

EFEKTI ALUMINIJUMA NA ZDRAVLJE LJUDI

N. Višo i B. Hrabač

*Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet u Sarajevu, Sarajevo,
Bosna i Hercegovina*

Primljeno 1. VII. 1991.

Cilj rada je bio da prikaže suvremena saznanja o patofiziološkim mehanizmima u toku trovanja aluminijumom, koje se najčešće manifestuje u vidu anemije, osteopatije i encefalopatije. Za razumijevanje mehanizama toksičnosti bilo je potrebno dati kratak prikaz metabolizma aluminijuma u organizmu, kao i načina ekspaniranosti ljudi njegovim spojevima. Imunosupresivni, kao i izvjesni antikancerogeni efekti aluminijuma još su uvijek nedovoljno ispitani. Veoma su interesantni zaštitni učinci različitih faktora na toksične efekte aluminijuma.

Ključne riječi: dijaliza, izloženost aluminijumu, kronične bubrežne bolesti, metabolizam aluminijuma, toksičnost aluminijuma.

Prema rasprostranjenosti u Zemljinoj kori (7,5% prema težini) aluminijum je treći element poslije kiseonika i silicijuma. U prirodi se nikad ne pojavljuje elementaran. Najveće količine aluminijuma nalaze se u raznim alumosilikatima. Za industrijsko dobivanje aluminijuma upotrebljava se isključivo ruda boksit. Boksit je sastavljen od aluminijum hidroksida, $AlO(OH)$, kao što su bemit i dijaspor – iste formule, ali različite strukture i hidrargilit, $Al(OH)_3$. Obično je onečišćen različitim količinama hidratiziranih oksida željeza(III) i silicijuma. Pošto se aluminijum dobiva elektrolizom otopine čistog Al_2O_3 u rastaljenom kriolitu, postupak za njegovo dobivanje može se podijeliti u dva dijela: dobivanje čistog Al_2O_3 i elektroliza Al_2O_3 . Talina čistog Al_2O_3 se ne elektrolizira bez prisustva kriolita zbog vrlo visoke tačke topljenja Al_2O_3 (oko 2000 °C). Upotreba kriolita (Na_3AlF_6) i aluminijum fluorida snižava tačku topljenja Al_2O_3 na 1000 °C.

Opaska Uredništva: Ovaj pregledni članak tiskan je na jeziku na kojem je bio primljen, recenziran i prihvaćen za tisak.

EKSPozICIJA LJUDI ALUMINIJUMU

Sa povećanjem zagađenja čovjekove okoline porastao je interes za ispitivanja toksičnosti aluminijuma. Aluminijum je jedan od najzastupljenijih metala u vodi za piće, napicima, hrani, kozmetičkim i farmaceutskim preparatima (1).

Pošto je gastrointestinalni trakt relativno nepropustljiva barijera za aluminijum (2), u svim slučajevima zaobilaska te barijere postojat će mogućnost akumulacije aluminijuma u tijelu (3). Međutim, i povećan unos aluminijuma gastrointestinalnim traktom dovodi do njegove veće apsorpcije i akumulacije (4).

Najvažniji izvor aluminijuma je kontaminirana tečnost za dijalizu, zbog čega se pokušavaju ustanoviti metode za određivanje i praćenje ovog metala u dijalizatu, te održati njegova koncentracija ispod 15 $\mu\text{g/L}$ (5). Drugi važan izvor su lijekovi koji sadrže aluminijum, npr. antacidi, kao i preparati za vezivanje ingestijom unesenog fosfata, koji se koriste u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji za kontrolu hiperfosfatemije (2). Parenteralnom ishranom uz normalnu renalnu funkciju samo 30–60% aluminijuma se izluči urinom, rezultirajući u tkivnoj akumulaciji aluminijuma (6). Ovo se smatra jednim od uzroka metaboličke bolesti kostiju pacijenata na dugotrajnoj parenteralnoj ishrani (7, 8). *Simmer i suradnici* ispitivali su 25 komercijalnih infantilnih formula i ustanovili da su sve potencijalno kontaminirane aluminijumom (9). Najnoviji radovi navode antiperspirante/deodorante i pastu za zube kao moguće izvore aluminijuma (10, 11).

Grupe ljudi sa povećanim rizikom akumulacije aluminijuma i pojavom njegovih toksičnih efekata su: starije osobe sa fiziološki smanjenom renalnom funkcijom koje koriste antacidna sredstva s aluminijumom, pacijenti sa hroničnim renalnim oštećenjem, hronični bubrežni bolesnici na dijalizi, novorođenčad koja se hrane formulama kontaminiranim aluminijumom u vrijeme kada njihova ekskretorna funkcija nije potpuno razvijena, pacijenti na dugotrajnoj i potpunoj parenteralnoj ishrani (1), prijevremeno rođena djeca sa smanjenim kapacitetom vezivanja aluminijuma (6).

Sečar i suradnici su opisali slučaj sedamnaestogodišnje djevojke sa renalnim oštećenjem izazvanim hemoterapijom, kod koje se razvila encefalopatija i kardiomiopatija u toku intravezikalne infuzije aluminijuma zbog hemoragičnog cistitisa (12).

Epidemiološke studije su kod radnika u proizvodnji aluminijuma ustanovile nekoliko profesionalnih oboljenja, kao što su: skeletna fluoroza, astma, hronični bronhitis, poremećaji plućne funkcije, karcinom bronha i karcinom mokraćne bešike (13–21). Aluminijum se ne smatra uzrokom navedenih oboljenja, već niz drugih supstanci prisutnih u radnoj atmosferi. Naime, radnici u elektrolitičkoj proizvodnji aluminijuma eksponirani su velikom broju kontaminanata atmosfere, kao što su: fluor vodonik, aluminijum trioksid, sumpor dioksid, ugljen monoksid i razni policiklični ugljovodonici (22). Budući da je u zavarivanju aluminijum često prisutan kao materijal koji se zavaruje, varijoci su eksponirani aluminijumu preko dimnih plinova koji se razvijaju tokom zavarivanja (23).

METABOLIZAM ALUMINIJUMA

Gastrointestinalni trakt predstavlja barijeru za prolaz aluminijuma, apsorbujući manje od 5% ingestiranog aluminijuma, tako da se od normalnog dnevnog unosa od 3 do 5 mg resorbuje svega 15 μg (6). Eksperimentalnim radovima na duodenumu pacova ustanovljeno je da apsorpcija aluminijuma predstavlja energetski zavisani transport i da kalcijevi kanali mogu eventualno obezbijediti dodatna ulazna mjesta (24). Citrat potencira gastro-

intestinalnu apsorpciju aluminijuma preko direktnog efekta na celularni transportni mehanizam, dok natrijum bikarbonat ima slabe efekte (25). Velike doze aluminijuma unesene u formi antacida mogu povećati apsorpciju bar 20-30 puta (26).

Radi praktične primjene biološkog monitoringa pri profesionalnoj i neprofesionalnoj ekspoziciji aluminijumu, *Buratti i suradnici* su ustanovili referentne vrijednosti za normalnu populaciju (27). Referentna vrijednost aluminijuma u plazmi je $4,2 \mu\text{g/L}$ ($1,0-16,4 \mu\text{g/L}$), u eritrocitima $1,8 \mu\text{g/L}$ ($0,6-6,0 \mu\text{g/L}$), u urinu $5,1 \mu\text{g/L}$ ($0,5-35,7 \mu\text{g/L}$), odnosno $2,9 \mu\text{g Al/g}$ kreatinina ($0,4-22,7 \mu\text{g Al/g}$ kreatinina). Niže vrijednosti aluminijuma u eritrocitima u odnosu na plazmu objasnili su čirjenicom da se oko 70% aluminijuma veže za proteine plazme. Nisu nađene značajne razlike u odnosu na dob ispitanika. Utvrđena je slaba korelacija ($r=0,23$) između koncentracije aluminijuma u eritrocitima i plazmi, dok između aluminijuma u urinu i aluminijuma u plazmi i eritrocitima nije bilo povezanosti.

Henry i suradnici su ispitivali kinetiku aluminijuma u plazmi nakon pojedinačne i ponovljene iv. injekcije (1 mg/kg/dan) u pasa. Nakon jedne iv. doze vrijeme poluživota aluminijuma u plazmi je iznosilo $276 \pm 51,8 \text{ min}$, volumen distribucije $1,30 \pm 0,17 \text{ L}$ ($5,90 \pm 0,30\%$ tjelesne težine), a renalni udio u plazmatskom klirensu aluminijuma je korelirao sa brzinom glomerularne filtracije ($r=0,77$; $P<0,05$). Totalni plazmatski klirens aluminijuma ($4,43 \pm 2,83 \text{ ml/min}$) prevazilazio je renalni udio ($1,94 \pm 0,36 \text{ ml/min}$) u svih pasa. Ovo sugerise da se kod životinja velika frakcija apliciranog aluminijuma promptno veže na proteine plazme i da ekstrarenalni klirens aluminijuma može biti velikim dijelom predstavljen sporim kontinuiranim prihvatanjem aluminijuma u tkiva. Jetra, slezena i bubreg su pokazali najveći tkivni sadržaj aluminijuma, a postojalo je i znatno preuzimanje od strane kosti, dok je sadržaj aluminijuma u paratiroidnoj žlijezdi bio umjeren (28).

Aluminijum se veže za plazmatski glikoprotein transferin i pod normalnim uvjetima vrlo je malo nevezanog aluminijuma u cirkulaciji. Oslobođanje metala sa transferina uvjetovano je prisustvom transferinskih receptora na staničnoj površini (29). Uvjeti pod kojima aluminijum ulazi u stanicu ispitivani su na neuroblastonskim stanicama (30). Stanično prihvatanje aluminijuma pokazalo se zavisnim od pH medijuma. Na fiziološkim pH vrijednostima stanice su bile nesposobne za inkorporaciju detektabilnih količina aluminijuma. Ulaz aluminijuma u stanicu povećavao se sa smanjenjem pH, dostižući plato na pH 6. Na neutralnoj pH vrijednosti aplikacija apofertina ubrzala je translokaciju aluminijuma u stanicu preko membranskih receptora. Masne kiseline su takođe bile sposobne da ubrzaju ulaz aluminijuma na neutralnoj pH vrijednosti, vjerovatno formirajući kompleks aluminijum-masna kiselina. Tretman blokatorima energetskog metabolizma nije uticao na prihvatanje aluminijuma, što upućuje na to da se radi o pasivnom mehanizmu.

Ispitivanja uticaja aluminijuma u obliku aluminijum citrata na metabolizam minerala pokazala su da se serumski magnezijum i fosfor snižavaju, a serumski kalcijum raste u odgovoru na tretman aluminijem, dok nije bilo znatnijeg uticaja na apsorpciju kalija i natrija (31-33).

TOKSIČNOST ALUMINIJUMA

Toksični efekti aluminijuma najbolje su proučeni kod hroničnih bubrežnih bolesnika koji se nalaze na dugotrajnoj dijalizi. Najčešće se manifestiraju u vidu pojave anemije, osteopatije i encefalopatije, što je u skladu s afinitetom metala za određena tkiva. Pošto se radi o različitim patofiziološkim mehanizmima toksičnosti aluminijuma, ova tri entiteta su prikazana odvojeno.

Anemija

Kod pacijenata na dugotrajnoj dijalizi aluminijum uzrokuje mikrocitnu hipohromnu anemiju, koja u nekim slučajevima predstavlja marker kako kliničke dijagnoze intoksikacije aluminijumom tako i terapijskog odgovora na tretman eritropoetinom (34, 35). Mehanizam kojim aluminijum uzrokuje ovaj tip anemije nije jasan, a mogao bi uključivati inhibiciju enzima uključenih u sintezu hema (36) ili promjene u distribuciji i metabolizmu željeza (37). Aluminijum inhibira *in vitro* sintezu aminolevulininske kiseline i uroporfirin karboksilaze, obje uključene u proces sinteze hema, kao i ferohelatazu, koja ubrzava inkorporaciju željeza u hemoglobin (35). Kod dugotrajno dijaliziranih pacijenata postoji smanjenje aktivnosti superoksid dismutaze, što bi takođe moglo igrati ulogu u nastanku ove anemije (38). *Rosenlöf i suradnici* smatraju da inhibicija eritropoeze aluminijumom nije uzrokovana direktnom inhibicijom hem sintetaze i sugerišu da aluminijum vežući se za transferin interferira sa inkorporacijom željeza u hem (39). *Altman i suradnici* navode da i umjerena akumulacija aluminijuma (5-125 µg/L) može da ima jasne inhibitorne efekte na sintezu hemoglobina (40). Intoksikacija aluminijumom inducira parcijalnu rezistenciju na efekte eritropoetina preko interferencije sa sintezom hema i akumulacije protoporfirina (41).

Osteopatija

Patološke manifestacije renalne osteodistrofije mogu se javiti u tri forme: osteitis fibrosa, osteomalacija i osteoskleroza/osteoporoza. Iako se dugo smatralo da su promjene u metabolizmu vitamina D, duboka acidoza i hipofosfatemija glavni faktori odgovorni za razvoj osteomalacije, danas znamo da akumulacija aluminijuma igra glavnu ulogu u genezi ovog koštanog oboljenja u dijaliziranih pacijenata (42, 43). Aluminijumska osteodistrofija može biti prisutna ili kao osteomalacija ili kao aplastična lezija (44). Pacijenti na dijalizi preko 17 mjeseci imali su pozitivan nalaz aluminijuma u kostima, a oni sa koštanom površinom na kojoj se dokazuje aluminijum većom od 45% i dijalizom dužom od 2 godine imali su i simptomatsko koštano oboljenje (45). Veličina koštane površine na kojoj se histohemijski dokazuje aluminijum u korelaciji je sa dužinom trajanja dijalize, odnosno sa dužinom korištenja aluminijumovih spojeva koji vežu fosfate kod nedijaliziranih pacijenata (45). Incidencija osteomalacije kod pacijenata sa hroničnim renalnim oštećenjem, koji nisu uzimali aluminijumove spojeve koji vežu fosfate, niti su dijalizirani, iznosila je 17% (46).

Histohemijska studija koštanih biopsija dijaliziranih pacijenata pokazala je depozite aluminijuma u koštanim trabekulama lokaliziranim duž mineralizacione linije ili u fagolizosomima makrofaga koštane srži (47). Istraživanja na kulturi stanica su pokazala da aluminijum ima direktno inhibitorno djelovanje na mineralizaciju kosti (48). *Plachot i suradnici* smatraju da bi osteoblasti mogli biti ciljne stanice za toksično djelovanje aluminijuma na kost i da njegova retencija u mitohondrijima osteoblasta može na neki način da interferira sa protokom kalcija i tako utiče na mineralnu depoziciju (49, 50). *Rodriquez i suradnici* su pokazali da je aluminijum toksičan za osteoblaste i da istovremeno inhibira mineralizaciju, čak i kada osteoblastna površina nije smanjena. Paratiroidni hormon (PTH) je sposoban povećati osteoblastnu površinu čak i u prisustvu aluminijuma. No uprkos povećanju osteoblastne površine induciranom sa PTH, mineralizacija osteoida nije poboljšana (51).

Za razliku od pacijenata na hemodijalizi sa koštanim promjenama tipa osteitis fibrosa, pacijenti sa osteomalacijom imaju normalan ili lagano snižen nivo PTH, sa tendencijom ka hiperkalcemiji koja nastaje spontano ili nakon tretmana malim dozama vitamina D. Rezultati istraživanja pokazuju da relativno niske vrijednosti serumskog PTH nastaju uslijed promjena u paratiroidnoj funkciji, a ne zbog jednostavne supresije postojećeg nivoa kalcija u krvi (52). Kod ovih pacijenata su nađeni depoziti aluminijuma u lipidnim tijelima,

lipofuscinskim granulama i mitohondrijama glavnih stanica paratiroidne žlijezde, ali ti depoziti nisu inducirali celularno oštećenje ili nekrozu glavnih stanica, niti su interferirali sa produkcijom PTH (53). Mnogi autori su došli do saznanja da aluminijum ima direktne inhibitorne efekte na sekreciju PTH, mađa tačan mehanizam ove inhibicije nije poznat (54-56).

Smatra se da bi redukcija paratiroidne funkcije mogla imati udjela u patogenezi osteomalacije (52). Naime, postavlja se pitanje da li smanjeno koštano remodeliranje, uzrokovano paratiroidektomijom, povećava koštano depoziciju aluminijuma. Dokazano je da će smanjeno koštano remodeliranje prije smanjiti, nego povećati akumulaciju aluminijuma u kostima (57), tako da njegova depozicija poslije paratiroidektomije u uremičnih jedinki nije rezultat pasivne akumulacije aluminijuma na inaktivnu koštano površinu (58).

Iako se smatra da je akumulacija aluminijuma u kostima glavni uzrok mineralizacionog defekta, vjerovatno i drugi faktori mogu igrati važnu ulogu, kao što su npr.: ekstraskeletni efekti aluminijuma, razlike u prijemčivosti domaćina za ovaj element, lokalizacija aluminijuma unutar kosti, uremija *per se* i udio drugih metala i toksina (59).

Zabilježen je slučaj pacijenta sa dijaliznom osteomalacijom, kod koga je biopsija pokazala željezo na svim površinama između srži i osteida (60). Nije bilo moguće histohemijski dokazati aluminijum, iako je njegovo prisustvo određeno spektrofotometrijski. Nameće se zaključak da željezo može prouzrokovati osteomalaciju preko efekata na koštane ćelije i mineralizacionu frontu te da aluminijum može uzrokovati osteomalaciju, a da ostane histohemijski nedetektabilan. Moguće je i da oba metala simultano uzrokuju toksične efekte.

Najnovija istaživanja u pasa su pokazala da aplikacija aluminijuma (1,25 mg/kg) rezultira u signifikantnom povećanju denziteta kralježaka određenog kvantitativnom kompjuterskom tomografijom nakon osam i šesnaest nedjelja tretmana. Biopsija je evidentirala neoosteogenezu (61). Zabilježena je pojava akutne epidemične osteomalacije kada je sadržaj aluminijuma u vodi porastao sa 0,5 $\mu\text{mol/L}$ na 6 $\mu\text{mol/L}$ tokom dva mjeseca. Pacijenti su imali normalan serumski aluminijum, signifikantno smanjen nivo PTH, sa pozitivnim nalazom aluminijuma u koštanoj biopsiji, ali bez drugih znakova intoksikacije aluminijumom (62).

Neurotoksičnost

Izvjesno je da aluminijum posjeduje neurotoksične efekte. Pokušava se objasniti njegova uloga u Alzheimerovoj bolesti (63, 64, 65), sindromu parkinsonske demencije, amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi (66), i u dijaliznoj demenciji (67, 68). Mehanizam ulaska aluminijuma u mozak još uvijek ostaje nepoznanica. Rezultati *Roskamsa i suradnika* sugerišu da je aluminijum sposoban da uđe u ćelije centralnog nervnog sistema pod normalnim fiziološkim uslovima preko visokoafinitetnog receptornog sistema koje je odgovoran za raspodjelu Fe^{+3} u neuronske i glijalne ćelije. Autori smatraju da interakcija transferina i njegovih receptora može funkcionisati kao generalni regulatorni sistem za metalne jone u centralnom nervnom sistemu (69).

Galijum (Ga) kao analog aluminijuma može poslužiti kao marker moždanog prihvatanja aluminijuma. Galijum-67 se veže za transferin u plazmi, prolazi krvno-moždanu barijeru sa permeabilitetom od $2,48 \times 10^{-6}$ ml/min/g i pokazuje regionalnu distribuciju koja je vrlo slična distribuciji ^{125}I -Fe-transferin receptora. Vulnerabilnost hipokampusa, amigdala i cerebralnog korteksa može uljecati na povećano prihvatanje i deponiranje aluminijuma u navedenim regionima preko transportnog sistema za željezo (70).

Smatra se da bi defektan transportni sistem mogao biti odgovoran za patogenezu Alzheimerove bolesti. *Farrar i suradnici* navode da bi smanjeno galijum-transferin vezanje u

pacijenata sa Alzheimerovom bolesti moglo voditi oslobađanju velikih količina nevezanog aluminijuma, koji bi jednostavno prošao krvno-moždanu barijeru i ispoljio svoje neurotoksične efekte (71). Glick pretpostavlja da promijenjeni serumski protein, vjerovatno albumin, ima veći afinitet za aluminijum nego za magnezijum, za razliku od normalnog proteina. Promijenjeni protein bi prolazio krvno-moždanu barijeru mnogo efikasnije nego normalan i kompetirao sa normalnim proteinom u vezanju za neurone. Vezivanje promijenjenog proteina za ciljne neurone ubrzalo bi prihvatanje aluminijuma i spriječilo prihvatanje magnezijuma (72).

Savazz i suradnici smatraju da bi jedan od mogućih mehanizama neurotoksičnosti aluminijuma mogao biti oštećenje aksonalnog transporta, u kome aluminijum aficira komponente citoskeleta (polimerizacija alfa i beta tubulinskih konstituenata) i normalnu translokaciju neurofilamenata iz perikariona u mnogo distalnije pozicije aksona (73). Međutim nije dokazano da aluminijum aficira tubulinsku polimerizaciju u supernatantu mozga miševa, nego je čak primijećeno da aluminijum *in vitro* stimulira mikrotubularni sadržaj. Autori zaključuju da moždana mikrotubularna funkcija nije rana biohemijska lezija toksičnosti aluminijuma (74).

Slijedeći mogući mehanizam neurotoksičnosti aluminijuma je abnormalnost u moždanom pulu adrenergičnih (75), holinergičnih i GABA neurotransmitera (73, 76). U eksperimentu *in vivo* aluminijum je signifikantno smanjio aktivnost acetilholintransferaze, kao i specifično nikotinsko i kinuklidinil benzilat vezivanje, dok aktivnost acetilholin esteraze nije bila promijenjena. *In vitro* aluminijum nije mijenjao aktivnost navedenih parametara. Autori smatraju da holinergični efekti aluminijuma vjerovatno ne zavise direktno od interakcije ovog metala i holinergičnih marker proteina, nego od manifestacija i konsekvenci njegovih neurodegenerativnih efekata (77). Altmann i suradnici smatraju da su promjene u cerebralnoj funkciji kod hemodijaliziranih pacijenata bez jasnih znakova toksičnosti aluminijuma uzrokovane promjenama dihidropteridin reduktaze (DHPR). Umjerena akumulacija aluminijuma inhibira eritrocitnu DHPR aktivnost, što može reflektovati promjene u intracerebralnoj DHPR aktivnosti, dovodeći do promjena u neurotransmiternom metabolizmu i do suptilnih psihomotornih promjena kod naizgled normalnih dijaliziranih pacijenata (78). Stefanović i suradnici nalaze da pri aplikaciji aluminijum glukonata (1 mg/kg) dolazi do povećanja permeabiliteta krvno-moždane barijere za Evansovo plavo, što indicira otvaranje ove barijere (79). Aluminijum mijenja funkciju krvno-moždane barijere povećavajući brzinu transmembranske difuzije i selektivno mijenjajući zasićenost transportnog sistema, bez narušavanja integriteta membrane ili promjene u dinamici centralnog nervnog sistema (79). Moguća je pretpostavka da se efekti aluminijuma na centralni nervni sistem mogu objasniti djelovanjem u smislu membranskog toksina, što bi se eventualno moglo pretpostaviti i za njegovo periferno djelovanje. Mogući mehanizmi ovog djelovanja mogli bi biti: promjene u membranskom naboju u toku vezivanja aluminijuma i za pozitivno i za negativno nabijenu membransku površinu, gdje neutralizacija tog naboja mijenja transmembransku difuziju; deplecija fosfata direktnom precipitacijom, kao i inhibicijom reapsorpcije fosfata u bubregu; premještanje jona (80). Naime, aluminijum stupa u interakciju sa kalmodulinom uz premještanje kalcijevih jona, formiranje aluminijum-kalmodulin kompleksa, što rezultira citotoksičnim efektima zbog povećanja intracelularne koncentracije kalcija (73).

Mogući mehanizam neurotoksičnosti aluminijuma je i afekcija različitih metaboličkih reakcija. Hronična aplikacija aluminijuma povećava bazalnu i cikličnu AMP-zavisnu fosforilaciju 11-12 endogenih proteina u solubilnoj frakciji cerebralnog korteksa, dok aktivnost cAMP-zavisne protein kinaze i proteintirozin kinaze nije promijenjena (81). Aluminijum dovodi do povećanja moždane 2-tiobarbituratne reaktivne supstance, što sugerise da po-

većana lipidna peroksidacija može biti jedan od mogućih mehanizama neurotoksičnog djelovanja aluminijuma (82). Aluminijum inhibira hipokampalno oslobađanje glutamata, neophodnog u procesu učenja i memoriranja (83). Aluminijum dovodi do promjena u cerebralnom energetsom metabolizmu putem supstitucije magnezijumovih jona u Mg-ATP kompleksu aluminijem, tako da je fosforilacija glukoze u glukozo-6-fosfat blokirana (73, 84). Međutim, u eksperimentu *Stefanovića i suradnika* hronična aplikacija visokih doza aluminijuma (1 mg/kg) povećala je lokalnu utilizaciju glukoze u mozgu pacova (79). Vjerovatno se za sada može smatrati najprikladnijim shvatanje da će kolokalizacija kritične mase metaboličkih grešaka, prije nego pojedinačan događaj, precipitirati neurološko oboljenje (85).

Ispitivanjem ekscitabilnosti CA1 piramidalnih neurona u hipokampalnim rezovima pacova tretiranih intracisternalnom aplikacijom $AlCl_3$, ustanovljen je epileptogeni efekat aluminijuma. Signifikantno skraćenje električne dužine, signifikantno smanjeni postsinaptički i Ca^{2+} zavisni K hiperpolarizirajući potencijali, sa recipročnim povećanjem ekscitativnih postsinaptičkih potencijala, selektivni neurotoksični efekti na GABA interneurone i povećanje cAMP, govore u prilog multiplim neurotoksičnim mehanizmima kojima se postižu epileptogeni efekti (86).

Goltub i suradnici su u eksperimentu sa miševima pokazali da ingestija aluminijuma u granicama procijenjene humane ingestije može uticati na motornu aktivnost, gdje su vertikalni pokreti aficirani više nego horizontalni (87).

Kod radnika izloženih visokoj koncentraciji aluminijuma primijećena je promjena u psihomotornim i intelektualnim sposobnostima, što bi mogla biti posljedica njegovih dugotrajnih toksičnih efekata (88). Smatra se da neurofibrilarna degeneracija indukovana aluminijem uništava zadržavanje uslovljenog odgovora, aficirajući centralne asocijativne procese (89).

IMUNOLOŠKI, TERATOGENI I KANCEROGENI EFEKTI ALUMINIJUMA

Pretpostavlja se da aluminijum posjeduje imunosupresivni efekat. Prvi rad iz ove oblasti je objavljen od strane *Nordala i suradnika*, koji su primijetili da pacijenti sa pozitivnim nalazom aluminijuma u kostima imaju tendencu boljeg preživljavanja transplantata nego pacijenti sa negativnim nalazom aluminijuma. Multifaktorskom analizom su ustanovili da jedino porijeklo transplantiranog bubrega i akumulacija aluminijuma utiču na stepen odbacivanja transplantata (90). Manji stepen odbacivanja transplantata u pacijenata sa akumulacijom aluminijuma ipak nije rezultirao statistički signifikantnom razlikom (91). Vjerovatno mobilizacija aluminijuma poslije uspješne transplantacije aficira imuni odgovor rezultirajući manjim brojem akutnih epizoda odbacivanja (90). *Davenport i suradnici* smatraju da bakterijska infekcija može rezultirati oslobađanjem aluminijuma iz tkiva, uz ispoljavanje njegovih imunosupresivnih efekata, tako da ovi pacijenti imaju povećan mortalitet nakon infekcije (92). Skorašnja studija među radnicima u jednoj livnici, gdje postoji povećana incidenca limfoma B ćelija, pokazala je signifikantno veći nivo T8 i T4-limfocita, kao i abnormalan T4/T8 odnos u zdravih dobrovoljaca. Ovo je sugerisalo na postojeću imunnu alteraciju (93). Dalja istraživanja bi trebalo usmjeriti na ispitivanje celularnog i humoralnog imuniteta pacijenata sa akumulacijom aluminijuma (94).

Aluminijum je proizveo zastoj razvoja potomstva mišica eksponiranih različitim dozama u vrijeme gestacije i laktacije (95), dok teratogeni i mutageni efekti aluminijuma nisu dokazani (96, 97).

Ispitivanjem karcinogenosti na laboratorijskim životinjama ustanovljeno je da aluminijum posjeduje izvjesnu antitumorsku aktivnost (97). Naime, oštećenje DNK u kulturi

ćelija ili u organima miševa i pacova sa 4-hidroksi-aminokinolin-1-oksikom i 4-nitrokinolin-1-oksikom se značajno smanjuje uz sc. ili ip. aplikaciju $AlCl_3$ ili dodatkom u hranjivi medij kulture ćelija (98).

UTICAJ RAZLIČITIH FAKTORA NA TOKSIČNE EFEKTE ALUMINIJUMA

Izgleda da izvjesni elementi mogu uticati na toksične efekte aluminijuma. Tako oralna aplikacija kalcija prije aluminijuma dovodi do suzbijanja toksičnih efekata aluminijuma, vjerovatno zauzimanjem mjesta vezivanja aluminijuma u aficiranim organima, čime se potvrđuje protektivno djelovanje kalcija (99).

Epidemiološka studija izvedena u nekoliko država SAD pokazala je da postoji korelacija između niskog sadržaja fluora u vodi za piće i povećane incidencije primarne degenerativne demencije. Fluor u koncentraciji od 2,4 mg/L vode za piće ima protektivno djelovanje u toku razvoja primarne degenerativne demencije u drugoj polovini života, vjerovatno slabeći neurotoksičnost aluminijuma (100).

Takođe su epidemiološke studije u području zapadnog Pacifika, gdje je povećana incidenca amiotrofične lateralne skleroze, utvrdile disbalans minerala u soli i u vodi za piće u smislu nižeg sadržaja kalcija i magnezija uz povećan sadržaj aluminijuma (33). Već je navedeno zapažanje *Glicka* da bi smanjeno vezivanje magnezija od strane promijenjenog proteina moglo igrati značajnu ulogu u patogenezi Alzheimerove bolesti (72).

Eksperimentalna studija na mozgu pacova je pokazala da neurotoksični efekti aluminijuma zavise od sadržaja bakra, cinka, željeza i magnezija u hrani. Koncentracija noradrenalina u korteksu i cerebelumu pacova smanjuje se u nedostatku bakra u ishrani. Suboptimalna koncentracija željeza smanjuje noradrenalin u cerebelumu. Nedostatak bakra i cinka smanjuje koncentraciju dopamina u korteksu mozga pacova (101).

Na osnovu navedenih razmatranja nekih interakcija aluminijuma sa drugim elementima moguće je zaključiti da je u ispitivanjima patofizioloških mehanizama toksičnosti aluminijuma potrebno imati na umu uloge izmijenjenih koncentracija drugih elemenata, tj. njihove protektivne i štetne efekte.

LITERATURA

1. Henning HV. Die Toxizität des Aluminiums. *Klin Wochenschr* 1989;62:1221-8.
2. Wills MR, Savory J. Aluminium and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27:59-107.
3. Montegudo FS, Cassidy MJ, Folb PI. Recent development in aluminium toxicology. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;4:1-16.
4. Eastwood JB, Levin GE, Pazianas M, Taylor AP, Denton J, Fremont AJ. Aluminium deposition in bone after contamination of drinking water supply. *Lancet* 1990;336:462-4.
5. Wolfson AD, Gracey GM. Methods for the determination of trace aluminium contamination in dialysis fluids. *J Clin Pharm Ther* 1988;13:243-8.
6. Koo WW, Kaplan LA. Aluminium and bone disorders: with specific reference to aluminium contamination in infant nutrients. *J Am Coll Nutr* 1988;7:199-214.
7. Hurley DL, McMahon MM. Long term parenteral nutrition and metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:113-31.
8. Klein GL. Aluminium in parenteral products: medical perspective on large and small volume parenterals. *J Parenter Sci Technol* 1989;43:120-4.
9. Simmer K, Fudge A, Teubner J, James SL. Aluminium concentrations in infant formulae. *J Paediatr Child Health* 1990;26:9-11.

10. Graves AB, White E, Koepsell TD, Reifler DV, van Belle C, Larson EB. The association between aluminium-containing products and Alzheimer's disease. *J Clin Epidemiol* 1990;43:35-44.
11. Verbeck RM, Driessens FC, Rotgans J. Aluminium in tooth pastes and Alzheimer's disease. *Acta Stomatol Belg* 1990;87:141-4.
12. Seáar MD, Dimmick JE, Rogers PC. Acute aluminum toxicity after continuous intravesical alum irrigation for hemorrhagic cystitis. *Urology* 1990;36:353-4.
13. Chang-Yeung M, Wong R, Maclean L. et al. Epidemiologic health study of workers in an aluminium smelter in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:465-9.
14. Theriault G, Tremblay C, Cordier S, Gingras S. Bladder cancer in the aluminium industry. *Lancet* 1984;1:947-50.
15. Šarić M. Astma radnika u elektrolitskoj ekstrakciji aluminija. *Arh hig rada toksikol* 1986;37:297-300.
16. Gomzi M, Pišl Z. Kronične kardijalne i pulmonalne smetnje u radnika iz proizvodnje aluminija. *Arh hig rada toksikol* 1986;37:319-27.
17. Odak L, Borić Z. Udio radnika iz proizyodnje i prerade aluminija u ukupnom morbiditetu od karcinoma bronha i pluća na području Šibenika. *Arh hig rada toksikol* 1986;37:353-8.
18. Kongerud J, Gronnesby JK, Magnus P. Respiratory symptoms and lung function of aluminium pot-room workers. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:270-7.
19. Grandjean P, Horder M, Thomassen Y. Fluoride, aluminium and phosphate kinetics in cryolite workers. *J Occup Med* 1990;32:58-63.
20. Šarić M, Žuškin E, Gomzi M. Bronchoconstriction in potroom workers. *Br J Ind Med* 1979;36:211-5.
21. Šarić M, Godnić-Cvar J, Gomzi M, et al. The role of atopy in potroom workers asthma. *Am J Ind Med* 1986;9:239-42.
22. Čičmir S, Radulović D. Onečišćenje zraka u halama elektrolitskih peći i u okolini. *Arh hig rada toksikol* 1986;37:393-403.
23. Sjögren B, Lidums V, Håkansson M, Hedström L. Exposure and urinary excretion of aluminium during welding. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:39-43.
24. Cochran M, Goddard G, Ludwigson N. Aluminum absorption by rat duodenum: further evidence of energy-dependent uptake. *Toxicol Lett* 1990;51:287-94.
25. Walker JA, Sherman RA, Cody RP. The effect of oral bases on enteral aluminum absorption. *Arch Intern Med* 1990;150:2037-9.
26. Alfrey AC. Aluminium intoxication. *N Engl J Med* 1984;310:1113-5.
27. Buratti M, Dell'Orto A, Donghi R, Forni A, Alessio L. Behaviour of aluminium in plasma, erythrocytes and urine in non-occupationally exposed subjects. *Med Lav* 1986;77:208-13.
28. Henry DA, Goodman WG, Nudelman RK. et al. Parenteral aluminum administration in the dog: I. Plasma kinetics, tissue levels, calcium metabolism, and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1984;25:362-9.
29. Trapp GA. Plasma aluminum is bound to transferrin. *Life Sci* 1983;33:311-6.
30. Shi B, Haug A. Aluminium uptake by neuroblastoma cells. *J Neurochem* 1990;55:551-8.
31. Allen VG, Fontenot JP, Rahnema SH. Influence of aluminum citrate and citric acid on mineral metabolism in wether sheep. *J Anim Sci* 1990;68:2496-505.
32. Crowe NA, Neathery MW, Miller WJ. et al. Influence of high dietary aluminum on performance and phosphorus bioavailability in dairy calves. *J Dairy Sci* 1990;73:808-18.
33. Yasui M, Yuno I, Yase Y, Ota K. Distribution of calcium and magnesium in soft tissue, especially in the central nervous system, and bone of rats fed with low calcium-magnesium with or without aluminum loading diets. *No To Shinkei* 1990;42:283-9.
34. O'Hare JA, Murnaghan DJ. Reversal of aluminium-induced hemodialysis anemia by a low-aluminum dialysate. *N Engl J Med* 1982;306:654-6.
35. Swartz R, Dombrowski J, Burnatowska-Hledin M, Mayor G. Microcytic anemia in dialysis patients: Reversible marker of aluminum toxicity. *Am J Kid Dis* 1987;9:217-23.
36. McGonigle RJS, Parsons V. Aluminum-induced anemia in haemodialysis patients. *Nephron* 1985;39:1-9.
37. Mladenović J. Aluminum inhibits erythropoiesis *in vitro*. *J Clin Invest* 1988;81:1661-5.
38. Shuinkin-Kestenbaum R, Caruso C, Berlyne GM. Reduced superoxide dismutase activity in erythrocytes of dialysis patients: a possible factor in the etiology of uremic anemia. *Nephron* 1990;55:251-3.

39. Rosenlöf K, Fuhrquist F, Tenhunen R. Erythropoietin, aluminium, and anemia in patients on haemodialysis. *Lancet* 1990;335:247–9.
40. Altman P, Marsh F, Plowman D, Cunningham J. Aluminum chelation therapy in dialysis patients: evidence for inhibition of haemoglobin synthesis by low levels of aluminium. *Lancet* 1988;7:1012–4.
41. Losenkann A, Urena P, Khiraoui F. et al. Aluminium intoxication in the rat induces partial resistance to the effect of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:258–63.
42. Slatopolsky E. The interaction of parathyroid hormone and aluminum in renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1987;31:842–54.
43. Chan MK, Varghese Z, Li MK, Wong WS, Li CS. Newcastle bone disease in Hong Kong: a study of aluminium associated osteomalacia. *Int J Artif Organs* 1990;13:162–8.
44. Tzamaloukas AH. Diagnosis and management of bone disorders in chronic renal failure and dialysed patients. *Med Clin North Am* 1990;74:961–74.
45. Dahl E, Nordal KP, Halse J, Flatmark A. The early effects of aluminium deposition and dialysis on bone chronic renal failure: a cross-section bone-histomorphometric study. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:449–56.
46. O'Brien AA, Moore DP, Koezgh JA. Aluminum osteomalacia in chronic renal failure patients neither on dialysis nor taking aluminium containing phosphate binders. *Ir J Med Sci* 1990;159:74–6.
47. Povysil C, Sotornic I, Valek A. Hlinikova osteopatie. *Cesk Patol* 1990;26:65–71.
48. Ikeda K, Matsumoto T, Morita K, Kurokawa K, Ogata E. Inhibition of *in vitro* mineralization by aluminium in a clonal osteoblast like cell line, MC3T3-E1. *Calcif Tissue Int* 1986;39:319–23.
49. Planchot JJ, Cournot-Witmer G, Halpern S. et al. Bone ultrastructure and x-ray microanalysis of aluminium-intoxicated hamodialysed patients. *Kidney Int* 1984;25:796–803.
50. Gordillo-Pantaqa G, Valencia-Muyorul P, Mercado L, Medina-Mercado M. Bone disorders in children with chronic renal insufficiency exposed to high ingestion of aluminium. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990;47:336–41.
51. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Aluminium administration in the rat separately affects the osteoblast and bone mineralization. *J Bone Miner Res* 1990;5:59–67.
52. Kraut JA, Shinaberger JH, Singer FR. et al. Parathyroid gland responsiveness to acute hypocalcemia in dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 1983;23:725–30.
53. Cournot-Witmer G, Planchot JJ. Parathyroid gland in chronic aluminum intoxication. *Ultrastruct Pathol* 1990;14:211–9.
54. Morrissey J, Rothstein M, Mayor G, Slatopolsky E. Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminium. *Kidney Int* 1983;23:699–704.
55. Bellorin-Font E, Weaver ME, Stokes TJ, McConney C, Slatopolsky E, Martin K. Effects of aluminum on bovine parathyroid adenylate cyclase. *Endocrinology* 1985;117:1456–61.
56. Morrissey J, Slatopolsky E. The effect of aluminum on parathyroid hormone secretion. *Kidney Int (Suppl 18)* 1986;29:41–4.
57. Quarles LD. Attenuated bone aluminum deposition in nonuremic beagles with reduced bone remodeling. *Am J Physiol* 1990;258:E576–8.
58. Rodriguez M, Lorenzo V, Felsenfeld AJ, Llach F. Effect of parathyroidectomy on aluminum toxicity and azotemic bone disease in the rat. *J Bone Miner Res* 1990;5:379–86.
59. Lee DB, Goodman WG, Coburn JW. Renal osteodystrophy: some new questions on an old disorder. *Am J Kidney Dis* 1988;11:365–76.
60. Phelps KR, Vigorita VJ, Bansal M, Einhorn TA. Histochemical demonstration of iron but not aluminum in a case of dialysis-associated osteomalacia. *Am J Med* 1988;84:775–80.
61. Quarles LD, Murphy G, Vogler JB, Drezner MK. Aluminum-induced neo-osteogenesis: a generalized process affecting trabecular networking in the axial skeleton. *J Bone Miner Res* 1990;5:625–35.
62. O'Brien AA, Moore DP, Koezgh JA. Acute epidemic aluminum osteomalacia secondary to water supply contamination. *Ir J Med Sci* 1990;159:71–3.
63. McLachlan DR, Lukitw WJ, Kruck TP. New evidence for an active role of aluminum in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 1989;16(Suppl):490–7.
64. Ameducci L, Lippi A. Risk factors and genetic background for Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 1988;116:13–8.
65. Deary IJ, Whalley LJ. Recent research on the causes of Alzheimer's disease. *Br Med J* 1988;297:807–9.
66. Hewitt CD, Savory J, Wills MR. Aspects of aluminum toxicity. *Clin Lab Med* 1990;10:403–22.

67. Fraser CI, Arieff AI. Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med* 1988;109:143-53.
68. Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976;294:184-8.
69. Roskams AJ, Connor JR. Aluminum access to the brain: a role for transferrin and its receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9024-7.
70. Pullen RG, Cnady JM, Morris CM, Taylor G, Keith AB, Edwardson JA. Gallium 67 as a potential marker for aluminum transport in rat brain: implications for Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1990;55:251-9.
71. Farrar G, Altmann P, Welch S, Wychrij O, Ghose B, Lejeune Corbett J, Prasher V, Blair JA. Defective gallium-transferrin binding in Alzheimer disease and Down syndrome: possible mechanism for accumulation of aluminium in brain. *Lancet* 1990;335:747-50.
72. Glick JL. Dementias: the role of magnesium deficiency and hypothesis concerning the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 1990;31:211-25.
73. Savazzi GM, Allegri L, Bocchi B. et al. The physiopathologic bases of the neurotoxicity of phosphorus chelating agents containing soluble aluminium salts in patients with renal insufficiency. *Recent Prog Med* 1989;80:227-32.
74. Oteiza PI, Golub MS, Gershwin ME, Donald JM, Keen CL. The influence of high dietary aluminum on brain microtubule polymerization in mice. *Toxicol Lett* 1989;47:279-85.
75. Wills MR. Effects of renal failure. *Clin Biochem* 1990;23:55-60.
76. Yates CM, Simpson J, Maloney AFJ, Cordon A, Reid AH. Alzheimer-like cholinergic deficiency in Down syndrome. *Lancet* 1980;ii:979.
77. Gulya K, Rakonczay Z, Kasa P. Cholinotoxic effects of aluminum in rat brain. *J Neurochem* 1990;54:1020-6.
78. Altman P, Dhaneska U, Hamon C, Cunningham J, Blair J, March F. Disturbance of cerebral function by aluminium in haemodialysis patients without overt aluminium toxicity. *Lancet* 1989;ii:7-11.
79. Stefanović V, Joo F. Effect of propentofylline on the biochemical lesion of the rat brain in aluminium-induced neurotoxicity. *Metab Brain Dis* 1990;5:7-17.
80. Banks WA, Kastin AJ. Aluminum-induced neurotoxicity: Alterations in membrane function at the blood-brain barrier. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 1989;13:47-53.
81. Johnson GV, Cordill KW, Jope RS. Oral aluminum alters *in vitro* protein phosphorylation and kinase activities in rat brain. *Neurobiol Aging* 1990;11:209-16.
82. Fraza CG, Oteiza PI, Golub MS, Gershwin ME, Keen CL. Effects of aluminum on brain lipid peroxidation. *Toxicol Lett* 1990;51:213-9.
83. Yokel RA, Provan SD, Meyer JJ, Campbell SR. Aluminum intoxication and the victim of Alzheimer's disease: similarities and differences. *Neuro Toxicology* 1988;9:429-42.
84. Xu ZX, Fox L, Melethil S, Winberg L, Bard M. Mechanism of aluminum-induced intoxication of hepatic glycolysis: inactivation of phosphofructokinase. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;254:301-5.
85. Yoshi JG. Aluminum, a neurotoxin which affects diverse metabolic reactions. *Biofactors* 1990;2:163-9.
86. Franceschetti S, Bugiani O, Panzica F, Tagliavini F, Avanzini G. Changes in excitability of CA1 pyramidal neurons in slices prepared from AlCl₃-treated rabbits. *Epilepsy Res* 1990;6:39-48.
87. Golub MS, Donald JM, Gershwin ME, Keen SL. Effects of aluminum ingestion on spontaneous motor activity of mice. *Neurotoxicol Teratol* 1989;11:231-5.
88. Hosovski E, Mastelica Z, Sunderic D, Radulović D. Mental abilities of workers exposed to aluminum. *Med Lav* 1990;81:119-23.
89. Solomon PR, Koota D, Pendlebury WW. Disrupted retention of the classically conditioned nictitating membrane response in the aluminum-intoxicated rabbit using electrical stimulation of the brain as a conditioned stimulus. *Neurobiol Aging* 1990;11:523-8.
90. Nordal KP, Dahl E, Albrechtsen D. et al. Aluminum accumulation and immunosuppressive effect in recipients of kidney transplants. *Br Med J* 1988;297:1581-2.
91. Nordal KP, Dahl E, Albrechtsen D. et al. Fewer rejection episode in kidney graft recipients with aluminum accumulation in bone and immunosuppressive effect of aluminum toxicity. *Transplant Proc* 1989;21:2046-7.
92. Davenport A, Toothill C, Davison AM, Newton KE, Will EJ, Giles GR. Aluminium accumulation and immunosuppression. *Br Med J* 1989;298:7.

93. Davis RL, Milham Sjr. Altered immune status in aluminum reduction plant workers. Am J Ind Med 1990;18:79-85.
94. Garrett P. Aluminium accumulation and immunosuppression. Br Med J 1989;298:755.
95. Golub MS, Gerstwin ME, Donald JM, Negri S, Keen Cl. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. Fundam Appl Toxicol 1987;8:346-57.
96. Domingo JL, Gomez M, Bosque MA, Corbella J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. Life Sci 1989;45:243-7.
97. Leonard A, Gerber GB. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of aluminum. Mutat Res 1988;196:247-57.
98. Yamane Y, Othawa M. Effect of aluminum chloride on binding of 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide to nucleic acids. Gann 1978;69:477-86.
99. Roy AK, Tulukder G, Sharma A. Modifying effects of calcium on aluminum induced toxicity in mammalian tissue *in vivo*. Gegenbaurs Morphol 1990;136:155-61.
100. Still CN, Kelley P. On the incidence of primary degenerative dementia vs. water fluoride content in South Carolina. Neurotoxicology 1980;1:125-31.
101. Wenk GL, Stemmer KL. The influence of ingested aluminum upon norepinephrine and dopamine levels in the rat brain. Neurotoxicology 1981;2:347-53.

Summary

THE EFFECTS OF ALUMINIUM ON HUMAN HEALTH

The paper aims at reviewing recent knowledge of the pathophysiological mechanisms involved in aluminium poisoning which is often manifested as anaemia, osteopathy and encephalopathy. In order to clarify the mechanisms of aluminium toxicity its metabolism and ways of human exposure are also described. The immunosuppressive effect as well as certain anticarcinogenic effects of aluminium are still insufficiently well known. It is pointed out that different chemical elements can exert a protective action during aluminium poisoning.

Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Key words: dialysis, aluminium exposure, chronic kidney diseases, aluminium metabolism, aluminium toxicity.