

SKUTKI ZDROWOTNE ŚRODOWISKOWEJ I ZAWODOWEJ EKSPOZYCJI NA GLIN

THE HEALTH EFFECTS OF ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ALUMINUM

Bartłomiej Łukasz¹, Iwona Maria Rybakowska¹, Anna Krakowiak², Jacek Sein Anand³

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny / Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland
Zakład Biochemii i Fizjologii Klinicznej / Department of Biochemistry and Clinical Physiology

² Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Klinika Toksykologii / Toxicology Clinic

³ Gdański Uniwersytet Medyczny / Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland
Zakład Toksykologii Klinicznej / Department of Clinical Toxicology

STRESZCZENIE

Praca jest przeglądem literatury omawiającej skutki zdrowotne środowiskowej i zawodowej ekspozycji na glin (Al) i jego związki. Szczegółowo omówiono w niej źródła narażenia, drogi wchłaniania i metabolizm. Przedstawiono także rolę Al i jego związków w etiologii niektórych chorób związanych zarówno z narażeniem środowiskowym, jak i ekspozycją w środowisku pracy. Toksyczność Al najczęściej dotyczy układów nerwowego, kostnego, krwiotwórczego, moczowego i oddechowego. Zwiększony efekt działania aktywnych form tlenu może stymulować powstawanie złogów amyloidowych. W obrazie klinicznym wytapiaczy aluminium dominowały: ataksja, zaburzenia pamięci, upośledzenie myślenia abstrakcyjnego i stany depresyjne. Związki glinu powodują zaburzenia sprawności nie tylko psychicznej, ale również motorycznej. Med. Pr. 2020;71(1)

Słowa kluczowe: glin, ekspozycja zawodowa, ekspozycja środowiskowa, skutki zdrowotne, układ nerwowy, toksyczność

ABSTRACT

This work features a review of literature discussing the health effects of environmental and occupational exposure to aluminum (Al) and its compounds. The sources of exposure, absorption routes and metabolism are discussed in detail. The role of Al and its compounds in the etiology of some diseases, related to both environmental exposure and exposure in the work environment, is also presented. Aluminum toxicity most often affects the central nervous system, the skeletal system, the hematopoietic system, the urinary tract and the respiratory system. An increased effect of active forms of oxygen can stimulate the formation of amyloid deposits. The clinical image of aluminum smelters was dominated by ataxia, memory impairment, impaired abstract thinking and depressive states. Aluminum compounds have a detrimental effect not only on the psychic but also motor skills. Med Pr. 2020;71(1)

Key words: aluminum, occupational exposure, environmental exposure, health effects, nervous system, toxicity

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Iwona Maria Rybakowska, Gdański Uniwersytet Medyczny, Zakład Biochemii i Fizjologii Klinicznej, ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, e-mail: iwonar@gumed.edu.pl
Nadesłano: 28 marca 2019, zatwierdzono: 28 czerwca 2019

WSTĘP

Celem niniejszej publikacji było podsumowanie aktualnej wiedzy na temat glinu (Al) i jednocześnie zwiększenie świadomości dotyczącej tego pierwiastka, który znalazł szerokie zastosowanie w przemyśle. Glin, w postaci czystej technicznie nazywany również aluminium, jest 3 najpowszechniejszym pierwiastkiem w skorupie

ziemskiej i najbardziej rozpowszechnionym metalem [1]. Występuje głównie w postaci 3-wartościowego kationu Al^{3+} związanego najczęściej z krzemem, tlenem lub fluorem. Mimo tak dużego rozpowszechnienia w naturze nie odkryto żadnych reakcji metabolicznych, do których przebiegu Al byłby niezbędny. Może to być związane z niską rozpuszczalnością naturalnie występujących jego związków, co wpływa na ich ograniczo-

ną biodostępność. Większość organizmów żywych do-
brze toleruje „fizjologiczne” stężenie Al w środowisku,
choć wysoka zawartość kationu Al^{3+} w glebach kwa-
śnych może zaburzać m.in. wzrost i funkcjonowanie
systemu korzeniowego roślin [2]. W pewnych odmia-
nach zbóż, w tym pszenicy i sorgo, wykazano obecność
mechanizmów umożliwiających neutralizację szkodli-
wych jonów Al za pomocą związków organicznych wy-
dzielanych do środowiska [3].

Swoiste właściwości fizyczne Al, w tym niska (w po-
równaniu z innymi metalami) gęstość, odporność na
korozję, łatwość obróbki oraz paramagnetyzm, spowo-
dowały znaczną popularność zarówno samego meta-
lu, jak i jego stopów. Glin znalazł zastosowanie w prze-
myśle lotniczym, samochodowym i budowlanym oraz
w produkcji opakowań i materiałów pirotechnicznych.
Światowa produkcja aluminium rośnie nieprzerwanie
od lat 40. XIX w., kiedy produkowano go ok. 1 mln ton
rocznie. W 2013 r. produkcja Al przekroczyła 50 mln
ton/rok [1]. Znacząca produkcja i szersze zastosowanie
aluminium miały swój początek dopiero w latach 80.
XIX w., więc pozostaje on wciąż stosunkowo nowym
produktem przemysłowym. Jego znaczenie jednak
wzrasta ze względu na rozpowszechnienie m.in. w po-
staci składników kosmetyków oraz dodatków do żyw-
ności i farmaceutyków.

METODY PRZEGLĄDU

W przeglądzie publikacji wykorzystano najnowsze in-
formacje dotyczące ekspozycji zawodowej i środowi-
skowej na glin. Do ich wyszukania skorzystano z elek-
tronicznej bazy publikacji PubMed. Poszukiwanymi
wyrazami kluczowymi były: aluminium, toksyczność,
ekspozycja zawodowa, ekotoksykologia, neurotoksycz-
ność. Wykorzystano publikacje z lat 1981–2016, napi-
sane głównie w języku angielskim. Oprócz publikacji
przedstawiono również dane toksykologicznego pro-
filu glinu udostępniane przez amerykańską Agencję
ds. Rejestru Substancji Toksycznych i Chorób (Agency
of Toxic Substances and Disease Registry – ATSDR).

WYNIKI PRZEGLĄDU

Źródła glinu

Głównym źródłem Al dla człowieka jest pożywienie
(wraz z zawartymi w nim syntetycznymi dodatkami),
w tym napoje i leki (tabela 1). Zawartość Al w produktach
żywnościowych może się wahać między 0,01–0,2 $\mu\text{g/g}$
w powszechnie spożywanych warzywach (kapuście, ka-

lafiorkach, kukurydzy, cebuli, pomidorach, obranych
ziemniakach) i owocach (jabłkach, bananach, poma-
rańczach, brzoskwinia, gruszkach) a aż $>3000 \mu\text{g/g}$
np. w bazylu. Biodostępność Al z ww. źródeł jest niższa
niż z wody, co ma związek z wiązaniem się jego jonów
w większe i mało rozpuszczalne kompleksy.

Na podwyższone stężenie Al są szczególnie naraże-
ni pacjenci przyjmujący leki drogą pozajelitową, cho-
rzy dializowani oraz pracownicy przemysłu związane-
go z wytwarzaniem lub obróbką aluminium (droga od-
dechowa) [4]. Wśród grup zawodowych narażonych na
ekspozycję, zwłaszcza w postaci dymów lub pyłów, wy-
mienia się także spawaczy i pracowników zatrudnio-
nych przy elektrolitycznym wytopie aluminium lub jego
odlewnianiu [5]. Ponadto Al występuje w postaci składni-
ków kosmetyków, antyperspirantów, dodatków do żyw-
ności, środków ściągających oraz łagodzących objawy
nadkwasoty, ale także w formie aluminiowych puszek,
beczek i naczyń.

Według zaleceń FDA maksymalna, niepowodująca
akumulacji, dawka Al dostarczanego podczas żywienia
pozajelitowego nie powinna przekraczać 4–5 $\mu\text{g/kg/dzień}$,
co jest związane m.in. z jego – teoretycznie – 100-pro-
centową biodostępnością. W tabeli 1 i na rycinie 1 przed-
stawiono główne źródła Al w środowisku człowieka
oraz wielkość absorpcji związaną z drogą podania i bio-
dostępnością Al.

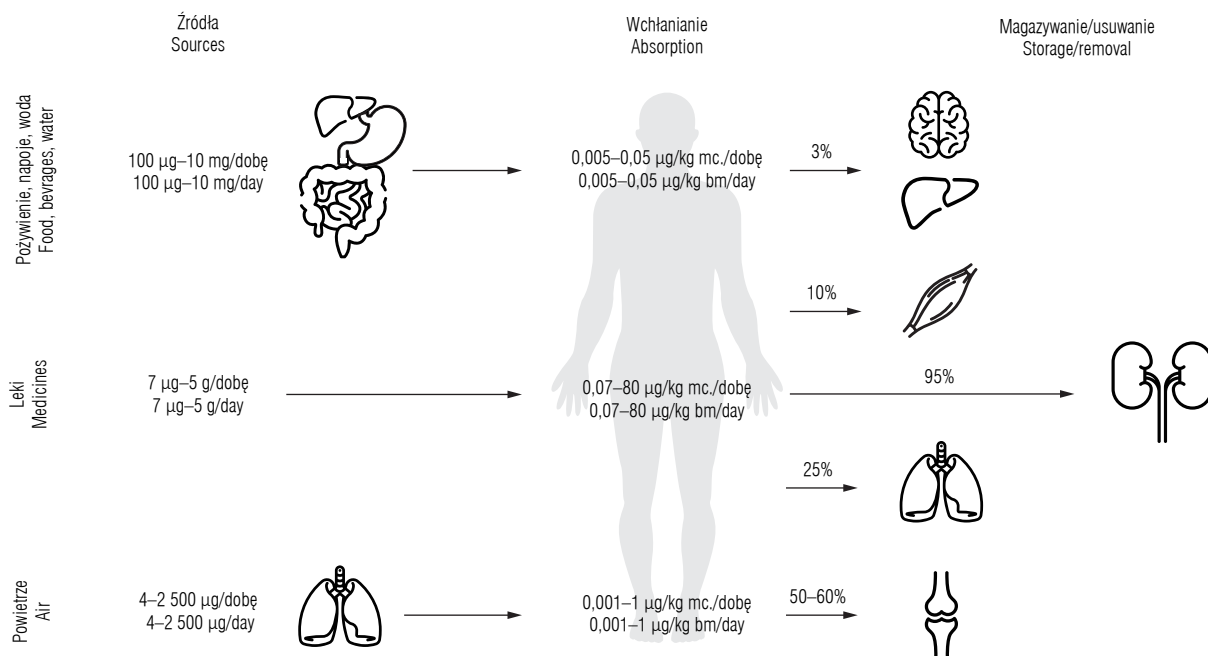
Wchłanianie i metabolizm

W badaniach z użyciem modeli zwierzęcych wykazano,
że spośród 3 głównych dróg wchłaniania Al u zdrowego
człowieka, tj. skóry, dróg oddechowych oraz drogi po-
karmowej, największe znaczenie kliniczne ma ta ostat-
nia [6]. Na podstawie wyników badania, w którym my-
szom i szczurom podawano dożołądkowo związki glinu,
stwierdzono, że wartości LD_{50} wynosiły 261–980 mg/kg/
 dzień [6]. Można więc powiedzieć, że główną drogą
wchłaniania Al do organizmu jest jelito cienkie. Ocenia
się, że średnio tylko 0,3% Al dostającego się do przewo-
du pokarmowego jest w nim absorbowane.

Pominięcie bariery przewodu pokarmowego, np. w przy-
padku podania dożylnego, lub zaburzone funkcjono-
wanie nerek może prowadzić do kumulacji nawet 40%
podanego Al u dorosłych i aż 75% u noworodków [7].
Do zwiększenia wchłaniania Al może przyczynić się
parathormon, a także obecność mleczanu, cytrynianu,
askorbinianu i kwasów tłuszczowych [8,9]. Zwiększone
wchłanianie Al w jelitach może być również spowo-
dowane obniżeniem pH krwi (np. w mocznicy). Z innej
strony związki zawierające krzemiany, a także zwiększo-

Tabela 1. Główne źródła glinu w środowisku człowieka [4]
Table 1. The main sources of aluminum in the human environment [4]

Źródło* Source*	Stężenie Al Al concentration	Dzienna dawka Al Daily dose of Al	Szacowana absorbcja Estimated absorption [%]	Dzienna absorbcja Al Daily absorption Al [µg/kg]
Powietrze – poza miastem / Air – out of town	0,2 µg/m ³	4 µg		
z płuc / from the lungs			1,5–2	0,001
z przewodu pokarmowego / from the digestive tract			0,1–0,3	0,0001
Woda / Water	średnio / average 70 µg/l	100 µg	0,3	0,005
Powietrze – w mieście / Air – in town	1 µg/m ³	20 µg		
z płuc / from the lungs			1,5–2	0,006
z przewodu pokarmowego / from the digestive tract			0,1–0,3	0,0006
Antyperspiranty / Antiperspirants	5–7,5%	50 000–75 000 µg	≥0,012	≥0,01
Szczepionki / Vaccine	150–180 µg/doza / µg/dose	1,4–8 µg	≥100	0,07–0,4
Pożywienie / Food		5 000–10 000 µg	0,1–0,3	0,08–0,5
Powietrze – przemysł / Air – industry	25–2 500 µg/m ³	250–25 000 µg/dzień pracy / / µg/working day		
z płuc / from the lungs			1,5–2	0,068
z przewodu pokarmowego / from the digestive tract			0,1–0,3	0,008–1
Immunoterapia alergii / Allergy immunotherapy	150–850 µg/doza / µg/dose	7–40 µg	≥100	0,1–0,6
Roztwór dializacyjny / Dialysis solution	50 µg/l (z wodą wodociągową) / (with tap water)	2 400 µg	25	9
Roztwór do żywienia pozajelitowego / Solution for parenteral nutrition				
noworodek/dziecko / newborn/baby	110–270 µg/l	11–27 µg/kg	100	11–27
dorośli / adult	40–135 µg/l	80–270 µg/kg	100	1,24,2
Środki przeciw nadkwasocie i wiążące fosforany / / Antacids and binding phosphates		≥ 5 000 000 µg	0,1	80



Rycina 1. Obrót glinu w organizmie człowieka
Figure 1. Aluminum turnover in the human body

ne stężenie żelaza w komórce, mogą się przyczynić do zmniejszenia jelitowej absorpcji Al [10].

Wchłanianie Al przebiega dwuetapowo. Jony metalu są początkowo absorbowane przez komórki błony śluzowej jelita, a następnie uwalniane (znacznie wolniej) do krwi [11]. W transporcie Al uczestniczą mechanizmy pasywne (dyfuzja) i aktywne (przenośniki, pęcherzyki transportowe), a także proces dyfuzji między sąsiadującymi komórkami nabłonka jelit. Na wydajność tego procesu wpływają zmiany w fizjologicznych stężeniach wapnia i żelaza w organizmie oraz zwiększone ilości transferyny.

Dokładne wskazanie dróg wchłaniania w przypadku narażenia pracowników przemysłowych na działanie spalin lub kurzu zawierających związki glinu nie zawsze jest proste. Prawdopodobieństwo, że w tych przypadkach miejscem wnikania Al – stwierdzanego następnie w osoczu, kościach i moczu – są płuca, jest jednak wysokie [12]. Inną rozważaną możliwością wchłaniania glinu z wdychanego powietrza może być bezpośredni transport drogą węchową (przez węchowe komórki nerwowo-zmysłowe) do układu nerwowego [13,14]. Biodostępność Al tą drogą nie została jednak w pełni zbadana.

Niektóre związki Al – jak np. stosowany w antyperspirantach chlorowodorek glinu – są odpowiedzialne za blokowanie ujść ekrynowych gruczołów potowych. W badaniach wykazano jednak, że tą drogą do orga-

nizmu przedostaje się bardzo niewielka ilość Al (0,07–0,012%) [15,16].

Za fizjologiczne stężenie Al w ludzkim osoczu uznaje się 1–2 µg/l. Szacuje się, że tylko 5% Al w układzie krwionośnym jest w stanie wolnym, a pozostała jego ilość jest związana z transferyną osoczkową (> 90%) i cytrynianem (7–8%) [17]. W płynie mózgowo-rdzeniowym proporcje te są odwrócone i 90% Al wiąże się z cytrynianem, 4% – z transferyną, a 5% – z jonem wodorotlenkowym [18].

W organizmie człowieka Al nie odkłada się w większych ilościach, a jego pulę szacuje się na ok. 30–50 mg [6]. Po przedostaniu się do organizmu Al rozkłada się nierównomiernie w różnych tkankach. Wśród nich najwięcej tego pierwiastka odkłada się w układzie kostnym, płucach, mięśniach, wątrobie i mózgu [10,19]. Znaczna obecność Al w płucach wynika z gromadzenia się w nich jego cząstek stałych [10,19].

Transport Al przez barierę krew–mózg następuje najprawdopodobniej za pomocą aktywnych mechanizmów przenoszących kompleksy Al-transferyna (*transferrin-receptor mediated endocytosis* – TfR-ME) i Al-cytrynian [4]. Akumulację Al może zaburzać zwiększone stężenie żelaza, którego jony konkurują z Al o miejsce wiązania z transferyną i ferrytyną.

Brak opisanej powyżej bariery w przypadku kośćca powoduje, że Al znacznie łatwiej do niego wnika. Widać to szczególnie dobrze u pacjentów cierpiących na ence-

falopatię dializową, których kości zawierały 10–85 razy więcej tego pierwiastka niż mózg [20].

Należy zwrócić uwagę, że na podstawie badań oceniających stężenie Al w moczu stwierdzono, że jego okres półtrwania w osoczu szacuje się na lata od ustania ekspozycji. Ma to związek z magazynowaniem Al w organach, w których jego obrót jest powolny, czyli w kościach i mózgu [4]. U zdrowego człowieka większość (>95%) Al jest eliminowana przez nerki, a blisko 2% wydalania zachodzi z żółcią. Podawanie chelatorów glinu, np. cytrynianu, może zwiększać wydalanie tak związanego metalu zarówno z moczem, jak i żółcią. Podwyższone stężenie Al w moczu odzwierciedla najczęściej ekspozycję na zwiększoną ilość tego pierwiastka w środowisku. Stężenie w osoczu jest natomiast związane z efektami długotrwałej ekspozycji i odzwierciedleniem całkowitej zawartości tego metalu w organizmie.

Średnie wartości stężeń Al w moczu osób narażonych zawodowo mieszczą się w zakresie 4–11 µg/l [5]. W badaniach Jakubowskiego i wsp. [21], przeprowadzonych wśród spawaczy narażonych przez ponad 10 lat na związki glinu, stwierdzono, że okres połowicznego wydalania Al z moczem wynosił > 6 miesięcy.

Toksyczność

Toksyczność Al i jego związków najczęściej dotyczy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz układów kostnego i krwiotwórczego. Działanie to widoczne jest także w stosunku do układów moczowego i oddechowego [6,22].

Neurotoksyczność

W 1965 r. Klatzo i wsp. [23] wykazali, że domózgowe podanie soli glinu królikom doświadczalnym prowadziło do zmian neurodegeneracyjnych przypominających splątki neurofibrylarne (*neurofibrillary tangles* – NFTs), charakteryzujące pacjentów z chorobą Alzheimera. Późniejsze obserwacje przeprowadzone z udziałem ludzi wykazały również zwiększone stężenie Al w pewnych rejonach mózgu [24], a także częstsze występowanie choroby Alzheimera u osób spożywających wodę o zwiększonej zawartości tego metalu [25,26]. Wspomniane wcześniej przypadki zanieczyszczenia Al płynów dializacyjnych w latach 70. XX w. powiązано z otępieniem (encefalopatią dializową) występującą u pacjentów dializowanych [27]. Neuropatologia i objawy kliniczne obserwowane u tych osób nie przypominały jednak choroby Alzheimera [28].

Podobny rodzaj otępienia obserwowano również u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, którzy przy-

mowali leki neutralizujące kwasy żołądkowe, środki wiążące fosforany, a także w przypadkach stosowania alunu (siarczanu glinu) w celu zatrzymania krwawień z pęcherza moczowego. Należy jednak podkreślić, że nie we wszystkich badaniach potwierdzono związek między długotrwałą ekspozycją na Al a chorobą Alzheimera [18]. Toksyczny wpływ Al na układ nerwowy odnotowano już w analizach przeprowadzonych w XIX w., na które powołali się Kawahara i Kato-Negishi w 2011 r. [29].

Inne doniesienia wskazywały Al jako źródło stresu oksydacyjnego w mózgu, które może prowadzić do długofalowych zmian patologicznych, zwłaszcza biorąc pod uwagę nawet 7-letni czas jego połowicznej eliminacji [30]. Zwiększony efekt działania aktywnych form tlenu może bowiem stymulować powstawanie złogów amyloidowych [31]. W innych badaniach z wykorzystaniem zwierząt, którym podawano związki glinu, stwierdzono, że znaczące zmniejszenie stężenia dopaminy w ciele prążkowym mózgow zwierząt korelowało z wyższymi stężeniami tego metalu w badanych półmierzniach mózgow pacjentów z parkinsonizmem [32].

Warto też wziąć pod uwagę długoterminową analizę następstw wypadku w Camelford (Kornwalia, Anglia) w 1988 r., kiedy 20 000 mieszkańcom dostarczano wodę zanieczyszczoną Al. W analizie tej potwierdzono zależność między licznymi objawami neurologicznymi (spadkiem koncentracji, problemami z pamięcią, otępieniem, chorobą Alzheimera) a zwiększonymi dawkami tego metalu dostarczanymi do organizmu wraz z wodą [29]).

Skutkiem działania pewnych zanieczyszczeń środowiskowych, np. związków fosforoorganicznych, rtęci czy właśnie Al, może być również nadmierna aktywacja układu odpornościowego [33–35]. Częste i przedłużające się infekcje we wczesnym dzieciństwie wiążą się natomiast ze zwiększonym ryzykiem rozwoju m.in. zaburzeń ze spektrum autyzmu (*autistic spectrum disorder* – ASD) [36]. Zastosowanie soli glinu jako adiuwantu w szczepionkach [37] pozwoliło niektórym badaczom na powiązanie szczepień ochronnych z rosnącą liczbą rejestrowanych przypadków autyzmu dziecięcego. Wyniki przeprowadzonych przez Al-Ayadiego [38] badań, w których oceniano zawartość Al we włosach i moczu dzieci cierpiących na ASD, okazały się jednak bardzo niejednoznaczne. Powszechnie uznaje się natomiast, że składniki szczepionek zawierające Al mogą indukować odpowiedź autoimmunologiczną u osób podatnych genetycznie [39].

Biorąc pod uwagę dużą liczbę procesów biologicznych zachodzących w OUN, które może zaburzać Al [35],

jego zwiększona podaż we wczesnych okresach życia ma najpewniej negatywny wpływ na rozwój układu nerwowego u ludzi [40]. Praktyczną implikacją tych badań może być identyfikacja potencjalnie negatywnych skutków doustnego podawania ciężarnym leków przeciw nadkwasocie [41].

Z przeglądu literatury dotyczącej neurotoksyczności Al w warunkach narażenia zawodowego wynika, że związki glinu powodują upośledzenie czynności układu nerwowego oraz zaburzenia sprawności psychicznej i motorycznej [5]. W badaniach przeprowadzonych w grupie 87 odlewników, którzy przez co najmniej 6 lat w środowisku pracy byli narażeni na glin w stężeniach 4,5–11 mg/m³, stwierdzono występowanie zaburzeń funkcji psychomotorycznych, pamięci i labilności emocjonalnej. Stężenie glinu we krwi osób narażonych wynosiło średnio 136,85 µg/l (SD = 103,15), a nienarażonych – 7,25 µg/l (SD = 7,82) [42]. Z kolei w badaniach White'a i wsp. [43] u 25 wytapiaczy aluminium [wiek (M) = 47 lat; czas zatrudnienia (M) = 18,7 roku] w obrazie klinicznym uszkodzenia układu nerwowego dominowały ataksja, zaburzenia pamięci, upośledzenie myślenia abstrakcyjnego i stany depresyjne.

Sińczuk-Walczak i wsp. [44] w badaniach 67 mężczyzn [wiek (M) = 38,7 roku] zatrudnionych przy produkcji aluminium, głównie na stanowiskach wytapiaczy-odlewaczy, w narażeniu na tlenek glinu (Al₂O₃) [czas zatrudnienia (M) = 14,6 roku; zakres stężeń Al₂O₃: 0,13–1,95 mg/m³ w strefie oddychania] – poza zespołem objawów podmiotowych w postaci bólów głowy, wzmożonej pobudliwości emocjonalnej, trudności z koncentracją, bezsenności i zmian nastroju – stwierdzili odchylenia w badaniu EEG oraz zaburzenia w obrębie nerwu wzrokowego w obrazie wzrokowych potencjałów wywołanych. Ze słabszymi wynikami w testach neuropsychologicznych i zmianami w EEG korelowały również zwiększone stężenia Al w krwi i moczu u spawaczy aluminium [45]. Znane są także przypadki porażenia mózgowego (*potroom palsy*) objawiającego się brakiem koordynacji, zaburzeniami pamięci i myślenia abstrakcyjnego oraz depresją, występujące u pracowników hut aluminium [46]. Warto jednak dodać, że nie wszystkie badania potwierdzały powyższe wyniki [47].

Wpływ środowiskowej i zawodowej ekspozycji na glin na inne układy

Glin, będący składnikiem substancji leczniczych wchodzących w skład płynu dializacyjnego, jest wiązany z występowaniem m.in. osteomalacji, swoistej odmiany niedokrwistości (*microcytic anemia*), amyloido-

zy związanej z mikroglobuliną β₂ oraz encefalopatii [26,27].

Anemia może być skutkiem zmniejszonej syntezy hemu lub globulin, wzmożonej hemolizy, a także zaburzonego wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego i jego dalszego transportu w osoczu. Ponadto długotrwałe przyjmowanie np. leków wiążących fosforany może wiązać się z odkładaniem Al w kośćcu i jego późniejszym, długoterminowym uwalnianiem. Istnieją różnice między zaburzeniami metabolizmu kości wywołanymi przez nadmierne stężenie Al we krwi w zależności od jego źródła [6]. U pacjentów dializowanych metal kumuluje się w miejscu łączenia się kości zmineralizowanej i niezmineralizowanej, co koreluje również z opóźnioną mineralizacją, większą powierzchnią i objętością osseiny, zmniejszonym stężeniem parathormonu oraz nieznacznym wzrostem ilości wapnia w osoczu [6].

Mechanizmy toksycznego działania Al obejmują blokowanie działania enzymów, a w efekcie – np. syntezy białek, oraz zmiany w funkcjonowaniu materiału genetycznego i przepuszczalności błon komórkowych. Na poziomie atomowym podobieństwo jonów Al do innych metali, np. Mg²⁺, Ca²⁺ czy Fe³⁺, które występują w centrach aktywnych wielu białek enzymatycznych, może prowadzić do kompetycyjnej inhibicji lub podmianny tych jonów na Al³⁺ [48]. W warunkach fizjologicznych Al znajduje się zazwyczaj w formie nierozpuszczalnego wodorotlenku Al(OH)₃, jednak nawet niewielkie zmiany pH mogą znacząco zwiększać jego rozpuszczalność. Glin chętnie łączy się wówczas ze związkami zawierającymi tlen i azot, w szczególności z nieorganicznymi i organicznymi fosforanami, a więc również molekułami biologicznymi [19]. Należy tu jednak dodać, że w raporcie ATSDR [6] podkreślono brak wielu danych potrzebnych do nakreślenia pełnego obrazu efektów zdrowotnych oraz ich ewentualnej ekstrapolacji na ludzi.

Nie stwierdzono efektów toksycznych zastosowania glinu i jego związków (tlenku, krzemianu, krzemianu glinowo-magnezowego) w produktach kosmetycznych, z podkreśleniem jednak znaczącego niebezpieczeństwa związanego z wdychaniem cząsteczek tych związków, np. w procesie produkcji kosmetyków [49].

Postęp nanotechnologii także wprowadza do naszego otoczenia nowe (nano)materiały. Przykład z Al₂O₃ jasno pokazał, że ekspozycja na nowe związki może wiązać się np. z genotoksycznością [50].

Chociaż aluminium nie zostało zakwalifikowane do substancji rakotwórczych, to jednak International Agency for Research on Cancer (IARC) określiła proces jego produkcji jako karcynogeny dla człowieka [51].

Można przy tej okazji wspomnieć o swoistym rodzaju astmy (*potroom asthma*) rozpoznawanej u pracowników hut aluminium i kojarzonej z ekspozycją na działanie m.in. zawieszonych cząstek Al lub innych lotnych substancji toksycznych powstających w procesie przetopu tego metalu [52,53]. Nie wiadomo, który z nich był właściwą przyczyną opisywanego schorzenia. Nie ma również dowodów na jego immunologiczne podłoże.

Jak wspomniano wcześniej, wziewna ekspozycja na Al może być czynnikiem etiologicznym przewlekłego procesu chorobowego płuc, charakteryzującego się śródmiąższowym zapaleniem płuc z obecnością ziarniników. Przypadki zwłóknienia płuc opisywano u pracowników zatrudnionych w hutnictwie przy przeróbce boksytu (narażenie na Al i pył krystalicznej krzemionki), jak również u osób zawodowo narażonych na bardzo rozdrobniony proszek aluminium (średnica < 0,04 µm) stosowany przy produkcji tzw. termitów w pirotechnice [54].

Niewiele jednak wiadomo o mechanizmach, które prowadzą do rozwoju zmian zwłóknieniowych w płucach, dlatego tym cenniejsze wydają się badania Hałatka i wsp [55] dotyczące dynamiki zmian stężeń wybranych biomarkerów oraz oceny działania pyłu zebranego w odlewni huty aluminium w rozwoju zmian prozapalnych i zwłóknieniowych w płucach szczurów. W badaniach tych wykazano, że pył z huty cechował się silniejszym działaniem prozapalnym i – w odróżnieniu od aluminy – zwłókniającym. Ponadto stwierdzono udział komórek Clara, kwasu hialuronowego oraz metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9 w prozapalnej odpowiedzi naprawczej, a w badaniach morfologicznych zaobserwowano bronchiolizację pęcherzyków płucnych, potwierdzając rolę procesów naprawczych w rozwoju zmian zwłóknieniowych.

W innych badaniach przeprowadzonych wśród wytopiaczy z odlewni aluminium Hałatek i wsp. [56] wykazali silną ujemną zależność między stężeniem glinu a stężeniem białek wydzielniczych CC16 w surowicy. W podsumowaniu wyników uznano, że wykonane badania potwierdzają hipotezę o konkurencji między białkami wydzielniczymi CC16 a jonami Al-3 o miejsce wiązania z lipidami frakcji nabłonka płuc. Wskazuje to jasno na szkodliwe działania tego pierwiastka na poziomie zarówno komórkowym, jak i całego organizmu.

WNIOSKI

Glin może wpływać niekorzystnie na zdrowie człowieka, a jego toksyczność najczęściej dotyczy układów ner-

wowego, kostnego, krwiotwórczego, moczowego i oddechowego. Obserwuje się np. częstsze występowanie choroby Alzheimera u osób spożywających wodę zawierającą zwiększone stężenie tego metalu. U osób zawodowo narażonych na Al w następstwie ekspozycji wziewnej może rozwinąć się przewlekły proces chorobowy płuc, charakteryzujący się śródmiąższowym zapaleniem płuc z obecnością ziarniników. Glin dostaje się do organizmu człowieka również w wyniku powszechnego stosowania kosmetyków, antyperspirantów, dodatków do farmaceutyków, a także aluminium puszek, beczek i naczyń.

Z przeglądu zagadnień związanych z ekspozycją środowiskową i zawodową na glin i jego związki wynika, że rozpoznanie jej szkodliwych dla zdrowia skutków wymaga dalszych badań m.in. ze względu na niektóre sprzeczne doniesienia.

PIŚMIENNICTWO

1. Kelly T.D., Matos G.R., Buckingham D.A., Di Francesco C.A., Porter K.E.: Historical Statistics for Mineral Commodities in the United States [Internet]. U.S. Geological Survey Data Series 2014 [cytowany 5 lutego 2018]. Adres: <https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/historical-statistics>
2. Horst W.J.: [The Role of the Apoplast in Aluminium Toxicity and Resistance of Higher Plants: A Review] (*Zeitschrift Für Pflanzenernährung Und Bodenkunde*). *J. Plant. Nutr. Soil. Sci.* 1995;158(5):419–428, <https://doi.org/10.1002/jpln.19951580503>. Po niemiecku
3. Magalhaes J.V., Garvin D.F., Wang Y., Sorrells M.E., Klein P.E., Schaffert R.E. i wsp.: Comparative Mapping of a Major Aluminum Tolerance Gene in Sorghum and Other Species in the Poaceae. *Genetics* 2004;167(4):1905–1914, <https://doi.org/10.1534/genetics.103.023580>
4. Yokel R.A., McNamara P.J.: Aluminium Toxicokinetics: An Updated Mini Review. *Pharmacol. Toxicol.* 2001;88(4): 159–167, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.2001.880401.x>
5. Sińczuk-Walczak H.: Zmiany w układzie nerwowym w następstwie narażenia zawodowego na związki glinu w świetle piśmiennictwa. *Med. Pr.* 2001;52(6):479–481
6. Agency of Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological Profile for Aluminum [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta 2008 [cytowany 5 lutego 2018]. Adres: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp22.pdf>
7. Klein G.L.: Aluminum in Parenteral Solutions Revisited – Again. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995;61(3):449–456, <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.3.449>

8. Aspenström-Fagerlund B., Sundström B., Tallkvist J., Ilbäck N.G., Glynn A.W.: Fatty Acids Increase Paracellular Absorption of Aluminium across Caco-2 Cell Monolayers. *Chem. Biol. Interact.* 2009;181(2):272–278, <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.06.016>
9. Mayor G.H., Sprague S.M., Sanchez T.V.: Determinants of Tissue Aluminum Concentration. *Am. J. Kidney Dis.* 1981;1(3):141–145
10. Krewski D., Yokel R.A., Nieboer E., Borchelt D., Cohen J., Harry J. i wsp.: Human Health Risk Assessment for Aluminium, Aluminium Oxide, and Aluminium Hydroxide. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2007;10, Supl. 1: 1–269, <https://doi.org/10.1080/10937400701597766>
11. Wilhelm M., Jäger D.E., Ohnesorge F.K.: Aluminium Toxicokinetics. *Pharmacol. Toxicol.* 1990;66(1):4–9, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1990.tb00692.x>
12. Pierre F., Baruthio F., Diebold F., Biette P.: Effect of Different Exposure Compounds on Urinary Kinetics of Aluminium and Fluoride in Industrially Exposed Workers. *Occup. Environ. Med.* 1995;52(6):396–403, <https://doi.org/10.1136/oem.52.6.396>
13. Divine K.K., Lewis J.L., Grant P.G., Bench G.: Quantitative Particle-Induced X-Ray Emission Imaging of Rat Olfactory Epithelium Applied to the Permeability of Rat Epithelium to Inhaled Aluminum. *Chem. Res. Toxicol.* 1999; 12(7):575–581, <https://doi.org/10.1021/tx9900268>
14. Perl D.P., Good P.F.: Uptake of Aluminium into Central Nervous System along Nasal-Olfactory Pathways. *Lancet* 1987;1(8540):1028, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)92288-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92288-4)
15. Flarend R.T., Bin T., Elmore D., Hem S.L.: A Preliminary Study of the Dermal Absorption of Aluminium from Antiperspirants Using Aluminium-26. *Food Chem. Toxicol.* 2001;39(2):163–168, [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00118-6](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00118-6)
16. Pineau A., Guillard O., Favreau F., Marraud A., Fauconneau B.: In Vitro Study of Percutaneous Absorption of Aluminum from Antiperspirants through Human Skin in the FranzTM Diffusion Cell. *J. Inorg. Biochem.* 2012;110: 21–26, <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.02.013>
17. Brown R.O., Morgan L.M., Bhattacharya S.K., Johnson P.L., Minard G., Dickerson R.N.: Potential Aluminum Exposure from Parenteral Nutrition in Patients with Acute Kidney Injury. *Ann. Pharmacother.* 2008;42(10):1410–1415, <https://doi.org/10.1345/aph.1L061>
18. Yokel R.A., Robert A.: The Toxicology of Aluminum in the Brain: A Review. *Neurotoxicology* 2000;21(5):813–828
19. Ganrot P.O.: Metabolism and Possible Health Effects of Aluminum. *Environ. Health. Perspect.* 1986;65:363–441, <https://doi.org/10.1289/ehp.8665363>
20. Alfrey A.C., Hegg A., Craswell P.: Metabolism and Toxicity of Aluminum in Renal Failure. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; 33(7):1509–1516, <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.7.1509>
21. Jakubowski M., Trzcinka-Ochocka M., Raźniewska G.: Monitoring biologiczny narażenia zawodowego i środowiskowego na metale – metody oznaczania, interpretacja wyników. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2000
22. Cannata A.J.B.: Adynamic Bone and Chronic Renal Failure: An Overview. *Am. J. Med. Sci.* 2000;320(2):81–84, <https://doi.org/10.1097/00000441-200008000-00003>
23. Klatzo I., Wisniewski H., Streicher E.: Experimental Production Of Neurofibrillary Degeneration. I. Light Microscopic Observations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1965; 24:187–199, <https://doi.org/10.1097/00005072-196504000-00002>
24. Crapper D.R., Krishnan S.S., Dalton A.J.: Brain Aluminum Distribution in Alzheimer's Disease and Experimental Neurofibrillary Degeneration. *Science* 1973;180(4085): 511–513, <https://doi.org/10.1126/science.180.4085.511>
25. Martyn C.N., Barker D.J., Osmond C., Harris E.C., Edwardson J.A., Lacey R.F.: Geographical Relation between Alzheimer's Disease and Aluminum in Drinking Water. *Lancet* 1989;1(8629):59–62, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91425-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91425-6)
26. Wills M.R., Savory J.: Aluminum and Chronic Renal Failure: Sources, Absorption, Transport, and Toxicity. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1989;27(1):59–107, <https://doi.org/10.3109/10408368909106590>
27. Alfrey A.C., LeGendre G.R., Kaehny W.D.: The Dialysis Encephalopathy Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1976;294(4): 184–188, <https://doi.org/10.1056/NEJM197601222940402>
28. Lidsky T.I.: Is the Aluminum Hypothesis Dead? *J. Occup. Environ. Med.* 2014;56, Supl. 5:S73–S79, <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000063>
29. Kawahara M., Kato-Negishi M.: Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of 2011 the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011;276393, <https://doi.org/10.4061/2011/276393>
30. Drago D., Cavaliere A., Mascetra N., Ciavardelli D., di Ilio C., Zatta P. i wsp.: Aluminum Modulates Effects of [[beta]amyloid.sub.1-42] on Neuronal Calcium Homeostasis and Mitochondria Functioning and Is Altered in a Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Rejuvenation Res.* 2008;11(5):861–872, <https://doi.org/10.1089/rej.2008.0761>
31. Pratico D., Uryu K., Sung S., Tang S., Trojanowski J.Q., Lee V.M.: Aluminum Modulates Brain Amyloidosis through Oxidative Stress in APP Transgenic Mice. *FASEB J.* 2002; 16(9):1138–1140, <https://doi.org/10.1096/fj.02-0012fj>

32. Bolt H.M., Hengstler J.G.: Aluminium and Lead Toxicity Revisited: Mechanisms Explaining the Particular Sensitivity of the Brain to Oxidative Damage. *Arch. Toxicol.* 2008;82(11):787–788, <https://doi.org/10.1007/s00204-008-0366-y>
33. Eisenkraft A., Avshalom F., Finkelstein A.: The Role of Glutamate and the Immune System in Organophosphate-Induced CNS Damage. *Neurotox. Res.* 2013;24(2):265–279, <https://doi.org/10.1007/s12640-013-9388-1>
34. Kern J.K., Geier D.A., Sykes L.K., Haley B.E., Geier M.R.: The Relationship between Mercury and Autism: A Comprehensive Review and Discussion. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2016;37:8–24, <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.06.002>
35. Shaw C.A., Tomljenovic L.: Aluminum in the Central Nervous System (CNS): Toxicity in Humans and Animals, Vaccine Adjuvants, and Autoimmunity. *Immunol. Res.* 2013;56(2–3):304–316, <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8403-1>
36. Abdallah M.W., Hougaard D.M., Norgaard-Petersen B., Grove J., Bonefeld-Jorgensen E.C., Mortensen E.L.: Infections during Pregnancy and after Birth, and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Register-Based Study Utilizing a Danish Historic Birth Cohort. *Turk Psikiyatri Derg. (Turkish Journal of Psychiatry)* 2012;23(4):229–235, [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(13\)76037-1](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(13)76037-1)
37. Powell B.S., Andrianov A.K., Peter C., Fusco P.C.: Polyionic Vaccine Adjuvants: Another Look at Aluminum Salts and Polyelectrolytes. *Clin. Exp. Vaccine Res.* 2015;4(1):23, <https://doi.org/10.7774/cevr.2015.4.1.23>
38. Al-Ayadhi L.Y.: Heavy Metals and Trace Elements in Hair Samples of Autistic Children in Central Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)* 2005;10(3):213–218
39. Morris G., Berk M., Walder K., Maes M.: Central Pathways Causing Fatigue in Neuro-Inflammatory and Auto-immune Illnesses. *BMC Med.* 2015;13(1):28, <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0259-2>
40. Golub M.S., Domingo J.L.: What We Know and What We Need to Know about Developmental Aluminum Toxicity. *J. Tox. Environ. Health* 1996;48(6):585–597, <https://doi.org/10.1080/009841096161087>
41. Gilbert-Barness E., Barness L.A., Wolff J., Harding C.: Aluminum Toxicity. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1998;152(5):511–512, <https://doi.org/10.1001/archpedi.152.5.511>
42. Hosovski E., Mastelica Z., Sunderic D., Radulovic D.: Mental abilities of workers exposed to aluminium. *Med. Lav.* 1990;81:119–123
43. White D.M., Langstreth W.T., Rosenstock L., Claypole K.M.J., Brodtkin C.A., Townes B.D.: Neurologic syndrome in 25 workers from an aluminium smelting plant. *Arch. Intern. Med.* 1992;152(7):1443–1448, <https://doi.org/10.1001/archinte.1992.00400190071014>
44. Sińczuk-Walczak H., Matczak W., Raźniewska G., Szymczak M.: Neurologiczna i neurofizjologiczna ocena pracowników zawodowo narażonych na glin. *Med. Pr.* 2005;56(1):9–17
45. Riihimäki V., Hanninen H., Akila R., Kovala T., Kuosma E., Paakkulainen H. i wsp.: Body Burden of Aluminum in Relation to Central Nervous System Function among Metal Inert-Gas Welders. *Scand. J. Work Environ. Health* 2000;26(2):118–130, <https://doi.org/10.5271/sjweh.521>
46. Longstreth W.T., Rosenstock L., Heyer N.J.: Potroom Palsy? Neurologic Disorder in Three Aluminum Smelter Workers. *Arch. Intern. Med.* 1985;145(11):1972–1975, <https://doi.org/10.1001/archinte.1985.00360110042011>
47. Kiesswetter E., Schaper M., Buchta M., Schaller K.H., Rossbach B., Scherhag H. i wsp.: Longitudinal Study on Potential Neurotoxic Effects of Aluminium: I. Assessment of Exposure and Neurobehavioural Performance of Al Welders in the Train and Truck Construction Industry over 4 Years. *Internat. Arch. Occup. Environ. Health* 2007;81(1):1–67, <https://doi.org/10.1007/s00420-007-0191-2>
48. Mujika J.I., Rezabal E., Mercero J.M., Ruiperez F., Costa D., Ugalde J.M. i wsp.: Aluminium in Biological Environments: A Computational Approach. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2014;9(15):e201403002, <https://doi.org/10.5936/csbj.201403002>
49. Becker L.C., Boyer I., Bergfeld W.F., Belsito D.V., Hill R.A., Klaassen C.D. i wsp.: Safety Assessment of Alumina and Aluminum Hydroxide as Used in Cosmetics. *Int. J. Tox.* 2016;35, Suppl. 3:16S–33S, <https://doi.org/10.1177/1091581816677948>
50. Balasubramanyam A., Sailaja N., Mahboob M., Rahman M.F., Hussain S.M., Grover P.: In Vivo Genotoxicity Assessment of Aluminium Oxide Nanomaterials in Rat Peripheral Blood Cells Using the Comet Assay and Micronucleus Test. *Mutagenesis* 2009;24(3):245–251, <https://doi.org/10.1093/mutage/geb003>
51. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Occupational Exposures During Aluminium Production. W: *Chemical Agents and Related Occupations* [Internet]. Agency, Lyon 2012 [cytowany 5 lutego 2018]. Adres: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304404/#top>
52. Abramson M.J., Wlodarczyk J.H., Saunders N.A., Hensley M.J.: Does Aluminum Smelting Cause Lung Disease? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;139(4):1042–1057, <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.4.1042>
53. Taiwo O.A., Sircar K.D., Slade M.D., Cantley L.F., Vegso S.J., Rabinowitz P.M. i wsp.: Incidence of Asthma Among Alu-

- minum Workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2006;48(3): 275–282, <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000197876.31901.f5>
54. Nemery B.: Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur. Respir. J.* 1990;3(2):202–219
55. Hałatek T., Opalska B., Lao I., Stetkiewicz J., Rydzyński K.: Pneumotoxicity of dust from aluminum foundry and pure alumina: comparative morphological, and biomarkers study in rats *Int. J. Occup. Environ. Health* 2005;18(1):51–62
56. Hałatek T., Sińczuk-Walczak H., Rydzyński K.J.: Prognostic significance of low serum levels of Clara cell phospholipid-binding protein in occupational aluminium neurotoxicity. *Inorg. Biochem.* 2005;99:1904–1911, <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.06.027>