, Tichy M. Effect of ethanol on the urinary excretion of mandelic and phenylglyoxalic acids after human exposure to styrene. *Int Arch Occup Environ Health*, 1990; 62: 243-247.
- Droz PO. Pharmacokinetic modelling of styrene exposure. In "Esposizione a stirene" Capodoglio E, Manzo L, eds, Fondazione Clinica del Lavoro, IRCCS, 1990; pp 19-29.
- Eben A, Kimmerle G. Metabolism studies of N, N-dimethylformamide. III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *Int Arch Occup Environ Health*, 1976; 36: 243-265.
- Hake CL, Stewart RD. Human exposure to tetrachloroethylene: inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect*, 1977; 21: 231-238.
- Korn M, Wodarz R, Drysch K, Schoknecht W, Schmahl FW. Stereometabolism of styrene in man: gas chromatographic determination of phenylethyleneglycol enantiomers and phenylethanol isomers in the urine of occupationally-exposed persons. *Arch Toxicol*, 1985; 58: 110-114.
- Liira J, Riihimaki V, Engstrom K. Effects of ethanol on the kinetics of methyl ethylketone in man. *Br J Ind Med*, 1990; 47: 324-330.
- Mraz J. New finding in the metabolism of N, N-dimethylformamide: consequences for evaluation of occupational risk. *Sci Total Environ*, 1991; 101: 131-4.
- Muller G, Spasskowski M, Henschler D. Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch Toxicol*, 1975; 33: 173-189.
- Ogata M, Fiserova-Bergerova V, Droz PO. Biological monitoring VII. Occupational exposure to mixtures of Industrial Chemicals, ACGIH, 1994.
- Riihimaki V, Savolainen K, Pfaffli P, Pekari K, Sipper HW, Laine A. Metabolic interaction between m-xilene and ethanol. *Arch toxicol*, 1982; 49: 2253-263.
- Stewart RD, Hake CL, Wu A, Kalbfleis J, Newton PE, Marlow SK, Vućević-Salama M. Effects of Perchloroethylene/drug interaction on behavior and neurological function. HEW Publication, Washington, DC 1977, USDEHW (NIOSH), Publications no 77-191.
- Tardif R, Sato A, Lapare S, Brodeur J. Ethanol induced modification of m-xilene toxicokinetics in humans. *Occup Environ Med*, 1994; 51: 187-191.
- Waldron HA, Cherry N, Johnston JD. The effects of ethanol on blood toluene concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*, 1983; 51: 365-369.
- Wilson HK, Robertson SM, Waldrom HA, Gompertz D. Effect of ethanol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapors. *Br J Ind Med*, 1983; 40: 75-80.

Ruolo del medico competente

- Lambert SD. The role of the occupational physician in substance abuse. *Occup Med*, State of the art, 2002; 17: 1-12.

Valutazione di un problema alcol-correlato

- Bradley KA, Boyd-Wickizer J, Powell SH, Burman ML. Alcohol screening questionnaires in women. *JAMA*, 1998; 280: 166-171.
- Krasner N, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Depression of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in alcoholics. *Clin Sci Molecular Med*, 1974; 46: 415-18.
- Moore MR, Beattie AD, Thompson GG, Goldberg A. Depression of delta-aminolevulinic acid dehydratase activity by ethanol in man and rat. *Clin Sci*, 1971; 40: 81-88.
- Secchi GC, Alessio L. Behaviour of erythrocyte ALA-Dehydratase (ALAD) activity according to sex and age in subjects not occupationally exposed to lead. *Med Lav*, 1974; 65: 293-296.
- Sillanaukee P, Olsson U. Improved diagnostic Classification of alcohol abusers by combining carbohydrate-deficient transferring and γ -glutamyltransferase. *Clin Chem*, 2001; 47: 681-85.
- Torsten Arndt. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic abuse: a critical review of preanalysis and interpretation. *Clinical Chem*, 2001; 47: 13-27.

Formulazione del giudizio di Idoneità lavorativa

- Briatico-Vangosa G, Franco G, Fracchia F, Toffoletto F, Contadi D, Montagnani R, Zotta M. Tossicodipendenza e giudizio di idoneità alla mansione specifica. *Folia Med*, 1998; 69: 93-106.
- Cassina T, Verga A, Germagnoli L. Patologie difficili e lavoro: l'alcool. L'esperienza del medico competente. Relazione presentata al Convegno "Le idoneità difficili", Abano Terme, novembre 2002.
- International Commission on Occupational Health (ICOH): International Code of Ethics for Occupational Health professionals. *Med Lav*, 1993; 84: 337-352.

Partecipazione al programma di riabilitazione

- Hardwell TD, Steele P, French MT, Potter FJ, Rodman NF, Zarkin G. Aiding troubled employees: the prevalence, cost and characteristics of Employee Assistance Program in the United States. *Am J Public Health*, 1996; 86: 804-08.

Educazione sanitaria

- ILO. Management of alcohol and drug-related issues in the workplace. ILO Eds, Ginevra, 1996.
- Noventa A. Promozione della salute e luoghi di lavoro. Atti del Convegno: "Alcol e lavoro", Dalmine, 1995; pp 43-57.

- Porru S, Placidi D. Monitoraggio biologico ed educazione sanitaria. In Alessio L, Bertazzi PA, Forni A, Gallus G, Imbriani M: Il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a tossici industriali. Maugeri Foundation Books, Vol 1, 2000; Pavia. 2000.
- Vickery DM, Golaszewski D, Wright E, PePhee L. Life-style and organizational health insurance costs. J Occup Med, 1986; 28: 1165-1168.
- Walsh DC, Hingson RW. Where to refer employees for treatment of drinking problems. J Occup Med, 1985; 27: 745-752.
- Warner KE, Wickizer TM, Wolfe RA. Economic implication of workplace health promotion programs. J Occup Med, 1988; 30: 107-112.

Problematiche sollevate dalla normativa di riferimento

- ACOEM: Code of Ethical Conduct. Adopted October 25, 1993 by the Board of Directors of the American College of occupational and Environmental medicine. Updated October 21, 1997.
- Cardoni F, Romolo FS, Simonazzi S, Lopez A. Quali procedure per la determinazione dell'alcolemia negli ambienti di lavoro? Poster presentato al Convegno "Le idoneità difficili", Abano Terme, novembre 2002.
- Cassina T, Verga A, Germagnoli L. Patologie difficili e lavoro: l'alcool. L'esperienza del medico competente. Relazione presentata al Convegno "Le idoneità difficili", Abano Terme, novembre 2002.
- Clark HW, Johnson B. Legal issue facing physician: substance abuse in the workplace. Occup Med, State of the Art Review, 2002; 17: 119-133.
- De la Torre R, Segura J, de Zeeuw R, Williams J. Recommendations for the reliable detection of illecite drugs in urine in the European Union

with special attention to the workplace, Ann Clin Biochem, 1997; 34: 339-344.

Department of Health and Human Services: Medical Review officer manual-A guide to Evaluating Urine Drug Analysis, Revised. National Clearinghouse for Alcohol and other drug information (NCADI), 1997. www.health.org/workpl.htm.

Giusti G. Trattato di medicina legale e scienze affini, Volume 4, 1999.

Hanson M. Overview on drug and alcohol testing in the workplace. Bull Narc, 1993; 45: 3-44

Howland J, Mangione TW, Lee M, Bell N, Levine S. Employee attitudes toward work-site alcohol testing. JOEM, 1996; 38: 1041-46.

Institute of Medicine. Impact of drug-testing programs on productivity. In: Normand J, Lempert RO, O'Brien CP, eds. Under the influence? Drugs and the American work force. Washington, DC: National Academy Press; 1994: 215-232.

Kraus J. The effects of certain drug-testing programs on injury reduction in the workplace: an evidence-based review. Int J Occup Environ Health, 2001; 7: 103-8.

Palmi S. Stato di fatto sul decreto applicativo ex articolo 15 della legge quadro 125/2001 ed attività dell'ISPESL. Relazione presentata al Congresso "Le Idoneità difficili", Abano Terme, Novembre 2002.

Sustance Abuse and Mental Health Administration, mandatory guidelines for Federal workplace drug testing programs. Fed Regist, 1988; 53: 11970-11989.

Verstraete AG, Pierce A. Workplace drug testing in Europe. Forens Sci Int, 2001; 121: 2-6.