

Interazioni fra consumo di alcol ed esposizione lavorativa ad agenti chimici

F. TOFFOLETTO, MICHELA CRIPPA*, D. TORRI*

UO di Medicina del Lavoro - Ospedale di Desio

* UO di Medicina del Lavoro - Ospedale di Brescia

KEY WORDS

Alcohol; chemicals; interactions

SUMMARY

«*Interactions between alcohol and work exposure to chemical substances*». **Background and objectives:** *The quite diffused habit of a significant assumption of alcohol drinks, can interfere with the professional exposure to chemical substances. The interaction may result in increasing their toxicity and/or modifying the parameters of the biological monitoring. It may also act as a confounding factor, not only in epidemiologic researches but also at individual level when the assessment of the occupational exposure and/or the diagnosis of an occupational diseases, is under consideration. We review available references in the literature summarizing major scientific evidences.*

Results: *The interaction between the alcohol assumption and industrial chemicals may be toxicokinetic or toxicodynamic. Alcohol can interfere in the processes of biotransformation of xenobiotics and modify the doses and the effect indicators used for the biological monitoring, causing wrong interpretations of the results. The metabolism of ethanol can be altered by the exposures to toxic industrial materials, creating some clinical pictures of alcohol intolerance, like an "antabuse syndrome" or an "degreaser flush syndrome". Professional exposure to carbon sulfide or to dimethylformamides, trichloroethylene as well as to nitroglycerin and nitroglycole ethylenic can produce similar syndromes. Interactions are reported between alcohol and solvents: on toxicokinetic bases for methanol, isopropanol, glycol ether, trichloroethylene, methyl ethyl ketone and toluene; and on toxicodynamic bases for CNS. Also between alcohol and metals there can occur toxicokinetic interactions, like in the case of lead and mercury. Alcohol can also interfere with the biological monitoring of solvents, producing an over-estimation of the exposure. **Conclusions:** *For the biological monitoring of reported chemical substances, it is suitable to evaluate the biologic indicators in the days in which there is not assumed alcohol. If this cannot be guaranteed, it is necessary to know at least the quantity of the alcohol consumed or at least if the subject is an alcohol abuser.**

RIASSUNTO

L'abitudine piuttosto diffusa ad un significativo consumo di bevande alcoliche, può interferire con l'esposizione professionale a sostanze chimiche interagendo con i tossici industriali, aumentandone la tossicità e/o alterando i parametri del monitoraggio biologico. Rappresenta quindi un fattore di confondimento a livello collettivo nella ricerca epidemiologica, a livello individuale nella valutazione dell'esposizione occupazionale e, in qualche caso, nella diagnosi di patologie professionali. Tra l'alcol assunto come bevanda e i tossici industriali assorbiti sul lavoro possono avvenire interazioni sia di tipo tossicocinetico (a livello del metabolismo dei tossici), sia di tipo tossicodinamico (a

Pervenuto il 4.6.2007 - Accettato il 5.9.2007

Corrispondenza: Dott. Franco Toffoletto, U.O. di Medicina del Lavoro - Ospedale di Desio, Via Mazzini 1, 20033 Desio (MI) - Tel. 0362/ 383285 - Fax 0362/383299 - E-mail: franco.toffoletto@aovimercate.org

livello degli effetti dei tossici sugli organi bersaglio). Inoltre l'alcol può interferire nei processi di biotrasformazione degli xenobiotici in modo tale da modificare gli indicatori di dose e di effetto utilizzati per il metabolismo biologico, causando possibili erronee interpretazioni dei risultati. Il metabolismo dell'etanolo può essere alterato dall'esposizione a tossici industriali dando luogo ad alcune quadri clinici di intolleranza all'alcol, quali la "antabuse syndrome" (dovuta all'esposizione professionale a solfuro di carbonio od a dimetilformamide di lavoratori che hanno assunto alcol) e la "degreaser flush syndrome" da esposizione ad elevate concentrazioni di tricloroetilene. Anche l'esposizione professionale a nitroglicerina e nitroglicole etilenico possono produrre quadri simili in soggetti che assumono alcol. Interazioni tossicocinetiche sono descritte fra alcol e solventi, quali il metanolo, l'isopropanolo, i glicoleteri, il tricloroetilene, il metiletilchetone e il toluene. Anche fra alcol e metalli possono avvenire interazioni tossicocinetiche, ad esempio nel caso del piombo e del mercurio. Le interazioni tossicodinamiche fra alcol e solventi possono determinare un potenziamento di effetti sul SNC di tipo narcotico, depressivo e di alterazione della "performance". È descritto anche il potenziamento di effetti avversi sul fegato e sull'emopoiesi. Le interferenze dell'alcol sul monitoraggio biologico dell'esposizione a solventi possono comportare alterazioni degli indicatori biologici e conseguenti sovra- o sottostime dell'esposizione. In termini generali, nelle attuali situazioni lavorative, si ritiene che il consumo di bevande alcoliche determini un aumento della concentrazione del solvente nel sangue ed una riduzione dei suoi metaboliti. I solventi per i quali tali interferenze sono state maggiormente studiate sono: stirene dimetil-formamide, xilene, toluene, tricloroetilene, metiletilchetone e cicloesano. In linea di massima quando è ipotizzabile una interferenza fra alcol e sostanze in uso lavorativo è opportuno valutare gli indicatori biologici in giorni in cui non è stato assunto alcol. Se ciò non può essere garantito è necessario almeno conoscere l'entità del consumo e può essere utile disporre contemporaneamente di dati provenienti dal monitoraggio biologico e dal monitoraggio ambientale, per poter valutare eventuali interferenze.

INTRODUZIONE

Il consumo di etanolo è probabilmente uno dei più importanti fattori capaci di influire sulla tossicocinetica e sulla tossicodinamica di numerosi xenobiotici presenti negli ambienti lavorativi essendo la più importante sostanza biologicamente attiva che una buona parte della popolazione lavorativa assume in quantità apprezzabili, valutabili nell'ordine di almeno 20-30 grammi/die.

Tra l'alcol assunto come bevanda e i tossici industriali assorbiti sul lavoro possono avvenire interazioni sia di tipo tossicocinetico (ovvero a livello del metabolismo dei tossici), sia di tipo tossicodinamico (ovvero a livello degli effetti dei tossici sugli organi bersaglio).

Inoltre l'alcol può interferire nei processi di biotrasformazione degli xenobiotici in modo tale da modificare gli indicatori di dose e di effetto utilizzati per il metabolismo biologico, causando possibili erronee interpretazioni dei risultati.

I sistemi metabolici implicati nel metabolismo

dell'alcol (figura 1), in particolare le proporzioni fra *Alcol Deidrogenasi* (ADH) e *Microsomial Ethanol Oxidising System* (MEOS) variano in relazione all'entità del consumo di tale sostanza (10). Nell'individuo sano modico bevitore prevale nettamente l'ADH, mentre nel soggetto con abuso di alcol prevale il MEOS (tabella 1).

Alterazioni del metabolismo dell'etanolo provocate da tossici industriali: le intolleranze all'alcol

L'esposizione professionale a solfuro di carbonio ed a dimetilformamide può produrre nel lavoratore che ha assunto alcol un quadro clinico denominato *antabuse syndrome* perché molto simile a quello che si verifica in caso di consumo di alcolici durante il trattamento con antabuse. Il lavoratore manifesta vasodilatazione al volto e al collo, tachicardia, cefalea, vertigini, nausea, dispnea, costrizione toracica (13).

Tali sintomi e segni clinici sono provocati da un accumulo di acetaldeide per inibizione dell'aldeide

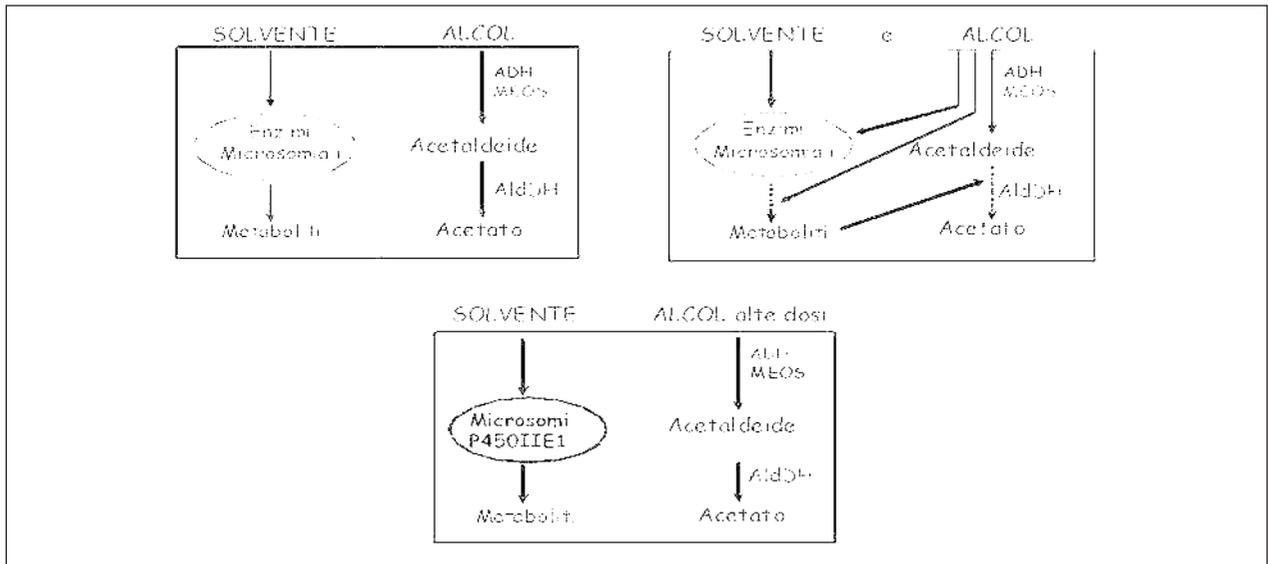


Figura 1 - Interazioni alcol e solventi

Figure 1 - Alcohol and solvents interactions

Tabella 1 - Comportamento dei sistemi metabolici nel soggetto sano rispetto all'etilista

Table 1 - Metabolic systems behaviours in the healthy and alcoholic subject

1. Sistemi metabolici nell'individuo sano	
- Alcol deidrogenasi (ADH):	90%
- MEOS (Microsomial Ethanol Oxidising System):	8%
- Catalasi e vie radicaliche:	2%
2. Sistemi metabolici nell'abuso di alcol	
- Alcol deidrogenasi (ADH):	45%
- MEOS:	50%
- Catalasi e vie radicaliche:	5%

deidrogenasi da parte del solfuro di carbonio e della dimetilformamide (19).

L'esposizione professionale a livelli di tricloroetilene di 200 ppm può produrre nei lavoratori un quadro clinico denominato *degreaser flush syndrome* (23), caratterizzato da eritema e vasodilatazione al volto e al collo, che si manifesta circa mezz'ora dopo l'assunzione di etanolo.

Anche l'esposizione professionale a nitroglicerina e nitroglicole etilenico può provocare vasodilatazione nella regione del capo e del collo, tachicardia, cefalea, vertigini, nausea e vomito.

Interazioni tossicocinetiche fra alcol e solventi

Tra alcol e solventi si possono determinare interazioni di tipo tossicocinetico, vale a dire a livello dei processi di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed escrezione dei tossici.

In genere l'assunzione di alcol in quantità significative poco prima dell'esposizione deprime i processi di biotrasformazione dei solventi.

Viceversa l'assunzione protratta di modeste quantità di alcol parecchio tempo prima dell'esposizione può esercitare un effetto induttivo su tali processi (7).

L'etanolo può provocare alterazioni sulla tossicocinetica di alcuni solventi attraverso:

1. meccanismi competitivi sull'alcoldeidrogenasi;
2. fenomeni di inibizione/induzione enzimatica a livello del sistema microsomiale epatico.

Nel primo caso, poichè l'alcol deidrogenasi (ADH) epatica ha maggiore affinità per l'alcol il metabolismo del metanolo, dell'isopropanolo e dei glicoleteri, può essere ridotto o bloccato (1). È il principio in base al quale l'etanolo viene utilizzato come antidoto nella terapia dell'intossicazione acuta da metanolo.

Nel secondo caso l'assunzione di etanolo a dosi moderate determina l'inibizione del metabolismo

del tricloroetilene, con aumento del solvente nel sangue e riduzione dei suoi metaboliti nelle urine. Viceversa l'ingestione elevata di alcol induce il metabolismo del tricloroetilene con riduzione del solvente nel sangue e aumentata eliminazione dei metaboliti urinari (20).

L'assunzione acuta di etanolo prima dell'esposizione a metiletilchetone determina l'inibizione del metabolismo del MEK (a livello dei sistemi di ossidazione microsomiale), con riduzione del 2-3 butanediolo ematico e aumento del MEK nel sangue, nelle urine e nell'aria espirata.

L'ingestione moderata di etanolo determina l'aumento del toluene nel sangue (2). Invece nei bevitori regolari, per induzione enzimatica, i livelli ematici di toluene sono più bassi (25).

Interazioni tossicocinetiche fra alcol e metalli

È stata riscontrata una associazione positiva fra consumo di alcol (in particolare di vino) e livelli ematici di piombo (18), non sufficientemente giustificata dalla concentrazione del metallo nel vino, ma da attribuire ad effetti dell'alcol sui meccanismi di assorbimento, trasporto e distribuzione del piombo.

L'ingestione acuta di etanolo inibisce l'ossidazione del mercurio ad opera della idrogeno-perossido catalasi, favorendone il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica (8)

Interazioni tossicodinamiche fra alcol e solventi

Le interazioni tossicodinamiche avvengono a livello degli organi bersaglio, ove possono determinare effetti:

- additivi: l'effetto complessivo è dato dalla somma dei singoli effetti;
- antagonisti: si verifica una riduzione dell'effetto globale;
- potenziati: gli effetti causati da un tossico sono accresciuti da parte di altri tossici che isolatamente sarebbero scarsamente attivi;
- sinergici: più tossici interagendo fra di loro producono un effetto finale superiore a quello che deriverebbe da un meccanismo esclusivamente additivo.

Sul SNC le interazioni tossicodinamiche fra alcol e solventi possono determinare un potenziamento degli effetti:

- narcotici, per aumento della concentrazione ematica dei solventi che ne facilita il passaggio della barriera emato-encefalica (11);
- depressivi, probabilmente per meccanismo competitivo a livello dell'alcol deidrogenasi, come ad esempio accade, nell'esposizione a metil-n-butilchetone, fra 2-exanolo (metabolita del MIBK) e etanolo (22);
- sulla "performance", sono stati dimostrati, mediante test neurocomportamentali, effetti additivi con tricloroetilene (15) e toluene (6).

Sul fegato le interazioni tossicodinamiche fra alcol e solventi possono potenziare l'epatotossicità del tricloroetilene (16) e del tetracloruro di carbonio (24).

Sull'emopoiesi è stata dimostrata la capacità dell'etanolo di amplificare la tossicità del benzene causando un incremento della gravità dei quadri di anemia, linfopenia e aplasia midollare (3).

Interazioni tossicodinamiche fra alcol e metalli

Nell'alcolismo cronico sono state dimostrati livelli di ALA deidratasi più bassi di quelli riscontrati in soggetti moderati consumatori di vino con pari livelli di piombemia (21).

Per interazione sull'attività dopaminergica manganese ed etanolo hanno evidenziato un effetto di potenziamento sinergico sui sintomi neuropsichici (5).

Altre interazioni tossicodinamiche

Microclima: l'ingestione di alcol determina una più rapida dispersione del calore (per aumentata vasodilatazione) e, a dosi elevate, causa una depressione sui meccanismi della termoregolazione.

Rumore: i dati sono scarsi e contrastanti, ma secondo alcuni autori il consumo di alcol può indurre lo sviluppo dell'ipoacusia (17).

Interferenze dell'alcol sul monitoraggio biologico dell'esposizione a solventi

Nella programmazione e nella valutazione del monitoraggio biologico di lavoratori esposti a sostanze chimiche occorre sempre tener conto della

possibile abitudine al consumo di alcol dei soggetti esaminati.

L'interferenza dell'etanolo sui livelli degli indicatori biologici può comportare una sovrastima o una sottostima dell'esposizione.

In termini generali, nelle attuali situazioni lavorative, si ritiene che il consumo di bevande alcoliche determini un aumento della concentrazione del solvente nel sangue ed una riduzione dei suoi metaboliti.

Il fenomeno inverso dell'induzione della biotrasformazione è ritenuto possibile solo per elevati livelli di esposizione a solventi che attualmente sono rilevabili in ambito professionale solo in circostanze eccezionali.

Interferenze sugli indicatori biologici di esposizione a stirene

Ritarda l'escrezione urinaria di acido mandelico, spostandone il picco di escrezione di circa 3 ore (figura 2), indipendentemente dai livelli di esposizione a stirene e dalla modalità di somministrazione dell'etanolo.

Per questo può essere utile affiancare all'acido mandelico urinario anche il dosaggio dello stirene glicole ematico (4)

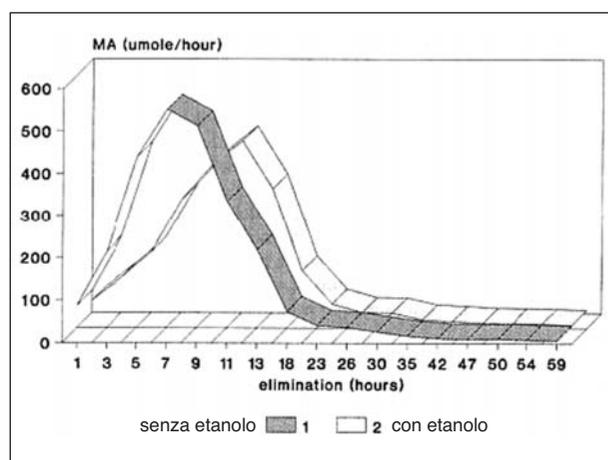


Figura 2 - Effetti dell'etanolo sull'escrezione di acido mandelico in soggetti volontari esposti a stirene (Tratto da Cerny, Int Arch Occup Environ Health, 1990)

Figure 2 - Ethanol effects on mandelic acid excretion in styrene exposed volunteers subjects (From Cerny, Int Arch Occup Environ Health, 1990)

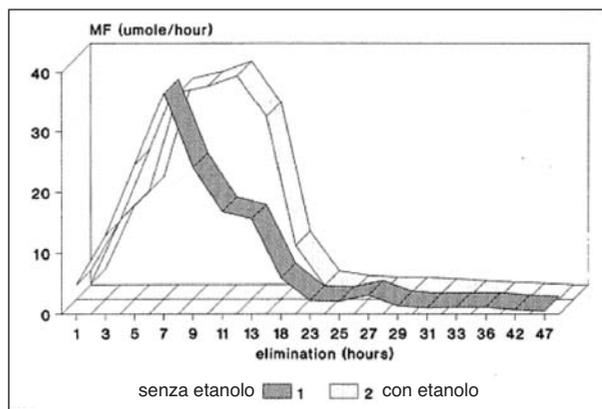


Figura 3 - Effetti dell'etanolo sull'escrezione di N-idrossimetil-N-metilformamide in soggetti volontari esposti a DMF (Tratto da Mraz, Sci Total Environ, 1991)

Figure 3 - Ethanol effects on N-hydroxymethyl-N-methylformamide excretion in DMF exposed volunteers subjects (From Mraz, Sci Total Environ, 1991)

Interferenze dell'etanolo sui livelli degli indicatori biologici di esposizione a Dimetil-formamide (DMF)

L'assunzione di etanolo durante l'esposizione a DMF provoca lo spostamento del picco di escrezione di N-idrossimetil-N-metilformamide (14), con ridotta eliminazione per alcune ore, conseguente all'inibizione del sistema enzimatico P450 (responsabile del metabolismo della DMF) per competizione e successivo aumento per induzione enzimatica (figura 3).

Interferenze dell'etanolo sui livelli degli indicatori biologici di esposizione a xilene

L'ingestione di etanolo prima dell'esposizione a livelli medio-alti di xilene aumenta la concentrazione ematica di xilene di 1,5-2 volte (figura 4) e riduce l'eliminazione urinaria di acido metilippurico del 50% (figura 5).

Interferenze dell'etanolo sui livelli degli indicatori biologici di esposizione a Toluene

In soggetti esposti a toluene l'assunzione acuta di etanolo inibisce il metabolismo del toluene con

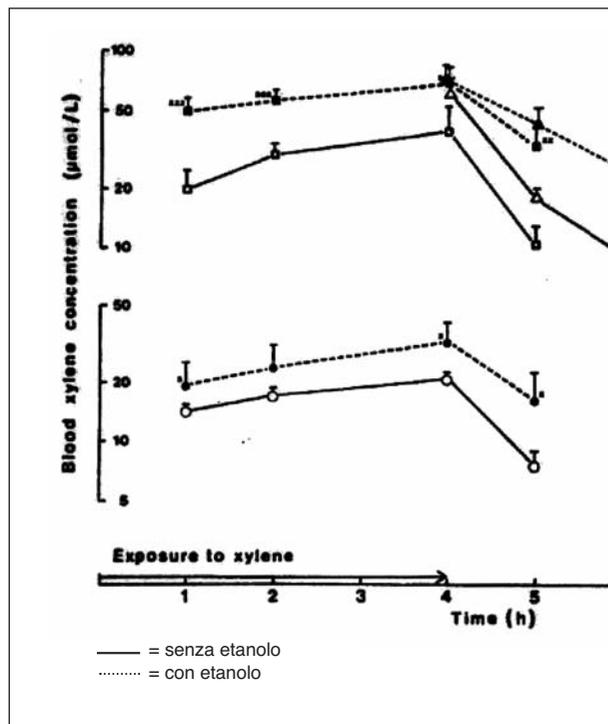


Figura 4 - Livelli ematici di xilene e assunzione di etanolo (Tratto da Riihimaki, Arch toxicol, 1982)
 Figure 4 - Blood xylene concentration and ethanol assumption (From Riihimaki, Arch toxicol, 1982)

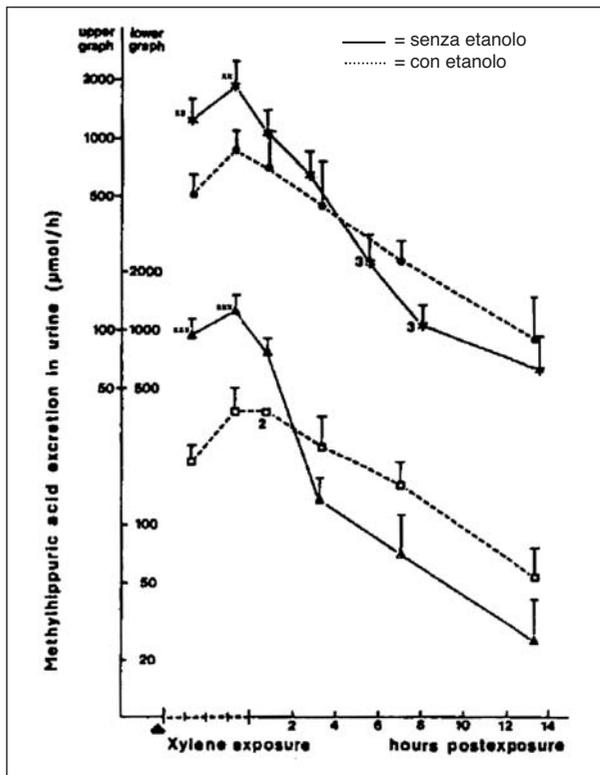


Figura 5 - Livelli urinari di acido metilippurico e assunzione di etanolo (Tratto da Riihimaki, Arch toxicol, 1982)
 Figure 5 - Urinary concentration of methylhippuric acid and ethanol assumption (From Riihimaki, Arch toxicol, 1982)

riduzione dell'escrezione di ac. ippurico e di ortocresolo. Tuttavia a parità di esposizione a toluene in soggetti che assumono regolarmente etanolo le

concentrazioni ematiche di toluene sono più basse (tabella 2) rispetto ai non bevitori per induzione del metabolismo del toluene (25).

Tabella 2 - Livelli di toluene ematico (µmol/l) in relazione ai livelli di esposizione ed al consumo di alcol (Tratto da Waldron, Arch Occup Environ Health, 1983)

Table 2 - Blood toluene concentration related to exposure levels and alcohol consumption (From Waldron, Arch Occup Environ Health, 1983)

Esposizione	Consumo di alcol			
	Saltuario		Regolare	
	Sera precedente No	Sera precedente Si	Sera precedente No	Sera precedente Si
N. soggetti	9	0	22	7
< 100 ppm	2,2	-	1,5	1,0
N. soggetti	4	0	11	7
100-200 ppm	5,2	-	2,6	3,4

Analisi della varianza Esposizione: F = 12.5 P<0.01
 Consumo di alcol: F = 4.3 P<0.01
 Sera precedente: F = 0.1 ns

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

– Tricloroetilene: aumento della sua concentrazione ematica e diminuzione dei metaboliti (tricloroetanolo e ac. tricloroacetico). Invece l'ingestione la sera prima ne induce il metabolismo (20).

– Metiletilchetone: aumentata eliminazione urinaria del MEK, e dopo 3 ore aumento escrezione del metabolita 2,3 butanediolo (12).

– Cicloexanone: elevato aumento dell'escrezione di cicloexanolo e spostamento del picco di escrezione dell'1,2 cicloexanediolo

Ipersuscettibilità

Condizioni di ipersuscettibilità giocano un ruolo importante nelle intolleranze ad alcol conseguenti alla coesposizione a solventi. Infatti l'entità della formazione ed eliminazione dell'acetaldeide varia da individuo a individuo in base a differenze genetiche dell'aldeide deidrogenasi (9) ed al grado di induzione del sistema microsomiale.

Circa il 50% della popolazione giapponese è caratterizzata dalla mancanza di attività dell'enzima aldeide deidrogenasi e manifesta a seguito dell'ingestione di bevande alcoliche, un accumulo di acetaldeide, con conseguente flushing facciale, tachicardia, nausea e ipotensione.

L'aldeide deidrogenasi è un enzima implicato, oltre che nel metabolismo dell'alcol etilico, anche nel metabolismo del toluene e del cloruro di vinile monomero e la carenza dell'attività catalitica è stata associata a:

– diminuita escrezione acido ippurico in esposti a toluene.

– aumentati scambi di cromatidi fratelli in esposti a CVM.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'abitudine piuttosto diffusa ad un significativo consumo di bevande alcoliche, può interferire con l'esposizione professionale a sostanze chimiche interagendo con i tossici industriali, aumentandone la

tossicità e/o alterando i parametri del monitoraggio biologico.

Rappresenta quindi un fattore di confondimento a livello collettivo nella ricerca epidemiologica, a livello individuale nella valutazione dell'esposizione occupazionale e, in qualche caso, nella diagnosi di patologie professionali.

Nelle situazioni in cui è nota una interferenza fra alcol e sostanze in uso lavorativo e comunque in tutte le situazioni in cui non è possibile escludere tale ipotesi, è opportuno valutare gli indicatori biologici in giorni in cui non è stato assunto alcol (7).

Se ciò non può essere garantito è necessario almeno conoscere l'entità del consumo (sia nelle ore precedenti i controlli, che abituale).

In questo caso è utile disporre contemporaneamente di dati provenienti sia dal monitoraggio biologico che dal monitoraggio ambientale per poter valutare eventuali interferenze.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. ALEXANDER CB, MCBAY AJ, HUDSON RP: Isopropanol and isopropanol deaths—ten years experience. *J Forens Sci* 1982; 27: 541-548
2. BAEUM J, MOLHAVE L, HANSEN ST, DOSSING M: Hepatic metabolism of toluene after gastrointestinal uptake in humans. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 55-62
3. BAARSON KA, SNYDER CA, GREEN JD, et al: The hematotoxic effects of inhaled benzene on peripheral blood, bone marrow and spleen cells are increased by ingested ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 64: 393-404
4. BERODE M, DROZ PO, BOILLAT MA, GUILLEMIN M: Effect of alcohol on the kinetics of styrene and its metabolites in volunteers and in workers. *Appl Ind Hyg* 1986; 1: 25-28
5. BOUCHARD M, MERGLER D, BALDWIN M, et al: Blood manganese and alcohol consumption interact on mood states among manganese alloy production workers. *Neurotoxicology* 2003; 24: 641-647
6. CHERRY N, JOHNSTON JD, VENABLES H, et al: The effects of toluene and alcohol on psychomotor performance. *Ergonomics* 1983; 26: 1081-1087

7. CRIPPA M, CARTA A: Interferenze di fattori occupazionali e voluttuari sui livelli degli indicatori biologici. In Alessio L, Bertazzi PA, Forni A, e coll: *Il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a tossici industriali*. Vol 1. Pavia: Maugeri Foundation Books, 2000
8. ELINDER CG, GERHARDSSON L, OBERDOESTER G: *Biological monitoring of toxic metals-Overview. Biological monitoring of toxic metals*. In Clarkson W, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR (Eds). New York and London: Plenum Press, 1998: 1-72
9. GOEDDE HW, AGARWAL DP: Pharmacogenetics of aldehyde dehydrogenase (ALDH). *Pharmac Ther* 1990; *45*: 345-371
10. IMBRIANI M, DI NUCCI A: Quaderni di medicina del lavoro e Medicina riabilitativa, Pavia 1991
11. LIEBER CS, LASKER JM, ALDERMAN J, LEO MA: The microsomal ethanol oxidizing system and its interaction with other drugs, carcinogens and vitamins. *Ann N Y Acad Sci* 1987; *492*: 11-24
12. LIIRA J, RIIHIMAKI V, ENGSTROM K: Effects of ethanol on the kinetics of methyl ethylketone in man. *Br J Ind Med* 1990; *47*: 324-330
13. LYLE WH, SPENCE TWM, MCKINNERLEY WM, DUCKERS K: Dimethylformamide and alcohol intolerance. *Br J Ind Med* 1979; *36*: 63-66
14. MRAZ J: New finding in the metabolism of N, N-dimethylformamide: consequences for evaluation of occupational risk. *Sci Total Environ* 1991; *101*: 131-134
15. MULLER G, SPASSKOWSKI M, HENSCHLER D: Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch Toxicol* 1975; *33*: 173-189
16. NAKAJIMA T, OKINO T, OKUYAMA S, et al: Ethanol-induced enhancement of trichloroethylene metabolism and hepatotoxicity: difference from the effect of phenobarbital. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; *94*: 227-237
17. NAKAMURA M, AOKI N, NAKASHIMA T, et al: Smoking, alcohol sleep and risk of idiopathic sudden deafness: a case-control study using pooled controls. *J Epidemiol* 2001; *151*: 227-236
18. PORRU S, DONATO F, APOSTOLI P, et al: The utility of health education among lead workers: the experience of one program *Am J Ind Med* 1993; *23*: 473-481
19. RIIHIMAKI V, SAVOLAINEN K, PFAFFLI P, et al: Metabolic interaction between m-xilene and ethanol. *Arch Toxicol* 1982; *49*: 2253-2263
20. SATO A: Ethanol-Solvents Interactions in Humans. Effetti della interazione tra etanolo e solventi. In Imbriani M, Di Nucci A (eds): *Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina riabilitativa*. La Goliardica Pavese, 1991
21. SECCHI GC, ALESSIO L: Behaviour of erythrocyte ALA-Dehydratase (ALAD) activity according to sex and age in subjects not occupationally exposed to lead. *Med Lav* 1974; *65*: 293-296
22. SHARKAWI M, GRANVIL C, FACI A, PLAA GL: Pharmacodynamic and metabolic interactions between ethanol and two industrial solvents (methyl n-butyl ketone and methyl isobutyl ketone) and the principal metabolite in mice. *Toxicology* 1994; *94*: 187-195
23. STEWART RD, HAKE CL, PETERSON JE: Degreasers' flush: dermal response to trichloroethylene and ethanol. *Arch Environ Health* 1974; *29*: 1-5
24. STURBELT O, OBERMEIER F, SIEGER CP, VOLPEL M: Increased carbon tetrachloride hepatotoxicity after low-level ethanol consumption. *Toxicology* 1978; *10*: 261-270
25. WALDRON HA, CHERRY N, JOHNSTON JD: The effects of ethanol on blood toluene concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; *51*: 365-369