

Análisis Medicina.



ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE NIVELES DE PLOMO Y OTROS PARAMETROS EN UNA POBLACION INFANTIL DE ZONA URBANA INDUSTRIAL Y SU COMPARACION CON LA DE UNA ZONA RURAL

**Autores: M. DIAZ GONZALEZ.
J. M. MARTINEZ GIL DE ARANA.
E. GONZALEZ FERNANDEZ.
E. SANCHEZ RAMOS.**

**Servicios de Medicina Interna e Higiene Industrial. Instituto Territorial de Madrid.
Servicio Social de Higiene y Seguridad del Trabajo.**

INTRODUCCION

Se ha estudiado la posible incidencia del plomo ambiental sobre una población infantil de una zona urbana industrial de Madrid, con focos específicos.

Cabía pensar que al tratarse de una zona industrial urbana, los niveles de plomo y otros parámetros estarían alterados en un número de casos significativos de la muestra. Dichos valores deberían ser significativamente diferentes a los encontrados en una muestra infantil simultáneamente estudiada, en una zona rural a más de 50 Km. del foco emisor.

Por otro lado, se planteó, caso de no encontrar niveles de plomo suficientemente altos, el estudio de la posible significación de las correlaciones.

MATERIAL Y METODOS

SELECCION DE LAS MUESTRAS

Primera muestra: Se recogió una muestra al azar de 1426 niños de edades comprendidas entre los 2 y 9 años en una zona urbana industrial de 1.600 mts. de diámetro en torno al foco emisor.

Se aplicaron como criterios de estudio las siguientes determinaciones analíticas: PbB (plomo en sangre); ALA-U (A. Deltaaminolevulánico en orina); ALA-D (Dehidratasa del Ac. Deltaaminolevulánico); FEP (Protoporfirina libre eritrocitaria); Punteado basófilo; Hematíes; Hemoglobina y Hematocrito (Hb; Hct).

Segunda muestra: Del estudio anterior se recogen 429 casos que presentaban alteraciones en alguno de los parámetros elegidos. Ampliándose el estudio con PbU (Plomo en orina); PbU-EDTA (Plomo quelatable); Fe (Hierro sérico).

De esta forma quedaron seleccionados, como grupo de mayor sospecha, 113 niños en los que las alteraciones encontradas podían presumirse derivadas de la acción del plomo ambiental.

Tercera muestra: Se recogió una muestra al azar de 222 niños con edades comprendidas entre 2 y 9 años en una zona rural de actividad agraria situada a más de 50 Kms. del foco emisor.

En este grupo se consideró suficiente valorar analíticamente el PbB; FEP; el ALA-D y parámetros hematológicos, dada la menor incidencia de las condiciones ambientales al tratarse de un medio rural.

METODOS ANALITICOS

Toma de muestras: Se tomaron 10 ml. de sangre venosa con jeringas y agujas libres de plomo y desechables, disponiéndose posteriormente en envases libres de plomo, nuevos y no recuperables. 2 ml. fueron conservados con heparina para la determinación de plomo en sangre y el resto con EDTA para el análisis hematológico por Coulter. De orina se recogieron unos 25 ml. en envases libres de plomo.

Parámetros bioquímicos seleccionados:

Fórmula hemática, Hb, Hcto., V.C., CHM, CHCM
ALA en orina
ALA-D
Protoporfirina IX eritrocitaria (FEP)

Plomo en sangre SMA

Como base diagnóstica para casos dudosos o de alteración injustificada de alguno de los parámetros anteriores, se utilizó el test de plomaturia provocada, administrándose para ello EDTA - Ca por vía intramuscular en dosis única de 25 mg/Kg.

Técnicas analíticas: Los análisis hematológicos, se realizaron con el Coulter mod. "S" y las determinaciones de Calcio, P, Proteínas Totales, etc., con SMA, 6 plus. Las determinaciones de ALA en orina se realizaron por el KIT "SIBAR" para ALA y Porfobilinógeno por cromatografía de columna (ALA DUO COLUMN KIT). El ALA-D, siguiendo el KIT de la casa "SIBAR" para primera y segunda muestra (medio Urbano). Para la tercera muestra (medio rural), como se presumía encontrar menores niveles de plomo en sangre, se eligió la determinación de ALA-D por el método recomendado por la Comisión de la Comunidad Europea (36) para bajos niveles de PbB.

La protoporfirina IX eritrocitoria (FEP) se determinó con el micrométodo descrito en (34).

Las determinaciones de plomo en sangre y orina se realizan por espectrofotometría de absorción atómica según el método descrito en (35).

RESULTADOS Y DISCUSION

INTERACCIONES ENTRE PbB, ALA-D y ALA-U

Se considera mayoritariamente que en poblaciones normales (mínima exposición al plomo), la variación de actividad del ALA-D es independiente del PbB cuando el PbB es menor de 15 microgramos % ml. (1, 2, 3, 4, 5). Por debajo de esta cifra serían factores genéticos los que influenciarían la actividad del ALA-D.

La inhibición significativa del ALA-D produce una acumulación, primero, y eliminación por orina aumentada, después, del ALA (ac. delta Amino-levulínico). El umbral de plomo en sangre (PbB), por encima del cual el ALA Urinaria aumenta exponencialmente, está entre 35 - 50 microgramos % ml., tanto en niños como en adultos (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15), lo que indica que el ALA-D (dehidratasa del Ac. d. amino-levulínico) no es inhibida significativamente "in vivo" mientras el PbB no supere los 40 - 50 microgramos % ml.

A riesgo de ser reiterativos, quede claro, por tanto, que para niveles de PbB menor de 15 microgramos % ml., no existe acción inhibitoria sobre el ALA-D; que para valores de PbB entre 15 - 40 microgramos % ml. no hay

Análisis

efectos claros sobre el substrato (ALA) y que por encima de 50 microgramos % ml. aparece aumento exponencial de ALA en orina.

De acuerdo con lo expuesto se observa que, en el grupo Urbano general, con una media de PbB igual a 18,25 y σ igual a 4,81 y N igual a 1.426, la correlación existente entre las cifras de PbB y ALA-D es de $-0,17$, baja, lógicamente, por los niveles de PbB que se han encontrado; niveles que más que las correlaciones y su grado, hems de incidir con la significación de las correlaciones encontradas. Y así, volviendo al grupo citado la $r = -0,17$ es significativa para una $p < 0,01$.

TABLA 1
DATOS ESTADISTICOS
DE LA MUESTRA URBANA

	X	
PbB	18,25	4,81
ALA-D	168,90	61,60
FEP	928,64	304,99

Tabla de Medias y desviación standard
Número de casos $N = 1.426$

En el grupo Urbano seleccionado la X de PbB es de 19,91 con una de 5,22 el n de casos era 113. La correlación entre PbB y ALA-D es de $r = 0,26$ la cual es significativa para $p < 0,01$.

TABLA 2
DATOS ESTADISTICOS
DE LA MUESTRA URBANA SELECCIONADA

	X	
PbB	19,91	5,22
PbU	28,24	13,51
PbU-EDTA 24 h.	181	107
ALA-D	253	76
FEP	1134	451

Tabla de Medidas y desviación standard
 N de casos: 113

Sin embargo para el grupo rural, con una medida de

PbB igual a 1,46 y una desviación standard de 3,9, n de casos 222, el (coeficiente de correlación) encontrado, fue de $-0,109$ sin clara significación.

TABLA 3
DATOS ESTADISTICOS
DE LA MUESTRA RURAL

	X	
PbB	14,6	3,9
ALA-D	37,5	8
FEP	886	177

Tabla de medias y desviación standard
 N de casos: 222

Por lo tanto, para los niveles medios de plomo en sangre de 18,25 y 19,91, existe una correlación baja pero significativa, por estar por encima de 15 microgramos % ml. consideradas por los autores como límite mínimo de interacción entre ambas. Y así, confirmando tal interpretación, cuando la cifra de plomo en sangre es inferior a 15 microgramos % ml., como en el caso del grupo control, se pierde toda significación en la correlación existente.

Hay que tener presente que es significativa la diferencia entre las medias para el grupo Urbano de X PbB = 18,25 y el grupo Rural de X PbB = 14,6.

TABLA 4
SIGNIFICACION DE LA DIFERENCIA
DEL PLOMO EN SANGRE ENTRE
ZONA URBANA Y RURAL

PbB	a	b	d
X	18,25	14,6	3,65
	4,81	3,9	
N	1426	222	

Tabla de medias y desviación standard

a = muestra urbana

b = muestra rural

d = diferencia

= desviación standard

X = media

N = n de casos

Medicina.

(La razón crítica es igual a 12,17. Hay pues diferencia significativa para las medias de PbB entre la población Urbana y Rural para un nivel de confianza del 1%. También existe diferencia significativa entre los valores medios de FEP a un nivel del 5%).

Las correlaciones encontradas entre el PbB y el ALA en orina y entre el ALA-D y el ALA Urinario en los dos estudios no son, ni podrían ser significativas y si simplemente debidas al azar; ya que los niveles de plomo no son suficientes para poder inhibir el ALA-D en tal intensidad que permita la excreción exponencial de ALA Urinario (nivel de plomo en sangre requerido 50 microgramos % ml).

INFRACCIONES ENTRE PbB - PROTO IX

Es conocido que la relación PbB - Protoporfirina eritrocitaria libre o Protoporfirina IX (FEP), es menos estrecha que la existente entre el PbB y el ALA-D. (10, 4, 5).

Se sabe que la reserva de hierro, la tasa de crecimiento y factores hormonales pueden influir en esta diferencia de umbral, interfiriendo el metabolismo de las Porfirinas. Por otro lado, la elevación de FEP asociada a la deficiencia de Fe es generalmente menor que el grado de elevación asociado al incremento de Pb (14, 15, 16, 17).

En nuestro trabajo la correlación encontrada entre el PbB y la FEP en el grupo urbano ($N = 1426$) es de 0,06, significativa para $p < 0,05$.

La encontrada entre ambas en el grupo urbano seleccionado ($N = 113$) es de 0,24, significativa para $p < 0,05$.

Llamamos la atención sobre que esta significación a un nivel $p < 0,05$, es menor que la conseguida para el ALA-D con un nivel $p < 0,01$.

Insistimos en que si bien las correlaciones son bajas, por ejemplo, en el grupo urbano seleccionado $r = 0,24$, se debe a que los niveles de plomo en sangre en nuestros niños son muy poco marcados. Así, de los 113 casos de esta muestra, 97, o sea, el 85,84 % tenían el PbB < 25 microgramos % ml. Las correlaciones del orden de $r = 0,7$ (10) encontradas en la Bibliografía siempre se consiguen en niños con mayores niveles de exposición que los aquí estudiados.

A un valor medio de PbB de 18,25, muestra urbana total (1426 casos) aún existe un nivel de significación del 5% para la correlación encontrada.

Sin embargo, en la muestra proveniente del medio rural, con una media de PbB de 14,6 microgramos % ml. la correlación hallada no es significativa.

INTERACCIONES ENTRE PbU - EDTA Y OTROS INDICES

El plomo quelatable (Pb U-EDTA) es un excelente indicador de la fracción tóxica o metabólicamente activa de la dosis interna de plomo en el hombre, incluso años después de finalizada la exposición ocupacional (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

Los datos de que se dispone actualmente sugieren que el Pb U-EDTA junto con los hemoprecursors metabólicos (ALA-D y FEP), resultan especialmente útiles a la hora de detectar variaciones en las respuestas biológicas, cuando el PbB cae dentro del margen de 50 a 90 microgramos % ml.

Es un estudio realizado en un grupo grande de hombres con PbB entre 15 y 150 microgramos % ml. encontraron relaciones para el ALA-D, FEP y Pb U-EDTA bastante estrechas (18, 19).

En el grupo urbano seleccionado, con 113 nº de casos, se intentó buscar la existencia o no de correlaciones y el nivel de significación de éstas entre el Pb U-EDTA 24 horas y los demás parámetros.

Siendo significativas a un $p < 0,01$ las correlaciones encontradas entre el plomo quelatable (Pb U-EDTA) y el plomo urinario basal (PbU), el plomo en sangre (PbB) y la protoporfirina eritrocitaria libre (FEP), pero no con el ALA en orina y el ALA-D en sangre.

Estos resultados sustentan la teoría, de acuerdo con otros autores, de que el Pb U-EDTA-24 h. es un excelente indicador de las intoxicaciones clínicas y subclínicas, entendiendo por estas últimas, aquellas que presentan ausencia de signos clínicos y de PbB, PbU, ALA-D y ALA-U alteradas, persistiendo tan sólo el Pb U-EDTA y la FEP elevados, como parámetros indicadores de la cronicidad de la acción tóxica del plomo en el organismo.

Sabemos que es constante la existencia de ciertos niveles de PbB y Pb U-EDTA 24 h. aún en sujetos normales no expuestos, independientemente de edad y sexo.

En nuestra experiencia venimos observando como única y permanente alteración analítica, en personas expuestas, la existencia de niveles elevados de FEP, y Pb U-EDTA 24 h. tras intoxicaciones mantenidas en el tiempo después de normalización de otros parámetros.

Creemos, en consecuencia, que el Pb U-EDTA 24 h. y la FEP son los testigos biológicos de la presencia constante de PbB aún a niveles muy bajos.

CONCLUSIONES

1. Constatamos la existencia de diferencias significa-

Análisis

tivas en los niveles de plomo en sangre entre medio urbano y rural.

No obstante tenemos que dejar constancia de que tal vez en nuestro país, los niveles medios de plomo en sangre en niños de ambiente rural son más elevados que los encontrados en otros países como Japón, con 10 microgramos % ml., o en Bélgica, con una media de 9,4 microgramos % ml. (10), probablemente debido a factores alimentarios y de vivienda.

2. Para valores de plomo en sangre superiores a 15 microgramos % ml. hemos encontrado significación $p < 0,01$ para el ALA-D y $p < 0,05$ para FEP.

3. En la población rural, para valores de plomo en sangre menor de 15 microgramos % ml., no hemos encontrado significación ni en ALA-D ni en FEP.

4. En el grupo seleccionado de la población urbana X de plomo en sangre de 19,91 microgramos % ml., se amplió el estudio midiendo plomo basal en orina de 24 h., encontrando significación entre plomo en sangre y plomo en orina ($p < 0,01$) y entre plomo en orina basal y FEP ($P < 0,01$).

5. En este mismo grupo se midió el Pb U-EDTA 24 h. (plomo quelatable en 24 h.) como medio imprescindible de valoración de la actividad del plomo absorbido cuando el resto de los parámetros permanecen normales o discretamente alterados.

Encontramos significación para una media de plomo en sangre de 19,91 microgramos % ml. entre éste y el Pb U-EDTA 24 h. para una $p < 0,01$.

RESUMEN

Se han estudiado en 1.426 niños de 2 a 9 años de edad, de una zona Urbana industrial de Madrid, los niveles de plomo en sangre y parámetros relacionados con él. FEP, ALA, ALA-D y línea hemática. En un subgrupo de dicha población (113 casos) que presentaban alguna alteración con sospecha de mayor incidencia patológica del plomo, se ha ampliado el estudio con plomo en orina basal, y plomo en orina tras Ca-EDTA (PbU-EDTA).

Posteriormente se ha estudiado una población rural análoga a fin de comparar ambas muestras, como grupo control del estudio.

El estudio estadístico ha constado de normalización de medias, desviación standard y posibles correlaciones entre los parámetros.

La tasa media de plomo en sangre de la zona urbana fue de 18,25 microgramos % ml., la del subgrupo con ligera sospecha fue de 19,91 microgramos % ml. y la de la

zona rural fue de 14,6 microgramos % ml.

Existe diferencia significativa entre los niveles medios de plomo en sangre de la zona rural y de la zona urbana.



S Medicina.

BIBLIOGRAFIA

- (1) GRNICK, J. L.; SASSA, S.; GRANICK, S.; LEVERE, R. D. and KAPPAS, A. Studies in lead poisoning II. Correlation between the ratio of activated to inactivated aminolevulinic acid dehydratase of whole blood and the blood lead level. *Biochem Med.* 8, 149-159 (1973).
- (2) TOLA, S. The effect of blood lead concentration, age, sex, and time of exposure upon erythrocyte α -aminolevulinic acid dehydratase activity. *Work, Environ., Health* 10, 26-35 (1973).
- (3) WADA, O.; TAKEO, K.; YANO, Y.; ONO, T.; NAGAHASHI, M. and SEKI, H. α -aminolevulinic acid dehydratase in low level lead exposure. *Arch. Environ. Health*, 31, 211-215 (1976).
- (4) ZIELHUIS, R. L. Dose-response relationships for inorganic lead, I. Biochemical and hematological responses. *Int. Arch. Occup. Health* 35, 1-18 (1975).
- (5) ZIELHUIS, R. L. Dose-response relationships for inorganic lead, II. Subjective and functional responses-chronic sequelae-no response levels. *Int. Arch. Occup. Health* 35, 19-35 (1975).
- (6) GRIFFIN, T. B.; COULSTON, F.; WILLS, H.; RUSSELL, J. C. and KNELSON, J. H. Clinical studies on men continuously exposed to airborne particulate lead. In "Lead" (T. B. Griffin and J. H. Knelson, eds.), pp. 221-240. Academic Press, New York, (1975).
- (7) HERNBERG, S.; NIKKANEN, J.; MELLIN, G. and LILIU, H. α -aminolevulinic acid dehydratase as a measure of lead exposure. *Arch. Environ. Health* 21, 140-150 (1970).
- (8) National Academy of Sciences, Committee on Biologic Effects of Atmospheric Pollutants. "Lead, Airbone Lead In Perspective", 330 pp. Natl. Acad. Sci., Washington, D. C., (1972).
- (9) Nordberg, G. F. "Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals", 559 pp. Elsevier, Amsterdam, (1976).
- (10) ROELS, H. A.; BUCHET, J.-P.; LAUWERYS, R. R.; HUBERMONT, G.; BRUAUX, P.; CLAEYS THOREAU, F.; LA FONTAINE, A. and VAN OBERSCHELDE, J. Impact of air pollution by lead on the heme biosynthetic pathway in school-age children. *Arch. Environ. Health* 31, 310-316 (1976).
- (11) SAKURAI, H.; SUGITA, M. and TSUCHIYA, K. Biological response and subjective symptoms in low level lead exposure. *Arch. Environ. Health* 29, 157-163 (1974).
- (12) SELANDER, S. and CRAMER, K. Interrelationships between lead in blood, lead in urine, and ALA in urine during lead work. *Br. J. Ind. Med.* 27, 28-39 (1970).
- (13) TSUCHIYA, K.; SUGITA, M.; SEKI, Y.; KOBAYASHI, Y.; HORI, M. and PARK, C. B. Study of lead concentrations in atmosphere and population in Japan. In "Lead" (T. B. Griffin and J. H. Knelson, eds.), pp. 95-146. Academic Press, New York, (1975).
- (14) DAGG, J. H.; GOLDBERG, A.; and LOCHHEAD, A. Value of erythrocyte protoporphyrin in the diagnosis of latent iron deficiency (sideropenia). *Br. J. Haematol.* 12, 326-330 (1966).
- (15) MACLAREN, G. D.; CARPENTER, J. T. Jr. and NINO, H. V. Erythrocyte protoporphyrin in the detection of iron deficiency. *Clin. Chem.* 21, 1121-1127 (1975).
- (16) STOCKMAN, J. A.; III; WEINER, L. S.; SIMON, G. E.; STUART, M. J. and OSKI, F. A. The measurement of free erythrocyte porphyrin (FEP) as a simple means of distinguishing iron deficiency from beta-thalassemia trait in subjects with microcytosis. *J. Lab. Clin. med.* 85, 113-119 (1975).
- (17) WATSON, R. J.; DECKER, E. and LECHTMAN, H. C. Hematologic studies of children with lead poisoning. *Pediatrics* 21, 40-46 (1958).
- (18) ALESSIO, L.; BERTAZZI, P. A.; MONELLI, O. and FOA, V. Free erythrocyte protoporphyrin as an indicator of the biological effect of lead in adult males. II. Comparison between free erythrocyte protoporphyrin and other indications of effect. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 38, 89-105 (1976).
- (19) ALESSIO, L.; BERTAZZI, P. A.; TOFFOLETTO, F. and FOA, V. Free erythrocyte protoporphyrin as an indicator of the biological effect of lead in adult males. I. Relationship between free erythrocyte protoporphyrin and indicators of internal dose of lead. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 37, 73-88 (1976).
- (20) ALESSIO, L.; BERTAZZI, P. A.; MONELLI, O. and TOFFOLETTO, F. Free erythrocyte protoporphyrin as an indicator of the biological effect of lead in adult males. III. Behavior of free erythrocyte protoporphyrin in workers with past lead exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 38, 77-86 (1976).
- (21) CHISOLM, J. J., Jr. and HARRISON, H. E. Quantitative urinary coproporphyrin excretion and its relations to edathamil calcium disodium administration in children with acute lead intoxication. *J. Clin. Invest.* 35, 1131-1138 (1956).
- (22) CHISOLM, J. J., Jr.; BARRETT, M. B. and MELLITS, E. D. Dose effect and dose-response relationships for lead in children. *J. Pediatr.* 87, 1152-1160 (1975).
- (23) ELLIS, R. W. Urinary screening tests to detect excessive lead absorption. *Br. J. Ind. Med.* 23, 263-281 (1966).
- (24) SELANDER, S.; CRAMER, K. and HALLBERG, L. Studies in lead poisoning. Oral therapy with penicillamine; Relationship between lead in blood and other laboratory tests. *Br. J. Ind. Med.*, 23, 282-291 (1966).
- (25) SANCHEZ, M. L.; CALVO, E.; MILLAN, J.; ARROYO, M.; ESPINOS, D.; y RUBIO, P. Valoración de los niveles de plomo en una población expuesta. I: Criterios analíticos de tratamiento. *Rec. Clin. Esp. (en prensa)*.
- (26) SANCHEZ, M. L.; RUBIO, P.; MILLAN, J.; ARROYO, M.; CALVO, E. y ESPINOS, D. Criterios en el diagnóstico analítico del saturnismo. II. Estudio de los niveles de plomo en sangre correspondientes a población normal y a pacientes con saturnismo, en condiciones basales y tras administración de calcio-EDTA intravenoso. *Rec. Clin. Esp.* 153, 207, (1979).
- (27) SANCHEZ, M. L.; RUBIO, P.; MILLAN, J.; ARROYO, M.; CALVO, E., y ESPINOS, D. Criterios en el diagnóstico del saturnismo, I; Influencia de los cambios de diuresis en la excreción urinaria.

Medicina.

ria de plomo. Rec. Clin. Esp. 153, 203, (1979).

(28) SANCHEZ, M. L.; RUBIO, P.; MILLAN, J.; ARROYO, M.; CALVO, E.; y ESPINOS, D. Criterios en el diagnóstico analítico del saturnismo, II. Estudios de los niveles de plomo en sangre y orina correspondientes a población normal y a pacientes con saturnismo, en condiciones bajas y tras administración de calcio-EDTA intravenoso. Rec. Clin. Esp. 143, 207, (1979).

(29) PREROVSKA, I. y TEINSINGER, J. Excretion of lead and its biological activity several years after termination of exposure. Brit. J. Ind. Med. 27, 352, (1955).

(30) EMMERSON, B. T. Chronic lead nephropathy: The diagnostic use of calcium-EDTA and the association with Gout. Austr. Ann. Med. 13, 310, (1963).

(31) ALBAHARY, C.; TRUHAUT, R.; BOUDEBE, C. y DESOILLE, H. The detection of lead impregnation with a lead mobilizing test. Presse Med. 48, 2121, (1961).

(32) RIEDERS, F.; DUNNINGTON, N. G. y BRIEGER, h. The efficacy of Calcium-EDTA in the treatment of occupational lead poisoning. Ind. Med. Surg. 24, 195, (1955).

(33) CHISOLM, J. J. The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood. J. Pediatrics, 73, 1, (1968).

(34) CHILSMON, J. J. and SCHWARTZ, S. Microscale Photofluorometric Determination of "Free Erythrocyte Porphyrin" (Protoporphyrin IX) Cil. Chem. 1975, 21 (II) 1669-1682.

(35) GONZALEZ FERNANDEZ, E. y GONZALEZ MORENO, M. P.

Screening analysis for lead in whole blood and urine Delves cup method. New strategy samples disposition into trays with useful Miscellaneous considerations. Pendiente de publicación.

(36) BERLIN, A. European standardized Method for Determinations of α -Aminolevulinic Acid Behydratase Activity in Blood. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 389-390 (1974).