

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Salute della donna e del concepito:
prevenzione dei rischi ambientali e occupazionali**

A cura di
Alida Leonardi (a) e Giulia Scaravelli (b)

*a) Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
b) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute*

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

04/20

Istituto Superiore di Sanità

Salute della donna e del concepito: prevenzione dei rischi ambientali e occupazionali.

A cura di Alida Leonardi e Giulia Scaravelli

2004, iii, 89 p. Rapporti ISTISAN 04/20 (in italiano e inglese)

In questo rapporto vengono trattate problematiche di salute riproduttiva della donna affrontate con approcci diversi: quello biologico, che evidenzia la diversa risposta femminile all'azione di alcuni tossici; quello ergonomico, che esamina il diverso rapporto di genere rispetto alla stessa attività lavorativa; quello della salute mentale, con particolare riguardo alle problematiche correlate alle azioni di *mobbing* e alle normative vigenti in Italia. Vengono anche trattate le azioni di alcune sostanze tossiche sul prodotto del concepimento, in particolare l'esposizione ai pesticidi e a composti chimici, e viene considerata l'azione di alcuni inquinanti ambientali che possono agire sul sistema riproduttivo maschile del concepito.

Parole chiave: Salute riproduttiva, Rischio occupazionale, Esposizione ambientale, Effetto teratogeno, *Outcome*, Anomalie congenite

Istituto Superiore di Sanità

Woman and newborn health: occupational and environmental exposures prevention.

Edited by Alida Leonardi and Giulia Scaravelli

2004, iii, 89 p. Rapporti ISTISAN 04/20 (in Italian and English)

In this report issues relating women reproductive health are reviewed in different situations: from the biological approach, that shows the different female answer to toxics; from the ergonomic one, that indicates the gender approach to the same working activity; from the mental health aspect in particular related to mobbing situations and Italian laws. Moreover, the action of many toxics on embryo-foetal development is reported: exposure to pesticides, to chemical agents, and the specific action of maternal environmental exposures on embryo male reproductive system.

Key words: Reproductive health, Occupational risk, Environmental exposure, Teratogenic effect, Outcome, Congenital anomalies

Per informazioni su questo documento scrivere a: scaravelli@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2004

INDICE

Premessa	iii
Rischi ambientali e occupazionali per la salute della donna e del concepito: rassegna storica e problematiche emergenti <i>Irene Figà-Talamanca</i>	1
Differenze di genere nella speranza di vita in Italia <i>Susanna Conti, Maria Masocco, Giada Minelli, Virgilia Toccaceli, Monica Vichi</i>	9
Methods for ergonomics research in collaboration with women workers <i>Karen Messing</i>	16
Intossicazioni acute tra le donne e i bambini. Anni 1997-1999 <i>Franca Davanzo, Lorella Faraoni, Fabrizio Maria Sesana, Antonella Pirina, Michele Chiericozzi, Valeria Di Masi, Angelo Travaglia</i>	22
Lo stress sulla salute della donna: effetti e prevenzione <i>Silvana Salerno</i>	27
Fattori di rischio dell'aborto spontaneo <i>Angela Spinelli</i>	38
Surveillance systems for teratogenic effects of environmental and occupational exposures <i>Janine Goujard</i>	45
Exposure to pesticides and congenital malformations <i>Ana Maria García</i>	52
Esposizione a composti chimici: criteri per la valutazione del rischio embriotossico e teratogeno <i>Alberto Mantovani</i>	59
Inquinanti ambientali con attività simil-ormonali: effetti sul sistema riproduttivo maschile del concepito <i>Maria Elsa Traina, Elisabetta Urbani</i>	65
Tutela della donna in ambiente di lavoro <i>Antonella Ciani Passeri</i>	74
Aborto spontaneo e lavoro in serra: dati preliminari <i>Laura Settimi, Angela Spinelli, Laura Lauria, Irene Figà-Talamanca, Giuliano Angotzi, Lucia Bramanti, Aldo Fedi, Serena Donati, Alida Leonardi, Giuseppe Miceli, Pietro Maiozzi, Lucia Miligi, Nicoletta Pupp</i>	83

PREMESSA

Abbiamo ritenuto importante pubblicare i lavori presentati nel Seminario su “Salute della donna e del concepito: la prevenzione dei rischi ambientali e occupazionali”, tenuto presso l’Istituto Superiore di Sanità alla fine dell’anno 2000 anche a distanza di tempo, perché è una raccolta di lavori originali, eseguiti su donne italiane, che affronta l’argomento della prevenzione del rischio ambientale e occupazionale, e segna così un punto fermo su una tematica di grande attualità e rilevanza sociosanitaria.

Lo scopo principale di questa iniziativa è stato quello di fornire uno strumento – agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale, con particolare riferimento ai servizi di prevenzione – sui rischi che derivano dall’ambiente di vita e di lavoro per la donna e il bambino, nelle primissime fasi di vita.

La rilevanza di queste tematiche è data essenzialmente da una crescente esposizione delle donne ad agenti che possono avere effetti sulla salute riproduttiva e sulla salute in generale. Infatti, negli ultimi anni è aumentata, specie tra le donne in età riproduttiva, la partecipazione alla forza lavoro (ad esempio il tasso di attività tra le donne di 35 anni è passato dal 45% del 1981 al 65% del 1996). Inoltre, anche in ambiente domestico sono sempre più presenti fonti di rischio di varia natura.

Già dal Piano Sanitario Nazionale del 2000 e più dettagliatamente nel Progetto Obiettivo Materno-infantile si prevedeva, tra gli obiettivi da raggiungere, la prevenzione dei rischi di salute della donna in ambiente di lavoro. Nel Progetto era scritto che:

nell’ambito della promozione della tutela della salute della donna in ambiente lavorativo, l’organizzazione dipartimentale dell’area materno-infantile deve coordinarsi e collaborare strettamente con il Dipartimento della Prevenzione nella realizzazione di programmi specifici, in particolare per quanto riguarda la salute riproduttiva. Inoltre, la consapevolezza dei rischi connessi all’attività lavorativa, domestica e non, deve essere patrimonio di tutte le Unità Operative dell’organizzazione dipartimentale e deve essere tenuto costantemente presente in ogni tipo di intervento che riguardi la donna.

Nell’ambito del citato seminario esperti provenienti da vari Paesi presentarono importanti risultati di studi relativi ai rischi ambientali e occupazionali che possono servire a fornire elementi conoscitivi per la messa a punto di interventi preventivi.

RISCHI AMBIENTALI E OCCUPAZIONALI PER LA SALUTE DELLA DONNA E DEL CONCEPITO: RASSEGNA STORICA E PROBLEMATICHE EMERGENTI

Irene Figà-Talamanca

*Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo, Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali,
Università "La Sapienza", Roma*

In questa presentazione di apertura, verranno trattati quattro argomenti che rilevanti per il tema delle problematiche attuali ed emergenti nella salute della donna nei confronti dell'ambiente e del lavoro:

Il primo argomento concerne la partecipazione della donna al mondo del lavoro in Italia e le tendenze presenti e future del fenomeno.

Il secondo affronta le ragioni per le quali è necessario focalizzare la donna in rapporto ai rischi lavorativi e ambientali, documentando la sua specificità nei confronti di molti rischi e sottolineando la necessità di ulteriori analisi e approfondimenti.

Il terzo argomento, che consegue dal secondo, è una breve rassegna degli effetti che le esposizioni ambientali e lavorative hanno sulla salute delle donne.

Infine, constatato lo stato delle conoscenze e delle lacune, verranno riassunti i problemi emergenti nella ricerca e nella prevenzione dei rischi lavorativi e ambientali per le donne.

Ovviamente, molte delle conoscenze provengono da studi internazionali, e molte esperienze di altri Paesi forniscono preziosi spunti e temi di discussione, per futuri programmi e interventi di prevenzione. Bisogna però precisare che questa relazione affronta i problemi delle donne in un Paese economicamente e socialmente sviluppato qual è l'Italia.

Siamo tutti consapevoli che questi problemi non sono minimamente paragonabili con le drammatiche condizioni di ingiustizia sociale e violazione dei diritti umani che patiscono le donne negli altri Paesi del mondo dove vive la grande maggioranza dell'umanità.

Questo ultimo tema, che costituisce una "emergenza" sanitaria al livello mondiale, merita tutta la attenzione del mondo scientifico e dell'opinione pubblica e deve essere considerato prioritario per chi si occupa della salute e dei diritti umani al livello internazionale.

Lavoro femminile in Italia

Il lavoro femminile non è un fatto nuovo in Italia. Dopo un notevole calo in seguito alla riduzione nella manodopera agricola e all'urbanizzazione nel periodo post-bellico, le donne hanno ripreso ampiamente a lavorare. Negli ultimi venti anni, mentre i tassi di occupazione maschile si sono stabilizzati intorno al 54-60%, quello delle donne è in continuo aumento. Le lavoratrici sono ogni anno più numerose. Nel 1998 erano circa 7,5 milioni, cioè il 30% della forza lavoro italiana.

Paradossalmente, mentre cresce l'occupazione femminile, cresce anche la richiesta inappagata di lavoro da parte delle donne. Nel 1998 il tasso di disoccupazione tra donne (16,3%), era quasi due volte quello degli uomini (9,1%). Il problema della disoccupazione delle donne è particolarmente grave nel sud dove nel gruppo di età tra i 15-29 anni, il 56,9% delle

donne (contro il 40% degli uomini) si dichiarano disoccupate. La disparità nei due sessi nel rischio di disoccupazione è comunque più forte nel Nord.

La donna di qualsiasi età ha un rischio di disoccupazione tre volte più alto dell'uomo (1). In confronto agli altri paesi industrializzati, europei ed extraeuropei, il tasso di occupazione femminile è più basso in Italia (43% in Italia contro il 59% negli Stati Uniti, 50% in Giappone, 48% in Francia e Germania).

Attualmente, a livello mondiale si osserva una continua espansione del lavoro femminile, anche se spesso questo è in buona parte sommerso. Quindi, la forte richiesta di lavoro delle donne da una parte, e l'espansione del mercato dall'altra, creano le condizioni per una ulteriore espansione del lavoro femminile nel futuro anche in Italia.

La salute delle donne in rapporto all'ambiente e al lavoro

Da un esame superficiale degli indicatori sanitari, sembrerebbe che le donne sono avvantaggiate rispetto agli uomini: soffrono meno di malattie cardiovascolari, di tumori, di incidenti e infortuni, e hanno un vantaggio di sopravvivenza media di circa otto anni. Tuttavia, le donne non presentano vantaggi dal punto di vista degli altri indicatori di sviluppo sociale, anche se nei Paesi occidentali, dove esse hanno acquistato un certo livello di equità nello sviluppo sociale e nei diritti del lavoro, permangono tuttora molte disparità e discriminazioni.

Dal punto di vista biologico, con l'eccezione dell'apparato riproduttivo, le differenze di genere nel rapporto tra salute e ambiente di lavoro sono attribuibili in parte alle diverse dimensioni e volume (peso, superficie del corpo e percentuale di acqua) fra le donne e gli uomini, e quindi alle differenze nel metabolismo e nella farmacocinetica dei tossici.

Alcune ricerche hanno per esempio evidenziato differenze di genere nella risposta biologica a tossici sia al livello umano sia in animali di laboratorio. Il benzene, il piombo e il tricloroetilene, per esempio, sono più dannosi per le donne, mentre il rischio cancerogeno da aflatoxine è più elevato per gli uomini (2). Il modello tossicologico standard, infatti, basato sul lavoratore "tipo" (maschio con peso medio di 70 kg), non sempre descrive adeguatamente la funzione respiratoria, l'assorbimento, la distribuzione, la metabolizzazione e la secrezione dei tossici ambientali per le donne. La differenza nella percentuale di tessuto adiposo per esempio (maggiore per le donne), può determinare una maggiore detenzione di sostanze lipofile come il DDT, i PCB e la diossina. Anche il livello di estrogeni circolanti può ridurre la capacità detossificante di enzimi quali il CY450, determinando un maggior danno da tossici come il benzene e l'etanolo (3).

Tuttavia, per la maggior parte, i rischi e i danni che caratterizzano il lavoro delle donne, tranne quelli a carico degli apparati e organi specifici, non sono dovuti a una maggiore o minore suscettibilità delle donne, ma piuttosto, alle forti differenze sia nella tipologia dei lavori ai quali le donne sono adibite, sia nella organizzazione sociale che attribuisce alle donne ruoli e compiti famigliari e lavorativi diversi da quelli maschili.

In primo luogo, le donne sono concentrate in alcuni settori lavorativi tradizionalmente femminili. Questi comprendono per esempio l'industria tessile, dell'abbigliamento e delle calzature, il settore alimentare, l'industria elettronica leggera, alcuni settori dell'artigianato (ceramiche, parrucchiere, tinto-lavanderie).

Nel terziario, dove lavorano la maggioranza delle donne, la concentrazione è nei servizi sanitari, nella scuola e nell'impiego pubblico e privato (Tabella 1).

Mentre non è possibile in questa sede esaminare in dettaglio i rischi lavorativi in ognuno di questi settori, nella tabella sono riportati i principali rischi: metalli e solventi nell'artigianato,

problemi posturali e microclimatici nel lavoro d'ufficio, una molteplicità di rischi nel comparto sanitario dove lavora un elevato numero di donne.

Tabella 1. Settori lavorativi con alta presenza femminile e principali rischi

Settori	Principali rischi
Artigianato	
Lavorazione della ceramica	Piombo e solventi Rischi ergonomici
Tintorie-lavanderie	Tricloroetilene Tetracloroetilene Rischio infettivo
Parrucchiere	Tinture Detergenti Posture
Lavoro in ufficio	Microclima Videoterminali
Sanità	Infezioni Gas anestetici Farmaci Disinfettanti Radiazioni ionizzanti e i non ionizzanti Stress psicofisico Rischi ergonomici
Lavoro domestico	Fatica fisica Rischi chimici Infortuni

Nel lavoro di assistenza e servizio che comprende, oltre la sanità, il lavoro domestico e la scuola, i rischi più sentiti dalle donne sono lo stress e la fatica mentale. Tutti questi rischi costituiscono particolare oggetto di studio e di attenzione in quella fase che caratterizza esclusivamente il ciclo di vita della donna: il periodo della gravidanza.

Questa fase sarà discussa in modo più approfondito successivamente. Non solo le donne sono concentrate in alcuni settori produttivi con rischi specifici ma, all'interno dello stesso settore, le donne tendono ad essere relegate alle mansioni meno specializzate e pagate, che spesso comportano maggiori disagi e rischi per la salute fisica e soprattutto mentale.

Tra i lavoratori autonomi, le donne sono concentrate nella categoria dei coadiuvanti, nella quale sono la maggioranza (55,4%) (Tabella 2).

Tabella 2. Percentuale di donne nel lavoro autonomo

Lavoro autonomo	% di presenza femminile
Imprenditori	19,6
Liberi professionisti	23,8
Lavoratori in proprio	24,4
Soci in cooperative	38,7
Coadiuvanti	55,4

Nel lavoro dipendente, solo 20 su 100 dirigenti sono donne, che sono invece la metà degli impiegati, e il 71,7 % dei lavoratori a domicilio Tabella 3.

Tabella 3. Percentuale di donne nel lavoro dipendente

Lavoro dipendente	% di presenza femminile
Dirigenti	20,1
Direttivi-Quadro	37,0
Impiegati o intermedi	50,0
Operai	30,3
Apprendisti	38,7
Lavoratori a domicilio	71,7

La casa, dove lavorano molte donne, non è un posto sicuro. È il luogo dove avviene la maggioranza degli infortuni e gli avvelenamenti accidentali (4). Il lavoro domestico è anche causa di patologie da sovraccarico biomeccanico (come la sindrome del tunnel carpale), che assumono oggi i primi posti nei disturbi di origine lavorativa. Di notevole interesse sono anche i disturbi e le malattie da inquinamento domestico (dovuto anche al fumo passivo), responsabile di malattie dermatologiche, allergiche e respiratorie.

Il fatto che le donne soffrono, a livello epidemiologico, di malattie diverse dagli uomini, è ancora un'altra ragione per focalizzarle come gruppo speciale. Dalla Tabella 4 risulta una forte differenza di genere nella prevalenza di osteoporosi (4,7 volte più frequente tra donne), dell'artrosi e artrite (1,4 volte) e di disturbi nervosi (1,5 volte). Sono invece meno soggette a malattie respiratorie fumo-correlate, e all'ulcera gastrica.

Tabella 4. Confronto dello stato di salute tra donne e uomini in Italia (persone con almeno 20 anni). Prevalenza percentuale standardizzata per età di alcune malattie croniche

Malattie croniche	Maschi %	Femmine %	F/M %
Artrosi/artrite	15,5	21,5	1,4
Osteoporosi	1,4	6,6	4,7
Diabete	3,0	3,1	1,0
Ipertensione	8,6	9,8	1,1
Asma bronchiale	3,6	2,6	0,7
Bronchite cronica	5,9	3,8	0,6
Cardiopatía	2,7	2,6	1,0
Disturbi nervosi	3,6	5,4	1,5
Ulcera gastrica	4,5	2,8	0,6

Esistono ancora differenze nell'abitudine di fumo tra donne e uomini. Secondo l'ultima indagine ISTAT (che risale al 1995), fumavano il 31% degli uomini e il 16,4% delle donne. La situazione sta rapidamente cambiando in anni più recenti, specialmente tra i giovani. Nel gruppo di età 14-30 anni, il fumo è molto più comune tra le ragazze del ceto sociale più elevato, mentre tra i maschi fumano di più quelli della classe operaia. Anche la riduzione dell'abitudine al fumo riguarda di più i maschi di classi borghese, mentre le ex-fumatrici sono ancora una minoranza.

Questo implica che l'abitudine al fumo tra le donne è destinata ancora ad aumentare seguendo il normale percorso di diffusione di modelli comportamentali dalle classi sociali più "alte" a quelle più "basse".

Si potrebbe continuare l'elenco delle specificità delle condizioni ambientali e lavorative che rendono le donne un gruppo di interesse epidemiologico specifico; persino comportamenti determinati da fattori socio culturali possono determinare diversi rischi e danni.

Le abitudini alimentari, ad esempio, sono diverse tra donne e uomini. Secondo i dati ISTAT, raccolti per l'indagine multiscopo nel 1994-95, le donne consumano meno carne e più frutta e verdura, mentre gli uomini hanno abitudini alimentari più squilibrate sia come orari che come composizione. In compenso però, sono più comuni tra le donne disturbi metabolici e alimentari dovuti a diete dimagranti errate. Mi riferisco in particolare all'anoressia e bulimia, che colpiscono quasi esclusivamente giovani donne.

Gli effetti dei rischi sulla salute delle donne

Storicamente il dibattito sui danni e benefici del lavoro femminile è stato alimentato più da atteggiamenti ideologici che da dati empirici. Non sorprende perciò che si sia giunti di volta in volta a conclusioni diverse e spesso contrastanti. Si possono riassumere le varie ipotesi sul rapporto tra lavoro della donna e salute in tre diversi orientamenti:

1. Il lavoro costituisce in sé uno stress e/o accentua lo stress subito dalla donna. Secondo questa ipotesi, l'entrata massiccia delle donne nel lavoro è destinata ad annullare il vantaggio di maggiore sopravvivenza delle donne (le donne vivono in media 4-8 anni più degli uomini). Lo stress è dovuto non solo al lavoro della donna ma alla combinazione del lavoro con il mantenimento della responsabilità per l'andamento della casa e l'allevamento dei figli.
2. Il lavoro non può di per sé far male alla salute, perché contribuisce alla crescita sociale e culturale della donna. Le dà soddisfazione, indipendenza e stima di sé, e le permette una vita più comoda e tutelata. Questi benefici portano anche a un migliore stato di salute psicofisico.
3. L'ultima ipotesi deriva dal concetto sociologico dei ruoli multipli. La vita moderna permette agli individui di avere contemporaneamente più ruoli attivi (per esempio insegnante, madre, moglie, membro del comitato di quartiere, ecc.). Più ruoli uno ha, più soddisfazione e beneficio trae dalla vita. Il lavoro è uno dei ruoli importanti degli individui, uomini e donne. I benefici di ogni ruolo si addizionano a quelli degli altri, arricchendo la vita e, si suppone, migliorando la salute psicofisica delle persone. È evidente che tutti e tre questi orientamenti contengono delle verità, ma nessuno fornisce un quadro completo di una realtà molto più complessa e variabile che è la vita della donna che lavora.

Questa realtà è composta non solo dal lavoro, dalla famiglia e dalle responsabilità domestiche, ma anche da una miriade di altri fattori che condizionano la vita: per esempio il pendolarismo; i servizi sociali (o la loro mancanza) per l'assistenza ai bambini e agli anziani (spesso anch'essi a carico della donna); i servizi commerciali (orari incompatibili con le esigenze della lavoratrice); i rapporti familiari. Il quesito se il lavoro faccia bene o male alla salute della donna è perciò privo di utilità, perché generico. Gli effetti possono essere positivi o negativi secondo una serie di condizioni e circostanze.

In alcuni studi si è visto che la perdita del lavoro, così come l'entrata nel mondo del lavoro di una donna, può avere effetti sia positivi che negativi per lei stessa e per la sua famiglia. Più interesse di tutto ha suscitato finora il tema del possibile effetto negativo delle esposizioni

lavorative sulla gravidanza e sul neonato. Nel passato il problema è stato affrontato solo dal punto di vista del lavoro come fatica fisica. Nelle ricerche più recenti l'interesse si è spostato sui possibili effetti da agenti fisici e chimici.

Queste ricerche, che hanno evidenziato numerosi agenti con potenziali effetti negativi, hanno anche provocato un'ondata di effetti negativi sull'occupazione femminile. Si è arrivati al punto, negli anni 80, che alcune industrie degli Stati Uniti assumevano donne solo se si impegnavano a non avere gravidanze, oppure disposte a sottoporsi alla sterilizzazione, costringendo così la lavoratrice ad una scelta tra la maternità e il lavoro. Nello stesso tempo però queste ricerche hanno avuto il merito di individuare una serie di agenti ambientali e lavorativi e di prevedere opportune misure di prevenzione. Dagli studi epidemiologici sono emersi, per esempio, gli effetti negativi di alcuni metalli, dei gas anestetici, di solventi e di pesticidi sulla riproduzione (anche maschile).

I risultati di queste ricerche sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5. Rischi lavorativi con effetti negativi sulla salute riproduttiva femminile

Rischi	Effetti
Chimici gas anestetici, antineoplastici, solventi, metalli (Pb, Hg)	generalmente nocivi
Fisici videoterminali, basse dosi di radiazioni ionizzanti, onde elettromagnetiche	generalmente non nocivi
Ergonomici e organizzativi lavoro fisico pesante, lavoro a turni, stress	non univoci

In generale le ricerche degli ultimi anni hanno allargato l'indagine dagli effetti sulla gravidanza, agli effetti su tutta la funzione riproduttiva, compresa la fecondità, il sistema endocrino e il ciclo mestruale. I risultati spesso sono tuttora incerti, anche se per alcuni rischi abbiamo sufficienti certezze.

Sicuramente dannosi per la riproduzione sembrano le esposizioni a gas anestetici, a farmaci antineoplastici, a vari solventi e metalli. Gli studi sugli agenti fisici come il lavoro con videoterminali, le basse dosi di radiazioni ionizzanti e l'esposizione a onde elettromagnetiche, sono stati finora per la maggior parte negativi.

L'influenza dei fattori ergonomici e organizzativi risulta dannosa in alcuni studi ma non in altri. Evidentemente molto dipende dalle condizioni lavorative specifiche nelle popolazioni studiate, dalle altre condizioni di vita, dalle abitudini personali, e persino da fattori individuali e genetici. Lo stesso si può dire per quello che riguarda i tumori in rapporto alle esposizioni ambientali. Il problema è stato raramente affrontato in popolazioni femminili. Il tumore più frequente tra le donne, quello del seno, è stato poco studiato in rapporto ai cancerogeni ambientali e lavorativi.

È noto che il ritardo alla prima gravidanza e il non allattamento (più comuni tra le donne più istruite e le donne che lavorano), sono importanti fattori di rischio per questo tumore. Tuttavia, anche alcune esposizioni lavorative chimiche sono state associate a un incremento del rischio, così come le esposizioni a radiazioni ionizzanti, in particolare tra lavoratrici ospedaliere e assistenti di volo (5). Quindi si può dire che c'è ancora molto da fare nella ricerca del possibile rapporto tra rischi lavorativi ed esposizioni ambientali. È però tassativo prendere misure di prevenzione contro gli agenti con accertata o sospetta capacità di nuocere alla salute riproduttiva.

Prospettive future e problemi emergenti

Negli ultimi due decenni si sono moltiplicate le ricerche sugli effetti delle esposizioni lavorative e ambientali sulla salute della donna. Anche se il compito dei ricercatori è ancora molto lontano dall'essere compiuto, le conoscenze sono molto ampliate, rendendo possibile la prevenzione basata sull'evidenza scientifica e non sulla semplice intuizione. Molte novità metodologiche permetteranno sempre di più di ottenere risultati affidabili e applicabili nei luoghi del lavoro. Tra queste sono: l'uso di biomarcatori per la valutazione delle esposizioni al livello individuale; una migliore definizione delle finestre temporali delle esposizioni in rapporto agli eventi patologici; l'esame di eventi "sentinella" (come il ritardo del concepimento); lo studio dei meccanismi d'azione dei tossici riproduttivi, e altri. Queste conoscenze hanno indotto una novità anche nella normativa vigente.

In sede legislativa dell'Unione Europea è stato superato il pregiudizio esclusivo di tutela della sola gravidanza, allargando il campo a tutti i tossici riproduttivi (si intende per i due sessi, e per periodi di non gravidanza). Oltre le prospettive di ricerca, è però necessario affrontare molti altri problemi, alcuni vecchi e altri nuovi. Sono problemi che meritano grande attenzione sia da parte dei ricercatori, ma soprattutto da parte di chi si occupa della politica sociale.

Il primo problema riguarda la "teorica" divisione del lavoro: alle donne sono assegnati i lavori "leggeri", che comportino meno rischio per la salute. Tuttavia, da recenti studi scandinavi risulta che spesso la verità è ben diversa. Cucire a macchina, lavoro squisitamente femminile, comporta un impegno per le braccia, le spalle e le mani pari a uno sforzo fisico di sollevamento di circa 3 kg di peso e l'attivazione del pedale di circa 30 kg di peso con le gambe. Il lavoro di pulizia (un altro esempio di lavoro tipicamente femminile), comporta un elevato carico cardiorespiratorio, ad elevato rischio muscolo-scheletrico, specialmente in assenza di strumenti ergonomici (6).

Anche i lavori considerati più comodi per le donne (insegnante, cassiera, impiegata), sono probabilmente più impegnativi di quanto si pensi, se si studiano i rischi invisibili: lo stress, la tensione, la mancanza di riconoscimento. Queste condizioni non provocano certo *malattie*, tanto meno *malattie professionali*. Sono però la causa del peggioramento della qualità della vita, dell'avvilimento, del *burnout*, del malessere diffuso fisico e psichico.

In uno studio europeo, le donne italiane erano tra le più stressate, meno soddisfatte dal lavoro e meno aiutate nelle faccende domestiche dal coniuge (7).

Ci sono molti altri problemi da affrontare nel futuro. Attualmente in Italia esistono 2 milioni di lavoratori *atipici*, con un'elevata percentuale di donne. Si tratta di lavoro interinale, telework e altre forme di lavoro temporaneo e instabile. Anche se spesso questi nuovi lavori non espongono a solventi e collanti come succedeva nel passato con il lavoro a domicilio, probabilmente espongono a nuovi rischi, meno noti ma altrettanto subdoli: stress, monotonia, ripetitività, orari inconsueti e isolamento sociale.

Un altro tema che aspetta ancora di essere esplorato è la salute delle donne che hanno recentemente occupato lavori precedentemente occupati esclusivamente da uomini. Mi riferisco, ad esempio, alla nettezza urbana, la polizia, l'esercito, i trasporti. Fino a che punto l'attrezzatura, i macchinari e l'organizzazione di questi ambienti di lavoro si sono adattati alle esigenze delle donne, oppure fino a che punto le donne hanno dovuto adattarsi a condizioni incongrue e avverse e a quale prezzo?

Infine vorrei menzionare il lavoro delle donne che passa sotto silenzio: il lavoro delle donne immigrate. In Europa vivono oggi 17 milioni di immigrati (4% della popolazione). Tra questi, le donne hanno problemi e bisogni speciali e trascurati. Spesso lavorano in nero, in condizioni di precarietà e sfruttamento. Non mi riferisco solo ai lavori ad alto e altissimo rischio come la prostituzione, ma anche le donne addette al lavoro domestico e alla assistenza a domicilio, che

sono la stragrande maggioranza delle immigrate, sono spesso prive di informazione, di servizi sanitari appropriati ai loro bisogni e di sostegno sociale ed emotivo.

Penso che la salute di queste donne sia sicuramente la tra le assolute priorità del sistema sanitario italiano.

Bibliografia

1. Istituto Nazionale di Statistica. *Annuario Statistico Italiano*. Roma: ISTAT 1999.
2. Calabrese EJ. Differences in susceptibility to toxic industrial chemicals. *Brit J Ind Med* 1986;43: 577-79.
3. Roberts JS, Silbergold EK. Pregnancy lactation and menopause: How physiology and gender affect the toxicity of chemicals. *Mt Sinai J Med* 1995;12:342-55.
4. Candura SM, Butera R, Verni P *et al.* Intossicazioni accidentali durante attività domestiche: l'esperienza del centro antiveleni di Pavia (1996-97). *Folia Med* 1998;69:1615-22.
5. Zahm SH, Word MH, Silverman DT. Occupational Cancer. In: Goldman MB, Hatch M (Ed.). *Women and health*. New York: Academic Press; 2000.
6. Louhevaara V, Hopsu L, Sogaard K. Physical load and strain in professional cleaning. In: Lehtinen S *et al.* (Ed.). *Women at work*. Finnish Institute of Occupational Health. Helsinki, 1998.
7. Kauppinen K, Kandolin I. *Gender and working conditions in the European Union*. Dublin. European Foundation; 1998.

DIFFERENZE DI GENERE NELLA SPERANZA DI VITA IN ITALIA

Susanna Conti, Maria Masocco, Giada Minelli, Virgilia Toccaceli, Monica Vichi
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

La speranza di vita è andata aumentando a partire dagli inizi del XX secolo in tutti i Paesi europei (1). La vita media femminile è cresciuta ad un ritmo più elevato rispetto a quella maschile (2) con un conseguente aumento del differenziale di genere (differenza tra la speranza di vita alla nascita delle donne e quella degli uomini); tuttavia, negli anni più recenti in alcuni Paesi occidentali si evidenziano i primi segni di un possibile avvicinamento dell'attesa di vita tra uomini e donne (3).

I fattori che di volta in volta vengono chiamati in causa per spiegare le differenze di genere nella mortalità sono i più diversi: gli stili di vita, le differenze biologiche, il ruolo dell'attività professionale (4, 5).

Spiegare l'influenza specifica di ciascuno di questi fattori sul livello della speranza di vita non è facile poiché i fattori socio-culturali e i fattori genetici interagiscono tra loro. Tuttavia, l'individuazione delle cause di morte che spiegano le differenze nella speranza di vita può contribuire a fornire elementi di conoscenza.

L'obiettivo del nostro studio è quello di analizzare, a partire dai dati italiani, il differenziale di genere negli ultimi 30 anni e individuare le classi di età e le cause di morte che ne hanno maggiormente influenzato l'andamento.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati i dati provenienti dalla Base di Dati sulla Mortalità in Italia, raccolti dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) ed elaborati dal Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto Superiore di Sanità.

Gli ultimi dati disponibili sono quelli riguardanti il 1997. È stata usata la IX Revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (*International Classification of Disease, ICD*) (6) per classificare determinate cause di morte che sono state considerate per l'analisi:

- malattie cerebrovascolari (ICD 430-438),
- malattie ischemiche del cuore (ICD 410-414),
- altre malattie cardiovascolari (ICD 415-429; 439-459),
- tumore del seno (ICD 174-175),
- tumore del polmone (ICD 162),
- altri tumori (ICD 140-161; 163-173; 176-208),
- suicidio (ICD E950-E959),
- incidenti stradali (ICD E810-E819),
- altre morti violente (ICD E800-E809; E820-E949; E960-E999),
- bronchite e asma (ICD 490-493),

- altre patologie dell'apparato respiratorio (ICD 460-489; 494-519),
- epatiti croniche del fegato e cirrosi (ICD 571),
- altre malattie del sistema digestivo (ICD 520-570; 572-579), AIDS (ICD 279.1).

Alla base del nostro studio vi è la costruzione delle tavole di sopravvivenza che costituiscono uno strumento efficace per l'analisi statistica della mortalità (7). Le tavole sono state costruite per anno dal 1970 al 1997, a partire dai tassi di mortalità per classi annuali di età, separatamente per uomini e donne.

Tra le varie funzioni delle tavole di sopravvivenza che riassumono il livello della mortalità in una determinata popolazione, il più usato è la "speranza di vita alla nascita" (indicata dal simbolo e_0) ossia la "vita media" che costituisce il numero medio di anni che un individuo può aspettarsi di vivere dalla nascita in poi sotto l'ipotesi che venga sottoposto, a ciascuna età, agli stessi rischi specifici di morte osservati nell'anno considerato.

Considerato il generale processo di invecchiamento che riguarda la popolazione italiana e il relativo crescente carico sociale degli anziani, è stata calcolata anche la speranza di vita a 65 anni; questa speranza di vita "parziale" indica il numero di anni che un individuo può aspettarsi di vivere dopo i 65 anni (età del pensionamento).

Il differenziale di genere, è stato calcolato come la differenza tra la speranza di vita alla nascita delle donne (e_{0f}) e quella degli uomini (e_{0m}).

Il metodo di Pollard è stato usato al fine di spiegare il contributo di ciascun gruppo di età e cause di morte al differenziale nella speranza di vita (8, 9).

L'analisi del contributo per età e causa di morte viene presentata per gli anni 1970, 1980, 1990 e 1997 (ultimo anno disponibile).

Risultati

La Tabella 1 mostra la speranza di vita alla nascita e all'età di 65 anni per uomini e donne separatamente e i differenziali di genere relativi ai 4 anni considerati come cut-off.

Tabella 1. Speranza di vita e differenziali di genere, alla nascita e all'età di 65 anni. Anni 1970,1980,1990,1997

Anno	Speranza di vita alla nascita			Speranza di vita a 65 anni		
	<i>uomini</i>	<i>donne</i>	<i>differenziale</i>	<i>uomini</i>	<i>donne</i>	<i>differenziale</i>
1970	68,9	74,5	5,69	13,3	16,0	2,70
1980	70,8	77,4	6,56	13,5	16,9	3,48
1990	73,7	80,2	6,44	15,1	18,8	3,69
1997	75,6	81,9	6,26	16,0	20,1	4,09

Nel 1970 la speranza di vita femminile in Italia era pari a 74,5 anni, nel 1997 essa raggiunge il valore di 81,9 con un incremento di 7,4 anni.

La speranza di vita degli uomini, sempre più bassa di quella delle donne, nel 1970 era di 68,9 anni e passa a 75,6 anni nel 1997 con un incremento di 6,7 anni.

Solo nel 1993 gli uomini registrano una speranza di vita pari a quella che le donne registravano nel 1970 (dati non mostrati). Il divario tra i generi si è espanso da 5,7 anni del 1970 a 6,6 nel 1980, proseguendo nel trend iniziato durante l'ultimo periodo del XIX secolo.

In Italia, dal 1980 questo trend subisce un arresto, infatti, dopo questo anno sembra delinearci una inversione di tendenza e nel 1997 il differenziale scende ad un valore di 6,3 anni.

L'analisi della speranza di vita per entrambi i generi mostra che questo andamento dopo il 1980 è attribuibile ad un minore incremento della speranza di vita femminile rispetto a quella maschile.

Tuttavia, se esaminiamo il differenziale di genere a 65 anni si evidenzia un incremento di tipo lineare: da 2,7 anni nel 1970 a 4,1 nel 1997, questa è una prima indicazione del fatto che non tutte le età hanno contribuito a determinare l'inversione di tendenza del differenziale di genere alla nascita.

Scomposizione per età del differenziale del genere

La Tabella 2 mostra il contributo dei vari gruppi di età al differenziale di genere nella speranza di vita alla nascita in anni specifici.

Tabella 2. Scomposizione per età del differenziale di genere nella speranza di vita alla nascita (valori assoluti e percentuali). Anni 1970, 1980, 1990, 1997

Età	Anni							
	1970		1980		1990		1997	
	valore assoluto	%						
0-14	0,60	(10,6)	0,36	(5,5)	0,20	(3,1)	0,08	(1,3)
0	0,45	(7,9)	0,28	(4,3)	0,14	(2,2)	0,06	(1,0)
1-14	0,15	(2,7)	0,08	(1,3)	0,06	(0,9)	0,01	(0,2)
15-64	3,08	(54,2)	3,48	(53,1)	3,19	(49,5)	2,67	(42,6)
15-24	0,33	(5,9)	0,37	(5,7)	0,38	(6,0)	0,32	(5,1)
25-34	0,26	(4,5)	0,25	(3,7)	0,44	(6,8)	0,33	(5,3)
35-44	0,37	(6,5)	0,35	(5,3)	0,34	(5,2)	0,33	(5,2)
45-54	0,75	(13,2)	0,92	(13,9)	0,62	(9,7)	0,54	(8,6)
55-64	1,37	(24,8)	1,60	(24,3)	1,41	(21,9)	1,15	(18,4)
65+	2,01	(35,3)	2,72	(41,4)	3,05	(47,3)	3,51	(56,1)
65-74	1,48	(26,0)	1,76	(26,7)	1,81	(28,1)	1,82	(29,0)
75+	0,53	(9,3)	0,96	(14,7)	1,24	(19,3)	1,69	(27,1)
Totale	5,69	(100,0)	6,56	(100,0)	6,44	(100,0)	6,26	(100,0)

Le età prese in considerazione possono essere così descritte: il gruppo di età che comprende bambini e adolescenti (0-14 anni), la classe lavorativa (15-64 anni, divisi in sottogruppi decennali) e il gruppo di età più avanzato (sopra i 65, suddiviso in "anziani" 65-74enni e "grandi vecchi" sopra i 75 anni). La scomposizione per età, a specifici punti temporali, ha permesso di individuare quali gruppi sono responsabili dei cambiamenti osservati nel differenziale di genere.

Nel 1970 il contributo della classe di età infantile e adolescenziale (0-14 anni) è pari al 10,6% (0,60 anni) e in gran parte ascrivibile alle peggiori condizioni di sopravvivenza alla nascita dei bambini rispetto alle bambine (7,9%). Tale contributo scende drasticamente negli anni esaminati fino ad arrivare a spiegare solo l'1,3% (0,08 anni) della differenza di genere nel 1997. Anche il contributo della classe di età 15-64 al differenziale di genere tende a ridursi nel periodo osservato; parte, infatti, dal 54,2% (3,08 anni) nel 1970 e scende al 42,6% (2,67 anni)

nel 1997. All'interno di questa classe di età si osserva che sono le età più anziane (45-54 e 55-64 anni) a fornire i contributi più elevati al differenziale di genere.

Per quanto riguarda la classe di età 25-34 anni il contributo scende nei primi dieci anni dal 4,5% (0,26 anni) dei 1970 al 3,7% (0,25 anni) del 1980, risale al 6,8% (0,44 anni) nel 1990, per poi scendere di nuovo nel 1997 al 5,3% (0,33 anni).

La classe di età 65 e oltre è quella che contribuisce in maniera sempre crescente a sostenere il differenziale di genere. Il contributo di questa classe passa da 35,3% (2,01 anni) nel 1970 a 56,1% (3,51 anni) nel 1997. Risulta evidente soprattutto l'aumento del contributo al differenziale fornito dai "grandi vecchi" (75 +); infatti, se nel 1970 solo il 9,3% (0,53 anni) del differenziale era spiegato da questa fascia di età, nel 1997 tale contributo arriva al 27,1% (1,69 anni).

Scomposizione per causa di morte

Nella Tabella 3 è presentata la scomposizione per causa del differenziale di genere alla nascita nei quattro anni considerati.

Tabella 3. Scomposizione per causa di morte del differenziale di genere nella speranza di vita alla nascita (valori assoluti e percentuali). Anni 1970,1980,1990,1997

Cause di morte	Anni							
	1970		1980		1990		1997	
	valore assoluto	%						
Tutte le mal. cardiovascolari	1,50	(26,3)	2,09	(31,9)	1,76	(27,3)	1,81	(28,9)
Malattie cerebrovascolari	0,36	(6,3)	0,39	(5,9)	0,30	(4,7)	0,28	(4,5)
Mal. ischemiche del cuore	0,93	(16,3)	1,23	(18,8)	1,09	(16,9)	1,04	(16,6)
Altre malattie cardiovascolari	0,21	(3,7)	0,47	(7,2)	0,37	(5,7)	0,49	(7,8)
Tutti i tumori	1,09	(19,1)	1,68	(25,6)	2,05	(31,8)	2,06	(32,9)
Tumore del seno	-0,35	(-6,2)	-0,40	(-6,1)	-0,51	(-7,9)	-0,49	(-7,8)
Tumore del polmone	0,58	(10,2)	0,97	(14,8)	1,14	(17,7)	1,09	(17,4)
Altri Tumori	0,86	(15,1)	1,11	(16,9)	1,42	(22,0)	1,46	(23,3)
Tutte le cause violente	1,2	(21,1)	1,01	(15,3)	0,97	(15,0)	0,86	(13,7)
Suicidi	0,09	(1,6)	0,12	(1,8)	0,15	(2,3)	0,42	(6,7)
Incidenti stradali	0,71	(12,5)	0,54	(8,2)	0,46	(7,1)	0,19	(3,0)
Altre cause violente	0,40	(7,0)	0,35	(5,3)	0,36	(5,6)	0,25	(4,0)
Tutte le mal. app. respiratorio	0,63	(11,1)	0,63	(9,7)	0,59	(9,2)	0,56	(8,9)
Bronchite e asma	0,38	(6,7)	0,41	(6,3)	0,39	(6,1)	0,37	(5,9)
Altre mal. app. respiratorio	0,25	(4,4)	0,22	(3,4)	0,20	(3,1)	0,19	(3,0)
Tutte le mal. app. digerente	0,64	(11,2)	0,69	(10,5)	0,45	(7,0)	0,32	(5,1)
Epatiti croniche e cirrosi	0,44	(7,7)	0,52	(7,9)	0,32	(5,0)	0,22	(3,5)
Altre mal. app. digerente	0,20	(3,5)	0,17	(2,6)	0,13	(2,0)	0,10	(1,6)
AIDS	-	-	-	-	0,13	(2,0)	0,11	(1,8)
Altre cause	0,36	(11,1)	0,47	(7,2)	0,48	(7,5)	0,52	(8,3)
Tutte le cause	5,69	(100,0)	6,56	(100,0)	6,44	(100,0)	6,26	(100,0)

Le malattie cardiovascolari nel 1970 spiegavano nel complesso il 26,3% (1,50 anni) del differenziale di genere e, in particolare, le malattie ischemiche del cuore spiegavano da sole il 16,3% (0,93 anni). Nel 1980 il contributo delle malattie cardiovascolari sale al 31,9% (2,09

anni); nel 1990 si registra una lieve riduzione (1,76 anni - 27,3%), ma nel 1997 il loro peso aumenta nuovamente (1,81 anni - 28,9%). Tuttavia, durante tutto il periodo esaminato si osserva una riduzione costante del peso delle malattie cerebrovascolari dal 6,3% nel 1970 al 4,5% nel 1997.

Il peso dei tumori sul differenziale di genere è aumentato fortemente nella prima parte del periodo analizzato, passando dal 19,1% (1,09 anni) nel 1970 al 25,6% (1,68 anni) nel 1980 fino al 31,8% (2,05 anni) nel 1990; mentre nel 1997 il contributo è del 32,9% (2,06 anni) di poco superiore a quello osservato nel 1990. Questo andamento è legato soprattutto alla mortalità per tumore al polmone: infatti, mentre gli “altri tumori” apportano un contributo sempre crescente al differenziale di genere, il contributo del tumore al polmone aumenta nei primi tre anni di osservazione dal 10,2% (0,58 anni) nel 1970 al 17,7% (1,14 anni) nel 1990 per poi scendere al 17,4% (1,09 anni) nel 1997.

Per il tumore della mammella, che è una patologia che riguarda solo le donne, si evidenzia un trend simile ma di segno opposto a quello osservato per il tumore al polmone. Il contributo del tumore della mammella, che era di -6,2% (-0,35 anni) nel 1970, arriva a -7,9% (-0,51 anni) nel 1990 per poi ridursi lievemente nel 1997 (-7,8%, -0,49 anni): è questa quindi l'unica patologia, tra quelle esaminate, che determina una riduzione del differenziale di genere per effetto di un aumento della mortalità femminile.

Nel 1970 il contributo complessivo delle morti violente al differenziale è del 21,1% (1,20 anni), e decresce durante tutto il periodo osservato fino ad arrivare al 13,7% (0,86 anni). Questo trend è evidente per tutte le cause violente eccetto i suicidi. In particolare si osserva una netta riduzione nel periodo osservato delle differenze nella speranza di vita attribuibili alla supermortalità maschile per incidenti stradali, il cui contributo passa dal 12,5% (0,71 anni) nel 1970 al 3,0% (0,19 anni) nel 1997. La mortalità per suicidi invece apporta un contributo sempre crescente, la quota di differenziale attribuibile a questa causa passa infatti dall'1,6% (0,09 anni) nel 1970 al 6,7% (0,42 anni) nel 1997, un valore triplo rispetto a quello osservato nel 1990 (2,3%, 0,15 anni).

Per quanto riguarda le malattie respiratorie, il contributo al differenziale di questo gruppo di cause è dell'11,1% (0,63 anni) nel 1970, rimane pressoché invariato nel 1980 (9,6%, 0,63 anni) e diminuisce lievemente negli anni seguenti fino ad un valore di 8,9% (0,56 anni) nel 1997.

Il contributo delle malattie dell'apparato digerente alla spiegazione del differenziale di genere si dimezza nel periodo osservato, passando da un valore di 11,2% (0,64 anni) nel 1970 a un valore di 5,1% (0,32 anni) nel 1997. In particolare il contributo della mortalità per cirrosi passa dal 7,7% (0,44 anni) nel 1970 a 3,5% (0,22 anni) nel 1997.

Per quanto concerne l'epidemia dell'AIDS che compare in Italia solo a partire dal 1985, essa coinvolge in un primo momento maggiormente il genere maschile e nel 1990 la supermortalità maschile per tale patologia apporta un contributo pari al 2,0% (0,13 anni). Negli anni seguenti, con la diffusione del contagio eterosessuale, l'importanza di questa patologia nella spiegazione del differenziale si riduce lievemente, registrando nel 1997 un valore di 1,8% (0,11 anni) (10).

Conclusioni

I risultati del nostro studio evidenziano che, nel corso degli anni, il contributo al differenziale di genere nella speranza di vita alla nascita si è spostato dalle classi più giovani a quelle più anziane; e questo significa che tra i giovani si sono ridotte le disuguaglianze in termini di mortalità, disuguaglianze che invece persistono tra gli anziani.

Il fatto che il differenziale di genere sia sostenuto in massima parte dagli anziani, è probabilmente dovuto ai diversi comportamenti e stili di vita assunti da uomini e donne che

appartengono a generazioni passate. Infatti, la speranza di vita viene calcolata sulla base di tavole di mortalità per “contemporanei” e ciò significa che il contributo delle classi di età anziane al differenziale nel 1970 è determinato dal livello di mortalità delle generazioni nate tra il 1870 e il 1905, così come lo stesso contributo nel 1997 è determinato dalla mortalità delle generazioni nate tra il 1897 e il 1932 (11), sono queste le generazioni per le quali i comportamenti e gli stili di vita di uomini e donne sono stati molto differenziati per quanto concerne ad esempio l’abitudine al fumo e la presenza sul mercato del lavoro.

L’analisi del contributo delle singole cause di morte al differenziale di genere mostra che a partire dal 1980 si riduce la quota del differenziale attribuibile a molte patologie che risultano essere, direttamente o indirettamente, associate agli stili di vita, quali le malattie ischemiche, la cirrosi, gli incidenti stradali e le malattie respiratorie (12). Per quanto riguarda il contributo al differenziale di genere della mortalità per tumore del polmone, una riduzione si osserva solo negli anni più recenti; questo è probabilmente da attribuire agli effetti della riduzione della proporzione di fumatori tra gli uomini e del parallelo aumento della proporzione di fumatrici tra le donne (13, 14). Pertanto l’adesione “recente” delle donne a stili di vita e comportamenti (un tempo esclusivi degli uomini) che espongono a maggiori rischi per la salute, insieme ad un processo inverso che riguarda i “giovani” uomini, ossia una loro adesione a stili di vita più “sani”, sembrano essere alla base della lieve riduzione del differenziale di genere nella speranza di vita alla nascita che si osserva a partire dal 1980.

È probabile che in futuro gli effetti di questa omogenizzazione di comportamenti e stili di vita tra i due generi, possa portare ad una riduzione ancor più netta nelle differenze nell’attesa di vita alla nascita tra uomini e donne.

Bibliografia

1. Federici N. *Istituzioni di demografia*. Roma: Casa Editrice Elia; 1984.
2. Pinnelli A, Mancini P. Differences de mortalité par sexe de la naissance à la puberté en Italie: un siècle d’évolution. *Population* 1991;46:651-76.
3. Trovato F, Lalu NM. Narrowing sex differential in life expectancy in the industrialized world: early 1970’s to early 1990’s. *Social Biology* 1996;43:1-20.
4. Vallin J. Can sex differential in mortality be explained by socio-economic mortality differential? In: Lopez AD, Caselli G, Valkonen T (Ed.). *Adult mortality in developed countries: from description to explanation*. Oxford: Clarendon Press; 1995. p.179-200.
5. Wldron I. Sex differences in human mortality: the role of genetic factors. *So Sci Med* 1983;17:321-33.
6. World Health Organization (Ed.). *World Health Statistics Annual 1994*. Geneva:WHO; 1995.
7. Chiang CL. *The life table and its application*. Malabar: RE Krieger Publishing Co;1984.
8. Pollard JH. The expectation of life and its relationship to mortality. *J Inst Actuaries* 1982;109:225-40.
9. Pollard JH. On the decomposition of changes in expectation of life and differential in life expectancy. *Demography* 1988;25:265-76.
10. Conti S, Masocco M, Farchi G, Rezza G, Toccaceli V. Premature mortality in Italy during the first decade of the AIDS epidemic: 1984-1993. *Int J Epidemiol* 1997;26:873-9.
11. Conti S, Farchi G, Masocco M, Toccaceli V, Vichi M. The impact of the major causes of death on life expectancy in Italy. *Int J Epidemiol* 1999;28:905-10.

12. Istituto Nazionale di Statistica. *La mortalità in Italia nel periodo 1970-1992: evoluzione e geografia*. Roma: ISTAT; 2000.
13. Istituto Nazionale di Statistica. *Stili di vita e condizioni di salute. Indagine Multiscopo sulle famiglie. Anni 1993-1994*. Roma: ISTAT; 1996.
14. Istituto Nazionale di Statistica. *Stili di vita e condizioni di salute. Indagine Multiscopo "Aspetti della vita quotidiana". Anno 1998*. Roma: ISTAT; 1999.

METHODS FOR ERGONOMICS RESEARCH IN COLLABORATION WITH WOMEN WORKERS

Karen Messing

*Centre de recherche Interdisciplinaire sur la Biologie, la Santé, la Société et l'Environnement
(CINBIOSE), Université du Québec à Montréal, Canada*

Since 1993, an interdisciplinary university research group has collaborated with three Québec trade unions in attempts to change women's working conditions. The collaboration has produced research in ergonomics, law, social work, biology and sociology, leading to some changes in working conditions and gains in scientific knowledge. We discuss here the methods used and a few of our findings, which have been published elsewhere (1-3).

Methods for participative ergonomic analysis

The methods used are based on the analysis of work activity, developed by ergonomists in France (4-8). This method integrates observation of work activity and interviews with workers and key informants in order to create a portrait of the working conditions. The work is generally characterised and then critical operations are chosen and observed in more details (9). The purpose of the intervention is to respond to a problem and find solutions, but the method also generates knowledge about working conditions. We think it is particularly well suited to revealing unsuspected aspects of women's work, as shown previously by the research of Catherine Teiger, Nicole Vézina and others (10-14).

To summarise, the procedures involved are: effective and careful listening to women workers to establish the nature and extent of occupational health problems and their suspected causes in the work activity; listening to women workers to help determine times and places where the work activity at risk can be observed and documented; establishing a complete context for these observations by prior and complementary interviews and examinations of all sources of data; testing hypotheses relating to determinants of the work activity by observing work activity and registering workers' comments on the activity; suggesting solutions based on the determinants; listening to workers' opinions on the interpretations and solutions, and including them in the analysis. The union partners should then be able to use the researchers' conclusions to gain changes in the workplace.

A key role in developing consensus between the researchers and the union partners is played by a co-ordinator (15). She must: ensure that needs of unions are understood by researchers and *vice versa*; keep abreast of union trends and activities to make sure researchers understand the context in which they are working and to prevent problems in applications of results; make links between research results and upcoming union activities. These ergonomic studies are local, or "micro" studies, involving very few workplaces and workers. The choice of the workplace is therefore critical. The method developed in France to respond to needs identified by specific workplaces.

In practice, recent French studies usually start when employers call in a consultant ergonomist to solve problems they have identified with efficiency or health. However, problems experienced by women are often invisible to employers, to scientists and even to the women themselves (2, 3). Therefore, in our case, problems are identified by the women's committees of

the three union federations, after consultation with their health and safety committees and with any other relevant union people. The problem identification therefore must go beyond the immediate concerns of the local union to justify the federations' involvement. Using the observations and other data, the work activity is analysed in terms of the workers' attempts to reach a successful compromise between the constraints and demands of the job, on the one hand, and her health and well-being, on the other.

The best way to do this is by a judicious choice of *indicators*, that is, observable phenomena that enable us to visualise the workers' strategies. For example, in the case of elementary school teachers, the average duration of communications varied between teachers of first and fourth grade pupils, and thus served as an indicator of the intensity of concentration and the work speed required. We showed that, surprisingly for some, work speed was faster in the lower grades (16). The main elements are (not necessarily in sequence):

- receive and analyse request, discussing it with all relevant informants;
- arrive at subject for study;
- gather data from records;
- preliminary observations;
- systematic observations in regard to certain hypotheses. These observations use indicators (*observables*) chosen to give an accurate picture of the important aspects of work activity;
- analysis leading to preliminary report.

Restitution and validation. Here I will give some examples of projects to illustrate some aspects of the methods.

Gather data from records, discuss project with informants

We studied men and women from a municipality. We started by analysis of employment records, accident reports and interviews (17). We discovered that the jobs were quite segregated and that even in the same job title, women and men reported doing different work tasks. We also found unsurprisingly that women were on the average smaller than men. We were surprised to find that no women (among 57) were taller than the average man (among 56) and no man was shorter than the average woman. Such a pronounced sexual dimorphism had implications for tool use, which were eventually confirmed by observation (18).

Arrive at subject for study

We studied bank tellers (1). We ask the union executive first to identify criteria for a representative sample of the categories of women workers. The union gathered together six tellers with different family situations as well as those working in residential, commercial, or low-income areas, and those with a large immigrant population. The collective interviews served to give researchers a general idea of the work and to facilitate workers' defining the problems they face. Among other questions, interviewees were asked to describe their most recent work day starting from when they get up in the morning. They are asked what they like and dislike about their work and about health problems and symptoms. Answers were compiled into a first report which was validated collectively with the interviewees and also with the union executive. Out of this process came a list of priorities: prolonged standing, bank robberies and job reorganisation.

Choice of indicators

On the theme of invisible work, one union identified elementary school teachers as a group whose work looked easier than it was (19). We did collective interviews and preliminary observations, which led us to a diagnosis of multiple stressors. We then wanted to pick indicators for the multiple sources of stress. Some were: changes in temperature and humidity; teachers' strategies to control temperature and humidity; (short) duration of actions and eye movements, to show the fast work speed, averaging 6,7 seconds/action. We also found that it was useful to ask such questions as: Why did you call on "Marie" to speak when "Jacques" was raising his hand and trying to get your attention, while Marie was sitting quietly.

The answers revealed the intense concentration of the teachers on their work:

- It had been a long time since she had called on Marie, who was rather shy;
- Marie wouldn't have the right answer and that would give others a chance to think;
- She didn't want to call on Jacques because he had to learn to raise his hand calmly ;
- Next to Marie, Pierre was misbehaving and she thought that bringing her attention to Pierre's part of the room would make him stop (it did).

Relevant indicators for work analysis can even be found outside the workplace. A telephone operators union requested a study of work-family interactions in a context of unpredictable, variable scheduling (4). Information collected from telephone operators with young children showed that they had to change or attempt to change their schedules and day care arrangements several times per week.

We suggested changes in the computer program used to generate work schedules. Sometimes the indicators can be communications. A study of hospital clerks was initiated in response to complaints of stress and a poor working environment. The employer considered this job to be mainly data entry and the supervisor complained that the women talked too much. But in several months of observations we heard only communications about work, which occupied 45% of work time.

The following description of the clerk's communications during one telephone call gives some idea of the difficulties making an appointment with a patient (20): asks for the patient; gives the information (date, time); asks if she will remember the date; suggests she get paper and pencil; asks for another phone number; suggests paper and pencil again; asks if the patient can write; asks if she understands; asks her to repeat the instructions; "No, not 3 AM, it's October 3rd"; asks for her son's phone number; asks her to repeat the date of surgery; "No, not Friday, it's Monday"; the patient hangs up the telephone. We found that the communications among the clerks served to exchange important information about patients that was not available due to difficulties with the work organisation and the computer system, and that they were necessary. We were able to block an attempt by the supervisors to build walls to keep the clerks from communicating.

Restitution and validation

We write a report describing the results of work analyses and submit them to the whole group of workers for validation. Their comments are discussed and incorporated in the final report. This period also serves to generate solutions. This procedure is important for demonstrating workplace constraints that cannot be observed (21). A union of adult education teachers asked us to study arbitrary decisions by the employer and competition among teachers with precarious work contracts. We took detailed work histories of fourteen adult education

teachers on precarious contracts. We then diagrammed these to show the evolution of work hours and numbers of simultaneous contracts. It took an average of fifteen years for the teachers to arrive at a stable number of hours and contracts (but without having a permanent contract).

These graphs also showed the wild oscillation of the numbers of hours, from too many to two few, and the fact that maternity leave was never taken. We showed two independent groups of teachers the same two graphs, of teachers A and B, each employed for seven years in the same school commission. A's hours steadily decreased and she eventually left the profession. B's hours rapidly increased and levelled off at a full-time equivalent. Both groups' immediate reaction to the graphs was a somewhat violent epithet equivalent to "brown-noser".

The fact that the teachers immediately reacted to employment stability with intense suspicion showed both the depth of insecurity and the unhealthy level and type of competition. The reaction was later confirmed by a questionnaire handed out to all participants in the validation. Responses reaffirmed teachers' feelings of insecurity and competition, in almost all school commissions represented.

Other analyses

The bank tellers' union, caught in an intensely adversarial situation, asked for a questionnaire study so as to be able to prove that the conclusions of the report applied generally.

Neither we nor the tellers thought the questionnaire necessary for validation, which had already been done, but the union thought it would be a good way to involve all the tellers in the study and its results. The questionnaire was derived from discussions with the representative workers and the union executive, and tested with them, in a procedure developed by Mergler *et al.* (21). Once the tellers had filled out the draft questionnaire, we went over their answers, question by question, making sure that they had understood the questions in the ways we intended. We changed formulations of the questions if necessary, and also added questions suggested by tellers in order to give a more complete picture. We found that including women workers in the construction of the questionnaire made it better adapted to the women's working conditions.

Since we had by then completed the ergonomic study, the results of the questionnaire had no surprises for us. Compared to questionnaire studies we had done in other situations, without preliminary qualitative studies, the bank tellers' results were much easier to understand. We were, however, able to obtain complementary information on the after-effects of bank robberies and some other areas where observations *in situ* could not inform us. We were able to do a multiple logistic regression using questions about reactions to bank robberies and demonstrate associations with a measure of psychological distress (1). The results of the questionnaire study were then used to support women's claims for compensation, leading to the formation of a special committee on bank violence at Quebec Workers' Compensation Commission. We would recommend this kind of combined qualitative-quantitative approach, centring both approaches on the workers' questions and concerns.

Conclusion

Many aspects of women's work are not easily visible, and careful observation is can reveal them. These observations must be guided by the insights and needs of women workers. If this is

done, ergonomic analysis can be a valuable tool for analysis and transformation of women's work.

Acknowledgements

We thank the workers and unions involved in the various projects and especially Carole Gingras and Jean-Pierre Néron of the Fédération des travailleurs et travailleuses du Québec, Nicole Lepage, Gisèle Bourret and Ghyslaine Fleury from the Centrale des syndicats du Québec and Jocelyne Everell and Marie-France Benoit of the Confédération des syndicats nationaux. The partnership *l'Invisible qui fait mal* is supported by a grant from the Conseil québécois de la recherche sociale of the Québec Ministry of Health and the Université du Québec à Montréal has provided the services of a coordinator.

References

1. Seifert AM, Messing K, Elabidi D. (1999) Analyse des communications et du travail des préposées à l'accueil d'un hôpital pendant la restructuration des services. *Recherches féministe* 1999;12(2):85-108.
2. Messing K. (Ed). *One-eyed Science: Occupational Health and Women Workers*. Philadelphia: Temple University Press; 1998.
3. Messing K. (Ed.). *Ergonomic Analysis of Women's Work*. Brussels: Trades Union Technical Bureau, European Economic Community. Translated as: *Comprendere il lavoro delle donne per trasformarlo*. Roma: Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL); 1999.
4. Wisner A, Laville A, Richard E. *Conditions de travail des femmes O.S. dans la construction électronique*. CNAM (Conservatoire national des arts et métiers) (Ed.);1967.
5. Laville A. *L'ergonomie*. Paris: Éditions Que sais-je?; 1976.
6. Teiger C. Les modalités de régulation de l'activité comme instrument d'analyse de la charge de travail dans les tâches perceptivo-motrices. *Le Travail Humain* 1977;40:257-71.
7. Garrigou A, Daniellou F, Carballeda G, Ruaud S. Activity analysis in participatory design and analysis of participatory design activity. *International Journal of Industrial Ergonomics* 1995;15(5): 311-27.
8. Guérin F, Laville A, Daniellou F, Duraffourg J, Kerguelen A. *Comprendre le travail pour le transformer*. Montrouge, France: ANACT (Agence Nationale pour l'Amélioration des Conditions de Travail) (Ed.); 1991.
9. Lamonde F, Montreuil S. Work, ergonomics and industrial relations. *Industrial Relations* 1995;50 (4):719-40.
10. Dessors D, Teiger C, Laville A, Gadbois C. Conditions de travail des opératrices des renseignements téléphoniques et conséquences sur leur vie personnelle et sociale. *Arch Mal Prof* 1978;40:469-500.
11. Teiger C, Plaisantin MC. Les contraintes du travail dans les travaux répétitifs de masse et leurs conséquences sur les travailleuses. In: Bouchard JA (Ed.). *Les effets des conditions de travail sur la santé des travailleuses*. Montréal: Confédération des syndicats nationaux; 1984. p. 33-68.
12. Teiger C, Bernier C. Ergonomic analysis of work activity of data entry clerks in the computerize service sector can reveal unrecognized skills. *Women and Health* 1992;18(3):67-78.
13. Vézina N, Tierney D, Messing K. When is light work heavy? Components of the physical workload of sewing machine operators working at piecework rates. *Applied Ergonomics* 1992;23(4):268-76.
14. David H, Cloutier E, Prévost J, Teiger C. Pratiques infirmières, maintien à domicile et virage ambulatoire au Québec. *Recherches Féministes* 1999;12(1):43-62.

15. Messing K, De Grosbois S. Women workers confront one-eyed science: Building alliances to improve women's occupational health. *Women and Health*. In press.
16. Messing K, Seifert AM, Escalona E. The 120-second minute: Using analysis of work activity to prevent psychological distress among elementary school teachers. *Journal of Occupational Health Psychology* 1997;2(1):45-62.
17. Messing K, Courville J, Boucher M, Dumais L, Seifert AM. Can safety risks of blue-collar jobs be compared by gender? *Safety Science* 1994;18:95-112.
18. Bouche M. *Analyse de l'activité des jardiniers et des jardinières cols bleus*. [Thesis] Montréal, Département des sciences biologiques, Université du Québec; 1995.
19. Messing K, Boutin S. La reconnaissance des conditions difficiles dans les emplois des femmes et les instances gouvernementales en santé et en sécurité du travail. *Relations Industrielles* 1997;52(2): 333-62.
20. Seifert AM, Messing K, Elabidi D. Analyse des communications et du travail des préposées à l'accueil d'un hôpital pendant la restructuration des services. *Recherches Féministes* 1999;12(2):85-108.
21. Mergler NL, Faust M, Goldstein MD. Storytelling as an age-dependent skill: oral recall of orally presented stories. *Int J Aging Hum Dev*. 1984-85;20(3):205-28.

INTOSSICAZIONI ACUTE TRA LE DONNE E I BAMBINI. ANNI 1997-1999

Franca Davanzo, Lorella Faraoni, Fabrizio Maria Sesana, Antonella Pirina, Michele Chiericozzi, Valeria Di Masi, Angelo Travaglia
Centro Antiveleni di Milano, ASL Niguarda Cà Granda, Milano

Viene presentata l'esperienza del Centro Antiveleni (CAV) di Milano analizzando i dati delle consultazioni effettuate nell'arco del triennio 1997-1999 per intossicazioni in età pediatrica, nelle donne in gravidanza e nelle donne lavoratrici.

Materiali e metodi

Presso il CAV di Milano è utilizzata, a partire dal 1990, una procedura standard per la registrazione, classificazione ed archiviazione delle consulenze telefoniche prestate. La procedura si avvale, in primo luogo, di una scheda di rilevazione, su cui vengono riportate le principali caratteristiche del paziente, le informazioni relative all'agente messo in relazione con le manifestazioni cliniche riferite, le modalità di esposizione e la sintomatologia osservata. Sulla stessa scheda, viene riportata, tra l'altro, la valutazione dell'operatore medico sulla verosimiglianza dell'associazione tra la sintomatologia riportata e l'agente suggerito come causale. Tale valutazione viene denominata sulla scheda di registrazione "rischio tossicologico previsto".

La valutazione di coerenza tra la sintomatologia presentata e l'agente a cui il paziente è stato esposto viene effettuata prendendo in esame le caratteristiche tossicologiche del composto o della classe chimica di appartenenza, in assenza di informazioni sufficientemente dettagliate, e l'insieme della casistica ad esso riferita. Elementi che contribuiscono alla valutazione sono: la stima della dose assunta, la via di esposizione, il tempo intercorso tra l'esposizione e la comparsa dei sintomi, l'evoluzione nel tempo del quadro clinico. I criteri adottati prevedono che l'insieme delle osservazioni effettuate venga classificato come segue: "mancanza di relazione" quando non vi è alcuna rapporto tra l'agente indicato come causale e la sintomatologia presentata; "intossicazione non esclusa" quando vi è relazione con i sintomi, ma la dose di prodotto assunto pone dei dubbi; "intossicazione manifesta" quando i sintomi, la dose, l'intervallo, la modalità di esposizione e gli esami di laboratorio sono indicativi di un'avvenuta intossicazione (1). Per quanto riguarda la classe "intossicazione non esclusa", una revisione del caso in tempi successivi può portare ad escludere l'evento intossicazione, qualora l'evoluzione clinica e gli esami di laboratorio non confermino la relazione. I dati riportati sulla scheda vengono codificati e registrati su supporto magnetico.

Verranno considerate le consulenze sui casi di intossicazione presunte o certe che si verificano a livello domestico e che coinvolgono, in prima istanza, bambini nella fascia di età pediatrica, oltre a donne per le quali è difficoltoso comunque discernere se l'intossicazione riguarda la casalinga nell'espletamento del suo lavoro domestico o la mamma che già svolge il suo lavoro fuori di casa e in più fa la casalinga.

Per i bambini l'analisi riguarda: la provenienza territoriale; la distribuzione per sesso, per età, per profilo orario; chi consulta il Centro; le modalità di esposizione; i sintomi presentati; il rischio previsto; la terapia eseguita. Per le donne è stata seguita la stessa modalità di raccolta dei dati,

puntando soprattutto sulle esposizioni lavorative. Per le donne in gravidanza, anche data l'esiguità del campione numerico l'analisi è stata indirizzata alle sostanze implicate e al rischio previsto.

Risultati

Bambini (0-14 anni)

Dai dati ottenuti risulta che il numero di bambini coinvolti in una situazione di probabile intossicazione, rappresenta il 51 % (72.841) circa della casistica del CAV; oltre il 90% (65.557) si verifica in ambiente domestico. Le consulenze provengono per il 38% (27.680) dalla Lombardia, per il 59% (42.976) dal resto d'Italia. La fascia di età più colpita è quella tra i 0 e 3 anni con il 40,9%, (29.865) e se confrontiamo l'età con il sesso il 56% (40.791) è costituito da maschi e l'82% (59.730) ha meno di 4 anni. Le ore della giornata maggiormente interessate da questo tipo di incidente, sono quelle tra le 11 e le 13 e tra le 19 e le 21. Per il 68% (49.532) la richiesta di consulenza proviene dall'ospedale e le sostanze maggiormente coinvolte sono, per il 32,1% (23.382) farmaci e per il 29,3% (21.104) prodotti per l'igiene della casa (Tabella 1).

Tabella 1. Sostanze responsabili delle intossicazioni in età pediatrica

Prodotto	Numero	%
Farmaci	23.382	32,1
Prodotti per la casa	21.104	29,3
Pesticidi	4.953	6,8
Alimenti	1.924	2,5
Cosmetici	2.623	3,6
Industriali	1.185	1,5
Animali	1.456	2,0
Piante	1.679	2,3
Sostanze d'abuso	1.093	1,5
Altro/non noto	13.464	18,4
Totale	72.841	100,0

Nel 31% dei casi (22.581) vi era presenza di sintomatologia, e i sintomi più frequenti erano a carico dell'apparato gastroenterico (49,4%), cui seguono il sistema nervoso centrale (13,3%), la cute (11,3%), l'apparato visivo (7,9%), l'apparato cardiovascolare (3,1%), altri organi e apparati (7,6%). Il rischio elaborato al momento della consulenza telefonica evidenzia una tossicità certa del 37%; una tossicità assente nel 28%; nel 23% la tossicità non era esclusa. La terapia si basa nella maggior parte dei casi sulla prevenzione dell'assorbimento (48,9%), nel 38,8% è di tipo sintomatico, il dimeticone è stato utilizzato nel 9,2%, gli antidoti sono stati utilizzati nel 2,5%, tecniche di depurazione nello 0,4%, *Basic Life Support* (BLS) nello 0,2%.

Donne

Sono stati analizzati i casi relativi a donne di età compresa tra 15 e 65 anni e oltre rispondenti a queste tre categorie:

- casalinghe;
- donne in gravidanza;
- donne lavoratrici.

Casalinghe

Questa prima categoria rende difficile distinguere le donne che lavorano nella propria casa dalle collaboratrici domestiche. La media delle consulenze per intossicazione negli anni considerati è pari al 21% (29.994). Il 40% (11.998) proviene dalla Lombardia, il 50,5% (16.647) proviene dal resto dell'Italia. Il 63% (18.896) proviene dall'ospedale. Il 72% (21.596) è accidentale, il 20% (5.999) è volontario. La classe di età più rappresentata è quella tra 20 e 49 anni ed è pari al 63% (18.896). Le sostanze implicate sono elencate nella Tabella 2.

Nel 44,2% dei casi (13.272) l'intossicazione per cui è stata chiesta la consulenza è stata valutata come certa basandosi sui dati anamnestici, sui risultati degli esami di laboratorio e sui dati clinici. Nelle intossicazioni ritenute certe, i sintomi maggiormente presenti sono stati per il 56% (16.797) a carico del SNC, per il 18% (5.399) a carico dell'apparato gastroenterico, per il 10% (2.999) a carico dell'apparato neuromuscolare, per il 9% (2.699) a carico dell'apparato respiratorio, per 5% (1.500) a carico dell'apparato cardiocircolatorio, per il 9% (600) a carico dell'orofaringeo.

Donne in gravidanza

Le donne in gravidanza rappresentano lo 0,6% (200). È stata analizzata sia la provenienza ospedaliera (63%; 126) sia quella extra-ospedaliera (37%; 74). L'età interessata è nel 94% dei casi (188) quella compresa tra i 19 e i 40 anni. Le circostanze sono accidentali nel 54% dei casi (109), il 27% corrisponde a tentati suicidi (54), il 7% sono imputate ad alimenti (14), il 2,5% a terapia farmacologia (5), il 9% sono di origine non nota (18). La modalità di intossicazione è rappresentata da: ingestione (65%; 130), inalazione (21,5%; 43), contatto mucoso (1,5%; 3), contatto cutaneo (2,5%; 5), contatto oculare (1,5%; 3), intramuscolo (2%; 4), vie multiple (11%; 22). Il rischio elaborato al momento della consulenza telefonica considerando l'anamnesi, la sintomatologia clinica e la tossicità teorica della sostanza in causa, (in relazione anche al tempo intercorso tra l'evento e il contatto telefonico) evidenzia non tossicità nel 30% dei casi (60), intossicazione non esclusa nel 19,5% (39), intossicazione certa nel 42% (84), non nota nell'8,5% (17). Le sostanze implicate sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2. Sostanze responsabili delle intossicazioni nelle donne in gravidanza. Anni 1997, 1998, 1999

Sostanze	1997	1998	1999
PMC*	7	3	3
Alimenti	8	14	8
Prodotti per la casa	15	11	10
Farmaci	39	17	32
Altro/non noto	16	13	4

* Presidio Medico Chirurgico

Donne lavoratrici

Le consulenze per intossicazioni in ambiente di lavoro (3-4) rappresentano il 2,6% (785). Le modalità di analisi sono analoghe a quelle sopra descritte. Si è analizzato quindi: industria (21,6%; 170), agricoltura (19,9%; 156), laboratorio (12,1%; 95), terziario (34,5%; 271), altra situazione lavorativa (11,9%; 93).

Le sostanze implicate sono riportate nella Tabella 3.

**Tabella 3. Sostanze responsabili delle intossicazioni nelle donne lavoratrici.
Anni 1997,1998,1999**

Sostanze	1997	1998	1999
PMC*	8	5	9
PS**	29	43	23
Prodotti per la casa	71	70	78
Industriali	35	39	34
Farmaci	8	7	33
Alimenti	11	7	14
Altro/non noto	82	91	88

* Presidio Medico Chirurgico

** Presidio Sanitario

Discussione

Analizzando separatamente i bambini si osserva che i risultati ottenuti dall'analisi sono assolutamente allineati a quelli descritti a livello internazionale per i paesi industrializzati (2). Dato che questi incidenti si verificano a livello domestico, va da sé che è generalizzata l'assoluta non curanza dell'adulto nei confronti della sicurezza del bambino in casa. Sembra che l'omertà e il disinteresse regnino sovrani in tutti i paesi industrializzati e si ha la sensazione che al di là delle parole, non ci siano mai i fatti. Come in tutte le circostanze, nonostante ci consideriamo paesi civili e di consolidate tradizioni culturali, il più debole è destinato a subire la negligenza colpevole dell'adulto, con tutte le conseguenze derivanti. La proposta che potremmo suggerire, basandoci sulla nostra piccola esperienza, per promuovere un cambiamento nel comportamento degli adulti, è una campagna di educazione per la prevenzione delle intossicazioni acute rivolta a tutti i genitori dei bambini dalla scuola materna in poi.

Per quanto riguarda le intossicazioni di donne in gravidanza fortunatamente i casi sono pochi. Spesso la chiamata è effettuata a scopo preventivo per conoscere, soprattutto nel caso di sospetta intossicazione da farmaci, se esiste un rischio per la donna in gravidanza e il nascituro. Questa forma di maggior attenzione nei confronti dei farmaci non è estesa ad altre sostanze come i presidi medico chirurgici o i prodotti per la casa. Infatti le intossicazioni con queste sostanze rappresentano il 24,5% dei casi, e le modalità di intossicazione rispecchiano la noncuranza con la quale vengono utilizzate: il travaso in contenitori non idonei o la miscelazione impropria sono solo due degli utilizzi incongrui che più frequentemente si realizzano.

Un discorso a parte va fatto per i tentati suicidi che rappresentano una percentuale non trascurabile della nostra casistica. Qui si apre sicuramente un discorso di più ampio respiro che dovrebbe prendere in considerazione la qualità della vita, la situazione familiare della donna, per poter capire il perché di certi gesti, in una condizione che dovrebbe essere da una parte per natura felice, dall'altra tutelata dalla legge, ma che di fatto non lo è.

Nel caso delle donne bisogna considerare, oltre agli ambiti "normali" (industria, agricoltura, terziario, ecc.), anche la casa, dove spesso non si riesce a distinguere il lavoro della collaboratrice domestica, che spesso lavora anche in nero, dal lavoro della casalinga. I nostri numeri per quel che riguarda gli incidenti sul lavoro quindi sono necessariamente sottovalutati.

Infatti se andiamo a considerare le sostanze coinvolte ci accorgiamo che compare una categoria, i prodotti per la casa, di pertinenza domestica.

Conclusioni

Appare evidente come nelle categorie considerate, non vi sia alcuna strategia di prevenzione delle intossicazioni accidentali. Basterebbe utilizzare il buon senso che ci porta ad adottare comportamenti semplici, che sono quelli che spesso sfuggono, per attuare la prevenzione degli incidenti domestici. Questa si basa su poche norme:

- conservare i farmaci nella loro confezione originale, fuori dalla portata dei bambini;
- non manomettere le chiusure di sicurezza;
- conservare i prodotti per la pulizia della casa, dei piatti, degli indumenti e gli insetticidi fuori dalla portata dei bambini;
- non travasare sostanze nella bottiglia dell'acqua senza prima averla quantomeno etichettata.

Poche norme di corretto approccio ad una situazione di potenziale intossicazione, possono spesso far risparmiare molta ansia, stress e risorse economiche. È sufficiente:

- avere in casa il carbone vegetale attivato in polvere;
- avere a portata di mano il numero di telefono del Centro antiveleni di riferimento, del pronto intervento o del pediatra;
- evitare di compiere gesti incongrui (come provocare il vomito sempre e comunque);
- somministrare latte o altri antidoti “improvvisati”.

Bibliografia

1. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:205-13.
2. Litoviz T, Manoguerra A. Comparison of pediatric poisoning hazards: an analysis of 3.8 million exposure incidents. *Pediatrics* 1992;89:999-1006.
3. Bresnitz EA, Gittleman JL, Shic F, Temple B. A national survey of regional poison control centers' management of occupational exposure calls. *J Occup Environ Med* 1999;41:93-9.
4. Garnier R. Acute poisoning with industrial products. *Rev Prat* 2000;50:377-84 (French).

LO STRESS SULLA SALUTE DELLA DONNA: EFFETTI E PREVENZIONE

Silvana Salerno

Divisione di Bio-medicina ambientale, ENEA Casaccia, Roma

Introduzione

Donna, lavoro, stress, salute come sono in relazione queste condizioni? Lo stress al lavoro per le donne è ormai considerato nel mondo occidentale un argomento maturo?

Negli Stati Uniti d'America uno studio, svolto tra le donne, sulla gravità relativa ad 11 fattori di rischio per gli eventi che le colpiscono maggiormente, ha evidenziato come lo stress sia al primo posto (1).

Due recenti studi europei confermano anche in Europa lo stress come fattore di rischio prioritario nella popolazione lavorativa europea (2, 3).

Uno studio sulle infermiere svolto nei due continenti ha confermato il ruolo dell'esposizione allo stress e il suo effetto sulla funzione mestruale e, grazie all'analisi organizzativa, sono stati evidenziati fattori di rischio diversi nei due contesti (4).

I primi 11 fattori di rischio per eventi rilevati nelle donne americane sono:

1. stress;
2. monotonia;
3. AIDS;
4. violenza;
5. lavoro ai video-terminali;
6. inquinamento *indoor*;
7. epatiti;
8. infortuni sul lavoro;
9. rischi riproduttivi;
10. tubercolosi;
11. altre malattie infettive.

Come si nota da questa graduatoria i rischi riproduttivi non sono più tra i primi posti e questo risultato dovrebbe farci riflettere su almeno due aspetti: le donne occidentali hanno un tasso di riproduzione basso, in particolare l'Italia tra i più bassi del mondo, le donne occidentali dichiarano lo stress tra i primi fattori di rischio; esiste un legame tra questi due aspetti?

La specificità femminile fino ad oggi è stata caratterizzata da studi sulla funzione mestruale ciclica, sulla riproduzione, sulla menopausa, sull'apparato genitale; tuttavia, oltre alla diversità biologica organica, legata alla differente funzione riproduttiva, esiste nelle donne anche una differente elaborazione cognitiva. Tale differenza è dimostrata attraverso le analisi delle zone cerebrali attivate nello svolgimento di determinate azioni. Le donne avrebbero una maggiore abilità nella percezione, nel calcolo aritmetico, nell'identificazione di punti di riferimento, nella velocità di esecuzione di certi lavori manuali di precisione, nella fluidità del linguaggio. I processi cognitivi sarebbero inoltre distribuiti in modo più simmetrico nel cervello delle donne mentre gli uomini avrebbero una maggiore asimmetria (5).

Queste diversità sono legate alle diverse attività svolte dalla donna nei secoli o a alle sue capacità "genetiche"?

Quali sono le conseguenze sulla salute di un diverso funzionamento del sistema nervoso centrale nelle donne?

La prima descrizione di lavoro femminile è di Bernardino Ramazzini (6). Le donne da lui descritte lavoravano come levatrici, nutrici, lavandaie, tessitrici, vergini religiose. Tra questi mestieri le nutrici sono considerate da Ramazzini quelle esposte particolarmente a stress psico-sociale con dolori alla testa, crisi isteriche a causa dell'astinenza sessuale e dell'allontanamento dalla propria casa (7).

Il rapporto tra lavoro, salute e stress delle donne analizzato attraverso i Convegni della Società Italiana di Medicina del Lavoro (8) mostra come nel corso del secolo le cause di stress più studiate siano:

- il lavoro notturno delle donne, successivamente vietato nel 1906;
- l'uso del fosforo bianco tra le fiammiferaie (la composizione per sesso della manodopera mostrava la presenza di un 75% di manodopera femminile in prevalenza con meno di 22 anni) (9);
- il salario insufficiente (le retribuzioni più elevate erano quelle dei maschi e poi, a scendere, delle donne e dei bambini e bambine);
- l'elevato ritmo di lavoro;
- gli effetti dello stress psico-fisico sulla fertilità delle nuove professioni quali donne manager, avvocati, libere professioniste;
- le maggiori ore complessive di lavoro delle donne sia nel lavoro retribuito sia nelle attività domestiche non salariate;
- i lavori "femminili energeticamente leggeri" ma usuranti per la monotonia e ripetitività dei movimenti (Messing ha dimostrato che non sono per niente leggeri) (10).

La donna, lo stress, il lavoro rappresentano universi complessi e la loro interazione è poco studiata è dunque complesso riuscire a raccogliere tutti quegli aspetti che solo nel loro insieme permetterebbero una relazione veramente soddisfacente. Si proverà tuttavia in questo contributo a vedere le varie sfaccettature dell'esposizione della donna allo stress lavorativo, i suoi effetti e la sua prevenzione soprattutto per quanto riguarda le donne italiane.

Donne italiane, donne immigrate e stress

In Italia nascono più maschi che femmine e la popolazione prevalente è maschile fino al 44° anno di età. Solo in questo anno di età le donne cominciano a prevalere progressivamente sui maschi fino ad arrivare ad una notevole differenza tra gli ultracentenari dove troviamo più di 5.000 donne contro meno di 1.500 maschi (Tabella 1).

Tabella 1. Differenze per età nei due sessi nel 1999

Età	Maschi	Femmine	Totale
0	272.121	256.617	528.738
44	385.654	388.355	774.009
>100	1.371	5.494	6.865

Dati ISTAT 1999

Questo progressivo allungamento della vita delle donne (speranza di vita media 82 anni) si riflette nella differenza tra maschi e femmine della popolazione italiana dove le donne sono

1.677.275 in più dei maschi. Infatti la popolazione italiana al 31 dicembre 1999 era costituita da 27.967.670 maschi e 29.644.945 femmine per un totale di 57.612.615.

Alla popolazione femminile italiana va inoltre aggiunta quella residente in Italia con altra cittadinanza la cui componente femminile, circa mezzo milione, non solo è rilevante sul piano numerico ma rappresenta una manodopera specifica per alcune professioni tipicamente “femminili” tra l’altro “scelte” quasi in maniera etnica. Come unico esempio facciamo quello delle donne filippine che nella gran parte svolgono lavoro domestico (Tabella 2).

Lo stress, secondo la definizione di Hans Selye (11), è la sindrome di adattamento aspecifica dell’organismo a un qualunque stimolo fisico, mentale, sociale. Essa è caratterizzata da una fase di allarme, una fase di resistenza, una fase di esaurimento. La valutazione soggettiva dell’evento ambientale classifica lo stress in stress negativo (*distress*) e stress positivo (*eustress*). Lo stress può essere acuto o cronico, da sovrastimolazione o da sottostimolazione. Lo stress cronico di limitata intensità (microtraumi) rappresenta il maggiore rischio nelle società occidentali. Le donne italiane sono più resistenti allo stress ambientale, se consideriamo la morte la non esposizione (secondo Selye lo stress è vita e solo la morte ci salva dallo stress). Le donne italiane, con la loro speranza di vita media, riescono dunque a gestire meglio lo stress ambientale se confrontate con i maschi.

Tabella 2. Popolazione residente per sesso e cittadinanza al 31 dicembre 1999

Cittadinanza	Maschi	Femmine	Totale
Marocco	115.130	55.775	170.905
Albania	77.521	49.615	127.136
Filippine	23.877	41.042	64.919
Jugoslavia	33.035	23.701	56.736
Tunisia	40.370	14.843	55.213
Cina	26.300	22.350	48.650
Romania	19.686	21.901	41.587
Totale	609.196	507.198	1.116.394

Dati ISTAT 1999

È da considerare inoltre la diversa mortalità, anche delle donne, in virtù dei differenti lavori cui sono esposte. Al diverso livello socio-economico la speranza di vita alla nascita non è uguale per tutte. Per esempio non sappiamo qual è la speranza di vita delle donne immigrate, anche se probabilmente migliore rispetto ai paesi di provenienza.

Il primato delle donne italiane è tuttavia fortemente a rischio nell’adozione, da parte della donna, di modelli di vita stressanti tipicamente maschili con le conseguenti abitudini correlate quali ad esempio l’abitudine al fumo. Le giovani donne che fumano, infatti, sono in continuo aumento (12) e anche le donne che lavorano presentano una maggiore prevalenza dell’abitudine al fumo (13). La competizione per la carriera, soprattutto se in professioni tipicamente maschili, quali la donna avvocato, ingegnere, medico, manager, ecc., rappresenta un rischio studiato.

Possono queste considerazioni sul nuovo stile di vita femminile spiegare la precoce mortalità delle donne danesi, più emancipate delle europee e più vicine allo stile di vita maschile?

La qualità della vita delle donne è attualmente quella più a rischio.

Le donne in Italia hanno un tasso di occupazione più basso di quello maschile anche se negli ultimi anni è aumentato il numero di donne che lavorano fuori casa. Occorre qui ricordare che anche la non occupazione, la disoccupazione, la precarietà nel lavoro insita anche nei cosiddetti lavori atipici, dove le donne sono molto presenti, presentano rischi legati allo stress del lavoro (14). Le donne, non solo lavorano in “tipici” comparti produttivi: tessile, abbigliamento,

calzature, alimentare, elettronica, farmaceutica, artigianato (ceramiche, parrucchiere, tintolavanderie), nel terziario: ospedale, scuola, pubblica amministrazione pubblica, servizi (mense, pulizie, ecc.), nel commercio, ma in ogni comparto svolgono prevalentemente azioni tecniche “tipiche” cioè compiti monotoni e ripetitivi che richiedono attenzione (15).

Oltre al lavoro retribuito vanno considerati i compiti monotoni e ripetitivi di 4-5 ore di lavoro domestico quotidiano.

Stress acuto

L'infornio mortale può essere considerato lo stress acuto massimo. Cioè la totale impossibilità di passare dalla fase di allarme a quella di resistenza in seguito alla morte più o meno rapida della donna infortunata.

Anche se non se ne parla mai le donne muoiono sul lavoro e non sappiamo in che comparto produttivo né in quale attività specifica poiché i dati non sono suddivisi per tali variabili anche se uno sforzo si sta compiendo a livello nazionale da parte dell'INAIL. Alcuni esempi di infortuni mortali, tratti dal Registro degli infortuni di Brescia negli anni 1989-1998 curato dall'Osservatorio della Provincia di Brescia – una delle province più infortunate d'Italia – possono sottolineare alcune condizioni di lavoro femminile. Edda di 32 anni è morta cadendo dalla finestra mentre puliva i vetri di una scuola elementare dove lavorava come ausiliaria, Roberta di 15 anni muore in un'industria metalmeccanica dove scavalca il cancello della macchina sabbiatrice per intervenire sulla stessa, Letizia di 65 anni muore travolta da una balla di fieno movimentata dal figlio, Carolina 25 anni tecnica di laboratorio muore asfissata chiusa nella stanza con contenitore di azoto, Gigliola di 36 anni muore investita da un ingranaggio della macchina in una industria metalmeccanica, Martina di 47 anni muore a causa dell'acido cloridrico utilizzato nella finitura di cerniere, Irene di 46 anni muore impigliata nel filo di rame e trascinata dalla macchina in una trafilatura di tubi di ottone, Maria 68 anni muore schiacciata nella “ranghinatrice” nell'azienda agricola familiare.

Nel 1999 sono morte di stress acuto 60 donne di cui 28 tra i 18-34 anni di età, 22 tra i 35-49 e 9 tra i 50-64 anni e una adolescente di 17 anni. Come si vede sono le più giovani a morire.

Lo stesso andamento si ha per gli infortuni che determinano inabilità temporanea mentre l'inabilità permanente si ha maggiormente nelle fasce di età 50-64. In totale nel 1999 84.630 donne sono state infortunate e di queste 60 sono morte (dati INAIL 1999).

Una domanda alla quale dovremo rispondere nel futuro è, quali sono le cause di morte di queste donne, quali attività svolgevano, in quali settori produttivi, perché sono morte? In rapporto con il denominatore (cioè il numero delle occupate) quanto si discosta il rischio da quello maschile? In uno studio sugli infortuni sul lavoro in Europa (16) si sottolinea che l'incidenza degli infortuni nelle donne a livello europeo è sensibilmente più bassa rispetto a quella degli uomini, sia considerando il totale degli infortuni, in cui è meno della metà dell'incidenza per gli uomini (1.924 nelle donne, 5.458 negli uomini), sia considerando gli infortuni mortali, la cui incidenza è pari ad un decimo di quella degli uomini (0,8 contro 7,7).

Tuttavia gli autori dello studio sottolineano come il miglioramento dell'incidenza degli infortuni che si riscontra nel sesso maschile (6,8%) non si abbia se non marginalmente nelle donne (0,6%) per cui occorrerebbe una campagna preventiva specifica.

Tra gli infortuni sul lavoro intesi come stress acuto vanno inclusi gli infortuni domestici (elevata mortalità delle donne) e gli infortuni *in itinere* causati cioè dal pendolarismo forzato.

Stress cronico

La sottostimolazione e la sovrastimolazione rappresentano l'esposizione allo stress cronico.

Le costrittività organizzative legate tipicamente al lavoro femminile (17) sono: precarietà del lavoro; numero azioni tecniche/unità di tempo (ritmo di lavoro elevato o basso o non predeterminabile); eccessivo numero di azioni tecniche semplici (lavori monotoni e ripetitivi); lavoro notturno (es. infermiere, donne medico); necessità di frequenti verifiche e regolazioni (donne in basso nella scala gerarchica); separazione tra esecuzione e controllo; scarsa retribuzione o ineguaglianza retributiva per genere a parità di lavoro (18); incentivazione impropria e/o discrezionale; scarso sviluppo di carriera; responsabilità elevata, bassa, impropria; responsabilità per la salute di altri soggetti; assenza di modulatori del carico mentale (es. sostegno sociale); presenza delle stesse costrittività fuori dall'ambiente lavorativo (es. lavoro domestico); assenza di soddisfazione (le donne spesso sono impiegate in lavori poco soddisfacenti); scarsa valutazione professionale (il lavoro delle donne è dequalificato); gerarchia (le donne operano in contesti gerarchici prevalentemente maschili).

Da un'indagine europea su genere e condizioni di lavoro (2) si possono studiare nel dettaglio alcune costrittività organizzative, la cui esposizione determina stress cronico. Da questo studio abbiamo rilevato i dati italiani per confrontarli con le medie europee (Tabella 3).

In relazione al modello di stress al lavoro di Karasek & Theorell (19) che rileva le dimensioni di domanda al lavoro (alta o bassa) e di controllo sul lavoro (alto o basso), le donne italiane sono esposte maggiormente al lavoro frenetico (*hectic work*) che rappresenta la condizione più stressante (elevata domanda e basso controllo) e al contrario sono poco esposte al lavoro attivo che rappresenta quello ad elevata domanda ed elevato controllo considerato più favorevole per la salute.

Tabella 3. Distribuzione percentuale di maschi e femmine occupati secondo il modello dello stress al lavoro in Italia e nell'Unione Europea (1999)

	Lavoro								Totale campione	
	<i>attivo</i>		<i>frenetico</i>		<i>passivo</i>		<i>rilassato</i>		M	F
	M	F	M	F	M	F	M	F		
Italia	18	16	28	38	28	27	25	19	421	288
UE	29	22	36	40	18	22	17	16	6.917	5.565

La condizione di basso controllo sul lavoro è confermata anche da uno studio multicentrico dello stesso Karasek che sottolinea come la dimensione di controllo (*decision latitude*) sia consistentemente più bassa nelle donne che lavorano in tutti i campioni dei diversi paesi analizzati (20).

Per quanto riguarda la posizione gerarchica delle donne si evidenzia come la gerarchia lavorativa sia prevalentemente maschile e in Italia in modo più marcato per cui solo il 26% delle donne ha una donna come supervisore (Tabella 4).

In questo studio europeo è stata rilevata una correlazione significativa tra discriminazione di genere e stress mentale (considerato come combinazione di fatica globale, stress, ansia e irritabilità). Questo dato indica che le donne che sono soggette a discriminazione sessuale sperimentano anche un elevato livello di stress correlato con il lavoro e di insoddisfazione al lavoro.

Tabella 4. Percentuale di casi in cui l'immediato supervisore è una donna in Italia e nell'Unione Europea (1999)

	Maschi		Femmine	
	<i>n.</i>	%	<i>n.</i>	%
Italia	414	7	282	26
UE	6.917	8	5.565	39

Le donne italiane sono poco soddisfatte, specie se lavorano a tempo pieno, e riferiscono uno stress mentale ben al di sopra della media europea (Tabella 5).

Tabella 5. Durata della settimana lavorativa e benessere tra lavoratrici madri (%) in Italia e nell'Unione Europea (1999)

Settimana lavorativa	Stress mentale		Molta soddisfazione		Assenteismo		N.	
	<i>Italia</i>	<i>UE</i>	<i>Italia</i>	<i>UE</i>	<i>Italia</i>	<i>UE</i>	<i>Italia</i>	<i>UE</i>
< 35 ore	44	32	37	42	15	20	32	934
> 35 ore	43	40	10	33	13	24	67	1.373
Totale	43	37	19	37	14	22	99	2.307

Un'altra forte correlazione è stata trovata nelle donne tra l'età e la discriminazione di genere. Altre ricerche citate nello studio (2) hanno dimostrato che la discriminazione di genere e il trattamento sleale delle donne sono fonti significative di stress e ansietà nelle donne.

Va segnalato inoltre il carico delle attività domestiche svolte dall'81% dalle donne italiane con un contributo dell'1% dei maschi italiani, dato molto inferiore alla media maschile europea (11%) (Tabella 6).

Tabella 6. Percentuale di partecipazione alle attività domestiche e responsabilità per le entrate economiche familiari tra femmine e maschi sposati o che coabitano in Italia e nell'Unione Europea (1999)

Attività domestiche	ITALIA		UE	
	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	<i>F</i>
Partecipazione ai lavori domestici	1	81	11	86
Contributo economico	91	17	92	24
Totale	295	177	4902	3.575

Attraverso l'analisi organizzativa si conferma come le donne che svolgono il lavoro domestico siano esposte a monotonia e ripetitività di compiti semplici che richiedono attenzione (21). Questo dato è confermato anche dalle indagini svolte sulla patologia da sovraccarico biomeccanico degli arti superiori. Nella provincia di Brescia, nel periodo 1989-1997, sono stati rilevati 456 casi con netta prevalenza del sesso femminile (73,2 %) tra questi 106 casi riguardano le casalinghe (23). Naturalmente se le attività domestiche sono svolte anche come lavoro, i rischi di stress da sottostimolazione aumentano poiché non esiste diversificazione negli apparati esposti.

In sintesi questo importante studio europeo, dimostra che lo stress negativo al lavoro caratterizzato dal lavoro frenetico (*hectic work*) è più manifesto nelle donne italiane che nei maschi. Le donne italiane riportano più stress mentale e maggiore insoddisfazione nelle situazioni di lavoro, dove la domanda lavorativa è troppo elevata e l'autonomia e i gradi di libertà troppo ristretti.

Un altro studio europeo (3) analizza la prevalenza degli agenti stressanti in Europa utilizzando sempre il modello di esposizione Karasek-Theorell applicato a Danimarca e Svezia. Il rischio di malattie cardio-vascolari (malattie correlate con lo stress) dovute alla monotonia o alla alta velocità al lavoro è stimato con un rischio relativo di 1,3-4. A tale rischio sarebbe esposto il 14% delle femmine e il 6 % dei maschi. Si avrebbe inoltre una maggiore assenza sul lavoro a causa del lavoro monotono e ripetitivo con 47,4 giorni per le donne esposte contro 27,6 giorni nei maschi. La non esposizione determinerebbe 15,1 giorni di assenza nei maschi e 21,5 giorni nelle femmine non esposte. In Svezia si considera che nel settore socio-sanitario a causa dello stress si spenda di più in cure per la salute, assenze per malattia, pensionamenti anticipati e morti premature.

In sintesi in questo studio si evidenzia che l'elevata domanda e il basso controllo determinano un eccesso di assenze per malattia che rappresenta il 10% di tutte le malattie correlate con il lavoro. Per le malattie muscolo-scheletriche l'assenteismo è ancora più elevato soprattutto nel sesso femminile nel settore socio-sanitario. Per le malattie cardio-vascolari gli agenti stressanti più rilevanti sono la monotonia e l'alta velocità. Il costo dello stress è considerato pari a quello per esposizione a rumore e agenti cancerogeni.

Gli autori concludono sottolineando che la prevenzione dello stress rappresenta una delle priorità nella politica per la salute al lavoro.

Il *burnout* nelle donne

Il *burnout* è una grave conseguenza dello stress prolungato al lavoro. È una sindrome da stress cronico che si sviluppa come conseguenza di uno sbilanciamento tra la domanda di lavoro e le capacità individuali. È stata riconosciuta nel lavoro dei servizi alla persona cioè salute, educazione, lavoro sociale, dove le donne sono prevalenti.

Il *burnout* è caratterizzato da: depauperamento energetico (esaurimento); aumento della distanza dal proprio lavoro (cinismo); riduzione dell'efficacia professionale.

Gli agenti stressanti prevalenti sono: il sovraccarico qualitativo-quantitativo; la pressione nei tempi di lavoro; le mediocri relazioni interpersonali; la situazione socio-economica, la riduzione del personale. Secondo una delle maggiori esperte (25) il supporto sociale e il senso di coerenza sono determinanti per la difesa da questa sindrome e la prevalenza del *burnout* nelle donne può essere dovuta al fatto che sono stati studiati prevalentemente i settori "femminili". La componente di esaurimento (il tasso di logoramento secondo Selye) (11) è più forte nelle donne mentre la depersonalizzazione negli uomini. Il fatto che le donne abbiano più sintomi di stress (*strain*) può essere spiegato con le differenze nella divisione del lavoro e nello status non primariamente per il genere. Le donne sono più raramente nelle posizioni di leadership ciò determina bassi salari, meno autonomia decisionale, basso status sociale.

Le conseguenze del *burnout* sulla salute delle donne sono: la depressione con riduzione dell'efficacia al lavoro, la diminuzione della salute mentale (*General Health Questionnaire*), la diminuzione della capacità lavorativa, i disordini del sonno, l'assenteismo, l'utilizzo dei servizi socio-sanitari. Le donne utilizzano di più i servizi sanitari e sociali e li usano quando il problema è più rilevante. Le risorse per gestire il *burnout* sono il supporto sociale e il senso di

coerenza definito come un orientamento globale per vedere il mondo come comprensibile, gestibile e ricco di significato. Questi aspetti aiutano la donna ad anticipare gli eventi.

Lo strumento di analisi del *burnout* utilizzato è il *Maslack Burnout Inventory* (MBI) in cui il *burnout* è diviso in tre componenti: esaurimento (componente prevalente nelle donne), il cinismo e l'autoefficacia (*self-efficacy*) dove maschi e femmine sembrano rispondere in modo analogo. Le donne manager, quelle impiegate presentano più sintomi degli uomini.

Il *mobbing* sulle donne

Il *mobbing* consiste in una forma di violenza psicologica messa in atto deliberatamente nei confronti di una vittima designata. Il ciclo con cui si mette in atto questa violenza è caratterizzato da iniziali segnali premonitori, dai continui attacchi da parte di un superiore o dai colleghi, dalla segnalazione "ufficiale" del caso, dall'allontanamento con isolamento della vittima. Gli effetti del *mobbing* sono quelli dell'esposizione a stress cronico cioè depressione fino al suicidio.

Le conseguenze sulla salute sono:

- *alterazione dell'equilibrio socio-emotivo* con tutti i sintomi dello stress: depressione (fino al suicidio), ansia, pre-allarme, ossessioni, attacchi di panico, isolamento;
- *alterazione dell'equilibrio psico-fisiologico*: cefalea, vertigini, disturbi gastro-intestinali, tachicardia, manifestazioni dermatologiche, disturbi del sonno disturbi della personalità, disturbi della sessualità;
- *disturbi del comportamento*: anoressia-bulimia, alcool, fumo, farmaci, reazioni aggressive, passività (24).

In Italia il *mobbing* sta avendo una dimensione solo apparentemente epidemica. (25, 26). Al di là dell'esatta natura e della reale prevalenza e incidenza del fenomeno, l'aumento stesso di tali segnalazioni va di per sé considerato come espressione di un disagio molto forte e diffuso nella popolazione lavorativa, connesso ad una gamma di condizioni di rischio per la salute mentale probabilmente molto più ampia e che attende di essere adeguatamente esplorata e affrontata anche attraverso l'integrazione tra salute mentale e salute al lavoro (25). Esiste una lieve prevalenza femminile di donne in posizione medio-alta nell'organizzazione, spesso impiegate di concetto, diplomate o con frequenza universitaria che ricorrono al centro di disadattamento lavorativo di Milano.

Anche nel Centro di Disadattamento Lavorativo dell'ISPESL di Roma la prevalenza nelle richieste di partecipazione ai gruppi di auto-aiuto è femminile, ciò confermerebbe la capacità delle donne di ricorrere ai servizi socio-sanitari mentre esiste una prevalenza maschile nelle consultazioni telefoniche. Il Centro di Taranto ha iniziato con la prevalenza maschile dei dipendenti dell'ILVA di Taranto segregati in una palazzina

Attualmente aumentano i casi femminili in altre realtà produttive. Esistono proposte di legge che si occupano di molestie sessuali, ostracismo del datore di lavoro nei confronti del personale femminile, diversità di posizione politica, compiti dequalificanti, diseguaglianza di trattamento economico.

Il *mobbing* non è altro che l'effetto di uno stress cronico psico-sociale.

Prevenzione dello stress delle donne lavoratrici

Affinché la qualità della vita delle donne al lavoro migliori sono necessarie, a nostro parere, le seguenti azioni:

- progettazione organizzativa che consideri la differenza di genere e la valorizzi;
- diminuzione della sottostimolazione (monotonia e ripetitività) e della sovrastimolazione;
- retribuzione equa tra uomini e donne (anche immigrate/i) a parità di lavoro;
- distribuzione equa delle attività domestiche onde prevenire lo stress cronico degli apparati interessati;
- turnover organizzato nei lavori usuranti e nel lavoro di cura/assistenza;
- distribuzione del lavoro femminile anche nei luoghi di responsabilità ai vertici delle organizzazioni;
- rispetto della normativa vigente (costituzione italiana, codice civile, ecc.);
- elaborazioni statistiche sulla condizione delle donne al lavoro (retribuzioni, immigrazione, infortuni, malattie professionali, tipi di lavoro, prevalenza malattie, ecc.);
- miglioramento dell'autostima delle donne;
- più donne nella prevenzione nei luoghi di lavoro, per esempio le Rappresentanti della Sicurezza al Lavoro (RLS) (ad un convegno svoltosi a Modena nel 2000 sulle bonifiche negli ambienti di lavoro dei 1667 RLS presenti, 1480 erano maschi e solo 187 femmine);
- servizi sanitari orientati alla salute della donna, soprattutto salute mentale (servizi di igiene sul lavoro, centri di salute mentale);
- servizi di ascolto (gruppi di auto-aiuto) per: burnout, *mobbing*, molestie sessuali, depressione;
- servizi di consulenza giuridica e sostegno nelle azioni penali e civili.

Il maggiore impegno dovrà essere sostenuto dai servizi di prevenzione e in particolare dai Servizi di prevenzione igiene e sicurezza nei luoghi di lavoro; dai centri di salute mentale; dai consultori materno-infantili; dai servizi aziendali di prevenzione, sicurezza e protezione, dai rappresentanti dei lavoratori /lavoratrici per la sicurezza e da tutto il mondo della ricerca per approfondire i singoli fattori di rischio.

Bibliografia

1. Hatch M, Moline J. Women, work and health 1997. *Am J Ind Med* 1997;32(3):303-8.
2. Kauppinen K, Kandolin I. *Gender and working conditions in the European Union*. Dublin: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions; 1998.
3. Levi L, Lunde-Jensen P. *A model for assessing the costs of stressors at national level. Socio-economic costs of work stress in two EU Member States*. Dublin: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions; 1997.
4. Hatch M, Figà-Talamanca I, Salerno S. Work stress and menstrual patterns among American and Italian nurses. *Scan J Work Environ Health* 1999;25(2):144-50.
5. Kimura D. Differenze sessuali a livello cerebrale. Numero speciale su *Mente e Cervello*. *Le Scienze* 1992;291:87-95.
6. Ramazzini B. *Le malattie dei lavoratori (De morbis artificum diatriba)*. Traduzione dell'edizione padovana del 1713 a cura di Ines e Vittorio Romano e Francesco Carnevale. Roma: La Nuova Italia Scientifica; 1982.

7. Figà-Talamanca I, Salerno S. Towards a history of the health of working women in Italy. In: Grieco A, Iavicoli S, Berlinguer G (Ed.). *1st International Conference on the History of Occupational and Environmental Prevention*. Roma 4-6 ottobre 1998. Amsterdam: Elsevier; 1999. p. 269-75.
8. Castellino N, Anzelmo V, Castellani G, Pofi F. Il lavoro femminile. In: *Breve storia della Medicina del Lavoro Italiana 2000*; Roma: ISU Università Cattolica; 2000. p. 111-24.
9. Baldasseroni A, Carnevale F. L'abbandono dell'uso del fosforo bianco nella produzione dei fiammiferi: un lungo processo per la realizzazione di un precoce esempio di vera prevenzione (1830-1920). In: Grieco A, Bertazzi PA (Ed.). *Per una storiografia italiana della prevenzione occupazionale ed ambientale*. Milano: Editrice Franco Angeli; 1997. p. 133-188.
10. Messing K, et al. "Light" and "Heavy" work: ergonomic analysis of work in services and factories. In: Book of abstracts, *25th International Congress on Occupational Health*, Stockholm, September 15-20, 1996. AB Grafiska Gruppen: Stockholm; 1996
11. Selye H. *Stress without distress*. New York: Lippincot; 1974.
12. Modolo MA, Monarca S, Figà-Talamanca I. *Fumo e salute*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 1989.
13. Ferrario M, Merluzzi F, Cesana G, Di Cintio E, Origgi G, Turrini D, Segà R, Grieco A. The assessment of the coronary risk in a work setting. The results of the SEMM study and the outlook for prevention in Italy. Surveillance of Employees Municipality of Milan. *Ital Heart J* 2000;1(5 suppl):664-73.
14. Huez D. Des populations inégalement touchées In: *Souffrances et précarités au travail – Paroles de médecins du travail*. Huez D (Ed.). Paris: Ed. Mutualité Française; 1994. p. 211-32 .
15. Bodini L, Molteni F, Bonanomi A, Borgato R, Bresso M, Cantoni S, Colombini D, Fugazza M, Galli G, Giorgetti G, Montanari N, Musti M, Redaelli I, Salerno S. Associazione ambiente e lavoro "Donna Salute e lavoro". *Dossier Ambiente* 1997; 37(suppl).
16. Bernardini P, Soleo L. Gli infortuni sul lavoro in Italia e in Europa: inquadramento e dimensioni del problema. In: *Atti del 63° Congresso nazionale Società Italiana di medicina del Lavoro e Igiene Industriale*. Sorrento, 8-11 novembre 2000. *Folia Med* 2000;71(S3)1-28.
17. Salerno S, Tartaglia S (Ed.). *Atti del Seminario "La valutazione della fatica mentale nei luoghi di lavoro"*. Roma, 11 aprile 1997. Roma: Edizione ENEA; 1999.
18. Baldanza A, Carnevali F, Casadei G, Chironi TM (Ed.). *Discriminazione e sperequazione: sommatoria di due fenomeni per le donne in ENEA*. Roma: ENEA Comitato Pari Opportunità; 2000.
19. Karasek R, Theorell T. *Healthy work: stress, productivity and the reconstruction of working life*. New York: Harper Collins Publishers; 1990.
20. Karasek B, Brisson B, Amick B, Houtman I, Bongers P, Kawakami N. The job content questionnaire (JCQ): an internationally comparative reliability assessment in six populations. In: *Book of abstracts First International ICOH Conference on Psychosocial factors at work*, Copenhagen, August 24-26 1998. Copenhagen: Danish Working Environmental Fund; 1998.
21. Salerno S, Proietti PG, Berlinguer G. Domestic activities and women's health. *International Conference on "Women, work and health"*. Rio de Janeiro, 1999.
22. Barbieri PG, Pezzotti C, Rocco A, Lipparini M. Patologie da sovraccarico biomeccanico degli arti superiori – Conoscere per prevenire. *SNOP* 1999;50:46-9.
23. Kalimo R (Ed.). *Proceedings of an International Expert Meeting on Women at work*, 10-12 November 1997, Espoo, Finland. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health; 1998.
24. Grieco A, Andreis L, Cassitto MG et al. Il mobbing: alterata interazione psicosociale sul posto di lavoro. Prime valutazioni circa l'esistenza del fenomeno nella realtà lavorativa italiana. *Prevenzione Oggi* 1997;2:75-104.

25. Gilioli R, Adinolfi M, Bagaglio A, Boccaletti D, Cassitto MG, Della Pietra B, Fanelli C, Fattorini E, Gilioli D, Grieco A, Guizzaro A, Labella A, Mattei O, Menegozzo M, Menegozzo S, Molinini R, Musto D, Paoletti A, Papalia F, Quagliuolo R, Vinci F. Un nuovo rischio all'attenzione della medicina del lavoro: le molestie morali (mobbing). *Med Lav* 2001;92(1):61-6.
26. Albini E, Benedetti L, Giordano S, Punzi S, Cassitto MG. Organizzazione del lavoro disfunzionale e mobbing. Quattro casi emblematici. *Med Lav* 2003;94(5):440-9.
27. Bosco MG, Salerno S, Valcella F. Salute mentale e lavoro: azioni tecniche integrate tra i servizi di prevenzione igiene e sicurezza nei luoghi di lavoro e centri di salute mentale. *Med Lav* 1999;90(6):752-61.

FATTORI DI RISCHIO DELL'ABORTO SPONTANEO

Angela Spinelli

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Prevenzione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

L'aborto spontaneo è uno degli esiti negativi più frequenti della gravidanza. Infatti è stato recentemente stimato, in vari Paesi, che nella popolazione generale tra il 10% e il 20% delle gravidanze clinicamente riconosciute si risolve in aborto spontaneo (1-4).

Tale stima oscilla da un minimo di un 2% (5) a un massimo di un 30% (6). Oltre all'abortività spontanea riconosciuta esiste poi una quota di perdite fetali che passa inosservata perché si risolve in aborto spontaneo o addirittura prima della data di inizio del ciclo mestruale successivo (aborto preclinico) o apportando solo una sua lieve posticipazione, che viene spesso erroneamente diagnosticata come "irregolarità mestruale".

Quantificare tali perdite è estremamente difficile a causa delle difficoltà di diagnosi di una gravidanza in stadi così precoci. Considerando globalmente l'insieme delle perdite fetali precedenti il momento della diagnosi clinica della gravidanza, è stato stimato che esiste una quota tra il 35% e il 42% circa di abortività spontanea non riconosciuta (1, 7). Sommando a questo valore quello degli aborti calcolati rispetto alle gravidanze clinicamente riconosciute, si arriva ad un totale di circa 50% di concepimenti che termina in aborto spontaneo.

Numerosi studi sono stati condotti negli ultimi 20 anni per cercare di valutare i fattori di rischio dell'abortività spontanea. Esistono tuttavia dei problemi che rendono difficile lo studio di questo evento. Prima di tutto, come già sottolineato, la difficoltà di riconoscere un aborto molto precoce e le differenti definizioni utilizzate a livello internazionale (8).

La natura eterogenea del fenomeno – aborti dovuti ad anomalie genetiche o cromosomiche, aborti dovuti allo sviluppo fetale e aborti dovuti a problemi anatomici dell'utero e della placenta – costituisce un'altra difficoltà per lo studio dell'aborto spontaneo. Infine, le forti interazioni tra i potenziali fattori di rischio e le difficoltà a misurare alcune di essi (ad esempio lo stress) rendono gli studi epidemiologici su questo argomento non sempre facili da condurre o da valutare.

In questa relazione sono stati analizzati i dati italiani sull'aborto spontaneo e, attraverso l'esame della letteratura internazionale, sono stati valutati i fattori di rischio biologico-demografici, occupazionali e ambientali.

Materiali e metodi

Per valutare l'andamento del fenomeno e le caratteristiche delle donne che abortiscono, sono stati analizzati i dati del modello D 11 raccolti dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT).

In Italia, in occasione di ogni ricovero per aborto spontaneo presso Istituti di Cura sia pubblici sia privati, viene compilata tale scheda che raccoglie informazioni relative alla donna, alla sua storia riproduttiva, all'aborto in oggetto e al conseguente ricovero.

Come indicatore è stato utilizzato il rapporto di abortività spontanea (N. aborti spontanei per 1.000 nati vivi) dal 1974 al 1997.

L'analisi della letteratura internazionale sui fattori di rischio dell'aborto spontaneo è stata effettuata utilizzando principalmente PubMed e si riferisce al periodo 1980-1999.

Risultati

In Italia nel 1996 sono stati notificati 65.635 aborti spontanei (124 aborti spontanei per 1.000 nati vivi), 2.186 nati morti (4,1 per 1.000 nati), 4.009 morti perinatali (7,6 per 1.000 nati) e 3.250 morti infantili (6,2 per 1.000 nati vivi).

Analizzando l'andamento dal 1974, si osserva una forte diminuzione dell'incidenza dell'aborto spontaneo immediatamente dopo la legalizzazione dell'aborto volontario in Italia del 1978. Si passa, infatti, da 129.250 aborti spontanei nel 1974 (rapporto di abortività pari a 149 per 1.000 nati vivi) e 106.055 (143 per 1.000) nel 1977 a 56.622 nel 1980 (pari a 88 per 1.000 nati vivi). I dati relativi al 1978 e 1979 non sono disponibili a causa delle modifiche delle normative e del sistema di rilevazione. Questa improvvisa, e di entità così elevata, diminuzione è probabilmente dovuta al fatto che fino al 1978 molti aborti volontari venivano denunciati come aborti spontanei (9).

A partire dal 1980 si è osservato un leggero aumento del fenomeno (57.305 aborti spontanei nel 1993, pari a un rapporto di 98 per 1.000). Dal 1994 sono stati inclusi nel sistema di notifica anche gli aborti che non avevano richiesto il pernottamento che hanno portato a un valore pari a 66.172 aborti spontanei nel 1997 e un rapporto di abortività di 124 per 1.000 (10).

In Italia la grande maggioranza degli aborti riconosciuti e notificati avviene nelle prime 12 settimane di gestazione e le loro cause sono spesso sconosciute. Nel 1997, infatti, nel 65% dei casi è stata indicata come causa "la morte endouterina del feto" o una "causa indeterminata".

Molti studi sono stati effettuati in questi anni per cercare di valutare l'influenza di patologie (di cui non si parlerà in questa relazione), di fattori biologici e demografici e di esposizioni occupazionali o ambientali.

I principali fattori biologici e demografici associati all'aborto spontaneo sono:

- età della donna al concepimento;
- numero di gravidanze precedenti;
- aborti spontanei precedenti;
- età al menarca;
- giorno dell'impianto;
- stato civile;
- istruzione.

Dall'esame della letteratura risulta ormai ampiamente documentata l'influenza dell'età della donna al concepimento sull'incidenza dell'aborto spontaneo. Anche in una recente analisi dei dati italiani (9) è risultato un aumento del rischio di abortività dopo i 34 anni (tra le donne di 40 anni o più questo rischio è 3 volte superiore).

Inoltre si è osservato un odds ratio (OR) aggiustato pari a 1,93 (IC 95%=1,88-1,98), cioè rischio doppio, tra le donne con 2 o più gravidanze, con una interazione con l'età della donna.

Molti studi hanno evidenziato l'importanza della storia riproduttiva, in particolare la presenza di aborti spontanei precedenti. In uno studio caso controllo condotto in Italia l'OR per aborto spontaneo nel primo trimestre era pari a 1,7 (IC 95%=1,4-2,1) tra le donne con aborti spontanei precedenti (11). Nello stesso studio si è anche osservata una diminuzione del rischio al crescere del grado di istruzione, a differenza di quanto trovato nei dati nazionali (9).

L'età più giovane al menarca è risultata associata al rischio di aborto (12) e in un recente articolo è stato riportato che il rischio di perdite fetali precoci aumenta quando l'impianto si è verificato dopo il 10° giorno dall'ovulazione (13).

Nella Tabella 1 sono riportate le valutazioni effettuate su 5 revisioni della letteratura internazionale pubblicate negli ultimi 15 anni sulle sostanze e sulle condizioni nell'ambiente di lavoro e associazione con l'aborto spontaneo (14-18).

Tabella 1. Sostanze presenti nell'ambiente di lavoro associate all'aborto spontaneo. Risultati di 5 revisioni internazionali

Sostanze e condizioni di lavoro	Hatch, Stein 1986	Baranski 1993	Figà- Talamanca, Hatch 1994	Sharara <i>et al.</i> 1998	Taskinen <i>et al.</i> 1999
Metalli pesanti					
Piombo	?	?	?	?	?
Mercurio	n.e.	?	X	X	?
Nickel	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	?
Idrocarburi alogenati	---	n.e.	---	---	n.e.
Solventi organici					
es. glicoleteri, benzene, toluene	X	?	X	X	X
Agenti sterilizzanti					
Ossido di etilene	X	X	X	X	X
Agenti citostatici					
Agenti alchilanti	X	n.e.	X	n.e.	n.e.
Antagonisti dei folati	X	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Radiazioni ionizzanti					
Raggi X, raggi gamma e alfa	n.e.	n.e.	X	n.e.	?
Radiazioni non ionizzanti					
VDT	?	?	?	n.e.	?
Farmaci antineoplastici		X	X		X
Gas anestetici					
Gas alogenati	?	?	X	n.e.	X
Ossido di azoto	n.e.	n.e.	?	n.e.	X
Pesticidi	n.e.	n.e.	n.e.	?	?
Miscellanea					
Calore	n.e.	n.e.	---	n.e.	n.e.
Rumore	n.e.	---	---	n.e.	---
Tinture tessili	n.e.	n.e.	?	n.e.	n.e.
Ambiente di lavoro					
Stress	?	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Orario	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	?
Postura	?	n.e.	X	n.e.	n.e.
Lavoro fisico pesante	X	?	n.e.	n.e.	?

X = associazione positiva, ? = associazione incerta, --- = associazione negativa, n.e. = non esaminato

Se in alcuni casi le valutazioni concordano tra i vari autori (ad esempio associazione incerta nel caso di esposizione a piombo e associazione positiva per l'ossido di etilene), in altri ciò non si verifica.

Nel 1997 è stata pubblicata una meta-analisi su aborto spontaneo ed esposizione e gas anestetici (19). Sulla base di 24 studi esaminati, il rischio relativo totale di aborto spontaneo è risultato pari a 1,48 (IC 95%=1,40-1,58). Limitando la valutazione ai sei studi metodologicamente più validi, la stima del rischio aumenta a 1,9 (IC 95%=1,72-2,09).

Esiste anche un'ampia letteratura su esposizione ad antiparassitari e morti fetali. I risultati non sono univoci. Una parte degli studi conferma l'ipotesi di un'associazione tra attività agricola/esposizione a pesticidi della madre e un incremento del rischio di aborto spontaneo o nati mortalità (20, 23). Tuttavia, tra gli studi condotti in paesi sviluppati e con esposizioni abbastanza ben definite, l'evidenza è meno convincente (24, 25).

Uno studio su esposizione a solventi ed effetti sugli esiti della gravidanza ha evidenziato un aumento dell'abortività spontanea nel caso di occupazioni in cui le donne erano state esposte a toluene, tetracloroetilene e idrocarburi alifatici (26).

In Tabella 2 sono riportati i settori lavorativi per i quali sono stati effettuati studi e si è osservata un'associazione con gli aborti spontanei (15, 21).

Tabella 2. Associazione tra aborti spontanei e alcune occupazioni

Occupazione	Aborto spontaneo	
	< 16 settimane	> 16-28 settimane
Bibliotecaria e archivista	X	-
Insegnante di supporto	-	X
Infermiera sala operatoria	-	X
Infermiera pronto soccorso	X	-
Tecnico di radiologia	-	X
Odontotecnico/assistente dentista	X	-
Sportive e ballerine	-	-
Magazziniere spedizione	X	-
Lavoratrici nel commercio	X	-
Servizio di bevande e alimenti	X	-
Agricoltura	-	X
Pelle e cuoio	-	X
Metalli e elettronica	X	X
Lavanderie	X	X
Farmaceutica	X	X
Pitture-stampa	X	X

X = associazione positiva

In alcuni casi è stata riportata anche la settimana di gestazione in cui si è verificato l'aborto e di conseguenza è stato possibile valutare se l'aumento del rischio è stato tra gli aborti precoci (entro le 16 settimane) o tardivi.

Questa osservazione può aiutare a capire l'eziologia del fenomeno; infatti, l'aborto spontaneo che si verifica nel I trimestre è generalmente determinato da cause ovariche, mentre quello del II trimestre da cause materne.

Esistono anche una serie di studi, che hanno cercato di mettere in relazione l'infertilità e l'abortività spontanea con sostanze presenti nell'ambiente o con stili di vita.

Nella Tabella 3 sono riportati i fattori più studiati in quanto anche più frequenti nella popolazione generale.

Tabella 3. Sostanze presenti nell'ambiente, stili di vita ed effetti sulla riproduzione

Sostanze e stili di vita	Infertilità femminile	Aborto spontaneo
Fumo	X	X
Alcol (alte dosi)	X	X
Caffè, tè	?	?
Stress	-	?
Inquinamento	-	?

X = associazione positiva, ? = associazione incerta

Gli effetti sulla salute riproduttiva del fumare sigarette sono certamente meno conosciuti di quelli a livello non riproduttivo. Tuttavia in numerosi studi epidemiologici si è osservato un aumento significativo dell'incidenza di infertilità o riduzione della fertilità tra le fumatrici rispetto alle non fumatrici (17). Anche l'aborto spontaneo è spesso risultato più comune tra le fumatrici.

In un vasto studio condotto su 56.000 donne canadesi è stato trovato un OR di aborto spontaneo pari a 01,68 (IC 95%=1,57-1,79) tra le fumatrici di 20 sigarette o più, con un chiaro aumento del rischio di aborto con il numero di sigarette (27). Nello stesso studio è stato valutato anche l'effetto del consumo di alcolici e di caffè. Anche per l'alcol è stata trovata un'associazione statisticamente significativa (OR=1,47; IC 95%=1,31-1,65 per le donne che bevevano più di 7 bicchieri a settimana). Per il consumo di caffè l'associazione è risultata invece meno evidente. Gli autori concludevano che, sulla base di questi dati, l'11% degli aborti è attribuibile al fumo di sigaretta, il 5% all'alcol e il 2% al caffè.

In uno studio caso-controllo condotto più recentemente in Italia sono stati calcolati degli OR aggiustati pari a 1,2 per le bevitrice di una tazza di caffè al giorno in gravidanza, 1,8 per 2-3 tazze e 4,0 per quelle che avevano bevuto 4 o più tazze rispetto alle non bevitrice (28).

Alcuni studi hanno anche cercato di valutare l'influenza dello stress sull'incidenza di aborto spontaneo senza però arrivare a dei risultati conclusivi (29, 30). Infine esistono alcuni studi che considerano l'effetto di inquinamento ambientale, in particolare sulla contaminazione dell'acqua potabile e dell'aria (31, 32).

Conclusioni

Se per alcuni fattori e sostanze presenti nell'ambiente di lavoro o di vita esistono sufficienti evidenze scientifiche di un loro effetto sull'abortività spontanea, ad esempio l'ossido di etilene o il fumo di sigarette, per molti altri i risultati non sono sempre concordi.

Sono quindi necessari ulteriori studi per chiarire il meccanismo d'azione di queste sostanze, con una definizione chiara dell'esposizione e un'adeguata metodologia.

Bibliografia

1. Kline J, Stein Z, Susser M. *Conception to birth. Epidemiology of prenatal development*. New York, Oxford: Oxford University Press;1989.
2. Simpson JL. Incidence and timing of pregnancy losses: relevance to evaluating safety of early prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1990;35:165-73.
3. Mishell DR. Recurrent abortion. *J Reprod Med* 1993;38:250-9.

4. Fignon A, Hamamah S, Delaigue H, *et al.* Repeated spontaneous abortion: discussion on its etiologies. *Contracept Fertil Sex* 1995;23:50-8.
5. Apgar BS, Churgay CA. Spontaneous abortion. *Prim Care* 1993;20(3):621-7.
6. Bates GW, Boone WR. The female reproductive cycle: new variations on an old theme. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991;3:838-43.
7. Hertz-Picciotto-I, Samuels SJ. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:1483-4.
8. Cattaruzza MS, Spinelli A. Indicatori di abortività spontanea. *Epidemiologia e Prevenzione* 2000;5:184-5.
9. Osborn JF, Cattaruzza MS, Spinelli A. Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978-1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status, and education. *American Journal of Epidemiology* 2000;151(1):98-105.
10. Istituto Nazionale di Statistica. *Statistiche della sanità. Anno 1997*. Roma: ISTAT; 2000.
11. Parazzini F, Chatenoud L, Tozzi L, Benzi G, Dal Pino D, Fedele L. Determinants of risk of spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. *Epidemiology* 1997;8:681-3.
12. Parazzini F, Bocciolone L, Fedele L, Negri E, La Vecchia C, Acaia B. Risk factors for spontaneous abortion. *International Journal of Epidemiology* 1991;20:157-61.
13. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340:1796-9.
14. Stein ZA, Susser MW, Hatch MC. Working during pregnancy: physical and psychosocial strain. *Occup Med.* 1986 Jul-Sep;1(3):405-9.
15. Baranski B. Effect of the workplace on fertility and related reproductive outcomes. *Eviron Health Perspect* 1993;10(suppl 2):81-90.
16. Figà Talamanca I, Hatch M. Reproduction and the workplace: what we know and where we go from here. *Int J Occup Med and Toxicol* 1994;3:279-303.
17. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertility and Sterility* 1998;70:613-22.
18. Taskinen H, Chia SE, Lindbohm ML, Sallmén M, Myint Thein. Risk to the reproductive health of working women. People and work. Research Report 22 Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki 1999.
19. Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occupational Environmental Medicine* 1997;54:541-8.
20. Hemminki K, Niemi ML, Vainio H, Hemminki E. Spontaneous abortions by occupations and social class in Finland. *International Journal of Epidemiology* 1980;9:149-53.
21. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, *et al.* Fetal death and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988;45:148-57.
22. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Snellingen Bye A, Sundheim L. Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1967-1991. *Am J Epidemiol* 1997;146(4):329-38.
23. Restrepo M, Munoz N, Day NE, Parra JE, Romero L, Nguyen-Dinh X. Prevalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:232-38.
24. Heidam LZ. Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters, and gardening workers: a follow-up study. *J Epidemiol Community Health* 1984;38:149-55.

25. Thomas D, Petitti DB, Goldhaber M, Swan SH, Rappaport EB, Hertz-Picciotto I. Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in San Francisco Bay Area, 1981-1982. *Epidemiology* 1992;3(1):32-9.
26. Lindbohm ML. Effects of parental exposure to solvents on pregnancy outcome. *JOEM* 1995;37:908-14.
27. Mc Donald AD, Mc Donald JC, Armstrong B, Cherry N, Nolin AD, Robert D. Fetal death and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988;45:148-57.
28. Parazzini F, Chatenoud L, Di Cintio E, Mezzopane R, Surace M, Zanconato G, Fedele L, Benzi G. Coffee consumption and risk of hospitalized miscarriage before 12 weeks of gestation. *Human Reproduction* 1998;13:2286-91.
29. Neugebauer R, Kline J, Stein Z, Shrout P, Warburton D, Susser M. Association of stressful life events with chromosomally normal spontaneous abortion. *American Journal of Epidemiology* 1996;143:588-96.
30. Fenster L, Schaefer C, Mathur A, Hiatt RA, Pieper C, Hubbard AE, Von Behren J, Swan SH. Psychologic stress in the workplace and spontaneous abortion. *American Journal of Epidemiology* 1995;142:1176-83.
31. Swan SH, Waller K, Hopkins B, Windham G, Fenster L, Schaefer C, Neutra RR. A prospective study of spontaneous abortion: relation to amount and source of drinking water consumed in early pregnancy. *Epidemiology* 1998;9:126-33.
32. Hansteen IL, Kjuus H, Fandrem SI. Spontaneous abortions of known karyotype related to occupational and environmental factors: a case-referent study. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 1996;2:195-203.

SURVEILLANCE SYSTEMS FOR TERATOGENIC EFFECTS OF ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL EXPOSURES

Janine Goujard

INSERM, Epidemiological Research Unit for Perinatal and Women Health, Paris, France

Introduction

Citizens, Public Health Authorities, ourselves as workers involved in public health actions, are more and more concerned by the environmental and occupational risks on health, and particularly on adverse reproductive outcomes.

Citizens urge Public Health Authorities to investigate reports of excess in their neighborhood or in their occupational life, and Public Health Authorities urge us, as research workers in the field, to give the right answer in the best time limit, and to raise new potential risks, of course with the best certainty. These concerns are legitimate. But there is a need to understand that there is often a gap between the theoretic and the constraints that should be faced on the field.

Specificity of the surveillance for teratogenic effects

The traditional successive phases of a surveillance system are 1) the generation of one (or more) etiologic hypotheses, 2) the confirmation of the hypotheses, 3) the set up of interventions aimed at reducing any dangerous exposure, 4) the evaluation of the effect of interventions.

In congenital defects research, major difficulties appear from the very first phase, related to:

- *Low prevalence of congenital anomalies*
In monitoring birth defects, the risk of false positive alarms is strongly correlated with the number of births in the population under-monitoring. In epidemiologic studies on environment or occupational teratogenic risk assessment, the sample size of the population should be large enough to get the necessary statistical power.
- *Difficulty in the classification of congenital anomalies*
Defining groups of malformations for analysis is a trade-off between the loss of statistical power induced by splitting and the possible increase in misclassification resulting from lumping together unrelated malformations.
- *Probable etiologic heterogeneity of congenital anomalies, even for the same clinical lesion*
Interactions between factors, such as gene-environment interactions, are able to modify the specific risk of a given agent.
- *Low teratogenic power of the environmental factors*
Some of the reasons why weaker teratogens could not yet have been identified may be related to a wide range of effects of moderate size.

- *Probable non specificity of effect of the environmental agents*
A single pathogenetic mechanism may cause more than one clinically defined phenotype. Past experiences show that the same compound may induce different patterns of malformations, or fetal loss, possibly related to the level and timing of exposure.
- *Low frequency of fetus exposed to a specific agent*
This leads to the risk of a less statistical power of the investigations.
- *Impossibility to collect spontaneous abortions*
Congenital anomalies can obscure the possible causal effect of environmental agents.

Systems of surveillance

Types

A large range of surveillance systems exists, from a rather unstructured system, such as case reports, to a sophisticated one, such as the classical cohorts or case-control studies.

The principal types of surveillance systems are:

- *Spontaneous notifications, case reports, clusters reports*
They are a well known and organised tools in surveillance of drugs, and they have shown their efficiency in the field of congenital anomalies (1). The event is picked up by the news media or local clinicians. It could be an isolated pointed out which, reported in the medical press, is followed by successive notifications, or straight-away it could be an aggregated cases in time and/or space. The identification and investigation of such *clusters* are facilitated by the notification /observation of cases of similar anomalies, such as the cluster of anophthalmia/microphthalmia in United Kingdom in 1993 (2), or the cluster of limb reductions defects in the Isle of Wright in 1989-90 (Sunday Times, 9 January 1994).
- *Birth defects monitoring systems*
Part of the activity of the congenital anomalies registries, these monitoring systems are based on the routine and exhaustive registration of all cases of congenital anomalies (births and induced terminations after prenatal diagnosis) in a geographically defined resident population. The basic idea is to screen the routinely collected data at regular intervals for clusters or sudden and unexpected changes related to the introduction of a new teratogen in the environment, to act as an early warning system. The accurate case ascertainment, closely related to the quality and coverage of diagnostic services within the registry's area and to the quality of the reporting mechanism, is a main part of the reliability of a registry and therefore of its contribution to a surveillance system. Collaboration between registries is an added value in so far as a space component is introduced. This collaboration is performed either at national level (France, Italy, USA) or at international level: EUROCAT (3), with more than 900,000 births surveyed per year in Europe, using standardised procedures for coverage, classification of anomalies, collection of data in the International Clearinghouse for Birth defects Monitoring Systems (ICBDMS) (4, 5), with more than 3 millions births surveyed per year in all parts of the world.
- *Correlation studies*
They consist in the linkage, at population level, of the distribution of an event in a specific area with the distribution in this area of a suspected risk factor (drug, chemical

agent, etc.). Comparison of contrasted area regarding the risk factor is the rule. The start of a correlation study could be initiated by the observation of a modification in time or space of an event: cluster of phocomelia in West Berlin (6); or by the need to investigate the possible teratogenic effect of an environmental factor: the Seveso (7) or the Chernobyl (8) accidents. It also could follow the publication of notifications/case reports in which a potential causative factor is raised: anophthalmia/microphthalmia linked with the use of the Benomyl pesticide (2).

– *Cohort studies*

In this prospective approach, the selected population is classified according to the exposition to a specific risk factor and follows until the event to assess. The cohort studies are done according to a strict protocol in which rules to avoid methodological bias are set up (9). On opposite with the previous surveillance systems, these in-depth epidemiological studies could not act as an early warning system and are susceptible to postpone decisions.

– *Case-control studies*

The frequency of a risk factor among a group of mothers with congenital anomalies is compared to the frequency observed among a group of mothers with healthy babies (or babies without congenital anomalies). As are the cohort studies, they should follow a strict protocol. Due to constraints of time in their management, these inquiries are primarily aimed to evaluate in the best reliable way the hypothesis of a raising risk factor.

Management

Whatever the methodological approach is, surveillance for teratogenic effects must be able to cover all types of outcome of pregnancy: live and still births as well as terminations of pregnancy. As said above, the coverage of spontaneous abortion is currently quasi impossible to manage. But the access to induced terminations is now the rule in most countries and these outcomes should absolutely be included in a surveillance system.

Cluster management

The recommended stage-process following a cluster report, well documented (10) or illustrated (11) is schematically the following:

1. preliminary evaluation of the report (sources, time- window, etc.), to be sure that it is not just a feeling based on very inconsistent data;
2. assessment and verification of the reported cases should be done in a first field investigation. The search for technical biases, such as change in ascertainment, is important (11). If the cases could be validated (diagnosis are correct, the cases are not associated with chromosomal or other genetic syndromes, a family history, could be excluded, etc.), then
3. estimation of the expected number of cases in the area should be done, calculated from the base-line rates of population-based registries of congenital anomalies, using same definitions and same time-window then the reported cases.

At this step, it is theoretically possible to say if the evidence of clustering could be accepted. Less easy is the exclusion of a random phenomenon:

1. assessment of local possible exposures, verification of exposure reports, through a second field investigation. At this stage, the evaluation of the biologic plausibility of the relationship based on a review of the experimental data is important;

2. risk assessment is the last step. Due to constraints of time to do in-depth research which would postpone decisions, the risk assessment could be limited to a case-control study with the index cases (11). Correlation studies may be considered. The need of extended epidemiological studies could not be excluded .

Birth defects monitoring management

It consists in the basic steps:

1. select the anomalies to be monitored;
2. calculate the prevalence rates;
3. monitor, by trimester or annually, the prevalence of each selected anomalies or the observed/ expected ratio for each selected anomalies;
4. detect the increases. Warning statistical techniques or statistical programmes are available;
5. exclude the false alarms induced by random fluctuation, by change in ascertainment of cases, or coding, diagnosis procedures.

A surveillance system based on registry monitoring should set the optimal point of balance between sensitivity (to be able to detect variations in prevalence) and specificity (to avoid false alarms). It must be able, also, to routinely control for the some essential confounding factors, such as socio-economic confounding in environmental surveillance (12). These confounders can be entered directly into the statistical model; expected values can be adjusted by indirect standardisation.

The idea that a surveillance system should classify defects into subgroups that share etiologic pathways (13) is questionable due to the uncertainty of the process: as said above, they are possible interplay between etiologic heterogeneity and pathogenetic similarities.

Correlations studies management

The correlation analysis should be done from reliable data regarding the distribution of the event and the distribution of the risk factor which should be access the most precisely as possible. The time window period of observation should be strictly defined and the correlation or time-trend analysis should be limited to this period. The most famous example is the linkage between the increase in the number of cases of phocomelia in West Berlin in 1960-61 and the post marketing sales of thalidomide in the area in the period and the nine previous months (6).

As said above, comparison of contrasted area regarding the risk factor is the rule. In the thalidomide story, the localisation of the event for countries where the drug was marketed (Germany, England) had been a strong support for the truthfulness of the hypothesis.

Cohort studies management

The protocol of a cohort study for surveillance for teratogenic risk follows the classical successive phases:

1. definition of the population understudied. This should be done in closed relationship with the objective of the investigation. In particular, choose a population with a high probability of exposure to the risk factor understudied rather than an unselected population would increase the statistical power of the inquiry;
2. definition of the exposure and choice of the record of the exposure (interviews, mail questionnaires, dosages,..);
3. definition of the recorded issues and choice of the type of record (interviews, mail questionnaires, registries, medical records, ..);

4. classification of the study participants according to their level of exposure to the risk factor, even to their possible past exposure if a lifetime cumulative dose effect appears relevant to assess (9). To classify the understudied population according to a gradient of level of exposure is the most informative approach;
5. classification and grouping of congenital anomalies, a difficult compromise as said above, between the loss of statistical power when anomalies are considered separately and possible misclassification of grouping anomalies that do not share etiologic pathways;
6. selection of the confounding factors to collect and take into account in the statistical analysis;
7. organisation of the follow-up;
8. complementary inquiry for non respondents, always sources of selection biases, complementary inquiry on a quantitative (how are they) and qualitative (who are they regarding, in particular, the exposure) point of view.

Case control studies management

The major difficulty is the retrospective approach, inducing bias in the selection of controls and in records, most often based only on interviews and consequently subject to memory biases with a possible under reporting of risk factors among mothers of healthy babies taken as controls. The management of these inquiries should taken into account this situation, in particular with:

1. the assurance of a non biased selection of the controls. The matching on some potential confounding factors is important;
2. the support of a standardized questionnaire for the most accurate record of exposure and the less open to a record bias;
3. the most informative codification of the exposures (route, level, frequency). The support of industrial hygiene experts is primordial (14);
4. the adjustment for confounding factors in the statistical evaluation of the risk.

Limits

Notifications, clusters

Besides the absolute need to develop guidelines as far back at 1990 (15) and the fact that, for some authors, cluster response is “crisis management and no scientific research”, there are controversies on the usefulness of clusters in surveillance (13) and decision process: published clusters represent a very small part of those generated and, among those published, most were not confirmed as such or could not have been clearly explained and consequently were badly informative for an appropriate response strategy .

However, even rare, there are examples of the efficiency of this approach as early warning system: rubella syndrome, methylmercury and congenital encephalopathy, diethylstilboestrol and vaginal adenocarcinome, thalidomide and phocomelia, depakine and spina bifida.

Monitoring systems

The surveillance for teratogenic effects based on the routine registration of all cases in a geographically defined resident population is time consuming and implies, for teams involved in registries, a strong effort to maintain a good quality of registration which is the basic condition. Statistical techniques are sensitive and may detected aggregations whose epidemiologic and

biologic significance is difficult to interpret. Examples of teratogenic risks raised from monitoring of birth defects are in fact exceptional (16), mainly due to the characteristics of this field research, given above.

However, registries have been largely useful to test specific hypothesis: the methodology gives to this routine registration qualities of unbiased and reliable references in baseline rates for the evaluation of teratogenic effects. There are many examples (1), among them the studies performed by EUROCAT following the accident of Chernobyl in April 1986 and published less than two years after (8), analysing the prevalence rates of Down syndrome and central nervous system malformations before and after the accident in the regions covered by EUROCAT, grouped by level of exposure.

Correlation studies

The correlation analysis should be considered as a very preliminary phase of a causal relationship research: the analysis is performed at population level, confounding factors are not taken into account, the search for the risk factor is often fishing expedition, the required level of geographic specificity on the distribution of the risk factor (chemical agents, drugs, etc..) is more often difficult to obtain.

Cohort studies

The major problems of this surveillance system are the low prevalence rate of the event, needing a large population size, and the non respondents, needing a very structured follow-up of the selected population.

Case-control studies

The constitution of the groups of comparison is difficult. The assessment of the exposure is by definition retrospective (except for case-control studies in cohorts) and, on opposite with what it could be done prospectively in cohort studies, the quantitative evaluation of the risk factor, such as chemicals at work, is often non possible.

Conclusions

There are various and complementary surveillance systems for teratogenic effects of environmental and occupational exposures. Case reports or aggregated cases in time and/or space appear as a potential efficient early warning system. The handling of such reports or clusters needs reliable data among which data for the estimation of the expected number in the target population. Then, the contribution of birth defect registries is essential.

To improve the evaluation of the environmental and occupational factors should be seriously considered in the future, in particular by a quantitative approach. Surveillance for teratogenic effects needs to have the best compromise between public health action, including pressure from the ground, and public health research with their practical and justified methodologic constraints. The communication risk should also be carefully considered.

There is a need to take time to explain the situation, the management of the situation, to collaborate with people involved at local level, to treat nicely the media. Collaboration of experts is essential.

We should also have always in mind that prevention can not be assumed without reliable data, that means without the best possible methodology for a very sensitive and emotional field.

References

1. Goujard J. Clusters of birth defects: emergency and management. A review of some publications. *Europ J Epidemiol* 1999;15:853-62.
2. Paduano M, McGhie J, Boulton A. Mystery of babies with no eyes. *Observer* 1993;Jan 17:3.
3. EUROCAT Working Group. *15 years of Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1994*. European Community (Ed.). Brussels: EUROCAT Report 7;1997.
4. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Proceedings of the 24th annual meeting. Cape Town, South Africa, 19 November 1997. Abstracts. *Teratology* 1998 Jan;57(1):30-44.
5. Rosano A, Botto LD, Olney RS, Khoury MJ, Ritvanen A, Goujard J, Stoll C, Cocchi G, Merlob P, Mutchinick O, Cornel MC, Castilla EE, Martinez-Frias ML, Zampino G, Erickson JD, Mastroiacovo P. Limb defects associated with major congenital anomalies: clinical and epidemiological study from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Am J Med Genet*. 2000;93(2):110-6.
6. Lenz W. Thalidomide embryopathy in Germany, 1959-1961. *Prog Clin Biol Res*. 1985;163C:77-83.
7. Hay A. Seveso sollicitue. *Nature* 1977;267:384-5.
8. EUROCAT Working Group. Preliminary evaluation of the impact of Chernobyl radiological contamination on the frequency of central nervous system malformations in 18 regions of Europe. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1988;2:253-64.
9. Dole P, Maconochie N, Roman E, Davies G, Smith PG, Beral V. Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Lancet* 2000;356:1293-9.
10. Rothenberg RB, Steinberg KK, and Thacker SB. The public health importance of clusters: a note from the Centers for Disease Control. *Am J Epidemiol* 1990;132(suppl 1):S3-5.
11. Czeizel AE, Elek C, Gundy S *et al*. Environmental trichlorfon and cluster of congenital abnormalities. *Lancet* 1993;341:539-42.
12. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott JE, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998;352:423-7.
13. Khoury MJ, Holtzman NA. On the ability of birth defects monitoring to detect new teratogens. *Am J Epidemiol* 1987;126:136-43.
14. Cordier S, Bergeret A., Goujard J. and al. Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology* 1997;8:355-63.
15. Rothman KJ. A sobering start for the cluster busters' conference. *Am J Epidemiol* 1990;132(suppl 1): S7-13.
16. De Wals P. Evaluation of teratogenic risks: contribution of birth defects registries. *Rev Epidem et Santé Publ* 1994;42:392-8.

EXPOSURE TO PESTICIDES AND CONGENITAL MALFORMATIONS

Ana Maria García

Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Valencia

Introduction

There are over 100 different pesticides with at least one positive animal test for teratogenicity (1), but none of these chemicals has unequivocally been confirmed to act as a teratogen for human beings. Animal studies are mainly conducted on rats and mice. Most frequently, very large doses of the tested chemicals are administered and patterns of exposure (time period, routes of exposure) are not the same as usual exposure conditions in human beings, particularly when the concern is occupational exposure. In this case, the more relevant question would be if occupational exposure to pesticides, at the doses and in the temporal patterns of exposure usually existing in occupational environments where pesticides are manufactured and used, increases the risk in male and/or female workers of having a child with birth defects. This question remains basically unanswered. Although occupational exposures are generally of higher intensity and duration than environmental exposures, the detection of potential risks in workers should serve as a guide to protect the population at large, more frequently exposed through domestic use of pesticides or contaminated food, water or open areas (such as public gardens).

Epidemiological research on pesticide exposure and birth defects has some common features, some advantages and some difficulties as compared to other areas of epidemiological research.

Birth defects are relatively rare outcomes of pregnancy, having been estimated that near 3% of all newborns have a congenital anomaly requiring medical care (2). Incidence of birth defects during pregnancy is known to be much higher, but a majority of these cases are not diagnosed, and epidemiological studies with incident cases are very difficult to develop in this particular area of research. In order to have a sufficient number of pregnancies and of cases of congenital anomalies, very large cohorts should be recruited. Hence, the most frequent approach are community-based case-control studies. If an "acute exposure model" is assumed for the risk (3), relevant period for exposure assessment would be located during and around conception and first weeks of pregnancy, e.g. between 3 months previous to conception and first three months of pregnancy for the father and 1 month previous to conception and first three months of pregnancy for the mother (4). This so precisely identified relevant period of exposure is frequently lacking or unknown in relation to other negative health outcomes, where more or less accurate assumptions regarding induction period should be applied. On the other hand, time elapsed between disease detection for birth defects (usually at birth) and relevant period of exposure is generally of a few months, and this is a clear advantage for accuracy of recall in case-control studies of congenital anomalies as compared, for example, to cancer studies. However, an acute model for exposure is not always easily accepted as some pesticides can be retained in the body and gradually released a long time after exposure took place (5) and a potential for delayed effects exists for both sexes due to stem cell damage (6). Results from epidemiological studies on pesticide exposure and congenital malformations are not consistent. These studies are mostly based on unspecific measurements of exposure such as job title or exposure to pesticides as a whole. But agricultural workers could be exposed to

several environmental agents with potential teratogenic effect. And “pesticide exposure” can refer to a wide variety of compounds from very different chemical families with varying mechanisms of action and varying potential for reproductive toxicity.

It is estimated that about 600 active ingredients are in current use and over 1,600 have been introduced experimentally or commercially at one time or another. The number of commercial products is much higher (5). Pesticides acting like teratogens in animals include chemicals with different uses (such as herbicides, insecticides or fungicides) and from several chemical classes (such as organophosphates, organochlorines or carbamates). Besides, the types of defects related to these chemicals are very diverse. Then we have not a simple scenario.

On the other hand, occupational exposure to pesticides is usually complex. In a Spanish case-control study, including 522 couples living in agricultural areas, there were 23 women having been working in agriculture during the relevant time period, but only 3 of them had directly applied pesticides. In men, there were 118 agricultural workers during the relevant time period, and 79 of them had directly applied pesticides (7, 8). Agricultural workers applying pesticides reported having used a mean of 5.7 different active principles (SD 5.1, range 1-27) in a period of two recent years (9). Besides, the pattern of exposure to pesticides in agricultural workers from different geographical areas or during different time periods could be very variable. Also, pesticides formulations include not only the active ingredients, but also other substances such as solvents, nitrosamines, dioxins or furans, with potential reproductive effect (10-12). Factory workers are usually more specifically exposed to particular chemicals than agricultural workers, but cohort studies of production workers are scarce, with a few interesting exceptions (13).

Review of epidemiological studies

Epidemiological studies on occupational exposure to pesticides and congenital malformations were found through a systematic search using MEDLINE and several combinations of relevant key words (pesticide(s), agriculture, agricultural worker(s), congenital malformation(s), congenital anomaly(ies), birth defect(s) and reproduction), for the period 1980-1996. The search was completed through references in relevant papers (4). This review has been updated and now 47 papers presenting results on paternal and/or maternal occupational exposure to pesticides and birth defects have been retrieved and revised, covering the period 1966-1999.

Most of the reviewed studies are case-control studies, followed by cross-sectional and cohorts studies and a few case-reports. Some of the studies present results for paternal exposure (n=27), some for maternal exposure (n=26) and some of the studies do not differentiate between paternal and maternal exposure (n=4). The latter have been excluded from the tables and comments in this report. In the remaining 43 studies, the definition and the assessment of the outcome (congenital defects) are widely variable. The approaches for measuring our exposure of interest (pesticides) are very variable too.

Paternal occupational exposure to pesticides and congenital malformations

Several potential mechanisms have been proposed for male-mediated teratogenesis, including toxicity, genotoxicity and chromosomal alterations of paternal stem or germ cells, and

vaginal absorption of toxins present in seminal fluids (14-16). Some experimental evidence with animals suggest biological plausibility for male-mediated teratogenesis (17-19).

Recently, a Danish study found out a significant reduction on the risk of recurrence of congenital anomalies after a change of male partner, corroborating the importance of paternal genetic factors in the risk of these defects (20). However, up to date any paternal exposure has been unequivocally related to congenital defects in the offspring.

Twenty-seven epidemiological studies assessing paternal occupational exposure to pesticides and congenital defects are represented by numbers in Table 1 according to different levels of detail for outcome and exposure measurement.

Table 1. Epidemiological studies of paternal exposure to pesticides and congenital malformations distributed according to different levels of detail for outcome and exposure measurement (in parentheses the reference number is reported)

Outcome	Exposure by job title		Exposure by questionnaire, experts or JEM ^o	
	<i>farmers</i>	<i>applicators</i>	<i>pesticides</i>	<i>active ingredients</i>
All congenital malformations		(8), (13)*, (26)*	(23)*, (24)*	(9), (14)
Group of selected defects				(45)
Organ system defects	(4), (6)*, (21)	(37)*	(46)	
Specific defects	(2), (10)*, (11), (15)*, (29)*, (34), (40), (42)		(24), (25), (31), (43)	(3), (41)*

^o Job Exposure Matrix

* "Large" studies: more than 30 exposed cases or discordant pairs

As most of the studies are small, most of these studies have statistical power problems and interpretation of the results is generally uncertain. "Large" studies (more than 30 exposed cases or discordant pairs) almost follow a diagonal line, with lower level of detail in the exposure assessment when higher level of detail in the outcome assessment is performed and viceversa. There is one exception.

This is the study by Dimich-Ward *et al.* in British Columbia (Canada) (13) with a large cohort of saw mill workers exposed to chlorophenate fungicides. The researchers found significant increased risks in exposed male workers for eye defects and cataracts. Some of the remaining largest studies found increased significant risks for paternal exposure and Down syndrome, clubfoot, musculoskeletal defects, and all congenital malformations. In general, conclusions are not possible. The pattern of exposure to pesticides for the subjects included in all these studies is very likely not homogeneous.

Maternal occupational exposure to pesticides and congenital malformations

The relationship between maternal exposure to toxins during pregnancy and congenital malformations has been well established for a number of environmental exposures (21). Female stem or germ cell damage mutagenesis is considered much more unlikely than male damage as most part of the oogenesis occurs prenatally during fetal development and only just before each ovulation is the process completed. In a recent study, straight evidence was not provided on the

association between women exposure to low level of ionising radiation (from diagnostic radiography for adolescent idiopathic scoliosis) and congenital malformations (22). Twenty-six of the reviewed studies provided information on maternal occupational exposure to pesticides and congenital defects, and these studies are presented Table 2 following the same scheme as for paternal studies. The same trend than for paternal studies is seen for larger studies assessing maternal exposure, that are even fewer.

Table 2. Epidemiological studies of maternal exposure to pesticides and congenital malformations distributed according to different levels of detail for outcome and exposure measurement (in parentheses the reference number is reported)

Outcome	Exposure by job title		Exposure by questionnaire, experts or JEM ^o	
	<i>farmers</i>	<i>applicators</i>	<i>pesticides</i>	<i>active ingredients</i>
All congenital malformations			(23)*, (24)*, (30)	
Group of selected defects	(7)*			
Organ system defects	(4), (6)*, (18), (33), (46)		(5), (12), (20), (21), (28), (36), (39), (47)	
Specific defects	(1), (35), (40), (42)		(19), (24), (31)	(22), (38)

^o Job Exposure Matrix

* "Large" studies: more than 30 exposed cases or discordant pairs

In a Spanish study (8), a high and significant increased risk of having a child with congenital malformations was observed for mothers involved in agricultural activities during the month before conception and/or first three months of pregnancy. The increased risk was observed for several groups of defects (central nervous system, cardiovascular, oral clefts, hypo/epispadias and multiple defects). However, maternal exposure to specific pesticides could not be properly assessed in this study. Results from the largest or more specific studies on maternal exposure to pesticides are not consistent. As it was the case for paternal studies, consistency should even not be expected because populations in these studies are likely exposed to different pesticides or combination of pesticides. Some increased risks have been observed for maternal exposure to pesticides and neural tube defects or some specific anomalies, although mainly without statistical significance, with exceptions like a Dutch study focused on spina bifida and finding a significantly increased risk of 5.6 for exposed mothers. Evidence for maternal exposure to pesticides and oral clefts is mostly negative, although a study found a positive significant association. The risk for limb defects has been found increased in a number of studies, mostly without statistical significance with one exception. The association with cardiovascular defects has been mostly negative.

Conclusions

Epidemiological evidence on maternal and paternal exposure to pesticides and congenital malformations falls short of the strength and consistency of evidence that would be needed in order to reach any definitive conclusion about this potential association. A major drawback in most of past research is the lack of detail in assessing the relevant exposure. Agricultural

workers are somewhat different to other categories of workers, with some challenges but also some advantages for exposure assessment. Agricultural workers are considered as a particular case regarding the recall of the occupational chemicals they are exposed to, as they usually decide what chemicals to use, they purchase them, they mix and apply them and they register the costs for tax purposes. All these facts are expected to strengthen memory (23). Also, there is extensive information on exposure levels in applicators for different tasks and according to different determinants of the exposure (24-27), highly valuable data that have not still been properly used for epidemiological studies. Besides, we need more basic knowledge on reproductive toxicity of pesticides and teratogenic mechanisms in order to better focus specific hypothesis.

There are other important issues to be considered in order to improve our knowledge in this area. Studies on occupationally exposed cohorts, such as the study by Dimich-Ward *et al*, could provide very useful information on specific exposures. Cohorts of pesticide production workers should be identified. Occupational cohorts would also allow to investigate other reproductive effects potentially related to a teratogenic action, such as abortions or fetal deaths. In cancer research, studies of occupational cohorts have given very valuable results. On the other hand, as it could be seen in Table 2, we need more large studies on exposed women. In 1993 began the Agricultural Health Study (28), and it will continue for at least 10 years, including around 42.000 women from Iowa and North Carolina, with the aims of evaluating the role of agricultural exposures in the development of cancer, neurologic disease, reproductive difficulties, childhood developmental problems and other. Biological monitoring of exposure in these women will be carried out as well. This study could overcome some of the common limitations of research in this area.

Finally, proper assessment of environmental-environmental and gene-environmental interactions should be considered. For example, organochlorated pesticides can potentiate the action of microsomic enzymes in the liver, while dithiocarbamates can inhibit the action of these enzymes (29). Therefore, these chemicals can influence the metabolism of other genotoxic or teratogenic substances, including other pesticides. Also, serum paraoxonase PON1 polymorphisms (related to the activity of the enzyme hydrolysing the bioactive form of some organophosphates in the organism) have been related to different sensitivities to the toxic action of organophosphates (30). Several interaction effects have been described between genetic polymorphisms and environmental exposures in relation to congenital defects, including alcohol and alcohol-related birth defects (31), smoking and oral clefts (32) and folic acid intake and spina bifida (33). As far as we know, the only evidence of a potential gene-environmental interaction regarding pesticide exposure has been described in a study by Correa-Villaseñor *et al*. (34) These researchers observed how the risk for total anomalous pulmonary venous return defects increased substantially and reached statistical significance when there was a family history of cardiac birth defects in the mother.

References

1. Schardein JL. *Chemically induced birth defects*. New York: Marcel Decker; 1993.
2. Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992.
3. Lemasters GK, Selevan SG. Use of exposure data in occupational reproductive studies. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:1-6.
4. García AM. Occupational exposure to pesticides and congenital malformations: a review of mechanisms, methods and results. *Am J Ind Med* 1998;33:232-40.
5. Hayes WJ, Laws ER, (Ed.). *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego: Academic Press; 1991.

6. Joffe M. Epidemiology of occupational reproductive hazards: methodological aspects. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1992;40:S17-S25.
7. García AM, Benavides FG, Fletcher T, Orts E. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:473-80.
8. García AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J of Epidemiol* 1999;149:64-74.
9. García AM, Orts E, Esteban V, Porcuna JL. Experts' assessment of probability and level of pesticide exposure in agricultural workers. *J Occup Environ Med* 2000;42:911-6.
10. Petrelli G, Siepi G, Miligi L, Vineis P. Solvents in pesticides. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:63-5.
11. Traina ME, Ade P, Siepi G, Urbani E, Petrelli MG. A review of the effect of pesticide formulations on male fertility. *Int J Environ Health Res* 1994;4:38-47.
12. Petrelli G, Traina ME. Glycol ethers in pesticide products: a possible reproductive risk? *Reproductive Toxicol* 1995;9:401-2.
13. Dimich-Ward H, Hertzman C, Teschke K, Hershler R, Marion S, Ostry A, Kelly S. Reproductive effects of paternal exposure to chlorophenolate wood preservatives in the sawmill industry. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:267-73.
14. Pearn JH. Teratogens and the male. An analysis with special reference to herbicide exposure. *Med J Aust* 1983;2:16-20.
15. Brown NA. Are offspring at risk from their father's exposure to toxins? *Nature* 1985;316:110.
16. Colie CF. Male mediated teratogenesis. *Reprod Toxicol* 1993;7:3-9.
17. Trasler JM, Hales BF, Robaire B. Paternal cyclophosphamide treatment of rats causes fetal loss and malformations without affecting male fertility. *Nature* 1985;316:144-6.
18. Nomura T. X-ray and chemically induced germ-line mutation causing phenotypical anomalies in mice. *Mutat Res* 1988;198:309-20.
19. Bielawski DM, Abel EL. Acute treatment of paternal alcohol exposure produces malformations in offspring. *Alcohol* 1997;14:397-401.
20. Basso O, Olsen J, Christensen K. Recurrence risk of congenital anomalies – the impact of paternal, social and environmental factors. *Am J Epidemiol* 1999;150:598-604.
21. Brent RL, Beckman DA. Environmental teratogens. *Bull NY Acad Med* 1990;66:123-63.
22. Goldberg MS, Mayo NE, Levy AR, Scott SC, Poitras B. Adverse reproductive outcomes among women exposed to low level of ionizing radiation from diagnostic radiography for adolescent idiopathic scoliosis. *Epidemiology* 1998;9:271-8.
23. Blair A, Zahm SH. Methodologic issues in exposure assessment for case-control studies of cancer and herbicides. *Am J Ind Med* 1990;18:285-93.
24. van Hemmen JJ. Agricultural pesticide exposure data bases for risk assessment. *Rev Environ Contam Toxicol* 1992;126:1-85.
25. van Hemmen JJ. Predictive exposure modelling for pesticide registration purposes. *Ann Occup Hyg* 1993;37:541-64.
26. Brouwer DH, Brouwer EJ, van Hemmen JJ. Estimation of long-term exposure to pesticides. *Am J Ind Med* 1994;25:573-88.
27. Krieger RI. Pesticide exposure assessment. *Toxicol Lett* 1995;82/83:65-72.
28. Alavanja MCR, Akland G, Baird D, Blair A, Bond A, Dosemeci M *et al.* Cancer and non-cancer risk to women in agriculture and pest control: the agricultural health study. *J Occup Med* 1994;36:1247-50.

29. World Health Organization. *Public health impact of pesticides used in agriculture*. Geneva: WHO; 1990.
30. Furlong CE, Li WF, Costa LG, Richter RJ, Shih DM, Lusk AJ. Genetically determined susceptibility to organophosphorus insecticides and nerve agents: developing a mouse model for the human PON1 polymorphism. *NeuroToxicology* 1998;19:645-50.
31. Sokol RJ, Smith M, Ernhart CB, Baumann R, Martier SS, Ager JW, Morrow-Tlucak M. A genetic basis for alcohol-related birth defects (ARBD). *Alcohol Clin Experim Res* 1989;13:343.
32. Hwang SJ, Beaty TH, Panny SR, Street NA, Joseph JM, Gordon S, McIntosh I, Francomano CA. Association study of transforming growth factor alpha (TGF α) TaqI polymorphism and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population-based sample of infants with birth defects. *Am J Epidemiol* 1995;141:629-36.
33. Shaw GM, Rozen R, Finnell RH, Wasserman CR, Lammer EJ. Maternal vitamin use, genetic variation of infant methylenetetrahydrofolate reductase and risk for spina bifida. *Am J Epidemiol* 1998;148:30-7.
34. Correa-Villaseñor A, Ferencz C, Boughman JA, Neill CA and the Baltimore-Washington Infant Study Group. Total anomalous pulmonary venous return: familial and environmental factors. *Teratology* 1991;44:415-28.

ESPOSIZIONE A COMPOSTI CHIMICI: CRITERI PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMBRIOTOSSICO E TERATOGENO

Alberto Mantovani

Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Studio della tossicità prenatale

La valutazione dei rischi per lo sviluppo prenatale derivanti dall'esposizione ad agenti chimici presenti nell'ambiente di vita e di lavoro deve in primo luogo identificare adeguatamente se la molecola è in grado di indurre un danno specifico per l'organismo in utero, cioè un'alterazione che non sia una mera conseguenza secondaria degli effetti tossici indotti dalla esposizione nell'organismo materno (1). Questo ha importanti implicazioni per la gestione del rischio: ad esempio, la definizione di livelli ambientali tollerabili tali da assicurare la protezione della madre (ovviamente sulla base delle conoscenze disponibili) non assicurerà un'adeguata protezione del concepito.

Per identificare gli effetti sul concepito, vengono utilizzate due grandi tipologie di studi sperimentali:

– *Studio a due generazioni*

Questo studio valuta le alterazioni del ciclo riproduttivo dalla fertilità nell'adulto alla crescita e allo sviluppo della prole sino alla maturità sessuale (2). Si tratta di uno studio essenziale per evidenziare un accumulo di effetti anche poco evidenti nel corso delle generazioni, dovuti ad esposizioni a lungo termine a basse concentrazioni di molecole presenti negli alimenti o nei comparti ambientali; in particolare, è lo studio più sensibile per identificare eventuali effetti sullo sviluppo pre- e postnatale a comparsa ritardata, ad es., sullo sviluppo riproduttivo, endocrino, neurologico. Per tali motivi, il test a due generazioni è stato identificato come lo studio critico per la valutazione del rischio degli xenobiotici con potenziali attività endocrine (i cosiddetti *Endocrine Disrupting Chemicals*) (3): si tratta di un eterogeneo gruppo di contaminanti ambientali (es. policlorobifenili), pesticidi (es. clorurati, triazoli) e composti industriali (es. esteri ftalati, alchilfenoli), accomunati dalla capacità di interferire, attraverso differenti meccanismi, con l'equilibrio endocrino in particolare durante lo sviluppo pre e postnatale (4).

– *Studio di tossicità prenatale (in passato definito di “teratogenesi”)*

Questo studio valuta gli effetti sulla vitalità, crescita e sviluppo in utero in seguito ad esposizione durante l'organogenesi (1). Benché questa “finestra di esposizione” sia ristretta e non copra tutte le fasi critiche della vita prenatale, l'organogenesi viene comunque considerata una fase cruciale e irripetibile nello sviluppo dell'individuo, e in particolare la fase di massima suscettibilità per l'induzione di malformazioni congenite e/o di embrioletalità, anche in seguito a esposizioni di breve durata. Va tuttavia sottolineato come le agenzie preposte alla regolamentazione dei composti ambientali tendano ad orientarsi per modificare il protocollo generale dello studio verso un'esposizione per l'intera durata della gravidanza.

Una volta identificato un potenziale di indurre effetti nel concepito, nella valutazione del rischio ha una crescente importanza la caratterizzazione degli effetti attraverso modelli sperimentali *in vivo* e/o *in vitro* (5). L'importanza di tali informazioni risiede nella valutazione:

- dei bersagli tissutali, cellulari, molecolari (importante per definire gli effetti più sensibili);
- dei meccanismi di azione (importante sia per l'estrapolazione dal modello sperimentale all'essere umano che per definire eventuali fattori di suscettibilità);
- della dosimetria, cioè dell'esposizione reale del bersaglio biologico (importante per definire possibili biomarcatori di esposizione).

Valutazione del rischio per lo sviluppo prenatale

La valutazione del rischio per lo sviluppo prenatale è un processo che segue fasi analoghe a quelle per valutare altri tipi di rischi tossicologici (6); tuttavia, entro questa generale analogia, si osservano alcuni importanti aspetti specifici.

La *prima fase* è l'identificazione del tipo di effetti avversi che possono essere indotti (*hazard identification*), che come abbiamo visto nei paragrafi precedenti richiede specifiche e consolidate tipologie sperimentali.

La *seconda fase* è la valutazione quantitativa degli effetti in seguito a diversi livelli di dose attraverso la definizione della relazione dose-risposta. Una ricaduta importante è la identificazione degli effetti critici, osservabili cioè a più bassi livelli di esposizione (7). È evidente che un'azione di prevenzione orientata sull'effetto critico sarà adeguata anche a proteggere la popolazione da altri tipi di effetti che si osservano ad esposizioni superiori.

È degno di nota come gli effetti teratogeni propriamente detti (induzione di difetti congeniti morfologicamente evidenti) non siano gli effetti critici per importanti composti ambientali con tossicità prenatale dimostrata sperimentalmente e/o nell'uomo. Tra gli esempi (effetti critici): i composti di piombo (sviluppo neurologico) (8), il metilmercurio (alterata istogenesi cerebrale) (8), la tetracloro dibenzo-diossina, TCDD (embrioletalità negli animali, incremento dei nati di sesso femminile nella popolazione di Seveso) (9, 10).

La valutazione dell'esposizione del concepito deve tenere conto che il contatto con l'ambiente esterno è mediata dall'organismo materno e dalla placenta. Il primo parametro sarà quindi la valutazione della quantità di sostanza assunta dalla madre che passa al concepito (11); inoltre, interessanti dati indicano come l'embrione sia in grado di metabolizzare gli xenobiotici, per quanto in misura limitata (12).

La conoscenza del metabolismo e dei meccanismi di azione potrà quindi servire ad identificare i composti (parentali e metaboliti) realmente importanti per l'esposizione del concepito e quindi utilizzabili come biomarcatori di esposizione.

Si possono citare alcuni importanti esempi fra i pesticidi:

- per i fungicidi etilene bisditiocarbammati (EBDC: comprendono Maneb, Mancozeb, Zineb, ecc.) il rischio reale per lo sviluppo prenatale è determinato dall'esposizione a etilene tiourea (13). Si tratta sia di un sottoprodotto di degradazione ambientale degli EBDC che di un loro metabolita prodotto dall'organismo: si stima che una dose X di EBDC induca una esposizione interna ad una dose X-1 di etilene tiourea;
- il fungicida benomil interagisce con la divisione cellulare impedendo la depolarizzazione della tubulina, e induce evidenti effetti embrioletali e teratogeni nei roditori da laboratorio. Tuttavia tali effetti sono dovuti ad un prodotto metabolico del benomil, il metil-benzimidazolo carbammato (carbendazim) (14). Pertanto il potenziale di effetti avversi per il concepito sarà in relazione alla dose interna di carbendazim. Questo

composto è, infatti, il metabolita anche di un altro fungicida, il tiofanato metile, che tuttavia non mostra alcun significativo effetto embriotossico (15): con tutta probabilità ciò è dovuto ad una insufficiente produzione della molecola attiva, il carbendazim.

Un concetto fondamentale nella valutazione del rischio per il concepito è la specificità di fase (16). L'organismo in via di sviluppo è, per definizione, un organismo dinamico, in trasformazione. Tutte le fasi dello sviluppo intrauterino e anche peri-postnatale sono vulnerabili all'azione di agenti chimici; tuttavia la sensibilità all'azione di specifici composti chimici può essere molto differente.

Nelle primissime fasi dello sviluppo, precedenti e immediatamente seguenti l'impianto, l'embrione mostra una minima differenziazione e notevoli capacità di riparo. Tuttavia è suscettibile ad alterazioni citogenetiche (aberrazioni cromosomiche) e citotossiche (embriolettalità precoce) (17). Elevate esposizioni a determinati composti genotossici (es, agenti alchilanti) possono indurre un ampio spettro di malformazioni: un esempio, nel topo, è l'esposizione acuta prima dell'impianto a ossido di etilene, un disinfettante e fumigante (18).

Come già accennato precedentemente, la organogenesi è una fase notevolmente suscettibile ad ogni tipo di danno (letalità, ritardi di crescita e/o di sviluppo) e soprattutto all'induzione di alterazioni morfologiche irreversibili (malformazioni). Il tipo, e in alcuni casi l'insorgenza stessa di malformazioni è fortemente condizionata dallo stadio di sviluppo in cui avviene l'esposizione (19).

Da questo si possono trarre alcune importanti conseguenze:

- nel caso di un agente con effetti specifici (es, che induce malformazioni degli arti come il farmaco talidomide) la popolazione realmente esposta saranno i concepiti in cui l'esposizione avviene nella fase in cui l'organo o tessuto (es, gli abbozzi di arto) si sta sviluppando;
- anche una singola esposizione ad una dose sufficiente di un composto embriotossico può produrre danni irreversibili al concepito, se avviene nel periodo adatto di suscettibilità. Mentre tali esposizioni acute, "puntiformi", sono molto improbabili per i residui di contaminanti negli alimenti, esse non possono essere escluse nel caso di esposizioni lavorative e di scarichi di sostanze chimiche nell'ambiente.

Durante il periodo fetale diminuisce rapidamente, sino a scomparire, la suscettibilità a malformazioni, mentre permane e si accentua il rischio di ritardi di crescita e di sviluppo, alterazioni funzionali e altri effetti tossici.

Come accennato precedentemente, un punto fondamentale nella caratterizzazione del rischio, è la identificazione dei soggetti e/o gruppi di popolazione più vulnerabili. Infatti, un'azione di gestione del rischio adeguata a proteggere i soggetti/gruppi più suscettibili garantirà un'adeguata prevenzione anche nei confronti della popolazione generale. Tuttavia, riguardo agli effetti sul concepito le conoscenze sui possibili fattori di vulnerabilità sono al momento limitate e del tutto insufficienti. Alcuni interessanti dati sulla eziopatogenesi di difetti congeniti quali la palatoschisi (20) suggeriscono la necessità di una maggiore attenzione nei confronti delle interazioni di composti ambientali con predisposizione genetiche e stili di vita.

Un esempio: i glicol eteri

La valutazione del rischio riproduttivo da glicol eteri è stata trattata in dettaglio (21): qui si presenta un breve rassegna delle informazioni principali, soprattutto a livello sperimentale, meramente come esempio dei dati necessari per caratterizzare la tossicologia prenatale di importanti composti ambientali.

Vi è una chiara evidenza di danno prenatale nei roditori e nei primati almeno per i due composti più tossici (2-metil glicole e 2-etil glicole).

Gli effetti critici sono notevolmente simili per le diverse vie di esposizione. Infatti un incremento di embrioletalità è l'effetto critico sia in seguito a trattamento orale (osservabile a dosi > 12 mg/kg p.c.) che inalatorio (a concentrazioni > 50 ppm); in quest'ultimo caso è accompagnato da ritardo di crescita fetale. Un aumento di malformazioni, soprattutto dello scheletro e del sistema cardiovascolare, si osserva a dosi di esposizione 2 o 3 volte superiori (> 25 mg/kg per via orale, > 150 ppm per via inalatoria).

L'analisi dei dati sperimentali mediante modelli informatici di farmacocinetica ha suggerito che gli effetti critici sono condizionati dalla fase di organogenesi in cui avviene l'esposizione (precoce o tardiva) e dalle modalità dell'esposizione stessa (acuta o prolungata).

In particolare nella prima embriogenesi, il parametro di esposizione più importante è la concentrazione massima plasmatica, rappresentativa del picco di dose interna, e gli effetti critici sono embrioletalità e anencefalia (questa a sua volta esita molto frequentemente nella morte embrionale, come altre gravi malformazioni cefaliche).

Nelle fasi successive dell'organogenesi il parametro di esposizione più importante è la curva di concentrazione plasmatica nel tempo, indicatore di una possibile persistenza e accumulo nel comparto embrionale; gli effetti critici sono i difetti delle estremità.

Il meccanismo di azione sembra piuttosto semplice, basato su una particolare citotossicità per le cellule in corso di differenziazione e proliferazione, con inibizione delle sintesi di proteine e acidi nucleici. Non può essere inoltre escluso anche un effetto clastogeni. Queste interazioni dirette con i meccanismi di base dell'omeostasi cellulare si riflettono anche nella curva dose-risposta ripida, che mostra incrementi bruschi nella incidenza degli effetti con aumenti relativamente modesti delle dosi.

Benché importante per le esposizioni lavorative e domestiche, scarsi sono i dati sugli effetti in seguito ad assorbimento cutaneo: tuttavia una singola esposizione a 500 mg/kg p.c. induce un incremento di malformazioni.

Per il composto più tossico, e più studiato, il 2-metil glicole, il parametro critico per misurare l'esposizione dell'embrione è il metabolita principale, acido 2-metossiacetico.

I dati sperimentali mostrano una buona concordanza con i dati epidemiologici sull'esposizione lavorativa ai glicol eteri. In particolare, nelle lavoratrici esposte si osservano incrementi del rischio di aborto spontaneo e possibili aumenti di alcuni tipi di malformazioni, tra cui quelle degli arti.

Prospettive future di studio

Come si può evincere anche da questa breve esposizione, la valutazione della tossicità prenatale è un processo che sta andando e andrà incontro a significativi miglioramenti e cambiamenti. Come conclusione, quindi si possono accennare alcuni verosimili sviluppi nel prossimo futuro verso una più accurata valutazione del rischio.

Tra gli studi di effetti critici diversi dalle malformazioni congenite risultano particolarmente importanti i seguenti aspetti:

- aumentato rischio di embrioletalità, che può essere un esito comune a sostanze con effetti genotossici, teratogeni, endocrini e/o immunitari (22) nonché di effetti specifici sulla struttura o funzione della placenta (23);
- effetti sulla istogenesi di organi e/o tessuti bersaglio, che non inducono danni morfologicamente evidenti ma possono avere conseguenze importanti per lo sviluppo successivo (5);

- identificazione di biomarcatori predittivi di dose interna e dose interna efficace, anche attraverso l'uso degli approcci di epidemiologia molecolare (24);
- individuazione di fattori di suscettibilità individuale, genetici od epigenetici, alle sostanze embriotossiche. Ad esempio, le forme subcliniche di celiachia hanno una prevalenza intorno allo 0,3% nella popolazione italiana e sono di per sé un fattore di rischio per l'abortività spontanea e il ritardo di crescita intrauterina (25): mancano tuttavia dati per valutare una eventuale aumentata suscettibilità delle donne affette alle sostanze ambientali;
- elaborazione di modelli e approcci per la valutazione del rischio, in seguito ad esposizioni multiple a sostanze che presentano analoghi meccanismi e/o che colpiscono gli stessi tessuti (26). Questo argomento diviene sempre più importante per un'azione di prevenzione primaria orientata non solo sul contenimento dei singoli agenti, ma sul miglioramento del contesto ambientale: un esempio importante è la valutazione dell'esposizione complessiva a sottoprodotti di clorazione nell'acqua potabile (27);
- rafforzamento dell'approccio orizzontale e multidisciplinare alla valutazione del rischio per lo sviluppo e riproduttivo in generale. In particolare, è possibile e auspicabile un crescente utilizzo dei dati sperimentali sia nella programmazione degli studi epidemiologici, selezionando i parametri e gli indicatori da indagare con maggiore attenzione, che nella verifica della plausibilità biologica delle ipotesi prodotte.

Bibliografia

1. Peters PW. Developmental toxicology: adequacy of current methods. *Food Additives and Contaminants* 1998;15(Suppl):55-62.
2. Lamb JC, Brown SM. Chemical testing strategies for predicting health hazards to children. *Reproductive Toxicology* 2000;14:83-94.
3. Mantovani A, Stazi AV, Maranghi F, Macrì C, Ricciardi C. Problems in testing and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental toxicology. *Chemosphere* 1999;39:1293-300.
4. Neubert D. Vulnerability of the endocrine system to xenobiotic influence. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1997;26:9-29.
5. Mantovani A, Stazi AV, Bernardini G, Broccia ML, Nuccetelli C, Pagano G, Settimi L, Tiboni GM. Nuovi approcci nella valutazione dei fattori di rischio per lo sviluppo prenatale. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 1999;35:153-63.
6. World Health Organization. *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values of health-based exposure limits*. WHO Environmental Health Criteria: Geneva; 1994.
7. Mantovani A, Maranghi F, Ricciardi C, Macrì C, Stazi AV, Attias L, and Zapponi GA. Developmental toxicity of carbendazim: comparison of no-observed-adverse-effect level and benchmark dose approach. *Food and Chemical Toxicology* 1998;36:37-45.
8. Trask CL, Kosofsky BE. Developmental considerations of neurotoxic exposures. *Neurological Clinics* 2000;18:541-62.
9. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG. JR, Kieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000;355:1858-63.
10. Neubert D. Reflections on the assessment of the toxicity of "dioxins" for humans, using data from experimental and epidemiological studies. *Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis* 1998;17:157-215.

11. Nau H. Pharmacokinetic considerations in the design and interpretation of developmental toxicity studies. *Fundamental and Applied Toxicology* 1991;16:219-21.
12. Miller MS, Juchau MR, Guengerich FP, Nebert DW, Raucy JL. Drug metabolic enzymes in developmental toxicology. *Fundamental and Applied Toxicology* 1996;34:165-75.
13. Frakes RA. Drinking water guideline for ethylene thiourea, a metabolite of ethylene bisdithiocarbamate fungicides. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1988;8:207-18.
14. *Rapporto dell'attività svolta dalla Commissione consultiva tossicologica nazionale nel 1993*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1994. (Rapporti Interni 94/1).
15. Traina ME, Fazzi P, Macri C, Ricciardi C, Stazi AV, Urbani E, Mantovani A. *In vivo* studies on possible adverse effects on reproduction of the fungicide methyl thiophanate. *Journal of Applied Toxicology* 1998;18: 241-8.
16. Dencker L, Eriksson P. Susceptibility *in utero* and upon neonatal exposure. *Food Additives and Contaminants* 1998;15(Suppl):37-43.
17. Giavini E, Lemonica IP, Lou Y, Broccia ML, Prati M. Induction of micronuclei and toxic effects in embryos of pregnant rats treated before implantation with anticancer drugs: cyclophosphamide, cisplatin, adriamycin. *Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis* 1990;10:417-26.
18. Polifka JE, Rutledge JC, Kimmel GL, Dellarco V, Generoso WM. Exposure to ethylene oxide during the early zygotic period induces skeletal anomalies in mouse fetuses. *Teratology* 1996;53:1-9.
19. Sleet RB, Welsch F, Myers CB, Marr MC. Developmental phase specificity and dose-response effects of 2-methoxyethanol in rats. *Fundamental and Applied Toxicology* 1996;29:131-9.
20. Romitti PA, Lidralj AC, Munger RG, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology* 1999;59:39-50.
21. Traina ME, Cini C, Davanzo F, Di Prospero P, Figà-Talamanca I, Mantovani A, Marcello I, Petrelli G, Piccardi A, Urbani E. *Glicol eteri: identificazione dei rischi possibili per la riproduzione umana*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1998. (Rapporti ISTISAN 98/30).
22. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertility and Sterility* 1998;70:613-22.
23. Maranghi F, Macri C, Ricciardi C, Stazi AV, Mantovani A. Evaluation of the placenta: suggestions for a greater role in developmental toxicology. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1998;444:129-36.
24. Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 3):451-60.
25. Stazi AV, Mantovani A. Carenze di nutrienti specifici nella malattia celiaca: possibili fattori di rischio per il concepito. *Bambini e Nutrizione* 2000;7:15-9.
26. Ricciardi C, Macri C, Maranghi F, Stazi AV, Mantovani A. Effetti di miscele chimiche sullo sviluppo embrionale: esempi di modelli sperimentali e problemi nella valutazione del rischio. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 1998;34:519-27.
27. Magnus P, Jaakkola JJ, Skrondal A, Alexander J, Becher G, Krogh T, Dybing E. Water chlorination and birth defects. *Epidemiology* 1999;10:513-7.

INQUINANTI AMBIENTALI CON ATTIVITÀ SIMIL-ORMONALI: EFFETTI SUL SISTEMA RIPRODUTTIVO MASCHILE DEL CONCEPITO

Maria Elsa Traina, Elisabetta Urbani
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Vi è tuttora un dibattito aperto sull'ipotesi che l'aumentata incidenza di patologie del sistema riproduttivo maschile osservata in alcuni Paesi sia associata alla presenza di inquinanti ambientali con attività sull'omeostasi ormonale (dette EDC dall'inglese *Endocrine Disruptors Chemicals*) e in grado di interagire con il sistema riproduttivo. Questa ipotesi è sostenuta da alcune osservazioni compiute su animali selvatici (1, 2) e dal numero crescente di studi di tossicologia riproduttiva *in vivo* e *in vitro* focalizzati su questa tematica (3-8).

Le evidenze di una tale associazione nell'uomo sono ancora scarse; l'aumentata incidenza di malformazioni del tratto riproduttivo e il peggioramento dei parametri seminali riportati in alcuni studi non sono stati confermati da altri autori; aspetti metodologici e variazioni geografiche e temporali rendono particolarmente complessa l'interpretazione delle informazioni disponibili. Tuttavia le conoscenze sugli effetti di farmaci e ormoni naturali e sintetici hanno suggerito che anomalie del tratto riproduttivo quali il criptorchidismo, l'ipospadia, il tumore testicolare e la ridotta produzione di spermatozoi siano correlati nell'uomo e associati ad errori avvenuti durante lo sviluppo del sistema riproduttivo (9). Il criptorchidismo costituisce il più comune fattore di rischio per il tumore testicolare (10).

Diversi studi hanno caratterizzato in modelli animali le alterazioni strutturali e/o funzionali, evidenziabili alla nascita o a lungo termine alla maturità sessuale, indotte dall'esposizione durante l'organogenesi e l'istogenesi ad EDC (11-12). Tra i principali EDC con attività sul sistema riproduttivo sono stati evidenziati composti clorurati ad elevata persistenza ambientale e con effetti complessi sull'omeostasi degli steroidi sessuali, tra cui diossine, policlorobifenili e insetticidi (DDT, DDE, lindano, endosulfan, ecc.) diversi pesticidi e biocidi tra cui antiandrogeni (vinclozolin, linuron, procimidone) (6, 13) e inibitori della sintesi degli steroidi (triazoli); composti di origine industriale (presenti in plastiche, detersivi, ecc.) con effetti estrogenici e/o antiandrogenici (alcuni alchilfenoli e ftalati, il bisfenolo-A) (14-15). Questa relazione è stata indirizzata alla caratterizzazione degli effetti e dei meccanismi d'azione di inquinanti ambientali in grado di alterare il normale sviluppo sessuale durante la vita fetale e di indurre anomalie morfologiche e funzionali, evidenziabili alla nascita ma talvolta anche a lungo termine dopo l'esposizione, al raggiungimento della maturità sessuale.

Come criterio di assegnazione di una sostanza alla categoria degli ED si è tenuto conto della definizione più recentemente proposta: "Un EDC è una sostanza esogena che causa *in vivo* effetti nocivi alla salute di un organismo o della sua progenie, attraverso l'alterazione del sistema endocrino". L'applicazione di questa definizione ci limita quindi ad una valutazione delle evidenze sperimentali *in vivo* di alterazioni conclamate ed è pertanto riduttiva rispetto al numero di informazioni attualmente disponibili dagli studi di tossicologia *in vitro* e in generale dagli studi sui meccanismi d'azione.

Meccanismi d'azione noti per gli EDC

Riguardo agli effetti degli EDC sul sistema riproduttivo maschile sono stati evidenziati:

1) Interazioni con i recettori degli ormoni sessuali che si traducono in una attivazione o inibizione della risposta fisiologica all'azione dell'ormone endogeno a livello cellulare e dei tessuti ormono-dipendente (effetti agonistici e antagonistici). Per gli EDC sono stati messi in evidenza interazioni con i recettori:

- *estrogenici (agonisti e antagonisti)*
- *progestinici (attività antiprogesteronica)*
- *androgenici (attività antiandrogenica)*
- *recettori arilici che legano gli idrocarburi*

Non sono improbabili, seppure allo stato attuale meno documentati, effetti a livello dei recettori FSH, LH, GnRH e prolattina.

2) Interazioni con il metabolismo degli ormoni sessuali.

3) Effetti diretti su tessuti e organi bersaglio che si traducono in alterazioni dell'equilibrio ormonale o in risposta alterata dei tessuti allo stimolo ormonale endogeno.

L'interazione con i recettori ormonali assume un ruolo importante, nel caso specifico degli inquinanti ambientali, in quanto fisiologicamente il legame con i recettori avviene a concentrazioni molto basse (nell'ordine dei μg o meno).

Lo schema dell'interazione tra sostanza ED e recettore ormonale ripropone il modello noto del legame tra ormone steroideo e recettore specifico nucleare: l'ormone steroideo circola legato ad una proteina specifica (proteina che lega gli steroidi), penetra nella cellula e nel nucleo e si lega a recettori specifici nucleare. Il legame con l'ormone induce una trasformazione della conformazione del recettore (attivazione), facilitando così il suo legame altamente specifico ad una sequenza del DNA, detta elemento di risposta ormonale. Il risultato è la modulazione della trascrizione del gene che si traduce nella sintesi di una nuova proteina.

La trascrizione a livello del genoma è controllata dal recettore, dalle proteine associate al recettore e dai fattori di trascrizione, metilazione del DNA e una varietà di altri fattori che possono differire nei vari tessuti. Uno xeno-ormone potrebbe interferire con uno o più di questi processi ma allo stato attuale delle conoscenze, i meccanismi più frequentemente caratterizzati negli studi tossicologici sono quelli che interessano il legame con il recettore ormonale.

Fasi dello sviluppo sensibili all'azione di EDC

I periodi in cui lo sviluppo del sistema riproduttivo è maggiormente vulnerabile ad eventuali perturbazioni esterne, sono stati abbastanza ben caratterizzati negli studi di tossicologia riproduttiva. Si possono pertanto definire delle "finestre critiche" per lo sviluppo del sistema riproduttivo che corrispondono a degli intervalli di tempo limitati caratterizzati da una serie di eventi particolarmente significativi per lo sviluppo morfologico e funzionale. I tempi delle varie fasi critiche possono variare a seconda della specie, l'ordine di evoluzione dei vari processi di sviluppo e differenziamento del sistema riproduttivo maschile è invece confrontabile.

Nei mammiferi, i primi stadi di sviluppo embrionale delle gonadi indifferenziate (proliferazione e migrazione delle cellule germinali primordiali verso le creste genitali) sono sotto controllo genico e avvengono in assenza di stimolazione ormonale. Fino ad oggi mancano esempi di esposizioni specifiche ad inquinanti chimici associate ad effetti su questi processi iniziali.

Le gonadi indifferenziate evolvono successivamente in ovaio o testicolo a seconda dell'espressione di geni specifici, un processo che può essere alterato se avvengono mutazioni in questi geni o alterazioni nei fattori che regolano la loro espressione. La fase di differenziamento degli organi sessuali interni nel maschio è fortemente influenzata dalla presenza di un fattore steroidogenico fetale (SF-1) che regola l'espressione di molti geni coinvolti nella steroidogenesi e l'espressione del fattore inibente i dotti Mulleriani (MIF, *Migration Inhibition Factor*) sintetizzato dalla cellula del Sertoli fetale. Nel testicolo in via di differenziazione si formano le corde testicolari (precursori dei tubuli seminiferi) che contengono cellule germinali (prospermatogoni) in stretta associazione con cellule somatiche, precursori delle cellule del Sertoli. Le cellule del Sertoli si moltiplicano durante tutto lo sviluppo fetale e nel periodo postnatale (primi 6 mesi nell'uomo, 3 settimane circa nei roditori).

Nel ratto, la sintesi di testosterone inizia simultaneamente al differenziamento delle cellule del Leydig, nello stesso periodo appaiono i recettori LH e si raggiunge un picco di proliferazione delle cellule del Sertoli (intorno al 16° giorno di gestazione). In questa fase le cellule germinali, dette prospermatogoni andranno incontro a cicli di mitosi e a un differenziamento morfologico, prima di un arresto in interfase qualche giorno prima della nascita nel ratto. La mitosi riprende subito prima della nascita.

Da questo momento in poi le gonadi in via di differenziazione cominciano quindi a produrre segnali ormonali. Durante il successivo periodo fetale e perinatale diversi processi di differenziamento sono ormono-dipendente. Gli steroidi testicolari saranno responsabili del differenziamento del tratto genitale interno ed esterno e nell'imprinting del sistema nervoso centrale in direzione maschile. Nel maschio, sotto l'influenza del testosterone sintetizzato dalle cellule del Leydig, i dotti Wolffiani si differenziano in epididimo, vasi deferenti, dotti eiaculatori e vescicole seminali e viene inibito lo sviluppo della vagina (processi androgeno-dipendenti). Le cellule del Sertoli secernono il MIF che causa la regressione dei dotti Mulleriani (la non regressione porta ad una femminizzazione in quanto nella femmina questi dotti danno origine all'utero e alle tube e alla parte superiore della vagina).

Riguardo alle cellule germinali in ambedue i sessi vi sono alcuni momenti, durante lo sviluppo prenatale (dalla formazione delle creste genitali fino alla nascita), in cui la popolazione di cellule staminali è vulnerabile all'azione di agenti esogene.

Nel maschio le principali divisioni cellulari mitotiche e meiotiche che portano ad una produzione di milioni di spermatozoi al giorno sono avviate al momento della pubertà e continuano nella vita adulta. Effetti sulla gametogenesi possono pertanto avvenire solo in questi periodi. Nella femmina, invece, il differenziamento della cellula germinale, le successive divisioni mitotiche e l'inizio della prima divisione meiotica avvengono durante la vita fetale. Di conseguenza nella femmina esiste anche una finestra critica prenatale in cui agenti esogeni possono interagire con la gametogenesi. Le fasi proliferative che precedono la meiosi sono particolarmente sensibili alle radiazioni e all'esposizione a sostanze alchilanti (chemioterapici).

La distruzione delle cellule del Sertoli o l'arresto della loro proliferazione, può avere effetti irreversibili sullo sviluppo del testicolo e sulla sua capacità di produrre spermatozoi durante la vita adulta.

Alterazioni dei processi ormono-dipendenti durante lo sviluppo del sistema riproduttivo maschile

La steroidogenesi è uno fra i possibili bersagli dell'azione di sostanza EDC.

Livelli insufficienti di androgeni in alcune fasi di sviluppo avranno come conseguenza una femminizzazione del testicolo. L'assenza delle corde testicolari o l'evoluzione incompleta dei tubuli seminiferi sono ambedue condizioni incompatibili con una funzione sessuale maschile normale.

In assenza o carenza di testosterone i dotti Mulleriani si differenziano nel tratto genitale femminile e i dotti Wolffiani regrediscono. Recettori estrogenici sono presenti sui dotti Mulleriani (nel topo fino al 15° giorno di gestazione). L'effetto del MIF sui dotti Mulleriani nel maschio può essere inibito dall'esposizione a sostanze con attività estrogenica.

Mentre il testosterone è responsabile del differenziamento dei dotti Wolffiani, il diidrotestosterone, la forma 5-alfa ridotta dell'androgeno, controlla il differenziamento dei genitali esterni. Nel maschio, la fusione del seno urogenitale è indispensabile perché si formi il pene ed è necessaria una stimolazione androgenica perché il testicolo discenda attraverso il canale inguinale nello scroto. Gli effetti antagonisti sui processi dipendenti dal diidrotestosterone durante il periodo critico di differenziamento dei genitali esterni sono tra i meccanismi più spesso descritti negli studi di tossicologia sperimentale.

Una concentrazione ridotta dell'ormone 5-alfa diidrotestosterone nel periodo critico di differenziamento può indurre uno sviluppo anomalo dei genitali esterni. Un meccanismo di riduzione dei livelli di questo ormone noto è l'inibizione dell'enzima 5-alfa riduttasi che normalmente catalizza la conversione del testosterone sintetizzato dalla cellula del Leydig in diidrotestosterone (un esempio di sostanza inibente quest'enzima è la finasteride).

La sindrome da deficienza della 5-alfa riduttasi è stata ben caratterizzata tra i soggetti affetti da pseudo-ermafroditismo. Nei ratti maschi esposti in utero a finasteride in periodi critici dello sviluppo sessuale, sono state osservate anomalie tipiche di una deficienza di DHT (dihidrotestosterone) a livello dei tessuti androgeno-dipendenti.

Queste alterazioni comprendevano:

- riduzione della distanza ano-genitale
- ridotto peso della prostata
- ipospadia

L'interazione degli EDC con altre cellule del testicolo, può influenzare lo sviluppo delle gonadi e la produzione di spermatozoi.

Evidenze sperimentali, indicano che la produzione di spermatozoi nei roditori è correlata al numero di cellule del Sertoli (probabilmente stabile nell'età adulta) presente nell'epitelio seminifero (16). Nei roditori il numero di queste cellule aumenta dal 16° giorno di gestazione fino a 3 settimane dopo la nascita. In diverse specie, compreso l'uomo (primi sei mesi dopo la nascita), il periodo neonatale è quello di maggiore proliferazione delle Sertoli. Nell'uomo e in altri primati, subito prima della pubertà vi è un altro periodo di proliferazione delle cellule del Sertoli. I processi di proliferazione sono sotto influenza ormonale.

L'ormone che svolge un ruolo preponderante è l'FSH (*Follicular Stimulating Hormone*) ipofisario, i cui livelli aumentano nei periodi di maggiore proliferazione delle Sertoli (17). La soppressione sperimentale del FSH durante il periodo neonatale causa infatti una riduzione di cellule del Sertoli nei roditori e nei primati all'età adulta e di conseguenza una diminuzione permanente (solo nei roditori) della dimensione dei testicoli e del numero di spermatozoi (3). L'ormone tiroideo contribuisce alla regolazione del processo di proliferazione determinandone l'arresto dopo la nascita.

Nei ratti, l'induzione sperimentale di uno stato d'ipotiroidismo con la somministrazione alle madri di 6-propil-thioracile nei primi 24 giorni di allattamento, ritarda l'arresto della proliferazione delle cellule del Sertoli. Questo si traduce in un numero più elevato di cellule del Sertoli e di conseguenza ad un ingrossamento del testicolo e ad una aumentata produzione di spermatozoi alla pubertà. Lo stesso effetto è stato osservato nei ratti esposti, nello stesso periodo, ad alcuni bifenili policlorurati, probabilmente per l'effetto anti-tiroideo dei PCBs (bifenili-policlorurati).

Altri ormoni possono influenzare il numero di cellule del Sertoli; nella maggior parte dei casi le vie d'interazione non sono state ancora chiarite. Ad esempio, nei ratti, l'esposizione neonatale ad estrogeni potenti quali ad esempio il DES (diidroepisterone), causa una riduzione dose dipendente del numero di cellule del Sertoli e della produzione di spermatozoi (3). Non è stato tuttavia ancora chiarito se questo effetto sia imputabile ad un effetto diretto sulle cellule del Sertoli, attraverso un'interazione con i recettori estrogenici β (ER β) o ad una riduzione indiretta sui livelli di FSH.

Altri effetti possono verificarsi a livello del differenziamento sessuale androgeno-dipendente a livello dell'asse ipotalamico-ipofisario gonadico, che avviene nei ratti circa 2 giorni prima della nascita fino ad una settimana dopo. Le alterazioni che si osservano sono principalmente a carico del comportamento sessuale nei maschi (di tipo femminile). Nel maschio il comportamento tipico è apparentemente "impresso" a livello del sistema nervoso centrale nel primo periodo postnatale e forse anche nel periodo prenatale.

Effetti derivanti dall'esposizione a sostanze con attività estrogenica

Durante le fasi di sviluppo del sistema riproduttivo maschile l'esposizione ad estrogeni esogeni ha probabilmente un ruolo nella moltiplicazione e la maturazione delle cellule del Leydig. Recettori per gli estrogeni sono evidenziabili nel tratto riproduttivo maschile in alcune fasi dello sviluppo fetale, l'espressione di questi recettori si perde successivamente. Gli effetti sono stati ugualmente evidenziati sulla regressione dei dotti mulleriani, che in presenza di estrogeni viene rallentata. Nei periodi in cui i dotti regrediscono nel maschio, recettori estrogeni sono espressi sia sui dotti Mulleriani che sulla cellula del Sertoli.

L'incompleta regressione dei dotti Mulleriani potrebbe, pertanto, essere causata da una influenza diretta della sostanza esogena sui dotti Mulleriani o da una alterazione della sintesi del MIF attraverso un'azione sulle Sertoli.

In diversi studi di tossicologia *in vivo* (pecora, ratto, topo) l'esposizione ad estrogeni esogeni nel periodo neonatale porta ad una riduzione drastica dei livelli di FSH (si presume che lo stesso effetto possa avvenire durante la vita fetale). Poiché l'FSH è un fattore di stimolo della proliferazione delle cellule del Sertoli, l'ipotesi è che la soppressione indotta dall'estrogeno porterebbe ad un rallentamento della moltiplicazione delle Sertoli e ad una loro riduzione all'età adulta.

Dato che il numero di cellule formate nel periodo fetale/neonatale è il fattore determinante nella produzione spermatica, l'effetto di xenoestrogeni potrebbe tradursi in una ridotta produzione di spermatozoi nell'età adulta. È stato recentemente messo in evidenza nella pecora che la soppressione di FSH nel feto maschio, nella seconda metà di gestazione, porta a testicoli di dimensione ridotta che contengono circa il 40% in meno di cellule del Sertoli rispetto ai controlli. È stato inoltre recentemente dimostrato che alcuni ftalati e alchilfenoli somministrati

nell'acqua durante la gravidanza, nel periodo di proliferazione delle Sertoli, provoca nei ratti maschi una riduzione dei pesi e dimensione del testicolo e della produzione di spermatozoi (18-19).

Effetti derivanti dall'esposizione prenatale ad anti-androgeni

Durante la vita fetale gli androgeni inducono lo sviluppo dei dotti Wolffiani in epididimo, vescicole seminali e vasi deferenti.

La mascolinizzazione dei genitali esterni e del resto del corpo, ad eccezione del cervello, è ugualmente controllato dagli androgeni e avviene dopo la conversione del testosterone prodotto dalle Leydig in 5-alfa-diidrotosterone a livello dei tessuti bersaglio.

Mutazioni funzionali del recettore androgenico o dell'enzima 5-alfa-riduttasi causano un pseudo-ermafroditismo nel maschio. L'esposizione del feto maschio ad antiandrogeni causa ugualmente un fenotipo dei genitali esterni di tipo femminile.

La gravità degli effetti dipende dalla natura della sostanza, dalla dose e dal periodo di somministrazione. Farmaci anti-androgenici, quali l'idrossiflutamide, si legano ai recettori androgeni con una affinità moderata ma inibiscono l'attività transcriptionale indotta dall'androgeno interferendo con il legame al DNA.

Diversi inquinanti ambientali, quali il p,p'-DDE e i metaboliti della vinclozolina hanno dimostrato di avere una attività antiandrogenica.

La vinclozolina si degrada in diversi metaboliti, nel suolo, nelle piante e negli organismi animali. Due prodotti di degradazione idrolitica (M1 e M2) sono stati identificati come composti anti-androgenici.

L'esposizione orale di ratte durante la gestazione e nei primi tre giorni dopo il parto ad una dose giornaliera di vinclozolina di 100 mg/kg p.c., riduce nei nati maschi la distanza ano-genitale e aumenta l'incidenza di ipospadia e di nati con capezzoli sviluppati.

L'esame necroscopico eseguito ad un anno di età evidenzia che molti maschi presentavano delle alterazioni del tratto riproduttivo quali. testicoli ectopici soprainguinali, pseudovagina, granulomi epididimali e testicolari, atrofia delle vescicole seminali e della prostata.

Questo quadro patologico, è tipico di una risposta androgenica alterata ed è diverso dalla deficienza di 5-alfa riduttasi che non induce gli stessi gravi effetti sulla prostata e sui testicoli.

Inoltre, nelle nate femmine non erano rilevabili alterazioni, contrariamente a ciò che avviene nell'esposizione prenatale ad estrogeni. Questi risultati indicavano che contrariamente ai maschi in cui gli effetti estrogenici sono simili agli effetti anti-androgenici, nelle femmine le sostanze con effetti anti-androgenici non hanno o hanno poca influenza sul differenziamento sessuale in utero.

Gli esperimenti *in vivo* e *in vitro* hanno evidenziato che la vinclozolina altera l'espressione genica androgeno-dipendente. I metaboliti della vinclozolina possono ugualmente legarsi ai recettori del progesterone ma non sembrano alterarne la funzione.

Non vi sono dati disponibili sull'uomo riguardo all'esposizione prenatale e ai suoi possibili effetti sul differenziamento sessuale. Tuttavia tra i lavoratori della produzione (sintesi e formulazione) di questo principio attivo, esposti ad un livello di almeno 10 volte inferiore al NOAEL, vi era un apparente aumento di anomalie testicolare rispetto ai controlli (Mantel-Haenszel risk ratio era 4,5 (IC 95%=0,9-21,5). Gli esposti presentavano inoltre livelli di FSH più elevati, indicatori di un possibile danno testicolare. Questi effetti non erano stati ritenuti significativi dagli autori dello studio poiché molti dei soggetti che presentavano queste

anomalie, avevano avuto nell'infanzia delle condizioni predisponenti quali criptorchidismo e orchite.

Un altro anti-androgeno di interesse ambientale è il p,p'-DDE, un derivato del DDT. Il DDE nei roditori funziona in modo analogo ai metaboliti della vinclozolina. A causa della persistenza del DDE e della sua diffusione a livello globale, l'esposizione a questo composto è ubiquitaria nel mondo.

Gli attuali livelli di esposizione potrebbero esser ben inferiori a quelli che inducono effetti sul differenziamento sessuale nei roditori, tuttavia per effetto additivo o sinergici con altri anti-androgeni presenti nell'ambiente il p,p'-DDE potrebbe contribuire ad aumentare il rischio per il SRM.

Esposizione prenatale a progestinici

A fine anni '50 furono messi in evidenza effetti mascolinizanti nelle bambine esposte in utero a progestinici (20). Nel maschio è stato ipotizzato che l'esposizione prenatale a progestinici e al medroxyprogesterone fosse associato all'ipospadia, questa ipotesi non è stata confermata dagli studi successivi.

È noto che alcuni progestinici possono agire come antagonisti degli androgeni demascolinizando i maschi o come agonisti degli androgeni mascolinizando le femmine. Nei roditori sono state evidenziate alterazioni del differenziamento sessuale simili.

Altri meccanismi d'azione

Altri meccanismi diversi dall'azione androgenica o estrogenica sono stati evidenziati per alcuni inquinanti ambientali.

Alterazioni della funzione tiroidea (la crescita del testicolo è influenzata dagli ormoni tiroidei) indotte da alcuni (PCB) possono causare effetti nocivi sullo sviluppo testicolare.

La di-benzo-p-diossina e i di-benzofurani policlorurati comprendono numerosi composti tra cui la TCDD o diossina. Questi composti sono prodotti di degradazione nella sintesi degli organo-clorurati e sono ugualmente rilasciati dai processi di incenerimento, dal riciclaggio della carta, dall'emissione delle fonderie e dai motori di veicoli.

Le Diossine interagiscono attraverso un recettore arilico per gli idrocarburi, responsabile dell'effetto anti-estrogenico del TCDD.

L'esposizione prenatale di ratti maschi alla TCDD, provoca diverse anomalie nello sviluppo degli organi riproduttivi: distanza ano-genitale più breve, ritardo nella discesa dei testicoli, riduzione del peso di tutti gli organi sessuali. Inoltre la spermatogenesi risulta alterata e il comportamento sessuale assume caratteristiche di tipo femminile. La regolazione dell'LH (ormone luteale) risulta ugualmente di tipo femminile. La diminuzione dei livelli di testosterone plasmatico nel periodo prenatale sembra essere responsabile degli effetti osservati. Un'unica dose di TCDD somministrato al 15° giorno di gestazione è sufficiente per causare effetti simili nei nati maschi.

Nelle femmine nate dalle ratte trattate si osservava invece una pubertà ritardata e alterazioni morfologiche della vagina.

I livelli di esposizione umana alla TCDD sono bassi: dopo Seveso non sono stati descritti casi di alterazioni riproduttive nei maschi esposti. Tuttavia una alterazione della sex-ratio è stata

osservata: tra le nove famiglie con livelli di diossina più alta nel siero, non è stata registrata nessuna nascita di maschi.

Conclusioni

La complessità delle interazioni ormonali tra cellule del testicolo fetale, la presenza di vari recettori ormonali, estrogenici e androgenici (alcuni non ancora identificati), che possono esprimersi in periodi limitati durante lo sviluppo, induce a ritenere che lo sviluppo del testicolo e del tratto riproduttivo siano fortemente influenzati dall'equilibrio tra stimolazione androgenica ed estrogenica.

Allo stato attuale non si è ancora in grado di valutare se esiste un rischio per lo sviluppo e il funzionamento del sistema riproduttivo maschile, associato all'esposizione prenatale e neonatale ad EDC. I modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro* hanno tuttavia evidenziato che, il sistema riproduttivo maschile può essere vulnerabile all'azione di inquinanti ambientali che interagiscono durante lo sviluppo, attraverso meccanismi d'azione vari.

La maggior parte degli inquinanti ambientali saggiati sono risultati possedere un'attività ormonale di diversi ordini di grandezza inferiore a quella di ormoni naturali o sintetici. Nella valutazione del rischio per l'uomo occorre, tuttavia, tenere conto che alcuni EDC sono usati talvolta in quantità notevole e possono essere presenti in diverse tipologie di prodotti. È stato ad esempio stimato che il livello di esposizione umana al bis- fenolo-A è dello stesso ordine di grandezza di quello che causa effetti riproduttivi negli animali da esperimento. Inoltre, alcuni inquinanti in grado di interagire con i recettori degli ormoni sessuali, sono molecole ad alta persistenza nell'ambiente e nei liquidi e tessuti biologici e che per queste molecole non è trascurabile la possibilità di effetti cumulativi e/o sinergici.

Bibliografia

1. Tyler CR, Jobling S, Sumpter JP. Endocrine disruption in wildlife: a critical review of the evidence. *Critical Reviews in Toxicology* 1998;28:319-61.
2. Vos JG, Dybing E, Greim HA, *et al.* Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Critical Reviews in Toxicology* 2000;30:71-133.
3. Atanassova N, McKinnel C, Walker M, Turner KJ, Fisher JS, Morley M, Millar MR, Groome NP, Sharpe RM. Permanent effects of neonatal estrogen exposure in rats on reproductive hormone levels. Sertoli cell number, and the efficiency of spermatogenesis in adulthood. *Endocrinology* 1999;140:5364-73.
4. Atanassova N, McKinnel C, Turner KJ, Walker M, Fisher JS, Morley M, Millar MR, Groome NP, Sharpe RM. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogens levels. *Endocrinology* 2000;141:3898-907.
5. Gray LE, Ostby J, Monosson E, Kelce WR. Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. *Toxicology and Industrial Health* 1999;15:48-64.
6. Gray LE jr., Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J. Administration of potential antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolate, p,p'DDE and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl and diethylhexyl phthalate, PCB169, and ethan dimethan sulfonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicology and Industrial Health* 1999;15:94-118.

7. Lambright C, Ostby J, Bobseine K, Wilson V, Hotchkiss AK, Mann PC, Gray LE. Cellular and molecular mechanism of action of linuron: an antiandrogenic herbicide that produces reproductive malformations in male rats. *Toxicological Sciences* 2000;56:389-99.
8. Foster PMD, Cattley RC, Mylchreest E. Effects of di-m-butyl phthalate (DBP) on male reproductive development in the rat: implications for human risk assessment. *Food and Chemical Toxicology* 2000;38(S1):S97-S99.
9. Sharpe RM. Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicology Letters* 2001;120:221-32.
10. Weir HK, Marrett LD, Kreiger N, Darlington GA, Sugar L. Prenatal and perinatal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *International Journal of Cancer* 2000;87:438-43.
11. O'Connor JC, Cook JC, Slone TW, Makovec GT, Frame SR, Davis LG. An ongoing validation of a Tier I screening battery for detecting endocrine-active compounds (EACs). *Toxicological Sciences*, 1998;46:45-60.
12. Ashby J, Lefevre PA. The peripubertal male rat assay as an alternative to the Hershberger castrated male rat assay for the detection of anti-androgens, oestrogens and metabolic modulators. *Journal of Applied Toxicology* 2000;20:35-47.
13. You L, Casanova M, Archibeque-Engle S, Sar M, Fan LQ, Heck HA. Impaired male sexual development in perinatal Sprague-Dawley and Long-Evans hooded rats exposed *in utero* and lactationally to p,p'-DDE. *Toxicological Sciences* 1998;45:162-73.
14. Soto AM, Sonnenshein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Serrano F.O. The E-screen assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives* 1995;103(S7):113-22.
15. Thomas JA. Drugs and chemicals that affect the endocrine system. *International Journal of Toxicology* 1998;17:129-38.
16. Johnson L, Zane RS, Petty CS, Neaves WB. Quantification of the human Sertoli cell population: its distribution, relation to germ cell numbers and age-related decline. *Biology of Reproduction* 1994;31:785-95.
17. Sharpe RM, Walker M, Millar MR. *et al.* Effect of neonatal GnRH antagonist administration on Sertoli cell number and testicular development in the marmoset: comparison with the rat. *Biology of Reproduction* 2000;62:1685-93.
18. Dostal LA, Chapin RE., Stefanski SA, Harris MW, Schwetz BA. Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl) phthalate and recovery of fertility as adults. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1998;95:104-21.
19. Li LH, Jester WF, Laslett AL, Orth JM. A single dose of di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces Sertoli cell proliferation and decrease cyclin D2 expression. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2000;166:222-9.
20. Grumbach MM, Ducharme JR, Moloshok RE. On the fetal masculinizing action of certain oral progestins. *International Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1959;19:1369-80.

TUTELA DELLA DONNA IN AMBIENTE DI LAVORO

Antonella Ciani Passeri

Area Sistema Regionale di Prevenzione Collettiva, Regione Toscana, Firenze

La specificità di genere in ambito occupazionale è trattata dalla normativa vigente principalmente dalle norme relative alla tutela delle lavoratrici in maternità.

Il presente lavoro si propone di illustrare sommariamente questo specifico quadro normativo con un'ottica orientata agli aspetti di prevenzione dei rischi per la sicurezza e la salute delle lavoratrici, evidenziando soprattutto gli elementi innovativi introdotti dalle nuove norme di derivazione comunitaria e gli elementi di criticità nell'applicazione delle norme nei luoghi di lavoro.

Viene, infine, presentata l'esperienza svolta dalla Regione Toscana in questi ultimi anni in tema di tutela delle lavoratrici madri.

Il quadro normativo relativo alla tutela delle lavoratrici madri appare caratterizzato da una certa complessità e frammentarietà. L'emanazione delle nuove norme, infatti, non è stata accompagnata dalla abrogazione di quelle pregresse e alcuni articoli specifici sono citati in norme a carattere generale come, per esempio, la regolamentazione del lavoro notturno, anche nel caso delle lavoratrici in maternità, che è riportato all'art. 17 della Legge n. 25/1999 (1).

Le principali norme che regolano la tutela delle lavoratrici madri sono:

- Legge 1204/1971 Tutela delle lavoratrici madri.
- DPR 1026/1976 Regolamento di esecuzione della Legge 1204/1971.
- DL.vo 626/1994 Miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori nei luoghi di lavoro.
- DL.vo 645/1996 Miglioramento della sicurezza e della salute sul lavoro delle lavoratrici gestanti, puerpere in periodo di allattamento.
- Legge 25/1999 Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti all'appartenenza dell'Italia alla Comunità Europea, Legge comunitaria 1998 (art. 17, lavoro notturno).
- Legge 53/2000 Disposizioni per il sostegno della maternità e della paternità per il diritto alla cura e alla formazione e per il coordinamento dei tempi delle città.

Punto di partenza ancora oggi, è la Legge 1204 del 1971 con il relativo regolamento applicativo DPR 1026 del 1976, legge improntata su una forte concezione del valore sociale della maternità, che tratta aspetti relativi alla tutela della salute dai rischi lavorativi e al sostegno sociale (2).

Gli istituti giuridici preposti alla tutela delle lavoratrici madri si possono sintetizzare:

- Divieto di licenziamento (fino ad un anno di vita del bambino).
- Divieto di lavori pericolosi, faticosi e insalubri elencati nel DPR 1026/1974.
- Astensione obbligatoria (2 mesi prima e 3 mesi dopo il parto).
- Interdizione dal lavoro:
 - gravi complicanze della gestazione;
 - condizioni di lavoro o ambientali pregiudizievoli;
 - lavori pericolosi, faticosi e insalubri.
- Assenza facoltativa.
- Assenza per malattie del bambino.
- Riposi giornalieri.

Il periodo a cavallo tra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90 è stato caratterizzato dalla produzione di direttive comunitarie in materia di sicurezza e salute nei luoghi di lavoro, fra cui la "direttiva quadro" (89/391/CEE), recepita in Italia con il DL.vo 626/1994.

Il DL.vo 626 introduce un profondo cambiamento nell'attuazione del miglioramento della sicurezza e salute dei lavoratori, ispirandosi ad "una cultura della prevenzione" che coinvolge molti soggetti dell'ambiente di lavoro e in primo luogo il datore dei lavoro.

Dalla direttiva quadro derivano le "direttive particolari" fra cui la decima è quella concernente il miglioramento della sicurezza e alla salute delle lavoratrici gestanti puerpere o in periodo di allattamento (92/85/CEE), recepita in Italia con il DL.vo 645/1996.

Conformemente alla maggior parte delle legislazioni nazionali, le direttive comunitarie relative alla salute del lavoro, non tengono conto della differenza di genere dei lavoratori e, l'unica occasione in cui si distinguono le lavoratrici è riferita a quella riproduttiva e solo per loro. Questo perché non esiste una direttiva comunitaria sui rischi riproduttivi per gli uomini e per le donne a differenza dei paesi scandinavi (3).

La decima direttiva presenta alcuni punti critici, in particolare: il lavoro notturno, il licenziamento, il mantenimento dei diritti contrattuali della retribuzione anche durante il congedo obbligatorio (solo per 2 settimane).

D'altronde, la direttiva è stata condizionata da una parte dalle impostazioni e dalle prassi nazionali molto diverse, e dall'altra dalla necessità di conciliare la tutela della salute delle lavoratrici senza determinare svantaggi o pregiudicare l'uguaglianza di trattamento tra uomini e donne nel mercato del lavoro. Mentre la parte migliore è rappresentata dagli obblighi del datore di lavoro relativamente alla valutazione dei rischi specifici, alle misure di prevenzione da mettere in atto in presenza di rischio residuo o a fronte di lavori vietati, secondo una preciso ordine gerarchico, infine, all'obbligo di informazione.

In sintesi sono riportati gli articoli del DL.vo 645/1996, che prevedono:

– *Applicazione*

“Si applica alle lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento fino a sette mesi di dopo il parto, che hanno informato il datore di lavoro del proprio stato”.

– *Linee direttrici*

“Con decreto saranno recepite le linee direttrici elaborate dalla Commissione dell'Unione Europea sui rischi occupazionali specifici”.

– *Divieto di esposizione*

“Lavori vietati previsti dalla normativa previgente e quelli riportati nell'elenco dell'allegato 2 del decreto”.

– *Valutazione e informazione*

“Obbligo del datore di lavoro di valutare i rischi (allegato 1) per la salute e la sicurezza della lavoratrice. Obbligo di individuare le misure di prevenzione e di protezione da adottare. Obbligo di informare le lavoratrici e i loro rappresentanti per la sicurezza”.

– *Misure di prevenzione e di protezione*

“Il datore di lavoro adotta le misure necessarie, modificando temporaneamente le condizioni o l'orario di lavoro. Se ciò non è possibile per motivi organizzativi o produttivi, si procede al cambio di mansione. Se ciò non è possibile, si procede all'interdizione dal lavoro”.

– *Lavoro notturno*

“Si fa riferimento alla normativa vigente e alle disposizioni contrattuali.” In particolare la Legge 25/1999 “Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti all'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee”, all'art. 17 modifica l'articolo 5 della Legge 903/1977:

“È vietato adibire le donne al lavoro dalle ore 24 alle ore 6, dall'accertamento dello stato di gravidanza fino al compimento di un anno di età del bambino.....”.

– *Esami prenatali*

“Permessi retribuiti durante l'orario di lavoro per espletare accertamenti sanitari”.

– *Aggiornamento degli allegati.*

La direttiva prevede di elaborare le linee direttrici concernenti la valutazione degli agenti chimici, fisici e biologici nonché dei processi industriali ritenuti pericolosi per la sicurezza e la salute delle lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento. Sono stati necessari quasi 8 anni per la loro emanazione e ora aspettiamo il momento di trasposizione nell'art. 3 del DL.vo 645/1996.

Il 5 ottobre 2000 la Commissione europea ha adottato ufficialmente un documento di linee direttrici sui fattori di rischio sul lavoro per le donne gestanti, puerpere o in periodo di allattamento, diretto non solo ai datori di lavoro e agli specialisti della sicurezza, ma anche alle stesse donne (4).

Il documento inizia affermando che “la gravidanza non è una malattia ma un aspetto della vita quotidiana” ma anche che “condizioni suscettibili di essere considerate accettabili in situazioni normali possono non esserlo più durante la gravidanza”. In particolare il primo trimestre di gravidanza è “il periodo di maggior vulnerabilità in termini di possibili danni permanenti al nascituro”, anche perché le gestanti possono non essere consapevoli del loro stato per un periodo di 30-45 giorni.

Il datore di lavoro, è il principale responsabile della valutazione dei rischi e delle azioni da svolgere per tutelare la salute della donna e del nascituro. Costituisce una valutazione addizionale del rischio da eseguirsi conformemente alle disposizioni della direttiva quadro.

La valutazione del rischio dovrebbe tenere debito conto del parere del medico e delle preoccupazioni delle singole donne e di determinate condizioni personali (ad esempio malesseri mattutini, accresciuta sensibilità a odori come il fumo di tabacco, ecc.) che vanno trattate nel rispetto della massima riservatezza.

Il datore di lavoro deve valutare il rischio ovvero:

- determinare a quali rischi la lavoratrice gestante o puerpera o in periodo di allattamento si trova esposta;
- determinare la natura, l'intensità e la durata dell'esposizione;
- rimuovere il pericolo ed evitare il rischio e intervenire per assicurare che non subentrino danni alla salute.

I datori di lavoro sono dunque tenuti ad informare le donne, ma anche i rappresentanti dei lavoratori di tutti i rischi potenziali e di quali misure intendono assumere per evitarli. In presenza di un rischio i datori di lavoro devono informare le lavoratrici sull'importanza di diagnosticare precocemente la gravidanza. Nei settori in cui si possono prevedere pericoli per la riproduzione e per la gravidanza è necessario informare tutti i lavoratori.

I datori di lavoro devono assicurare che le lavoratrici in periodo di allattamento non siano esposte a rischi per la salute e la sicurezza durante tutto tale periodo. La direttiva sulle prescrizioni minime di salute e sicurezza nel posto di lavoro (89/654/CEE) stabilisce che si debbano mettere a disposizione delle donne gestanti e che allattano, condizioni adeguate e agevolazioni per il riposo.

Le linee guida poi forniscono un elenco di rischi generici e di esempi di misure di prevenzione, correlati dall'eventuale riferimento di normative comunitarie in materia.

Rischi generici

Per rischi generici si intendono:

- *Fatica psicofisica e orari di lavoro* (orari di lavoro prolungati, lavoro a turni, lavoro notturno).
- *Carichi posturali.*
- *Lavoro in postazioni sopraelevate.*
- *Lavoro solitario.*
- *Stress professionale.*
- *Attività in postura eretta.*
- *Attività in postura seduta.*
- *Mancanza di spazi per riposare e di altre infrastrutture per il benessere* (compreso il rischio di fumo passivo).
- *Rischi di infezioni o di patologie renali per mancanza di adeguate infrastrutture igieniche.*
- *Rischi derivanti da un'alimentazione inadeguata.*
- *Rischi dovuti all'inadeguatezza o all'assenza di infrastrutture.*

Si tratta di un'analisi di fattori di rischio generico, relativi all'organizzazione del lavoro (orari, ritmi, pause di riposo, lavoro solitario, posture ecc.) e alle caratteristiche del posto di lavoro che possono determinare, in soggetti in cui si sono verificati cambiamenti fisiologici che li rendono particolarmente suscettibili, un aumento di rischio di infortuni, di fatica fisica o mentale con realizzazione di quadri di stress professionale.

Quest'ultimo è affrontato con una particolare attenzione, sono, infatti, considerati aspetti come l'incertezza del posto di lavoro, l'insicurezza economica, la difficoltà a conciliare particolari esigenze lavorative con la vita sociale o con le responsabilità familiari, la violenza sul posto di lavoro. Cause di stress sono anche ricercate in eventuali eventi negativi di pregresse gravidanze o in quella in atto o la paura, che questi possano verificarsi.

Le misure protettive adottate dal datore di lavoro dovrebbero, pertanto, assicurare sostegno e comprensione alle donne che tornano al lavoro, pur nel rispetto della massima riservatezza.

Segue l'elenco dei rischi specifici da agenti fisici, chimici, biologici e il rischio legato alle condizioni di lavoro, elencati negli allegati 1 e 2 della direttiva e recepiti dal DL.vo 645/1996.

Pericoli specifici

Agenti fisici

Possono causare lesioni al feto e/o provocare il distacco precoce della placenta:

- *Colpi, vibrazioni o movimenti.*
- *Rumore.*
- *Radiazioni ionizzanti* (non superiori a 1 mSv almeno per il resto della gravidanza).
- *Radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti.*
- *Sollecitazioni termiche.*
- *Lavoro in atmosfera iperbarica* (ambienti pressurizzati, immersioni subacquee).

Agenti chimici

- *Sostanze e preparati etichettati*, secondo la direttiva 67/548/CEE, modificata dalla direttiva della Commissione 2000/33/CEE, concernente l'avvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose con le seguenti frasi di rischio: *R40* (possibilità di effetti irreversibili); *R45* (può provocare il cancro); *R46* (può provocare alterazioni genetiche ereditarie); *R49* (può provocare il cancro per inalazione); *R61* (può provocare danni ai bambini non ancora nati); *R63* (possibile rischio di danni ai bambini non ancora nati); *R64* (possibile rischio per i bambini allattati al seno).
- *Mercurio e derivati del mercurio*.
- *Medicamenti antimitotici* (citotossici).
- *Agenti chimici che possono essere assorbiti attraverso la pelle* (alcuni pesticidi).
- *Monossido di carbonio*.
- *Il piombo e i derivati del piombo* nella misura in cui tali agenti possono essere assorbiti dall'organismo umano.

Agenti biologici

Agenti biologici dei gruppi di rischio 2, 3 e 4. In particolare gli agenti biologici di: epatite B, epatite C, l'HIV (il virus dell'AIDS), l'herpes, la tubercolosi, la sifilide, la varicella e il tifo. Il datore di lavoro deve assicurare il monitoraggio immunitario per le occupazioni a rischio (varicella, toxoplasma, parvovirus) e il trasferimento ad altre mansioni o un congedo temporaneo in caso di manifestazioni epidemiche, se si riscontra sieronegatività. Agenti biologici che notoriamente provocano la perdita del nascituro o danni fisici e neurologici a carico dello stesso. Tali agenti sono compresi nei gruppi di rischio 2, 3 e 4.

La rosolia e la toxoplasmosi possono danneggiare il nascituro che può essere colpito anche da altri agenti biologici, ad esempio il citomegalovirus (un'infezione diffusa nella collettività umana) e la clamidia presente negli ovini. L'esposizione a questi agenti biologici va evitata a meno che la gestante sia protetta dalle sue condizioni immunitarie.

Condizioni di lavoro

Le principali condizioni lavorative che presentano dei rischi sono:

- *Movimenti e posture*.
- *Spostamenti all'interno o all'esterno del luogo di lavoro*.
- *Lavoro ai videoterminali* (relativamente a fattori di tipo ergonomico).
- *Attrezzature di lavoro e dispositivi di protezione individuali* (compresi gli indumenti).

In Tabella 1 si presentano alcuni aspetti della gravidanza che possono richiedere adattamenti nell'organizzazione del lavoro.

Tabella 1. Aspetti della gravidanza che possono richiedere adattamenti dell'organizzazione del lavoro

Aspetti della gravidanza	Fattori da modificare
Malessero mattutino	Primi turni; esposizioni ad odori forti o nauseabondi; ventilazione carente; spostamenti; trasporti
Mal di schiena	Postura eretta; movimentazione manuale; problemi posturali
Vene varicose; altri problemi circolatori; emorroidi	Postura eretta; seduta per lungo tempo
Riposo e benessere	Alimentazione regolare
Visite frequenti o urgenti alla toilette	Vicinanza e disponibilità di spazi per il riposo, per lavarsi, nutrirsi, bere, igiene
<i>Comfort</i>	Difficoltà a lasciare il posto o il luogo di lavoro
Destrezza, agilità	Esigenze posturali; movimentazione manuale
Coordinamento, velocità dei movimenti, possono essere impediti dall'aumento di volume corporeo	Problemi legati al lavoro in spazi ristretti
Stanchezza; fatica; stress	Straordinari; lavoro serale, notturno; mancanza di pause per il riposo; orario di lavoro troppo lungo; ritmi; intensità di lavoro
Aumento del volume corporeo	Uso di indumenti protettivi; attrezzature di lavoro; lavoro in aree ristrette, in altezze
Equilibrio (riguarda anche le madri che allattano)	Problemi legati al lavoro in superfici scivolose o umide

Da linee direttrici della Commissione Europea, 2000

Esperienza di applicazione della normativa in Regione Toscana

Dal 1993-1994 i Servizi di Prevenzione e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro delle ASL della Regione hanno avviato un'attività specifica rivolta alle richieste d'interdizione anticipata dal lavoro per motivi relativi alla presenza di rischi lavorativi, presentate dalle stesse lavoratrici gestanti, in collaborazione con le Direzioni Provinciali del Lavoro.

La spinta a tale attività fu principalmente rappresentata dalla posizione assunta dalla Regione Umbria che, in sintesi, considerava ormai realizzate quelle condizioni necessarie al trasferimento delle funzioni relative alla prevenzione delle malattie professionali e alla salvaguardia della salute, igiene e sicurezza nei luoghi di lavoro (e più precisamente quelle svolte dalle soppresse sezioni mediche, chimiche, antinfortunistiche degli allora Ispettorati del Lavoro) alle Regioni e per esse alle Aziende USL.

Fu sollevato un conflitto di attribuzioni che per quanto attiene l'applicazione della Legge 1204/1971, il ricorso verteva sulla natura speciale della normativa che ha per oggetto la disciplina del rapporto di lavoro, materia che non è derogata dalle successive che hanno attribuito in via generale alle Regioni, e per esse alle Aziende USL, i compiti precedentemente svolti dagli Ispettorati del lavoro in materia di prevenzione di igiene e controllo sullo stato di salute dei lavoratori.

La Corte Costituzionale, con la sentenza del 8 febbraio 1993 n. 58, dichiarando infondata tale deduzione, ha sgombrato il campo da ogni dubbio: l'accertamento medico previsto ai fini

dell'interdizione dal lavoro non è un semplice atto amministrativo che incide sul rapporto di lavoro ma si inquadra nel più ampio settore della protezione sanitaria materno infantile e dell'igiene del lavoro, risultando pertanto compreso tra quei compiti che la legge di riforma sanitaria attribuisce alle Aziende USL. Nonostante questa sentenza, negli anni successivi sono seguiti ricorsi e il conflitto tra Regioni e sezioni regionali della Direzione del Lavoro continua ancora oggi, con grave danno per il settore della prevenzione e inutili disagi per le lavoratrici madri.

Dall'attività specifica svolta dalle Aziende USL nella realtà produttive del territorio regionale è emerso che:

- la quasi totalità delle istanze avanzate dalle lavoratrici riguardano problemi di patologia della gravidanza;
- le richieste di interdizione dall'attività lavorativa per rischi occupazionali spesso riguardano le categorie di lavoratrici più informate di altre sulle opportunità che la legge offre (sanità, scuola, ecc.), ma non sempre quelle a maggior rischio;
- negli anni passati è mancata sia un'azione informativa sulla popolazione (educazione alla salute) e sia un'adeguata formazione sugli aspetti di prevenzione dei rischi occupazionali degli operatori nel campo della tutela materno-infantile;
- assenza di un ruolo attivo di prevenzione del datore di lavoro, che si limita ad affidare i casi di interdizione anticipata dal lavoro per motivi di rischi occupazionali "all'addetto gestione del personale" secondo una visione amministrativa relativa a solo questioni attinenti al rapporto di lavoro. Nemmeno la nuova filosofia della prevenzione introdotta con il DL.vo 626/1994 e gli obblighi specifici enunciati dal successivo DL.vo 645/1996, sembrano aver avviato un reale cambiamento nei luoghi di lavoro.

In questo contesto i Servizi di Prevenzione, Igiene e Sicurezza nei Luoghi di Lavoro delle Aziende USL hanno condotto le pratiche secondo iter procedurali frutto di accordi locali (o meglio secondo prassi che andavano consolidandosi localmente) con le Direzioni del Lavoro Provinciali. Si è venuta così a creare una situazione fortemente disomogenea nella Regione. Alcuni servizi hanno inoltre avviato campagne informative rivolte sia alle lavoratrici che alla popolazione generale, ma anche mirate agli operatori sanitari secondo esperienze locali e non diffuse sul territorio.

Nel febbraio 1999 la Regione Toscana ha costituito un gruppo di lavoro regionale sulla "tutela della salute riproduttiva delle lavoratrici madri", a cui sono stati assegnati i seguenti compiti:

- individuare proposte per lo svolgimento coordinato e integrato di programmi e di attività fra gli enti e gli organismi della Pubblica Amministrazione cui sono attribuite competenze nella materia;
- predisporre linee guida sull'applicazione del DL.vo 645/1996, relativamente alla materia in oggetto e formulare proposte per l'adozione delle stesse;
- approfondire le problematiche sottoposte alla Giunta Regionale e dalla Aziende sanitarie ed elaborare le relative proposte tecnico-procedurali.

Una parte degli operatori si erano già organizzati, prima del 1999 e il lavoro prodotto è consistito principalmente nella pubblicazione a cura del Centro di Informazione e Formazione dell'Agenzia Regionale per l'Ambiente della Toscana (ARPAT) di due volumi "Lavoro e gravidanza" nel 1994 (3) e "Lavoro e salute riproduttiva" nel 1999 (2).

Attualmente il gruppo di lavoro ha prodotto una proposta di procedura per l'applicazione dell'interdizione anticipata dal lavoro, con lo scopo di rendere omogeneo sul territorio regionale l'iter procedurale. Tale proposta è stata presentata alla Direzione Regionale ma purtroppo il confronto non è stato proficuo, non essendo stato possibile arrivare ad un accordo operativo tra le Amministrazioni. Il confronto è attualmente rimandato ad un livello di discussione nazionale.

La valutazione del rischio è attualmente in corso d'opera. In programma è la parte specifica dei rischi occupazionali di cui le linee direttrici dovranno essere un punto di partenza.

Il lavoro del gruppo è affiancato, inoltre, da un progetto di "Sorveglianza epidemiologica della salute riproduttiva della donna lavoratrice" in una coorte di lavoratrici del comparto sanità, proposto dalla Unità Operativa di Epidemiologia del Centro Studi per la Prevenzione Oncologica (CSPO) di Firenze.

Conclusioni

In sintesi, fatta salva la normativa previgente, abbiamo pur sempre un buon sistema di tutela delle lavoratrici in maternità, ma anche sui diritti delle donne alle pari opportunità nel lavoro basati sulla valorizzazione delle differenze di genere nelle politiche per la parità tra uomini e donne, piuttosto che su una pratica di eguaglianza tra sessi.

Importante sarà il momento di trasposizione delle linee direttrici nell'art. 3 del decreto, che dovrebbe rappresentare un più vigoroso impulso all'applicazione della parte più innovativa del DL.vo 645/1996: valutazione dei rischi specifici, attuazione delle misure di prevenzione e informazione alle lavoratrici e ai loro rappresentanti.

I datori di lavoro dovrebbero impegnarsi maggiormente nel rivedere i loro assetti organizzativi e produttivi, anziché preferire, in questo caso, soluzioni ad elevato costo di lavoro, come l'interdizione che in molti casi può arrivare anche a 7 mesi dopo il parto.

È auspicabile arrivare ad un accordo con le Direzioni del Lavoro, nel rispetto delle reciproche competenze e con uno spirito di collaborazione, per assicurare soprattutto alle lavoratrici, ma anche ai datori di lavoro, un più chiaro ed efficace rapporto con la Pubblica Amministrazione.

L'impegno futuro dovrebbe concentrarsi su una forte sensibilizzazione dei ruoli specifici che le varie figure della prevenzione nei luoghi di lavoro hanno in tema di tutela della salute, anche di quella riproduttiva, a partire come già detto dal datore di lavoro, ma anche dai servizi di protezione e prevenzione aziendali, compreso il medico competente, nonché dai rappresentanti dei lavoratori per la sicurezza.

La presente relazione va in stampa a circa quattro anni dalla sua stesura. Nel periodo intercorso il quadro normativo analizzato è stato arricchito dall'emanazione del DL.vo n. 151/2001 contenente il "Testo Unico delle disposizioni legislative in materia di tutela e sostegno della maternità e paternità a norma dell'art. 15 della Legge 53/2000". Il Testo Unico raccoglie e armonizza tra loro le leggi sulla tutela delle lavoratrici madri in un unico corpo legislativo. Il gruppo di lavoro "Tutela della salute riproduttiva delle lavoratrici madri" della Regione Toscana ha condotto un'attenta riflessione sul DL.vo 151/2000 ed elaborato le linee guida sull'applicazione del decreto (5).

Nonostante la novità normativa molte delle criticità evidenziate e le conclusioni riportate rimangono ancora oggi attuali.

Bibliografia

1. Italia. Legge 5 febbraio 1999, n. 25. Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - legge comunitaria 1998. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 35, 12 febbraio 1999.
2. Ciani Passeri A, Arfaioli C, Innocenti A, Pasquinelli P. Decreto legislativo 645/1996: alcune riflessioni. In: *Lavoro e salute riproduttiva*. Firenze: ARPAT; 1999. p.17-28.

3. Alaura C, Scala D (Ed.). *Lavoro e gravidanza*. Regione Toscana: Cedoc; 1994.
4. COM(2000)466. *Comunicazione della Commissione sulle linee direttrici per la valutazione degli agenti chimici, fisici e biologici nonché dei processi industriali ritenuti pericolosi per la sicurezza o la salute delle lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento (direttiva 92/85/CEE del Consiglio)*. Bruxelles: Commissione delle Comunità Europee; 2000.
5. *La tutela della salute e sicurezza delle lavoratrici madri. Linee guida. Applicazione del DL.vo 151/2001*. Firenze: Regione Toscana; 2000. (TiConErre 12).

ABORTO SPONTANEO E LAVORO IN SERRA: DATI PRELIMINARI

Laura Settimi (a), Angela Spinelli (a), Laura Lauria (a), Irene Figà-Talamanca (b), Giuliano Angotzi (c), Lucia Bramanti (c), Aldo Fedi (d), Serena Donati (a), Alida Leonardi (a), Giuseppe Miceli (e), Pietro Maiozzi (a), Lucia Miligi (f), Nicoletta Pupp (g).

(a) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Prevenzione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo, Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali, Università "La Sapienza", Roma*

(c) *Servizio di Prevenzione, ASL di Viareggio, Pisa*

(d) *Servizio di Prevenzione, ASL di Pistoia, Pistoia*

(e) *Servizio di Medicina del Lavoro, ASL di Ragusa, Ragusa*

(f) *Centro Studi per la Prevenzione Oncologica (CSPO), Firenze*

(g) *Servizio di Prevenzione, ASL di Civitavecchia, Roma*

Introduzione

Numerosi antiparassitari di uso agricolo hanno evidenziato un'attività embriotossica su sistemi sperimentali (1). I dati epidemiologici attualmente disponibili risultano limitati e, nel loro insieme, inadeguati per la valutazione del rischio di abortività associato ad esposizioni ad antiparassitari nel corso della gravidanza (2, 3).

Vengono riportati di seguito i risultati delle indagini in cui è stata valutata l'associazione tra aborto spontaneo e attività di tipo agricolo o esposizione ad antiparassitari.

In uno studio condotto in Finlandia nel periodo 1973-75, utilizzando il registro nazionale delle dimissioni ospedaliere, fu segnalato un eccesso di rischio di aborto spontaneo tra le lavoratrici agricole in confronto alla popolazione generale. Il tasso di aborto spontaneo, definito come $n. \text{ di aborti spontanei} \times 100 / n. \text{ di gravidanze}$, risultò pari a 9,3% per le lavoratrici agricole mentre per la popolazione generale risultò pari a 7,3% ($p < 0,05$) (4). Indicazioni analoghe furono riportate nell'ambito di due indagini su aborto spontaneo e occupazione materna, condotte, rispettivamente, nello stato di Washington e in Canada (5, 6).

Nello studio statunitense, basato sui dati ospedalieri relativi alle gravidanze di circa 6.800 donne, fu evidenziato un rischio relativo (RR) pari a 1,4 (IC 95%=1,2-1,6) per l'attività agricola.

Lo studio canadese, in cui furono prese in considerazione circa 22.600 gravidanze, evidenziò, sulla base delle informazioni raccolte tramite l'intervista materna, un rapporto tra eventi osservati e attesi pari a 2,4 ($p < 0,05$) per gli aborti spontanei verificatisi tra la 16° e la 28° settimana. Quest'ultimo tipo di osservazione è stata recentemente confermata in uno studio condotto in Norvegia su circa 60.000 lavoratrici agricole identificate e seguite nel tempo attraverso l'uso di registri di tipo censuale e sanitario (7). I risultati ottenuti evidenziarono un OR pari a 1,6 (IC 95%=1,2-2,0) per le interruzioni spontanee di gravidanza verificatisi tra 21 e 24 settimane di gestazione nelle lavoratrici agricole.

Un incremento del rischio di aborto spontaneo, statisticamente non significativo, fu rilevato tra le lavoratrici danesi con attività di giardinaggio svolta in ambienti protetti ed esposte ad antiparassitari nel corso della gravidanza (OR=2,0; IC 95%=0,3-11,8) (8). In questo studio la stima del rischio fu effettuata confrontando il rapporto di abortività, definito come $n. \text{ aborti}$

spontanei x 100 / n. nati vivi rilevato, rispettivamente, per le lavoratrici esposte e per un gruppo di donne con lo stesso tipo di occupazione, ma non esposte a prodotti disinfestanti nel corso della gravidanza.

In uno studio condotto in India, per valutare gli effetti riproduttivi e citogenetici di esposizioni ad antiparassitari, fu evidenziato un rapporto di abortività pari a 43,7% (14 aborti spontanei / 32 nati vivi) in un gruppo costituito da 12 coppie, i cui membri risultavano esposti ad insetticidi organoclorurati e organofosforici (9). L'esperienza riproduttiva di questi lavoratori fu confrontata con quella di 15 coppie con un uguale numero di concepimenti e con caratteristiche anagrafiche e socioeconomiche simili. Per il gruppo di controllo il rapporto di abortività risultò pari a 7,5% (3 aborti spontanei / 40 nati vivi) e la differenza con il gruppo degli esposti risultò statisticamente significativa ($p < 0,05$).

L'analisi degli esiti riproduttivi di una popolazione di circa 6.000 donne attive come floricoltrici in Colombia, esposte a diversi tipi di antiparassitari, fu evidenziato un incremento della proporzione di aborti spontanei per le gravidanze condotte dopo l'inizio dell'attività floricola, in confronto a quelle condotte dalle stesse donne prima dell'inizio di questa attività (OR=2,2; $p < 0,01$) (10).

Il rischio di aborto spontaneo in associazione ad esposizione a malathion, un estere organofosforico usato come insetticida, fu studiata in un'area della California, ripetutamente disinfestata per via aerea con questo composto. Lo studio prese in considerazione una coorte di circa 7.500 gravidanze, verificatisi nel periodo 1981-82, e potenzialmente esposte a malathion (11). L'analisi dei dati fu condotta con approccio caso-controllo innestato nella coorte.

Gli aborti verificatisi nell'area e nel periodo di interesse, circa 500, furono confrontati con un gruppo di controllo costituito da circa 1.200 feti, appaiati ai casi in base all'età gestazionale, e vitali al momento in cui l'aborto si era verificato. Nel gruppo di controllo fu mantenuta la stessa proporzione di anomalie alla nascita rilevata nella coorte di origine.

I risultati ottenuti evidenziarono un lieve incremento di rischio in associazione all'esposizione diretta a malathion (RR=1,2; IC 95%= 0,9-1,5).

Recentemente è stato condotto uno studio caso-controllo in Finlandia per valutare il rischio riproduttivo associato all'attività svolta in serra. L'analisi preliminare dei dati, basata su 200 aborti spontanei e 400 gravidanze di controllo, non ha evidenziato eccessi di rischio statisticamente significativi in associazione all'attività svolta in serra nei primi tre mesi di gravidanza (OR=1,4; IC 95%=0,8-2,6). Un incremento di rischio statisticamente significativo è stato, tuttavia, segnalato per l'applicazione di antiparassitari senza l'uso di mezzi protettivi (OR=5,1; IC 95%=1,2-22,6) (2).

Si segnalano, infine, i risultati di un'indagine caso-controllo su agenti di rischio esogeni e infertilità femminile (12, 13). Lo studio è stato condotto prendendo in considerazione un gruppo di 281 donne con diagnosi di infertilità e circa altrettanti controlli con un bambino nato vivo nel corso del periodo in esame. I risultati ottenuti hanno evidenziato sia una stretta associazione tra attività di tipo agricolo e infertilità femminile (OR=11,3; IC 95%=2,6-48,8) (12), sia un rilevante incremento di rischio per esposizioni ad antiparassitari (OR=3,8; IC 95%=1,3-11,4) (13).

Il rischio di una diagnosi di infertilità per causa di tipo ovulatorio è risultato statisticamente in eccesso tra le lavoratrici con attività di tipo agricolo o con esposizione ad antiparassitari (rispettivamente: OR=10,2; IC 95%=3,2-32,6; OR=3,8; IC 95%=1,3-11,4) (12, 13).

Come già precedentemente menzionato, studi di monitoraggio biologico e ambientale hanno evidenziato che l'attività agricola, svolta in ambienti protetti, comporta esposizioni particolarmente elevate e frequenti ad antiparassitari (14).

In particolare, possono risultare a rischio le attività manuali di rientro, effettuate dopo i trattamenti sui prodotti coltivati. Questo tipo di attività, spesso condotte da personale femminile,

possono comportare esposizioni per via inalatoria e per via dermale, attraverso i residui presenti sulle piante trattate (15).

Sulla base di queste considerazioni, le lavoratrici delle serre risultano di particolare interesse per lo studio dell'associazione tra aborto spontaneo ed esposizione ad antiparassitari, soprattutto al fine di definire adeguate norme di prevenzione sanitaria.

Materiali e metodi

Aree selezionate per l'indagine e caratteristiche della popolazione di interesse

L'indagine è stata condotta nelle seguenti aree, caratterizzate da un'attività agricola prevalentemente svolta in serra: Comune di S. Marinella, provincia di Roma; Area Val di Nievole, provincia di Pistoia; comune di Viareggio, provincia di Pisa; comuni di Scicli e di Vittoria, provincia di Ragusa.

Le Aziende ASL competenti per le aree in esame hanno effettuato un censimento delle aziende agricole con attività svolta in serra e individuato le fonti informative per l'identificazione delle donne di interesse per lo studio.

I criteri di selezione adottati per la definizione della popolazione in studio sono stati definiti come segue:

- età compresa tra i 20 e i 49 anni al 30 settembre 1999;
- attività svolta per almeno tre mesi continuativi nel periodo 1 gennaio 1990-30 settembre 1999 nelle aree incluse nello studio;
- almeno una gravidanza clinicamente accertata nel periodo 1 gennaio 1990-30 settembre 1999;
- coniugata.

I criteri riferiti all'età della donna, al periodo di attività lavorativa e al periodo in cui si sono svolte le gravidanze sono stati adottati per limitare eventuali distorsioni nella memoria di eventi troppo lontani nel tempo al momento dell'intervista. È stato, inoltre, scelto di limitare l'osservazione alle sole donne coniugate per garantire una omogeneità nella popolazione in studio per quanto riguarda le caratteristiche socio-economiche.

Come mostrato in Figura 1 l'identificazione della popolazione prescelta è stata effettuata a livello locale in due fasi successive:

Fase I - consultazione delle fonti informative disponibili sul territorio, al fine di identificare le donne in base alle caratteristiche definite ai sopra riportati punti 1 e 2 (età, attività lavorativa);

Fase II - contatto diretto con le donne precedentemente identificate e verifica, attraverso una breve intervista, della presenza o meno di gravidanze accertate nel periodo in esame (1990-1999) e dello stato civile.

Nel passaggio dalla fase I alla fase II di tale procedura, è stata posta una particolare attenzione a limitare il numero di donne non reperibili per l'accertamento delle condizioni richieste per l'inclusione nello studio.

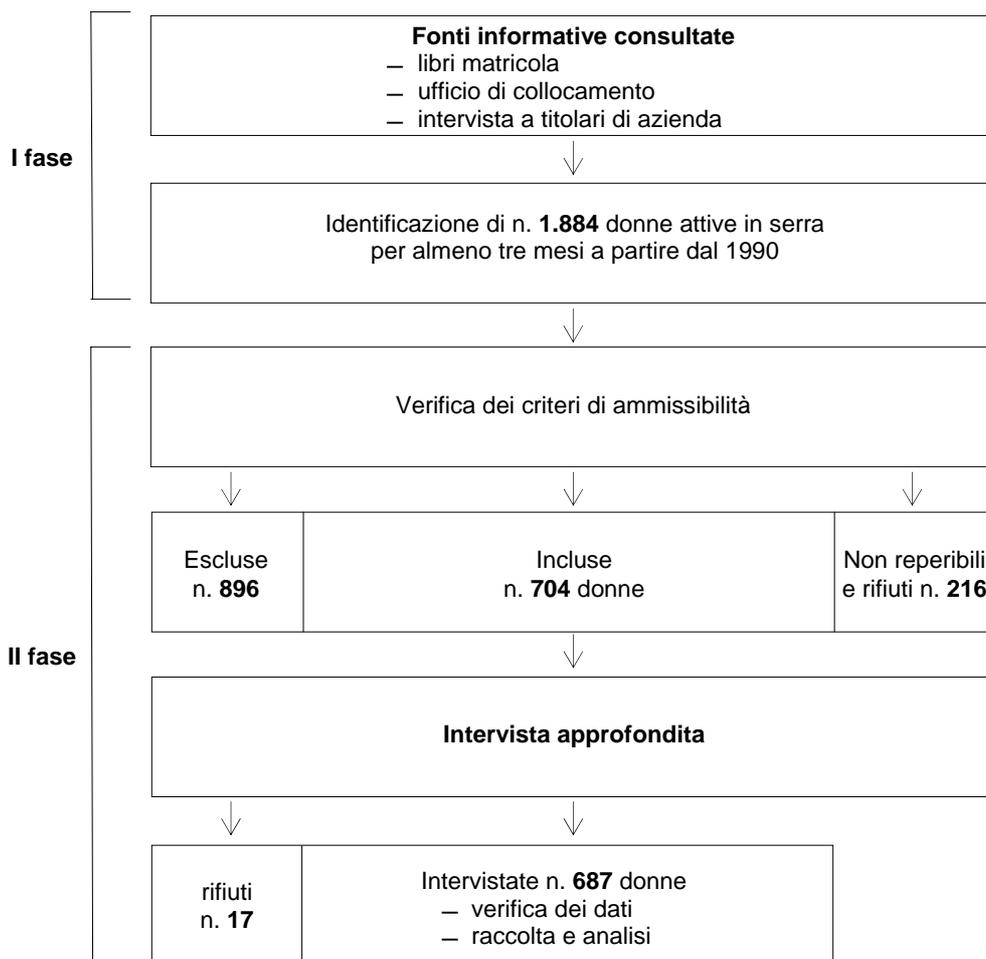


Figura 1. Procedure di indagine e numero di interviste effettuate

Modalità di intervista

Ad ogni donna inclusa nello studio è stato richiesto il consenso informato per la conduzione di un'intervista individuale da parte di personale appositamente qualificato. Il questionario standard utilizzato presenta due sezioni principali: una prima sezione, a carattere generale e una seconda sezione costituita da schede specifiche per ogni gravidanza.

Nella parte generale del questionario sono state raccolte le seguenti informazioni:

- dati socio-demografici;
- storia riproduttiva completa;
- anamnesi patologica;
- storia occupazionale completa.

Per ogni gravidanza verificatasi negli ultimi 10 anni è stata compilata una scheda contenente informazioni specifiche sull'esito e sui principali avvenimenti verificatesi nel corso della gestazione, quali:

- patologie materne;
- attività lavorativa materna ed eventuali esposizioni ad agenti esogeni;
- esposizioni materne di tipo domestico o di tipo voluttuario;
- attività paterna svolta prima e durante la gravidanza.

Nella ricostruzione delle storie occupazionali una particolare attenzione è stata dedicata alle attività svolte in serra, attraverso la compilazione di una scheda specifica.

Definizione dell'esposizione e analisi dei dati

Sulla base delle informazioni raccolte tramite l'intervista diretta delle donne, è stato possibile classificare le singole gravidanze come "esposte" e "non esposte". Il rischio di aborto spontaneo per i due gruppi di gravidanze è stato definito in termini di tasso nel seguente modo:

$$n. \text{ aborti spontanei}$$

$$[n. \text{ nati vivi} + n. \text{ aborti spontanei} + n. \text{ nati morti} + (n. \text{ IVG} \times r)]$$

con "r" pari alla frazione di interruzioni di gravidanza che si ritiene esposta a rischio di aborto spontaneo.

La stima di rischio in relazione all'attività materna svolta in serra è stata effettuata confrontando il tasso di abortività spontanea rilevato nel gruppo delle gravidanze esposte con quello osservato per il gruppo delle gravidanze non esposte. I tassi sono stati resi confrontabili standardizzando per età materna al momento della gravidanza e parità.

Le analisi sono state condotte utilizzando il package statistico STATA .

Risultati

La consultazione delle fonti disponibili a livello territoriale ha portato all'identificazione di 1.816 donne con attività svolta in serra. L'intervista effettuata attraverso la scheda di selezione ha portato ad arruolare nello studio 704 donne che rispondevano ai requisiti richiesti in termini di età e storia riproduttiva. Per 13 donne incluse nello studio non è stato possibile procedere all'approfondimento dei dati perché non hanno accettato l'intervista.

Le donne prese in esame hanno riportato un totale di 1.599 gravidanze, di cui 993 verificatesi nel periodo di interesse e successivamente analizzate nella Tabella 1.

Tabella 1. Distribuzione delle gravidanze rilevate per ordine ed esito

Esito della gravidanza	Tutte le gravidanze						Gravidanze del 1990		
	Ordine	1	2	3	>4	totale	%	n.	%
Nato vivo		609	396	191	125	1.321	82,6	836	84,2
Gravidanza ectopica		3	6	4	2	15	0,9	8	0,8
Aborto spontaneo		54	43	38	30	165	10,3	94	9,5
Interruzione volontaria		11	27	25	30	93	5,8	54	5,4
Nato morto		3	1	/	1	5	0,3	1	0,1
Totale		680	473	258	188	1.599	100,0	993	100,0

L'attività lavorativa svolta in serra nel corso dei primi tre mesi di gravidanza è stata associata ad un incremento di rischio per abortività spontanea (RR= 2,5, IC 95%= 1,3-3,4).

Commenti

I risultati preliminari del presente studio confermano le associazioni tra aborto spontaneo e fattori di rischio di tipo non occupazionale quali, età materna, ordine di gravidanza e fumo di sigaretta, riportate in letteratura (16).

Le analisi svolte hanno permesso una prima valutazione del rischio che può risultare associato ad attività materne svolte in serra. Numerosi agenti presenti in tale contesto produttivo possono essere considerati in relazione a quanto osservato. In primo luogo, risulta di rilevanza valutare il ruolo che potrebbero avere svolto esposizioni ad agenti chimici in grado di interferire con lo sviluppo del concepito, così come noto da dati sperimentali. Altri fattori di rischio da prendere in esame sono l'attività fisica e la postura.

Bibliografia

1. Moses M. Pesticides. In: Maureen P (Ed.). *Occupational and environmental reproductive hazards*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1993. p. 296-309.
2. Taskinen H, Kyyronen P, Liesivuori J, Sallmén M. Greenhouse work, pesticides and pregnancy outcome. *Epidemiology* 1995;6:S109.
3. Nurminen T. Maternal pesticide exposure and pregnancy outcome. *JOEM* 1995;37:935-40.
4. Hemminki K, Niemi ML, Saloniemi I, Vainio H, Hemminki E. Spontaneous abortions by occupation and social class in Finland. *Int J Epidemiol* 1980;9:149-53.
5. Vaughan TL, Daling JR, Starzyk PM. Fetal death and maternal occupation. An analysis of birth records in the State of Washington. 1984;26:676-8.
6. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Coté R, Lvoie J, Nolin AD, Robert D. Fetal death and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988;45:148-57.
7. Kristensen P, Irgens LM, Bjerkedal T. Environmental factors, reproductive history, and selected fertility in farmers' sibships. *Am J Epidemiol* 1997;145:817-25.
8. Heidam LZ. Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters and gardening workers: a follow up study. *J Epidemiol Community Health* 1984;38:149-55.
9. Rita P, Reddy PP, Reddy SV. Monitoring of workers occupationally exposed to pesticides in grape gardens of Andhra Pradesh. *Environ Res* 1987;44:1-5.
10. Restrepo M, Munoz N, Day NE, Parra JE, Romero L, Nguyen-Dinh X. Prevalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:232-8.
11. Thomas D, Petitti DB, Gldhaber M, Swan SH, Rappaport EB, Hertz-Picciotto I. Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in San Francisco Bay Area, 1981-1982. *Epidemiology* 1992;3(1):32-9.
12. Fuortes L, Clark MK, Kirchner HL, Smith EM. Association between female infertility and agricultural work history. *Am J Ind Med* 1997;44:5-51.
13. Smith EM, Hammonds-Ehlers M, Clark MK, Kirchner HL, Fuortes L. Occupational exposures and risk of female infertility. *JOEM* 1997;138-47.

14. Brouwer DH, Brouwer R, De Mik G, Maas CL, van Hemmen JJ. Pesticides in the cultivation of carnations in greenhouses: Part I – Exposure and concomitant health risk. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992;53(9):575-81.
15. Brouwer R, Brouwer DH, Tijssen S, van Hemmen JJ. Pesticides in the cultivation of carnations in greenhouses: Part. II – Relationship between foliar residues and exposures. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992;53(9):582-7.
16. Osborn JF, Cattaruzza MF, Spinelli A. Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978 -1995, and effect of maternal age, gravidity, marital status, and education. *Am J Epidemiol* 2000;15(1):98-104.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
a stampa o online deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, settembre 2004 (n. 3) 8° Suppl.