

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT

**EXPOSICIÓ LABORAL A METALLS PESANTS.
VALOR MONITOR DE LA METAL·LOTIONEÏNA**

**TESI DOCTORAL PRESENTADA PER
M. DOLORS BATALLA I FONOLL
PER OPTAR AL GRAU DE DOCTORA**

REUS, 2003

AGRAÏMENTS

Aquest treball ha estat possible gràcies a la col·laboració desinteressada de les següents persones, a les quals vull agrair el seu suport:

Al Dr. José Luís Paternáin, director d'aquest treball de recerca, per creure en el meu projecte i donar-me la possibilitat de realitzar-lo.

A la Dra. Neus Garcia, per ensenyar-me les tècniques elementals de treball al laboratori en les fases inicials de la investigació.

A la Dra. Maria Cabré, pel seu ajut en la realització de la tècnica del RIA i la seva disposició a col·laborar en tot moment.

Als Drs. Salvador Granero i Antoni de la Torre, per la seva col·laboració en les tècniques de determinació de metalls.

Al Dr. Joan Fernández, per les seves inestimables aportacions en els càlculs estadístics.

Als meus col·legues C Corsellas, JM Panadés i J Eroles pel seu ajut en la recollida de dades dels treballadors.

A la Sra. Dolors Escoda per aportar els seus coneixements a l'hora d'escriure el document.

Als meus pares pel seu suport incondicional.

A l'Enric gran per la seva paciència i comprensió infinites, indispensables perquè aquest treball hagi arribat al seu fi.

A l'Enric petit per les hores que hem deixat de jugar.

ÍNDEX

ÍNDEX D'ABREVIATURES.....	1
1. INTRODUCCIÓ.....	4
1.a Exposició a metalls pesants en el lloc de treball.....	5
1.b Les activitats industrials.....	6
1.b.1 La soldadura.....	7
1.b.2 Els colorants i les ceràmiques.....	15
1.b.2.1 Els esmalts vidriats.....	17
1.b.2.2 Els colorants.....	18
1.b.3 Les cel·les d'electròlisi.....	19
1.c Les metal·lotioneïnes (MT).....	21
1.c.1 Característiques.....	21
1.c.2 Localització.....	21
1.c.3 Filogènia.....	22
1.c.4 Estructura.....	24
1.c.4.1 Seqüència primària.....	24
1.c.4.2 Estructura secundària (unió amb metalls).....	25
1.c.5 Biologia mol·lecular.....	28
1.c.5.1 Inductors.....	32
1.c.6 Funcions.....	33
1.c.6.1 Metabolisme dels metalls.....	34
1.c.6.2 MT i toxicitat dels metalls pesants.....	36
1.d Els metalls.....	36
1.d.1 El Pb.....	37
1.d.1.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició	37
1.d.1.2 Activitats industrials amb risc d'exposició.....	39
1.d.1.3 Model metabòlic i efectes tòxics.....	39
1.d.1.4 Aspectes legals.....	41
1.d.2 El Hg.....	42
1.d.2.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició.....	42
1.d.2.2 Activitats industrials amb risc d'exposició.....	43

1.d.2.3 Model metabòlic i efectes tòxics.....	43
1.d.2.4 Aspectes legals.....	44
1.d.3 El Cd	45
1.d.3.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició	45
1.d.3.2 Usos industrials	45
1.d.3.3 Model metabòlic i efectes tòxics.....	46
1.d.3.4 Aspectes legals.....	48
1.d.4 El Mn.....	48
1.d.4.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició	48
1.d.4.2 Usos industrials.....	49
1.d.4.3 Model metabòlic i efectes tòxics.....	49
1.d.4.4 Aspectes legals.....	50
1.d.5 El Cr.....	50
1.d.5.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició	50
1.d.5.2 Usos industrials.....	51
1.d.5.3 Model metabòlic i efectes tòxics.....	52
1.d.5.4 Aspectes legals.....	53
1.d.6 El Ni.....	54
1.d.6.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició	54
1.d.6.2 Usos industrials.....	55
1.d.6.3 Model metabòlic i efectes tòxics.....	55
1.d.6.4 Aspectes legals.....	56
1.d.7 El Cu.....	57
1.d.7.1 Propietats químiques.....	57
1.d.7.2 Usos industrials.....	57
1.d.7.3 Model metabòlic i efectes tòxics.....	58
1.d.7.4 Aspectes legals.....	59
1.d.8 El Zn.....	60

1.d.8.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició	60
1.d.8.2 Usos industrials	60
1.d.8.3 Model metabòlic i efectes tòxics.....	61
1.d.8.4 Aspectes legals.....	62
2. HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS.....	63
3. MATERIAL I MÈTODES.....	66
3.a Grups d'estudi.....	67
3.a.1 Grup controls Tarragonès.....	70
3.a.2 Treballadors exposats a fums de soldadura.....	70
3.a.3 Grup controls Ebre.....	70
3.a.4 Treballadors de la indústria de colorants.....	71
3.a.5 Treballadors exposats a vapors de Hg.....	72
3.b Les Mostres.....	72
3.b.1 Obtenció i emmagatzematge de les mostres d'orina.....	72
3.b.2 Obtenció i emmagatzematge de les mostres de sèrum..	73
3.c Les anàlisis a les mostres d'orina.....	74
3.c.1 Determinació de metalls per espectrometria de masses de plasma acoblat inductivament (ICP-MS).....	74
3.c.1.1 Pretractament de les mostres.....	74
3.c.1.2 Anàlisis.....	76
3.c.2 Determinació de Hg per espectrometria d'absorció atòmica (EAA)	80
3.c.3 Determinació de MT a l'orina.....	80
3.c.3.1 Marcatge de la MT amb ¹²⁵ I	81
3.c.3.2 Tècnica del radioinmunoanàlisi (RIA)	82
3.c.3.2.1 Caracterització del RIA.....	85
3.c.4 Determinació de creatinina	87
3.d Les anàlisis a les mostres de sèrum.....	87
3.d.1 Anàlisis bioquímiques.....	87
3.d.2 Determinació de MT al sèrum.....	88
3.e Mètodes estadístics.....	89

4.	RESULTATS.....	91
4.a	Característiques dels grups d'estudi.....	92
4.a.1	Grup controls Tarragonès.....	92
4.a.2	Treballadors exposats a fums de soldadura.....	92
4.a.3	Grup controls Ebre.....	93
4.a.4	Treballadors de la indústria de colorants.....	93
4.a.5	Treballadors exposats a vapors de Hg.....	94
4.b	Estudi de la concentració de metalls i MT a l'orina segons el dia de la setmana de recollida de la mostra.....	94
4.c	Concentració de metalls en les mostres d'orina.....	96
4.c.1	Estudi de la concentració de Pb.....	96
4.c.2	Estudi de la concentració de Hg.....	99
4.c.3	Estudi de la concentració de Cd.....	100
4.c.4	Estudi de la concentració de Mn.....	102
4.c.5	Estudi de la concentració de Cr.....	105
4.c.6	Estudi de la concentració de Ni.....	106
4.c.7	Estudi de la concentració de Cu.....	109
4.c.8	Estudi de la concentració de Zn.....	113
4.d	Estudi de la concentració de MT a l'orina.....	116
4.e	Estudi de la concentració de MT al sèrum.....	119
4.f	Estudi de la relació entre concentració de metalls i de MT a l'orina.....	122
4.f.1	Interrelació entre metalls i MT a l'orina.....	126
4.g	Estudi de la relació entre ocupació i concentració de MT a l'orina.....	128
5.	DISCUSSIÓ.....	133
5.a	Aspectes generals.....	134
5.b	Els metalls i la MT.....	138
5.b.1	Pb.....	138
5.b.2	Hg.....	139
5.b.3	Cd.....	141
5.b.4	Mn.....	144

5.b.5 Cr.....	145
5.b.6 Ni.....	148
5.b.7 Cu.....	149
5.b.8 Zn.....	150
5.b.9 MT a l'orina.....	152
5.b.10 MT al sèrum.....	155
6. CONCLUSIONS.....	157
7. BIBLIOGRAFIA.....	160

ÍNDIX D'ABREVIATURES

ABREVIATURES	SIGNIFICAT
ACGIH	AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS
ALA-D	ÀCID δ-AMINOLEVULÍNIC DESHIDRASA
ALA-U	ACID δ-AMINOLEVULINIC URINARI
ALT	ENZIM ALANINA AMINOTRANSFERASA (EC 2.6.1.2)
AST	ENZIM ASPARTAT AMINOTRANSFERASA (EC 2.6.1.1)
BEI	ÍNDEX BIOLÒGIC D'EXPOSICIÓ
BMG	β ₂ MICROGLOBULINA
Ca Na₂ EDTA	SAL CALCIC-DISSÒDICA DE L'ÀCID ETILEN-DIAMINO-TETRAACÈTIC
CDC	CENTER FOR DISEASE CONTROL
CNAE-93	CLASSIFICACIÓ NACIONAL D'ACTIVITATS ECONÒMIQUES PUBLICADA L'ANY 1993
CNO-94	CLASSIFICACIÓ NACIONAL D'OCUPACIONS PUBLICADA L'ANY 1994
CSCST de BARCELONA	CENTRE DE SEGURETAT I CONDICIONS DE SALUT EN EL TREBALL DE BARCELONA
CSCST de TARRAGONA	CENTRE DE SEGURETAT I CONDICIONS EN EL TREBALL DE TARRAGONA
CV	COEFICIENT DE VARIACIÓ
Cys	CISTEÏNA
DMP	DOSI MÀXIMA PERMESA
GGT	ENZIM GAMMAGLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (EC 2.3.2.2)
IARC	INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH IN CANCER
ICP- OES	ESPECTROSCÒPIA D'EMISSIÓ ÒPTICA DE PLASMA ACOBLAT INDUCTIVAMENT
ICP- MS	ESPECTROMETRIA DE MASSES DE PLASMA ACOBLAT INDUCTIVAMENT
IMC	ÍNDEX DE MASSA CORPORAL
INRS	INSTITUT NATIONAL RECHERCHE SÉCURITÉ
INSHT	INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO
IUPAC	UNION INTERNACIONAL DE QUÍMICA PURA Y APLICADA
K-S	KOLMOGOROV-SMIRNOV (PROVA DE NORMALITAT)
MIG	METAL INERT GAS WELDING (SOLDADURA AMB GAS INERT)
MAG	METAL ACTIVE GAS WELDING (SOLDADURA AMB GAS ACTIU)
MMA	MANUAL METAL ARC WELDING (SOLDADURA MANUAL DE METALLS AMB ARC)

ABREVIATURES	SIGNIFICAT
MMT	METILCICLOPENTADIENIL TRICARBONIL Mn
MT	METAL·LOTIONEÏNA
NAG	N-ACETIL- β -D-GLUCOSAMINIDASA (EC 3.2.1.30)
pl	PUNT ISOELÈCTRIC
PCQLC	PROGRAMA DE CONTROL DE LA QUALITAT DELS LABORATORIS CLÍNICS
PEG	POLIETILENGLICOL
RIA	RADIOINMUNOANÀLISI
RLO	RADICALS LLIURES OXIDANTS
SD	DESVIACIÓ ESTÀNDAR
SOD	SUPERÒXID DISMUTASA (EC 1.15.1.1)
TEL	TETRAETHYL LEAD (Plom tetraetil)
TIG	TUNGSTEN INERT GAS WELDING (SOLDADURA AMB ELECTRODE DE TUNGSTÈ AMB GAS INERT)
TLV	VALOR LÍMIT PERMÈS
TML	TETRAMETHYL LEAD (Plom tetrametil)
TTG	TAMPÓ TRIS GELATINA
VLA	VALOR LÍMITE AMBIENTAL
VLA – EC	VALOR LÍMITE AMBIENTAL – EXPOSICIÓN CORTA
VLA – ED	VALOR LÍMITE AMBIENTAL – EXPOSICIÓN DIARIA
VLB	VALOR LÍMITE BIOLÓGICO
Z (K-S)	NÚMERO DE KOLMOGOROV-SMIRNOF DE LA PROVA DE NORMALITAT EN LA DISTRIBUCIÓ D'UNA VARIABLE
ZPP	ZINC PROTOPORFIRINA

1.INTRODUCCIÓ

1.a Exposició a metalls pesants en el lloc de treball

La diversitat de signes i símptomes relacionats amb l'exposició crònica a metalls pesants fa que sigui difícil conèixer el nombre de treballadors afectats per aquestes patologies.

Les estadístiques oficials estan lluny de poder oferir dades fiables que relacionin l'activitat laboral amb les malalties que pateixen les persones.

La manca de dades professionals a les històries clíniques dificulta relacionar les anèmies i neuropaties amb presència de Pb, els trastorns psíquics i tremolors amb exposició a Hg, les alteracions del metabolisme fosfocàlcic amb la presència de Cd al lloc de treball, la lesió renal amb exposició a Pb, Cd o Cr i les alteracions respiratòries amb el Mn o el Ni.

La mateixa situació es troba en els registres de càncer, que no contemplen l'ocupació dels afectats, la qual cosa fa impossible imputar algun cas de neoplàsia a la presència de Cr, Cd o Ni en el lloc de treball.

Segons dades oficials del Departament de Treball de la Generalitat de Catalunya l'any 2001 es van declarar 211 accidents de treball sota l'epígraf d'intoxicació i/o emmetzinament (208 lleus i 3 greus). Si es repassen les dades referents a les malalties professionals es troben 7 declaracions de malaltia professional lleu per exposició al Pb, un cas de malaltia lleu per exposició al Hg i 6 casos de malaltia lleu per exposició al Cr (Martínez J, 2001).

És possible fer una estimació sobre el nombre de treballadors exposats a metalls pesants a partir del nombre de treballadors ocupats per sectors d'activitats. Segons les estadístiques del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, en el tercer trimestre de l'any 2002 existien 11.072.800 treballadors, 2.435.100 dels quals eren empleats del sector industrial.

Les branques d'activitat compreses dins d'aquest sector que poden implicar exposició a metalls pesants i el nombre de treballadors que ocupen són els següents:

- Indústria del cuir i del calçat: 51.900 treballadors
- Indústria química: 156.000 empleats
- Metal·lúrgia: 64.400 operaris
- Fabricació de productes metàl·lics, excepte maquinària: 291.200 ocupats
- Construcció de maquinària i equips mecànics: 135.000 treballadors
- Fabricació de maquinària i material elèctric: 99.900 empleats
- Fabricació d'instruments mèdics i de precisió: 30.200 operaris
- Fabricació d'automòbils i remolcs: 183.800 ocupats.

(Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 2002 [*on line*]).

Segons aquestes dades estaríem parlant pel cap baix d'un milió de treballadors assalariats ocupats en branques d'activitats industrials que tenen a veure amb l'exposició a metalls pesants, i aquí caldria afegir-hi tots els treballadors autònoms que no formen part de les estadístiques oficials.

1.b Les activitats industrials

La contaminació del medi ambient i l'exposició de l'home als metalls es produeix com a resultat de l'erosió natural dels minerals que contenen metalls, i d'activitats humanes com la mineria, les foneries, la combustió de fuels procedents de fòssils i les aplicacions dels metalls a la indústria.

Les activitats industrials que tot seguit es descriuen s'han triat perquè la seva pràctica exposa els treballadors a l'acció d'un o de diversos metalls.

En el cas de la soldadura els operaris inhalen fums procedents de la fusió dels metalls que provoquen les elevades temperatures dels bufadors. Els empleats de la indústria de colorants manipulen sobretot productes metàl·lics en forma de pols. Els mecànics de les cel·les d'electròlisi es troben exposats exclusivament a vapors de mercuri metàl·lic.

Ens han interessat aquestes activitats perquè diversos metalls que s'hi manipulen s'han implicat com a inductors de la metal·lotioneïna i perquè formen part dels agents químics descrits a l'apartat A del quadre de malalties professionals (Real Decreto 1995/1978).

1.b.1 La soldadura

La tècnica dels processos de soldadura, en els quals existeix una font tèrmica que produeix elevades temperatures i provoca la fusió dels metalls implicats, genera unes mesclures complexes de gasos, òxids i altres compostos que estan en funció del procés i del material que s'utilitza en cada cas. Per aquest motiu en l'ambient de treball podem trobar un bon nombre de substàncies biològicament actives que tenen un elevat grau de toxicitat.

Les principals exposicions que podem trobar són de Ni, Cr, Mn, ozó i òxid de nitrogen. Altres elements o compostos inorgànics potencialment tòxics que també s'han detectat són: Ba, Be, Pb, Fl, Cd, Cu, Sn, Fe, As i Co, addicionats a òxids nitrosos.

Materials com l'asbest o la sílice -possiblement en la seva forma amorfa- hi poden ser presents. També és probable que s'hi sumin fums d'origen orgànic per la manca de neteja dels components o perquè contenen alguns additius adherits a la seva superfície (Mira, 1991).

La soldadura és el procés industrial en el qual s'empra calor i/o pressió per unir metalls. Entre totes les tècniques que s'han fet servir, la soldadura per arc voltaic ha estat una de les més utilitzades.

- **SOLDADURA A L'ARC**

1. **SOLDADURA ELÈCTRICA PER ARC AMB ELÈCTRODE REVESTIT (MMA *Manual metal arco*) (Fig. 1)**

És el procés més comú per soldar. Fa servir una barnilla amb ànima metàl·lica, que és l'elèctrode consumible, envoltada d'un revestiment que protegeix la fusió de

l'escòria i l'oxidació que es produiria durant la soldadura. L'arc es fixa damunt d'una pinça portaelèctrode amb mànec aïllat.

Molt sovint el revestiment de l'elèctrode es fa amb resina de colofònia, que quan s'escalfa per sobre de 200° C és capaç de produir fums que contenen partícules de resina àcida; la seva inhalació continuada pot produir asma, motiu pel qual investigadors anglesos han proposat un límit màxim d'exposició per 8 hores i un límit per a 15 minuts d'exposició (Pengelly *et al.*, 1998).

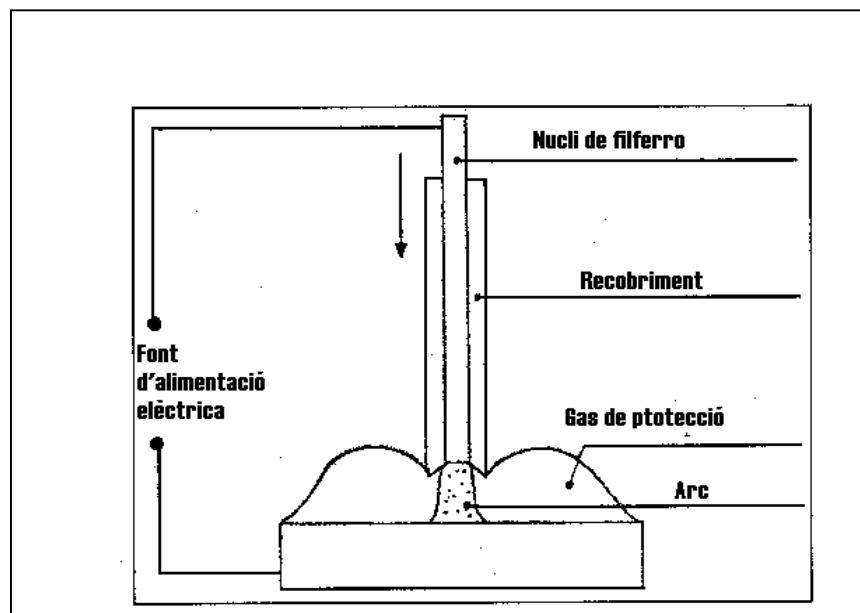


Fig. 1 Esquema dels elements bàsics de la soldadura MMA (Manual metal arco)

2. SOLDADURA ELÈCTRICA A L'ARC AMB PROTECCIÓ GASOSA

2.A. Soldadures MIG I MAG (*Inert-gas metal-arc welding i CO₂ arc welding*)

(Fig. 2)

En tots dos casos l'elèctrode és el material d'aport. La soldadura es produeix per l'estabilització d'un arc entre un fil-elèctrode nu, que va avançant a la velocitat que escollim i la peça que volem soldar. La difusió s'efectua al si d'un corrent gasós encarregat de protegir el bany metàl·lic de l'aire ambient i assegurar altres funcions favorables, com l'estabilització de l'arc.

A la soldadura MAG el gas de cobertura que es fa servir és el CO₂, el qual té un paper actiu en el procés. A la soldadura MIG s'utilitzen gasos inerts com el CO₂, argó, heli, etc.

Quan es fa servir CO₂ com a gas protector s'assoleixen temperatures molt elevades i en alguns punts de l'arc s'arriba als 10.000° C.

Pel que fa a la composició del fil-elèctrode és similar a la del metall de base i els d'acer estan protegits per un revestiment de coure.

Amb els procediments de MIG i MAG es poden soldar els principals metalls i aliatges. Sovint es fan servir per soldar xapa galvanitzada (Zuazo i Rupérez, 1993).

Autors anglesos (Dennis *et al.*, 1997) han dut a terme models experimentals de laboratori en condicions reproduïbles, que han demostrat que el Cr^{VI} es forma a partir del Cr^{III} i del Cr metàl·lic per oxidació, principalment per l'ozó. En la soldadura a l'arc amb protecció gasosa, l'ozó es forma a partir de la interacció de l'oxigen amb les radiacions ultraviolades emeses des de l'arc.

2.B. Soldadura TIG (*Inert-gas tungsten-arc welding*) (Fig. 3)

En aquest cas l'elèctrode és de material que no es fon (tungstè) i el material d'aport s'introdueix en forma de barnilles nues.

La protecció de l'arc i del metall fos s'obté per mitjà d'un gas o d'una mescla de gasos; com a gasos de protecció es fan servir l'argó, l'heli o una barreja de tots dos (Zuazo i Rupérez, 1993).

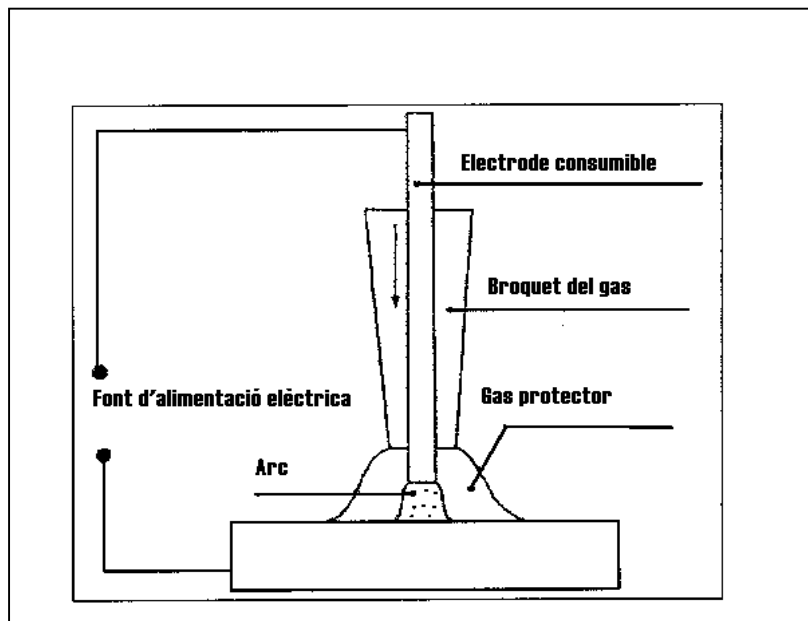


Fig. 2 Esquema bàsic de soldadura elèctrica a l'arc amb protecció gasosa

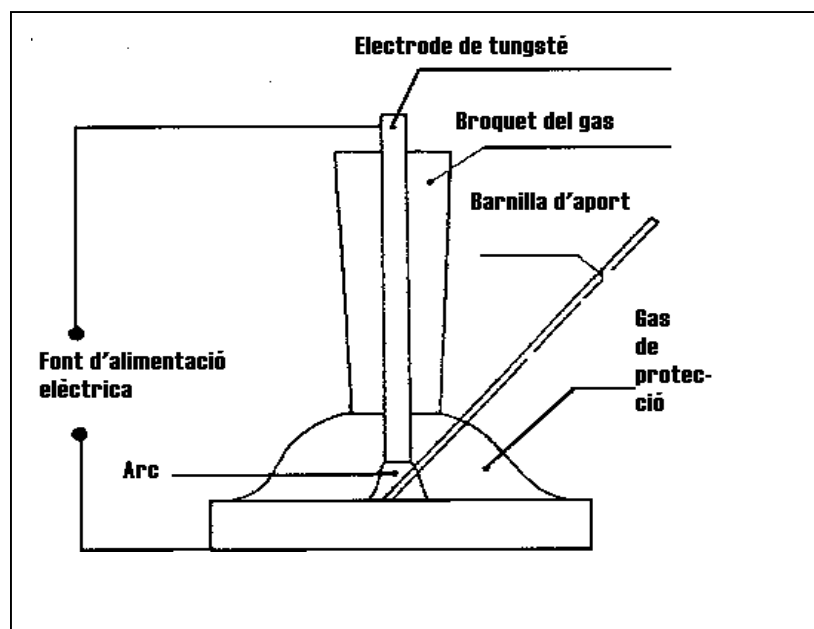


Fig. 3 Esquema bàsic de soldadura amb gas inert (TIG)

3. SOLDADURA PER ARC SUBMERGIT

Els processos d'arc submergit gaudeixen d'una àmplia popularitat com a mètode per soldar planxa relativament prima amb una elevada velocitat de deposició del metall. Principalment es fan servir per soldar l'acer al carboni normal i de baix aliatge, però també s'utilitzen per soldar metalls ferrosos d'alt aliatge així com alguns metalls no ferrosos.

La soldadura per arc submergit és un procés en el qual la fusió es produeix per escalfament d'un arc que s'estableix entre un o més elèctrodes i la peça de treball.

De forma contrària a la resta de tècniques en la soldadura per arc submergit no es veu l'arc, és a dir el pas de corrent entre l'elèctrode i la peça de treball.

- SOLDADURA PER GAS

La calor necessària per a la fusió s'obté per la combustió d'un gas (acetilè, metà) en presència d'O₂ o d'aire en un bufador generalment manual. La combinació més freqüent és la d'oxiacetilè.

Un cop comentats els tipus de soldadura més freqüents, a *la Taula 1* es presenten la major part de processos industrials de soldadura coneguts.

Com que l'emissió i el tipus de fum és variable en funció del material sobre el qual es treballa, caldria fer una referència als materials més comuns que es fan servir a la indústria durant aquests processos (*Taula 2*).

CLASSIFICACIÓ DELS PROCESSOS INDUSTRIALS DE SOLDADURA MÉS COMUNS	
<u>SOLDADURA A L'ARC VOLTAIC</u> MANUAL METALL ARC (MMA) METALL GAS INERT (MIG) METALL GAS ACTIU (MAG) TUNGSTÈ GAS INERT (TIG) ARC-CARBONI ARC SUBMERGIT FLUX ELECTROMAGNÈTIC ARC PLASMA	<u>SOLDADURA PER BUFADOR</u> OXIACETILÈNICA OXÍDRICA
	<u>ALTRES PROCESSOS DE SOLDADURA</u> ELECTRÓ RADIANT LÀSER INDUCCIÓ ELECTROESCÒRIA
<u>SOLDADURA EN ESTAT SÒLID</u> PER FRED PER DIFUSIÓ PER EXPLOSIÓ PER FRICCIÓ PER ULTRASONS PER FONERIA	<u>SOLDADURA PER RESISTÈNCIA</u> PER PUNTS PER JUNTURES PER PROJECCIÓ PER SOBREEXPOSICIÓ PER PERCUSSIÓ PER RÀFEGUES

Taula 1 Classificació de la major part dels tipus de soldadura coneguts.

MATERIALS MÉS EMPRATS A LA INDÚSTRIA EN ELS PROCESSOS DE SOLDADURA
ACER DÈBIL (A)
ACER ALEAT AMB FERRO, SILICI, CARBONI, MOLIBDÈ I/O MANGANÈS
ACER INOXIDABLE (AI) D'ALT ALIATGE QUE CONTÉ: FERRO, NÍQUEL I CROM. OCASIONALMENT: COBALT, VANADI, MANGANÈS I MOLIBDÈ
ALUMINI (AI)
ALUMINI ALEAT AMB MAGNESI, SILICI O CROM

Taula 2 Materials metàl·lics que se solden amb més freqüència a la indústria.

El laboratori d'estudi de procediments de protecció individual, del centre de recerca de l'INRS de Nancy, va posar a punt uns bancs d'assaig per estudiar les emissions de contaminants produïts per la soldadura amb llautó d'acers al carboni. El tipus de soldadura va ésser exclusivament elèctrica i les conclusions van ésser les següents:

- Les emissions més importants eren constituïdes per zinc i per bor, que tenen un punt de fusió més baix que altres elements (àcid bòric: 185° C; zinc: 419° C; coure: 1.073° C; ferro: 1.275° C).
- La soldadura sobre planxa galvanitzada indueix una forta pol·lució per zinc.
- El sobreescalfament influeix fortament sobre els nivells de contaminació, sobretot per les emissions de zinc (Martin i Brand, 1994).

Investigadors del Regne Unit han dut a terme un treball experimental de laboratori per avaluar un protocol destinat al mostreig personal de partícules a l'aire procedents de soldadura i processos afins. El treball tenia per objecte complementar la norma proposada pel Comitè Europeu de Normalització (ISOprEN 10882-1, 1996) sobre mostreig de partícules a l'aire generades durant la soldadura i processos semblants, ja que la norma en qüestió permet emprar diversos aparells de mostreig i processos diferents.

A l'experiment es van testar 5 tipus diferents de mostrejadors: UK sampler, French sampler, Danish sampler, German sampler i HSE sampler (amb un format de partícula d'escuma seleccionat); es va construir un maniquí respirador (20 respiracions/minut, 1 litre d'aire per inspiració) que va servir de referència per col·locar els mostrejadors; i es va dissenyar un equipament capaç de generar fum procedent de soldar acer inoxidable, acer temprat i alumini. Els resultats en la composició del fum van ésser els que mostra la *Taula 3*.

ANÀLISI DE MOSTRES DE FUM PROCEDENTS DE SOLDADURA D'ACER INOXIDABLE. AMB MÈTODE MAG					
	COMPOSICIÓ DEL FUM, ELEMENTS EN %				
	Cr	Ni	Fe	Mn	Cr VI
UK sampler	11,0	3,3	34,4	8,5	0,26
German sampler	12,6	3,3	37,2	9,8	0,28
Danish sampler	14,2	3,9	30,5	10,3	-
French sampler	-	-	-	-	-
HSE sampler	13,4	3,2	37,2	9,5	-
Mitjana mostrejadors	12,8	3,4	34,8	9,5	0,31
Mitjana maniquí	14,3	3,8	35,6	10,8	0,10
Mostra a l'engròs	17,7	3,4	36,7	13,8	0,24
Informació del fabricant	11	6	41	4	-

Taula 3 Resultats de la composició dels fums de soldadura segons tipus de mostrejadors emprats.

Es va detectar un bon acord entre els mostrejadors per a tots els elements, però la composició de Cr i Mn de la mostra a l'engròs va ésser un 50% més elevada que la mitjana per a tots els filtres i que la del prospecte informatiu del fabricant.

En la soldadura d'acer temprat mitjançant mètode MAG els principals elements d'interès a l'anàlisi dels fums van ésser el ferro i el Mn. La Taula 4 compara les diferències entre la informació facilitada pels fabricants i els resultats del test.

ANÀLISIS DE MOSTRES DE FUM PROCEDENTS DE SOLDADURA D'ACER TEMPRAT AMB MÈTODE MAG						
MOSTRES	Composició del fum, % elements, (mitjana \pm SD)					
	Fe	Mn	Ni	Cr	Cu	Pb
Mitjana mostrejadors	64(\pm 6.07)	6.12(\pm 0.66)	<0.01	-	0.31	-
Mitjana maniquís	61(\pm 7.0)	6.40(\pm 0.37)	<0.01	-	-	-
Informació fabricant	55	6.5	<0.1	<0.1	1.1	0.1

Taula 4 Diferències en la composició dels fums de soldadura segons resultats experimentals o informació de fabricants.

Aquestes investigacions preliminars indiquen que existeixen diferències entre la composició dels fums analitzats i la composició facilitada pels fabricants. Les diferències podrien conduir a infravalorar el risc i els nivells de control de fum si les mesures de control es basen únicament en la informació que brinden els fabricants (Kennet *et al.*, 1999).

S'ha especulat molt sobre l'augment de mortalitat per càncer entre soldadors a l'arc exposats a fums de Cr i Ni. Existeix un estudi de seguiment iniciat a Alemanya l'any 1980. El tercer període d'observació comprèn des de l'any 1989 fins a l'any 1995. Al 1995 dels 1.213 soldadors i 1.688 controls que havien pres part a l'estudi 274 soldadors i 448 controls havien mort. Les conclusions parcials de l'estudi van ser les següents:

- D'acord amb la majoria d'estudis publicats, el resultat d'aquesta investigació mostra un augment de la mortalitat aparentment relacionada amb càncer de pulmó entre soldadors a l'arc, exposats a fums que contenen crom i níquel.
- Com en altres estudis, aquesta investigació posa de manifest una elevada mortalitat per mesotelioma. L'exposició a l'asbest ha estat molt àmplia entre els soldadors.
- L'aparent exposició a l'asbest, sumada a la manca d'una clara relació dosi-efecte respecte a l'exposició a fums de soldadura, indiquen que l'exposició a l'asbest i no l'exposició als fums són la causa de l'augment del risc de càncer de pulmó entre soldadors (Becker, 1999).

1.b.2 Els colorants i les ceràmiques

La terrisseria és un dels oficis més antics de la humanitat, i encara que els principis bàsics de fabricació no han canviat, la manera com es duen a terme ha progressat notablement. Les innovacions han afectat sobretot la formació o motllura de la peça, la cocció i la decoració.

Les operacions bàsiques de la producció ceràmica són:

- Preparació de la pasta
- Conformació
- Cocció de la pasta (“bizcochado”)
- Aplicació de l'esmalt
- Cocció de vidriat
- Decoració

Els processos preparatoris de calcinació, trituració i polvorització dels àrids (sílex, pedra...) a vegades es realitzen en una planta independent, però les següents operacions se solen produir a la mateixa factoria.

A la sala de la pasta els ingredients es mesclen amb aigua, d'aquesta manera s'obté l'argila plàstica per filtrat i amassat, es barreja amb més aigua fins a obtenir una “barbotina” de consistència cremosa. La pols per al premsat es prepara per assecat i molinada.

En el colat, la suspensió aquosa de la pasta (barbotina) s'aboca en un motlle absorbent, i després d'un assecat parcial es retira. Actualment el tornejat manual és difícil de trobar en instal·lacions industrials; en la fabricació de vaixelles es fa servir el premsat mecànic d'un excés de pasta sobre un motlle de guix o al seu interior; l'excés d'argila s'elimina amb un nivell, la pasta es retira del motlle quan està seca. L'emmotllat per premsat o extrusió està bàsicament restringit a la ceràmica industrial. Els materials premsats en pols es produeixen per compactació de pols de pasta preassecat en premses manuals o mecàniques.

El material conformat s'asseca i s'acaba per desbarbat, desbast, neteja amb esponja humida, etc. D'aquesta manera es deixa llest per fer la primera cocció (“bizcochado”).

Després de la cocció s'hi aplica l'esmalt per immersió o per aspersion. El producte esmaltat es torna a coure.

La decoració s'aplica damunt o sota de l'esmalt, a mà, impresa mecànicament o mitjançant calcomanies. La decoració a sobre de l'esmalt exigeix una tercera cocció, i a vegades cal fer coccions separades per diferents colors (Bearne, 1999).

1.b.2.1 Els esmalts vidriats

L'esmalt vidriat, conegut com a esmalt de porcellana, es fa servir per donar una capa resistent a la calor, al deteriorament i la corrosió, als metalls i a nombrosos manufacturats. A més, l'esmalt es fa servir per decorar ceràmica, vidre, joies i ornaments.

Les matèries primeres emprades en la fabricació d'esmalts vidriats són:

- Materials refractaris com quars, feldspat i argila.
- Fundents, com bòrax (piroborat sòdic), sosa, nitrat de sodi, espato-fluor, criolita, carbonat de bari, carbonat de magnesi, monòxid de plom, òxid de zinc.
- Colors com els òxids d'antimoni, cadmi, cobalt, coure, ferro, níquel, manganès, seleni, vanadi, urani i titani.
- Opacificadors com els òxids d'antimoni, titani, estany, zirconi i l'antimoni de sodi.
- Electròlits, com poden ser el bòrax, la sosa, el carbonat i sulfat de magnesi, nitrat de sodi i aluminat de sodi.
- Agents flotants com l'argila, la goma, la bentonita i sílice coloidal.

El primer pas en tota classe d'esmaltat vidriat és la preparació de la "frita", o pols d'esmalt, això implica la preparació de matèries primeres, la seva fusió i aplicació.

Abans de l'aplicació dels esmalts els articles de metall s'han de preparar acuradament, es pot fer mitjançant un bany d'àcid antioxidant, l'aplicació d'un raig de granalla i posterior desengreixat. L'esmalt es pot aplicar mitjançant sistema humit, sec o per polvorització.

En el procediment en sec l'esmalt final s'aplica espolsant. Primer els articles que ja tenen la primera capa s'escalfen a la temperatura que requereix l'esmalt, es treuen del forn i la pols de l'esmalt sec s'espolsa amb un tamís sobre l'objecte calent. L'esmalt s'hi queda adherit i quan l'objecte es torna a posar al forn es desfà i el cobreix de manera uniforme.

L'aplicació polvoritzada sol ser el procediment que s'empra en la mecanització. A les fàbriques modernes els objectes passen de forma mecànica per totes les fases (Jones *et al.*, 1999).

Els treballadors empleats en la fabricació i aplicació d'esmalts i vidrats estan exposats a dos tipus de risc: pneumoconiosi i intoxicació per plom, a part d'un risc d'intoxicació pels altres òxids de metalls tòxics que es fan servir durant la fabricació.

1.b.2.2 Els colorants

Clàssicament els colorants emprats a la indústria s'han classificat en dos grans grups:

- Els colorants orgànics de síntesi
- Els pigments minerals: Al costat dels pigments naturals, com algunes argiles tenyides per òxids de ferro (ocres, terra de Siena) o de Mn (umbra), cal esmentar:

1. Derivats arsenicals: Metarsenit de coure (*verd de Scheele*), acetoarsenit de coure (*verd de Schweinfurth*), arsenit de coure (*verd de Mitis*), sulfurs d'arsènic (*oropimente groc o rejalgat vermell*).

2. Derivats del plom: Hidrocarbonat de plom (*cerusa* o *albayalde*) → pigment blanc, cromat bàsic de plom → pigment vermell, carbonats de plom impurs amb 50-60% de sulfat de bari → *Blanc de Venècia*, *Blanc d'Hamburg*, *Blanc d'Holanda*, *Blanc de Mulhouse*; iodur de plom → pigment *groc de Verona*, l'òxid de plom (*mini*), l'antimoniat de plom (*groc de Nàpols*).

3. Derivats del mercuri: *Sulfurs*, vermells; natural (cinabri) o artificial.

4. Derivats del Cd: Especialment el sulfur → pigments grocs i taronja, i els sulfoseleniurs → pigments vermells.

5. Derivats del crom: A més del cromat de plom, ja esmentat, el cromat de zinc, el cromat de bari → groc per pintures, i l'hidròxid cròmic.

6. Derivats del Mn: Particularment el biòxid (*Vermell de Burdeos*).

7. Derivats del seleni: Es fan servir per a la fabricació de ceràmica i vidre.

8. Derivats del coure: Òxid cupros → per acolorir el vidre de vermell; òxid cúpric → per acolorir el vidre de color verd.

9. Derivats del cobalt: Aluminat de cobalt (*Blau de Thenard*), òxid de zinc i de cobalt (*Verd Rinmann*).

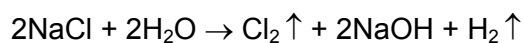
10. Derivats del bari: El clorat de bari i el peròxid de bari → colors verds en pirotècnia i bales de traç.

11. Derivats d'altres elements diversos: el ferro, el subnitrat de bismut, l'òxid de níquel, l'òxid de vanadi (Quer-Brossa, 1983; Desoille *et al.*, 1986).

1.b.3 Les cel·les d'electròlisi

El clor es troba àmpliament distribuït per la natura, si bé mai es troba com a gas lliure. Constitueix el 0,15% de l'escorça de la Terra, sobretot en forma de clorur sòdic, localitzat a l'aigua del mar, en dipòsits naturals i també com a carnalita i silvita.

A escala industrial es produeix, sobretot per mitjà de l'electròlisi del clorur sòdic (sal comuna), en forma de solució aquosa. El clor, l'hidrogen i l'hidròxid sòdic (sosa càustica) es produeixen segons la reacció següent:



Sal + Aigua → Clor (gas) + Hidròxid + Hidrogen (gas)

Per al procés electrolític es fan servir diversos tipus de dispositius: la cel·la de diafragma, la cel·la de mercuri i la cel·la de membrana.

La cel·la de mercuri (Fig. 4)

En realitat consta de dues cel·les electroquímiques. La reacció en la primera, que és l'ànode, és la següent: $2\text{Cl}^- \rightarrow \text{Cl}_2 + 2\text{e}^-$.

La reacció al càtode és: $\text{Na}^+ + \text{Hg} + \text{e}^- \rightarrow \text{Na Hg}$

La dissolució de la sal flueix per mitjà d'un canal d'acer inclinat amb parets revestides de cautxú. El càtode de mercuri flueix per sota de la dissolució de sal. A la instal·lació hi ha uns ànodes de titani que estan suspesos a la sal perquè es produeixi clor, que surt de la cel·la cap a un sistema de recollida i tractament. El sodi s'electrolitza a la cel·la i surt amalgamat amb el mercuri. Aquesta amalgama flueix cap a una segona cel·la electroquímica anomenada *decomposer*, que té grafit com a càtode i amalgama com a ànode. La reacció que s'hi produeix és:

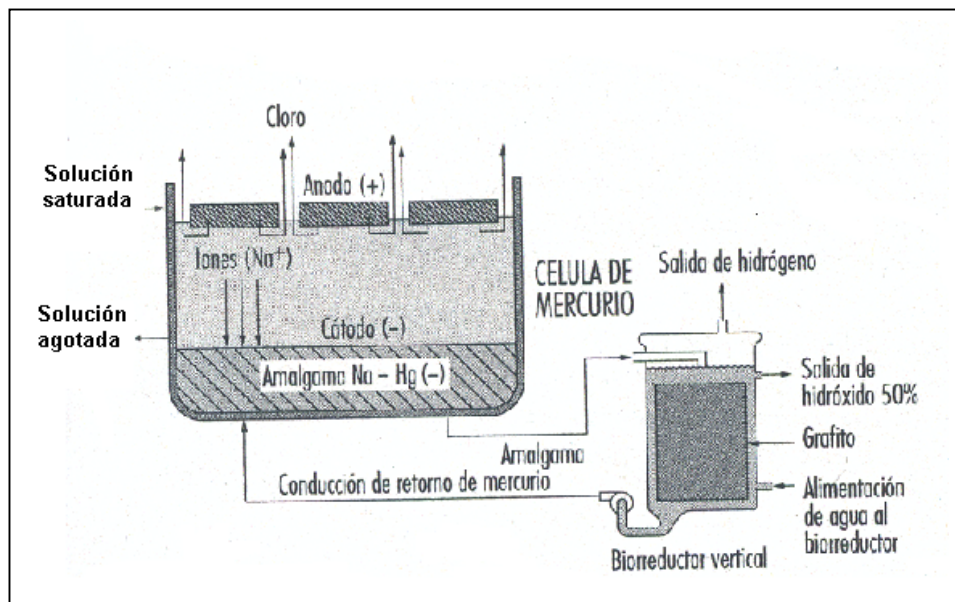
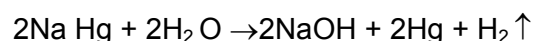


Fig. 4 Procés d'electròlisi de clorur sòdic en cel·la amb càtode de mercuri per a l'obtenció de Cl

L'avantatge de la cel·la de mercuri sobre la resta és el grau de puresa i la força de la solució de sosa càustica, que es pot obtenir a concentracions tan elevades com al 50%. De tota manera, aquest mètode és car i representa un risc per a la salut. L'exposició al mercuri durant el procés representa un problema més greu que el de l'exposició al clor.

Actualment, el procés produït a la cel·la de diafragma és el que es fa servir més per a la producció comercial del clor, seguit del procés a la cel·la de mercuri i, finalment, del procés a la cel·la de membrana.

A conseqüència d'aspectes econòmics i ambientals els fabricants s'estimen més instal·lar processos de membrana per a les noves instal·lacions de producció (The Chlorine Institute, 1999).

1.c Les metal·lotioneïnes (MT)

1.c.1 Característiques

Les metal·lotioneïnes (MT) són una família de proteïnes d'entre 61 i 68 aminoàcids. La seva principal característica és lligar metalls pesants com el Cd^{2+} , Zn^{2+} i Cu^{+} i tenir una quantitat elevada de residus de cisteïna (Cys) (30%), mentre que els aminoàcids aromàtics són absents de la seva composició (Kägi i Kojima, 1987b).

En els mamífers s'hi ha trobat fins a 4 isoformes diferents, anomenades MT-I, MT-II, MT-III i MT-IV. Les MT-I i MT-II han estat estudiades durant unes quantes dècades des del descobriment de la primera MT l'any 1957 (Margoshes i Vallee, 1957), mentre que la MT-III i la MT-IV han estat descobertes posteriorment (Uchida *et al.*, 1991; Palmiter *et al.*, 1992; Quaife *et al.*, 1994).

Les MT són proteïnes cel·lulars, la seva localització principal és al citoplasma, però en algun moment del cicle cel·lular es poden trobar al nucli.

Constitueixen una família de proteïnes amb una estructura bàsica. Hi ha 4 isotipus diferents, les MT-I i II tenen una àmplia distribució tissular, amb lleugers canvis de residus que fan variar la seva càrrega i les seves propietats cinètiques. Són abundants a teixits com el fetge, el ronyó, el pàncrees, el budell, etc.

La MT-III, amb una sèrie de residus extrems, s'expressa al sistema nerviós i la MT-IV és pròpia del teixit epitelial.

1.C.2 Localització

Les quatre isoformes tenen una localització diferencial segons la isoforma. Les MT-I i MT-II són presents a quasi tots els òrgans de mamífers, però s'expressen de forma constitutiva sobretot en fetge, ronyó, intestí, pàncrees, estómac, cor, múscul, pulmons, timus, gònades, cervell i placenta (Chen i Ganther, 1975; Waalkes i Klaasen, 1984; Heilmaier *et al.*, 1987). La MT-III és una isoforma bàsicament específica de cervell que ha estat descoberta amb posterioritat i que en un principi es va anomenar

growth inhibitory factor (GIF) (Uchida *et al.*, 1991; Palmiter *et al.*, 1992; Tsuji *et al.*, 1992; Erickson *et al.*, 1994). La MT-IV està present sobretot a les cèl·lules epitelials estratificades (Quaife *et al.*, 1994). Tanmateix, la MT-III i IV també poden expressar-se en el decidium maternal (Liang *et al.* 1996).

Al cervell, les MT-I i II han estat localitzades tant als astròcits com a la micròglia i a les neurones, i és als astròcits on s'ha vist més síntesi (Blaawgeers *et al.*, 1994; Hidalgo *et al.*, 1994a; Vanguri, 1995). La MT-III s'ha localitzat tant en astròcits com en neurones (Belloso *et al.*, 1996; Kramer *et al.*, 1996 a; Kramer *et al.*, 1996b).

1.c.3 Filogènia

Les MT van ser observades per primera vegada en el ronyó d'un cavall (Margoshes i Vallee, 1957). Posteriorment s'han descobert proteïnes similars en molts altres organismes els quals abasten tota l'escala filogenètica.

A la *Taula 5* s'hi troben exemples d'organismes en els quals s'ha detectat MT. Aquestes dades fan considerar la MT com una proteïna distribuïda de forma ubiqua a la natura. Aquesta diversitat de MTs va propiciar una classificació en tres grups per part d'en Fowler (Fowler *et al.*, 1985).

Tipus I: Inclou totes les proteïnes comparables a la MT descrita al ronyó del cavall, al voltant de 59-63 aa, amb la mateixa distribució de cisteïnes. En aquest grup s'hi troben les MT de vertebrats.

Tipus II: Són proteïnes una mica més allunyades filogenèticament de les MT de mamífers o de tipus I, al voltant de 25-80 aa. Es troben en animals inferiors i fongs.

Tipus III: Són pèptids no proteics de cadena curta derivats d'unitat Y-glutamil-cisteïna o del glutatió. Només es troben en plantes.

La majoria de vertebrats presenten diverses isoformes de la MT (tipus I). Existeix una certa heterogeneïtat en el número d'isoformes segons les espècies. Així per exemple, es troben a la rata o al ratolí una MT-I i una MT-II, mentre que en humans, primats i ovelles es troben diverses MT-I, anomenades MT-Ia, MT-Ib, etc. En

contrast, altres espècies com l'ànec o la gallina presenten una única isoforma de MT.
(Taula 5)

El nom originari de MT-I i MT-II ve donat per la seva mobilitat en columnes d'intercanvi iònic.

FILOGÈNIA				TREBALL
Procariotes				(Olafson <i>et al.</i> , 1979a) (Olafson <i>et al.</i> , 1988)
Fongs				(Murasugi <i>et al.</i> , 1981) (Butt <i>et al.</i> , 1984a)
Vegetals				(Evans <i>et al.</i> , 1990) (Tommeay <i>et al.</i> , 1991)
Animals	Invertebrats	Insectes		(Lastowski-Perry <i>et al.</i> , 1985)
		Mol·luscs		(Howard and Nickless, 1977)
		Crustacis		(Olafson <i>et al.</i> , 1979b)
	Vertebrats	Peixos		(Kito <i>et al.</i> , 1982)
				(Hidalgo <i>et al.</i> , 1985)
		Amfibis		(Mehra <i>et al.</i> , 1980)
				(Suzuky and Tanaka, 1983)
		Rèptils		(Yamamura and Suzuky, 1984)
				(Flos <i>et al.</i> , 1986)
		Aus		(Weser <i>et al.</i> , 1973)
				(Andrews <i>et al.</i> , 1996)
		Mamífers	Ratolí	(Nordberg <i>et al.</i> , 1975)
			Rata	(Wisniewska <i>et al.</i> , 1970)
			Conill	(Nordberg <i>et al.</i> , 1972)
			Porc	(Webb and Daniel, 1975)
				(Bremner and Young, 1976a)
			Cabra	(Tanabe, 1980)
			Ovella	(Bremner and Young, 1979)
			Gos	(Amacher and Ewing, 1975)
			Simi	(Kimura <i>et al.</i> , 1979)
			Home	(Pulido <i>et al.</i> , 1966)
				(Uchida <i>et al.</i> , 1991)
				(Quayfe <i>et al.</i> , 1994)

Taula 5 Exemples d'organismes en els qual s'ha trobat MT

1.c.4 Estructura

Es farà referència principalment a l'estructura de les MT-I i MT-II, ja que són les més conegudes.

1.c.4.1 Seqüència primària

Els estudis de la seqüència primària mostren una alta proporció de seqüències Cys-Cys, Cys-x-Cys o Cys-x-y-Cys (on x i y són qualsevol altre aminoàcid). Les Cys acostumen a estar flanquejades per aa bàsics com la Lys i l'Arg (Kojima *et al.*, 1976).

Com ja s'ha esmentat, a la composició d'aminoàcids (aa) hi predomina la Cys. En els mamífers s'hi troben 20 Cys invariables, que vénen a representar un 30% dels aa de la seqüència. A la cadena de MT no hi ha cap aa aromàtic ni tampoc s'hi troben His. En totes les isoformes dels vertebrats és freqüent trobar Met a l'extrem N-terminal com a primer aa.

Cal destacar la gran similitud de seqüències que presenten les MT-I, MT-II i MT-III en la part central de la proteïna, des del residu 25 fins al 43. Una altra part homòloga, més curta, és l'extrem N-terminal de les MT-I i MT-II, que tenen una gran semblança entre les posicions 1 i 8. Contràriament, la part més heterogènia entre les isoformes MT-I i MT-II de mamífers és el segment comprès entre les posicions 8 i 11, que coincideix amb la regió d'interconnexió entre els dos primers exons (Kägi i Kojima, 1987a).

La MT-III i la MT-IV difereixen significativament de les MT-I i MT-II. Així, la MT-IV de ratolí presenta una inserció en la posició 5 de la proteïna, que correspon a un Glu. La MT-IV d'humà i de ratolí només mostren 4 aa diferents en la seva seqüència (Quaife *et al.*, 1994) (*Fig. 5*).

En canvi la isoforma MT-III presenta més variacions en la seva seqüència. Per una banda inclou una inserció en la mateixa posició 5 que la MT-IV, essent en aquest cas una Thr (Palmiter *et al.*, 1992). Després a l'extrem C-terminal trobem una inserció de 4 a 6 aa, segons l'espècie (Palmiter *et al.*, 1992; Tsuji *et al.*, 1992; Kobayashi *et al.*, 1993) que confereix una distribució espacial diferenciada. Però de fet el canvi més important es localitza en l'estructura terciària i, a l'apartat de les funcions de la MT-III,

en la presència de dues Pro en la posició 7 i 9 de la MT-III. L'homologia entre la MT-III humana, la de rata i la del ratolí és al voltant del 70-80% en els seus aa.

Les MT-I i MT-II presenten càrrega negativa a pH neutre i el seu pI és proper a 4 (Nordberg *et al.*, 1975). La presència de residus de glutamat a la seqüència de la MT-III la converteix en una proteïna àcida (la càrrega neta de l'apoproteïna -la proteïna sense metall- se situa en 4) (Kille *et al.*, 1994).

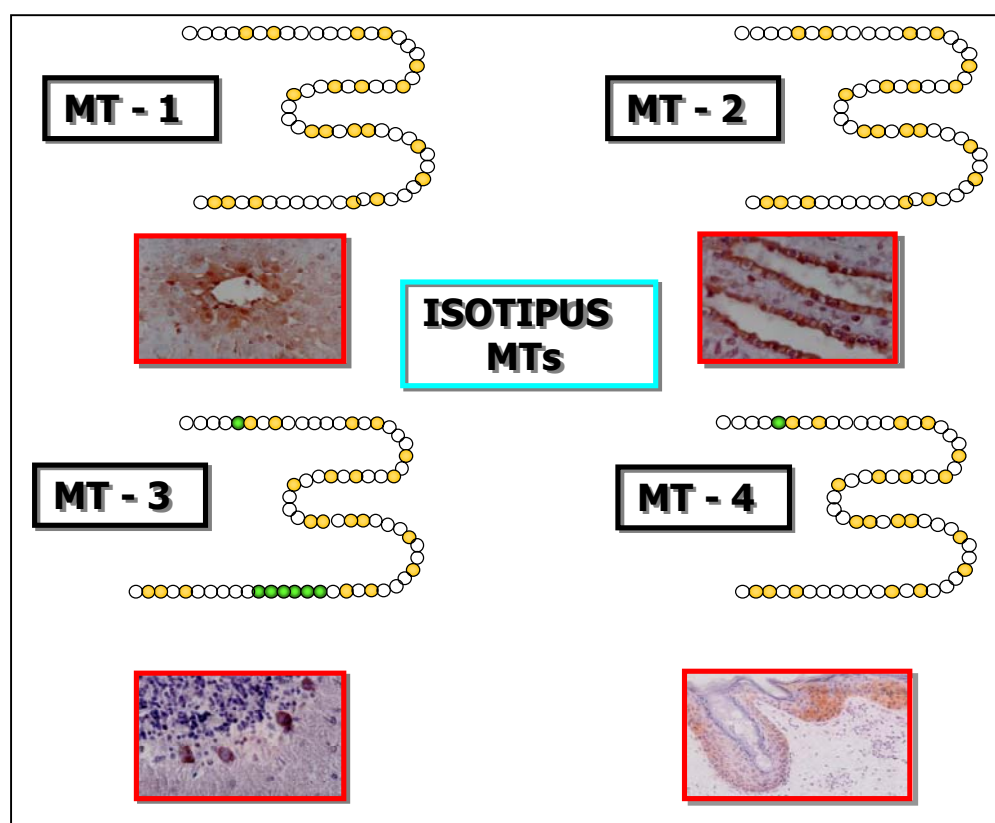


Fig. 5 Isoformes de la MT

1.c.4.2 Estructura secundària i unió amb metalls

Els estudis que es van dur a terme sobre l'estructura secundària mitjançant la ressonància magnètica nuclear (Braun *et al.*, 1986), l'espectroscòpia d'infraroig (Pande *et al.*, 1986) i la difracció de raigs X (Furey *et al.*, 1986) van concloure que hi predominen els girs β amb algunes hèlix α i uns segments de làmines β .

La complexació del metall confereix una conformació transicional a la proteïna consistent en girs β i segments estructurats a l'atzar (Pande *et al.*, 1986) per acabar de definir-se l'estructura. Aquesta complexació del metall dóna lloc a la formació de 2 dominis ben definits, anomenats domini α i β . A cada domini els metalls es troben localitzats en un cluster o agrupació.

El domini β correspon a l'extrem N-terminal i compren els aa 1-30. Conté 9 Cys i pot unir fins a tres àtoms de Zn^{2+} o Cd^{2+} o fins a sis àtoms de Cu^+ . El domini α correspon a l'extrem C-terminal i conté els aa 31-60 de la cadena polipeptídica. Aquest domini α conté 11 Cys i pot unir quatre àtoms de ions metàl·lics bivalents (Zn^{2+} o Cd^{2+}) o sis àtoms de ions metàl·lics monovalents (Cu^+) (Fig. 6).

El procés de formació dels clusters comença amb la unió dels àtoms metàl·lics en el cluster del domini α i continuaria amb la conformació del domini β (Nielson i Winge, 1984; Stillman *et al.*, 1987) (Fig. 7).

En un primer model estequiomètric, veiem que per cada mol de MT, aquesta uneix fins a 7 mols de metall bivalent com el Zn o el Cd.

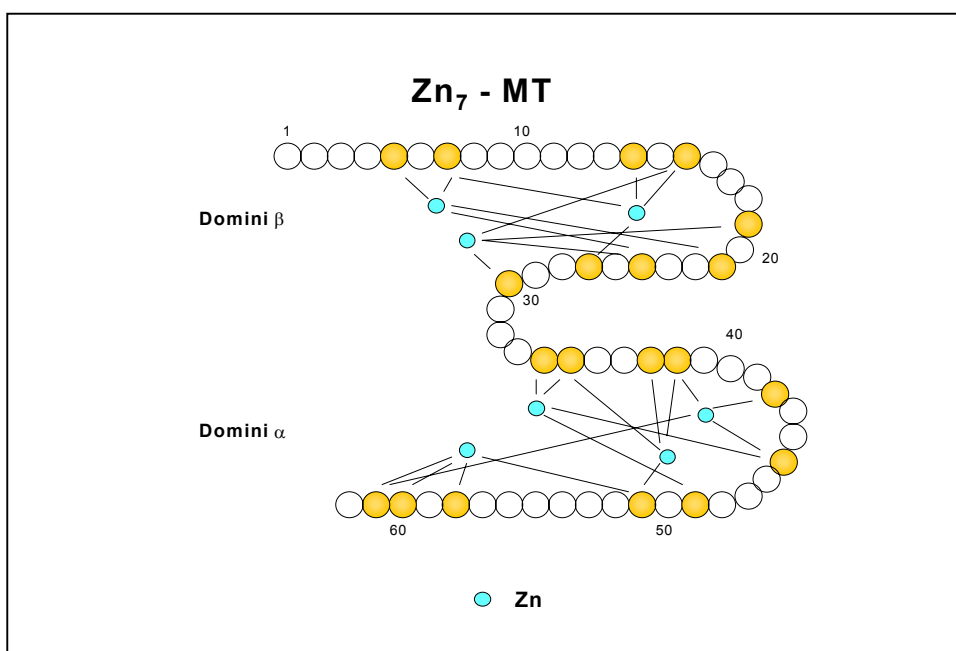


Fig. 6 Esquema dels dominis de la MT. El domini β correspon a l'extrem N-terminal i pot unir fins a tres àtoms de Zn^{2+} . El domini α correspon a l'extrem C-terminal i pot unir quatre àtoms de ions metàl·lics bivalents

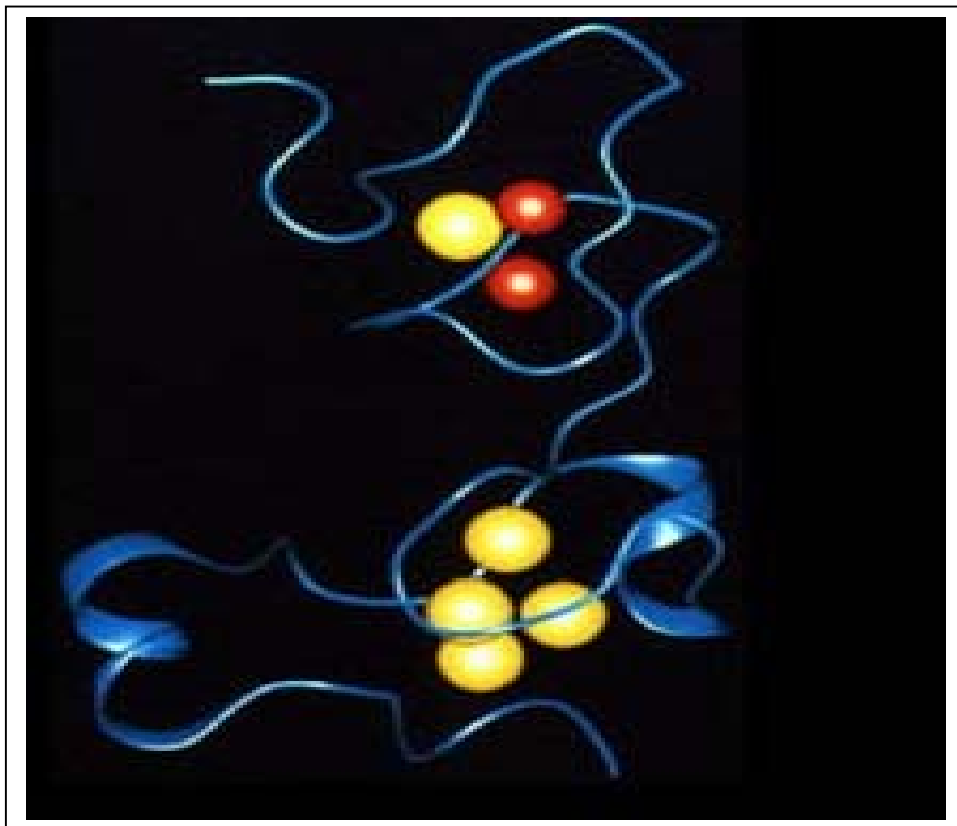


Fig. 7 Model de MT que mostra 7 àtoms de metall units en dos clusters

En una Cu-MT el procés de formació començaria al domini β per acabar al domini α (Nielson i Winge, 1984; Stillman *et al.*, 1987). En aquest model cada mol de MT pot unir fins a 12 mols de metall monovalent com el Cu o Ag. En aquest cas, la coordinació geomètrica que presenta la MT segueix una geometria trigonal, on sis àtoms metàl·lics s'uneixen a cada cluster, i la formació dels clusters comença al domini β (Otvos i Armitage, 1980).

D'aquesta manera, la MT enllaça en la seva estructura metalls pesants com Zn i/o Cu en condicions fisiològiques, però també pot associar Cd (7 mols/mol MT), Fe (7mols/mol MT), Hg (7mols/mol MT), Pb (7mols/mol MT), Ag (12 mols/ mol MT), Au (12 mols/mol MT), Ni (7 mols/mol MT), Co (7 mols/mol MT) en animals exposats a aquests metalls i/o *in vitro*.

La MT-III conserva perfectament els dos clusters d'unió amb metalls, a l'igual que la MT-IV (Poutney *et al.*, 1994; Quaife *et al.*, 1994; Winge *et al.*, 1994).

L'afinitat per un o altre ió metàl·lic és específica de cada metall. L'ordre d'afinitat que podem establir és el que segueix: $Zn^{2+} < Pb^{2+} < Cd^{2+} < Cu^+, Ag^+, Hg^{2+}, Bi^{3+}$.

Així, el Cd per exemple presenta aproximadament 10.000 vegades més afinitat per unir-se a la cadena polipeptídica de la MT que el Zn (Kägi i Kojima, 1987b).

El contingut metàl·lic de les MT en un organisme viu pot variar i poden produir-se substitucions, depenent de l'organisme, teixit i exposició als metalls. Així, la unió metàl·lica és reversible. *In vitro* es pot observar la separació de metalls de la MT per exposició a un pH baix, resultant d'aquesta manera la cadena polipeptídica sense metalls, la qual constitueix l'apoproteïna anomenada tioneïna. El pH en el qual el 50% del metall està dissociat de la proteïna es troba entre 3,5 i 4,5 pel Zn, entre 2,5 i 3,5 pel Cd, i per sota d'1 pel Cu (Rupp i Weser 1979). L'apoproteïna és estable a un pH baix, però polimeritza degut a enllaços disulfurs quan s'ajusta a pH neutre sense metalls. Es pot reconstituir la conformació normal amb l'addició de metalls.

1.c.5 Biologia molecular

Una de les característiques més destacades de la biologia molecular de la MT és l'existència de múltiples gens i la regulació de la seva expressió per diversos factors.

Els estudis inicials situaven el locus de la MT per hibridació *in situ* al 16q22, una regió involucrada en una translocació associada a la leucèmia mielomonocítica. Experiments posteriors van suggerir que el locus era al 16q13.

Al 1990 West *et al* van descriure l'estructura del locus funcional de la MT humana al cromosoma 16 (locus 16q13) el qual conté 17 gens de MT units en una regió que abasta 82,1 kb (*Fig. 8*). S'ha suggerit que els loci externs d'aquest emplaçament del cromosoma contenen els pseudogens inactius.

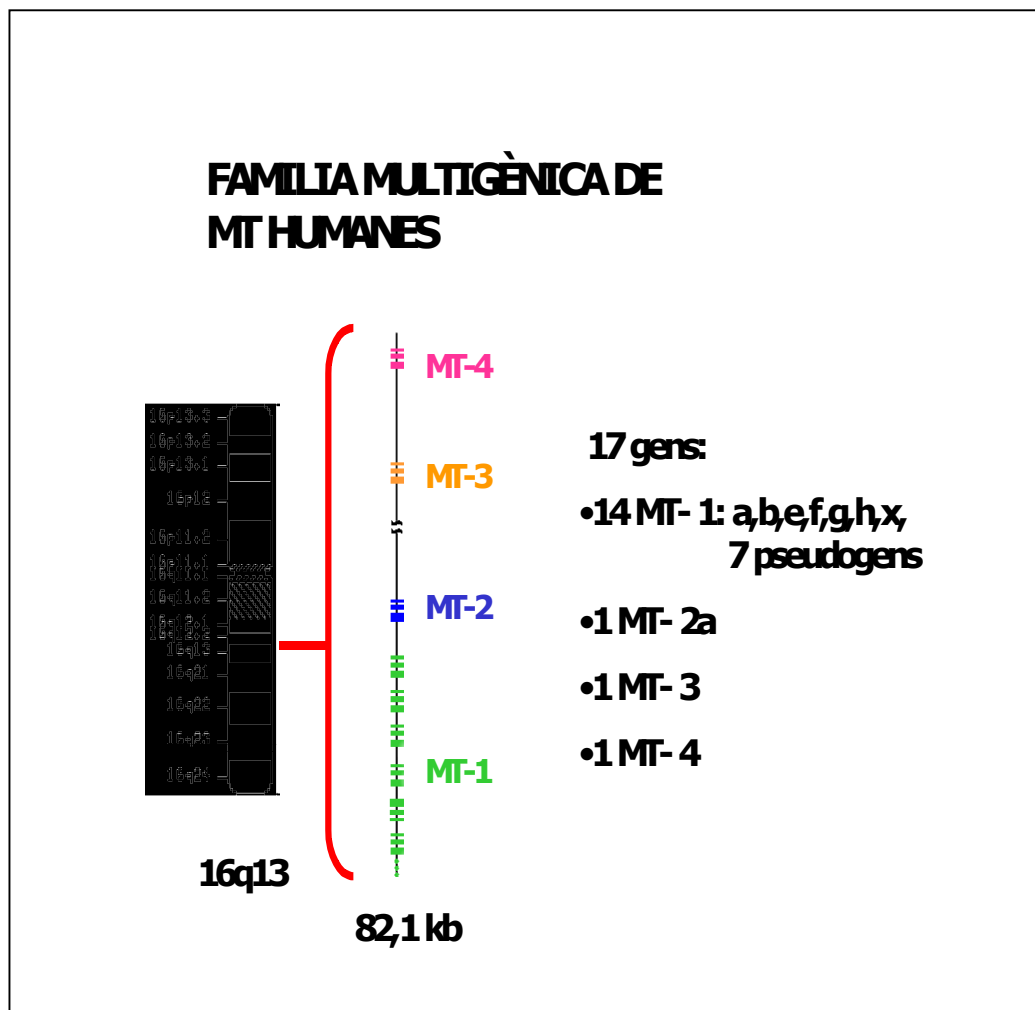


Fig. 8 Estructura del locus funcional de la MT humana al cromosoma 16

Posteriorment, alguns autors van suggerir que es descobriren més isoformes; es basaven en el fet que s'havien identificat més gens de MT que proteïnes MT. S'ha estimat que en humans existeixen diversos gens per assegurar un bon control de l'expressió del gen de la MT, a més de les implicacions funcionals que això pot tenir. Les principals isoformes expressades en teixits humans són la MT-I i la MT-II (Waalkes i Pérez-Ollé, 2000).

Tots els gens de la MT en mamífers comparteixen la mateixa estructura composta de tres exons (que abasten 1-2 kb) i dos introns (Fig. 9). Existeixen

diferències més grans en les regions control dels diferents gens de MT que en les proteïnes que codifiquen.

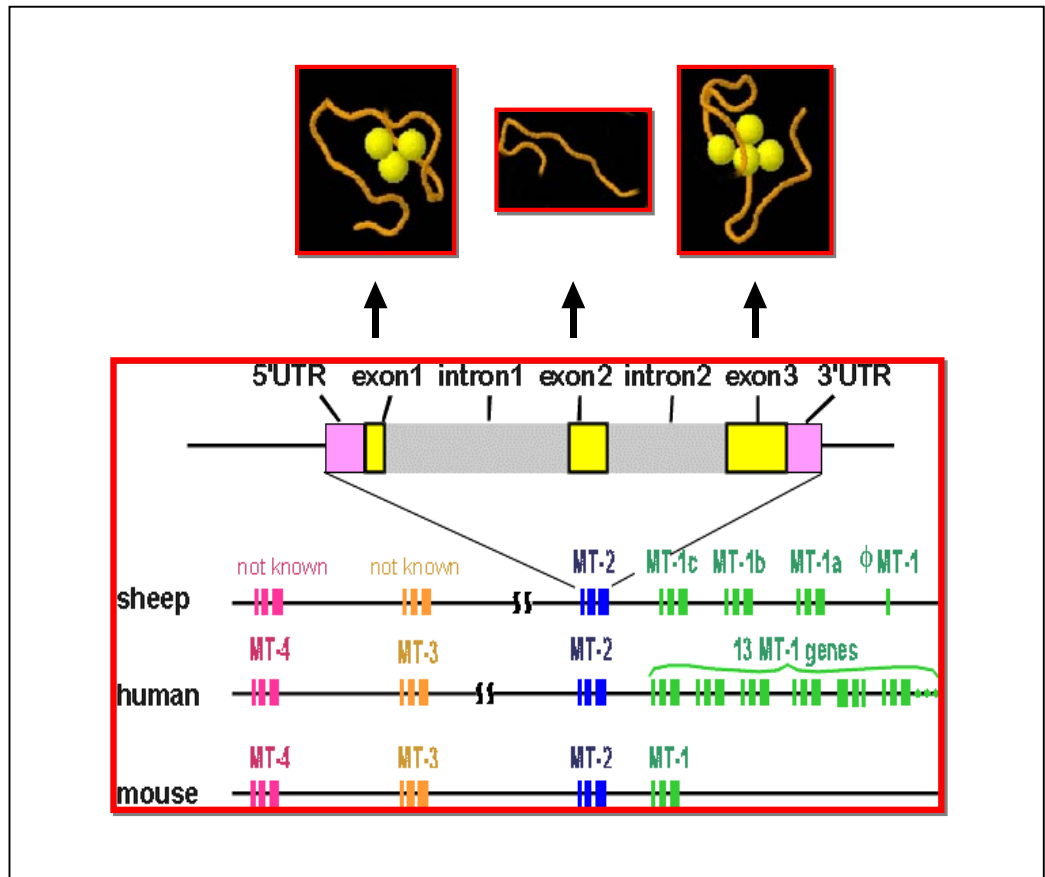


Fig. 9 L'origen comú dels gens es tradueix en una organització interna comú ben conservada, tres exons i dos introns que ocupen 1-2 kb

Els gens de MT de vertebrats tenen una regió 5' *flanking*, una regió 5' no traduïda, i una regió 3' *flanking* terminal.

Un nombre de seqüències de DNA en el promotor dels gens de la MT actua com a factor *cis* regulador d'elements que indueixen la transcripció dels gens de la MT. S'han identificat diferents tipus de seqüències reguladores: *metal-regulatory elements* (MRE), *glucocorticoid-regulatory elements* (GRE), i *interferon-regulatory elements* (IRE). Els MRE, GRE i IRE regulen l'expressió dels gens de la MT per metalls, glucocorticoides i interferó, respectivament.

Els MRE se situen a la seqüència 5' no traduïda del gen. Estudis posteriors van suggerir que un factor de transcripció (TF) uneix el factor MRE al gen de la MT en presència d'ions metàl·lics i es dissocia quan els ions metàl·lics són eliminats; d'aquesta manera es controlaria la inducció de l'expressió del gen de la MT.

L'amplificació gènica dels gens de la MT és un dels mecanismes pel qual les cèl·lules esdevenen resistents a la toxicitat del Cd (Fig. 10).

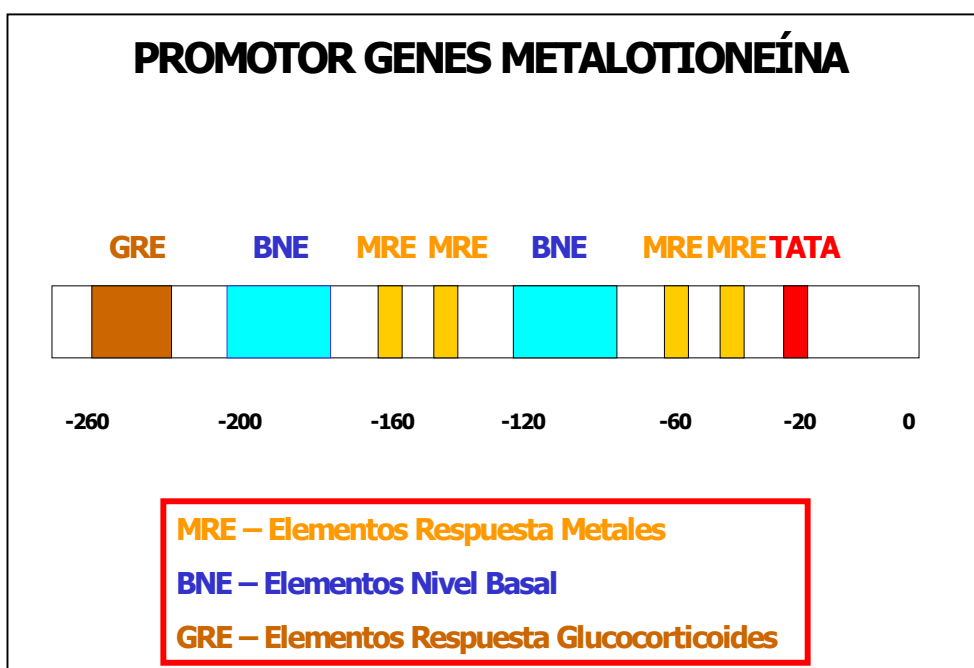


Fig. 10 Els promotors de les MT són complexos i amb diverses seqüències cis reguladores que permeten ajustar l'expressió a les necessitats. Hi ha seqüències específiques per a metalls, els MRE que tenen una distribució coneguda als gens de la MT

La remarcable induïbilitat del promotor de la MT per un elevat nombre d'agents s'ha explotat en el camp de la recerca biomèdica i biotecnològica. Sovint això suposa la construcció de gens de fusió formats d'un gen estructural regulat pel promotor de la MT que, a la vegada, pot ser induït fàcilment per metalls o corticoides. Aquests constructes s'han emprat per a la investigació de la funció gènica (Waalkes i Pérez-Ollé, 2000).

1.c.5.1 Inductors

Els metalls són els inductors més potents coneguts de la MT. Piscator (1964) va ser el primer en veure que la síntesi de la MT era induïda per Cd. D'aquesta manera, metalls administrats *in vivo* com el Cd, Zn, Hg, Mn, Co, Pb, Ni i Bi indueixen la síntesi de m-RNA i de proteïna de la MT-I i MT-II en totes les espècies d'eucariotes superiors que s'han estudiat i en diferents òrgans. D'aquests, els més induïbles són el fetge, el ronyó i el pàncrees (Durnam i Palmiter, 1981).

Aquesta considerable induïbilitat ha fet pensar que la funció de la MT juga un paper important en l'homeostasi o la toxicologia dels metalls.

La síntesi de MT també és induïda per una multitud d'agents no metàl·lics que inclouen una àmplia varietat d'hormones, fàrmacs, vitamines, alcohols, estressors físics com la irradiació amb UV o RX, a més de l'estress oxidatiu, la hipotèrmia, la infecció i la inflamació (*Taula 6*) (Waalkes i Pérez-Ollé, 2000).

De tota manera la MT-III i la MT-IV no són induïdes *in vivo* ni per Cd ni per Zn (Palmiter *et al.*, 1992; Liang *et al.*, 1996).

No obstant això, alguns d'aquests metalls no mostren aquest efecte en cèl·lules *in vitro*. El Cd, Zn, Cu, Hg, Co i Ni tenen un efecte directe ja que també indueixen a la MT *in vitro* (Webb i Daniel, 1975; Karin *et al.*, 1980; Bracken i Klaassen, 1987), característica que no mostren ni el Mn ni el Pb (Bracken i Klaassen, 1987).

RELACIÓ DE FACTORS INDUCTORS DE LA SÍNTESI DE MT IN VIVO I IN VITRO		
<p><u>Metalls</u> Cd, Zn, Cu, Hg, Au, Co, Ni, Bi</p> <p><u>Hormones i segons missatgers</u></p> <p>Glucocorticoides Progesterona Estrogens</p> <p>Catecolamines Glucagó Angiotensina II Vasopresina Adenosina</p> <p>cAMP Dialcílglícerol Ca</p> <p><u>Factors de creixement</u></p> <p>Factors sèrics IGF-1 EGF</p> <p><u>Vitamines</u></p> <p>Àcid ascòrbic Retinoat 1α, 25-Dihidroxitamina D3</p> <p><u>Agents citotòxics</u></p> <p>Agents alquilants Bromobenzè Dietilmaleat Iodoacetat</p>	<p><u>Agents antiinflamatoris i citocines</u></p> <p>Lipopolisacàrids o endotoxina Galactans Dextrà Turpentina</p> <p>Interleucina -1α i β Interleucina -6 Interferó -α i γ Factor de necrosi tumoral</p> <p><u>Promotors de tumors i oncogens</u></p> <p>Èsters de forbol Ras</p> <p><u>Condicions associades a estrés</u></p> <p>Inanició Infecció Inflamació, Laparotomia Exercici físic Estrés psicològic Fred Calor Immobilització Exposició a soroll Radiació X Radiació UV</p>	<p><u>Herbicides</u></p> <p>Paraquat Diquat</p> <p><u>Solvents</u></p> <p>Alcohols Formaldehid Tetraclorur de carboni n-Hexà Cloroform</p> <p><u>Agents oxidatius</u></p> <p>Peròxid d'hidrògen Menadiona Alta pressió d'oxigen Hidroperòxid terbutil</p> <p><u>Altres drogues i agents</u></p> <p>Estreptozocina Cicloheximida Mitomicina Àcid kainic Cis platí Penicilamina Indometacina Urea EDTA</p>

Taula 6 Llistat dels principals inductors de la MT in vivo i in vitro (cultius cel·lulars). Llista parcial adaptada de Bremmer, 1987; Kägi, 1993; i Moffat and Denizeau, 1997

1.c.6 Funcions

Les MT han estat implicades en diverses funcions. En l'actualitat continua sense estar definit per què una proteïna tan altament conservada al llarg de l'evolució no té un paper definit a l'organisme. Tots els estudis realitzats fins ara han portat a la

conclusió generalitzada que les MT tenen una sèrie de funcions sense que n'hi hagi cap que sigui més remarcable que les altres per la seva singularitat. Potser es podria exceptuar la MT-III.

Així les coses, tot seguit s'exposen les implicacions funcionals que s'han atorgat a les MT (*Taula 7*).

TIPUS	FUNCÍO
BIOQUÍMICA	. UNIÓ AMB METALLS . AGENT NUCLEÒFIL
CEL·LULAR	. HOMEOSTASI DEL Zn . DIFERENCIACIÓ . PROLIFERACIÓ
FISIOLÒGICA	. METABOLISME METALLS ESSENCIALS . NEUROTRANSMISSIÓ
PATOLÒGICA	. PROLIFERACIÓ, CÀNCER . APOPTOSI
TOXICOLÒGICA	. PROTECCIÓ METALLS PESANTS . INTERCANVIADOR RLO

Taula 7 Funcions en les quals s'ha implicat la MT

1.c.6.1 Metabolisme dels metalls

L'elevat contingut metàl·lic de la MT en condicions normals ha dut a concloure que la seva funció pot estar relacionada amb el metabolisme i l'homeostasi dels metalls.

Ja que tots els metalls i compostos metàl·lics poden ser potencialment tòxics, encara que alguns són essencials, semblaria raonable assumir que hi hauria d'haver sistemes segurs per al transport, l'emmagatzematge i l'ús d'aquests agents potencialment

tòxics. D'aquesta manera, la MT pot ser un component de sistemes relacionats amb el Zn i el Cu. És clar que aquests dos metalls són crítics per a la supervivència i la seva implicació funcional en múltiples biomolècules comporta l'existència de sistemes que controlin la seva disponibilitat (Vallee and Falkchuk, 1995; Luza and Speisky, 1996).

En condicions normals, les concentracions més elevades de MT s'han trobat durant períodes amb elevada demanda de Zn, com el creixement ràpid en el període perinatal en animals, o en la regeneració de teixits com en el cas de l'hepatectomia parcial (Wong and Klaassen, 1979; Brady, 1982; Waalkes and Klaassen, 1984; Andrews *et al.*, 1993; Datson and Lehman-McKeeman, 1996). Existeix una estricta demanda nutricional de Zn durant la divisió cel·lular normal i s'intueix que la MT aportaria un subministrament de Zn durant el creixement ràpid dels teixits (Brady, 1982; Datson and Lehman-McKeeman, 1996).

En els fetges adults existeixen nivells inferiors de MT en comparació als perinatals. A més hi ha una diferència en la localització subcel·lular de la MT entre adults i perinatals. Al fetge adult la MT es localitza al citoplasma, mentre que en el fetge fetal/neonatal la MT es concentra a les cèl·lules del nucli. Això també succeeix a la vora proliferativa dels tumors i a la fase S del cicle de les cèl·lules tumorals (Cherian i Huang, 1993).

La localització nuclear de la MT és indicativa d'activitat proliferativa i pot jugar un paper en el senyal de transducció de l'estimulació del creixement (Cherian i Huang, 1993; Tsujikawa *et al.*, 1993).

El paper exacte de la MT al nucli no es coneix però estaria relacionat amb la seva capacitat de lligar-se al Zn. El Zn de la MT estaria disponible per interactuar amb diversos components del nucli, incloses les histones, proteïnes nuclears àcides i factors de transcripció i la seva interacció podria modificar diversos processos cel·lulars, fins i tot l'expressió genètica (Cherian i Huang, 1993).

1.c.6.2 MT i toxicitat dels metalls pesants

La MT va ser inicialment descoberta com una proteïna lligada al Cd i aquesta observació va subministrar la base per la hipòtesi que la MT estava relacionada amb la reducció de la toxicitat del Cd. Estudis posteriors van demostrar que els nivells de la proteïna s'incrementaven després de l'exposició a l'esmentat metall, la qual cosa va portar a especular amb la idea que la MT estava relacionada amb el segrest intracel·lular d'ions de metalls tòxics. Altres treballs d'investigació van demostrar que la MT juga un paper central en la reducció de la toxicitat del Cd (Webb, 1972; Leber and Miya, 1976; Probst *et al.*, 1977; Goering and Klaassen, 1984).

Diversos metalls poden reduir la seva toxicitat per la presència de MT. Això inclou els compostos de Hg (Zalups and Cherian, 1992) o platí (Kondo *et al.*, 1995; Lazo and Pitt, 1995; Liu *et al.*, 1998). És probable que metalls potencialment tòxics siguin capaços de desplaçar el Zn de la MT basant-se en l'afinitat per la proteïna ($\text{Hg}^{2+} > \text{Ag}^+ > \text{Cu}^+ > \text{Cd}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$) (Sanders *et al.*, 1996). El Zn desplaçat podria subministrar més estímulo per a la síntesi de MT i a la vegada reduir l'impacte tòxic del metall desplaçat (Sanders *et al.*, 1996). Altres exemples de metalls que incrementarien els nivells tissulars de MT inclourien el Cr, Fe, Pb, Mn, Hg i Ni (Waalkes and Klaassen, 1985).

1.d Els metalls

Els metalls seleccionats en la investigació d'aquest estudi han estat triats pels següents motius:

- Perquè la seva presència es pot donar tant a la indústria de la soldadura com la dels colorants, tenint en compte que l'exposició pot ser simultània a diversos metalls, en concentracions baixes però durant un llarg període de temps: Cr, Mn, Ni, Pb, Cd, Cu, Zn.

- Perquè alguns són elements essencials per a l'organisme: Zn, Cu, Cr, Mn, Ni (Escanero, 1999)
- Perquè s'han relacionat directament com a inductors de la MT: Hg, Cu, Zn, Cd, Pb, Ni, Mn.
- Perquè són elements clàssics de la patologia laboral ja que figuren a l'apartat A del quadre de malalties professionals del sistema de la Seguretat Social (Real Decreto 1995/1978) en aquest ordre: Pb, Hg, Cd, Mn, Cr, Ni.

L'ordre d'aparició en aquesta norma legal ha estat el fil conductor en la descripció dels metalls que es realitza tot seguit.

1.d.1 El Pb

1.d.1.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició

És un element metàl·lic conegut des de l'antiguitat, es troba molt repartit per la natura en diversos minerals. El seu símbol químic és el Pb, el número atòmic el 82, i el seu pes atòmic 207,21. El seu punt de fusió es troba a 327,4° C. A aquesta temperatura el Pb no emet vapors tòxics. És un mal conductor de l'electricitat i l'aire sec no l'afecta però l'humit forma òxid de plom en forma d'una pel·lícula que el recobreix.

El plom ha estat àmpliament emprat com a pigment en les pintures de les llars en alguns països i la caiguda de la pintura pot causar exposició. A la tercera enquesta nacional de salut i nutrició pel període 1991-1994 (NHANES III) als Estats Units es va estimar que 64 milions de llars dels estats de la Unió tenien pintures amb contingut de plom (Hunt *et al.*, 1998).

Els compostos orgànics de plom s'afegeixen a les gasolines, durant la combustió dels motors el plom orgànic passa a inorgànic i és d'aquesta manera com s'emet a l'atmosfera. Això és causa d'exposició a plom inorgànic, sobretot per les

persones que viuen en zones amb tràfic intens (Llobet *et al.*, 1998b). També les emissions de la indústria poden ser motiu d'exposició directa o per contaminació del medi ambient per la pols.

Els hàbits individuals, com el consum de vins que contenen plom, fumar, el consum de menjars i de begudes contingudes en estris de ceràmica envernissats amb plom i el costum dels infants de menjar les coses del terra, suplementa la ingestió de plom (Clarkson *et al.*, 1988).

Les begudes alcohòliques com el vi poden contenir elevades concentracions de plom. Diversos autors han constatat que el consum d'alcohol es troba fortament relacionat amb elevades concentracions de plom a la sang de la població adulta (Grandjean *et al.*, 1981; Shaper *et al.*, 1982; Pocock *et al.*, 1983; Quin, 1985; Hense *et al.*, 1992; Muldon *et al.*, 1994) van demostrar que el consum d'alcohol produïa una significant contribució als nivells de plom en sang en dones grans als Estats Units. Aquests autors van suggerir que els nivells d'alcohol ingerits acceptats socialment tenien un impacte en els nivells de plom.

El 1985-86 Smart, Pickford i Sherlock van mesurar el contingut de plom en begudes alcohòliques de diferents països (França, Itàlia, Espanya, Portugal, Austràlia, Alemanya, Estats Units i Sudàfrica). La mitjana de concentració va variar entre 300 i 800 µg/l pels vins negres i entre 100 a 930 µg/l pels vins blancs. En canvi, cerveses de llauna o embotellades contenien concentracions de plom per sota de 10 µg/l. Les cerveses de barril, pel contrari, contenien concentracions de plom inferiors a 10 µg/l més sovint (45%) que les embotellades o les de llauna (12%) (Smart *et al.*, 1990).

El tabac conté un elevat nombre de metalls. El plom que conté una cigarreta és de 3-12 µg, i s'ha estimat que el fumador inhala al voltant d'un 2% d'aquesta quantitat (Tsuchiya, 1986). El nivell mitjà de plom en sang tant per homes com per dones és generalment un 15% més alt en fumadors que en no fumadors (Rhainds i Levallois, 1997).

1.d.1.2. Activitats industrials amb risc d'exposició

La *Taula 8* presenta activitats industrials amb risc d'exposició al plom, contemplades al llistat de malalties professionals del Reial decret 1995/1978, de 12 de maig, pel qual s'aprova el quadre de malalties professionals del sistema de la Seguretat Social.

■ ACTIVITATS DE RISC ELEVAT
Fusió primària (mineria i foneria) i secundària (recuperació de ferralla) del metall
Fabricació i desballestament de bateries
Fabricació de plàstics (estearat de plom)
Polit i refinat de metalls
Desballestament de vaixells
Fabricació i ús de pintures, vernissos i esmalts per a ceràmiques
Reparació de radiadors d'automòbils
■ ACTIVITATS DE RISC MODERAT
Fabricació de cables
Fabricació i reparació de vidres i cristalls
Fabricació d'armes i balins de plom. Instructors de tir en locals mal ventilats
Tallers de reparació d'automòbils
Joieria
Soldadura de circuits a la indústria electrònica. Unió de fils metàl·lics
Fontaneria
Impressió, tipografia i linotípia

Taula 8 Activitats industrials amb risc d'exposició al plom

1.d.1.3 Model metabòlic i efectes tòxics

Les vies d'entrada del plom inorgànic a l'organisme són principalment la respiratòria i la digestiva. La inhalació és la via principal en els adults i s'absorbeix d'un

30-50%. L'absorció per via digestiva és d'aproximadament un 10% en els adults, però pot arribar a ser del 50% en nens petits. El Pb absorbit es vehiculitza per la sang i al voltant del 90% es fixa als glòbuls rojos.

Un cop a l'organisme, el Pb segueix un model tricompartmental: El sanguini (2% del contingut total amb una vida mitjana de 36 ± 5 dies), el dels teixits tous, i l'ossi (representa el 90% del contingut total, amb una vida mitjana entre 10 i 28 anys).

El plom s'excreta principalment pel ronyó, per filtració glomerular i probablement per secreció tubular. Mitjançant la saliva es pot formar un dipòsit de sulfur de plom a la vora marginal de les genives que s'anomena "Ribet de Burton".

L'exposició crònica als compostos de plom inorgànic pot produir diversos tipus d'alteracions:

Alteracions digestives: El quadre clàssic de còlic intestinal es tracta d'un quadre abdominal agut i recidivant, amb dolors intensos i difusos, vòmits i restrenyiment. Sembla un quadre quirúrgic, però no hi ha contractura, febre ni shock.

Alteracions hematològiques: L'anèmia del saturnisme es produeix per dos mecanismes: inhibició de la síntesi de l'hemoglobina i augment de la destrucció dels eritròcits. L'anèmia és de tipus hipocròmic i no revesteix grans proporcions (Quer-Brossa, 1983). La detenció en la síntesi del grup hemo es produeix per la inhibició dels enzims àcid δ-aminolevulínic dehidrasa (ALA-D) i ferroquelatasa. Amb la inhibició d'aquesta, s'impedeix la unió del ferro amb la protoporfirina IX i es bloqueja la incorporació del ferro en forma ferrosa a l'anell porfirínic. Tot això produeix una acumulació intraeritrocitària de protoporfirines.

Alteracions neurològiques (polineuropatia saturnina): El Pb afecta sobretot les neurones motores. L'afectació sensitiva és molt ocasional. Aquestes alteracions són degudes a lesions de desmielinització segmentària i degeneració axonal. Clínicament es presenta com una paràlisi de l'avantbraç, pseudoradial. Sol ser bilateral i simètrica dels músculs extensors de les mans i dels peus. El múscul supinador llarg sol estar respectat i no hi ha alteracions sensibles associades.

Alteracions renals: L'evolució crònica de la nefropatia plúmbica sol ser de tipus silent. Principalment es deu a una progressiva destrucció de cèl·lules tubulars amb aparició de fibrosi. Des de fa temps s'ha relacionat un augment en la incidència d'hipertensió arterial, hiperuricèmia, gota i accidents vasculars amb l'exposició al plom (Sanz i Nogué, 1996).

1.d.1.4 Aspectes legals

A l'Estat espanyol existeix normativa específica per a la protecció de la salut dels treballadors exposats al Pb durant el seu treball. El Real Decreto 374/2001, sobre protecció de la salut i la seguretat dels treballadors contra els riscos relacionats amb els agents químics durant el treball, en el seu annex I estableix un valor límit ambiental per a l'exposició diària al plom inorgànic o els seus compostos de $0,15 \text{ mg/m}^3$. L'annex II del mateix reial decret fixa els valors límit biològics d'aplicació obligatòria i les mesures de vigilància de la salut.

Segons l'esmentada norma el control biològic ha d'incloure la concentració del nivell de Pb a la sang utilitzant l'espectrometria d'absorció atòmica o un mètode equivalent. El valor límit biològic serà de $70 \mu\text{g Pb/ 100 ml}$ de sang.

L'apartat b de l'annex II estableix que caldrà fer vigilància mèdica quan s'estigui exposat a una concentració de Pb ambiental superior a $0,075 \text{ mg/ m}^3$ calculats de forma ponderada respecte al temps per a un període de referència de 40 hores setmanals, o quan el control biològic determini nivells de Pb a la sang dels treballadors superiors a $40 \mu\text{g Pb/ 100 ml}$ de sang.

El plom figura en el punt número 1 de l'epígraf A (Enfermedades profesionales producidas por agentes químicos) del quadre de malalties professionals de l'Estat espanyol (Real Decreto 1995/1978), amb les particularitats assistencials i de prestacions que això comporta.

1.d.2 El Hg

1.d.2.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició

El mercuri metàl·lic és líquid a la temperatura ordinària. El seu pes atòmic és de 200,61; el punt d'ebullició es troba a 356,58° C i el punt de congelació a -38,87. El seu símbol químic és Hg. La seva tensió de vapor és molt dèbil a les temperatures ordinàries per això emet vapor a temperatura ambient. El mercuri és un bon dissolvent d'altres metalls i les seves solucions s'anomenen amalgames, les quals tenen propietats distintes a les d'altres metalls (Quer-Brossa, 1983).

El mercuri es troba àmpliament distribuït per l'escorça terrestre a baixes concentracions. El principal dipòsit es troba en el mineral cinabri -sulfur de mercuri (HgS)-, que conté una mitjana de mercuri de 0,1-0,4%. També es poden trobar geodes de mercuri líquid i els principals jaciments del món en aquest estat físic es troben a Almadén (Espanya). La concentració d'Hg a les roques i al terra de l'escorça terrestre en global és d'uns 50 ppb (Kazantzis, 1980).

La metil·lació és el primer i més important dels passos per a la bioacumulació del mercuri a l'aigua. La síntesi dels compostos de metilmercuri es produeix als sediments de l'aigua dels oceans i de les aigües dolces (Wood i Wang, 1983). Això comporta una acumulació als microorganismes aquàtics. D'aquesta manera s'assoleixen elevades concentracions en peixos depredadors com la truita, la llisona o el llobarro en aigües dolces, i la tonyina, el peix espasa o el tauró en aigües oceàniques (Buffoni i Bernhard, 1982), i el mercuri assoleix la cadena alimentària humana. Aquest va ésser l'origen de la malaltia de Minamata que va ocasionar 700 morts i 9000 persones amb afectacions severes de la salut. El metilmercuri a l'organisme dels mamífers es converteix en mercuri inorgànic (WHO, 1976).

L'alliberament de vapor de mercuri de les amalgames d'oclusions dentals contribueix significativament als nivells de fons de mercuri i s'ha trobat una relació entre el nombre d'oclusions amb amalgames i l'excreció de mercuri a l'orina. De tota manera per població que no està ocupacionalment exposada els nivells de mercuri a l'orina rarament superen els 10 µg/l (Elinder *et al.*, 1994).

1.d.2.2 Activitats industrials amb risc d'exposició

El mercuri s'utilitza en la fabricació d'instruments físics de precisió com termòmetres, baròmetres, manòmetres, etc. A la indústria elèctrica es fa servir per a fabricar comptadors de corrent contínua, acumuladors elèctrics, làmpades d'incandescència, termòstats. Al món de la metal·lúrgia s'empra per extreure la plata i l'or dels seus minerals. A la indústria química en la fabricació de vermelló i pigments vermells, d'alcohol sintètic, acetilè i acetona. En l'obtenció de clor i sosa càustica per procediments electrolític, on el càtode de la cel·la d'electròlisi és de mercuri metàl·lic, s'han descrit concentracions de mercuri entre 10 i 50 µg Hg/m³ (WHO; 1991). En la fabricació de pintures marines desincrustants i en la de seda artificial. La indústria de fabricació de barrets de feltre empra compostos mercurials per al filtratge de les primeres matèries. En arts gràfiques (fotogravat i fotografia industrial); gravat d'acer; daurat al foc; orfebreria; taxidèrmia; fabricació de focs artificials; fabricació de compostos orgànics de mercuri; en la preparació d'amalgames de plata i estany per a obturar càries dentals.

Esment a part es mereix la intoxicació professional per mercuri en els treballs de les mines de cinabri i en les plantes d'extracció de mercuri a partir d'aquest mineral (Quer-Brossa, 1983).

1.d.2.3. Model metabòlic i efectes tòxics

La principal via d'absorció de mercuri, des del punt de vista toxicològic industrial, és la via respiratòria, quan s'inhalen els vapors de mercuri que contaminen l'atmosfera dels llocs de treball on es manipula aquest metall.

Un cop el mercuri és absorbit s'ionitza ràpidament, d'aquesta manera creua les membranes cel·lulars i es diposita en òrgans rics en lípids com el cervell, fetge, ronyó i pulmó. L'eliminació del mercuri es produeix un cop s'ha oxidat, per via renal i fecal. L'eliminació renal es realitza per secreció tubular.

En el medi industrial la intoxicació aguda o subaguda és poc freqüent. La intoxicació de tipus crònic és més possible. Com que els pròdroms són inespecífics en

forma d'astènia, anorèxia, malestar general i dolors generalitzats a vegades es fa difícil de diagnosticar. Existeixen tres signes clínics principals descrits des de l'antiguitat (Ramazzini, 1713; Goldwater, 1964; Hunter, 1969; Quer-Brossa, 1983; Franzblau, 1994).

Estomatitis mercurial: La principal manifestació és una sialorrea profusa amb ràpida formació de nafres a les genives i al paladar, gingivorràgies i sensació de dents llargues que aviat es belluguen i cauen. L'evolució de l'estomatitis és lenta i molt molesta. És freqüent que quan es resolen les lesions es produeixi la caiguda de les dents. Un estigma dels treballadors d'aquestes indústries és la pèrdua de peces dentals.

Eretisme mercurial: Es caracteritza per trastorns psíquics que poden ser de caire depressiu amb timidesa, tristesa, plor sense motiu, pèrdua de memòria, insomni i indiferència per la vida.

Tremolor: És el signe més característic de la intoxicació crònica professional per mercuri. El tremolor mercurial sobrevé de forma ondulatòria, s'interromp durant breus minuts, i es basa en moviments bruscos i sotragades. És intencional i s'inicia als dits de les mans, parpelles, llavis i llengua. Progressa cap a les extremitats i el cap. Augmenta amb l'excitació i quan la persona se sent observada. Es produeixen trastorns de l'escriptura que molt aviat es torna tremolosa i fins i tot la parla es pot veure afectada.

1.d.2.4 Aspectes legals

El mercuri s'emmarca en el punt número 2 de l'epígraf A (Enfermedades profesionales producidas por agentes químicos) del quadre de malalties professionals de l'Estat espanyol (Real Decreto 1995/1978), amb les particularitats assistencials i de prestacions que això comporta.

Els valors BEI (Índex Biològic d'Exposició) proposats per l'associació americana d'higienistes per l'any 2001 (ACGIH; 2001) per al mercuri en fluids biològics són els que indica la *Taula 9*.

DETERMINANT	TEMPS MOSTREIG	BEI	NOTACIÓ
HG inorgànic total a l'orina	Abans del torn	35 µg /g creatinina	Valors de fons inclosos en el BEI
HG inorgànic total en sang	Al final del torn de l'últim dia de la setmana de treball	15 µg / L	Valors de fons inclosos en el BEI

Taula 9 Índex biològic d'exposició per al mercuri. ACGIH 2001

Aquests valors coincideixen amb els *Valores límite biológicos* (VLB) publicats per l'Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo per a l'any 2003 (INSHT, 2003 [on line]).

1.d.3 El Cd

1.d.3.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició

El Cd és un element metàl·lic de color blavós, platejat. Pes atòmic: 112,40; densitat: 8,75; punt de fusió: 321° C. El seu símbol químic és el Cd. Es troba a l'escorça de la terra en concentracions de 0,15-0,20 ppm.

Els humans s'hi troben exposats en el medi ambient, sobretot per mitjà dels aliments, i de forma limitada per la via aèria. Les cigarretes de tabac contenen d'1 a 2 µg de Cd cada una (Friberg *et al.*, 1986). El fet de fumar condueix a una acumulació de Cd als pulmons, el fetge i els ronyons (Elinder *et al.*, 1994).

1.d.3.2 Usos industrials

Els minerals de Cd no tenen importància comercial i el Cd, des del punt de vista industrial, és un producte intermedi del refinat del zinc, i el seu nivell de producció

mundial depèn de la quantitat de zinc tractat ja que molts minerals de zinc contenen fins a un 3% de sulfur de Cd. En els forns de refinat, quan es refina el Zn, el Cd, com que és més volàtil, es diposita en els condensadors de les primeres fases de la condensació i d'aquesta manera es pot extreure.

Els aliatges de Cd, Pb i Bi troben aplicacions degut al baix punt de fusió, com els taps i fusibles de seguretat elèctrics i tèrmics. Substitueix l'estany en aliatges per soldadura. En la soldadura de la plata, l'or i el platí, es fa servir un aliatge de plata i Cd. L'or de color verd que s'empra a la joieria conté quantitats de Cd del 3 al 15%. El Cd forma amalgames amb el mercuri que s'endureixen espontàniament i es poden plastificar per la calor o afegint-hi zinc o bismut. Els aliatges de Cd per a la fabricació de coixinets per a motors d'automòbils, avions i motors marins, constitueixen l'anomenat metall antifricció per la seva resistència al desgast. El cadmiat electrolític de les eines, peces de ràdio i de TV, així com de cargols i femelles, els fa resistents a la corrosió i oxidació per la pel·lícula de Cd adherida a la seva superfície. Els pigments grocs i taronges s'obtenen del sulfur de Cd i els vermells dels sulfoseleniurs, i es fan servir en la fabricació de pintures, colors per a artistes pintors, colorants per al cautxú, plàstics, tintes d'impremta, vidre i esmalts vitrificables. En els últims anys el Cd metall i el nitrat de Cd es fan servir per moderar la velocitat de fissió de les substàncies radioactives en els reactors nuclears.

Els riscos industrials provenen de la fusió de minerals que contenen Cd, manufacturació dels seus aliatges, escalfament o soldadura de metalls cadmiats, fabricació de colorants (grocs i vermells de Cd) i especialment en la fabricació d'acumuladors elèctrics alcalins i en tots els procediments en els quals es desprenen pols i fums de Cd (Quer-Brossa, 1983).

1.d.3.3 Model metabòlic i efectes tòxics

L'absorció de Cd des del tracte gastrointestinal és relativament baixa (una mitjana del 5%). La retenció de les partícules inhalades que arriben fins a l'alvèol, pot arribar a un 50%.

El Cd absorbit és transportat via hemàtica fins al fetge. Aquí s'uneix a la metal·lotioneïna, la qual lliga Cd en elevades quantitats. Petites quantitats de Cd-MT passen contínuament del fetge a la sang. El Cd és transportat als ronyons i filtrat a través del glomèrul, llavors és reabsorbit i emmagatzemat a les cèl·lules tubulars dels ronyons. Aquest mecanisme condueix a una gran acumulació de Cd al ronyó que pot arribar a tenir una concentració de Cd 10.000 vegades superior a la de la sang (Elinder *et al.*, 1994). La cèl·lula tubular té una certa capacitat per produir la seva pròpia MT i prevenir l'efecte del Cd no unit a la MT. Quan se sobrepassa aquesta capacitat apareixen els primers signes de toxicitat renal (González B i González R, 1998).

Els efectes aguts en humans després d'una ingestió elevada pels aliments o la beguda (>15mg Cd/l) es caracteritzen per vòmits, diarrea.

Després d'una inhalació aguda (5mg/m³) es pot desenvolupar pneumonitis. La necrosi testicular, necrosi de ganglis sensorials i amb més elevades dosis, la necrosi hepàtica i el dany en altres òrgans ha estat observat després d'una única injecció de compostos solubles de Cd en animals d'experimentació (Elinder, 1986).

Alguns d'aquests efectes no es produeixen en animals pretractats amb Cd i tampoc es veuen després de repetides exposicions. L'explicació és la inducció de la síntesi de MT les quals tenen una funció protectora (Nordberg, 1971).

La lesió renal es produeix als túbuls proximals després d'un temps llarg d'exposició via ingestió o per inhalació. Això produeix una proteïnúria de baix pes molecular, que és considerada com a un signe precoç d'intoxicació per Cd (Friberg, 1950) (Suzuki, *et al.*, 1965) (Lauwerys i Bernard, 1986).

A més de la proteïnúria, i el descens de la filtració glomerular també s'han descrit altres anormalitats en la funció tubular com la disminució en la reabsorció de calci, el retinol lligat a proteïnes, la β_2 microglobulina i els fosfats. El trastorn en el metabolisme fosfo-càlcic pot ser l'explicació per l'augment en la prevalença de càlculs renals en els treballadors exposats al Cd (Harbison, 1998).

La IARC, basada en els efectes genotòxics del Cd en diverses cèl·lules eucariotes incloses les humanes, va concloure que el Cd és un carcinogen (IARC, 1993).

1.d.3.4 Aspectes legals

El Cd està contemplat en el quadre de malalties professionals del sistema de la Seguretat Social de l'Estat espanyol. El punt núm. 3 de l'epígraf A, que fa referència a les malalties professionals produïdes per agents químics, explicita totes les activitats industrials que poden ocasionar exposició a aquest metall (Real Decreto 1995/1978).

El valor BEI (Índex Biològic d'Exposició) proposat per l'associació americana d'higienistes per a l'any 2001 (ACGIH, 2001) per al Cd en fluids biològics és el que indica la *Taula 10*.

DETERMINANT	TEMPS MOSTREIG	BEI	NOTACIÓ
Cd en orina	No crític	5 µg/g creatinina	Els valors de fons estan inclosos en el BEI
Cd en sang	No crític	5 µg / L	

Taula 10 Índex biològic d'exposició per al Cd. ACGIH 2001

Aquests valors coincideixen amb els Valores Límite Biológicos (VLB) publicats per l'Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo per a l'any 2003 (INSHT, 2003 [*on line*]).

1.d.4 El Mn

1.d.4.1 Propietats químiques, localització, fonts d'exposició

És un metall de color blanc-grisós i a vegades vermellós, semblant al ferro però més dur i més fràgil. La seva densitat és de 7,2 i el punt de fusió 1.260° C. El seu símbol químic és Mn i el número atòmic, 25.

A la natura s'hi troba sempre combinat en forma d'òxids. El mineral més important com a mena extractiva és la pirolusita (biòxid de Mn).

1.d.4.2 Usos industrials

El Mn metàl·lic gairebé mai s'empra com a tal, són els seus aliatges els que tenen importància industrial.

La indústria siderometal·lúrgica el fa servir per a obtenir acers especials, com a desoxidant i desulfurant i també per comunicar a l'acer una gran resistència al xoc (rails de tren i tramvies). Són molt importants els aliatges amb el ferro que constitueixen el ferromanganès.

També està present en la composició dels elèctrodes de soldadura amb arc elèctric.

El compost de Mn més emprat a la indústria és el biòxid de Mn (pirolusita, "sabó dels vidriers"). Es fa servir per netejar el vidre i eliminar-li el color verd de les impureses. També es fa servir com a colorant en la fabricació de porcellana i com a assecant en la fabricació de pintures. La indústria química l'empra àmpliament per a obtenir permanganat potàssic i en la fabricació de fertilitzants s'afegeix una proporció de Mn com a catalitzador (Quer-Brossa, 1983). En alguns països s'empra un derivat del Mn com a additiu de la gasolina (Sanz i Nogué, 1996).

1.d.4.3 Model metabòlic i efectes tòxics

En condicions normals l'aport de Mn per cobrir les necessitats de l'organisme procedeix de la dieta i es recomana ingerir de 2,5 a 5 mg diaris. L'absorció intestinal de Mn es veu reduïda per la suplementació de ferro.

A nivell ocupacional la principal via d'entrada és la respiratòria i les intoxicacions es produeixen, en general, per inhalar pols rica en Mn. El metall pot creuar la barrera alveol-capilar i absorbir-se per via digestiva (Cocho i Sánchez, 1998).

Després de l'absorció intestinal, es transporta pel plasma unit a la transferrina. Sembla que l'albumina també té una certa capacitat per lligar Mn. La distribució del Mn per l'organisme segueix un patró ben establert en el qual alguns teixits presenten nivells elevats de Mn, mentre que en d'altres els nivells són ínfims. En general, la quantitat de Mn en un teixit es correlaciona bé amb el seu contingut en mitocondries, ja que aquest

òrgan cel·lular conté un bon nombre de metalo-enzims que depenen del Mn. El fetge també juga un paper clau en el metabolisme d'aquest metall i és un dels teixits on s'hi troba en major proporció. L'excreció es fa preferentment per via biliar i per via urinària en baixa proporció. El Mn que s'acumula a l'os pràcticament resta immobilitzat i no es pot considerar metabolitzable (Mas, 1993).

Existeixen dues síndromes clíniques derivades de l'acció tòxica del Mn metall i dels compostos manganosos, que són els únics agressors de forma crònica:

Alteracions neurològiques: El principal orgue diana és el SNC, en particular el sistema extrapiramidal, pot donar un quadre similar a la malaltia de Parkinson. Aquests efectes possiblement són deguts a la depleció de dopamina en alguns nuclis de la base.

Alteracions respiratòries: Bronquitis cròniques, pneumònies i síndromes de disfuncionalitat ventilatòria de tipus obstructiu s'han descrit en treballadors exposats al Mn (Sanz i Nogué, 1996).

1.d.4.4 Aspectes legals

El Mn està contemplat en el quadre de malalties professionals del sistema de la Seguretat Social de l'Estat espanyol. El punt núm. 4 de l'epígraf A, que fa referència a les malalties professionals produïdes per agents químics, explicita totes les activitats industrials que poden ocasionar exposició a aquest metall (Real Decreto 1995/1978).

1.d.5 El Cr

1.d.5.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició

El Cr és un metall de color blanc-blavós, dur. El seu punt de fusió és 1.875° C. És inoxidable a la temperatura ambient, fins i tot amb l'aire humit. Químicament funciona amb diverses valències: II, III i VI. El crom elemental no existeix a la natura

com a tal i l'únic mineral de certa importància és la cromita ferrosa o pedra de crom ferro, àmpliament distribuïda a l'escorça terrestre (Quer-Brossa, 1983).

1.d.5.2 Usos industrials

Les aplicacions principals del Cr a la indústria actual es troben en la manufacturació de diversos productes metal·lúrgics, en l'elaboració de maons de Cr refractari i en el procés químic per a la fabricació d'àcid cròmic i cromats que s'utilitzen amb diverses finalitats, incloent-hi l'elaboració de pigments (Frantzen, 1998). La *Taula 11* mostra algunes aplicacions del Cr en les activitats industrials actuals.

APLICACIONS INDUSTRIALS DEL CROM
. Síntesi de compostos de crom a partir de la cromita
. Cromats electrolítics
. Síntesi i utilització de pigments de crom
. Soldadura d'acer inoxidable i aliatges d'alumini ⁽¹⁾
. Curtits de pell
. Fabricació i utilització d'algunes tintes d'impressió
. Coloració de vidres i ceràmiques
. Fabricació i utilització d'inhibidors de la corrosió
. Fabricació i utilització de tintures de materials tèxtils i cuiros
. Fabricació i utilització de plàstics, cautxú i paper
. Fabricació d'aliatges de ferro-crom
. Fabricació i ús de ciment ⁽²⁾
. Indústries i laboratoris químics

Taula 11 Aplicacions del Cr en la indústria actual

(1) L'acer inoxidable és un aliatge compost de ferro, níquel i crom. La seva soldadura pot generar crom hexavalent en forma de pols i fum.

(2) Els ciments de construcció convencional contenen dicromat potàssic entre un 0,002 i un 0,000008%.

1.d.5.3 Model metabòlic i efectes tòxics

L'absorció gastrointestinal de compostos de crom és molt limitada, generalment inferior a l'1% (si es produeix absorció, té lloc al budell), per tant la ingestió no sol donar com a resultat dany a òrgans específics o efectes crítics (Frantzen, 1998).

En el medi laboral la principal via d'entrada del crom VI és la respiratòria. Els compostos de Cr VI soluble s'absorbeixen molt millor que els compostos de Cr III. L'estat d'oxidació del Cr és un factor determinant en la seva distribució per l'organisme. La forma trivalent primerament s'uneix a les proteïnes de la sang com la transferrina, la microglobulina i l'albumina, mentre que el Cr VI arriba a l'interior de la cèl·lula per transport actiu, un cop allí es redueix a Cr III i pot ser atrapat fins al final de la vida de la cèl·lula. De tota manera hi ha una certa redistribució de Cr III des de les cèl·lules hemàtiques cap a altres llocs. El Cr s'acumula en més gran quantitat al ronyó, testicle i fetge i en menor proporció al cor, pàncrees, pulmó i cervell. Aproximadament un 80% d'una dosi parenteral s'excreta per l'orina i d'un 2 a un 20% per la femta. La vida mitjana del Cr a l'home s'ha estimat en 50-60 dies. Una petita part pot ser excretada per la suor (Costa, 2000).

Encara que el crom metàl·lic no sembla tenir efectes perjudicials per a la salut, diversos compostos de crom hexavalent, sobretot l'àcid cròmic, l'òxid de crom VI i les sals de crom hexavalent són irritants de les mucoses i de la pell. Poden causar nafres a la pell de les mans i l'esquena que són doloroses, triguen molt de temps a guarir-se i fan esquerdes. Sovint es veuen perforacions del tabic nasal en persones que pateixen nafres a la pell (Pederson, 1982).

La resposta més freqüent és l'èczema al·lèrgic causat pels compostos de crom. Aquesta afecció de la pell és freqüent en treballadors que manipulen ciment i la dermatitis persisteix en la majoria de pacients encara que l'exposició es deturi (Pederson, 1982)

L'exposició aguda a elevades concentracions de crom hexavalent ocasiona necrosi tubular renal en l'home (Franchini *et al.*, 1978; Langård i Norseth, 1979; Costa, 2000). En canvi no s'ha pogut trobar proteïnúria tubular en individus exposats durant

llarg temps a pols carregada de crom procedent d'abocadors contaminats (Wedeen *et al.*, 1996).

La IARC (1990) va citar una sèrie de criteris necessaris per a l'avaluació del risc carcinogènic en l'home i va concloure que hi havia suficients evidències en humans per afirmar la carcinogenicitat dels compostos de crom VI, però les evidències no eren suficients pels compostos de crom metàl·lic i de crom III.

Els treballs publicats per Mancuso (1997) realitzats amb una cohort de 332 treballadors de cromats contractats a la mateixa planta entre 1931-1937, conclouen que totes les formes de crom són carcinogèniques i que el risc no està confinat a la forma de crom soluble (VI).

1.d.5.4 Aspectes legals

El crom figura en el punt número 5 de l'epígraf A (Enfermedades profesionales producidas por agentes químicos) del quadre de malalties professionals de l'Estat espanyol (Real Decreto 1995/1978), amb les particularitats assistencials i de prestacions que això comporta.

La *Taula 12* mostra els valors BEI (Índex Biològic d'Exposició) proposats per l'Associació americana d'higienistes l'any 2001 (ACGIH; 2001) per al crom en orina.

DETERMINANT	TEMPS MOSTREIG	BEI	NOTACIÓ
Crom total en orina	Increment en el torn	10 µg/g Creatinina	Valors de fons inclosos en el BEI
Crom total en orina	Al final del torn de l'últim dia de la setmana de treball	30 µg/ g Creatinina	Valors de fons inclosos en el BEI

Taula 12 Índex Biològics d'exposició del Cr. Segons la ACGIH, 2001

Aquests valors coincideixen amb els Valores Límite Biológicos (VLB) publicats per l'Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo per a l'any 2003 (INSHT, 2003 [*on line*]).

Els autors Casarett i Doull en el seu tractat de toxicologia (1995) també fan una proposta de concentració màxima permisible a l'orina establerta en 30 µg/g creatinina.

1.d.6. El Ni

1.d.6.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició humana

El Ni és un metall blanc-platejat, dur, dúctil i molt tenaç, resistent a la corrosió i amb un petit coeficient de dilatació. Densitat 8,90; punt de fusió 1.455° C. És el vint-i-quatrè element en abundància a l'escorça terrestre i es troba àmpliament distribuït pel medi ambient humà. Fonts naturals de Ni a l'atmosfera inclouen la pols al vent procedent de l'erosió de les roques i el terra, emissions volcàniques, fonts naturals aquoses de Ni i solubilització dels compostos de Ni als sòls. Fonts antropogèniques d'aquest metall al medi ambient provenen d'emissions procedents del consum de fuels, de fòssils i de la producció industrial, l'ús i el rebuig de compostos i aliatges de níquel (Sunderman, 1988).

S'estima que la mitjana de Ni inhalat és de 0,4 µg/dia pels habitants de les àrees urbanes i de 0,2 µg /dia pels habitants de les zones rurals (Bennett, 1984). El fum dels cigarrets pot augmentar la inhalació de Ni tant com 4 µg/paquet de cigarrets (Grandjean, 1984).

L'aigua conté Ni, en general valors per sota de 5 µg/l i alguns aliments, com els fesols i els fruits secs, són particularment rics en aquest metall (2-10 mg/Kg).

Existeix poca informació sobre els efectes de l'edat, el sexe, la ingestió d'alcohol i el tabac sobre els valors de referència (González-Buitrago i González Rodríguez, 1998).

1.d.6.2 Usos industrials

Existeixen molts compostos de Ni i la possibilitat d'exposició ocupacional es troba en diverses activitats industrials (*Taula 13*).

APLICACIONS DEL NÍQUEL EN ACTIVITATS INDUSTRIALS
.Extracció i refinat de minerals de níquel
.Producció i ús d'aliatges, pigments i sals solubles
.Electrorecobriments, soldadura, tall amb flama i preparació de motlles
.Fabricació de bateries elèctriques
.Gasificació de carbó, refineries de petroli, producció de plàstics i hidrogenació catalítica de greixos i olis
Manufacturació de components de computadores, cintes i discos magnètics i imants
.Manufacturació de joies, encunyació de monedes, coberteria i pròtesis dentals o quirúrgiques

Taula 13. Fonts d'exposició industrial al Ni i als seus compostos

1.d.6.3 Model metabòlic i efectes tòxics

En humans de l'1 al 5% del níquel ingerit és absorbit del tracte gastrointestinal, la resta s'excreta per la femta. Aproximadament el 30% del níquel inhalat es diposita als pulmons i un 20% s'absorbeix des del tracte respiratori cap a la circulació. La majoria del que resta és atrapat al moc, mobilitzat per l'activitat ciliar i expectorat o engolit. Una petita proporció del níquel inhalat s'acumula al teixit pulmonar i als ganglis limfàtics regionals (Grandjean, 1984).

L'absorció cutània és quantitativament inferior però pot ésser important en la patogènesi de la dermatitis de contacte, causada per la hipersensibilitat al níquel (Mushak, 1984).

El níquel que s'absorbeix sembla que és eliminat ràpidament, sobretot a través de l'orina. S'ha estimat que el temps de vida mitjana està entre 1 i 2 dies. S'ha observat un moderat augment de les concentracions de níquel a l'orina i la sang en treballadors exposats al níquel fins i tot al cap de molt de temps d'haver cessat l'exposició. Per tant una petita fracció del metall absorbit s'acumularà al cos i serà eliminat de forma lenta, amb un temps de vida mitjana llarg (Elinder, 1994).

En general es considera que la determinació de níquel a l'orina és una prova sensible i pràctica per al control de l'exposició professional (Sunderman, 1993).

Els riscos per a la salut deguts a exposició al níquel són les al·lèrgies, el càncer, els trastorns no malignes del tracte respiratori i la intoxicació iatrogènica. La hipersensibilitat al níquel és causa freqüent de dermatitis al·lèrgica de contacte. Aquesta dermatitis produeix eritema, èczema i liquenificació de les mans o d'altres zones de la pell exposades.

Les taxes de mortalitat per càncer de pulmó i càncer de cavitats nasals s'han trobat augmentades en treballadors de diverses refineries de níquel, aparentment com a resultat de l'exposició a compostos de níquel presents a l'aire. En general el risc de càncer s'havia associat als compostos de baixa solubilitat, però posteriorment s'ha posat de manifest que els compostos solubles també es poden considerar carcinògens. L'exposició crònica per inhalació de pols i aerosols irritants de níquel pot contribuir al desenvolupament de malaltia respiratòria crònica que inclou asma i bronquitis. Alguns treballadors exposats al níquel també poden desenvolupar rinitis hipertròfica, sinusitis, poliposi nasal, anòsmia i perforació del septum nasal. S'ha descrit un tipus d'intoxicació iatrogènica per níquel en pacients sotmesos a hemodiàlisi (Sunderman, 1988).

1.d.6.4 Aspectes legals

El Ni està contemplat en el punt núm. 6 de l'epígraf A (Enfermedades profesionales producidas por agentes químicos) del quadre de malalties professionals

de l'Estat espanyol (Real Decreto 1995/1978), amb les particularitats assistencials i de prestacions que això comporta.

1.d.7 El Cu

1.d.7.1 Propietats químiques

El coure és un metall de color vermellós, brilla si es poleix, és dúctil i mal·leable. És un excel·lent conductor de la calor i l'electricitat. Sota l'acció de l'O₂ atmosfèric i a temperatura ambient es recobreix d'una capa protectora de color verd que s'anomena verdet i que es tracta d'una barreja de sals bàsiques de coure.

1.d.7.2 Usos industrials

La *Taula 14* mostra diverses aplicacions industrials del coure, a partir de les seves propietats fisicoquímiques.

Conductivitat elèctrica elevada	Fabricació de cables, fils conductors, bobinat de motors, interruptors
Gran conductivitat tèrmica	Fabricació de calderes, alambins, serpentins, soldadures
Resistència a la corrosió	Fabricació de teulades, canelons, planxes per a cúpules d'edificis
Aliatges	Coure +Estany =Bronze / Coure +Zinc = Llautó
Compostos de coure	Fabricació de pesticides (Caldo bordolès) Fabricació de colorants (acetoarseniat de coure = verd de París)

Taula 14 Aplicacions del Cu segons les seves característiques fisicoquímiques

1.d.7.3 Model metabòlic i efectes tòxics

El coure forma part del grup dels elements traça essencials, degut a que per les seves característiques fisicoquímiques participa en una gran diversitat de processos bioquímics inherents de la matèria viva.

En condicions fisiològiques el Cu necessari per a les funcions de l'organisme procedeix de la dieta. La biodisponibilitat del Cu a la dieta és molt elevada (Linder, 1985), però hi ha factors que modifiquen la seva absorció, com la presència dels elements traça Zn i Fe. Un cop superada la fase d'absorció activa a través de la membrana cel·lular de la mucosa, el coure s'uneix a la MT intestinal per després alliberar-se al plasma. La major part del Cu plasmàtic es troba unit a la ceruloplasmina. El fetge és el principal òrgan que rep al Cu que s'ha absorbit així com el principal lloc d'excreció. Permet l'acumulació de concentracions elevades quan la ingesta és excessiva. El Cu s'excreta fonamentalment per la bilis i es reabsorbeix molt poc, per tant la circulació entero-hepàtica és molt poc important. Només una petita part és eliminada per l'orina (Fleming, 1988).

Es desconeix la forma exacta d'emmagatzematge del Cu al fetge i es creu que una part important es troba unida a la MT que té una vida mitjana de 17 hores. Aquesta unió és reversible i la proteïna es degrada un cop s'ha alliberat el Cu (Bremmer, 1980)

La inhalació de fums, pols i boires de Cu i els seus compostos produeix símptomes d'irritació de la mucosa respiratòria amb possibilitat de que es perfori la porció cartilaginosa de l'envà del nas. Els treballadors experimenten un gust metàl·lic molt característic. Si la inhalació ha estat molt considerable es poden produir vòmits amb molta salivació i diarrea.

La síndrome més important de l'acció nociva del coure és l'anomenada *febre dels metalls*, que consisteix en un accés tèrmic després de la inhalació considerable de fums o coure metàl·lic. La febre arriba als 39-40° C i s'allarga per un període de 5 hores. Al malalt li resta una sensació d'aixafament generalitzat, sense cap altra conseqüència.

El contacte amb la pell és capaç de produir sensibilització amb erupció d'un eczema papulovesicular molt pruriginós.

Sorprèn veure el color verdós que adquireixen la pell, les mucoses, les dents i les faneres dels treballadors del coure, així com el color verdós de l'orina, sense que això indiqui toxicitat per l'absorció del metall, que és molt poc freqüent en el medi industrial (Quer-Brossa, 1983).

Malalties relacionades amb trastorns del metabolisme del Cu:

- Malaltia de Wilson: Es tracta d'un trastorn produït per l'acumulació de coure al fetge i al cervell. És una malaltia metabòlica que s'hereta de forma autosòmica recessiva. El defecte bàsic és la incorporació inapropiada de l'element a la ceruloplasmina, la qual té una concentració baixa al plasma. En aquesta malaltia es produeix una secreció inadequada de coure a la bilis, l'hepatòcit se satura i això provoca dany cel·lular amb necrosi i fibrosi. Tanmateix s'aboca Cu lliure a la sang que es diposita en altres teixits i afecta de manera important al teixit nerviós (Stremmel, 1992), el ronyó, les articulacions i la còrnia (anell de Kayser-Fleischer).
- Malaltia de Menkes: La incidència d'aquesta malaltia és d'1/100.000 naixements. Està produïda per una deficiència de coure. El quadre clínic es compon de cabell anormal (arriçat), degeneració progressiva cerebral, hipopigmentació, alteracions òssies, fragilitat vascular i hipotèrmia. La mort se sol produir per hemorràgia intracranial.

1.d.7.4 Aspectes legals

Aquest metall no figura en el quadre de malalties professionals del sistema de la seguretat social de l'Estat espanyol. Tampoc existeix concentració límit a la sang ni l'orina en els valors BEI proposats per l'Associació Americana d'Higienistes ni en els VLB proposats per l'Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

1.d.8 El Zn

1.d.8.1 Propietats químiques, localització i fonts d'exposició

El zinc és un metall de color blanc-platejat. La seva densitat és 7,14 i el seu punt de fusió 419,47° C. Es troba àmpliament distribuït per la natura i es pot aïllar en petites quantitats fins i tot en les roques ígnies. El principal mineral d'on s'extreu és la blenda de zinc, on es troba associat al ferro en una proporció 1:5 (Quer-Brossa, 1983).

1.d.8.2 Usos industrials

Les aplicacions industrials del Zn comprenen tres grans apartats:

Els aliatges. Junt amb el coure forma el llautó, d'innombrables aplicacions. També s'alia amb el níquel, l'alumini i el magnesi encara que tenen menor ús. En aquest apartat hi caben tots els aliatges que es mecanitzen per foneria injectada, amb els quals s'hi fabriquen cremalleres, graelles per a radiadors d'automòbils, material elèctric i electrònic, joguines i objectes de fantasia. Quan es fa a làmines s'empra en la fabricació de planxes de fotogravat, piles seques, canonades, sostres i marcs per a portes i finestres (Quer-Brossa, 1983)

Els pigments. Els compostos de Zn emprats com a pigments són l'òxid, una barreja de sulfur de zinc i sulfat de bari que s'anomena litopon, molt emprat com a pigment blanc. Altres compostos com el clorur i el sulfat es fan servir en grans quantitats per a fabricar articles de cautxú, ceràmica, pintures, cosmètics, tèxtils, paper i productes farmacèutics (Quer-Brossa, 1983)

L'òxid de Zn també es fa servir com a protector solar tòpic, com a pólvores en cosmètica i pomades medicinals, com a pigments i absorbents de llum ultraviolada per pintures i processos de fotocòpia (Lee, 1998).

La galvanotècnia. La seva gran electropositivitat, i per tant la seva resistència a la corrosió, és la base de les seves aplicacions galvanotècniques, especialment sobre l'acer i el ferro donant lloc al galvanitzat.

La indústria química de síntesi utilitza grans quantitats de zinc en pols, com a agent reductor, en la fabricació de pintures metàl·liques i en la protecció corrosiva del ferro (Quer-Brossa, 1983)

El principal risc industrial es produeix com a conseqüència de l'exposició a fums de zinc-metall i de llautó (zinc-coure) i al desballestament o la soldadura de planxes de ferro galvanitzat. En aquesta activitat el zinc se sotmet a més de 900° C i es formen fums d'òxid de zinc. Cal assenyalar que els procediments ordinaris de galvanitzat no tenen cap risc perquè no se sobrepassa la seva temperatura de fusió.

Existeixen altres riscos no menys importants a causa de la presència d'impureses d'As, Cd, Mn i Pb (Quer-Brossa, 1983)

1.d.8.3 Model metabòlic i efectes tòxics

En condicions fisiològiques el Zn necessari per a les funcions de l'organisme procedeix de la dieta i les necessitats varien segons l'edat i les condicions de les persones (creixement, gestació, traumatismes, etc.). El Zn s'absorbeix al jejú i a l'ilus i un cop absorbit per les cèl·lules intestinals arriba al fetge per via portal unit a la transferrina (60-70%). Aquest Zn s'incorpora en diverses proporcions als teixits: l'esquelet i les dents tenen proporcions relativament elevades del metall, però aquesta fracció està poc disponible per a l'ús metabòlic. El Zn total circulant és inferior a l'1% del total corporal. L'aclariment del zinc plasmàtic, però no el dels eritròcits, és ràpid cap els teixits tous i la femta.

El fetge és l'òrgan més implicat en el metabolisme del Zn. L'increment a l'hepatòcit està associat amb un augment de la quantitat de MT, que és una proteïna intracel·lular amb un temps de vida mitjana molt curt, que serveix com a reservori temporal del metall (Bettger i O'Dell, 1993) i per la seva riquesa en grups tiol, com a detoxificadora de radicals lliures, protectora contra els efectes dels metalls tòxics i

agents quimioteràpics metal·loderivats, com el cisplatí (Cherian i Huang, 1993). La inducció hepàtica de metal·lotioneïna es produeix, entre d'altres, per acció del Zn, glucocorticoides, glucagó i interleucines 1 i 6 (Vallee i Falkchuk, 1993).

La major part del zinc s'excreta per la femta i procedeix del que no s'ha absorbit de la dieta a més d'una petita quantitat d'origen endogen excretada al budell prim (Underwood, 1977).

L'home mostra una tolerància considerable a ingestions elevades de zinc. De tota manera dosis elevades (1 g) o dosis repetitives (100 mg/dia) durant uns quants dies poden produir simptomatologia funcional del tracte gastrointestinal (vòmits i diarrea) (Solomons i Cousins, 1984), disminució de la síntesi de l'hemo degut a la inducció de deficiència de coure i de ceruloplasmina sèrica, disminució de lipoproteïnes d'alta densitat, hiperglucèmia i augment de l'activitat de la fosfatasa alcalina al fetge i al budell.

En el medi laboral la principal via d'entrada del Zn a l'organisme és la respiratòria.

L'exposició a fums i pols d'òxid de zinc pot provocar una pneumònia química i inflamació pulmonar severa, amb febre, hiperpnea, tos, mal a les extremitats inferiors i al pit i vòmits que s'anomena febre del fum de zinc (Elinder i Piscator, 1979). En aquests tipus d'exposicions poden aparèixer efectes antagònics o potenciadors, segons la seva concentració relativa, en coincidir el Zn amb d'altres metalls com l'arsènic o el mercuri. De tota manera es tracta d'un procés reversible i mai no té una evolució fatal (Vallee i Falkchuck, 1993).

1.d.8.4 Aspectes legals

El Zn no figura en el quadre de malalties professionals del sistema de la seguretat social de l'Estat espanyol. Tampoc no existeix concentració límit a la sang ni l'orina en els valors BEI proposats per l'Associació Americana d'Higienistes ni en els VLB proposats per l'Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

2. HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS

2. Hipòtesi de treball i objectius

Es coneix que determinats metalls com el Cd i el Hg poden veure reduïda la seva toxicitat per la presència de MT.

És probable que metalls potencialment tòxics siguin capaços de desplaçar el Zn de la MT basant-se en la seva afinitat per la proteïna ($Hg^{2+} > Ag^+ > Cu^+ > Cd^{2+} > Zn^{2+}$). El Zn desplaçat podria representar més estímul per a la síntesi de MT i a la vegada reduir l'impacte tòxic del metall que l'ha desplaçat. S'han descrit altres metalls que també incrementarien els nivells tissulars de MT: Cr, Fe, Pb, Mn i Ni.

Alguns dels metalls esmentats en el paràgraf anterior es troben en l'ambient dels treballadors exposats a fums de soldadura, en els de les fàbriques de colorants i específicament els operaris de manteniment de cel·les d'electròlisi estan exposats a vapors de Hg metàl·lic.

Fins al moment s'ha demostrat que la MT urinària es pot utilitzar com a monitor específic d'exposició al Cd en població humana. No es coneix si aquesta proteïna es podria fer servir com a monitor d'exposició a altres metalls pesants en persones

L'objectiu general d'aquesta tesi és investigar si la MT es comporta com a monitor d'exposició a metalls pesants en treballadors exposats de forma prolongada a concentracions ambientals baixes d'aquest tipus de metalls.

Per assolir aquest objectiu s'han dissenyat els següents **objectius específics**:

1) Determinar si el dia de la setmana en la recollida de la mostra influeix en la concentració de MT i de metalls en els grups de treballadors exposats.

2) Estudiar la concentració de Pb, Cd, Mn, Cr, Ni, Cu i Zn en l'orina de treballadors exposats a fum de soldadura, empleats d'una indústria de colorants per a ceràmiques, treballadors de manteniment de cel·les d'electròlisis i població no exposada resident al Tarragonès i a les terres de l'Ebre.

A més es determinarà la concentració d'Hg a l'orina dels treballadors de les cel·les d'electròlisis i del grup de les terres de l'Ebre.

3) Determinar la concentració de MT a l'orina i al sèrum de tots els subjectes estudiats.

4) Comprovar si existeixen diferències significatives en les concentracions dels metalls i de la MT a l'orina de treballadors potencialment exposats i el seu grup control respectiu.

5) Estudiar si existeix relació entre la concentració de cada metall i la concentració de MT a l'orina de cada grup estudiat.

6) Estudiar la influència dels hàbits tòxics (consum de tabac i alcohol), l'edat, l'índex de massa corporal i la funció hepàtica en la concentració de MT a l'orina.

3. MATERIALS I MÈTODES

3. Material i mètodes

3.a Grups d'estudi

Per a la realització d'aquest estudi es van seleccionar treballadors de tres grups d'ocupació diferents i dos grups control de treballadors no exposats a cap tipus de metall que tenen per objecte representar la població general de dues àrees geogràfiques diferenciades dins de la província de Tarragona.

Tots els components de l'estudi van estar visitats al Centre de Seguretat i Condicions de Salut en el Treball de Tarragona amb motiu d'efectuar un reconeixement mèdic laboral. Les visites es van realitzar entre el juny de l'any 1993 i l'abril de 1994, aprofitant el seu reconeixement periòdic anual. Tots els treballadors de l'estudi són del sexe masculí.

Per a la recollida de les dades personals i laborals es va elaborar una enquesta i es va determinar que la resposta fos dirigida pel professional metge que efectuava l'examen de salut.

Es va informar cada treballador que se li estaven realitzant una sèrie de preguntes per fer un estudi toxicològic del seu lloc de treball i que s'empraria un petit volum d'orina i sèrum residual de la seva mostra amb la mateixa finalitat, sempre guardant la més estricta confidencialitat de les dades.

Els ítems que contemplava l'esmentada enquesta eren els següents:

- 1) Activitat econòmica del centre de treball.** Per a la seva classificació s'ha emprat la Classificació Nacional d'Activitats Econòmiques de l'any 1993 (CNAE-93), arribant fins a la categoria de 3 dígit, publicada al Reial Decret 1560/1992.
- 2) Ocupació del treballador.** Per a la classificació del lloc de treball s'ha fet servir la classificació catalana d'ocupacions, extreta de la Classificació Nacional d'Ocupacions de l'any 1994 (CNO-94), publicada al Reial Decret 917/1994.

- 3) **Edat.** Tots els treballadors es troben compresos en l'edat legalment establerta per treballar (dels 16 als 65 anys). L'edat mínima d'aquest grup ha estat de 19 anys i el treballador de més edat tenia 62 anys.
- 4) **Lloc de residència.** S'ha triat la comarca com a àrea de referència. Tots els treballadors treballen i resideixen a la mateixa comarca. Els empleats de l'empresa de colorants són del Baix Ebre o la Ribera d'Ebre, els empleats en l'empresa de muntatge d'estructures metàl·liques resideixen al Tarragonès i els treballadors exposats a vapors de mercuri pertanyen a una empresa de la Ribera d'Ebre. De la mateixa manera s'han seleccionat dos grups de població control del Tarragonès i del Baix Ebre/Ribera d'Ebre que laboralment no tenen exposició a cap tipus de metall. S'ha tingut en compte els anys de residència a la comarca.
- 5) **Tensió arterial.** S'ha determinat amb una sola presa casual, en posició de decúbit supí i després d'uns minuts de repòs, amb esfigmomanòmetre de mercuri (marca *Riester*, model *nova presameter* graduat de 0 a 300 mm Hg) i abraçadora de dimensions adequades a la mida del braç.
- 6) **Índex de massa corporal (IMC).** Per al càlcul del pes teòric s'ha fet servir aquest índex, que es defineix com el quocient entre el pes (Kg) partit per la talla (m) elevada al quadrat. Es considera sobreprès un IMC entre 25 i 30 kg/m² i obesitat quan l'índex supera els 30 kg/m² (Documento conjunto para la prevención primària de la enfermedad cardiovascular, 1993).
- 7) **Consum de tabac.** S'ha buscat una forma per obtenir una mesura quantitativa del tabac acumulat que ha fumat un individu al llarg dels anys de consum. S'ha emprat l'expressió *anys/paquet* que representa l'equivalent en anys fumant un paquet diari (Portis *et al.*, 1990).
- 8) **Consum d'alcohol.** Per al càlcul del consum d'alcohol s'han emprat les taules ASEPEYO que estimen les unitats volumètriques més habituals en begudes

alcohòliques amb el seu contingut equivalent en grams d'alcohol pur (Taula 15).

TIPUS BEGUDA	QUANTITAT	GRAMS ALCOHOL
VI	vas (200 cc)	17 gr
	chato (50 cc)	4 gr
	½ botella (375 cc)	32 gr
CAVA	Copa de cava (150 cc)	14 gr
CERVESA	“Canya” (166 cc)	5 gr
	“Quinto” (200 cc)	6 gr
	Mitjana (333 cc)	10 gr
CONYAC	Copa (50 cc)	14 gr
	“Carajillo” (25 cc)	7 gr
GINEBRA	Combinat-“Cubata” (50 cc)	15 gr
WHISKY	Mig (50 cc)	16 gr
VERMOUTH/ BITTER	Copa (60 cc)	8 gr
GENEROS (SHERRY)	Copa (100 cc)	13 gr
QUINA	Copa (100 cc)	13 gr
AROMÀTICS	Copa (50 cc)	17gr
“BARREJA”	Copa (50 cc)	13 gr
MELISA (Agua del Carmen)	Copa (50 cc)	23 gr

Taula 15 Contingut alcohòlic de les begudes més freqüents

- 9) **Dia de la setmana.** Per posar de manifest la possible influència del dia de la setmana en la recollida de la mostra sobre la concentració urinària dels metalls.

3.a.1 Grup controls Tarragonès

La característica d'aquest grup de persones és que ni per la seva ocupació ni per les seves afeccions extralaborals es troben exposats a metalls. El 75% és personal administratiu de l'administració pública i la resta empleats de banca, subalterns, telefonistes, mestres i professors. El nombre de persones estudiades en aquest grup ha estat de 102. Tots treballen i viuen a la comarca del Tarragonès.

3.a.2 Treballadors exposats a fums de soldadura

Aquest grup és compost per 55 treballadors, tots empleats en una empresa de construccions metàl·liques. Les ocupacions majoritàries són: calderer, tuber, soldador, muntador i ajudants d'aquests oficis. La forma de treball consisteix en una nau única de grans dimensions oberta parcialment per la part superior, en la qual conviuen tots els empleats efectuant les feines en grups de format proporcional a l'envergadura de la construcció.

El tipus de tècniques de treball descrites han estat: oxicorte, soldadura a l'arc, soldadura amb arc submergit, soldadura amb acetilè. Els metalls més freqüents en el seu lloc de treball són l'acer, l'acer al carboni i a vegades l'acer inoxidable. En general no es treballa la planxa de metall galvanitzat, ni tampoc s'empren metalls protegits amb pintures antioxidants ja que l'empresa es dedica a fer estructures de nova creació i no efectua reparacions ni desguassos.

3.a.3 Grup controls Ebre

Donat que resultava molt difícil d'aconseguir un nombre suficient de persones del Baix Ebre o de la Ribera d'Ebre exclusivament es va optar per reunir en un sol grup control habitants de les dues comarques. Els integrants d'aquest grup s'ocupen majoritàriament a l'administració pública com a administratius o mestres i a la banca. Per les seves activitats extralaborals tampoc es troben exposats a metalls.

El nombre de persones estudiades en aquest grup ha estat de 50.

3.a.4 Treballadors de la indústria de colorants

L'empresa d'origen d'aquests treballadors fabrica colors ceràmics, en la composició dels quals hi intervé el plom com a òxid de plom, així com a d'altres metalls (Cr, Fe, Zn, Co, Ni, Cd, An, Mn, Cu), en general també en forma d'òxids. Aquests òxids de metalls són productes auxiliars. El quars i el caolí es consideren els productes bàsics.

El procés comporta el pesatge dels diferents components, que sempre són en forma de pols, la seva barreja, la molinada, l'assecat i la cocció als forns.

Existirien zones de major exposició potencial als metalls com les bàscules, les mescladores i els molins. Durant el buidatge de les càpsules un cop cuit el producte també es considera que existeix una exposició elevada.

Degut a l'amplia gamma de colorants que es fabriquen es manipulen productes diferents cada dia, la qual cosa fa que les concentracions ambientals dels metalls abans esmentats puguin superar el límit de la dosi màxima permesa de forma puntual. La característica més important d'aquests empleats seria l'exposició a múltiples metalls, en dosis altes puntualment.

Les ocupacions descrites pels treballadors en l'enquesta ocupacional han estat les següents: moliner, analista de laboratori, operari, pesador de mesclures, peó de forns. Malgrat l'especialització de l'ocupació la realitat és que la majoria de treballadors de producció són polivalents i que la major part treballen en una nau de grans dimensions.

Es van implementant mesures higièniques com l'extracció localitzada en llocs on la concentració de pols és elevada per millorar les condicions de treball.

El nombre de treballadors que s'ha aconseguit ha estat de 75.

3.a.5 Treballadors exposats a vapors de Hg

Aquest grup de treballadors s'ocupen del manteniment de les cel·les d'electròlisi d'una empresa química dedicada a l'obtenció de sosa càustica. Durant el procés normal de producció les cel·les es troben cobertes, és durant la reparació dels capçals de les cel·les que els operaris es troben en la necessitat de descobrir les "banyeres del mercuri" i manipular les peces que cal reparar o reemplaçar, en general amb metall adherit.

Per donar idea de la magnitud de la instal·lació industrial fem referència a l'edicta de 25 de juliol de 1997 publicat pel departament de Medi Ambient de la Generalitat de Catalunya sobre declaració d'impacte ambiental del projecte de remodelació de la línia de producció de clor sosa electròlisi IV promogut per l'empresa a la qual prestaven servei els treballadors estudiats. Aquest projecte de remodelació consistia en la implantació d'una nova planta d'electròlisi per substituir-ne dues d'antigues i assegurar mantenir una producció anual de 150.000 tones anuals de clor, 153.500 tones anuals de sosa i 101.600 m³ / dia d'hidrogen. Per assolir aquestes xifres el text contempla realitzar l'electròlisi en 47 cel·les de 16 m³ de capacitat.

El nombre de treballadors estudiats en aquest grup ha estat de 40, els llocs de treball esmentats pels treballadors en l'enquesta ocupacional han estat els següents: mecànic, electricista, peó.

3.b Les mostres

3.b.1 Obtenció i emmagatzematge de les mostres d'orina

Totes les mostres d'orina emprades en aquest estudi procedien de la primera micció del matí, recollides en pot estèril de polietilè de 50 ml. Un cop finalitzades les anàlisis estipulades per a l'examen mèdicolaboral es retiraven 10 ml d'orina de cada residu, prèvia homogeneïtzació, abans d'ésser eliminat i es dipositaven durant unes 4 hores a la nevera a 4° C fins que eren transportades, en contenidor aïllant a 4° C al

laboratori de la unitat de bioquímica on es processaven per centrifugació a 4000 rpm i 4° C durant 15 minuts, recollida del sobrenedant i emmagatzematge a -80° C. (Folch, 1993; Raga, 2001).

3.b.2 Obtenció i emmagatzematge de les mostres de sèrum

El protocol general de reconeixement mèdic laboral, abans de l'entrada en vigor de la llei 31/95, de prevenció de riscos laborals, que preconitza l'especificitat del reconeixement mèdic en funció del risc laboral, incloïa la realització d'unes anàlisis de tipus general amb proves d'hematologia i de bioquímica.

En tots els casos que formen part d'aquest estudi l'extracció de sang es va realitzar entre les 8 i les 9 hores del matí, en dejú d'unes vuit hores, mitjançant punció al colze, a nivell de la vena cubital, amb sistema tipus vacutainer, prèvia desinfecció local de la zona amb alcohol de 96°.

Característiques tub per bioquímica: Volum 9,5 ml, amb barrera de gel inert, disc activador, 16 X 100 mm, revestiment de silicona, esterilitzat R γ. Marca Terumo Europe NV. Venoject.

Característiques tub per a hematologia: Volum 5 ml, 0,05 ml d'EDTA, 13 X 75 mm, lubricant: glicerina, esterilitzat Rγ. Marca Terumo Europe NV. Venoject.

Les mostres eren processades immediatament en el laboratori del CSCST de Tarragona.

Per a l'obtenció del sèrum la forma rutinària de procediment va ésser repòs a temperatura ambient fins a la retracció del coàgul i posterior centrifugació de la mostra durant 10 minuts a 2.000-3.000 rpm a temperatura ambient. Amb això s'obté una separació òptima del sèrum i dels eritròcits.

Del volum de sèrum residual un cop fetes totes les proves de bioquímica se'n reservaven 2 ml de cada mostra que eren guardats en tub de polietilè tancat i transportats en contenidor aïllant a 4° C al laboratori de la unitat de bioquímica per ser

congelades a -80° C fins a ser processades per conèixer la concentració de metal·lotioneïna al sèrum.

3.c Les anàlisis a les mostres d'orina

3.c.1 Determinació de metalls a l'orina per espectrometria de masses de plasma acoblat inductivament (ICP-MS)

Es va optar per la tècnica de l'ICP-MS perquè la literatura revisada indicava un índex de detecció més baix per a la majoria de metalls i la feia aconsellable fins i tot per a l'estudi de metalls en poblacions no exposades. (Schramel *et al.*, 1997; Guidotti *et al.*, 1997; Cocho *et al.*, 1998).

És conegut que per a la determinació del mercuri no es poden aplicar directament les tècniques habituals d'anàlisis d'altres elements metàl·lics degut a la seva alta volatilitat (Zapatero i Garcia, 1998). Per aquest motiu es varen distribuir les mostres en dos grups, en el primer no era necessària la determinació del Hg (mostres de treballadors exposats a fums de soldadura, treballadors de la indústria de colorants ceràmics i treballadors del grup controls Tarragonès) i en el segon sí (treballadors exposats a vapors de Hg i grup controls Ebre).

3.c.1.1 Pretractament de les mostres

Abans de l'anàlisi de metalls es varen seguir les indicacions dels Serveis Científicotècnics de la Universitat de Barcelona, on s'havien de processar les mostres.

A) Treballadors exposats a fums de soldadura, treballadors de la indústria de colorants ceràmics i treballadors del grup controls del Tarragonès

1) Agafar tubs d'assaig de vidre (tipus Pyrex) de 20 ml de capacitat, rentar-los durant 18 hores amb una solució d'àcid nítric (65%), esbandir-lo dues vegades amb aigua

destil·lada i amb aigua desionitzada (Milli Q). Assecat amb el tub boca avall en superfície no metàl·lica (González, 1998).

- 2) Pesar el tub sec a la balança de precisió.
- 3) Pipetejar 1 ml de la mostra i tornar a pesar-lo.
- 4) Afegir 1 ml d'aigua oxigenada i 1 ml d'àcid nítric.
- 5) Deixar-ho sota campana a temperatura ambient 12 hores.
- 6) Continuar la digestió amb augment progressiu de temperatura des de 60 fins a 110° C durant 24 hores en un bloc termocafactor, sota campana abstractora.
- 7) Pesar els tubs després de la digestió.
- 8) Afegir 4 ml (pesats) d'aigua Milli Q.
- 9) Agafar un tub de 10 ml de polietilè amb tap, prèviament rentat segons el mètode de González descrit en el primer punt d'aquest protocol, i posar-hi 1 ml de la solució resultant (mostra post digestió + Milli Q). Es tara el pes del tub i es pesa el ml afegit. Es congela a -20 ° C fins al moment de processar-lo.
- 10) La resta es diposita en un tub de 5 ml, prèviament rentat segons el mètode de González, ja descrit, i es congela a -20° C per si es necessita posteriorment.

B) Treballadors exposats a vapors de mercuri i grup controls Ebre

- 1) Les digestions es van fer a l'interior de digestors de tefló, de 100 ml de capacitat i dotats d'una tapa amb tancament hermètic per evitar pèrdues. La qual cosa és especialment important per aquells metalls que tenen una alta pressió de vapor com el mercuri. Es va emprar aquest tipus de material per la seva elevada resistència a l'atac amb àcid i per què es pot rentar fàcilment.
Abans d'emprar els digestors es va fer un condicionament previ del material consistent en rentar meticulosament amb aigua i sabó i després esbandir-los 3 vegades amb aigua destil·lada. Posteriorment s'ompliren amb una solució d'àcid nítric al 20% i es dipositaren en una estufa a 60° C durant 16 hores. Després d'aquest tractament els digestors es van esbandir dues vegades amb aigua destil·lada i 3 vegades més amb aigua bidestil·lada (Milli Q) i es van deixar a l'estufa programada a 40° C fins a assecar-se (Granero, 1997).

- 2) Un cop condicionat el contenidor de tefló i ja ben refredat es va col·locar 1 ml de mostra i 1 ml d'àcid nítric, es va tancar de forma hermètica i es diposità durant 12 hores a l'estufa regulada a 80° C.
- 3) Es filtrà tot el contingut del tefló que es va deixar caure en un matràs aforat de 10 ml. S'enrasà amb aigua Milli Q fins a la línia de 10 ml.
- 4) S'agafà un tub de 10 ml de polietilè i s'hi va dipositar un ml de la solució resultant. Es guardà a -20 ° C fins al seu processament.
- 5) La resta es va aliquotar en 2 tubs de 5 ml amb tap i s'emmagatzemà a -20 ° C per si posteriorment es necessitava.
- 6) Cal assenyalar que tots els tubs de polietilè, taps, tubs de vidre com els matrassos aforats, puntes de pipeta, etc. van ser rentats abans de ser utilitzats per evitar la contaminació externa. Es va fer segons el mètode de González ja descrit.

Àcid nítric: NO₃H al 65% per a anàlisi (Merck)

Aigua bidestil·lada: Sistema Millipore de desionització de l'aigua. (Milli Q water system)

Aigua oxigenada: Hydrogen Peroxide 30% M= 34,01, Baker analyzed reagent. Lot núm. 32986.

Filtres: Papel de filtro contenido máximo en cenizas 0,01% 9 cm de diámetro. Filtración media. Papelera del Besós Ref. 440.

Plaques tèrmiques: Selecta digestors bloque metálico.

Agitador: Selecta model Vibromatic 358.

Balança de precisió: Sartorius analytz.

3.c.1.2 Anàlisi

Les mostres van ser processades als Serveis Científicotècnics de la Universitat de Barcelona.

Es va emprar la tècnica de l'espectrometria de masses de plasma acoblat inductivament (ICP-MS), que es basa en la vaporització, dissociació i ionització dels diferents elements químics d'una mostra en l'interior d'un plasma. Els ions positius generats en aquest procés son separats en funció de la seva relació massa/càrrega i finalment detectats amb un sistema multiplicador d'ions.

Seguidament es descriuen les diferents etapes de que consta la tècnica:

- Introducció de mostra

Primerament cal introduir la mostra a l'interior del plasma. El mètode més emprat és el de nebulització, on part de la mostra líquida és transformada en un aerosol i conduïda a l'interior del plasma per un flux de gas. En aquest cas totes les mostres a mesurar han d'estar generalment en solució aquosa, implicant un procés de digestió previ de les mostres sòlides. Aquest procés de nebulització pot portar-se a terme després d'etapes de separació o de pretractament de les mostres.

- Plasma acoblat inductivament (ICP)

Podríem definir un plasma com un gas neutre, parcialment ionitzat. En el cas del plasma acoblat inductivament el gas emprat és l'argó a pressió atmosfèrica i l'energia que el manté en funcionament és transferida inductivament mitjançant una bobina per on circula radiofreqüència. L'argó és conduït mitjançant una torxa de quars.

Normalment es treballa amb radiofreqüències de 27 o 40 MHz i amb unes potències entre 1 i 2 kW. Les temperatures que s'aconsegueixen a l'interior del plasma en aquestes condicions, son de l'ordre dels 8000 K, i depenen de la zona.

L'aerosol de mostra és introduït per la part central del plasma mitjançant un injector. Degut a les altes temperatures del plasma, la mostra es vaporitza i ionitza parcialment, generant part d'ions positius de la majoria dels elements presents a la mostra.

- Interfície

És un dels punts més crítics de l'equip ja que ens ha de permetre passar part dels ions positius obtinguts a la zona del plasma fins a l'analitzador de masses. Això implica un pas de pressió atmosfèrica (760 torr) i 8000 K fins a 10^{-5} torr i temperatura ambient.

Aquest pas es fa en dues etapes. En la primera, un con metàl·lic (normalment de Ni, Pt o Cu) amb un petit orifici central, mostreja la part central del plasma.

Aquest con s'anomena 'sampler' i dona pas a una zona intermèdia amb una pressió de l'ordre d'1 torr. Posteriorment, un segon con, anomenat 'skimer', torna a mostrejar la part central del 'jet' d'expansió dels gasos que han passat pel sampler, donant pas a la zona d'alt buit amb una pressió de l'ordre de 10^{-5} torr.

- Òptica iònica i discriminador de masses

Un cop els ions han entrat a la zona d'alt buit, aquests són focalitzats emprant una sèrie de lents iòniques que poden ser més o menys complexes. En aquesta zona de l'instrument hi ha també algun sistema per aturar els fotons, degut a que el detector que emprarem finalment pels ions, també és sensible als fotons. Normalment és un petit disc metàl·lic posat en el centre de la trajectòria dels fotons. Els ions són desviats per l'òptica iònica, mentre que els fotons impacten contra el disc.

El feix d'ions passa finalment a l'analitzador de masses. En aquesta zona els ions són separats en funció de la seva relació massa/càrrega. Aquesta separació es pot portar a terme mitjançant un filtre de quadrupol, amb tècniques de temps de vol (TOF-ICP-MS) o amb una gran resolució, mitjançant sectors magnètics (HR ICP-MS).

Els aparells d'ICP-MS més estesos empen el sistema de quadrupol. Aquest sistema proporciona una resolució propera a 1 amu en tot el rang de masses. Aquesta resolució no és suficient per distingir isòtops amb masses molt similars, donant lloc a possibles interferències isobàriques i altres degudes a combinacions poliatòmiques.

- Detector

La detecció es porta a terme normalment emprant un multiplicador d'electrons. Aquest tipus de detector proporciona una gran sensibilitat ja que permet detectar els ions individualment quan treballa en mode de compte de polsos, mentre que pot arribar a mesurar intensitats molt altes en el mode analògic i proporcionar un rang dinàmic de més de 5 ordres de magnitud.

La tècnica proporciona uns límits de detecció molt baixos per a la majoria d'elements de la taula periòdica, sobretot pels metalls pesants i terres rares.

Un desavantatge inherent a la tècnica és la formació d'espècies poliatòmiques i d'ions amb doble càrrega. Els isòtops d'argó, oxigen, nitrogen i hidrogen es poden combinar amb ells mateixos o bé amb altres elements presents a les mostres, produint interferències poliatòmiques. En el cas dels ions amb doble càrrega, part de l'analit es perd en forma d'ió amb doble càrrega i interfereix a masses inferiors. Aquest tipus d'interferències son molt dependents de la matriu de la mostra i la seva correcció és complicada (Serveis Científicotècnics UB, 1998 [on line]).

Espectròmetre d'ICP-Masses amb discriminador de masses de quadrupol, Pelkin- Elmer model Elan- 6000.

Límits de detecció en solució d'atac: Zn: 10 ppb ($\mu\text{gr/l}$), Cu: 0,5 ppb, Ni: 2 ppb, Pb: 0,5 ppb, Cd: 0,5 ppb, Mn: 0,5 ppb, Hg: 5 ppb.

Es van introduir tubs de blanc cada 10 mostres.

La manipulació dels tubs i processament analític es va dur a terme per personal de la unitat ja que tot l'equip d'ICP-MS i accessoris estan instal·lats a l'interior d'una cambra neta, termostatitzada a 22° C, amb sobrepressió per evitar l'entrada de contaminants. Accés restringit amb control del personal de la unitat i indumentària adient. Aire d'entrada controlat per dos impulsors FUU-340 de la casa Telstar, amb filtres absoluts.

Un cop obtinguts els resultats de totes les mostres es va procedir a restar els blancs. Quan la concentració de metall va resultar inferior al límit de detecció es va optar per no incloure el resultat en els càlculs i considerar-ho com a valor desaparegut, tenint en compte el fet d'assenyalar en cada grup d'estudi el nombre de resultats inclosos en els càlculs.

3.c.2 Determinació de mercuri a l'orina per espectrometria d'absorció atòmica

La determinació de mercuri per a l'estudi d'exposició laboral es va dur a terme al laboratori del CSCST de Barcelona.

El protocol de treball d'aquest laboratori indica que la determinació del mercuri en orina es realitza mitjançant la tècnica d'espectrometria d'absorció atòmica, seguint el següent procediment. Les mostres d'orina s'ataquen amb nítric concentrat a temperatura ambient, després es dilueixen i un cop eliminat l'excés d'oxidant es redueix el mercuri a l'estat elemental amb clorur estannós. El vapor de mercuri produït es mesura mitjançant l'espectrofotòmetre d'absorció atòmica sense flama (vapor fred a 253,7 nm).

Marge de treball: 0,004-0,2 µg Hg.

Precisió: CV: 100%

Exactitud: Recuperació: 90-98 %.

3.c.3 La determinació de MT a l'orina

Amb les alíquotes emmagatzemades a -80° C es va procedir a la determinació de MT. Per això es va emprar un mètode de radioinmunoassaig (RIA).

El RIA es basa en la competència entre un antígen radioactiu i la seva còpia no marcada per a unir-se a una quantitat determinada d'anticòs (Ac) específic.

La determinació de MT per RIA suposa la realització de tècniques preliminars com són l'obtenció d'anticòsos específics per a la MT i el marcatge de la proteïna amb ¹²⁵I.

3.c.3.1 Marcatge de la MT amb ^{125}I

Es va emprar la tècnica de Bolton i Hunter (1973) descrita posteriorment per Bolton (1977). Es va fer servir reactiu de Bolton i Hunter per iodació de proteïnes en una solució de benzè.

Protocol

- 1) Evaporació del benzè amb un corrent de N_2 sec, sota campana extractora.
- 2) Col·locació en gel i addició de 5 μg de MT en 10 μl de tampó borat 0,1 M; pH = 9. Deixar progressar la reacció durant una hora a 0° C agitant cada 10 minuts.
- 3) Afegir 0,2 ml de glicina 0,4 M i deixar reaccionar durant 5 minuts en gel.
- 4) Afegir 0,5 ml de tampó Tris-gelatina 50 mM; pH=8.
- 5) Separació del complex ^{125}I -Metal·lotioneïna per filtració en columna de Sephadex G-25 (20 x 0,6 cm) equilibrada i eluïda amb tampó Tris gelatina. La velocitat de progressió de l'elució va ser de 25 ml/cm² h.
- 6) Es van recollir fraccions de 0,5 ml. Es va mesurar la radioactivitat de les fraccions i es varen reunir les fraccions de ^{125}I -MT. Es van emmagatzemar congelades a -20° C i es va valorar el rendiment del procés, així com l'activitat específica de la MT marcada.

Tampó Tris-gelatina

Tris-HCl 50 mM, 0,1% gelatina (Merck), 0,1% azida sòdica (Merck), pH = 8

Tris (Hidroximetil) Aminometano (Panreac)

Per ajustar pH es va emprar HCl (Panreac)

Tampó borat

Tetraborat de sodi(Merck) 0,1 M, pH = 9

El pH es va corregir amb àcid bòric (Merck) 0,1 M.

Reactiu de Bolton i Hunter

N-succinimidyl 3-4-hidroxi, 5-(¹²⁵I) iodophenylpropionat: NSHPP per iodació de proteïnes, 500 µCi, 2000 Ci /mmol (Amersham IM 5861).

Cromatografia

Sephadex G-25 (Pharmacia, Suècia). La columna (25 x 0,6 cm) es va equilibrar amb tampó Tris-gelatina durant una hora.

Glicina

(Sigma Chemicals Co, USA) 0,2 M en tampó borat 0,1 M, pH = 9.

Polietilenglicol-6000

PEG-6000 (807491, Merck)

3.c.3.2 Tècnica del RIA per a la MT

Per dur a terme una tècnica de RIA cal disposar d'un antigen fred, un antigen marcat i un anticòs específic per a l'antigen que es vulgui quantificar. En aquest treball es van utilitzar els següents tipus d'antigen i d'anticòs.

Antigen

MT comercial de fetge de conill. Per a la realització de la tècnica es va fer servir de forma rutinària tampó Tris-gelatina, pH = 7,4. El traçador utilitzat va ésser ¹²⁵I-MT, obtinguda segons el protocol descrit a l'apartat 3.c.3.1.

Antisèrum

Es va utilitzar antisèrum de conill obtingut segons es descriu en l'apartat d'immunització. Per desenvolupar el RIA en primer lloc va caler determinar la dilució

òptima de treball d'antisèrum. L'òptima dilució d'antisèrum (títol) és la que lliga del 30 al 50 % del traçador (Garvey *et al.*, 1982).

Protocol general del RIA

Es van seguir les pautes generals descrites a la literatura (Roabard *et al.*, 1976; Mehra i Bremmer, 1983; Leibbrandt *et al.*, 1991; Folch *et al.*, 1998).

Tot el procés es va dur a terme a una temperatura de 4° C, per no alterar les propietats immunològiques dels anticossos (Vander i Garvey, 1979). Es va fer per duplicat i amb un volum total de 0,4 ml/tub.

- 1) 0,1 ml de tampó Tris-HCl 50 mM, Gelatina 0,1%, azida sòdica 0,1%, pH 8
- 2) 0,1 ml MT estàndard/ mostra
- 3) 0,1 ml antisèrum de conill anti-MT en tampó Tris-gelatina dilució 1:500.
- 4) 0,1 ml de ¹²⁵I-MT (10.000 cpm) en tampó Tris-gelatina.
- 5) Agitació amb vòrtex, 18 hores a 4° C.
- 6) 0,1 ml de segon anticòs en tampó Tris-gelatina (1/100).
- 7) Agitació amb vòrtex, 2 hores a 4° C.
- 8) Addició de 0,1 ml de PEG-6000 al 10% en tampó Tris-gelatina.
- 9) Incubació durant 15 minuts a 4° C.
- 10) Centrifugació a 3500 rpm durant 30 minuts a 4° C.
- 11) Rebuig del sobrenedant.
- 12) Comptatge de la radioactivitat del precipitat mitjançant gammacàmera.

Per a cada testatge es van determinar els punts de la recta estàndard (5, 8, 14, 23, 39, 65, 108, 180, 300, 500 ng MT/ ml)

Per evitar que el soroll de fons pogués interferir en la determinació de MT es van preparar tubs "blancs de reacció" per valorar la resposta inespecífica (B i N) i tubs per determinar la reactivitat màxima en absència de MT freda (B₀):

- 1) 0,3 ml de tampó Tris-gelatina + 0,1 ml de MT marcada.(B).

2) 0,2 ml de tampó Tris-gelatina + 0,1 ml de sèrum preimmune + 0,1 ml de MT marcada.(N)

3) 0,2 ml de tampó Tris-gelatina + 0,1 ml de sèrum immune + 0,1 ml MT marcada (B₀).

Els resultats es van representar mitjançant una corba de desplaçament en la qual l'eix de les abscisses representava el logaritme de la concentració de MT i l'eix d'ordenades representava el logaritme del quocient B/B₀ (Fig. 11). La Fig. 12 mostra la mateixa corba lineartitzada per transformació logarítmica de les dades.

Per a cada testatge es van calcular els paràmetres de la recta patró: punt de tall en l'origen, pendent de la recta i coeficient de regressió r. Seguidament es van calcular, per interpolació, les concentracions de MT de les mostres sempre i quan $r > 0,95$.

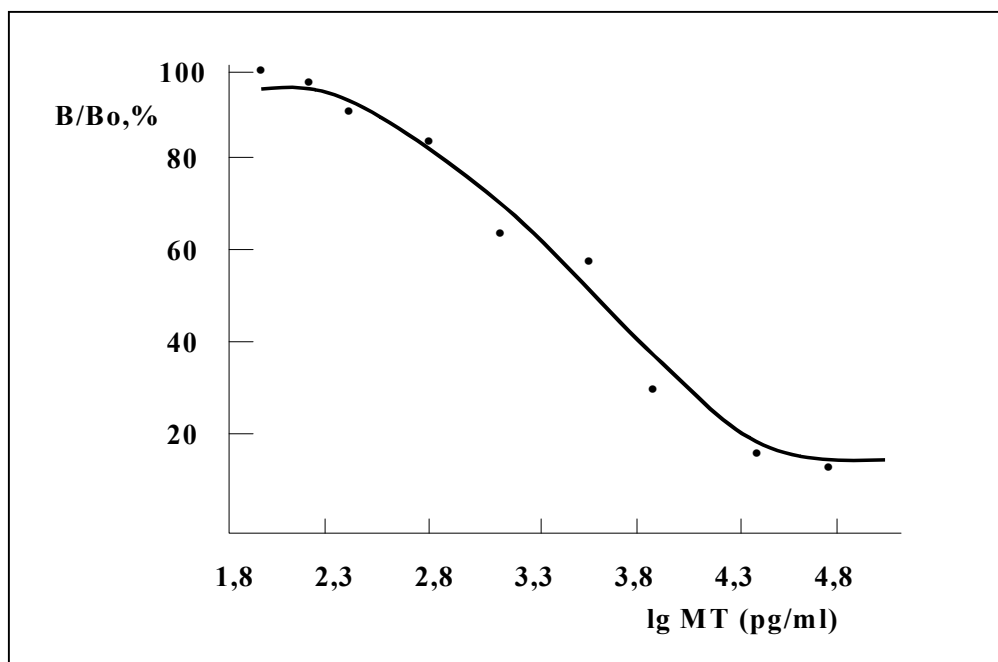
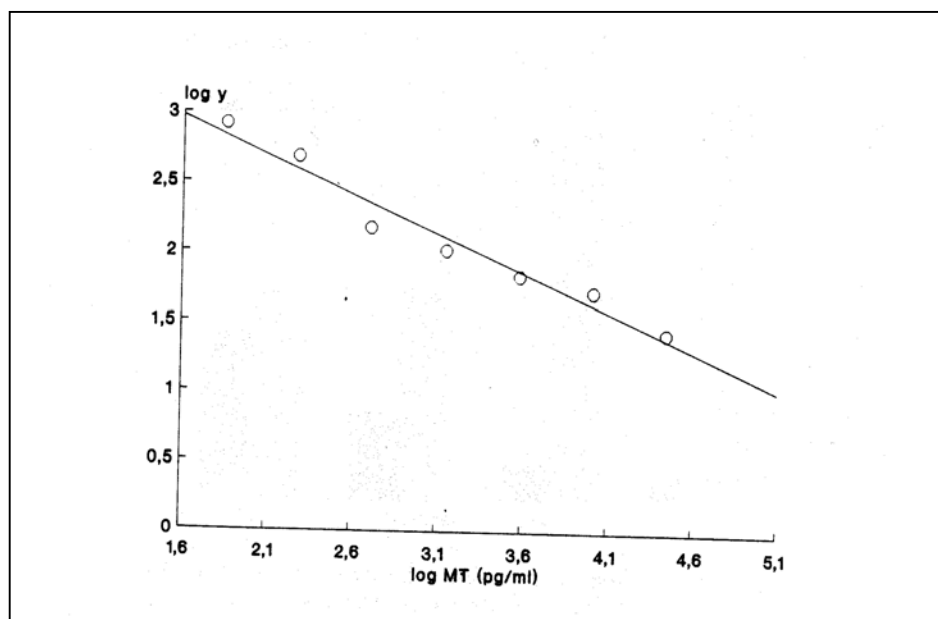


Fig. 11 Representació gràfica semilogàrmica de la corba de desplaçament de la MT



$$Y = (X-B)/(B_0 - B) \times 100$$

$$\log Y = \log [(Y \times 100) / (100 - Y)]$$

Fig. 12 Corba de desplaçament de la MT, linealitzada per transformació logarítmica
(log Y = 2,9 - 0,53 [log MT]; r = 0,98)

3.c.3.2.1 Caracterització del RIA de MT

Sensibilitat i límits de detecció del RIA

Es va determinar el valor de la sensibilitat com la concentració de MT que es corresponia amb un 50% del quocient B/B₀ de la recta de calibratge.

Es va considerar el límit de detecció de l'assaig com el valor interpolat que corresponia al B₀ menys dues vegades la seva desviació estàndard (B₀ - 2DS).

Reproduïbilitat i especificitat del RIA

Es va valorar la reproduïbilitat del RIA calculant el coeficient de variació (CV) intraassaig, mitjançant el testatge de 3 mostres de MT a diferents concentracions 20 vegades.

Per a la reproduïbilitat interassaig es varen testar durant 10 dies consecutius per triplicat. Es va calcular el CV com $CV = DS/\bar{x} \times 100$

A la *Taula 16* s'hi mostren els CV intra i inter assaig en 3 punts diferents de la corba i en una mostra de fetge fetal. En tots els casos s'observa un major CV per a les dades intraassaig. La major variació a l'interassaig es va obtenir quan es va mesurar la concentració de MT al fetge fetal.

ng MT /ml	INTRAASSAIG (CV) %	INTERASSAIG (CV) %
75	3,6	8,7
5,8	4,5	5,6
0,52	7	13
Fetge fetal	8,2	11,4

Taula 16. Reproduïbilitat del mètode del RIA.

L'especificitat es va valorar testant la resposta del mètode enfront de dilucions seriades de MT en tampó Tris-gelatina i enfront de dilucions d'albumina i Ig G bovina.

Només la MT va desplaçar al traçador, i no es va apreciar efecte matriu sobre el desplaçament del traçador per la MT freda.

Es va calcular l'efecte de la composició de les mostres de sèrum, orina i hemolitzat sobre el desplaçament del traçador radioactiu. Es prepararen varies corbes de MT standard a les quals s'hi va afegir 50 µl de sèrum humà, orina i hemolitzat d'hematies humans a diferents dilucions en tampó Tris-gelatina. Es va determinar la concentració de MT pel mètode RIA, acabat de descriure.

3.c.4 Determinació de la creatinina a l'orina

La determinació de la creatinina a l'orina es va fer mitjançant el mètode colorimètric de Jaffé.

- Preparació del reactiu mitjançant solució d'àcid pícric i NaOH al 50%.
- Dilució de les mostres d'orina a 1/50.
- Determinació per espectrofotòmetre a 490 nm.

Creatinina: Es va emprar un "kit" comercial per creatinina de la casa Boehringer Mannheim.

Control de qualitat Precinorm[®] U de la marca Boehringer Manheim.

Autoanalitzador: COBAS- MIRA (Roche)

3.d Les anàlisis a les mostres de sèrum

3.d.1 Anàlisis bioquímiques

Per a la determinació dels enzims aspartat aminotransferasa (EC 2.6.1.1), alanina aminotransferasa (EC 2.6.1.2.) i gamma-glutamilttransferasa (EC 2.3.2.2) es varen aprofitar les determinacions fetes al laboratori del CSCST de Tarragona.

Aquest laboratori segueix controls de qualitat amb avaluació de l'exactitud intra i extralaboratori i avaluació de la precisió.

Control de l'exactitud intralaboratori: Es realitza amb liofilitzats a dos nivells: normal i patològic de valors coneguts. Aquests "controls" s'afegeixen al treball de rutina en posicions aleatòries cada 10 mostres de sèrums de treballadors. El valor puntual obtingut s'ha de trobar compres entre dues desviacions estàndard del valor mig de l'analit especificat pel fabricant.

Control de l'exactitud interlaboratori: El laboratori del CSCST de TGNA està adscrit al programa de control de la qualitat dels laboratoris clínics (PCQLC), promogut

per la Generalitat de Catalunya, i envia quinzenalment les dades dels paràmetres sotmesos a control al centre avaluador.

Control de la precisió: S'utilitzen els mateixos "controls" que per al control de l'exactitud.

La precisió es valora com el coeficient de variació (CV) dels valors obtinguts pel control. El CV es defineix de la següent manera: $CV = DS/\bar{x} \times 100$.

Diàriament es reconstitueix un vial del liofilitzat problema i es col·loca entre les mostres a analitzar. Cada dia s'avalua gràficament mitjançant un diagrama de Levi Jennings. Mensualment s'avalua el coeficient de variació de cada paràmetre.

GOT (o AST) : Uni-Kit Roche. Mètode UV cinètic. Valors de referència en varons a 37° C: 11 – 41 UI /l. λ espectrofotometre= 340 nm. Limit de linealitat sistema Cobas = 450 U /l.

GPT (o ALT) : Unimate 3 Roche. Mètode UV cinètic. Valors de referència en varons a 37° C: 9 – 43 UI /l. Límit de linealitat: 330 UI /l.

Control de Qualitat : Roche Control Serum N (human). Roche Control Serum P (human).

GGT : Reactiu casa QCA. . $\lambda = 405$ nm. Valors de referència en varons a 37° C: 11- 50 UI/l.

Control de Qualitat: Seriscan normal i Seriscan anormal. Casa QCA.

3.d.2 Determinació de MT al sèrum

Es va seguir la mateixa tècnica que per a l'orina, descrita en l'apartat 3.c.2.3., amb l'única diferència que es va duplicar el volum de la mostra, assolint un volum total de 0,5 ml / tub, amb la següent composició: 0,2 ml de sèrum problema + 0,1 ml de TTG + 0,1 ml antisèrum de conill anti-MT + 0,1 ml de ¹²⁵I-MT.

3.e Mètodes estadístics

Les dades poblacionals es varen emmagatzemar en el programa de gestió de dades D-Base IV.

Els càlculs matemàtics es varen realitzar amb un ordinador PC Pentium II mitjançant el programa Excel 97.

El tractament estadístic de les dades es va dur a terme amb un ordinador PC Pentium III mitjançant el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) per a Windows versió 9.0,

Les tècniques estadístiques emprades per a l'anàlisi de les dades han estat les següents:

1) Comprovació de la normalitat en la distribució de les variables estudiades, mitjançant la prova de Kolmogorov-Smirnov.

2) Transformació logarítmica decimal de les variables per assolir una distribució normal.

3) Prova de l'anàlisi de la variança per comparar les mitjanes del logaritme de la concentració de MT, Ni, Pb, Zn i Mn a l'orina entre els diferents grups de treballadors i grups controls. Quan l'anàlisi de la variança ha detectat globalment diferències estadísticament significatives s'han fet comparacions a priori mitjançant la prova de t d'Student-Fisher.

4) Prova de Kruskal-Wallis per comparar les mitjanes del logaritme de la concentració de MT al sèrum i del logaritme de la concentració de Cd, Cu i Cr a l'orina entre els diferents grups de treballadors i grups control. S'ha emprat la prova de la U de Mann-Whitney per efectuar comparacions entre parelles de grups estudiats quan la prova de Kruskal-Wallis ha detectat diferències estadísticament significatives de forma global.

5) En les comparacions múltiples mitjançant t d'Student i U de Mann Whitney s'ha corregit el nivell de significació per la tècnica de Bonferroni.

6) Prova de l'anàlisi de la variança per comparar les mitjanes del logaritme de la concentració de MT al sèrum i del logaritme de la concentració de Ni, Cd, Pb, Zn, Cu, Cr, Mn, Hg i MT a l'orina entre els dies de la setmana de recollida de la mostra.

7) Per estimar l'efecte net de l'ocupació sobre els nivells de MT a l'orina s'ha utilitzat el model de regressió lineal múltiple. Aquesta tècnica permet estimar l'efecte de pertànyer a un grup determinat de població sobre la variable d'estudi (MT) i elimina la confusió d'altres variables. En aquest estudi s'han dissenyat diversos models de regressió múltiple seguint el criteri de comparar un grup de treballadors exposats a metalls pesants en el seu lloc de treball amb un grup control, integrat per persones de la mateixa zona geogràfica i característiques similars, però sense exposició a metalls. També s'ha fet servir la regressió lineal múltiple per veure l'efecte de cada metall en la concentració de MT a l'orina en cada grup estudiat.

8) Per a cada tècnica estadística s'ha verificat el compliment de les condicions d'aplicació.

9) El nivell de risc alfa acceptat per a tots els contrastos d'hipòtesis ha estat del 0,05%

4. RESULTATS

4.a Característiques dels grups d'estudi

4.a.1 Grup controls Tarragonès

El grup de persones que constitueixen el grup controls Tarragonès presenten les característiques que es descriuen a la *Taula 17*.

CONTROLS TARRAGONÈS (N = 102)	MITJANA	SD	MÀXIM	MÍNIM
EDAT	37,84	9,14	61	22
MESOS OCUPACIÓ	133,22	101,43	516	1
TABAC (ANYS/PAQUET)	6,57	11,88	64	0
ALCOHOL (GR/DIA)	14,42	19,80	120	0
IMC	26,13	2,84	33,97	21,22

Taula 17. Característiques del grup controls Tarragonès

4.a.2. Treballadors exposats a fums de soldadura

Les característiques del grup de soldadors que fan referència a l'edat, el temps d'ocupació, consum de tabac i d'alcohol i índex de massa corporal s'indiquen a la *Taula 18*.

SOLDADORS (N = 55)	MITJANA	SD	MÀXIM	MÍNIM
EDAT(anys)	43,65	5,86	57	35
MESOS OCUPACIÓ	261,51	66,37	360	23
TABAC (ANYS/PAQUET)	8,27	12,88	58	0
ALCOHOL (GR/DIA)	22,13	17,71	58	0
IMC	27,42	2,71	32,01	22,07

Taula 18. Característiques del grup de soldadors

4.a.3 Grup controls Ebre

Les característiques del grup controls Ebre que fan referència a l'edat, temps d'ocupació en el treball actual, consum de tabac i d'alcohol i índex de massa corporal s'especifiquen a la *Taula 19*.

CONTROLS EBRE (N = 50)	MITJANA	SD	MÀXIM	MÍNIM
EDAT	38,06	9,51	63	27
MESOS OCUPACIÓ	136,80	111,53	552	12
TABAC (ANYS/PAQUET)	4,14	10,60	62	0
ALCOHOL (GR/DIA)	12,42	17,97	78	0
IMC	26,93	2,78	32,69	20,88

Taula 19. Característiques del grup controls Ebre

4.a.4 Treballadors de la indústria de colorants

Tot seguit es descriuen els resultats que caracteritzen el grup de treballadors de la indústria de colorants per a ceràmica pel que fa a edat, temps d'exposició al risc, hàbits tòxics i superfície corporal. *Taula 20*.

COLORANTS (N= 75)	MITJANA	SD	MÀXIM	MÍNIM
EDAT	38,16	11,32	63	19
MESOS OCUPACIÓ	140,12	153,24	744	0
TABAC (ANYS/PAQUET)	9,69	13,64	60	0
ALCOHOL (GR/DIA)	19,60	19,60	80	0
IMC	26,04	3,22	33,67	19,02

Taula 20. Característiques del grup de treballadors de la indústria de colorants

4.a.5 Treballadors exposats a vapors de mercuri

Els resultats de mesurar les característiques de l'edat, el temps d'exposició, els hàbits tòxics i l'índex de massa corporal dels treballadors de les cel·les d'electròlisi ha estat el que s'indica a la *Taula 21*.

MERCURI (N = 40)	MITJANA	SD	MÀXIM	MÍNIM
EDAT	36,25	7,55	51	22
MESOS OCUPACIÓ	82,52	81,78	276	6
TABAC (ANYS/PAQUET)	8,61	11,80	47	0
ALCOHOL (GR/DIA)	25,39	29,04	100	0
IMC	25,81	3,18	32,31	19,45

Taula 21. Característiques del grup de treballadors exposats a vapors de mercuri

4.b Estudi de la concentració de metalls i de MT a l'orina segons el dia de la setmana de recollida de la mostra

Mitjançant un test d'anàlisi de la variància (Anova) s'ha demostrat que en les mostres analitzades per a aquest estudi no hi ha cap diferència significativa en el dia de la setmana de recollida de la mostra amb els següents resultats (*Taula 22*) (*Fig. 13*).

METALL	F	P
Log [Pb] orina	0,51	0,72
Log [Mn] orina	0,48	0,75
Log [Ni] orina	0,95	0,43
Log [Zn] orina	1,13	0,34
Log [MT] orina	2,12	0,08
Log [MT] sèrum	0,56	0,69

Taula 22. Nivell de significació de la comparació de mitjanes segons el dia de recollida de la mostra

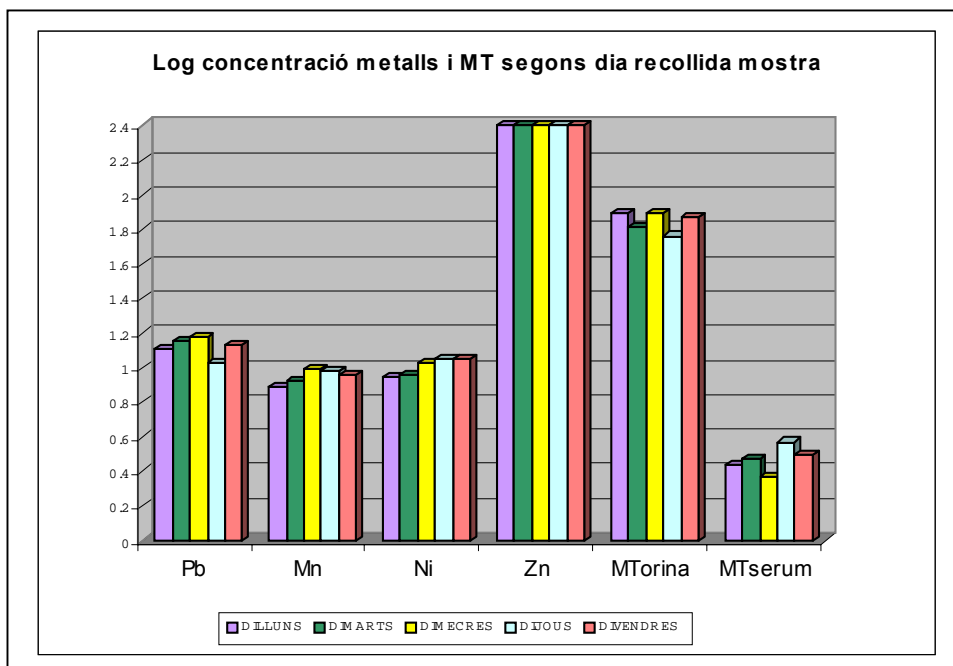


Fig. 13. Mitjanes en la concentració dels metalls a l'orina segona el dia de recollida de la mostra

Mitjançant una prova de Kruskal-Wallis s'ha fet la comprovació en els analits que presenten una distribució no normal i s'han obtingut aquests valors (Taula 23), que indiquen que en les mostres analitzades no hi ha cap diferència significativa en el dia de la setmana de recollida de la mostra (Fig. 14).

METALL	χ^2	P
Log [Cd] orina	1,70	0,79
Log [Cr] orina	0,93	0,92
Log [Cu] orina	2,20	0,70

Taula23. Nivell de significació de la comparació de mitjanes segons el dia de recollida de la mostra

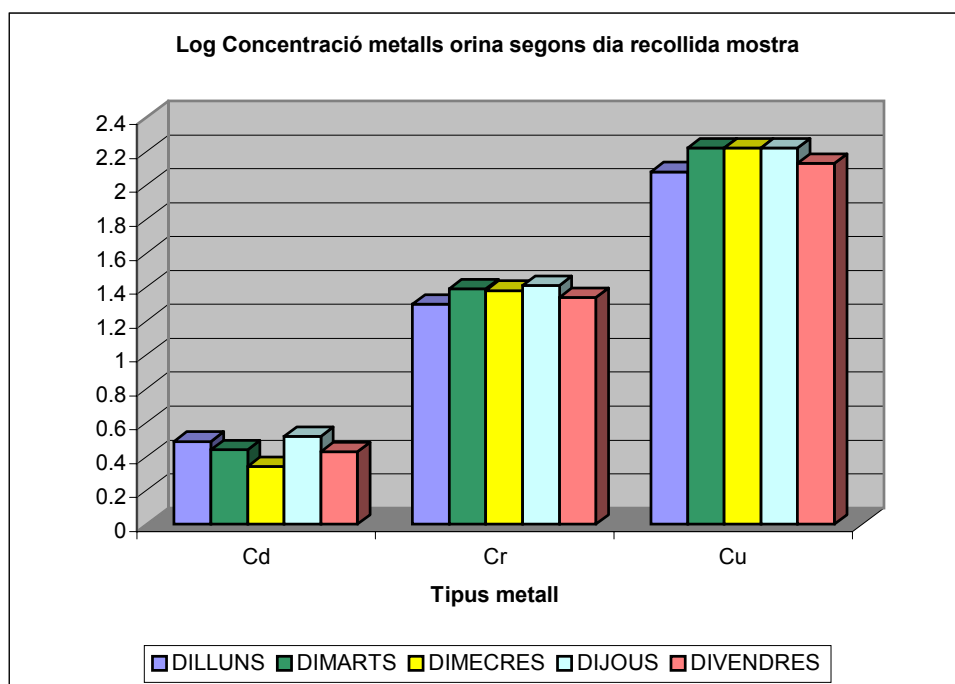


Fig. 14. Mitjanes en la concentració dels metalls a l'orina segona el dia de recollida de la mostra.

4.c Concentració de metalls en les mostres d'orina

4.c.1 Estudi de la concentració de Pb

POBLACIÓ	N	MITJANA (µg/g Creatinina)	SD	I C 95% PER A LA MITJANA	
				LÍMIT INF.	LÍMIT SUP.
CONTROLS TARRAGONÈS	88	18,48	29,41	12,25	24,72
SOLDADORS	46	18,75	19,55	12,95	24,56
CONTROLS EBRE	33	31,96	108,62	6,55	70,47
COLORANTS	74	43,71	51,58	31,76	55,66
MERCURI	38	15,96	14,36	11,25	20,68
TOTAL	279	26,47	50,44	20,52	32,41

Taula 24. Mitjana de la concentració de Pb a l'orina corregida per la creatinina en els grups de treballadors exposats i en els grups control (µg Pb/ gr creatinina)

La comprovació de la normalitat en la distribució de la concentració de Pb a l'orina mitjançant la prova de Kolmogorov-Smirnov indica que es tracta d'una variable de distribució no normal $Z = 5,03$ ($P < 0,0005$).

S'ha realitzat una transformació logarítmica decimal de tots els valors i s'ha comprovat la normalització de la variable d'estudi $Z = 1,00$ ($P = 0,27$).

L'anàlisi de la variància indica que l'ocupació està relacionada amb la concentració de Pb a l'orina: el logaritme de les mitjanes de Pb corregit per la creatinina dels soldadors, treballadors de la indústria de colorants ceràmics, treballadors exposats a vapors de mercuri, grup controls del Tarragonès i grup controls de l'Ebre difereixen en conjunt $F_{(4, 274)} = 11,63$ ($P < 0,0005$).

Les comparacions múltiples a priori utilitzant les variàncies de cada grup i aplicant la solució de la prova *t d'Student-Fisher* indiquen:

- No es detecten diferències estadísticament significatives en la mitjana de concentració de Pb a l'orina entre el grup de soldadors i el grup controls Tarragonès (Fig. 15).

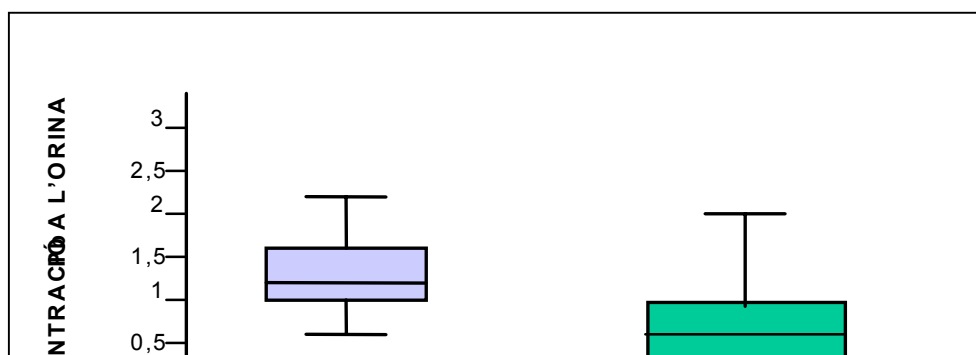


Fig. 15 Comparança de la concentració de Pb a l'orina entre soldadors i controls Tarragonès

- S'observa una major concentració de Pb a l'orina en el grup de treballadors de colorants respecte al seu grup control, estadísticament significativa $t= 4,06$ ($P < 0,0005$) (IC 95%: 0,25 – 0,75) (Fig. 16).

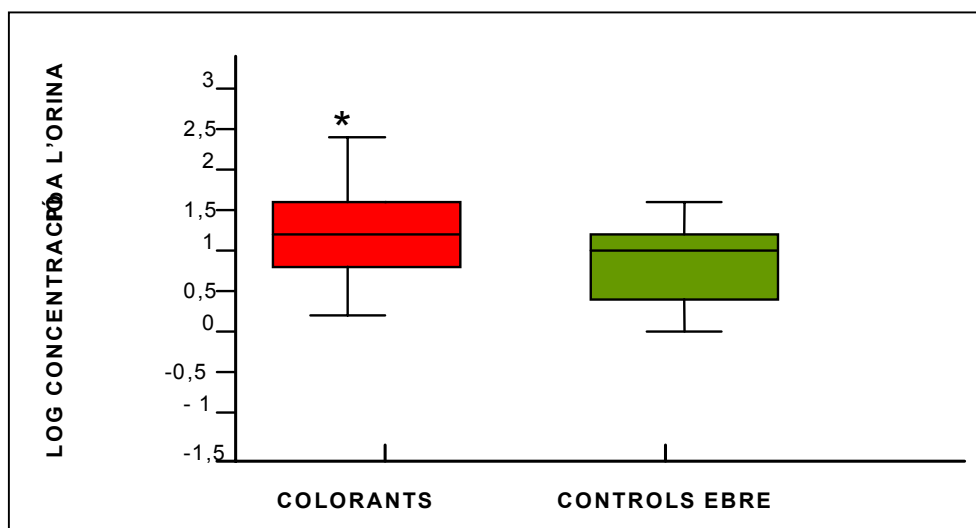


Fig. 16 Comparació de la concentració de Pb a l'orina entre el grup colorants i el grup controls Ebre.
(* $P < 0,0005$)

- No s'observen diferències estadísticament significatives en la mitjana de concentració de Pb a l'orina entre el grup de treballadors exposats a vapors de mercuri i el grup controls Ebre (Fig. 17).

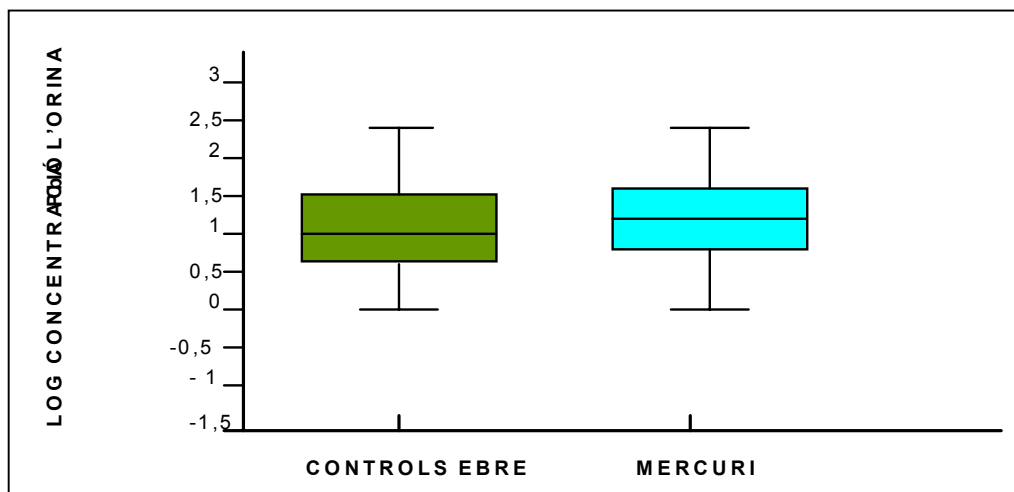


Fig. 17 Comparació de la concentració de Pb a l'orina entre el grup controls Ebre i el grup de treballadors exposats a vapors de mercuri.

- No es demostren diferències estadísticament significatives en la mitjana de concentració de Pb a l'orina entre el grup controls Tarragonès i el grup controls Ebre (Fig. 18).

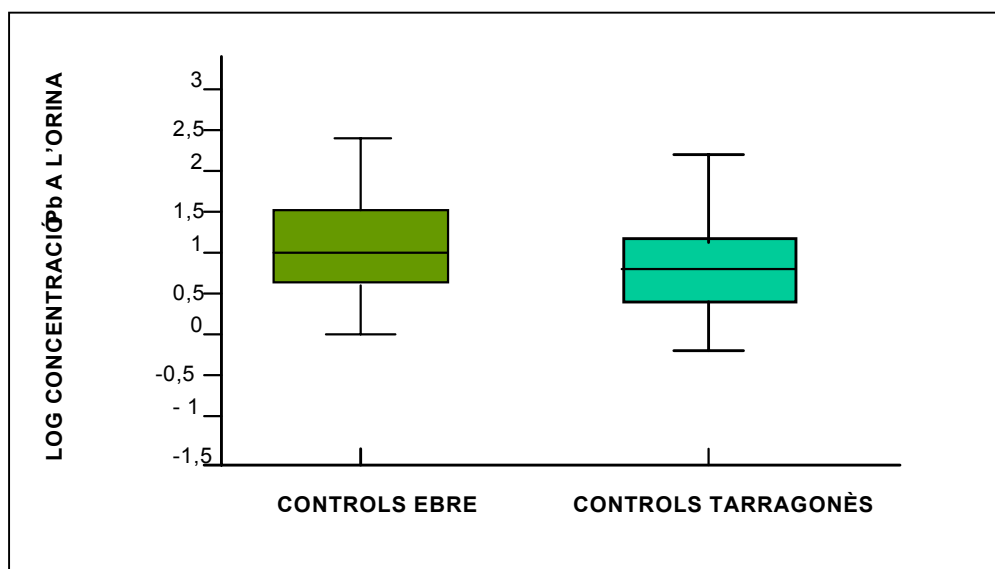


Fig. 18 Comparança de la concentració de Pb a l'orina entre els grups controls

4.c.2 Estudi de la concentració de Hg

Només s'ha pogut disposar dels resultats del Hg a l'orina del grup de treballadors exposats a vapors de Hg que treballen en cel·les d'electròlisi degut a les incidències exposades en el capítol de la discussió.

Els resultats obtinguts són els que es descriuen a la *Taula 25*.

	N	MITJANA	SD	MÍNIM	MÀXIM
Hg orina ($\mu\text{g/ g creatinina}$)	44	66,62	43,47	5,60	164,30

Taula 25 Valors descriptius de la concentració de Hg a l'orina en el grup de treballadors de cel·les d'electròlisi.

4.c.3 Estudi de la concentració de Cd

POBLACIÓ	N	MEDIANA ($\mu\text{g/ g creatinina}$)	DESVIACIÓ QUARTIL
CONTROLS TARRAGONÈS	55	4,56	2,49
SOLDADORS	50	0,82	0,49
CONTROLS EBRE	48	9,48	4,08
COLORANTS	49	6,05	4,91
TOTAL	202	3,77	3,69

Taula 26 Mediana i desviació quartil de la concentració de Cd a l'orina corregida per la creatinina en cada grup de treballadors exposats i en els grups controls. ($\mu\text{g Cd/ gr creatinina}$).

Encara que s'ha procedit a realitzar una transformació logarítmica de la variable no s'ha obtingut una distribució normal dels valors del Cd, per la qual cosa s'han emprat tests no paramètrics per efectuar comparacions entre els grups d'estudi.

Mitjançant la prova de Kruskal-Wallis s'ha trobat un valor $\chi^2_3 = 84,53$ ($P < 0,0005$). Els valors de log Cd corregit per l'excreció de creatinina a l'orina dels grups de soldadors, treballadors de colorants, controls Tarragonès i controls Ebre difereixen en conjunt.

Les comparacions entre parells de poblacions, emprant la prova U de Mann-Whitney, indiquen el següent:

- Es demostra una menor concentració de Cd a l'orina del grup de soldadors respecte al grup controls Tarragonès. ($P < 0,005$) (*Fig. 19*).

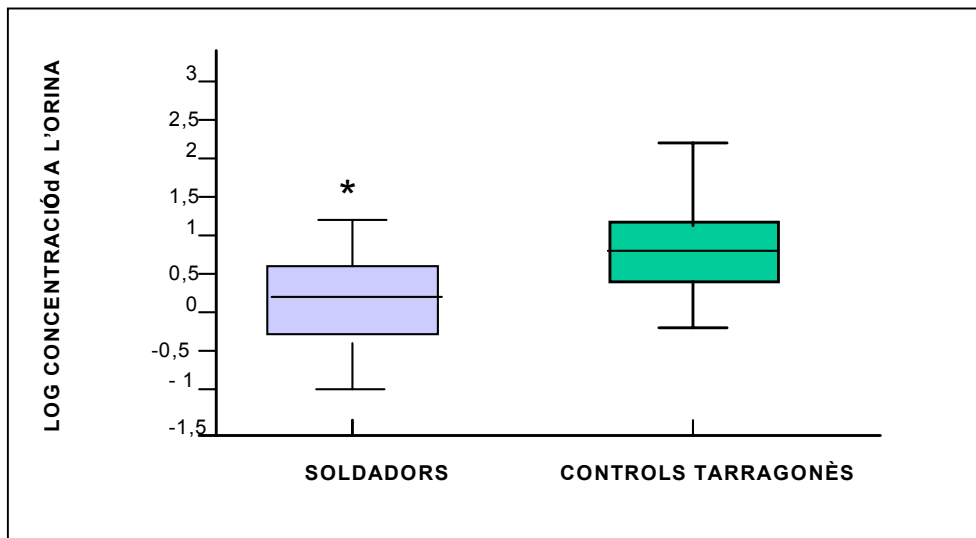


Fig. 19 Comparació de la concentració de Cd a l'orina entre el grup soldadors i el grup controls Tarragonès. (* $P < 0,005$)

- S'observa un augment estadísticament significatiu en la concentració de Cd a l'orina en el grup controls Ebre respecte al grup de colorants ($P = 0,03$) (Fig. 20).

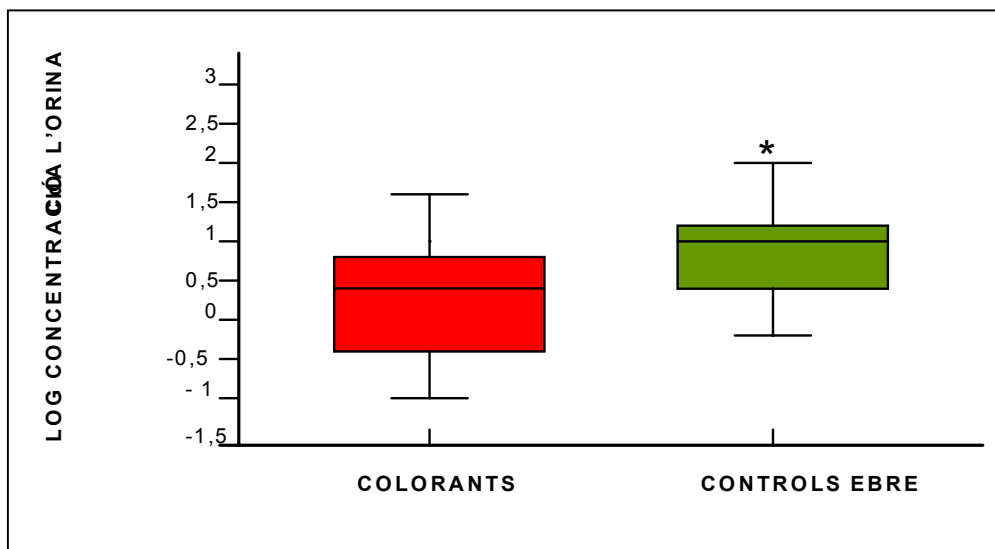


Fig. 20 Comparació de la concentració de Cd a l'orina entre el grup colorants i el grup controls Ebre. (* $P = 0,03$).

- Es demostra un augment estadísticament significatiu en la concentració de Cd a l'orina en el grup controls Ebre respecte al grup controls Tarragonès ($P < 0,005$) (Fig. 21).

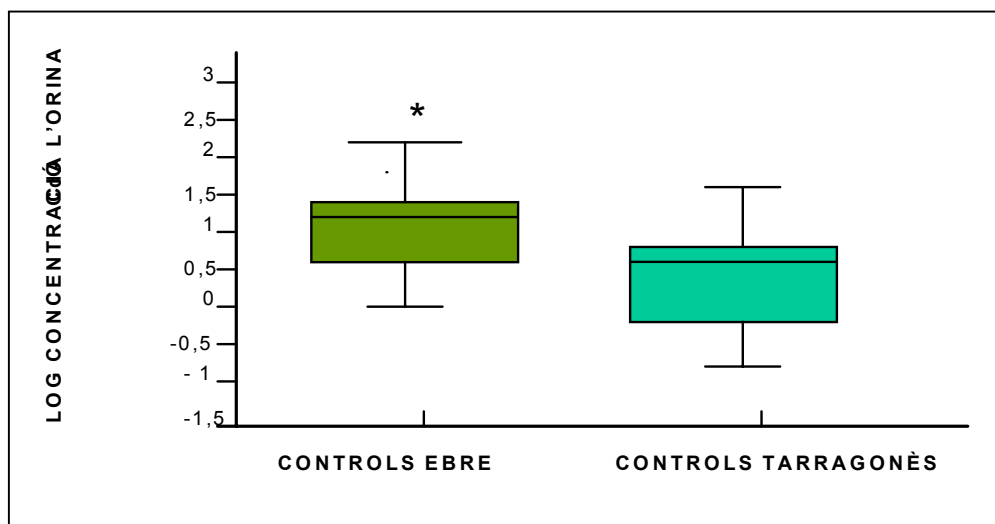


Fig. 21 Comparació de la concentració de Cd a l'orina entre el grup controls Ebre i el grup controls Tarragonès. (* $P < 0,005$)

4.c.4 Estudi de la concentració de Mn

POBLACIÓ	N	MITJANA ($\mu\text{g/g}$ creatinina)	SD	I C 95% PER A LA MITJANA	
				LÍMIT INF.	LÍMIT SUP.
CONTROLS TARRAGONÈS	98	13,51	15,77	10,35	16,67
SOLDADORS	55	18,51	33,59	9,43	27,59
CONTROLS EBRE	47	8,10	7,16	6,00	10,20
COLORANTS	70	25,65	45,65	14,76	36,53
MERCURI	45	8,00	8,46	5,49	10,51
TOTAL	315	15,46	28,04	12,36	18,56

Taula 27. Mitjana de la concentració de Mn a l'orina corregida per la creatinina en cada grup de treballadors exposats i en els grups controls ($\mu\text{g Mn/ gr creatinina}$)

La comprovació de la normalitat en la distribució de la concentració de Mn a l'orina mitjançant la prova de Kolmogorov-Smirnov indica que es tracta d'una variable de distribució no normal $Z = 5,16$ ($P < 0,0005$).

S'ha realitzat una transformació logarítmica decimal de tots els valors i s'ha comprovat la normalització de la variable d'estudi $Z = 0,93$ ($P = 0,35$).

L'anàlisi de la variància indica que l'ocupació està relacionada amb la concentració de Mn a l'orina: el logaritme de les mitjanes de Mn corregit per la creatinina dels soldadors, treballadors de colorants, treballadors exposats a vapors de mercuri, grup controls Tarragonès i grup controls Ebre difereixen en conjunt. $F_{(4, 310)} = 4,72$ ($P = 0,001$).

Les comparacions múltiples a priori utilitzant les variàncies de cada grup i aplicant la solució de la prova *t d'Student-Fisher* indiquen:

- No es detecten diferències estadísticament significatives en la mitjana de concentració de Mn a l'orina entre el grup de soldadors i el grup controls Tarragonès (Fig. 22).

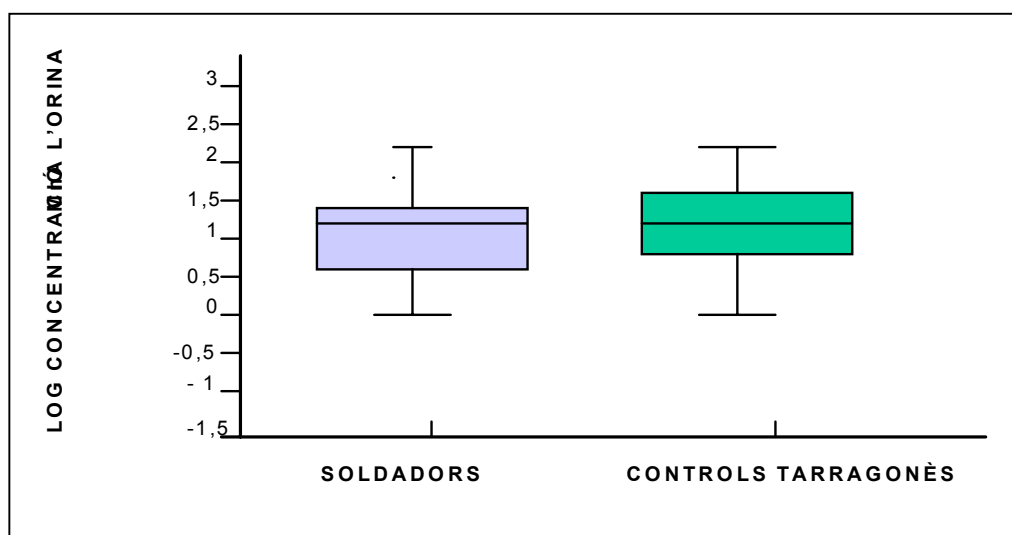


Fig. 22 Comparança de la concentració de Mn a l'orina entre el grup de soldadors i el grup controls Tarragonès.

- Es demostra una major concentració de Mn a l'orina en el grup de treballadors de la indústria de colorants respecte al seu grup control, estadísticament significativa. $t = 2,36$ ($P = 0,02$) (IC 95%: 0,034 – 0,40) (Fig. 23).

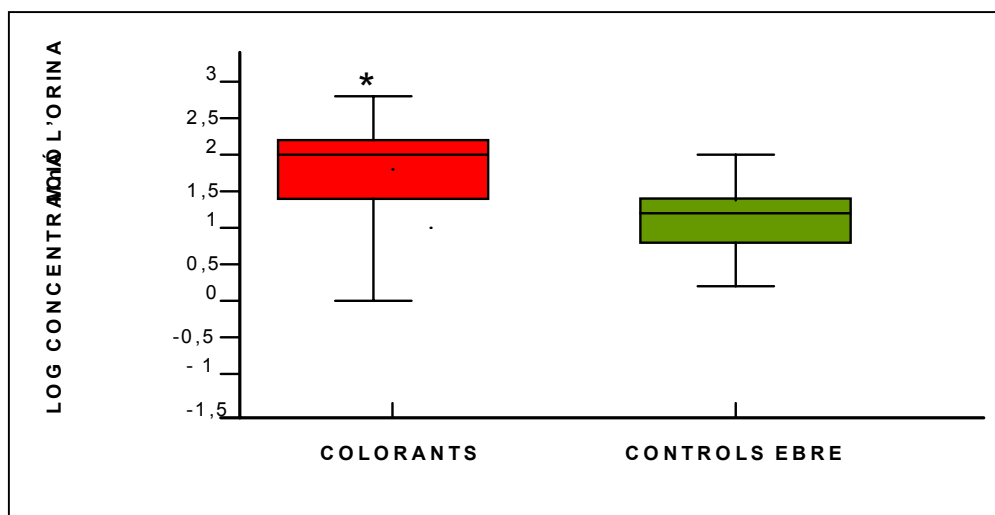


Fig. 23 Comparança de la concentració de Mn a l'orina entre el grup de colorants i grup controls Ebre.
(* $P = 0,02$).

- No s'observen diferències estadísticament significatives en la mitjana de concentració de Mn a l'orina entre el grup de treballadors exposats a mercuri i el grup controls Ebre (Fig. 24).

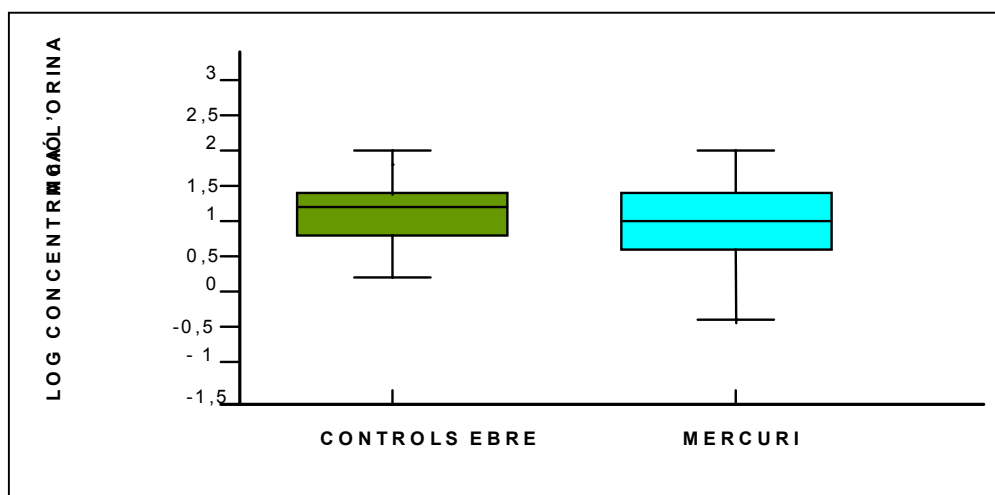


Fig. 24 Comparació de la concentració de Mn a l'orina entre el grup controls Ebre i el grup mercuri.

- Es detecta un augment estadísticament significatiu en la concentració de Mn a l'orina en el grup controls Tarragonès respecte al grup controls Ebre $t = 2,53$ ($P = 0,01$) (IC 95%: 0,31 -0,038) (Fig.25).

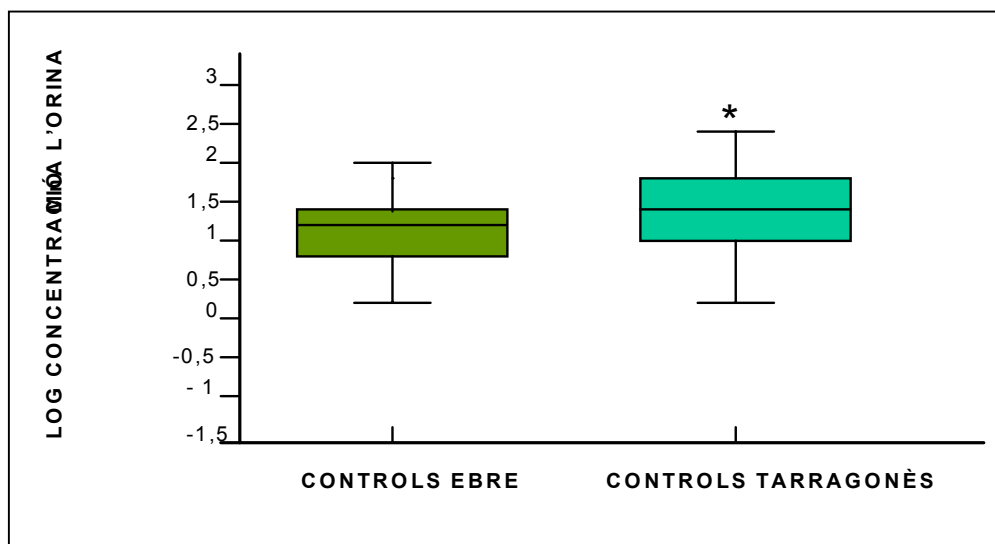


Fig. 25 Comparació de la concentració de Mn a l'orina entre els dos grups controls (* $P = 0,01$).

4.c.5 Estudi de la concentració de Cr

POBLACIÓ	N	MEDIANA ($\mu\text{g/g}$ creatinina)	DESVIACIÓ QUARTIL
CONTROLS TARRAGONÈS	101	23,18	10,80
SOLDADORS	55	26,45	8,43
CONTROLS EBRE	48	22,82	6,22
COLORANTS	73	20,60	8,81
TOTAL	277	23,37	8,99

Taula 28. Mediana i desviació quartil de la concentració de Cr a l'orina corregida per la creatinina en cada grup de treballadors exposats i en els grups controls ($\mu\text{g Cr / gr creatinina}$)

Encara que s'ha realitzat una transformació logarítmica dels resultats no s'ha aconseguit una normalització en la distribució de la variable.

Mitjançant la prova de Kruskal-Wallis s'ha trobat un valor $\chi^2_3 = 4,15$; $gl=3$; $P= 0,25$. No es pot concloure que les concentracions de Cr corregit per la creatinina a l'orina dels soldadors, treballadors de colorants, grup controls Tarragonès i grup controls Ebre siguin diferents (Fig. 26).

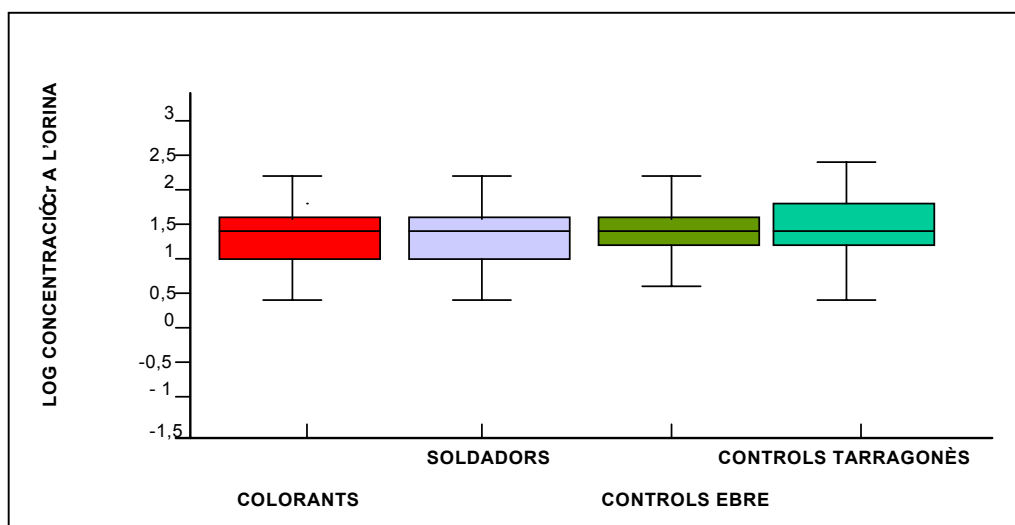


Fig. 26 Comparança de la concentració de Cr a l'orina entre els grups de colorants, soldadors, controls Tarragonès i controls Ebre.

4.c.6 Estudi de la concentració de Ni

POBLACIÓ	N	MITJANA ($\mu\text{g/g}$ creatinina)	SD	I C 95% PER A LA MITJANA	
				LÍMIT INF.	LÍMIT SUP.
CONTROLS TARRAGONÈS	99	17,96	17,59	14,45	21,47
SOLDADORS	53	10,80	11,22	7,71	13,90
CONTROLS EBRE	38	17,68	11,91	13,76	21,59
COLORANTS	65	8,97	11,18	6,21	11,75
MERCURI	37	19,61	15,63	14,40	24,82
TOTAL	292	14,84	14,84	13,13	16,55

Taula 29. Mitjana de la concentració de Ni a l'orina corregida per la creatinina en cada grup de treballadors exposats i en els grups controls ($\mu\text{g Ni / gr creatinina}$)

La comprovació de la normalitat en la distribució de la concentració de Ni a l'orina mitjançant la prova de Kolmogorov-Smirnov indica que es tracta d'una variable de distribució no normal $Z = 3,11$ ($P < 0,0005$).

S'ha realitzat una transformació logarítmica decimal de tots els valors i s'ha comprovat la normalització de la variable d'estudi $Z = 0,75$ ($P = 0,62$).

L'anàlisi de la variància indica que l'ocupació està relacionada amb la concentració de Ni a l'orina: el logaritme de les mitjanes de Ni corregit per la creatinina dels soldadors, treballadors de colorants, treballadors exposats a vapors de mercuri, grup controls Tarragonès i grup controls Ebre difereixen en conjunt $F_{(4, 287)} = 15,36$ ($P < 0,0005$).

Les comparacions múltiples a priori utilitzant les variàncies de cada grup i aplicant la solució de la prova *t d'Student-Fisher* indiquen:

- Es detecta una menor concentració de Ni a l'orina en el grup de soldadors respecte al grup controls Tarragonès, estadísticament significativa $t = -3,18$ ($P = 0,002$) (IC 95%: 0,29 – 0,067) (Fig. 27).

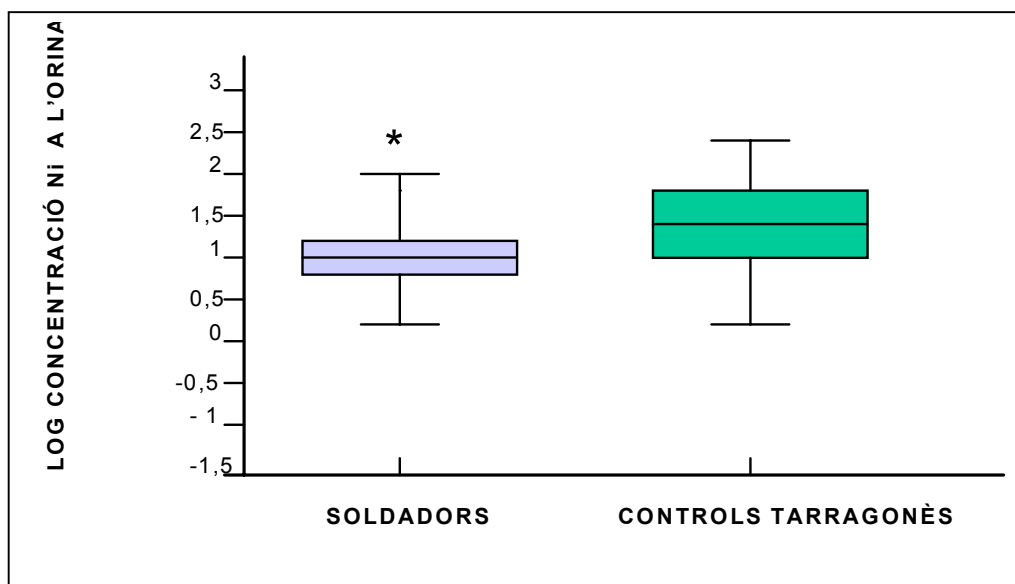


Fig. 27 Comparació de la concentració de Ni a l'orina entre soldadors i controls Tarragonès (* $P = 0,002$).

- Es demostra una menor concentració de Ni a l'orina en el grup de colorants respecte al grup controls Ebre, estadísticament significativa. ($P < 0,0005$) (IC 95%: -0,51 a -0,28) (Fig. 28).

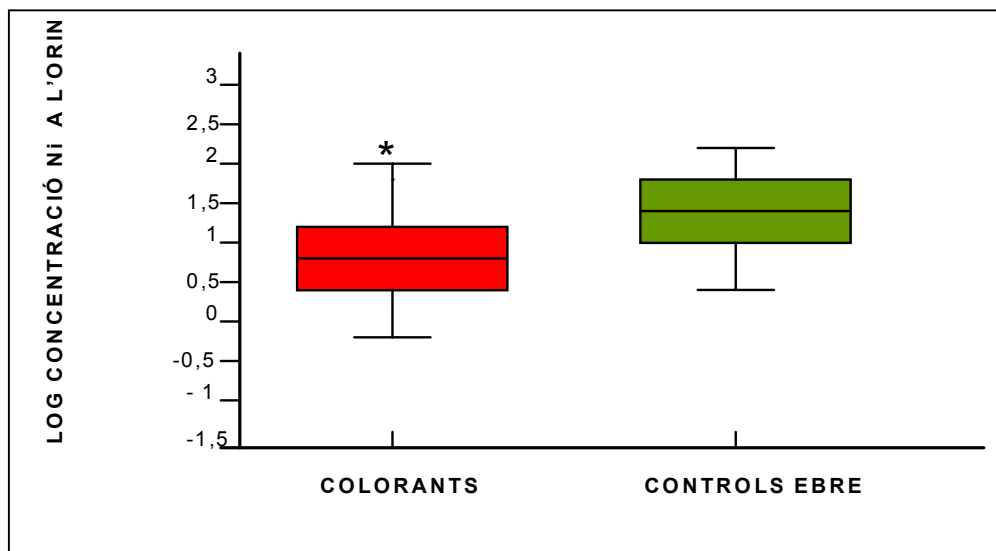


Fig. 28 Comparació de la concentració de Ni a l'orina entre grup colorants i grup controls Ebre (* $P < 0,0005$).

- No s'observen diferències estadísticament significatives en la mitjana de concentració de Ni a l'orina entre el grup de treballadors exposats a vapors de mercuri i el grup controls Ebre (Fig.29).

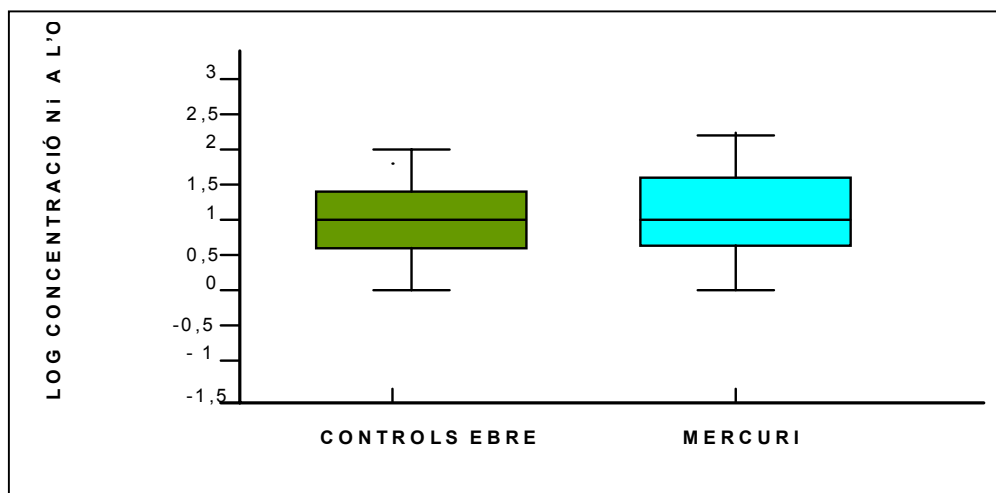


Fig. 29 Comparança de la concentració de Ni a l'orina entre grup controls Ebre i grup de treballadors exposats a vapors de mercuri.

- No es demostren diferències estadísticament significatives en la mitjana de concentració de Ni a l'orina entre el grup controls Tarragonès i el grup controls Ebre (Fig. 30).

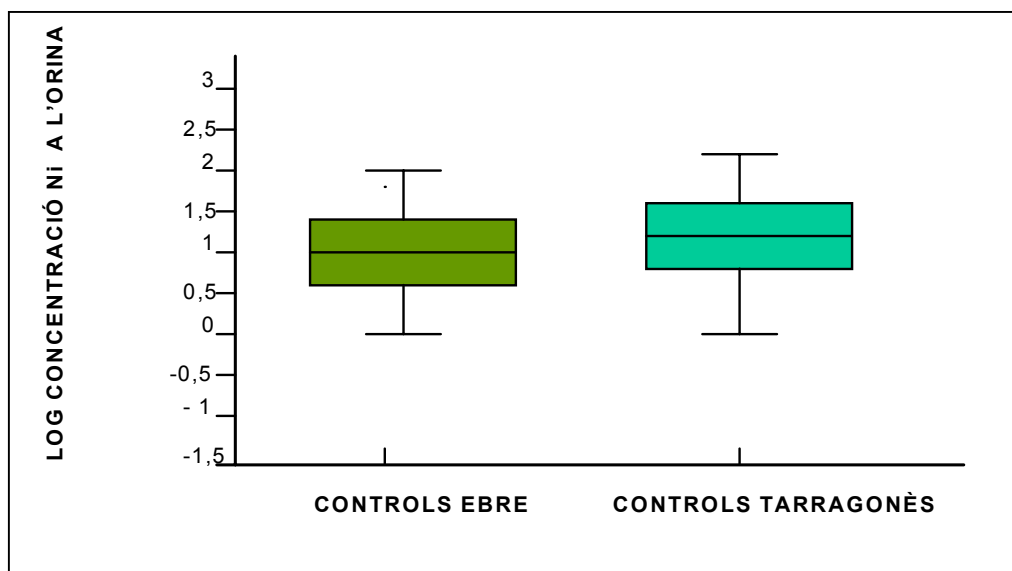


Fig. 30 Comparació de la concentració de Ni a l'orina entre els dos grups controls.

4.c.7 Estudi de la concentració de Cu

POBLACIÓ	N	MEDIANA ($\mu\text{g/g}$ CREATININA)	DESVIACIÓ QUARTIL
CONTROLS TARRAGONÈS	96	184,46	87,87
SOLDADORS	55	194,03	111,85
CONTROLS EBRE	40	144,71	154,83
COLORANTS	54	135,95	162,10
MERCURI	44	96,19	94,80
TOTAL	289	176,07	114,37

Taula 30. Mediana i desviació quartil de la concentració de Cu a l'orina corregida per la creatinina en cada grup de treballadors exposats i en els grups controls ($\mu\text{g Cu / gr creatinina}$)

Encara que s'ha intentat normalitzar la distribució de la variable, mitjançant una transformació logarítmica decimal, no s'ha aconseguit, i per això s'ha optat per emprar proves no paramètriques per realitzar comparacions entre els grups d'estudi.

Mitjançant la prova de Kruskal-Wallis s'ha trobat un valor $\chi^2_4 = 14,76$ ($P = 0,005$). Els resultats de Log Cu corregit per l'excreció de creatinina a l'orina dels soldadors, treballadors de colorants, treballadors exposats a vapors de mercuri, grup controls Tarragonès i grup controls Ebre difereixen en conjunt.

Les comparacions entre parells de poblacions, emprant la prova U de Mann-Whitney, indiquen el següent:

- No es detecten diferències estadísticament significatives en la concentració de Cu a l'orina entre el grup de soldadors i el grup de controls Tarragonès (Fig. 31).

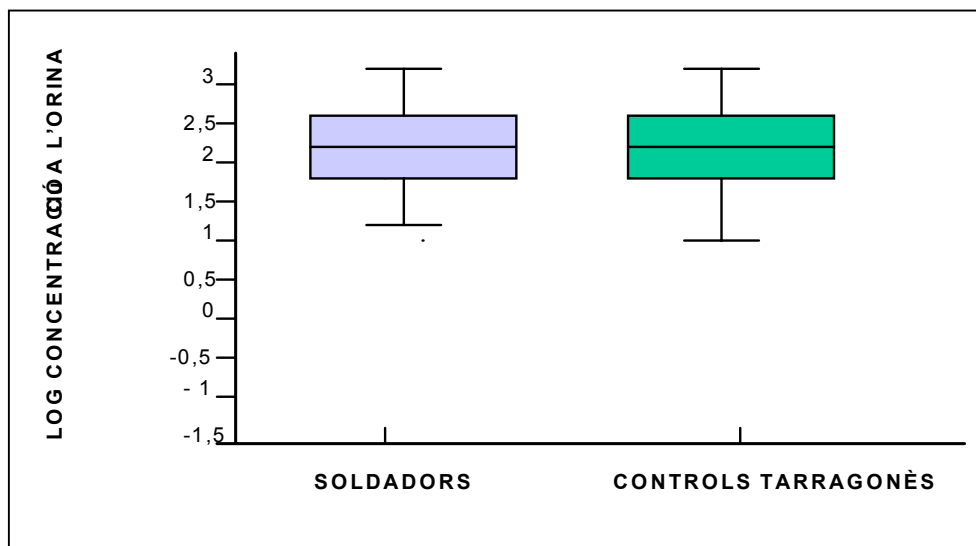


Fig. 31 Comparació de la concentració de Cu a l'orina entre grup de soldadors i grup controls Tarragonès.

- No s'ha trobat diferències estadísticament significatives en la concentració de Cu a l'orina entre el grup de colorants i el grup controls Ebre (*Fig. 32*).

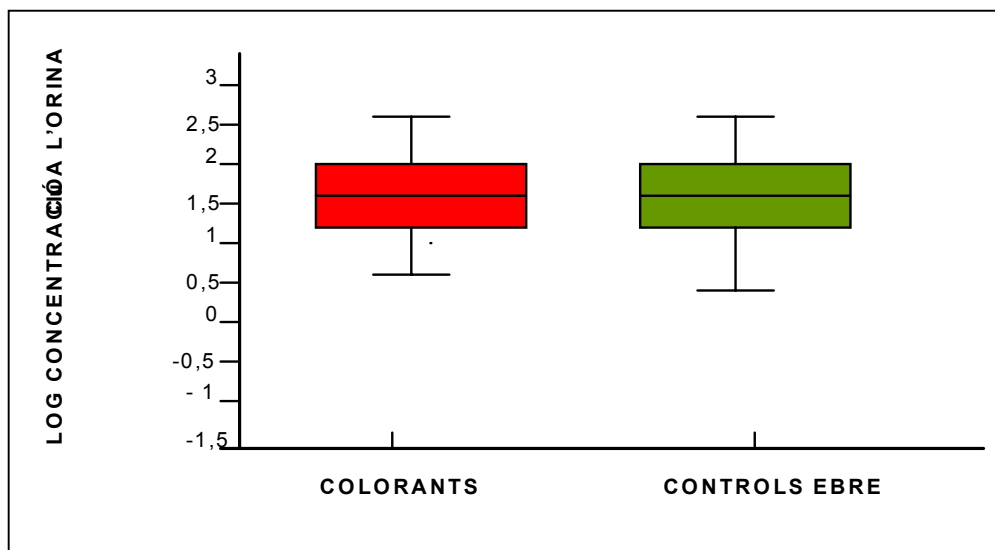


Fig. 32 Comparació de la concentració de Cu a l'orina entre grup de colorants i grup controls Ebre.

- En la concentració de Cu a l'orina no s'ha demostrat diferències estadísticament significatives entre el grup de controls Ebre i el grup de treballadors exposats a vapors de mercuri (*Fig. 33*).

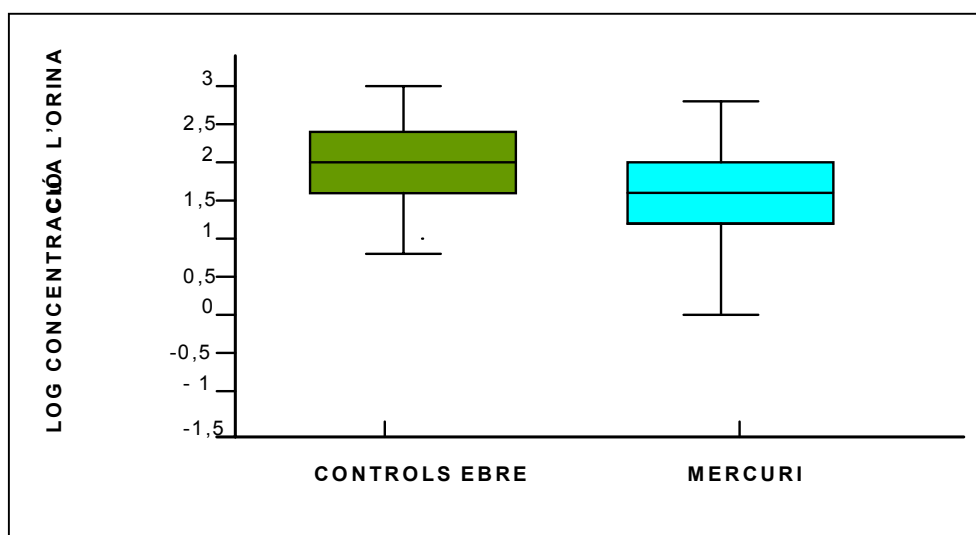


Fig. 33 Comparació de la comcentració de Cu a l'orina entre el grup controls Ebre i el grup de treballadors exposats a vapors de mercuri.

- No s'ha demostrat que existeixin diferències estadísticament significatives en la concentració de Cu entre els grups controls de l'Ebre i del Tarragonès (Fig. 34).

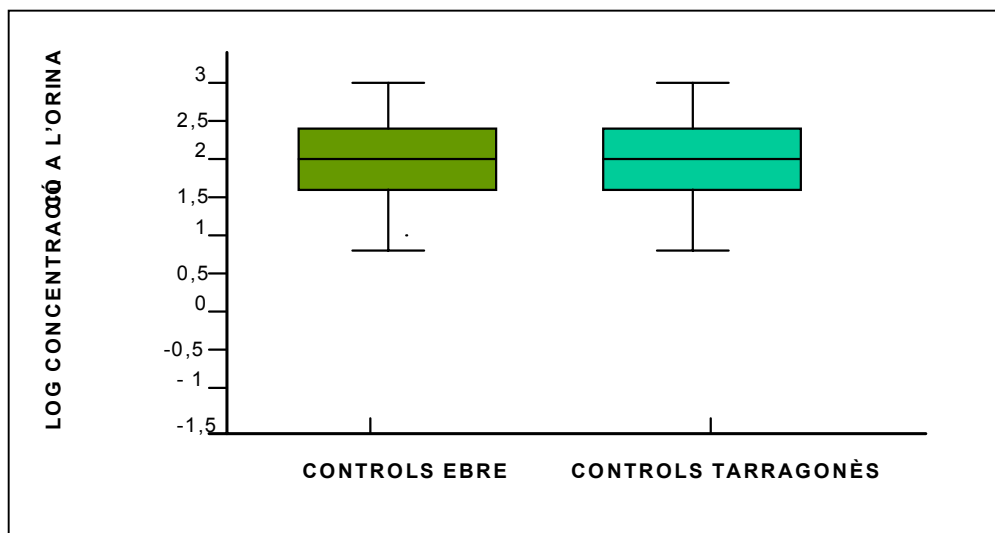


Fig. 34 Comparança de la concentració de Cu a l'orina entre els dos grups controls de l'estudi.

Cal concloure que malgrat que en conjunt hi ha diferències significatives en la concentració de Cu entre els grups estudiats, aquestes diferències no es manifesten en les parelles de comparacions dissenyades a priori en aquest treball.

4.c.8 Estudi de la concentració de Zn

POBLACIÓ	N	MITJANA (µg/g creatinina)	SD	I C 95% PER a LA MITJANA	
				LÍMIT INF.	LÍMIT SUP.
CONTROLS TARRAGONÈS	89	704,51	43,65	617,77	791,25
SOLDADORS	49	862,39	62,71	736,30	988,48
CONTROLS EBRE	47	930,60	65,75	798,24	1062,95
COLORANTS	67	914,01	442,86	805,99	1022,03
MERCURI	36	603,93	68,12	465,64	742,22
TOTAL	288	804,43	26,11	753,06	855,83

Taula 31. Mitjana de la concentració de Zn a l'orina corregida per la creatinina en cada grup de treballadors exposats i en els grups controls (µg Zn / gr creatinina)

La comprovació de la normalitat en la distribució de la concentració de Zn a l'orina mitjançant la prova de Kolmogorov-Smirnov indica que es tracta d'una variable de distribució no normal $Z = 1,44$ ($P < 0,03$).

S'ha realitzat una transformació logarítmica decimal de tots els valors i s'ha comprovat la normalització de la variable d'estudi $Z = 1,16$ ($P = 0,13$).

L'anàlisi de la variància indica que l'ocupació està relacionada amb la concentració de Zn a l'orina: el logaritme de les mitjanes de Zn corregit per la creatinina dels soldadors, treballadors de colorants, treballadors exposats a mercuri, grup controls Tarragonès i grup controls Ebre difereixen en conjunt.

$F_{(4, 283)} = 7,00$ ($P < 0,0005$).

Les comparacions múltiples a priori utilitzant les variàncies de cada grup i aplicant la solució de la prova *t d'Student-Fisher* indiquen:

- Es demostra un augment en la concentració de Zn a l'orina en el grup de soldadors respecte al seu grup control, estadísticament significatiu $t = 2,13$ ($P = 0,036$) (IC 95%: 0,0035 – 0,19) (Fig. 35).

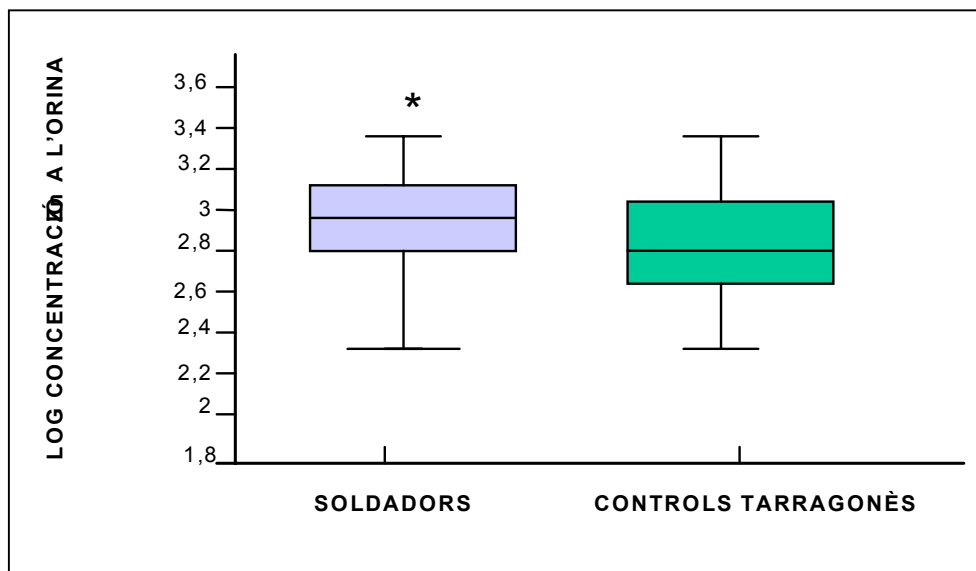


Fig. 35 Comparació de la concentració de Zn a l'orina entre el grup de soldadors i el grup controls Tarragonès (* $P = 0,036$).

- No es demostren diferències estadísticament significatives en la mitjana de concentració de Zn a l'orina entre el grup de colorants i el grup controls Ebre (Fig. 36).

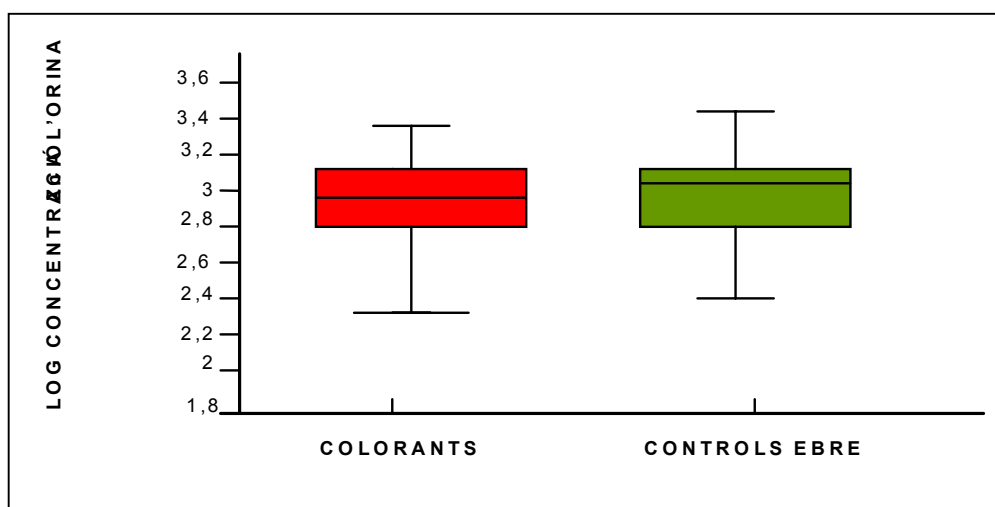


Fig. 36 Comparança de la concentració de Zn a l'orina entre el grup colorants i el grup controls Ebre.

- S'observa una menor concentració de Zn a l'orina en el grup de treballadors exposats a vapors de Hg respecte al grup controls Ebre, estadísticament significativa $t = -3,80$ ($P < 0,0005$) (IC 95%: -0,36 a -0,11) (Fig. 37).

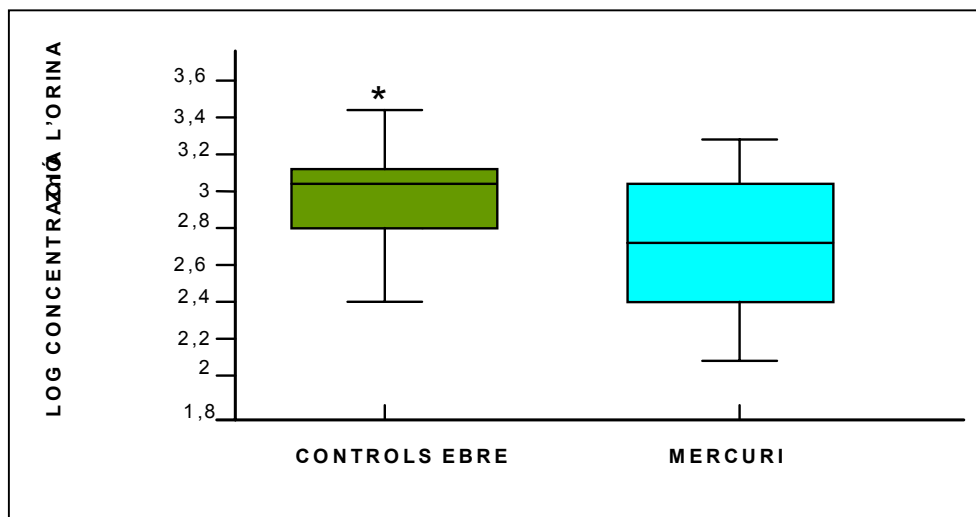


Fig. 37 Comparança de la concentració de Zn a l'orina entre el grup de treballadors exposats a vapors de mercuri i el grup controls Ebre (* $P < 0,0005$).

- Es demostra una concentració de Zn a l'orina inferior en el grup controls Tarragonès que en el grup controls Ebre, estadísticament significativa. $t = -3,27$ ($P = 0,001$) (IC 95%: 0,054 - 0,23) (Fig. 38).

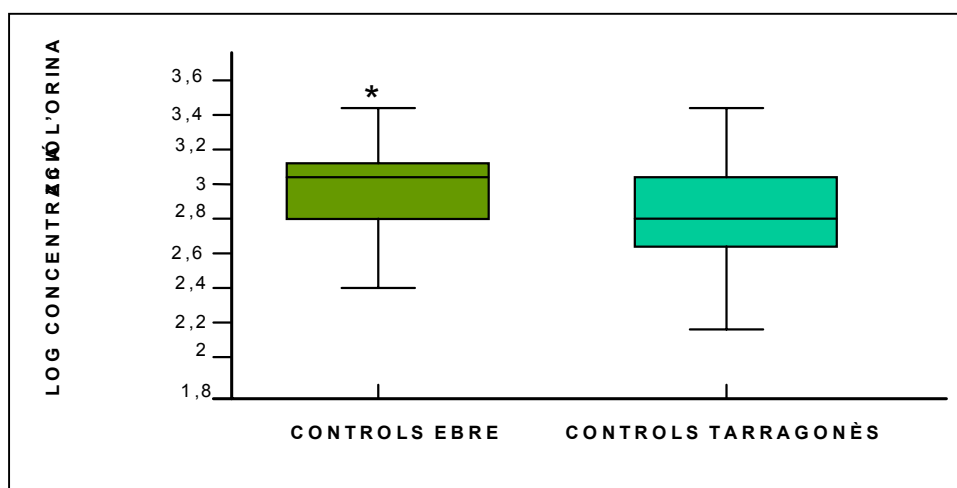


Fig. 38 Comparança de la concentració de Zn a l'orina entre els dos grups controls de l'estudi.

4.d Estudi de la concentració de MT a l'orina

POBLACIÓ	N	MITJANA (µg/gr creatinina)	SD	I C 95% PER A LA MITJANA	
				LÍMIT INF.	LÍMIT SUP.
CONTROLS TARRAGONÈS	102	48,86	73,30	34,46	63,26
SOLDADORS	55	108,93	47,64	96,05	121,81
CONTROLS EBRE	50	78,76	43,53	66,39	91,13
COLORANTS	75	80,02	74,87	62,79	97,25
MERCURI	46	48,06	26,11	40,30	55,81
TOTAL	328	70,50	64,63	63,48	77,52

Taula 32. Mitjana de la concentració de MT a l'orina corregida per la creatinina en cada grup de treballadors exposats i en els grups controls (µg MT / gr creatinina)

La comprovació de la normalitat en la distribució de la concentració de MT a l'orina mitjançant la prova de Kolmogorov-Smirnov indica que es tracta d'una variable de distribució no normal $Z = 3,26$ ($P < 0,005$).

S'ha realitzat una transformació logarítmica decimal de tots els valors i s'ha comprovat la normalització de la variable d'estudi $Z = 0,85$ ($P = 0,46$).

L'anàlisi de la variància indica que l'ocupació està relacionada amb la concentració de MT a l'orina: el logaritme de les mitjanes de MT dels soldadors, treballadors de colorants, treballadors exposats a vapors de mercuri, grup controls Tarragonès i grup controls Ebre difereixen en conjunt $F_{(4,323)} = 23,58$ ($P < 0,0005$).

Les comparacions múltiples a priori, utilitzant les variàncies de cada grup i aplicant la solució de la prova *t* d'*Student-Fisher* indiquen:

- Es detecta un augment, estadísticament significatiu, en la mitjana de concentració de MT a l'orina en el grup de soldadors respecte al seu grup control $t = 11,58$ ($P < 0,0005$) (IC 95%: 0,37 - 0,50) (Fig. 39).

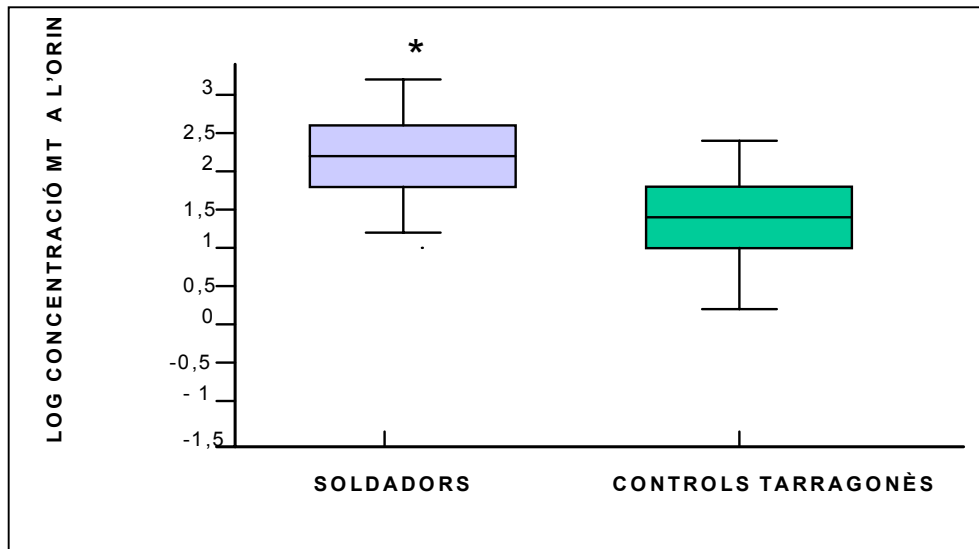


Fig. 39 Comparació de la concentració de MT a l'orina entre el grup de soldadors i el grup controls Tarragonès (* $P < 0,0005$).

- No es demostren diferències estadísticament significatives en la mitjana de concentració de MT a l'orina entre el grup de colorants i el grup controls Ebre (Fig. 40).

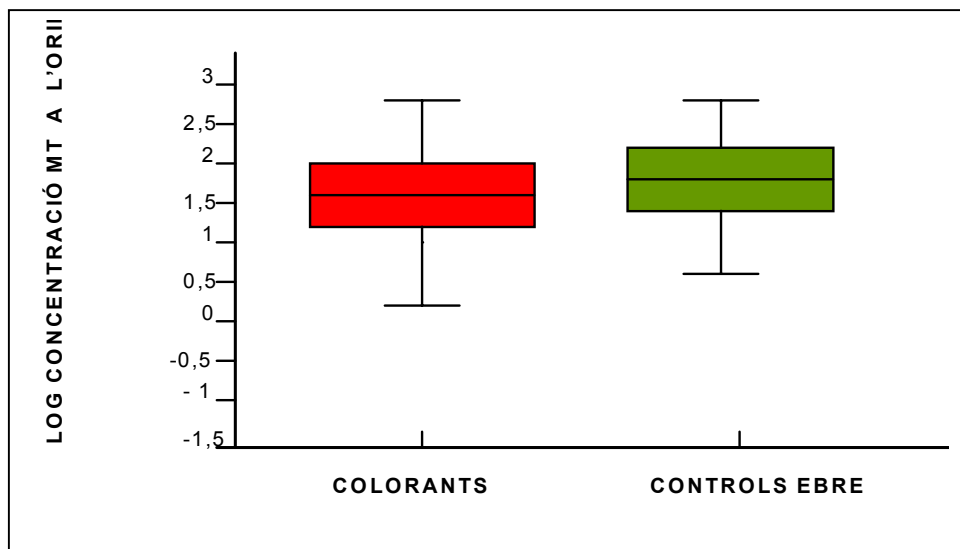


Fig. 40 Comparança de la concentració de MT a l'orina entre el grup colorants i controls Ebre.

- S'observa una disminució en la concentració de MT a l'orina en el grup de treballadors exposats a vapors de Hg respecte al grup controls Ebre, estadísticament significativa $t = -4,59$ ($P < 0,0005$). (IC 95%: -0,29 a -0,11) (Fig. 41).

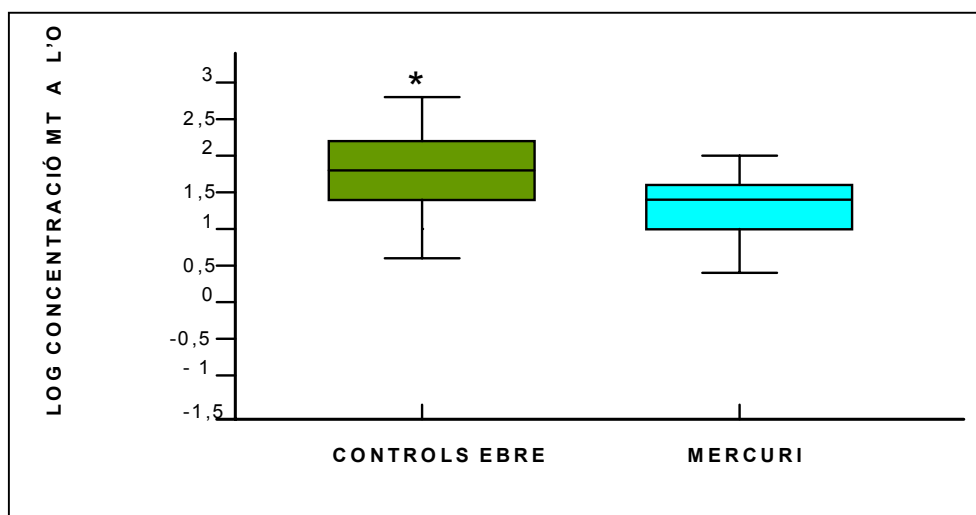


Fig. 41 Comparació de la concentració de MT a l'orina entre el grup de treballadors exposats a vapors de Hg i el grup controls Ebre (* $P < 0,0005$).

- Es detecta un augment estadísticament significatiu en la concentració de MT a l'orina en el grup controls Ebre respecte al grup controls Tarragonès $t = 6,39$ ($P = 0,005$) (IC95%: 0,19 – 0,35). (Fig. 42).

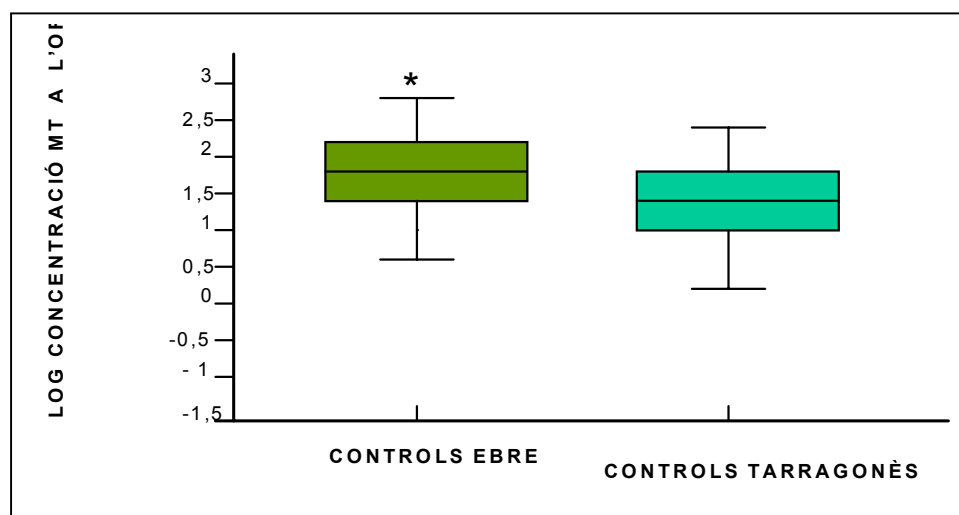


Fig. 42 Comparança de la concentració de MT a l'orina entre el grup controls Ebre i el grup controls Tarragonès (* $P = 0,005$).

4.e Estudi de la concentració de MT al sèrum

POBLACIÓ	N	MEDIANA ng / ml	DESVIACIÓ QUARTIL
CONTROLS TARRAGONÈS	92	5,07	1,53
SOLDADORS	32	4,80	1,59
CONTROLS EBRE	36	3,42	1,05
COLORANTS	54	2,99	1,89
MERCURI	20	5,77	2,25
TOTAL	234	4,30	1,54

Taula 33. Mediana i desviació quartil de la concentració de MT al sèrum, expressada en ng/ml, en cada grup de treballadors exposats i en els grups controls

No s'ha aconseguit una normalització en la distribució de la variable malgrat haver realitzat una transformació logarítmica decimal dels resultats, i per això s'han emprat proves no paramètriques per comparar grups de poblacions.

El resultat de la prova de Kruskal-Wallis indica que els valors del log de MT al sèrum dels soldadors, treballadors de colorants, treballadors exposats a mercuri, grup controls Tarragonès i grup controls Ebre difereixen en conjunt.

$\chi^2_4 = 39,85$ ($P < 0,0005$).

Les comparacions entre parells de poblacions, emprant la prova U de Mann-Whitney, indiquen el següent:

- No s'observen diferències estadísticament significatives en la mitjana de MT al sèrum entre el grup de soldadors i el grup controls Tarragonès (Fig. 43).

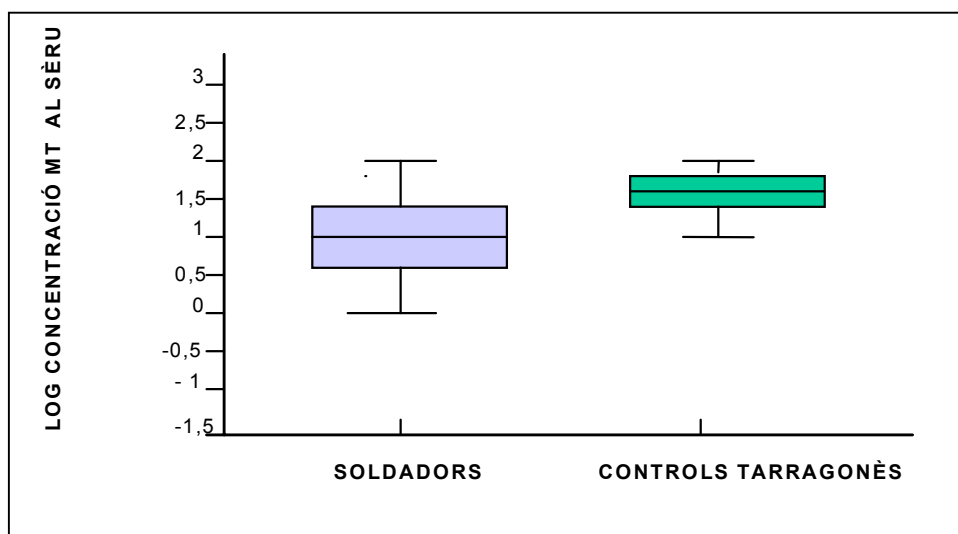


Fig. 43 Comparació de la concentració de MT al sèrum entre el grup soldadors i el grup controls Tarragonès.

- No es demostren diferències estadísticament significatives en la mitjana de MT al sèrum entre el grup de treballadors de colorants i el grup controls Ebre (Fig. 44).

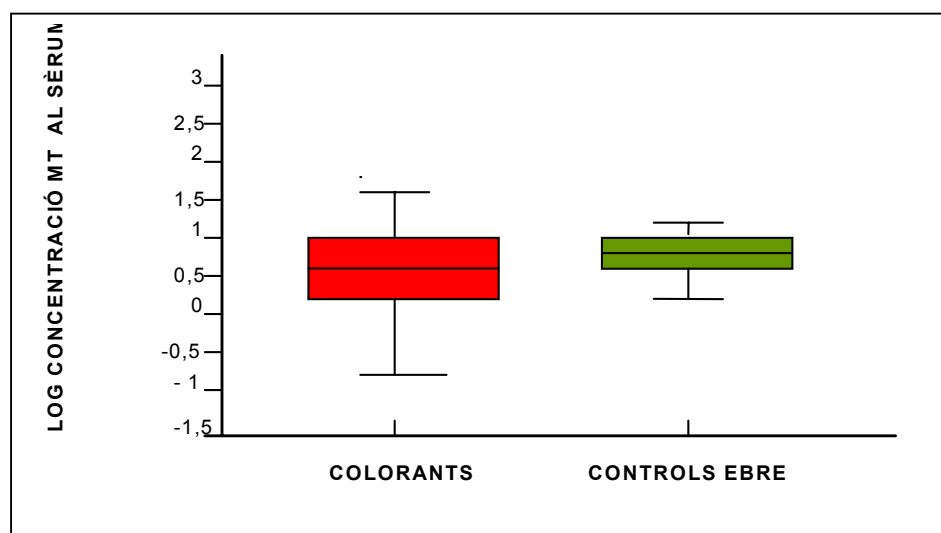


Fig. 44 Comparació de la concentració de MT al sèrum entre el grup colorants i el grup controls Ebre.

- Es demostra un augment, estadísticament significatiu, en la concentració de MT al sèrum en el grup de treballadors exposats a vapors de Hg respecte al seu grup control. $P(<0,009)$ (Fig. 45).

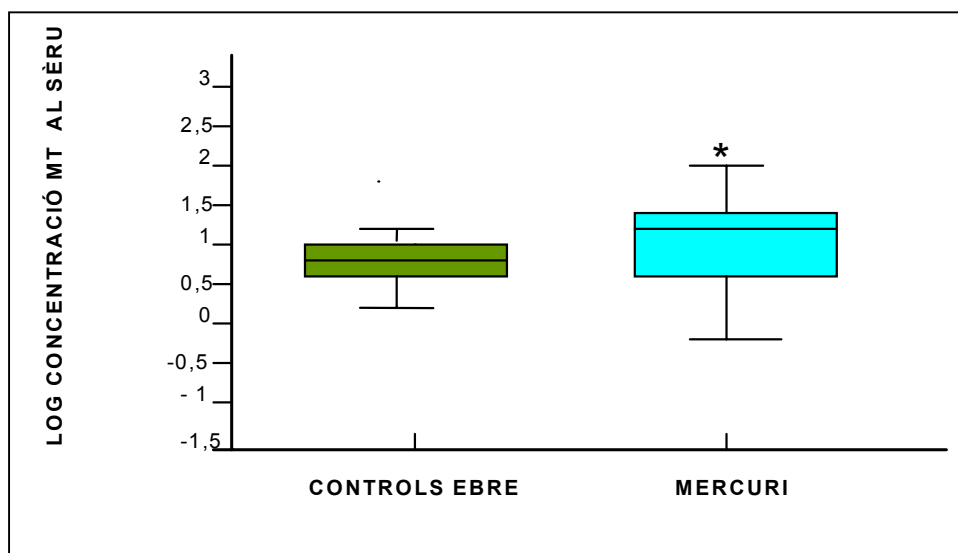


Fig.45 Comparació de la concentració de MT al sèrum entre el grup exposat a mercuri i el grup controls Ebre (* $P < 0,009$).

- La concentració de MT al sèrum del grup controls Tarragonès és superior a la del grup controls Ebre, de forma estadísticament significativa $P(<0,005)$ (Fig. 46).

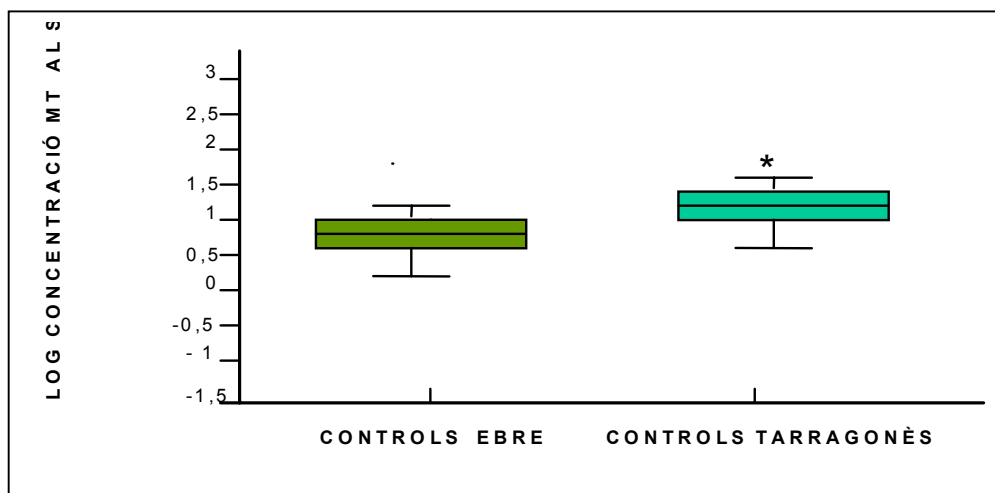


Fig. 46 Comparança de la concentració de MT al sèrum entre els dos grups control (* $P < 0,0005$).

4.f Estudi de la relació entre concentració de metalls i concentració de MT a l'orina

S'ha efectuat un model de regressió simple per estudiar la possible relació entre la concentració de cada metall i la concentració de MT a l'orina. En tots els models s'ha pres com a variable depenent el log de la concentració de MT a l'orina i com a variable independent el log de la concentració de cada metall. Els valors obtinguts han estat els que mostra la *Taula 34*

	N	r ²	CONSTANT (SE)	B (SE)	P
Log [Pb]	279	0,06	1,58 (0,04)	0,14 (0,03)	0,0001
Log [Cd]	202	0,01	1,79 (0,0,3)	-5,82E-02 (0,04)	0,10
Log [Mn]	315	0,07	1,58 (0,03)	0,17 (0,03)	<0,001
Log [Cr]	277	0,02	1,57 (0,07)	0,13 (0,05)	0,01
Log [Ni]	292	0,02	1,60 (0,06)	0,11 (0,05)	0,02
Log [Cu]	289	0,07	1,39 (0,08)	1,62 (0,03)	<0,0001
Log [Zn]	288	0,09	0,80 (0,17)	0,32 (0,06)	<0,0001

Taula 34. Relació entre la concentració de diversos metalls i la concentració de MT a l'orina

En tots els metalls s'observa una relació lineal positiva significativa, excepte en el cas del Cd.

S'ha investigat de forma més específica la possible relació entre la concentració de cada metall i de MT a l'orina per a cada grup de l'estudi.

La *Taula 35* mostra la relació entre la concentració de cada metall de l'estudi i la concentració de MT a l'orina en el grup controls Tarragonès. La concentració de MT a l'orina s'ha pres com a variable depenent de la regressió.

CONTROLS TARRAGONÈS	N	r²	CONSTANT (SE)	B (SE)	P
Log [Pb]	88	0,08	1,44 (0,05)	0,12 (0,04)	0,01
Log [Cd]	55	0,02	1,50 (0,04)	7,39E-02 (0,07)	0,27
Log [Mn]	98	0,06	1,45 (0,05)	0,12 (0,05)	0,02
Log [Cr]	101	0,06	1,37 (0,08)	0,13 (0,05)	0,02
Log [Ni]	99	0,06	1,41 (0,07)	0,14 (0,06)	0,02
Log [Cu]	96	0,02	1,40 (0,10)	6,37E-02 (0,04)	0,16
Log [Zn]	89	0,006	1,37 (0,23)	5,99E-02 (0,08)	0,47

Taula 35 Relació entre la concentració de diversos metalls i de MT a l'orina al grup controls Tarragonès.

La Taula 36 indica la relació que s'ha trobat entre la concentració de cada metall de l'estudi i la concentració de MT a l'orina en el grup de soldadors. La concentració de MT a l'orina juga el paper de variable depenent de la regressió.

SOLDADORS	N	r²	CONSTANT (SE)	B (SE)	P
Log [Pb]	46	0,002	1,99 (0,08)	1,75E-02 (0,07)	0,79
Log [Cd]	50	0,02	1,98 (0,03)	-6,80E-02 (0,07)	0,30
Log [Mn]	55	0,06	1,86 (0,08)	0,13 (0,07)	0,07
Log [Cr]	55	0,01	1,84 (0,19)	0,11 (0,13)	0,40
Log [Ni]	53	0,07	1,82 (0,08)	0,18 (0,09)	0,05
Log [Cu]	55	0,01	1,80 (0,23)	8,28E-02 (0,10)	0,39
Log [Zn]	49	0,05	1,53 (0,31)	0,16 (0,11)	0,14

Taula 36 Relació entre la concentració de diversos metalls i de MT a l'orina al grup de soldadors.

La Taula 37 posa de manifest les relacions entre la concentració dels metalls estudiats i la concentració de MT a l'orina en el grup controls Ebre. La variable que s'ha pres com a depenent en la prova de regressió és la concentració de MT a l'orina.

CONTROLS EBRE	N	r²	CONSTANT (SE)	B (SE)	P
Log [Pb]	33	0,08	1,77 (0,06)	8,36E-02 (0,05)	0,11
Log [Cd]	48	0,02	1,76 (0,08)	7,90E-02 (0,09)	0,36
Log [Mn]	47	0,006	1,87 (0,08)	-5,01E-02(0,09)	0,60
Log [Cr]	48	0,003	1,83 (0,08)	2,08E-02(0,06)	0,74
Log [Ni]	38	0	1,81 (0,19)	1,86E-02(0,15)	0,9
Log [Cu]	40	0,06	1,63 (0,15)	0,11 (0,07)	0,13
Log [Zn]	47	0,08	1,11 (0,37)	0,25 (0,13)	0,05

Taula 37 Relació entre la concentració de diversos metalls i de MT a l'orina al grup controls Ebre.

La Taula 38 mostra la relació entre la concentració dels metalls estudiats i de la MT a l'orina en el grup de treballadors de l'empresa de colorants. La concentració de MT a l'orina actua com a variable dependent de la regressió.

COLORANTS	N	r²	CONSTANT (SE)	B (SE)	P
Log [Pb]	74	0,18	1,16 (0,15)	0,40 (0,10)	0,001
Log [Cd]	49	0,08	1,61 (0,07)	0,17 (0,08)	0,005
Log [Mn]	70	0,18	1,51 (0,08)	0,26 (0,07)	0,001
Log [Cr]	73	0,07	1,35 (0,17)	0,28 (0,12)	0,02
Log [Ni]	65	0,21	1,32 (0,11)	0,51 (0,12)	0,001
Log [Cu]	54	0,21	1,21 (0,17)	0,29 (0,08)	0,001
Log [Zn]	67	0,18	-0,19 (0,49)	0,65 (0,17)	0,001

Taula 38 Relació entre la concentració de diversos metalls i de MT a l'orina al grup colorants.

La Taula 39 indica el grau de relació entre la concentració dels diversos metalls i de la MT a l'orina en el grup de treballadors exposats a vapors de mercuri. La concentració de MT juga el paper de variable dependent en la regressió.

MERCURI	N	r²	CONSTANT (SE)	B (SE)	P
Log [Pb]	38	0,007	1,62 (0,07)	3,21E-02(0,06)	0,62
Log [Mn]	45	0,001	1,63 (0,06)	1,53E-02(0,07)	0,83
Log [Ni]	37	0,009	1,53 (0,15)	6,23E-02(0,11)	0,58
Log [Cu]	44	0,06	1,48 (0,10)	8,19E-02(0,05)	0,12
Log [Zn]	36	0,10	1,09 (0,27)	0,20(0,10)	0,05
Log [Hg]	44	0,17	1,23 (0,14)	0,24 (0,08)	0,006

Taula 39. Relació entre la concentració de diversos metalls i de MT a l'orina al grup exposat a vapors de Hg

En el grup de treballadors exposats a vapors d'Hg la relació lineal més important es produeix entre la concentració urinària de Hg i la de MT; per tant, es pot afirmar que la variable Hg explica en un 17% la variància de la concentració de MT observada en la mostra (Fig.47).

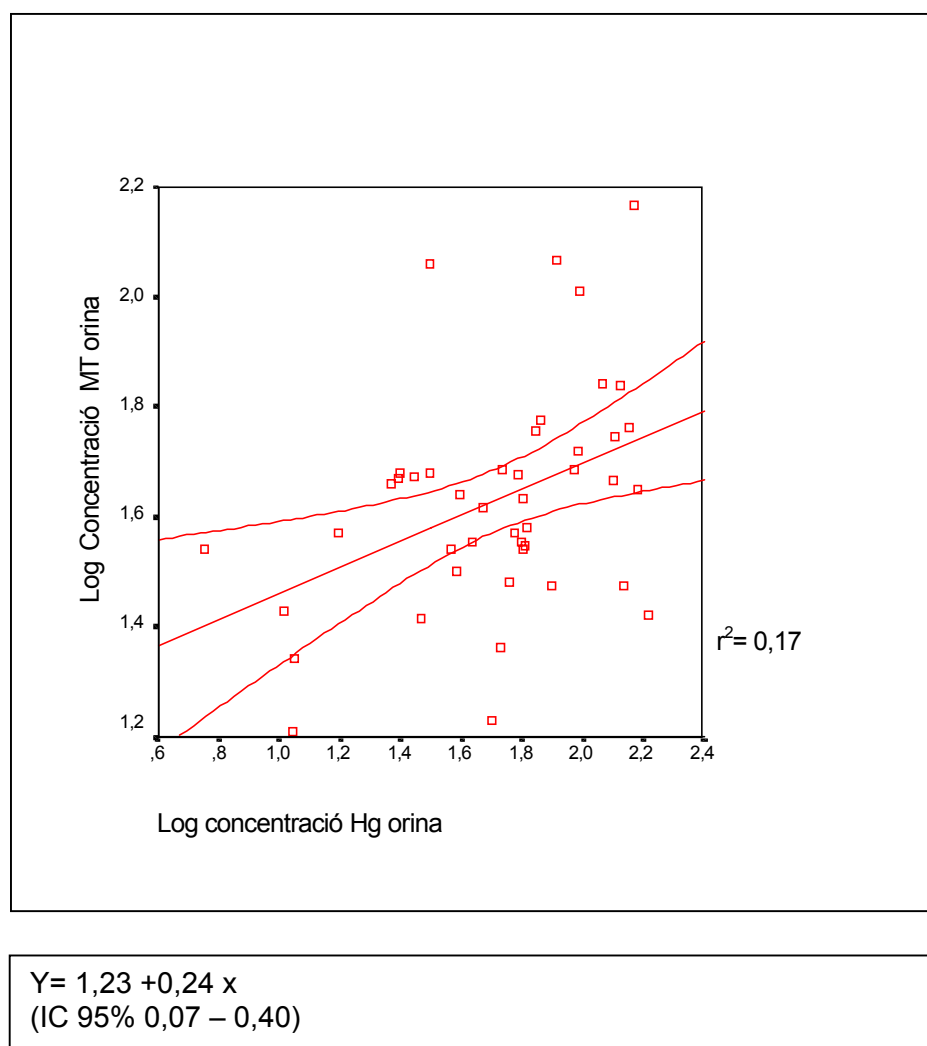


Fig. 47. Recta de regressió entre el log de la concentració de Hg a l'orina i el log de la concentració de MT a l'orina

4.f.1. Interrelació entre concentració de metalls i de MT a l'orina

Per esbrinar la possible interrelació entre els diversos metalls estudiats i la seva influència en la concentració de MT a l'orina s'ha dissenyat un model de regressió múltiple en el qual la variable criteri ha estat el log de la concentració de MT a l'orina i les variables predictores han estat el log de la concentració de Pb, Hg, Cd, Mn, Cr, Ni, Cu i Zn. S'ha aplicat el model a cada grup d'estudi i els resultats han estat els següents:

Grup controls Tarragonès

No s'ha trobat cap relació entre el conjunt dels metalls i la concentració de MT a l'orina.

S'ha provat eliminar una variable predictiva i examinar si el coeficient de regressió assoliria significació estadística, però no s'ha obtingut en cap metall.

Soldadors

No s'ha trobat cap relació entre el conjunt dels metalls i la concentració de MT a l'orina.

S'ha provat d'eliminar una variable predictiva i examinar si el coeficient de regressió assoliria significació estadística, però no s'ha obtingut en cap metall.

Grup controls Ebre

Quan s'ha investigat la relació entre el conjunt dels metalls i la concentració de MT a l'orina el coeficient de correlació no ha estat significatiu.

Quan s'ha eliminat el Ni del model de regressió múltiple el coeficient de regressió ha demostrat significació estadística i els factors predictius significatius han estat el Zn i el Cu, amb els següents resultats: $r^2 = 0,477$

$$\cdot F_{6,23} = 3,50$$

$$\cdot P = 0,013$$

FACTOR PREDICTIU	B (SE)	t	P
Log Zn	0,14 (0,16)	2,64	0,015
Log Cu	0,20 (0,08)	2,38	0,026

Constant	-8,894E-03 (0,47)		
----------	-------------------	--	--

Taula 40. Resultats dels coeficients de regressió parcial que han donat significatius en la regressió múltiple després d'eliminar el Ni, en el grup controls Ebre

Quan s'ha eliminat el Pb s'ha obtingut un coeficient de regressió estadísticament significatiu amb els següents coeficients de regressió parcial significatius: $r^2 = 0,564$

$$F_{6,21}=4,52$$

$$P = 0,004$$

FACTOR PREDICTIU	B (SE)	t	P
Log Zn	0,38 (0,17)	2,18	0,041
Log Cu	0,16 (0,07)	2,11	0,047
Log Cr	0,27 (0,11)	2,39	0,026

Constant	6,488E-02 (0,446)		
----------	-------------------	--	--

Taula 41. Resultats dels coeficients de regressió parcial que han donat significatius en la regressió múltiple després d'eliminar el Pb, en el grup controls Ebre

Treballadors de la indústria de colorants

S'ha trobat un coeficient de correlació significatiu. $r^2 = 0,54$

$$\cdot F_{7,23} = 3,81$$

$$\cdot P = 0,007$$

El coeficient de regressió parcial que ha demostrat una relació estadísticament significativa ha estat el log Zn amb els següents resultats:

$$B = 1,04 (0,43)$$

$$t = 2,41$$

$$P = 0,024$$

S'ha esbrinat si l'eliminació d'algun factor predictiu variava la significació estadística de la regressió i tots els models de regressió múltiple resultants han estat estadísticament significatius i el coeficient de regressió parcial que ha mostrat significació ha estat el log Zn. Quan s'ha eliminat el Zn, el Mn s'ha mostrat com a coeficient de regressió parcial significatiu.

Treballadors exposats a vapors de Hg

Quan s'ha investigat la relació entre el conjunt dels metalls i la concentració de MT a l'orina el coeficient de correlació no ha estat significatiu.

Quan s'ha eliminat el Zn del model de regressió múltiple el coeficient de regressió ha demostrat significació estadística i els factors predictius significatius han estat el Hg i el Cu, amb els següents resultats: $r^2 = 0,39$

$$\cdot F_{5,22} = 2,76$$

$$\cdot P = 0,044$$

FACTOR PREDICTIU	B (SE)	t	P
Log Hg	0,305 (0,1)	3,06	0,006
Log Cu	0,175 (0,08)	2,10	0,047

Constant	0,57 (0,33)		
----------	-------------	--	--

Taula 42. Resultats dels coeficients de regressió parcial que han donat significatius en la regressió múltiple després d'eliminar el Zn, en el grup de treballadors exposats a vapors de Hg

4.g Estudi de la relació entre l'ocupació i la concentració de MT a l'orina

Per investigar l'efecte net de l'ocupació en la concentració de MT a l'orina s'ha optat per efectuar una regressió múltiple incorporant diverses variables predictives i comparant dos grups (Doménech, 1992). Per això s'han dissenyat quatre models de regressió múltiple:

1. El primer model estudia la relació entre la concentració de MT a l'orina i el fet de pertànyer al grup de soldadors o al grup controls Tarragonès.

Prèviament s'han fet diverses proves dins el model canviant els factors d'ajust.

- Quan s'ha ajustat la recta de regressió per a tots els metalls de l'estudi s'ha obtingut una $r^2 = 0,62$, el nombre d'efectius s'ha reduït ostensiblement però tot i així s'ha obtingut significació estadística pel fet de ser soldador.
- Quan s'ha ajustat la recta de regressió per edat, consum de tabac, consum d'alcohol, GPT, GOT, GGT i IMC s'ha obtingut un coeficient $r^2 = 0,60$ amb un nombre d'efectius molt considerable. El tabac i l'edat resulten significatius i l'efecte net de ser soldador respecte al grup de controls Tarragonès obté una significació estadística important. *Taula 43.*

FACTOR	Variació MT (Log µg/ gr creatinina)	t	Significació (2)
SOLDADORS (3)	0,388 (0,036) ⁽¹⁾	10,835	<0,0001
GOT (U l / l)	1,952E-03 (0,004)	0,452	0,652
GPT (U l / l)	2,526E-04 (0,002)	0,125	0,900
GGT (U l / l)	1,313E-04 (0,001)	0,137	0,891
IMC (Kg / m ²)	5,711E-03 (0,006)	0,972	0,333
EDAT (anys)	4,175E-03 (0,002)	2,089	0,038
TABAC	6,421E-03 (0,001)	4,787	<0,0001
ALCOHOL (gr/dia)	5,113E-04 (0,001)	0,590	0,556
CONSTANT	1,147 (0,173)		

Taula 43 Variació en la concentració de MT a l'orina atribuïble al fet de pertànyer al grup de soldadors respecte al grup controls Tarragonès, després d'ajustar per: GOT, GPT, GGT, IMC, edat, consum de tabac i d'alcohol.

(1) Mitjana (error típic de la mitjana)

(2) Valor de p

(3) En relació al grup control del Tarragonès

Resum del model: Variable dependent: Log de la concentració de metal·lotioneïna a l'orina (µg/ gr creatinina).

$r^2 = 0,602$; $F_{8, 147} = 27,771$; $P < 0,0001$

2. El segon model estudia la relació entre la concentració de MT a l'orina i el fet de pertànyer al grup de treballadors de la indústria de colorants o al grup controls Ebre.

Després d'ajustar per les següents variables: consum de tabac, i d'alcohol, edat, IMC, GOT, GPT i GGT, s'observa l'efecte net de pertànyer al grup de colorants en la concentració de MT a l'orina respecte al fet de pertànyer al grup controls Ebre ($r^2 = 0,24$). La diferència resulta estadísticament significativa en el sentit que la concentració de la proteïna d'estudi a l'orina és inferior en el grup dels treballadors de la indústria de colorants. *Taula 44*.

FACTOR	VARIACIÓ MT (Log µg/ g creatinina) (1)	t	Significació (2)
COLORANTS (3)	-0,169 (0,062)	-2,732	0,007
GOT (U l/l)	-9,299E-03 (0,007)	-1,309	0,193
GPT (U l/l)	4,269E-03 (0,002)	1,750	0,083
GGT (U l/l)	1,650E-03 (0,001)	1,105	0,272
IMC (Kg / m ²)	5,318E-03 (0,01)	0,526	0,6
EDAT (anys)	-1,257E-03 (0,003)	-0,43	0,668
TABAC (anys/paquet)	9,774E-03 (0,002)	4,097	<0,0001
ALCOHOL (gr / dia)	1,199E-03 (0,002)	0,663	0,509
CONSTANT	1,742 (0,296)		

Taula 44 Variació en la concentració de MT a l'orina atribuïble al fet de pertànyer al grup de treballadors de l'empresa de colorants respecte al grup controls Ebre, després d'ajustar per : GOT, GPT, GGT, IMC, edat, consum de tabac i d'alcohol.

(1) Mitjana (error típic de la mitjana)

(2) Valor de p

(3) En relació al grup controls Ebre

Resum del model: Variable dependent: Log de la concentració de metal·lotioneïna a l'orina (µg/ gr creatinina).

$r^2 = 0,24$, $F_{8, 116} = 4;51$ $P < 0,0001$

3. En el tercer model s'estudia la variació en la concentració de MT a l'orina pel fet de pertànyer al grup controls Tarragonès o al grup controls Ebre. Després d'ajustar per les següents variables: GOT, GPT, GGT, IMC, edat, consum de tabac i consum d'alcohol, s'observa l'efecte net de pertànyer al grup controls Tarragonès en la concentració de MT a l'orina respecte al fet de pertànyer al grup controls Ebre ($r^2=0,43$). La diferència resulta estadísticament significativa en el sentit que la concentració de la proteïna d'estudi a l'orina és inferior en el grup controls Tarragonès. *Taula 45.*

FACTOR	VARIACIÓ MT (Log µg/ g creatinina) (1)	t	Significació (2)
CONTROLS TARRAGONÈS (3)	-0,292 (0,036)	-8,059	<0,0001
GOT (U l/l)	-4,223E-03 (0,004)	-0,943	0,347
GPT (U l/l)	3,244E-03 (0,002)	1,516	0,132
GGT (U l/l)	3,322E-04 (0,001)	0,249	0,804
IMC (Kg / m ²)	2,019E-03 (0,006)	0,315	0,753
EDAT (anys)	3,484E-03 (0,002)	1,839	0,068
TABAC (anys/paquet)	6,863E-03 (0,002)	4,482	<0,0001
ALCOHOL (gr / dia)	7,524E-04 (0,001)	0,743	0,459
CONSTANT	1,618 (0,187)		

Taula 45 Variació en la concentració de MT a l'orina pel fet de pertànyer al grup controls Tarragonès respecte al grup controls Ebre després d'ajustar per les següents variables: GOT, GPT, GGT, IMC, edat, consum de tabac i consum d'alcohol,

(1) Mitjana (error típic de la mitjana)

(2) Valor de p

(3) En relació al grup controls Ebre

Resum del model: Variable dependent: Log de la concentració de metal·lotioneïna a l'orina (µg/ gr creatinina).

$r^2 = 0,43$, $F_{8, 142} = 13,406$; $P < 0,0001$

4. En el quart model de regressió múltiple que es presenta s'estudia la variació en la concentració de MT a l'orina pel fet de pertànyer al grup de treballadors exposats a vapors de mercuri o al grup controls Ebre.

Després d'ajustar per les següents variables: GOT, GPT, GGT, IMC, edat, consum de tabac i d'alcohol, s'observa l'efecte net de pertànyer al grup d'exposats a Hg en la concentració de MT a l'orina respecte al fet de pertànyer al grup controls Ebre ($r^2=0,29$). La diferència resulta estadísticament significativa en el sentit que la concentració de MT a l'orina és inferior en el grup de treballadors que treballen a les cel·les de mercuri. *Taula 46.*

FACTOR	VARIACIÓ MT (Log µg/ g creatinina) (1)	t	Significació (2)
EXPOSATS Hg (3)	- 0,249 (0,054)	-4,634	<0,0001
GOT (U l/l)	-4,296E-03 (0,005)	-0,804	0,424
GPT (U l/l)	3,833E-03 (0,002)	1,591	0,115
GGT (U l/l)	7,215E-05 (0,001)	0,066	0,948
IMC (Kg / m ²)	1,034E-02 (0,008)	1,309	0,194
EDAT (anys)	2,362E-03 (0,003)	0,817	0,416
TABAC (anys/paquet)	4,363E-03 (0,002)	2,036	0,045
ALCOHOL (gr / dia)	9,820E-04 (0,001)	0,851	0,397
CONSTANT	1,439 (0,246)		

Taula 46 Variació en la concentració de MT a l'orina pel fet de pertànyer al grup de treballadors exposats a vapors de mercuri respecte al grup controls Ebre, després d'ajustar per les següents variables: GOT, GPT, GGT, IMC, edat, consum de tabac i d'alcohol

(1) Mitjana (error típic de la mitjana)

(2) Valor de p

(3) En relació al grup controls Ebre

Resum del model: Variable dependent: Log de la concentració de metal·lotioneïna a l'orina (µg/ gr creatinina).

$$r^2 = 0,29, F_{8, 89} = 4,183 P < 0,0001$$

5. DISCUSSIÓ

5. Discussió

5.a Aspectes generals

L'objectiu d'aquesta tesi ha estat aprofitar els coneixements tècnics i pràctics previs sobre obtenció d'antisèrum policlonal de conill per a la quantificació de metal·lotioneïnes (Folch, 1993) i aplicar aquesta possibilitat a l'àmbit laboral per determinar si la proteïna d'estudi, teòricament induïda per diversos metalls, és vàlida com a marcador de canvis en el medi intern per a treballadors exposats a baixes concentracions de metalls durant llarg temps.

La literatura mediambiental i laboral actual parla del nou desafiament que per a la ciència constitueixen les exposicions a baixos nivells de productes químics (Ashford and Miller, 1998).

També és un tema de debat si les mesures de control s'haurien de basar en mesures ambientals o en el monitoratge biològic o d'efectes biològics. Els autors Harrison i Sepai conclouen que enfront de substàncies químiques que es poden absorbir per via dèrmica, en situacions on la susceptibilitat individual és important, o en els casos en què no es pot predir les mesures d'higiene individual, el monitoratge de la via aèria no seria suficient per alliberar als treballadors de les proteccions individuals. En aquestes circumstàncies l'ús del monitoratge biològic o d'efectes biològics s'hauria de considerar com una part de les estratègies d'afrontament del risc (Harrison and Sepai, 2000).

El disseny de l'estudi, de tipus transversal, ha estat l'únic possible des del nostre lloc d'actuació. Tot i acceptant les limitacions d'aquest tipus de treballs cal assenyalar que això ens ha permès obtenir unes poblacions d'estudi força homogènies i una recollida molt uniforme de les mostres.

Des d'un principi ens va preocupar molt la selecció del grup control, ja que el lloc de residència dels treballadors estava molt polaritzat entre la zona del Tarragonès i

la zona sud de la província. Treballs previs sobre monitoratge biològic en exposició a metalls per contaminació mediambiental realitzats a l'àrea del Tarragonès ja havien posat de relleu diferències en la concentració hemàtica de Cd, Hg, Mn i Pb entre persones procedents de la zona urbana i persones residents a les rodalies (Llobet *et al.*, 1998). Posteriorment, les investigacions fetes per Granero *et al.*, el mateix any 1998, van posar de manifest diferències significatives en la concentració d'As, Cd, Cr, Hg i Sn en el cabell d'escolars entre els nens procedents de l'àrea urbana i els nens residents a la perifèria. L'evidència de les diferències detectades i la poca informació sobre determinacions de metalls a l'orina en població no exposada va fer que optéssim per buscar dues poblacions control diferents per comparar cada grup potencialment exposat amb el seu grup control i d'aquesta manera eliminar el factor "lloc de residència"; a la vegada això permetria establir comparances entre grups de població control, que han demostrat ser diferents entre ells.

Les diferències en la concentració de MT, Zn i Cu a l'orina entre el gènere masculí i femení ja havien estat demostrades en treballs anteriors (Folch *et al.*, 1998), per la qual cosa en el disseny d'aquest treball s'ha tingut en compte únicament l'estudi de treballadors del sexe masculí. A més, és notòria la manca de dones ocupades en activitats industrials com la mecànica o la caldereria.

Les mostres d'orina s'utilitzen sovint per al monitoratge biològic perquè fàcilment proveeixen volums elevats de mostra i, sobretot, perquè el procediment d'obtenció no és invasiu. Per a molts metalls l'orina constitueix una important via d'eliminació, i sovint n'és la principal.

La concentració d'un metall a l'orina està influenciada per un gran nombre de factors: el grau de dilució, la funció renal, la càrrega corporal del metall, la ruta metabòlica i el grau d'exposició.

Malgrat que la situació ideal per a l'estudi de metalls a l'orina és la recollida de 24 hores, la major part d'autors consideren la dificultat per obtenir mostres de 24 hores en població treballadora i accepten la correcció per la concentració de creatinina com una solució tècnicament correcta (Clarkson *et al.*, 1988; Elinder *et al.*, 1994; Lauwerys, 1994; Guidotti *et al.*, 1997; González, 1998).

Cap de les mostres d'orina d'aquest estudi presenta una concentració extrema de creatinina ($> 3\text{gr/l}$ o $< 0,5\text{ gr/l}$), per la qual cosa, i seguint els criteris de la ACGIH, s'ha cregut que totes les mostres eren aptes per a la pràctica del control biològic (ACGIH; 2001).

Els metalls seleccionats en aquest treball d'investigació han estat triats pels següents motius:

- Perquè la seva presència es pot donar tant a la indústria de la soldadura com la dels colorants, tenint en compte que l'exposició es pot produir simultàniament a diversos metalls, en concentracions baixes però durant un llarg temps: Cr, Mn, Ni, Pb, Cd, Cu, Zn.
- Perquè s'han relacionat directament com a inductors de la MT: Hg, Cu, Zn, Cd, Pb, Ni, Mn.
- Perquè alguns són metalls essencials i s'ha provat àmpliament la seva relació amb la MT: Zn, Cu.

En general els valors obtinguts en la concentració d'aquests metalls a l'orina són compatibles amb la bibliografia consultada, excepte en el cas del Cu i del Cr, en què els resultats superen les previsions, i en el cas del Zn, pel qual s'han obtingut valors situats a la franja alta dels valors de referència.

És important remarcar que totes les mostres procedeixen de persones que estan treballant i, per tant, a priori s'han de considerar sanes, malgrat alguns dels valors obtinguts superin els valors de referència.

L'acceptació de valors de referència en medicina laboral no ha estat mai un tema senzill. Per exemple, en l'exposició a metalls alguns autors justifiquen aquesta dificultat assenyalant problemes tant per factors preanalítics com analítics relacionats amb la baixa concentració dels elements, la contaminació de les mostres o altres factors de confusió relacionats amb la dieta, l'estil de vida i el lloc de residència (Vesterberg *et al.*, 1993).

Per a Apostoli, la principal dificultat està relacionada amb la naturalesa i la significació dels analits involucrats, als quals divideix en dos grups segons hi hagi nivells de fons o no.

El primer grup inclou elements essencials i tòxics com el Cr, Mn i Ni. En aquest cas, el nivell de referència inclou la concentració basal (nivells de fons regulats per mecanismes fisiològics) i la quantitat d'analit procedent del medi ambient o de l'exposició individual.

El segon grup inclou elements que són d'interès exclusivament toxicològic i la seva toxicitat se sol associar a una relació dosi-efecte, com els metalls Pb, Cd, Hg. En teoria aquests metalls no haurien de trobar-se al medi ambient i no haurien de ser mesurats en mostres biològiques. De tota manera, degut a la ràpida expansió ambiental d'un gran nombre de productes químics, quan es troben a l'abast les tècniques adequades, és possible detectar-los en grups de població cada vegada més grans, fins i tot en zones remotes. Aquesta evidència analítica mostra que no existeix una associació clara amb la salut humana. Encara que hi ha la tendència a continuar parlant de *valors normals* (sense patologia, amb salut), des del punt de vista biològic aquests compostos són estranys a l'organisme i s'haurien d'anomenar *xenobiòtics*.

Per tant, les característiques dels elements o compostos més que els aspectes metodològics o les seves anàlisis són les que determinen la diferència entre el *valor de referència* emprat a la química clínica i el que s'aplica en toxicologia mediambiental i ocupacional (Apostoli, 1999).

També es considera important la uniformitat en la forma i el moment de recollida de la mostra, ja que així s'ha obviat la possible influència dels ritmes circadianis en l'excreció d'orina. Es coneix, des de fa temps, la influència dels ritmes nictemerals en l'excreció urinària de creatinina (Ransil *et al.*, 1977), així com en l'excreció de Zn (Araki *et al.*, 1983).

5.b Els metalls i la MT

5.b.1 Pb

Soldadors – Controls Tarragonès

En relació a la concentració de plom a l'orina les diferències entre el grup de soldadors i el grup controls Tarragonès no han estat significatives.

El fet que aquest grup de soldadors no acostumi a treballar amb metalls protegits amb pintures antioxidants, ja que l'empresa es dedica a fer estructures de nova creació i no efectua reparacions ni desguassos, pot ser la causa que l'exposició al plom no sigui superior a la de la població general.

Les diferències en el consum de tabac i alcohol no han estat suficients per determinar una diferència significativa entre els dos grups.

L'estudi de la relació entre la concentració de MT i Pb a l'orina ha donat significatiu només per al grup controls Tarragonès ($r^2 = 0,08$).

Cal recordar que la plumbúria basal és el resultat de la filtració glomerular del metall a través del ronyó i, per tant, una conseqüència directa de la concentració de Pb a la sang que aplega tant al plom orgànic com a l'inorgànic, en les diferents vies d'entrada a l'organisme (Sanz i Nogué, 1996).

Colorants – Controls Ebre

D'acord amb les expectatives, el grup de treballadors de l'empresa de colorants presenta concentracions de Pb a l'orina superiors a les del grup controls Ebre. Val a dir que és el grup amb la concentració urinària de Pb més elevada de tots els estudiats (43,71 µg/g creatinina). Lauwerys estableix, en el seu tractat sobre toxicologia, els 50 µgr/gr creatinina a l'orina com a concentració límit de Pb en personal exposat i fa una proposta de concentració màxima permissible situada en els 150 µgr/gr creatinina (Lauwerys, 1994).

S'ha estudiat la possibilitat d'emprar el potencial paper protector de la metal·lotioneïna contra la toxicitat del plom per fer servir aquesta proteïna com a biomonitor d'exposició al plom. El treball de Schuhmacher *et al.* ha demostrat la poca eficàcia d'aquesta proteïna enfront de l'efectivitat de l'ALA-D que s'ha mostrat com a millor biomonitor per a baixes concentracions de plom en sang (Schuhmacher *et al.*, 1997). De tota manera, el resultat de la regressió simple ($r^2 = 0,18$) indica que la variació en la concentració de Pb a l'orina explicaria en un 18% la variació en la concentració urinària de MT.

Després dels treballadors de l'empresa de colorants el grup controls Ebre ha estat el que ha presentat la concentració de Pb més elevada a l'orina.

Resulta interessant comprovar com, en els dos grups, en el moment que s'ha estudiat la relació entre el conjunt de tots els metalls i la concentració de MT a l'orina, quan s'ha eliminat el Pb ha aparegut la significació estadística i el Zn ha estat el coeficient de regressió parcial que ha aportat la significació a la relació.

5.b.2 Hg

El grup de treballadors exposats a vapors de Hg està compost de 46 treballadors que tenen una mitjana de 36,25 anys d'edat. Porten una mitjana de 82,52 mesos treballant exposats a Hg, consumeixen 9,69 a/p de tabac i 25,39 gr d'enol diaris.

Es tracta d'un conjunt molt específic perquè únicament es troba exposat a Hg en el lloc de treball. Les diferències no haurien de ser significatives respecte al seu grup control per a la resta de metalls, i així és excepte pel Zn.

En el disseny inicial de l'estudi es va pensar a poder incloure la determinació del mercuri urinari en els treballadors d'electròlisi i en el grup controls Ebre. Les dificultats tècniques han fet que només disposem de la xifra de Hg a l'orina dels treballadors exposats a Hg.

Un cop revisats els resultats obtinguts pel mètode d'ICP-masses es va descobrir una manca de detecció de Hg en la major part de les mostres estudiades. Una contaminació prèvia de l'aparell va fer que els tècnics adoptessin nivells de detecció de 5 µg/l en solució d'atac, superiors als previstos en els controls inicials (1 µg/l en solució d'atac), amb la qual cosa restaven invalidats els nostres resultats, ja que en la majoria de mostres s'esperava trobar valor de Hg inferiors als BEI.

Es va creure justificat recórrer als resultats obtinguts pel control laboral dels treballadors exposats a vapors de mercuri en les cel·les d'electròlisi.

Aquesta acció es va decidir, en primer lloc, perquè ja disposàvem d'aquests resultats, encara que obtinguts per una via distinta a la que inicialment es va dissenyar; i en segon lloc, i no menys important, perquè l'alíquota d'orina emprada pel control d'exposició laboral i l'alíquota d'orina retirada per dur a terme el nostre estudi de MT en orina i diversos metalls procedien de la mateixa mostra d'orina. Això feia possible poder estudiar si existia alguna relació entre la concentració de mercuri i la concentració de MT a l'orina de persones laboralment exposades a aquest metall amb mostres d'orina procedents de la mateixa micció.

La mitjana de concentració de mercuri a l'orina en el grup de treballadors de la planta de clor d'aquest estudi es troba per sobre dels índex biològics d'exposició (ACGIH, 1999) i dels valors límits biològics (INSHT, 2003).

La manca de resultats en la resta de grups d'estudi fa impossible les comparacions. De tota manera, amb les dades del grup exposat es posa de manifest que existeix una relació lineal positiva entre la concentració urinària de Hg i la de MT ($r^2 = 0,17$).

El ronyó té una enorme capacitat per acumular mercuri divalent, probablement això està relacionat amb la capacitat de producció de MT en aquest teixit (Clarkson *et al.*, 1988).

Els autors Sallsten i Barregard (1997) descriuen, en un estudi de dades aparellades sobre excreció de Zn, Cu i Hg entre un grup de 40 treballadors d'una indústria de clor i 40 treballadors no exposats, que l'excreció de Cu és similar en els dos grups; en canvi, l'excreció de Zn és superior en el grup d'exposats a Hg.

El nostre treball aporta la dada de la interdependència que s'ha posat de manifest entre les concentracions de Zn, Cu, Hg i MT a l'orina dels treballadors exposats. Quan s'ha eliminat el Zn del conjunt de metalls s'ha obtingut una relació estadísticament significativa entre la concentració dels metalls i de la proteïna amb el Hg i el Cu com a factors de regressió parcial significatius.

Alguns estudis indiquen que els signes precoços dels efectes adversos relacionats amb el sistema nerviós o el dany renal es poden observar, fins i tot, amb nivells urinaris entre 25 i 35 µg Hg/g creatinina (Elinder *et al.*, 1994).

La World Health Organisation (WHO, 1994), en la seva monografia sobre monitorització biològica, estableix una gradació entre la concentració de mercuri a l'orina i l'aparició d'efectes adversos, segons la qual si la concentració de mercuri sobrepassa els 100 µg/g creatinina el risc d'efectes adversos en el sistema nerviós és significatiu i s'observa tremolor, nerviosisme, eretisme mercurial i lesió renal amb proteïnúria. Si els nivells d'exposició es troben entre 50-100 µg/g creatinina aquests símptomes són menys acusats.

Cal posar de manifest la proposta de valor crític a l'orina que fa la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (1998) en la seva monografia sobre reconeixements mèdics específics. Aquest organisme propugna els 240 µg de mercuri/g de creatinina, tenint en compte l'experiència d'exposició obtinguda a la indústria extractiva espanyola d'aquest producte (mines d'Almadén i d'Arrayan). Aquest valor s'allunya molt dels criteris assumits pels organismes internacionals de referència esmentats.

5.b.3 Cd

Soldadors – Controls Tarragonès

Pel que fa a la comparança entre els grups de soldadors i controls Tarragonès crida l'atenció l'enorme variabilitat entre els dos grups d'estudi.

Inicialment es podria sospitar una hipotètica exposició al Cd en el grup de soldadors si utilitzen elèctrode de plata o si solden o tallen aliatges de Cd (Lauwerys, 1994), la qual cosa és improbable a la vista dels resultats.

El grup controls Tarragonès, malgrat presentar valors relativament alts, encara es troben dins el marge de seguretat dels 5 µg/g creatinina que proposen les institucions de referència (WHO, 1994; ACGIH, 1999; INSHT, 2003).

Resulta contradictori que el grup que presenta una concentració de MT a l'orina més elevada (soldadors) sigui el que exhibeix una concentració més baixa de Cd urinari, ja que aquest es fixa principalment a la MT (Roels *et al.*, 1983).

En l'estudi de la relació entre concentració de Cd i de MT a l'orina no s'ha obtingut cap resultat significatiu.

Colorants – Controls Ebre

Tant el grup de treballadors de la indústria de colorants com el grup controls Ebre presenten concentracions de Cd a l'orina molt superiors a les esperades, que estan per sobre dels valors BEI, recomanats per la ACGIH i dels VLB proposats per l'INSHT.

Pel que fa al grup de treballadors de l'empresa de colorants, tenint en compte que es tracta de personal exposat a òxid de Cd els valors obtinguts es podrien considerar en línia a les propostes de Lauwerys (1994) i Gunnar (1998) que propugnen els valors inferiors a 10 µg/g creatinina per als treballadors exposats.

La concentració de Cd a l'orina està més influenciada per la càrrega corporal que per l'exposició actual. Els fumadors i les persones que viuen en zones contaminades tenen concentracions urinàries més elevades. L'excreció de Cd és proporcional a la concentració de Cd al ronyó (Elinder *et al.*, 1994). L'increment urinari de l'excreció de Cd amb l'edat és proporcional a la càrrega del cos (Tsuchiya *et al.*, 1972; Kjellstrom, 1979; Nordberg *et al.*, 1985b).

També seria interessant valorar les propostes de valors límits formulades per diversos autors que, en general, tendeixen a elevar les concentracions permissibles

per sobre dels nivells considerats legals a Espanya. En aquest sentit els autors Gunnar (1988), Lauwerys (1994), Ladron de Guevara i Moya (1995), proposen una concentració màxima permisible en personal exposat situada en valors que no superin els 10µg/g creatinina. Els valors considerats límit a Alemanya (BAT) situen la concentració de Cd a l'orina de personal exposat en 15 µg/l (Schneider, 1999).

L'estudi de la relació entre concentració de Cd i de MT a l'orina només ha mostrat significació estadística pel grup de treballadors empleats a la indústria de colorants.

Controls Tarragonès - Controls Ebre

Després d'observar la concentració de Cd a l'orina dels dos grups controls es podria concloure que els valors obtinguts són excessivament elevats, sobretot tenint en compte que es tracta de població no exposada. Si es prescindeix del valor absolut dels resultats és interessant valorar que en el grup controls Ebre s'ha mesurat Cd a l'orina en el 96% dels components del grup, mentre que, en canvi, en el grup controls Tarragonès només el 54% obté resultats.

Si la concentració de Cd es veu més influenciada per la càrrega corporal que per l'exposició recent (Elinder *et al.*, 1994) caldria pensar en factors alimentaris i ambientals per explicar l'augment. El treball de Llobet *et al.* (1998) posa de relleu les notables diferències que existeixen en la ingestió diària de Cd procedent de la dieta entre diferents regions de l'Estat espanyol.

No sembla que el tabac ni l'edat siguin factors que puguin determinar diferències entre les dues poblacions control d'aquest estudi. De fet, es va investigar l'existència de relació entre consum de tabac i excreció de Cd a l'orina en cada grup i no es va obtenir cap resultat amb significació estadística.

Potser caldria pensar en factors mediambientals per justificar la diferència en la concentració de Cd a l'orina entre els dos grups. En aquest sentit, la literatura clàssica ja descriu les elevades concentracions detectades al sòl a la conca del riu Jintsu (Japó) i les relaciona amb un increment de l'acidesa del terra per efecte de la pluja àcida i l'ús de fertilitzants, la qual cosa produeix un augment de l'assimilació de Cd per

la terra (Nordberg *et al.*, 1985a). L'arròs i el blat poden acumular elevades quantitats de Cd depenent de l'estació de l'any.

L'estudi de relació entre concentració de Cd i de MT a l'orina no ha donat resultats significatius en cap dels dos grups control.

5.b.4 Mn

Soldadors - Controls Tarragonès

Quan es van dissenyar els grups i els metalls a estudiar es va pensar que el Mn seria un element interessant perquè la seva via d'absorció bàsica és la respiratòria i es troba present a la indústria metal·lúrgica ja que forma part dels elèctrodes per a la soldadura amb arc elèctric (Quer-Brossa, 1983).

Les comparacions entre el grup de soldadors i el seu grup control mostren un augment en la mitjana de concentració a l'orina en el grup de soldadors, encara que no arriba a ser estadísticament significatiu. Bader *et al.* (1999) consideren que els nivells de Mn urinari no permeten la discriminació entre diferents nivells d'exposició a òxids de Mn.

No s'ha pogut demostrar l'existència de cap relació entre la concentració de Mn i de MT a l'orina en el grup de soldadors.

Colorants – Controls Ebre

Els òxids de Mn, a part de la indústria del metall, també són components bàsics dels pigments i les ceràmiques (Bader *et al.*, 1999). Per aquest motiu s'esperava que el grup de treballadors de la indústria de colorants presentés una concentració urinària superior a la del grup controls Ebre. Els resultats obtinguts estan d'acord amb les previsions.

El treball d'Apostoli *et al.* conclou que tant el Mn urinari com el Mn en sang poden discriminar grups de treballadors exposats de grups de subjectes no exposats.

De tota manera, l'elevada variabilitat dels resultats fa que no siguin determinacions indicades per efectuar monitoratge individual (Apostoli *et al.*, 2000).

L'estudi de la relació entre concentració de Mn i de MT a l'orina, mitjançant una regressió simple, ha mostrat una relació lineal positiva en el grup de treballadors de la indústria de colorants ($r^2 = 0,18$).

En el mateix grup s'ha posat de manifest la influència d'una interrelació entre el Mn i el Zn en la concentració de MT a l'orina.

Controls Tarragonès - Controls Ebre

Malgrat que la diferència en la concentració urinària dels dos grups control és estadísticament significativa els resultats obtinguts no se situen en valors gaire extrems i es troben propers als 8 µg/l que proposa Clarkson (1988), per a població no exposada. Cal pensar en fonts com l'aportació de la dieta i el Mn ambiental com a possibles motius de diferenciació. En aquest sentit, valdria la pena considerar la presència de Mn orgànic, que té una excreció urinària molt superior a la de l'inorgànic i pot trobar-se com a additiu de la gasolina sense plom sota la formulació de metilciclopentadienil tricarbonil manganès (MMT) (Zayed, Hong, L'Esperance, 1999). Després de l'exposició a MMT l'excreció urinària de Mn augmenta de forma lineal i podria servir de monitor biològic per quantificar l'exposició (Elinder *et al.*, 1994).

Quan s'ha estudiat si existia relació entre la concentració de Mn i de MT a l'orina, s'ha trobat una relació lineal positiva només en el grup controls Tarragonès ($r^2 = 0,06$).

5.b.5 Cr

Soldadors - Controls Tarragonès

El crom a l'orina és l'indicador d'exposició més utilitzat i actualment es considera el d'elecció per al control biològic dels treballadors exposats a compostos de

crom. Com que el Cr VI un cop absorbit es redueix a Cr III, només podrem detectar aquest últim a l'orina. La relació entre el Cr urinari i l'exposició ambiental és més gran pels compostos hidrosolubles de Cr VI. Diversos estudis demostren una bona correlació entre el Cr urinari i l'exposició. També s'ha demostrat l'existència d'un cert cúmul de crom a l'organisme, de manera que la quantitat de crom augmenta al llarg de la setmana en els treballadors exposats (Nota Tècnica de Prevenció 280, 1991).

L'activitat laboral sobre la qual es disposa d'un major nombre d'estudis relacionats amb l'exposició al crom és la soldadura, de la qual existeixen diversos tipus de tècniques. La soldadura MMA, la soldadura TIG, els procediments semiautomàtics mitjançant un gas inert (MIG) o un gas actiu (MAG) representen en conjunt entre el 60 i el 80% de l'activitat desenvolupada. El material sotmès a soldadura pot ser acer baix en carboni (mild steel, MS) o acer inoxidable (stainless steel, SS). Els fums generats en processos MMA/SS presenten un 3-4% de Cr^{VI} soluble en aigua; els generats en processos MIG/SS, entre el 14 i el 18% de Cr; però la proporció de Cr^{VI}, que en principi es baixa, depèn del voltatge que es fa servir (Obiols Quintó, 1998).

L'observació dels resultats d'aquest estudi mostra una dispersió molt gran en 3 dels 4 grups estudiats, ja que només en el cas dels soldadors els resultats poden considerar-se ajustats als valors que reporta la literatura.

Els treballs de Bonde i Christensen (1991), que comparaven 2 grups de treballadors com a grups de referència en un estudi de nivells de crom en soldadors, van demostrar que el tabac no va influir en el crom intraeritrocitari ni urinari, però sí que van presentar una major concentració de crom a l'orina (2 o 3 cops) els bevedors freqüents de cervesa, els diabètics i els treballadors que anteriorment havien tingut activitats professionals amb exposició potencial al crom. Per aquest motiu s'afirma que els nivells de crom a l'orina poden tenir "memòria", com a mínim en les exposicions industrials.

La ACGIH va adoptar com a BEI per als treballadors exposats a crom en els processos de soldadura les xifres de 30 µg Cr/ g creatinina en mostres d'orina de final de jornada i 10 µg Cr/ g creatinina per a la diferència entre final i principi de jornada (ACGIH, 2001). La mateixa associació deixa clars els 3 punts següents:

- Aquests valors es van establir sobre la base dels estudis realitzats en treballadors de soldadura.

- No els consideren aplicables a altres processos industrials, fins i tot en els quals hi hagi exposició al Cr^{VI} (com és el cas dels cromats).
 - Només són aplicables a treballadors amb exposició crònica, degut a la variació de l'aclariment renal de crom que es produeix amb el temps d'exposició.
- L'estudi de la relació entre el Cr i la MT a l'orina en el grup de soldadors no ha demostrat cap resultat significatiu.

Colorants – Controls Ebre

Respecte als treballadors de la indústria de colorants disposàvem de la dada objectiva de concentracions ambientals elevades de forma puntual en la zona dels molins i de les mescladores dins la nau de treball. Els resultats obtinguts indiquen que la concentració de Cr a l'orina d'aquests treballadors és superior a la resta de grups estudiats, però no arriba a ser estadísticament significativa.

El resultat de la regressió simple entre el Cr i la MT a l'orina dóna una relació lineal positiva en aquest grup de treballadors ($r^2 = 0,07$).

Controls Tarragonès - Controls Ebre

Com ja s'ha esmentat anteriorment, els valors obtinguts en la concentració de Cr a l'orina de les mostres dels dos grups controls es consideren elevats per tractar-se de poblacions laboralment no exposades.

Si pensem en factors que desencadenin un augment de l'eliminació de crom per l'orina hem de tenir en compte la vellesa i algunes malalties cròniques com la diabetis mellitus i l'arteriosclerosi (Podell, 1983) i algunes situacions com l'estrès, l'exercici físic extenuant i el trauma físic (Anderson *et al.*, 1982). Així mateix també es troba elevat el crom a l'orina en les dietes riques en carbohidrats (Fernández, 1998).

A part de les situacions esmentades anteriorment que poden desencadenar un augment en l'excreció de Cr, no es pot oblidar el risc substancial de contaminació de les mostres que es dóna en aquest metall (WHO, 1994).

En un metall que s'acumula a l'organisme és important determinar la influència del dia de la setmana en la recollida de la mostra, ja que sinó es podrien atribuir les diferències observades entre els grups al fet d'haver recollit les mostres a l'inici o al final de la setmana de treball. Aquesta suposició es pot descartar ja que en les mostres d'aquest estudi no s'han trobat diferències estadísticament significatives entre els dies de la setmana de recollida de les mostres.

5.b.6 Ni

En general les mitjanes de concentració a l'orina obtingudes en cada grup de l'estudi s'ajusten als valors usuals de referència.

Resulta sorprenent que als teòricament exposats (soldadors i treballadors de l'empresa de colorants) se'ls detecti concentracions urinàries menys elevades que als grups controls del Tarragonès i de l'Ebre; potser caldria buscar l'explicació en la solubilitat dels compostos de Ni. Segons Lauwerys, més del 90% dels compostos de soldadura són insolubles a l'aigua i s'absorbeixen poc per via pulmonar. Quantitats importants de Ni es poden dipositar a les vies respiratòries sense que això impliqui un augment apreciable en la concentració urinària ni plasmàtica (Lauwerys, 1994).

Els compostos de Ni que s'apliquen més àmpliament a la indústria de la ceràmica, segons Quer-Brossa (1983), són els òxids de Ni. González Rodríguez i González Buitrago (1997), en el seu capítol sobre Ni, assenyalen els òxids com els menys solubles dels compostos possibles d'aquest metall.

La via d'excreció del Ni que no s'absorbeix és la digestiva, però aquest tipus de determinació ja no s'ha inclòs en el disseny d'aquest estudi.

També cal ressenyar el contingut en Ni d'alguns aliments com els fesols i els fruits secs que són particularment rics en aquest metall, i probablement són de consum més habitual en l'àrea rural que en la urbana.

El Ni absorbit també es pot acumular als ossos, al fetge, al ronyó i al pulmó (González Rodríguez i González Buitrago, 1997).

Els autors Lauwerys (1994), Ladron de Guevara i Moya (1995) i Sanz i Nogué (1996) fan una proposta de concentració màxima permissible a l'orina de personal exposat situada en 70 µg/g creatinina.

Segons Ladron de Guevara i Moya (1995), si la concentració de Ni a l'orina és inferior a 60 µg/l indica que l'exposició és irrellevant.

Malgrat que la concentració de Ni a l'orina hagi estat inferior a l'esperada en els grups de treballadors exposats, s'ha obtingut una relació lineal positiva estadísticament significativa entre la concentració de Ni i de MT a l'orina en el grup de treballadors de la indústria dels colorants ($r^2 = 0,21$) i en el grup de soldadors ($r^2 = 0,07$).

Colorants - Controls Ebre

En tots dos grups s'ha posat de manifest una influència entre el Ni i el Zn en la concentració de MT a l'orina.

5.b.7 Cu

El Cu forma part dels elements traça essencials, ja que per les seves característiques físicoquímiques participa en una gran quantitat de processos bioquímics inherents a la matèria viva.

Tots els valors obtinguts són molt homogenis, però superiors a les xifres de referència. De tota manera, Guidotti *et al.* (1997) reporten un estudi sobre exposició a diversos metalls, amb concentracions de Cu superiors a les del nostre estudi i sense simptomatologia clínica. Cal destacar que en l'esmentat estudi es va emprar la tècnica d'espectrometria de masses amb plasma acoblat inductivament, igual que en el present treball.

Com ja s'esperava, el grup de soldadors i els treballadors de l'empresa de colorants presenten una concentració de Cu a l'orina superior a la dels seus respectius grups controls, però les diferències no arriben a ser estadísticament significatives.

Colorants – Controls Ebre

Quan s'han fet estudis de regressió simple entre la concentració de Cu i de MT a l'orina en tots els grups d'estudi només els treballadors de la indústria de colorants han mostrat una relació lineal estadísticament significativa entre les dues variables ($r^2 = 0,21$).

La investigació de la influència de tots els metalls, valorats en conjunt, i la concentració de MT a l'orina ha posat de manifest que quan s'elimina el Cu del conjunt de metalls apareix la relació dels metalls amb la proteïna per mitjà del Zn, que demostra ser el coeficient de regressió parcial amb significació estadística.

Treballadors exposats a vapors de Hg – Controls Ebre

Ja s'ha esmentat la relació que s'ha trobat entre el Hg, Zn i Cu en l'apartat dedicat al mercuri. L'eliminació del Zn del conjunt de metalls posa de manifest una relació estadísticament significativa entre la concentració de la resta de metalls i la MT a l'orina, resultant el Hg i el Cu factors predictius estadísticament significatius.

5.b.8 Zn

Pel que fa als resultats obtinguts, que a priori poden semblar molt elevats, a la literatura s'han trobat múltiples valors de referència que estarien en la línia dels resultats del nostre estudi.

Quer-Brossa (1983), en el seu tractat de toxicologia industrial, estableix l'excreció diària en orina de persones laboralment exposades en 700 µg.

Versieck (1985), en la seva revisió sobre elements traça, estableix el límit d'excreció de Zn en personal exposat entre 0,1-1,2 mg/ dia.

Casarett i Doull en el seu tractat de toxicologia (1995) proposen la concentració de 0,9 mg/g creatinina com a valor de referència per a la monitorització del Zn a l'orina.

Els límits que proposa la Universitat d'Alberta, en un article de revisió, se situen entre 2,0-12,0 $\mu\text{mol/ dia}$ (Guidotti; 1997).

Per la seva part, Lee (1998) indica que l'excreció urinària de Zn a l'orina en adults sans es troba entre 300 i 600 $\mu\text{g/ dia}$.

Els autors Monreal i Riaño (1998) proposen l'interval de 300-1.000 $\mu\text{g/ dia}$ com a valors normals en orina de persones exposades en el seu lloc de treball.

Soldadors – Controls Tarragonès

El grup de soldadors presenta un augment significatiu en la concentració de Zn a l'orina respecte del seu grup control, la qual s'ajusta a les previsions. Fuertes i Schenck (2000) descriuen el cas d'un soldador de 30 anys d'exposició amb una elevadíssima concentració de Zn a l'orina, malgrat haver treballat dins els límits ambientals considerats segurs en seguretat i salut ocupacional.

En les regressions simples efectuades amb l'objectiu d'estudiar la possible relació entre la concentració de Zn i de MT a l'orina no s'ha trobat relació en cap dels dos grups. Aquest resultat s'ha mantingut quan s'ha esbrinat l'efecte de tots els metalls, en conjunt, en la concentració de MT a l'orina.

Colorants – Controls Ebre

Les concentracions de Zn a l'orina dels dos grups són les més elevades i no hi ha diferències significatives entre les dues mitjanes.

Les regressions simples ja fan palesa una bona relació entre la concentració de Zn i de MT a l'orina, especialment en el grup dels treballadors de la indústria de colorants ($r^2 = 0,18$).

Després s'ha confirmat la interrelació entre el Zn, el Cu, el Ni i la MT, per una banda, i la interrelació entre el Zn, el Cu, el Pb i la MT, per una altra, depenent del metall eliminat del conjunt, com ja s'ha explicat en els apartats del Ni i del Pb.

Treballadors exposats a vapors de Hg – Controls Ebre

Les concentracions de Zn i de MT a l'orina són superiors en el grup controls Ebre, però cada grup per separat mostra una relació lineal positiva estadísticament significativa entre el metall i la proteïna d'estudi.

En tots dos grups el Zn juga un paper directe o indirecte en la interrelació entre la resta de metalls i la MT a l'orina, ja que unes vegades la seva absència determina que la relació sigui significativa i altres vegades el Zn és el factor predictiu estadísticament significatiu de la regressió múltiple.

Controls Tarragonès – Controls Ebre:

La concentració del Zn a l'orina del grup controls Ebre supera àmpliament la del grup controls Tarragonès. En tractar-se de dos grups de població control, en què els seus integrants no es troben exposats als metalls, s'ha de pensar en elements fora de l'àmbit laboral que poden influir en la concentració del metall a l'orina. A la literatura es descriu la importància de la dieta en l'absorció del Zn, ja que està present en molts productes i molts d'altres en redueixen la seva absorció intestinal (Monreal i Riaño, 1998). Segons Casarett i Doull (1995) existeix una bona correlació entre el Zn de la dieta i la seva excreció urinària.

També es coneix l'acció dels diürètics tiazídics en la inhibició de la reabsorció tubular del Zn. En el mateix sentit, el treball de Raga (2001) descriu la influència de la diabetis mellitus de tipus II en l'excreció de Zn i de MT a l'orina.

Per tot l'exposat, es pot concloure que caldria controlar una gran quantitat de factors, fins i tot en població no exposada a metalls en l'ambient de treball.

5.b.9 MT a l'orina

La relació entre la concentració de metalls i de MT a l'orina en cada grup estudiat ja s'ha comentat abastament en els apartats específics dedicats a cada metall.

En aquest apartat interessa valorar l'efecte de pertànyer a un grup o a un altre en la concentració de MT a l'orina i, a més, esbrinar si altres factors com el consum de tabac i d'alcohol, l'edat, l'índex de massa corporal i la funció hepàtica poden aportar algun canvi a la relació.

Soldadors – Controls Tarragonès

La *Taula 43* mostra el resultat d'una regressió múltiple on es compara l'efecte de ser soldador respecte a ser grup controls Tarragonès en la concentració de MT a l'orina. La regressió s'ha ajustat pels set factors que mostra la taula per conèixer l'efecte net de ser soldador i el resultat obtingut és estadísticament molt significatiu. El tabac i l'edat han resultat coeficients de regressió parcials significatius, la qual cosa indica que influeixen en la concentració de MT a l'orina, però el fet de ser soldador per si mateix ja explicaria l'augment en la concentració de MT a l'orina, ja que l'ajust de la regressió ja ha descomptat l'efecte d'aquests factors.

En aquest sentit caldria reflexionar sobre altres factors que podrien induir la síntesi de MT i acostumen a estar presents en l'àmbit de treball dels soldadors. Si es té en compte la *Taula 6*, on consten els principals inductors de la MT descobrim que la calor, l'exposició al soroll i les radiacions UV són presents i podrien estar contribuint a la relació clarament observada entre el fet de ser soldadors i el de tenir un augment en la concentració de MT a l'orina, respecte al grup controls Tarragonès.

En una visió global en la comparació entre els dos grups també caldria recordar que la concentració de Zn a l'orina és superior en el grup de soldadors que en el grup controls Tarragonès.

Colorants – Controls Ebre

L'observació de la *Taula 44*, que mostra l'efecte net de pertànyer al grup colorants és especialment interessant ja que resulta que la concentració de MT a l'orina és superior en el grup controls Ebre, després d'ajustar per les variables: consum de tabac, consum d'alcohol, edat, IMC, GOT, GPT i GGT.

Si tenim en compte que les concentracions de Zn a l'orina no són diferents en els dos grups i si recordem que el grup de colorants fuma gairebé el doble que el grup controls Ebre veiem que després d'ajustar per tabac, és a dir quan restem l'efecte del tabac de la relació, la concentració de la MT resulta inferior en el grup de treballadors de la indústria de colorants.

Controls Tarragonès – Controls Ebre

Els resultats de la *taula 45* mostren la variació en la concentració de MT a l'orina pel fet de pertànyer al grup controls Tarragonès o al grup controls Ebre.

La regressió s'ha ajustat pels mateixos factors que l'apartat anterior i també ha resultat significatiu el tabac. Es pot concloure que, un cop s'ha eliminat l'efecte del tabac, la concentració de la proteïna a l'orina és més petita en el grup controls Tarragonès que en el grup controls Ebre.

No podem perdre de vista que la concentració de Zn a l'orina és superior en el grup controls Ebre i probablement estigui actuant en la relació de forma indirecta.

Treballadors exposats a vapors de mercuri – Controls Ebre

En aquest binomi la relació s'ha decantat de forma inversa cap als treballadors exposats a vapors de Hg. El tabac també s'ha manifestat com a factor d'ajust significatiu (*Taula 46*). La concentració de Zn a l'orina pot estar actuant ja que la comparació senzilla entre les dues mitjanes ja indicava des de principi que és superior en el grup controls Ebre.

En els quatre models de regressió múltiple s'ha posat de relleu la influència del tabac sobre la concentració de MT a l'orina. En aquest punt és interessant ressenyar el treball de Katsuragi *et al.* (1997) que registra un augment significatiu en la concentració de MT al teixit gingival d'un grup de fumadors respecte a un grup control de no fumadors, i l'atribueix a l'existència una reacció defensiva per intentar lluitar contra els radicals lliures *in situ*.

5.b.10 MT al sèrum

En relació a la concentració de MT al sèrum no s'ha trobat cap diferència estadísticament significativa entre el grup de soldadors i el grup control Tarragonès ni entre el grup de treballadors de la indústria de colorants i el seu grup control.

Les diferències s'han observat entre el grup de treballadors exposats a vapors de Hg i el seu grup control i entre els dos grups control.

Es podria pensar que, en general, un augment en la concentració de MT al sèrum s'hauria de traduir en un augment en la concentració de la proteïna a l'orina. L'observació del gràfic que mostra el paral·lelisme entre MT al sèrum i a l'orina en els grups d'estudi no va a favor d'aquesta deducció (*Fig. 48*).

Cal recordar que una part de la MT es pot sintetitzar al túbul renal sobretot com a resposta a un augment del Cu i del Cd, i això aniria en detriment de la relació directa entre augment de MT al sèrum i augment de MT a l'orina.

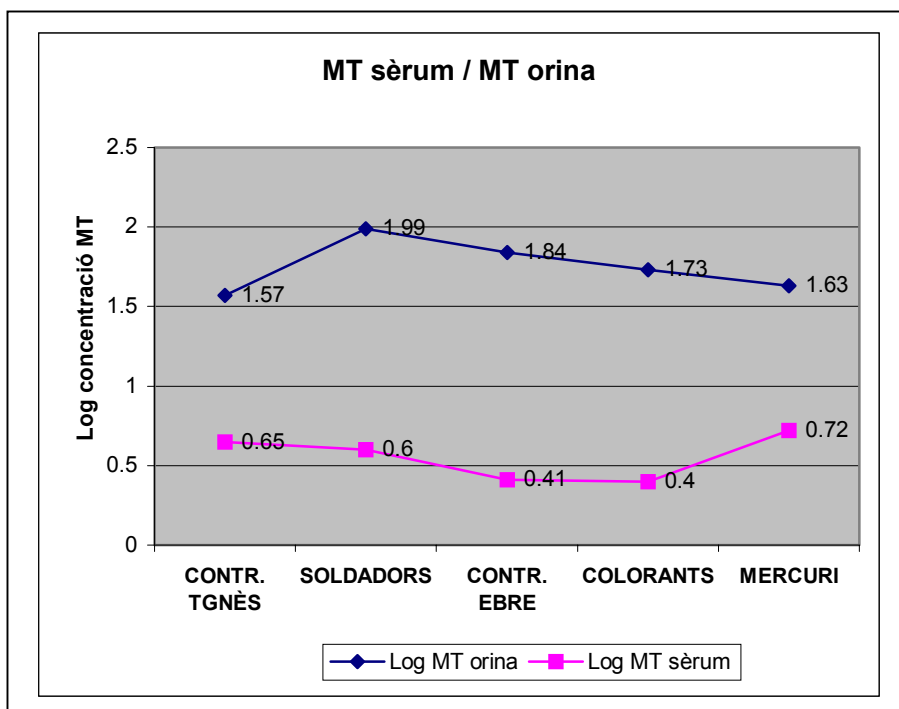


Fig.48. Paral·lelisme entre concentració de MT a l'orina i al sèrum

6. CONCLUSIONS

6. Conclusions

1. En les mostres estudiades no hi ha cap relació entre la concentració dels metalls i de la MT a l'orina i el dia de la setmana de recollida de la mostra.
2. El grup de soldadors és el que presenta la major concentració de MT a l'orina, sense que es relacioni amb la concentració dels metalls estudiats.
3. Es demostra la influència del Zn en la relació entre la concentració de tots els metalls estudiats i la concentració de MT a l'orina en el grup de treballadors de l'empresa de colorants.
4. Es demostra que existeix interrelació entre la concentració de Zn, Cu, Hg a l'orina i la concentració de MT en el grup de treballadors exposats a vapors de mercuri.
5. Es demostra la interrelació entre la concentració de Zn, Cu i Ni i la concentració de MT a l'orina, així com la interrelació entre la concentració de Zn, Cu i Pb i la MT a l'orina en el grup controls Ebre.
6. La concentració de Zn a l'orina ha estat el factor que s'ha mostrat més influent en els canvis en la concentració de MT a l'orina.
7. El consum de tabac ha resultat ser un factor predictiu estadísticament significatiu, amb influència sobre la concentració de MT a l'orina en totes les comparacions entre els grups de l'estudi.
8. L'edat ha resultat ser un factor predictiu estadísticament significatiu amb influència sobre la concentració de MT a l'orina, en la comparació entre soldadors i controls Tarragonès.

9. El consum d'alcohol, l'índex de massa corporal i els enzims GOT, GTP i GGT no han mostrat cap relació amb la concentració de MT a l'orina.

10. La concentració més elevada de MT al sèrum s'ha trobat en el grup de treballadors exposats a vapors de mercuri. No s'ha demostrat relació entre la concentració de MT al sèrum i a l'orina.

Per tot l'exposat es pot concloure que la MT urinària és sensible a les variacions de Pb, Hg, Mn, Cr, Ni, Cu i Zn a l'orina, però la marcada dependència del Zn i la influència del tabac la fan poc específica per poder ser utilitzada com a monitor d'exposició a metalls en el medi laboral.

7. BIBLIOGRAFIA

Amacher DE, Ewing KL (1975). A soluble cadmium-binding component in the rat and dog spleen. *Arch Environ Health* 30: 510-513.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2001). Threshold Limit Values (TLV_s) and Biological Exposure Indices (BEI_s) for 2001. Cincinnati.

Andersen RD, Winter WP, Maher JJ, Bernstein IA (1978). Turnover of metallothioneins in rat liver. *Biochem J* 174:327-338.

Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Mroginsky EE, Patterson KY, Reamer DC (1982). Effect of exercise (running) on serum glucose, insulin, glucagon and chromium excretion. *Diabetes*; 31: 212-216.

Andrews GK, Fernando LP, Moore KL, Dalton TP, Sobieski RJ (1996). Avian metallothioneins: structure, regulation and evolution. *J Nutr* 126: 1317S-1323S.

Andrews GC, McMaster MT, De SK, Paria BC and Dey SK (1993). Cell-specific expression and regulation of the mouse metallothionein-I and II genes in the reproductive tract and preimplantation embryo, in Metallothionein III. Eds: Suzuki KT, Imura N and Kimura M. Birkhäuser Verlag, Basel, 351-362.

Anezaky T, Ishiguro H, Hozumy I, Inuzuka T, Hiraiwa M, Kobayashi H, Yuguchi T, Wanaka A, Uda Y, Miyatake T, Yamada K, Tohyama M, Tsuji S (1995). Expression of growth inhibitory factor (GIF) in normal and injured rat brains. *Neurochem. Int.* 27: 89-94.

Apostoli P (1999). Application of reference values in occupational health. *Int Arch Environ Health* 72: 191-194.

Apostoli, Lucchini, Alessio (2000). Are current biomarkers suitable for the assessment of manganese exposure in individual workers? *Am J Ind Med* 37: 283-290.

Araki S, Murata K, Yokoyama K, Yanagihara S, Niiuma Y, Yamamoto R., Ishihara N (1983). Circadian Rhythms in the urinary excretion of metals and organic substances in health men. *Arch Environ Health* 6: 38-43.

Ashford N, Miller C (1998). Low-level chemical exposures: A challenge for science and policy. *Environmental Science & Technology / news*. Nov. 508-509.

Aschner M (1997). Astrocyte metallothioneins (MTs) and their neuroprotective role. *Annals of the New York Academy of Science* 825, 334-347.

Bader M, Dietz MC, Ihrig A, Triebig G (1999). Biomonitoring of manganese in blood, urine and axillary hair following low-dose exposure during the manufacture of dry cell batteries. *Int. Arch Occup Environ Health* 72: 521-527.

Bearne IME (1999). Vidrio, Ceràmica y materiales afines. A: Enciclopedia de salud y Seguridad en el trabajo. OIT. Ed: Ministerio de Trabajo y Asuntos sociales. Vol III, 84.12-84.26.

Becker N (1999). Cancer mortality among arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. Results of a third follow – up: 1989 – 1995. *JOEM Vol 41, Num. 4*.

Belloso E, Hernández J, Giralt M, Kille P, Hidalgo J (1996). Effect of stress on mouse and rat brain and metallothionein I and III mRNA levels. *Neuroendocrinology* 64: 430-439.

Bencko V, Geist T, Arbetova B, Dhamadikari DM, Svandova E (1986). Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to some elements trace. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 30:1-10.

Bennett BG (1984). Environmental nickel pathways to man, a: Sunderman F.W. Ed. Nickel in the human environment. pp487-495. Intern. Agency Res. Cancer, Lyon.

Bettger WJ, O'Dell BL (1993). Physiological roles of zinc in the plasma membrane of mammalian cells. *J Nutr. Biochem* 4: 194-207.

Blaawgeers HG, Sillevius Smith PA, de Jong JM, Troost D (1994). Localization of metallothionein in the mammalian central nervous system. *Biol Signals* 3:181-187.

Bolton AE (1977). Radioiodination techniques. *Amersham international, Amersham, Bucks, England*, 5-20.

Bolton AE, Hunter WM (1973). The labeling of proteins to high specific radioactivities by conjugation to a ¹²⁵I containing acylating agent: application to the radioimmunoassay. *Biochem. J.*, 133: 529-539.

Bonde JP, Christensen JM (1991). Chromium in Biological samples from low-level exposed stainless steel and mild steel welders. *Arch. Environ. Health* 46: 225-229.

Bracken WM, Klaassen CD (1987). Induction of metallothionein in rat primary hepatocyte cultures: evidence for direct and indirect induction. *J Toxicol Environ Health* 22: 163-174.

Brady FO (1982). The physiological function of metallothionein. *Trends in Biochemical Sciences* 7, 143- 145.

Braun W, Wagner G, Worgotter E, Vasak M, Kägi JH, Wuthrich K (1986). Polypeptide fold in the two metal clusters of metallothionein-2 by nuclear magnetic resonance in solution. *J Mol Biol* 187: 125-129.

Bremner I (1980). Absorption, transport and distribution on copper in CIBA Foundation symposium. 79: Biological roles for copper. Amsterdam, Excerpta Medica.

Bremner I (1987). Nutritional and physiological significance of metallothionein. *Experientia Suppl* 52: 81-107.

Bremner I, Davies NT (1975). The induction of metallothionein in rat liver by zinc injection and restriction of food intake. *Biochem J* 149: 733-738.

Bremner I, Hoekstra G, Davies NT, Young BW (1978). Effect of zinc status of rats on the synthesis and degradation of copper-induced metallothioneins. *Biochem J* 174: 883-892.

Bremner I, Young BW (1976a). Isolation of (copper, zinc-) thioneins from pig liver. *Biochem* 155: 631-635.

Bremner I, Young BW (1976b). Isolation of (copper, zinc)-thioneins from the livers of copper-injected rats. *Biochem J* 157:517-520.

Bremner I, Young BW (1977). Copper thionein in the kidneys of copper-poisoned sheep. *Chem Biol Interact* 19: 13-23.

Buffoni E, Bernhard M (1982). Mercury in Mediterranean tuna. Why is their level higher than Atlantic tuna? A model in: "Chemistry in the Mediterranean", VI International Symposium, Primosten, Yugoslavia, May 6-12.

Butt TR, Stenberg E, Herd J, Crooke ST (1984a). Cloning and expression of a yeast copper metallothionein gene. *Gene* 27: 23-33.

Casarett and Doull's Toxicology the basic science of poisons (1995). Ed. Curtis D. Klaassen. 5th edition. Mc Graw Hill. USA.

Centers for Disease Control (1991). Preventing lead poisoning in young children: A statement by the Centers for Disease Control. Atlanta, US Centers for Disease Control and Prevention.

Chen ML, Failla ML (1989). Degradation of zinc-metallothionein in monolayer cultures of rat hepatocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 191: 130-138.

Chen RW, Ganther HE (1975). Relative cadmium-binding capacity of metallothionein and other cytosolic fractions in various tissues of the rat. *Environ Physiol Biochem* 5: 378-388.

Cherian MG, Clarkson TW (1976). Biochemical changes in rat kidney on exposure to elemental mercury vapor: effect on biosynthesis of metallothionein. *Chem Biol Interact* 12: 109-120.

Cherian MG, Huang PC (1993). National Cancer Institute Workshop on the possible roles of metallothionein in carcinogenesis. *Cancer Res*; 53:922-925.

Christensen JM (1995). Human exposure to toxic metals: factors influencing interpretation of biomonitoring results. *Sci Total Environ* 166: 98-135.

Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR (1988). Biological monitoring of toxic metals. Ed. Plenum Press, New York.

Cocho JA, Sanchez Calvo N (1998). Manganese. A: Cocho J.A., Escanero J.F. i González de Buitrago J.M. Elementos traza: aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Sociedad española de bioquímica clínica i patología molecular. 167-193.

Compertz D (1982). Biological monitoring of workers exposed to mercury vapour. *J Soc Occup Med*, 1982, 32, 141-145.

Conselleria de Sanitat Generalitat Valenciana (1998). *Reconocimientos Médico preventivos para trabajadores*. Monografías Sanitarias Serie A (estudios) número 32.

Costa M (2000). Chromium and nickel. A: Molecular Biology and Toxicology of Metals. Ed: Zallups RK and Koropatnick J, pp 113-128. London.

Datson GP and Lehman-Mckeeman (1996). Constitutive and induced metallothionein expression in development, in: Toxicology of metals. Eds: Chang LV, Magos L and Suzuki KT. CRC Lewis Publishing, Boca Raton, 1.139-1.167.

Datta PK, Jacob ST (1997). Activation of the metallothionein-I gene promoter in response to cadmium and USF in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 230: 159-163.

Dennis JH, Mortazavi SB, French MJ, Hewitt PJ, Redding CR (1997). The effects of welding parameters on ultraviolet light emissions, ozone, and Cr^{IV} formation in MIG welding. *Ann. Occup. Hyg. Vol n°41, n° 1*, 95-104. British Occupational Hygiene Society. Published by Elsevier ScienceLtd. Printed in Great Britain.

De SK, Enders GC, ANDREWS GK (1991). Metallothionein mRNA stability in chicken and mouse cells. *Biochim Biophys Acta* 1090: 223-229.

De SK, McMaster MT, Andrews GK (1990). Endotoxin induction of murine metallothionein gene expression. *J Biol Chem* 265: 15267-15274.

Desoille H, Martí Mercadal JA, Scherrer J, Truhart R (1986). Medicina del trabajo. Ed. Masson, París.

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft (ed) (1998). List of MAK and BAT Values 1998. Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Report N° 34, Wiley-VCH, Weinheim.

Directiva Europea 82/605/CEE Plomo. Protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición al plomo y a sus compuestos iónicos durante el trabajo. *DOCE L 247, 23/8/82 P. 12*

Documento conjunto para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Sociedad española de arterioesclerosis, Sociedad española de medicina interna, Liga española por la lucha contra la HTA (1993).

Doménech JM (1992). Regresión Lineal Simple. Métodos estadísticos en Ciencias de la Salud. Universitat Autònoma de Barcelona.

Ducroffe G, Claeys F, Bruaux P (1990). Lowering time trend of blood levels in Belgium since 1978. *Environ Res* 51: 25-34.

Durnam DM and Palmiter RD (1981). Transcriptional regulation of the mouse metallothionein-I gene by heavy metals. *J Biol Chem* 256: 5.712-5.716.

Edicte de 25 de juliol de 1997, pel qual es fa pública la declaració d'impacte ambiental del projecte de remodelació de la línia de producció de clor-sosa electròlisi IV. *Diari oficial de la Generalitat de Catalunya* núm 2482 de 25/9/1997.

Elinder CG (1986). Other toxic effects, in: "Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal, Vol.II, Effects and Response". Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T and Nordberg GF, eds. pp 159-204, CRC Press, Boca Raton, FL.

Elinder CG, Friberg L, Kjellström T, Nordberg G, Oberdoerster G (1994). Biological monitoring of metals. International programme on chemical safety. World Health Organization (WHO). Geneva.

Elinder CG, Piscator M (1979). A: Friberg I, Nordberg GF, Vouk VB eds. Handbook on the toxicology of metals. Amsterdam: Elsevier.

Erickson JC, Sewell AK, Jensen LT, Winge DR, Palmiter RD (1994). Enhanced neurotrophic activity in Alzheimer's disease cortex is not associated with down-regulation of metallothionein-III (GIF). *Brain Res* 649:297-304.

Escanero JF (1998). Minerales: Elementos traza. A: Cocho J.A, Escanero JF i González de Buitrago JM Elementos traza: aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Sociedad española de bioquímica clínica i patología molecular, 11-28.

Euro Chlor (1996). Code of Practice Mercury 4th edition, Draft 9.

Evans IM, Gatehouse LN, Gatehouse JA, Robin NJ, Croy R (1990). A gene from pea (*Pisum sativum* L.) with homology to metallonein genes. *FEBS Lett* 262: 29-32.

Feldman SL, Cousins RJ (1976). Degradation of hepatic zinc-thionein after parenteral zinc administration. *Biochem J* 160: 583-588.

Fernández MD (1998). Cobre. A: Cocho JA Escanero JF i González de Buitrago JM. Elementos traza: aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Sociedad española de bioquímica clínica i patología molecular, 167-193.

Fleming CR (1988). Trace element metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 49: 573-579.

Flos R, Bas J, Hidalgo J (1986). Metallothionein in the liver of the small lizard *Podarcis muralis*. *Comp Biochem Physiol C* 83: 93-98.

Folch J (1993). Valor monitor de les metal·lotioneïnes en el metabolisme dels metalls pesants. [Tesi doctoral]. Reus. Universitat Rovira i Virgili de Tarragona.

Folch J, Ortega A, Cabré M, Paternain JL (1998). Urinary levels of Metallothioneins and metals in subjects from a semiindustrialized area in Tarragona province of Spain. *Biological Trace Element Reserch*. Vol 63, 113-121.

Fowler BA, Goering PL, Squibb KS (1985). Mechanism of cadmium-metallothionein-induced nephrotoxicity: Relationship to altered renal calcium metabolism, in: "Metallothionein ", Proc. Second Int. Meeting on Metallothionein and other Low Molecular Weight Metal Binding Proteins, Zurich 1985. J.H.R. Kagi and Kojima, eds., Birkhauser Verlag, Basel.

Franchini I, Mutti A, Cavatorta A, Corradi A, Cosi A, Olivette G, Borghetti A (1978). Nephrotoxicity of chromium. *Contrib Nephrol* 10:98-110.

Frantzen K (1998). Chromium. A: Hamilton and Hardy's Industrial toxicology. 5th ed., 51-54.

Franzblau A (1994). Mercury. A: Textbook of clinical occupational and environmental medicine. Rosenstock L, Cullen M. Saunders Company, USA.

Fukui Y, Miki M, Ukai H, Okamoto S, Takada S, Higashikawa K, Ikeda M (1999). Urinary lead as a possible surrogate of blood lead among workers occupationally exposed to lead. *Int Arch Occup Environ Health* 72: 516-520.

Fuertes L i Schenck D (2000). Marked elevation of urinary zinc levels and pleural-friction rub in metal fume fever. [on line] disponible a: PMID: 10839322 [PubMed-indexed for Medline].

Furey WF, Robbins AH, Clancy LL, Winge DR, Wang DR, Stout CD (1986). Crystal structure of Cd, Zn metallothionein. *Science* 231: 704-710.

Garvey JS, Vander Mallie RJ, Chang CC (Eds) (1982). Radioimmunoassay of metallothioneins. *Met Enzym.* 84: 121-139.

Goering PL and Klaassen CD (1984). Zinc induced tolerance to cadmium hepatotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology* 74, 200-307.

Goldwater L (1964). Occupational exposure to mercury. The Harben Lectures. Roy. Inst. Pub. Health, 279-301.

Gonzalez J, (1998). Toma y preparación de especímenes. A: Cocho JA, Escanero JF, Gonzalez JM, dirs. Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y organizativos. SEQC,1998, 102-111.

González Buitrago JM, González Rodríguez C (1998). Cadmio. A: Cocho JA, Escanero JF, Gonzalez JM, dirs. Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y organizativos. SEQC,1998, 527-536.

González Buitrago JM, González Rodríguez C (1998). Níquel. A: Cocho JA, Escanero JF, Gonzalez JM, dirs. Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y organizativos. SEQC,1998, 397-414.

Grandjean P (1984). Human exposure to nickel, a: Sunderman F.W. ed. Nickel in the human environment, 469-485, Intern. Agency Res. Cancer, Lyon.

Grandjean P, Olsen NB, Hollnagel H (1981). Influence of smoking and alcohol consumption on blood lead levels. *Int. Arch. Occup. Environ Health* 48:391-97.

Granero S (1997). Presencia y distribución medioambiental de metales pesados en las proximidades de una planta incineradora de residuos sólidos urbanos. Exposición y riesgo para la población.[tesis doctoral]. Reus. Universitat Rovira i Virgili de Tarragona.

Granero S, Llobet JM, Schuhmacher M, Corbella J, Domingo JL (1998). Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to metals in Tarragona, Spain. I Levels in hair of school children. *Trace Element Electrol* 15: 39-43.

Guidotti TL, Audette RJ, Martin CJ (1997). Interpretation of the trace metal analysis profile for patients occupatioanlly exposed to metals. *Occup. Med. Vol* 47, 497-503.

Gunnar F, Nordberg M (1988). Biological monitoring of cadmium. A: Clarkson TW, Frieberg L, Nordberg GF, Sager PR eds. *Biological monitoring of toxic metals*. New York and London, Plenum Press, 151-168.

Harbison RD (1998). Cadmium. A: Hamilton and Hardy's Industrial toxicology. 5th ed., 47-49.

Harrison J, Sepai O (2000). Should control measures be based on air measurements or biological / biological effect monitoring? *Occup. Med. Vol. 50, N° 1*, 61-63.

Heilmaier HE, Drash GA, Kretschmer E, Summer KH. (1987). Metallothionein, cadmium, copper and zinc levels of human and rat tissues. *Toxicol Lett 38*:205-211.

Held DD, Hoekstra WG (1984). The effects of zinc deficiency on turnover of cadmium-metallothionein in rat liver. *J Nutr 114*: 2.274-2.282.

Henderson R (1985). Mercury: Biological monitoring and high risk groups, in: "Selected aspects of exposure to heavy metals in the environment: Monitors, indicators and high risk groups", presented at the National Academy of Sciences-Council of the Academies of Yugoslavia Joint Workshop, June 28-30, Washington D.C.

Hense HW, Filipiak B, Novak L (1992). Non occupational determinants of blood lead concentrations in a general population. *Int. J Epidemiol 1992; 21*: 753-62.

Hidalgo J, Dingman A, Garvey JS (1991a). Role of extracellular zinc and copper on metallothionein regulation in cultured rat hepatocytes. *Hepatology 14*: 648-654.

Hidalgo J, Garcia A, Oliva AM, Giralt M, Gasull T, González B, Milnerowitz H, Wood A, Bremer I (1994a). Effect of zinc, copper and glucocorticoids on metallothionein levels of cultured neurons and astrocytes from rat brain. *Chem Biol Interact 93*: 197-219.

Hidalgo J, Garvey JS, Armario A (1990b). On the metallothionein, glutathione and cysteine relationship in rat liver. *J Pharmacol Exp Ther 255*: 554-564.

Hidalgo J, Giralt M, Garvey JS, Armario A (1988c). Physiological role of glucocorticoids on rat serum and liver metallothionein in basal and stress conditions. *Am J Physiol 254*: E71-78.

Hidalgo J, Tort L, Flos R (1985). Cd-, Zn-, Cu-binding protein in the elasmobranch *Scyliorhinus canicula*. *Comp Biochem Physiol C* 81: 159-165.

Howard AG, Nickles G (1977). Heavy metal complexation in polluted molluscs. I. Limpets (*Patella vulgata* and *Patella intermedia*). *Chem Biol Interact* 16: 107-114.

Hunt A, Hawkins J, Gillian E, Bhatia S (1998). A comparison of the lead particle content of indoor dust before and after a lead paint abatement: A new source of lead recontamination. *Indoor Built Environ* 1998; 7: 32-46.

Hunter D (1969). The diseases of occupations. 4th ed., Little Brown and Co. Boston, MA, 232-288.

Hursh JB, Clarkson TW, Cherian MG, Vostal JV, Mallie RV (1976). Clearance of mercury (Hg^{197} , Hg^{203}) vapor inhaled by human subjects. *Arch Environ Health*, 31: 302-309.

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo (INSHT) (1992). Métodos de toma de muestras y análisis. "Determinación de plomo en sangre-Método de cámara de grafito Espectrofotometria de absorción atómica" MTA/MB-011/R 92.

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo (INSHT) (2003). Lista de valores límite biológicos para el año 2003. Disponible a: <http://www.mtas.es/insht/practica/vlb.htm>.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (1990). "IARC Monograph in the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Chromium, Nickel and Welding. Vol 49. Lyon.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (1993). Cadmium and cadmium compounds. In IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man, vol 58, Lyon 1993, World Health Organization.

ISOprEN 10882-1 (1996). Draft International/European Standard -“Health and Safety in welding and allied processes- Sampling of airborne particles and gases in the operator’s breathing zone. Part I; sampling of airborne particles. “Comité Européen de Normalisation (CEN) Brussels.

Itho M, Ebadi M, Swanson S (1983). The presence of zinc-binding proteins in brain. *J. Neurochem.* 41: 823-829.

Jeffery EH, Jansen HT, Dellinger JA (1987). In vivo interactions of aluminium with hepatic citochrome P-450 and metallothionein. *Fundam Appl Toxicol* 8: 541-548.

Jin T, Nordberg GF (1986). Cadmium toxicity in kidney cells. Resistance induced by short term pretreatment in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol. Et Toxicol.*, 58: 137-143.

Jin T, Norberg GF, Nordberg M (1986). Uptake of cadmium in isolated kidney cells – Influence of binding form and in vivo pretreatment. *J. Appl. Tox.*, 6: 397-400.

Jones JG, Bevan J, Catton JA, Zober A, Fish N, Morse KM, Thomas MA, El Kadeem A, Platcow PhA (1999). Metales, tratamiento de superficie. A: Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. OIT. 4^a Ed. Vol III, 82.42-82.44.

Kägi JHM (1993). Evolution, structure and chemical activity of class I metallothionein: an overview. In metallothionein III, Suzuki K.T., Imura N. and Kimura M., eds. (Birkhäuser Verlag Basel/Switzerland, 29-55.

Kägi JHM, Kojima Y (1987a). Chemistry and biochemistry of metallothionein. *Experientia Suppl* 52: 25-61.

Kägi JHM, Kojima Y (1987b). Chemistry and biochemistry of metallothionein. In Metallothionein II (Basel switzerland: Birkhäuser Verlag), 25-61.

Kägi JHM, Vallee BL (1960). Metallothionein: a cadmium and zinc containing protein from equine renal cortex. II. Physicochemical properties. *J. Biol. Chem.*, 235: 3.460-3.465.

Karin M, Andersen RD, Slater E, Smith K, Herschman HR (1980). Metallothionein mRNA induction in HeLa cells in response to zinc or dexamethasone is a primary induction response. *Nature* 286: 295-297.

Katsuragi H, Hasegawa A, Saito K (1997). Distribution of metallothionein in cigarette smokers and non-smokers in advanced periodontitis patients. [on line] PMID 9358368 [PubMed- indexed for Medline].

Kazantzis G (1980). Mercury. En: Waldron HA. Metals in the Environment. Academic Press. London, 221-261.

Kennet Chung KY, Graham J Carter, Stancliffe J (1999). Laboratory evaluation of a protocol for personal sampling of airborne particles in welding and allied processes. *Applied Occupational and Environmental Hygiene. Volume 14*: 107-118.

Kille P, Hemmings A, Lunney E (1994). Memories of metallothionein. *Bioche Biophys Acta* 1205: 151-161.

Kille P, Stephens PE, Kay J (1991). Elucidation of cDNA sequences for metallothioneins from rainbow trout, stone loach and pike liver using the polymerase chain reaction. *Biochem Biophys Acta* 1089: 407-410.

Kimura M, Otaki N, Kakefuda T (1979). Characterization of cadmium-induced metallothionein in Africa green monkey kidney cells in vitro. *Experientia Suppl* 34:187-196.

Kito H, Tazawa T, Ose Y, Sato T, Ishikawa T (1982). Formation of metallothionein in fish. *Comp Biochem Physiol* C73: 129-134.

Kjellstrom T (1979). Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States and Sweden, *Environ. Health Perspect.*, 28, 169-197.

Klaassen CD, Choudhuri S, McKim JM, Lehman-McKeeman LD, Kershaw W.C (1994). In vitro and in vivo studies on the degradation of metallothionein. *Environ Health Perspect* 102: 141-146.

Kobayashi H, Uchida Y, Ihara Y, Nakajima K, Kohsaka S, Miyatake, Tsuji S (1993). Molecular cloning of rat growth inhibitor factor cDNA and the expression in the central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 19: 188-194.

Koizumi S, Suzuki K, Otsuka F (1992a). A nuclear factor that recognizes the metal-responsive elements of human metallothionein IIA gene. *J Biol Chem* 267:18.659-18.664.

Kojima Y, Berger C, Vallee B L, Kägi JHR (1976). Amino-acid sequence of equine renal metallothionein- 1B. *Proc Natl Acad Sci USA* 73:3.413-3.417.

Kondo Y, Weo ES, Michalska AE, Choo KHA and Lazo JS (1995). Metallothionein and cell death by anticancer drugs. *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology* 35, 635-653.

Kramer KK, Liu J, Choudhuri S, Klaasen CD (1996a). Induction of metallothionein mRNA and protein in murine astrocyte cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 136: 94-100.

Kramer KK, Zoelle JT, Klaasen CD (1996b). Induction of metallothionein mRNA and protein in primary murine neuron cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 141: 1-7.

Ladron de Guevara i Moya Pueyo (1995). *Toxicologia medica clinica y laboral*. Madrid. Ed interamericanc McGraw-Hill.

Langård S, Norseth T (1979). Chromium. In: Friberg L, Nordberg GG Vouk VB (eds) Handbook on the toxicology of metals. Elsevier, Amsterdam, chap. 22.

Langauer –Lewowicka H, Kazibutowska Z (1991). Value of the studies of multimodal avoked potentials for evaluation of neurotoxic effects of combined exposure of lead, copper and zinc. *Neurol Neurochir Pol*; 25: 715-719.

Lastowsky – Perry D, Otto E, Maroni G (1985). Nucleotide sequence and expression of a Drosophila metallothionein. *J Biol Chem* 260: 1.527-1.530.

Lauwerys R (1994). Toxicologia industrial e intoxicaciones profesionales. Ed. Masson, 3^a ed. Paris.

Lazo JS and Pitt BR (1995). Metallothionein null cells have increased sensitivity to anticancer drugs. *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology* 35, 635-653.

Leber AP and Miya TS (1976). A mechanism for cadmium and zinc induced tolerance to cadmium toxicity. Involvement of metallothionein. *Toxicology and applied pharmacology* 37, 403-414.

Lee R (1998). Zinc a: Hamilton and Hardy's Industrial toxicology. 5th ed., 139-144.

Lehman-McKeeman LD, Kershaw WC, and Klaassen CD (1991). Species differences in metallothionein regulation: a comparison of the induction of isometallothioneins in rats and mice. In *metallothionein in Biology and Medicine*, Klaassen CD and Suzuki KT eds.(Boca Raton, Florida, USA: CRC Press), 121-131.

Leibbrandt MEI, Koropatnick J, Harris JF (1991). Radioimmunoassay of metallothionein in rabbit, rat, mouse, chinese hamster and human cells. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 30: 245-255.

Lewis GF, Coughlin L, Jusko W, Hartz S (1972). Contribution of cigarette smoking of cadmium accumulation in man. *Lancet*, 1: 291-292.

Ley 31/95, de 8 de noviembre, de Prevención de riesgos laborales. BOE nº 269 de 10 de noviembre de 1995.

Liang L, Fu K, Lee DK, Sobieski RJ, Dalton T, Andrews GK (1996). Activation of the complete mouse metallothionein gene locus in the maternal deciduum. *Mol Reprod Dev*43:25-37.

Linder MC (1985). Nutritional biochemistry and Metabolism. With clinical applications. Linder M.C. Ed. Elsevier Science Publishers V.B. Amsterdam. The Netherlands.

Liu J, Liu Y, Habeebu SSM and Klaassen CD (1998). Metallothionein (MT)-null mice are sensitive to cisplatin-induced hepatotoxicity. *Toxicology and applied Pharmacology* 149, 24 -31.

Llobet JM, Granero S, Schuhmacher M, Corbella J, Domingo JL (1998a). Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to metals in Tarragona, Spain. II. Levels in autopsy tissues. *Trace Elements and Electr* 15: 44-49.

Llobet JM, Granero S, Torres A, Schuhmacher M, Domingo JL (1998b). Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to metals in Tarragona, Spain. III. Blood levels. *Trace Elements and Electrolytes. Vol. 15, No 2*, 76-80.

Llobet JM., Granero S, Torres A, Schuhmacher M, Domingo JL (1998c). Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to metals in Tarragona, Spain. IV. Estimation of the dietary intake. *Trace Elements and Electrolytes. Vol. 15, No 3*, 136-141.

Luza SC and Speisky HC (1996). Liver copper storage and transport during development implications for cytotoxicity. *American Journal of Clinical Nutrition* 63, 812S-820S.

Mancuso Thomas F (1997). Chromium as an industrial carcinogen: Part I. *American Journal of Industrial Medicine* 31: 129-139.

Mancuso Thomas F (1997). Chromium as an industrial carcinogen: Part II. Chromium in human tissues. *American Journal of Industrial Medicine* 31: 140-147.

Margoshes M, Vallee BL (1957). A cadmium protein from equine kidney cortex. *J. Amer. Chem. Soc.* 79: 4.813-4.814.

Martin PI, Brand F (1994). Débit d'émission de polluants dans le soudobrasage des aciers au carbone avec du laiton. *Cahiers de notes documentaires n° 157*.

Martínez J (2002). Sinistralitat laboral a Catalunya. Any 2001. Departament de Treball. Generalitat de Catalunya. *Col·lecció Prevenció de riscos laborals*.

Mas A (1993). Elementos esenciales. A: Mas A and Egozcue JM, Metales en sistemas biológicos. Promociones y Publicaciones Universitarias. Barcelona, 105-142.

Mehra RK, Bremner I (1983). Development of radioimmunoassay for rat liver metallothionein -I and its application to the analysis of rat plasma and kidneys. *Biochem J.* 213: 753- 756.

Mehra RK, Bawa SR, (1980). ²⁰³Hg binding in the liver and kidney of the frog, *Rana tigrina*. *Toxicol Lett* 6:37-41.

Metrico L (1978). Contenido di cromo in acqua potabili di 110 localita d'Italia. Concentrazione di cromo nelle urine di soggetti non professionalmente esposti a cromo e suoi comporti. *Med. Lav.* 69 (suppl. Núm 3), 426-440.

Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (2002). Efectivos laborales según sexo por rama de actividad. Disponible a: <http://www.mtas.es/estadisticas/ECL/Ecl32002/EFE/ecli21.htm>

Mira Muñoz M (1991). Los trabajos de soldadura. Consideraciones médicas de sus riesgos sobre la salud. *Medicina y seguridad del trabajo*. Tomo XXXVIII nº 152.

Moffatt P, Denizeau F (1997). Metallothionein in physiological and physiopathological processes. *Drug Metab. Rev.* 29:261-307.

Mogilnicka EM, Piotrowski JK (1979). Inducible gold-binding proteins in rat kidneys. *Biochem Pharmacol* 28: 2.625-2.631.

Monreal I, Riaño M (1998). Zinc. A: Cocho JA, Escanero JF i González de Buitrago JM. Elementos traza: aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Sociedad española de bioquímica clínica i patología molecular, 167-193.

Muldoon SB, Cauley JA, Kuller LH, et al. (1994). Lifestyle and sociodemographic factors as determinants of blood lead levels in elderly women. *Am J Epidemiol*, 139: 599-608.

Murasugi A, Wada C, Hayashy Y (1981). Cadmium-binding peptide induced in fission yeast, *Schizosaccharomyces pombe*. *J Biochem* 90: 1.561-1.564.

Mushak P (1984). Nickel metabolism in health and disease, a: Clinical laboratory annual. H.H.Homburger and J.G. Batsakis, eds. pp 249-269, Appleton-Century Crofts, Norwalk.

Nandi M, Slone D, Jick J, Shapiro S, Lewis GP (1969). Cadmium content of cigarettes. *Lancet ii*, 1.329.

Nielson KB, Winge DR (1984). Preferential binding of copper to the beta domain of metallothionein. *J Biol Chem* 259:4.941-4.946.

Nordberg GF (1971). Effects of acute and chronic cadmium exposure on the testicles of mice. *Environ. Physiol.*, 1: 171-187.

Nordberg GF, Goyer RA, Clarkson TW (1985b). Impact of acid precipitation on the toxicity of metals. *Env. Health Perspect.*, 63: 169-180.

Nordberg GF, Kjellstrom T and Nordberg M (1985a). Kinetics and metabolism, in: "Cadmium and Health", Vol I, Exposure, Dose and Metabolism, Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T and Nordberg GF, eds. pp:103-178, CRC Press, Boca Raton, FL.

Nordberg GF, Nordberg M, Piscator M, Vesterberg O (1972). Separation of two forms of rabbit metallothionein by isoelectric focusing. *Biochem j* 126: 491- 498.

Nordberg M (1978). Studies on metallothionein and cadmium. *Environ. Res.*, 15: 381-404.

Norberg M, Norberg GF, Piscator M (1975). Isolation and characterization of a hepatic metallothionein from mice. *Environ Physiol Biochem* 5: 396-403.

Nota Tècnica de Prevenció (NTP) 280 (1991). Cromo en orina: utilització com a índex biològic en la exposició laboral. Ed: *Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo*.

Obiols Quintó J (1998). Control biològic de los trabajadores expuestos a contaminantes químicos. Ed. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) Barcelona.

Olafson RW, Abel K, Sim RG (1979a). Prokaryotic metallothionein: preliminary characterization of a blue-green alga heavy metal binding protein. *Biochem Biophys Res Commun* 89: 36-43.

Olafson RW, McCubbin WD, Kay C M (1988). Primary and secondary structural analysis of a unique prokaryotic metallothionein from a *Synechococcus* sp. Cyanobacterium. *Biochem J* 251: 691-699.

Olafson RW, Sim RG, Kearns A (1979b). Physiological and chemical characteriation of invertebrate metallothionein-like proteins. *Experientia Suppl* 34: 197-204.

Otvos JD, Armitage IM (1980). Structure of the metal clusters in rabbit liver metallothionein. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 7.094-7.098.

Palmiter RD (1987). Molecular biology of metallothionein gene expression. *Experientia Suppl* 52: 63-80.

Palmiter RD (1994). Regulation of metallothionein genes by heavy metals appears to be mediated by a zinc-sensitive inhibitor that interacts with a constitutively active transcription factor, MTF-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 1.219-1.223,

Palmiter RD, Findley SD, Whitmore TE, Durnam DM (1992). MT-III, a brain-specific member of the metallothionein gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 6.333-6.337.

Pande J, Pande C, Gilg D, Vasak M, Callender R, Kägi JH (1986). Raman, infrared and circular dichroism spectroscopic studies on metallothionein: a predominantly "turn"-containing protein. *Biochemistry* 25: 5.526-5.532.

Pederson NB (1982). The effects of chromium on the skin. In: Langard S (ed) Biological and environmental aspects of chromium. Elsevier, Amsterdam, 249-275.

Pengelly I, Groves J, Simpson A, Northage C (1998). Workplace exposure to rosin-based solder flux fume during hand soldering. *Ann. Occup. Hyg. Vol n°42, N° 5, 295-302*. British Occupational Hygiene Society. Published by Elseviere Science Ltd. Great Britain.

Pirkle JL, Brody DJ, Gunter EW, Kramer RA, Paschal DC, Flegal KM, Matte TD (1994). The decline in blood lead levels in the United States. The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *JAMA 272: 284-291*

Piscator M (1964). On cadmium in normal human kidneys together with a report on the isolation of metallothionein from livers of Cd-exposed rabbits. *Nord. Hyg. Tidskr. 45: 76-82*.

Pocock SJ, Shaper AG, Walker M, et al. (1983). Effets of tap water lead, water hardness, alcohol, and cigarettes on blood lead concentrations. *J Epidemiol. Communiti Heath. 37: 1-7*.

Podell RN (1983). Cromium supplementation. Can it improve glucose and cholesterol metabolism?. *Pos Med Nut Highlight; 74: 135-137*.

Portis MT, Moreno i Serra C (1990). El tabaco como objetivo médico preventivo. Tema monogràfico. Sabatinas de ASEPEYO sobre medicina preventiva y del trabajo. Barcelona 17-11-1990.

Poutney DL, Fundel SM, Faller P, Birchler NE, Hunziker P, Vasak M (1994). Isolation, primary structures and metal binding properties of neuronal growth inhibitory factor (GIF) from bovine and equine brain. *FEBS Lett 345: 193-197*.

Prasad A, Beck F (1996). Metal-Metal interactions a: Chang. Toxicology of metals. USA. CRC Lewis publishers, 189-197.

Probst GS, Bousquet WF and Miya TS (1977). Correlation of hepatic metallothionein with acute cadmium toxicity in the mouse. *Toxicology and applied pharmacology* 39, 61-69.

Pulido P, Kägi JH, Vallee BL (1966). Isolation and some properties of human metallothionein. *Biochemistry* 5: 1.768-1.777.

Quaife CJ, Findley SD, Erickson JC, Froelick GJ, Kelly EJ, Zambrowicz BP, Palmiter RD (1994). Induction of a new metallothionein isoform (MT-IV) occurs during differentiation of stratified squamous epithelia. *Biochemistry* 33:7.250-7.259.

Quer-Brossa S (1983). Toxicologia industrial. Barcelona. ed: Salvat.

Quin MJ (1985). Factors affecting blood lead concentrations in the UK: results of the Eeg blood lead surveys, 1979-1981. *Int j Epidemiol* ; 14: 429-431.

Raga X (2001). Alteraciones en el metabolismo del zinc, cobre y metalotioneína en la diabetes mellitus tipo 2. [Tesis doctoral]. Reus. Universitat Rovira i Virgili de Tarragona.

Ramazzini B (1713). De Morbis Artificum Diatriba, Geneva. Translated by Wright W.C.; University of Chicago Press, Chicago 1940.

Ransil BJ, Greenblatt DJ, Koch-Weser J (1977). Evidence for systemic temporal variation in 24-hour urinary creatinine excretion. *J. Clin. Pharmacol.*, 17: 108-119.

Real Decreto 1995/1978, de 12 de mayo, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la seguridad social. BOE nº 203 de 25 de agosto de 1978.

Real Decreto 1560/1992, de 18 de diciembre, por el que se aprueba la clasificación nacional de actividades económicas (CNAE- 93). BOE nº 306 de 22 de diciembre de 1992.

Real Decreto 917/1994, de 6 de mayo, por el que se aprueba la clasificación nacional de ocupaciones. BOE nº 126 de 27 de mayo de 1994.

Real Decreto 374/ 2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. BOE nº104 de 1 de mayo de 2001.

Rhainds M, Levallois P (1997). Effects of Maternal Cigarette Smoking and Alcohol Consumption on Blood Lead Levels of Newborns. *Am J Epidemiol Vol. 145, Nº 3*.

Roabard *et al* (1976). A metallothionein assay. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 142: 1.155-1.158*.

Roels HA, Lauwerys R, Buchet JP, Bernard A, Garvey JS, Linton HJ (1983). Significance of urinary metallothionein in worker exposed to cadmium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health, 52: 159-166*.

Rupp H, Wesser U (1979). Structural aspects and reduction oxidation reactions of metallothionein. *Experientia Suppl 34: 231-240*.

Sadhu C, Gedamu L (1989). Metal-specific posttranscriptional control of human metallothionein genes. *Mol Cell Biol 9: 5.738-5.741*.

Sallsten G, Barregard L (1997). Urinary excretion of mercury, copper and zinc in subjects exposed to mercury vapour. *Biometals. 10 (4): 357-361*.

Sanders BM, Goering PL and Jenkins K (1996). The role of general and metal-specific cellular responses in protection and repair of metal induced damage: stress proteins and metallothioneins, in Toxicology of metals. Eds: Chang LW, Magos L, and Suzuki KT. CRC Lewis Publishing, Boca Raton, 165-187.

Sanz P, Corbella J (1995). Riesgos y patologia por otros metales. A: Manual de salud laboral. Sanz-Gallen, Izquierdo y Prat Marín. Ed:Springer-Verlag Ibérica. Barcelona.

Sanz P, Nogué X (1996). Las intoxicaciones crónicas (I). Intoxicación por metales. *Medicina integral*, Vol. 27, núm 1.

Schneider O, Brondeau MT (1999). Indices biologiques d'exposition. *Cahiers de notes documentaires- hygiène et sécurité du travail*. N° 174.

Schramel P, Wendler I, Angerer J (1997). The determination of metals (antimony, bismuth, lead, cadmium, mercury, palladium, platinum, tellurium, thallium, tin and tungsten) in urine samples by inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Int. Arch Occup Environ Health* 69: 219-223.

Schuhmacher M, Bellés M, Rico A, Domingo J, Corbella J (1996a). The impact of reduction of lead in gasoline on the blood and hair lead levels in population of Tarragona Province, Spain, 1990 -95. *Sci Total Environ* 184: 203-209.

Schuhmacher M, Paternain JL, Domingo JL, Corbella J (1997). An assessment of some biomonitoring indicators indicative of occupational exposure to lead. *Trace Elements and Electrolytes*, Vol. 14. N° 3, 145-149.

Searle PF, Stuart GW, Palmiter RD (1985). Building a metal-responsive promoter with synthetic regulatory elements. *Mol Cell Biol* 5: 1.480-1.489.

Serveis Científicotècnics UB (1998). Plasma Masses (ICP-MS). Disponible a: http://www.sct.ub.es/serveis/01030204/udes_000.htm

Shaikh ZA, Harnett KM, Perlin SA, Huang PC (1989). Chronic cadmium intake results in dose-related excretion of metallothionein in urine. *Experientia* 45, Birkhäuser Verlag, CH-4010 Basel/Switzerland.

Shaikh ZA, Smith LM (1984). Biological indicators of cadmium exposure and toxicity. *Experientia* 40: 36-43.

Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, et al. (1982). Effects of alcohol and smoking on blood lead in middle-aged British men. *Br. Med. Journal*. 284: 299-302.

Smart GA, Pickford CJ, Sherlock JC (1990). Lead in alcoholic beverages: a second survey. *Food Addit Contam.* 7: 93-99.

Solomons NW, Cousins RJ (1984). Zinc. A: Solomons NW, Rosenberg IH, eds. Absorption and malabsorption of mineral nutrients. New York: Alan R. Liss; 125-143.

Stillman MJ, Cai W, Zelazowsky AJ (1987). Cadmium binding to metallothioneins. Domain specificity in reactions of alpha and beta fragments, apometallothionein, and zinc metallothionein with Cd²⁺. *J Biol Chem* 262: 4.538-4.548.

Stremmel W (1992). Pathogenesis of Wilson Disease. *Z Gastroenterol* 30: 199-201.

Sunderman F, William (1988). Nickel. A: Clarkson TW et al., eds. *Biological monitoring of toxic metals*. New York and London, Plenum Press: 265-282.

Sunderman F, William (1993). Biological monitoring of nickel in humans. *Scand J Work Environ Health*; 19: 34-38.

Suzuki KT, Tanaka Y (1983). Induction of metallothionein and effect of essential metals in cadmium-loaded frog *Xenopus laevis*. *Comp Biochem Physiol C74*: 311-317.

Tanabe S (1980). Effect of zinc injection on Zn binding in cytosoles of several tissues of kids. *Br J Nutr* 44: 355-360.

The Chlorine Institute (1999). Producción de cloro y caústicos. A: Enciclopedia de Salud y Seguridad en el trabajo. OIT. Ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos sociales., Madrid. Vol III, 77.20, 21.

Tola S, Kilpio J, Vitarmo M (1979). Urinary and plasma concentrations of nickel as indicators of exposure to nickel in an electroplating shop. *J. Occup Med.*21, 184.

Tommey AM, Shi J, Lindsay WP, Urwin PE, Robinson NJ (1991). Expression of the pea gene PSMTA in E. Coli. Metal-binding properties of the expressed protein. *FEBS Lett* 292: 48-52.

Tsuchiya K (1986). Lead. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB. Editors. Handbook on the toxicology of metals. Amsterdam: Elsevier. 298-353. Specific metals, vol II.

Tsuchiya K, Seki Y, Sugita M (1972). Organ and tissue cadmium concentration of cadavers from accidental deaths, in: "Proc. 17th Congr. Occup. Health".

Tsuji S, Kobayashi H, Uchida Y, Ihara Y, Miyatake (1992). Molecular cloning of human growth inhibitor factor cDNA and its down-regulation in Alzheimer's disease. *EMBO J*11: 4.843-4.850.

Tsujikawa K, Sagawa K, Suzuki N, Shimaoka T, Kohama Y, Otaki N, Kimura M and Mimura T (1993). The relationship between nuclear localization of metallothionein and proliferation of rat hepatocytes in Metallothionein III. Eds: Suzuki KT, Imura N and Kimura M. Birkhauser Verlag, Basel, 472-492.

Turuguet D (1991). Compostos de crom hexavalent i la seva presència a la indústria. Seminari monografic Crom VI, programa risc ocupacional a Catalunya. Ponència. Extreta de: Cromo en orina: utilització como índice biològic en la exposició laboral. *Nota Tècnica de Prevenció 280-1991. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.*

Uchida Y, Takio K, Titani K, Ihara Y, Tomonaga M (1991). The growth inhibitor factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein-like protein. *Neuron* 7: 337-347.

Underwood EJ (1977). Trace elements in human and animal nutrition. New York. Academic Press.

Vallee BL, Falkchuk KH (1995). The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Reviews* 73:79-118.

Vander Mallie RJ, Garvey JS (1979). Radioimmunoassay of metallothioneins. *J. Biol. Chem.* 254: 8.416-8.421.

Vanguri P (1995). Interferon-gamma-inducible genes in primary glial cells of the central nervous system: comparisons of astrocytes with microglia and Lewis with brown Norway rats. *J Neuroimmunol* 56: 35-43.

Versieck J (1985). Trace elements in human body fluids and tissues. CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory. *Sciences* 22, 97.

Vesterberg O, Alessio L, Brune D, Gerhardsson L, Herber R, Kazantzis G (1993). International project for producing reference values for trace elements in human blood and urine: TRACY. *Scand J Work Environ Health* 19 [suppl 1]: 19-26.

Waalkes MP, Hjelle JJ, Klaasen CD (1984). Transient induction of hepatic metallothionein following oral ethanol administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 74: 230-236.

Waalkes MP and Klaassen CD (1984). Postnatal ontogeny of metallothionein in various organs of the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 74: 314-320.

Waalkes MP and Klaasen CD (1985). Concentration of metallothionein in major organs of rats after administration of various metals. *Fundam Appl Toxicol* 5: 473-477.

Waalkes MP and Pérez-Ollé R (2000). Role of metallothionein in the metabolism, transport and toxicity of metals. A: Molecular biology and Toxicology of metals. Ed: Zalups R and Koropatnic J. London.

Wallis G, Barber T (1982). Variability in urinary mercury excretion, *J Occup Med* 24: 590-595.

Webb m (1972). Protection by zinc against cadmium toxicity. *Biochemical pharmacology* 21, 2.767-2.771.

Webb M (1987). Metallothionein in regeneration, reproduction and development. *Experientia Suppl* 52: 483-498.

Webb M, Daniel M (1975). Induced synthesis of metallothionein by pig kidney cells in vitro in response to cadmium. *Chem Biol Interact* 10: 269-276.

Wedeen RP, Haque S, Udasin I, D'Haese P, Elseviers M, de Broe M (1996). Absence of tubular proteinuria following environmental exposure to chromium. *Archives of Environmental Health Vol. 51 N° 4*.

Weser U, Rupp H, Donay F, Linnemann F, Voelter W, Voetsch W, Jung G (1973). Characterization of Cd, Zn-thionein (metallothionein) isolated from rat and chicken liver. *Eur J Biochem* 39: 127-140.

West AK, Stalling R, Hildebrand CE, Chin R, Karin M and Richards RI (1990). Human metallothionein genes: structure of the functional locus at 16q 13. *Genomics* 8, 513-518.

Wietlisbach V, Rickenbach M, Berode M, Guillemin M (1995). Time trend and determinant of blood lead levels in a Swiss population over a transition period (1984-1993) from leaded to unleaded gasoline. *Environ Res* 68: 82-90.

Winge DR, Dameron CT, George GN (1994). The metallothionein structural motif in gene expression. *Adv Inorg Biochem*: 1-48.

Wisniewska JM, Trojanowska B, Piotrowski J, Jakubowski M (1970). Binding of mercury in the rat kidney by metallothionein. *Toxicol Appl Pharmacol* 16: 754-763.

Wong KL and Klaassen CD (1979). Isolation and characterization of metallothionein which is highly concentrated in newborn rat liver. *Journal of Biological Chemistry*, 254, 12.399-12.403.

Wood JB, Wang HK (1983). Microbial resistance to heavy metals. *Environ Sci Technol* 17: 82a-90a.

World health organization (WHO) (1976). Environmental Health Criteria 1. Mercury, 1-13. Geneva, Switzerland.

World health organisation (WHO) (1991). Environmental Health Criteria 118, Inorganic mercury. Geneva. International Programme on Chemical Safety.

World health organisation (WHO) (1994). Biological monitoring of metals. Chemical safety monographs. Geneva.

Yamamura M, Suzuki KT (1984). Isolation and characterization of metallothionein from the tortoise *Clemmys mutica*. *Comp Biochem Physiol C* 79: 63-69.

Zalups RK and Cherian MG (1992). Renal metallothionein metabolism after a reduction of renal mass. II Effect of zinc pretreatment on the renal toxicity and intrarenal accumulation of inorganic mercury. *Toxicology* 71, 103-117.

Zapatero González MD, Garcia de Jalón A (1998). Mercurio. A: Cocho JA, Escanero JF i González de Buitrago JM. Elementos traza: aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Sociedad española de bioquímica clínica i patología molecular, 559-570.

Zayed J, Hong B, L'esperance G (1999). Characterization of manganese-containing particles collected from the exhaust emission of automobiles running with MMT additive. *Environ. Sci. Techno*, 33, 3.341- 3.346.

Zuazo A, Ruperez M^aJ (1993). Consideraciones sobre la emisión de radiación en soldadura por arco. *Salud y trabajo* n^o 99.