

# PRACE ORYGINALNE

Anna Skoczyńska  
Helena Martynowicz  
Rafał Poręba  
Jolanta Antonowicz-Juchniewicz  
Adrian Sieradzki  
Ryszard Andrzejak

## STĘŻENIE TREHALAZY W MOCZU JAKO WSKAŹNIK DYSFUNKCJI NEREK OSÓB ZAWODOWO NARAŻONYCH NA DZIAŁANIE OŁOWIU

URINARY TREHALASE ACTIVITY AS AN INDICATOR OF RENAL DYSFUNCTION IN COPPER SMELTERS

Z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Zawodowych  
Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. R. Andrzejak

**STRESZCZENIE** Ołów i kadm są metalami ciężkimi o znanym działaniu nefrotoksycznym. Aktywność trehalazy w moczu jest dobrym wskaźnikiem uszkodzenia rąbka szczoteczkowego w kanalikach proksymalnych u osób środowiskowo narażonych na działanie kadmu.

Celem badań była ocena przydatności trehalazy jako wskaźnika dysfunkcji nerek u hutników zawodowo narażonych na działanie ołowiu. Badaniem objęto 68 mężczyzn, będących pracownikami huty miedzi, w wieku  $46 \pm 6$  lat. Stężenie ołowiu, kadmu, miedzi i manganu we krwi oznaczano na spektrofotometrze absorpcji atomowej, stężenie trehalazy w moczu metodą według Nakano i Itoh. Stwierdzono wzrost stężenia trehalazy w moczu u osób zawodowo narażonych na ten metal w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono także występowanie korelacji liniowych: dodatniej między stężeniem ołowiu we krwi i stężeniem trehalazy w moczu ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ), ujemnej między stężeniem ołowiu we krwi i stężeniem miedzi w surowicy ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ), ujemnej między stężeniem trehalazy w moczu i stężeniem miedzi w surowicy ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,001$ ). Wyniki badania wskazują, że aktywność trehalazy w moczu jest dobrym wskaźnikiem uszkodzenia nabłonka szczoteczkowego nerek u osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu. Aktywność trehalazy w moczu jest czułym wskaźnikiem indukowanej przez ołów dysfunkcji rąbka szczoteczkowego w proksymalnym odcinku cewek nerkowych. Wskaźnik ten może być przydatny dla wczesnej diagnostyki skutków nefrotoksycznego działania ołowiu. *Med. Pr.* 2001; 52; 4; 247–252

**SŁOWA KLUCZOWE:** trehalaza, nabłonek szczoteczkowy cewek nerkowych, ołów, kadm

**ABSTRACT** Epidemiological and experimental studies have demonstrated that lead and cadmium are responsible for renal dysfunction. Urinary trehalase is known as a good marker of proximal tubular renal brush border destruction in the population environmentally exposed to cadmium. The aim of this study was to determine the impact of occupational exposure to lead on the renal function and urinary trehalase activity. The study was carried out in 68 workers, aged  $46 \pm 6$  years, employed in a copper foundry. Blood lead, cadmium, copper and manganese concentrations were measured by atomic absorption spectrophotometry. Urinary trehalase activity was determined by the method of Nakano and Itoh.

Trehalase activity was increased in copper smelters as compared to controls. There also was a positive linear correlation between blood lead level and urinary trehalase activity ( $r = 0.44$ ;  $p < 0.05$ ). Negative correlations between blood lead and copper concentrations ( $r = -0.30$ ;  $p < 0.05$ ) and between serum copper and trehalase level ( $r = 0.68$ ;  $p < 0.001$ ) were found. The results show that urinary trehalase activity could be a good indicator of the renal brush border dysfunction in copper smelters. This marker could be useful in the early diagnosis of nephrotoxic effect of lead. *Med Pr* 2001; 52; 4; 247–252

**KEY WORDS:** trehalase, renal brush border, lead, cadmium

### WSTĘP

Ołów i kadm są metalami ciężkimi o znanym działaniu nefrotoksycznym. Ołów powoduje uszkodzenie zarówno cewek, jak i kłębuszków nerkowych. W wyniku ekspozycji na ołów w dużych dawkach dochodzi do nieodwracalnego stwardnienia naczyń nerkowych, zaniku kłębuszków i zwłóknienia śródmiąższowego (1). Aminoacyduria, hiperfosfaturia, hipofosfatemia i glikozuria, objawy typowe dla zespołu Fanconiego i opisywane u osób narażonych na ołów, są następstwem uszkodzenia czynności nerek w wyniku zaburzeń funkcjonowania mitochondriów komórek cewek nerkowych. Stwierdzono także częstsze występowanie gruczolakoraka nerki u szczurów zatrutowanych ołowiem w dawkach nefrotoksycz-

nych. Chociaż rakotwórcze działanie ołowiu nie jest udowodnione, wiadomo że metal ten powoduje torbielowaty przerost nerek u zwierząt doświadczalnych, co może prowadzić do powstania gruczolakoraka (2). Specyficzność narządowa działania ołowiu ma związek z obecnością białka wiążącego ołów (Pb protein binding; PbBP) (3,4). Według Fowlera (3) PbBP działa jak tkankowo specyficzny receptor dla ołowiu. Ostatnio zidentyfikowano nerkową PbBP u szczura będącą produktem rozpadu  $\alpha_2\mu$ -globuliny. Cząsteczka ta wiąże cynk, nasila hamujące działanie ołowiu na hydratazę kwasu  $\delta$ -aminolewulinowego (ALAD) oraz przyspiesza proces jądrowej translokacji ołowiu i wiązania go przez chromatynę.

Obecność PbBP stwierdzono także we frakcji cytosolowej nerki człowieka (2). Wiązanie z cytosolową PbBP zapobiega bezpośredniej interakcji ołowiu z enzymami takimi jak ALAD, ale sprawia, że ołów łatwiej penetruje do jądra komórkowego, wchodzi w interakcje z genomem komórki i powoduje zmiany ekspresji genów (4). Zmniejszenie dostępności ALAD przez PbBP, prowadzące do redukcji hamowania aktywności enzymu, może stanowić mechanizm ochronny przed toksycznym działaniem ołowiu w nerkach (5).

Kadm jest metalem bardzo toksycznym, kumulującym się w organizmie człowieka w wątrobie i nerkach, gdzie powoduje zmiany czynnościowe, a następnie zwłóknienie śródmiąższowe (6,7,8). Charakterystyczne dla nefropatii kadmowej jest wydalanie z moczem białek niskocząsteczkowych:  $\beta_2$ -mikroglobuliny, białek wiążących retinol oraz enzymatycznych i antygenowych. W wyniku uszkodzenia cewek nerkowych dochodzi do aminoacydurii, glikozurii, fosfaturii i calciurii (8).

Szczególnie wrażliwe na działanie metali ciężkich są cewki nerkowe proksymalne. Uszkodzenie nabłonka szczoteczkowego w tym odcinku wywołuje, z powodu niepełnej reabsorpcji, wzrost wydzielania do moczu trehalazy, aminopeptydazy leucynowej (LAP) oraz  $\beta_2$ -mikroglobuliny i glukozy (9). W wyniku działania metali ciężkich stwierdza się również wzrost wydzielania do moczu N-acetylo- $\beta$ -glukozaaminidazy (NAG), enzymu zlokalizowanego głównie we frakcji lizosomalnej i w małej ilości we frakcji mikrosomalnej komórek kanalików nerkowych. Dobowe wydalanie NAG z moczem jest stosunkowo stałe. Zaobserwowano też ścisłą zależność między zmianami patologicznymi w kanalikach nerkowych i stężeniem NAG w moczu, dlatego też wzrost zawartości tego enzymu w moczu jest uważany za wczesny i czuły wskaźnik uszkodzenia nerek (10). Wzrost stężenia NAG w moczu stwierdzono u osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu (11) oraz w populacji narażonej środowiskowo na kadm (12).

Trehalaza jest enzymem zlokalizowanym w nabłonku szczoteczkowym jelita oraz kanalików nerkowych, gdzie hydrolizuje trehalozę (1- $\alpha$ -glukolo-D-pyranozyl- $\alpha$ -gluko-D-pyranozyd) do dwóch cząsteczek glukozy (11). Podwyższone stężenie trehalazy i LAP w moczu stwierdzono u osób z chorobą itai-itai, występującą u mieszkańców obszarów zanieczyszczonych kadmem (11) oraz u zwierząt eksperymentalnie zatrutowanych kadmem (12,13). Chociaż stwierdzono związek między stężeniem trehalazy w moczu i stopniem uszkodzenia cewek nerkowych u osób środowiskowo narażonych na działanie kadmu, w piśmiennictwie niewiele jest danych na temat użyteczności tego enzymu jako markera uszkodzenia nerek w warunkach ekspozycji na działanie metali innych niż kadm.

Celem badań było określenie wpływu zawodowej ekspozycji na działanie ołowiu na stężenie trehalazy w moczu oraz ocena przydatności oznaczeń trehalazy jako markera zaburzeń czynnościowych w nerkach.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 68 mężczyzn w wieku  $44 \pm 6$  lat, pracowników huty miedzi. Spośród badanych 34 osoby to hutnicy zawodowo narażeni na działanie ołowiu (głównie wytapia-cze), skierowani do kliniki w związku z podwyższonym stężeniem ołowiu we krwi do wartości przekraczających  $300 \mu\text{g/l}$ . Pozostałych 34 mężczyzn to pracownicy administracji (grupa kontrolna), u których stężenie ołowiu we krwi było niższe od  $300 \mu\text{g/l}$ . Osoby te były badane w Klinice Chorób Wewnętrznych i Zawodowych AM we Wrocławiu w latach 1999/2000.

Badanie obejmowało wywiad, między innymi na temat danych dotyczących palenia tytoniu i stażu pracy oraz badania lekarskie, toksykologiczne i biochemiczne. Oznaczano stężenie ołowiu i kadmu we krwi pełnej, miedzi i manganu w surowicy, trehalazy, N-acetylo- $\beta$ -glukozaaminidazy (NAG) i aminopeptydazy leucynowej (LAP) w moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy i w moczu.

Mocz pobierano po 12-godzinnej przerwie nocnej i mrożono w temperaturze  $-20^\circ\text{C}$  w dwóch próbkach. W pierwszej oznaczano aktywność enzymów, druga służyła do oznaczeń kreatyniny.

Stężenie metali we krwi oznaczono na spektrofotometrze absorpcji atomowej laboratorium objętym międzylaboratoryjnym systemem kontroli jakości pomiarów.

Stężenie trehalazy w moczu oznaczono metodą według Nakano i Itoh (11). 5 ml moczu dziesięciokrotnie zagęszczono do objętości 0,5 ml przy użyciu Miniconu B-15 (Amicon Co). Mieszanka reakcyjna zawierała 20  $\mu\text{mol}$  buforu fosforowego, 40  $\mu\text{mol}$  trehalozy i roztwór enzymu w całkowitej objętości 0,25 ml. Reakcję zatrzymano przez dodanie odczynnika Dahlqvista (tris-glukozy oksydazy-peroksydazy). NAG oznaczono spektrofluorometrycznie zmodyfikowaną metodą Leabacka i Walkera (4). Stężenie LAP w moczu określano przy użyciu zestawu Boehringer kit MPR 1.

Wyniki badań poddano wieloczynnikowej analizie wariancji (MANOVA). Do uśrednienia danych użyto testu Neumana-Keuls, przyjmując za istotne statystycznie różnice na poziomie  $p < 0,05$ . Do opracowania wyników użyto programu STATISTICA 5.0.

## WYNIKI

W grupie mężczyzn zawodowo narażonych na działanie ołowiu, średnie stężenie tego metalu we krwi wynosiło  $473,1 \pm 127,8 \mu\text{g/l}$ , natomiast w grupie kontrolnej  $206,3 \pm 51,3 \mu\text{g/l}$ . Chociaż badani nie byli zawodowo narażeni na działanie kadmu, stężenie tego metalu we krwi wahało się w zakresie od  $0,1 \mu\text{g/l}$  do  $6,5 \mu\text{g/l}$ . Ponieważ podwyższone powyżej  $1,5 \mu\text{g/l}$  stężenie kadmu we krwi dotyczyło osób palących tytoni, badanych podzielono na dwie podgrupy, przyjmując za kryterium podziału fakt palenia papierosów. Średnie stężenie kadmu w podgrupie palaczy tytoniu wynosiło  $2,9 \pm 1,3 \mu\text{g/l}$ , a w grupie niepalących

**Tabela I.** Średnie stężenia trehalazy, N-acetylo- $\beta$ -glukozaminidazy (NAG), aminopeptydazy leucynowej (LAP) w moczu oraz miedzi (Cu) i manganu (Mn) w surowicy w grupie hutników z podwyższonym stężeniem ołowiu we krwi oraz w grupie kontrolnej

	Trehalaza $\mu\text{mol/h/mg}$ kreatyniny $\mu\text{mol/h/mg}$ creatinine	NAG $\text{nmol/h/mg}$ kreatyniny $\text{nmol/h/mg}$ creatinine	LAP U/l	Cu $\mu\text{g/dl}$	Mn $\mu\text{g/l}$
Hutnicy Copper smelters n = 34	1,6 $\pm$ 2,1*	84,1 $\pm$ 48,1	0,7 $\pm$ 0,7	118,2 $\pm$ 19,1*	2,2 $\pm$ 1,1*
Grupa kontrolna Controls n = 34	1,2 $\pm$ 3,7	100,6 $\pm$ 85,2	0,7 $\pm$ 0,3	130,6 $\pm$ 13,8	3,0 $\pm$ 2,2

\*  $p < 0,05$  - różnica statystycznie istotna w odniesieniu do grupy kontrolnej.

\*  $p < 0.05$  - statistically significant in comparison to the control group.

**Tabela II.** Średnie stężenia trehalazy, N-acetylo- $\beta$ -glukozaminidazy (NAG), aminopeptydazy leucynowej (LAP) w moczu, miedzi i manganu w surowicy w podgrupie palaczy tytoniu (ze stężeniem kadmu we krwi  $>1,5 \mu\text{g/l}$ ) i niepalących (ze stężeniem kadmu we krwi  $< 1,5 \mu\text{g/l}$ )

**Table II.** Urinary trehalase, N-acetyl- $\beta$ -glukozaminidase (NAG), leucine aminopeptidase (LAP) activities and serum copper (Cu) and manganese (Mn) levels in smokers (with the cadmium level  $> 1.5 \mu\text{g/l}$ ) and non-smokers (with the cadmium level  $< 1.5 \mu\text{g/l}$ )

	Trehalaza $\mu\text{mol/h/mg}$ kreatyniny $\mu\text{mol/h/mg}$ creatinine	NAG $\text{nmol/h/mg}$ kreatyniny $\text{nmol/h/mg}$ creatinine	LAP U/l	Cu $\mu\text{g/dl}$	Mn $\mu\text{g/l}$
Palacze Smokers n = 42	0,8 $\pm$ 1,7	105,6 $\pm$ 71,1	0,6 $\pm$ 0,4	128,7 $\pm$ 14,5	2,8 $\pm$ 1,9*
Niepalący Non-smokers n = 26	2,3 $\pm$ 4,3	73,6 $\pm$ 65,0	1,0 $\pm$ 0,8	118,3 $\pm$ 20,5	2,2 $\pm$ 1,5

\*  $p < 0,05$  - różnica statystycznie istotna w odniesieniu do grupy kontrolnej.

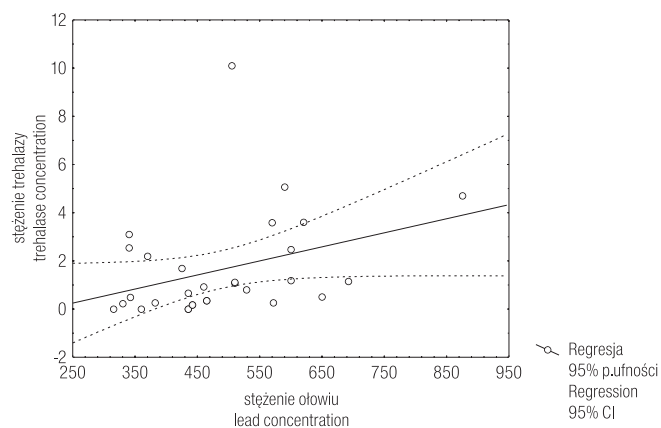
\*  $p < 0.05$  - statistically significant in comparison to the control group.

0,8  $\pm$  0,3  $\mu\text{g/l}$ . Średnie stężenia miedzi i manganu we krwi przedstawiono w tabeli I i II.

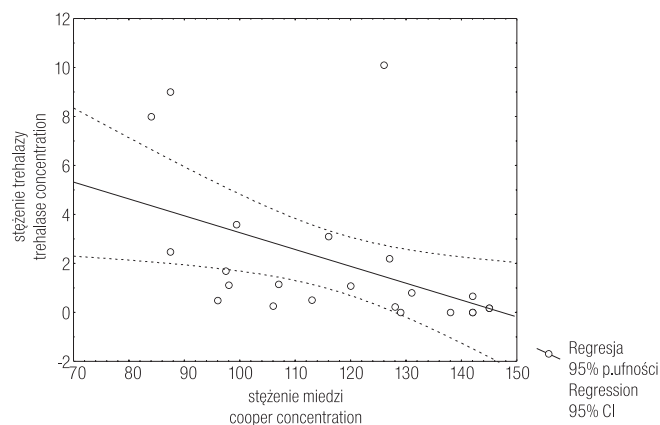
W grupie osób ze stężeniem ołowiu większym od 300  $\mu\text{g/l}$  (n = 34) stwierdzono statystycznie istotny wzrost aktywności trehalazy w moczu (tab. I). Wykazano występowanie dodatniej zależności liniowej między stężeniem ołowiu we krwi i trehalazy w moczu ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ) (ryc. 1). W grupie tej występowały również ujemne korelacje liniowe: między stężeniem miedzi w surowicy i trehalazy w moczu ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,001$ ) (ryc. 2) oraz między stężeniem manganu w surowicy i trehalazy w moczu ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ) (ryc. 3). Ujemna zależność liniowa między stężeniem miedzi w surowicy i trehalazy w moczu występowała również w grupie kontrolnej ( $r = -0,86$ ;  $p < 0,05$ ).

W grupie osób ze stężeniem kadmu większym od 1,5  $\mu\text{g/l}$  (n = 42) średnie stężenie ołowiu wynosiło 308,4  $\pm$  139,4  $\mu\text{g/l}$ . W grupie tej stwierdzono występowania dodatniej korelacji liniowej między wskaźnikiem palenia tytoniu i stężeniem kadmu we krwi ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Wykazano również występowanie dodatniej zależności liniowej między stężeniem NAG i trehalazy w moczu ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Podobnie jak w grupie z wysokimi stężeniami ołowiu, występowała tu

także ujemna korelacja między stężeniem miedzi w surowicy i trehalazy w moczu ( $r = -0,03$ ;  $p < 0,001$ ) oraz stężeniem manganu w surowicy i trehalazy ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,001$ ).



**Ryc. 1.** Wykres zależności między stężeniem ołowiu we krwi a stężeniem trehalazy w moczu w grupie hutników ze stężeniem ołowiu we krwi  $>300 \mu\text{g/l}$ .  
**Fig. 1.** The graph of the correlation between blood lead concentration and urinary trehalase concentration in the group of the smelters with blood lead concentration  $>300 \mu\text{g/l}$ .



**Ryc. 2.** Wykres zależności między stężeniem miedzi w surowicy a stężeniem trehalazy w moczu w grupie hutników ze stężeniem ołowiu we krwi >300 µg/l.

**Fig. 2.** The graph of the correlation between serum copper concentration and urinary trehalase activity in the group of smelters with lead concentration >300 µg/l.

W podgrupie osób z stężeniem kadmu mniejszym od 1,5 µg/l (n = 26) średnie stężenie ołowiu wynosiło 383,6 ± 192,6 mg/l. Stwierdzono w niej, podobnie jak w innych grupach, występowanie ujemnej korelacji między stężeniem miedzi w surowicy i trehalazy w moczu (r = - 0,55; p < 0,05) oraz między stężeniem manganu w surowicy i trehalazy w moczu (r = -0,59; p < 0,001) i dodatniej między stężeniem miedzi i manganu w surowicy (r = 0,52; p < 0,05).

**Tabela III.** Współczynniki korelacji zależności liniowych między stężeniem trehalazy, NAG lub LAP w moczu i stężeniem ołowiu, kadmu, miedzi lub manganu we krwi u pracowników Huty Miedzi (n = 68)

**Table III.** The correlation coefficients of linear regression between urinary trehalase, NAG or LAP activity and blood lead, cadmium, copper and manganese concentrations in the whole group (n = 68)

	Pb	Cd	Cu	Mn
Trehalaza	0,35*	0,23	-0,63**	-0,50**
NAG	0,50	0,26*	0,008	0,06
LAP	0,70	0,20	0,14	0,06

\*, \*\* istotność statystyczna współczynników korelacji (\*p < 0,05, \*\* p < 0,001).

\*, \*\* statistical significance of correlation coefficients (\*p < 0.05, \*\* p < 0.001).

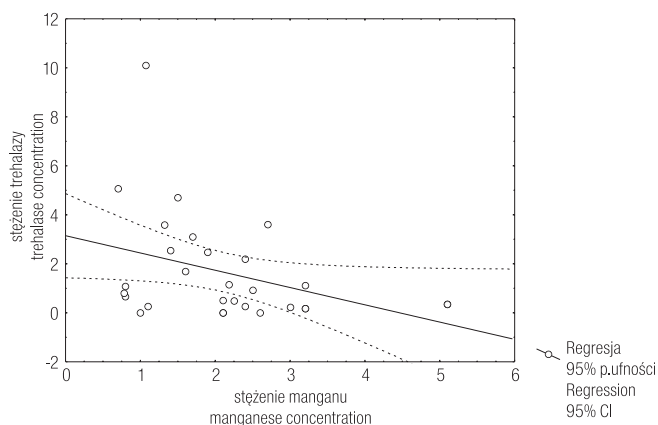
**Tabela IV.** Współczynniki korelacji zależności liniowych między stężeniem ołowiu lub kadmu we krwi i stężeniem miedzi lub manganu w surowicy (n = 68)

**Table IV.** The correlation coefficients of linear regression between blood lead or cadmium concentration and serum copper or manganese level (n = 68)

	Cu	Mn
Pb	-0,30*	-0,19
Cd	0,24**	0,24

\*, \*\* istotność statystyczna współczynników korelacji (\*p < 0,05, \*\* p < 0,001).

\*, \*\* statistical significance of correlation coefficients (\*p < 0.05, \*\* p < 0.001).



**Ryc. 3.** Wykres zależności między stężeniem manganu w surowicy a stężeniem trehalazy w moczu w grupie hutników ze stężeniem ołowiu >300 µg/l.

**Fig. 3.** The graph of the correlation between serum manganese concentration and urinary trehalase concentration in the group of smelters with blood lead concentration >300 µg/l.

W całej grupie badanych (n = 68) występowały korelacje liniowe między stężeniem ołowiu we krwi i trehalazy w moczu (dodatnia), stężeniem miedzi w surowicy i trehalazy w moczu (ujemna), stężeniem manganu w surowicy i trehalazy w moczu (ujemna) oraz między stężeniem kadmu we krwi i N-acetylo-β-glukozo-aminidazy w moczu (dodatnia). Współczynniki zależności liniowych przedstawiono w tabeli III. W całej grupie badanych stwierdzono również korelacje liniowe między stężeniem metali ciężkich i śladowych we krwi (tabela IV).

Dwuczynnikowa analiza wariancji nie wykazała występowania interakcji między ołowiem i kadmem w oddziaływaniu na aktywność trehalazy (F = 3,1; p = 0,082), ani też w oddziaływaniu na stężenie NAG-u w moczu (F = 0,04; p = 0,80). Trójczynnikowa analiza wariancji, uwzględniająca oprócz wpływu metali także wpływ palenia papierosów na aktywność enzymów w moczu, wykazała występowanie interakcji między zwiększonym obciążeniem organizmu ołowiem i kadmem oraz paleniem papierosów w oddziaływaniu na stężenie trehalazy w moczu (F = 9,41; p < 0,01).

## OMÓWIENIE

Przeprowadzone badania kliniczne hutników narażonych zawodowo na działanie ołowiu, u których stężenie ołowiu we krwi przekraczało 300 µg/l, wykazały wzrost stężenia trehalazy w moczu. Nie towarzyszyły temu istotne zmiany aktywności innych enzymów, typowe dla zaburzenia funkcji nerek (NAG i LAP). Trehalaza, enzym syntetyzowany w rąbku szczoteczkowym nabłonka cewek nerkowych proksymalnych, jest uznana za dobry wskaźnik dysfunkcji tego odcinka. Wzrost aktywności enzymu w moczu hutników, towarzyszący podwyższonemu stężeniu ołowiu we krwi, świadczy o wczesnych, czynnościowych zaburzeniach w nerkach,

poprzedzających inne zmiany, w tym wykazywane w badaniach rutynowych, np. wzrost stężenia kreatyniny w surowicy.

Na nefrotoksyczne działanie ołowiu na poziomie rąbka szczoteczkowego kanalików nerkowych wskazuje także występowanie dodatniej zależności liniowej między stężeniem ołowiu we krwi i aktywnością trehalazy w moczu. Na uwagę zasługuje fakt, iż stężenia ołowiu we krwi badanych były stosunkowo małe; mieściły się w zakresie normy dla populacji zawodowo narażonej na działanie tego metalu. Występowanie dodatniej zależności liniowej między stężeniem ołowiu we krwi i aktywnością trehalazy w moczu i jednocześnie ujemnej między stężeniem miedzi w surowicy i trehalazy, zarówno w całej grupie, jak i we wszystkich badanych podgrupach, sugeruje występowanie interakcji między ołowiem i miedzią w oddziaływaniu na funkcję rąbka szczoteczkowego w proksymalnym odcinku kanalików nerkowych.

O występowaniu różnych interakcji między metalami ciężkimi i śladowymi, w tym między ołowiem i miedzią, jak również kadmem i miedzią, wiadomo na podstawie licznych, przeprowadzonych wcześniej badań (14,15). Stężenie metali we krwi odzwierciedla stan dynamicznej równowagi między wchłanianiem metali, ich dystrybucją narządową i eliminacją. Ujemna zależność liniowa między stężeniem ołowiu we krwi i miedzi w surowicy, wykazana w tej pracy, może świadczyć o występowaniu antagonizmu między tymi metalami na poziomie absorpcji w jelitach. Wiadomo bowiem, że metale ciężkie, nawet w małych stężeniach, redukują wychwyt miedzi przez komórki nabłonka jelitowego (16). Działanie to jest związane z indukcją syntezy metalotioneiny w ścianie jelita, wiążącej i transportującej metal toksyczny lub miedź do tkanek. Interakcje tego typu są odpowiedzialne za zwiększenie toksycznego działania metali ciężkich w stanach niedoboru miedzi (17). Występowanie przeciwstawnych zależności między ołowiem lub miedzią w odniesieniu do stężenia trehalazy w moczu, wykazane w obecnie przeprowadzonych badaniach, może być konsekwencją podobnego antagonizmu między tymi metalami w odniesieniu do indukowania syntezy metalotioneiny w nerce.

W obecnie przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono wzrostu aktywności trehalazy w moczu u osób z podwyższonym (z racji palenia tytoniu) stężeniem kadmu we krwi. Typowo dla działania kadmu stwierdzono natomiast większe wydalanie N-acetylo- $\beta$ -glukozaaminidazy w moczu i podwyższone stężenie miedzi w surowicy, choć zmiany te nie były istotne statystycznie (prawdopodobnie jest to związane ze stosunkowo małymi stężeniami kadmu we krwi). Występująca w całej grupie badanych dodatnia zależność między stężeniem kadmu i miedzi we krwi, obserwowana także w innych badaniach epidemiologicznych i doświadczalnych, jest trudna do interpretacji, a jej mechanizm pozostaje niejasny wobec znanego, antagonistycznego oddziaływania tych metali. Interesujące także było występowanie, analogicznych jak w odniesieniu do miedzi, zależności między stężeniem manganu w surowicy i aktywności trehalazy w moczu.

Podsumowując: przeprowadzone obecnie badania hutników zawodowo narażonych na działanie ołowiu wykazały wzrost stężenia trehalazy w moczu, zależny od stopnia obciążenia organizmu ołowiem. Zależność ta występowała w zakresie niskich stężeń ołowiu we krwi, mieszczących się w zakresie normy dla populacji poddanej ekspozycji na ołów w środowisku pracy. Przeprowadzone badania i wieloczynnikowa analiza wariancji wykazały także, że aktywność trehalazy w moczu była nerkowym wskaźnikiem o swoistości większej dla ołowiu niż dla kadmu. Dysfunkcja nerek u narażonych na ołów pozostawała w ścisłym związku z zaburzeniami w homeostazie miedzi.

## WNIOSKI

1. Aktywność trehalazy w moczu jest czułym wskaźnikiem indukowanej przez ołów dysfunkcji rąbka szczoteczkowego w proksymalnym odcinku cewek nerkowych.

2. Wskaźnik ten może być przydatny do wczesnej diagnostyki skutków nefrotoksycznego działania ołowiu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Batuman V.: Lead nephropathy, gout, and hypertension. *Am. J. Med. Sci.* 1993, 305, 241-247.
2. Beck B.D.: Symposium Overview. An update on exposure and effects of lead. *Found. Appl. Toxicol.* 1992, 18, 1-16.
3. Fowler B.A.: Biological roles of high affinity metal-binding proteins mediating cell injury. *Comments Toxicol.* 1989, 3, 27-46.
4. Fowler B.A., Du Vall G.E.: Effects of lead on the kidneys. Roles of high affinity lead-binding proteins. *Environ. Health Prospect.* 1991, 91, 77-80.
5. Goering P.L., Fisher B.R., Kish C.L.: Stress protein synthesis induced in rat liver by cadmium precedes hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1993, 122, 139-148.
6. Nguyen Q.H., Chien P.K.: Cadmium uptake kinetics in human erythrocytes. *Biol. Trace Elem. Res.* 1989, 22, 119-129.
7. Theocharis S.E., Margeli A.P., Vassiliki A., Varonos D.: Thymidine kinase activity in liver and serum of rats after cadmium administration. *Toxicol. Lett.* 1994, 71, 1-7.
8. Mangler B., Fisher G., Claassen H.G., Thono H.: The induction and reversibility of cadmium - induced nephropathy in rats: Quantitative, analytical, and histopathological studies. *Trace Elem. Med.* 1988, 5, 143-149.
9. Nakano M., Aoshima K., Katoh T., Teranishi H., Kasuya M.: Urinary trehalase activity and renal brush border damage in inhabitants of a cadmium-polluted area (Jinzu river basin). *Toxicol. Lett.* 1986, 34, 159-166.
10. Kawada T., Tohyama C., Suzuki S.: Significance of the extraction of urinary indicator protein for a low level of occupational exposure to cadmium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1990, 62, 95-100.
11. Nakano M., Aoshima K., Katoh T., Teranishi H., Kasuya M., Katoh T.: Severity of tubular brush border damage in cadmium-polluted area (Jinzu river basin): clinical role of urinary trehalase. *Environ. Res.* 1987, 44, 161-168.
12. Nishimura N., Oshima H., Nakano M.: Urinary trehalase as an early indicator of cadmium - induced renal tubular damage in rabbit. *Arch. Toxicol.* 1986, 59, 255-260.

13. Nakano M., Itoh G.: Elevation of urinary trehalase in mercuric chloride-induced nephrotoxic rabbits: urinary trehalase as specific indicator of renal brush border damage. *Chem. Biol. Interact.* 1983, 45, 179-189.
14. Bin Q.H., Garfinkel D.: The cadmium toxicity hypothesis of aging: a possible explanation for the zinc deficiency hypothesis of aging. *Med. Hypotheses* 1992, 42, 380-384.
15. Flora S. J., Kumar D., Gupta S.: Interaction of zinc, methionine, or their combination with lead at gastrointestinal or post-absorptive level in rats. *Pharmacol. Toxicol.* 1991, 69, 3-7.
16. Bremner J., Campbell J.K.: The influence of dietary copper intake on the toxicity of cadmium. *Ann. NY Acad. Sci.* 1980, 335, 319-332.
17. Bremner J., Campbell J.K.: The influence of dietary copper intake on the toxicity of cadmium. *Ann. NY Acad. Sci.* 1980, 335, 319-332.

Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław

Nadesłano: 15.05.2001

Zatwierdzono: 30.06.2001