

## ODGOĐENE PROMJENE FUNKCIJE BUBREGA NAKON OTROVANJA OLOVOM I LIJEČENJA KELATIMA

N. Restek-Samaržija i B. Momčilović

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Primljeno 12. XI. 1991.

U radu smo ispitivali glomerularnu filtraciju određivanjem klirensa kreatinina, u 22 odrasla muškarca koji su prije u životu bili otrovani olovom. Osamnaest ispitanika bilo je otrovano nakon višegodišnje profesionalne izloženosti, a kod četiri je otrovanje nastupilo alimentarnim putem, nakon uživanja alkoholnog pića čuvanog u posudu glaziranom olovnom gledu. Sedamnaest ispitanika bilo je u vrijeme otrovanja liječeno kelatom, kalcij-dinatrij-edetatom ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ ), a preostalih pet nije. Svrha je ovog rada ispitati odgođene učinke otrovanja olovom na funkciju bubrega te moguće razlike funkcionalnih oštećenja između liječenih i neliječenih ispitanika. Dobiveni rezultati pokazali su statistički značajno niže vrijednosti glomerularne filtracije, neovisno o dobi, u ispitanika u prošlosti otrovanih olovom, u kojih tada nije bilo provedeno odgovarajuće liječenje ( $P < 0,01$ ). To upućuje na mogućnost jačeg odgođenog štetnog učinka olova na bubrege u slučajevima u kojih nije liječenjem smanjeno tjelesno opterećenje olovom.

*Ključne riječi:* dijagnostika saturnizma, izloženost olovu, odgođeni učinci otrovanja, olovo, oštećenje bubrežne funkcije, tjelesno opterećenje olovom.

Olovo je kumulativni otrov široko rasprostranjen u čovjekovoj životnoj i radnoj okolini (1, 2). Njegovi mogući kasni ili bolje rečeno odgođeni učinci na bubrege kao kritični ciljni organ predmet su rasprava koje traju dulje od jednog stoljeća (3-6). Prema mišljenju brojnih istraživača pojava kronične bubrežne insuficijencije često je uzročno povezana s prijašnjim profesionalnim ili slučajnim otrovanjem olovom (7-9).

Olovna nefropatija razvija se postepeno i neprimjetno, a kliničke manifestacije oštećenja obično se, zbog velike kompenzacijske sposobnosti bubrega, javljaju tek kada je 50% do 75% nefrona uništeno (10). Nedostatak dovoljno osjetljivih metoda za otkrivanje početnih funkcionalnih oštećenja bubrega razlog je da se ona često dijagnosticiraju više godina nakon početka toksičnog djelovanja olova. Stoga govorimo o kasnim odnosno odgođenim učincima olova na bubrege. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se olovo u različitim stupnju veže i nakuplja u pojedinim tkivima, a ovisno o dozi može se povećati njegova razina u organizmu (11). Jednom apsorbirano i kumulirano olovo može se u većoj ili manjoj mjeri osloboditi u cirkulaciju i dodatno kronično opteretiti kritične organe kao što je bubrege (12-14). Istražujući toksikokinetiku olova u kostima, *Rabinowitz* (15) je pokazao

da se ovisno o dobi i metaboličkim promjenama u organizmu ubrzava izmjena olova u kostima, smanjuje poluživot i povećava izlučivanje olova u krvi, a time i njegova koncentracija. U profesionalno izloženih osoba pretpostavlja se da je ukupna količina olova u kostima veća pa je i porast koncentracije tog metala u krvi veći. Da se uistinu radi o mogućim štetnim učincima kumuliranog olova na bubrege, govori i podatak o poboljšanju glomerularne filtracije bubrega nakon provedenog dugotrajnog liječenja kelatima u bolesnika koji su bili otrovani olovom (16). Taj povoljni terapijski učinak kelata koji se zasniva na smanjenju tjelesnog opterećenja olovom ograničena je dometa jer, nažalost, nije opažen u bolesnika s već uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom (17).

Rezultati naših dosadašnjih istraživanja promjena funkcije bubrega u radnika profesionalno izloženih i otrovanih olovom (18) pokazali su značajno niže vrijednosti glomerularne filtracije u radnika koji su tijekom svog radnog vijeka bili jednom ili više puta otrovani olovom u odnosu na radnike bez podataka o prijašnjem otrovanju. Faktorska analiza dobivenih rezultata pokazala je da su odgođeni štetni učinci olova na bubrege posljedica složene međuovisnosti prijašnjeg otrovanja olovom, trajanja izloženosti olovu i dobi te o dobi ovisnih tzv. normalnih promjena bubrežne funkcije i porasta krvnog tlaka.

Svrha je ovog rada da ispita odgođene učinke otrovanja olovom na funkciju bubrega u ispitanika koji su prethodno bili otrovani tim metalom, a potom na odgovarajući način liječeni kelirajućim agensima, u odnosu prema bolesnicima koji su također bili otrovani olovom, ali nisu bili liječeni.

## ISPITANICI I METODE

U radu smo ispitali glomerularnu filtraciju bubrega pomoću određivanja klirensa kreatinina u 22 odrasla muškarca koji su prethodno bili otrovani olovom. To su bolesnici iz registra osoba otrovanih olovom za razdoblje 1953-1988. godine za koje postoji cjelovita medicinska dokumentacija o provedenom liječenju kelatogenim agensima ili pak njegovu izostanku (tablica 1). Osamnaest ispitanika bilo je otrovano olovom nakon višegodišnje profesionalne izloženosti tom metalu. Prosječno trajanje izloženosti iznosilo je 9,9 godina, u rasponu od 3 mjeseca do 26 godina. Jedanaest njih je prekinulo rad s olovom nakon dijagnostičiranog otrovanja (tablica 1). Kod preostala 4 od 22 ispitanika otrovanje je nastalo alimentarnim putem, nakon uživanja alkoholnog pića čuvanog u glinenom posudu glaziranom olovnom gleđu, a trajanje izloženosti ne može se u tim slučajevima sa sigurnošću utvrditi. Sedamnaest ispitanika bilo je liječeno kelatom, kalcij dinatrij-etilen-diamin-tetraacetatom,  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ , a preostalih pet bolesnika nije bilo liječeno. U potonjem slučaju liječenje kelatima nije bilo dostupno ili je bilo čuvano za najteže kliničke slučajeve. Katkad je otrovanje kasno prepoznato pa se stoga smatralo da liječenje više neće biti učinkovito. Postojao je i strah pojedinih kolega od mogućih nefrotoksičnih učinaka opisanih u slučajevima nakon primjene visokih doza kelata (19).

Na temelju anamnestičkih podataka i laboratorijskih nalaza isključene su u svih ispitanika aktualne ili preboljele bolesti bubrega druge etiologije (infekcija, bubrežni kamenci, šećerna bolest). Svi ispitanici bili su istog socioekonomskog statusa i sličnih životnih navika (uživanje alkohola).

Svaki od liječenih bolesnika primio je 500 mg  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  (Bayer, Njemačka ili Lek, Slovenija) u iv. infuziji s 500 ml 5% otopine glukoze. Infuzije su ponavljane svakih 12 sati tijekom tri dana tako da je ukupno primljena doza iznosila 3 g  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ . Terapijski učinak deplumbizacije praćen je prema vrijednostima raspoloživih bioloških pokazatelja izloženosti olovu (olovo u krvi, PbK; dehidrataza deltaaminolevulinske kiseline, D-DALK

Tablica 1.

*Biološki pokazatelji izloženosti olovu u vrijeme otrovanja*

| Godina otrovanja | Ispitanik | Rad s olovom | Dob (god) | Hb* (g/L) | E* (p/L) | BPE* (10 <sup>8</sup> /E) | Rtc* (10 <sup>3</sup> E) | D-DALK* (U/LE) | Pbk* (μmol/L) |
|------------------|-----------|--------------|-----------|-----------|----------|---------------------------|--------------------------|----------------|---------------|
| 1954             | At. Iv.   | 1949 - 1954  | 38        | 95        | 4,3      | 26                        | 26                       |                |               |
| 1960             | Ca. Iv.   | 1956 - 1960  | 31        | 80        | 4,5      | 89                        | 50                       |                |               |
| 1960             | Ha. Dr.   | 1957 - 1960  | 23        | 68        | 3,8      | 127                       | 77                       |                |               |
| 1962             | Ga. Jo.   | —            | 32        | 42        | 2,3      | 207                       | 66                       |                |               |
| 1964             | Pe. Bo.   | 1962 - 1988  | 37        | 90        | 4,5      | 16                        | 25                       |                | 3,6           |
| 1967             | Va. Ft.   | 1967         | 25        | 60        | 4,0      | 95                        | 70                       |                |               |
| 1968             | Ga. Fr.   | 1961 - 1971  | 50        | 62        | 3,3      | 231                       | 90                       |                |               |
| 1968             | De. Jo.   | 1962 - 1968  | 28        | 70        | 4,0      | 232                       | 69                       |                | 6,5           |
| 1974             | Sk. Mi.   | 1974         | 26        | 72        | 3,6      | 430                       | 84                       | 5,0            |               |
| 1979             | Kr. St.   | 1965 - 1988  | 36        |           |          |                           |                          |                |               |
| 1979             | Sk. Vl.   | 1970 - 1988  | 45        |           |          |                           |                          |                |               |
| 1980             | Ha. Mi.   | 1974 - 1988  | 43        | 95        | 4,6      | 18                        | 16                       | 10,8           |               |
| 1981             | Šk. Ma.   | 1972 - 1981  | 47        | 82        | 4,5      |                           |                          | 11,9           |               |
| 1981             | Ga. Ra.   | 1968 - 1988  | 34        | 147       | 4,6      |                           |                          | 9,1            |               |
| 1981             | Mi. Dr.   | —            | 31        | 118       | 3,8      |                           |                          | 8,0            |               |
| 1982             | Pa. Šl.   | 1968 - 1982  | 53        | 142       | 4,8      |                           |                          | 9,0            | 4,1           |
| 1982             | Sa. Dr.   | —            | 50        | 111       | 4,2      | 4                         | 14                       | 5,9            | 3,4           |
| 1982             | Re. Iv.   | 1978 - 1982  | 43        | 122       | 3,6      |                           |                          | 1,1            | 4,2           |
| 1983             | Bo. Br.   | 1978 - 1983  | 38        | 132       | 4,1      |                           |                          | 10,1           |               |
| 1984             | Ko. Bo.   | 1978 - 1984  | 28        | 128       | 4,6      |                           |                          | 5,9            |               |
| 1986             | Fa. Jo.   | 1954 - 1964  | 54        | 74        | 2,2      | 174                       | 94                       | 6,9            | 4,4           |
|                  |           | 1972 - 1988  |           |           |          |                           |                          |                |               |
| 1988             | Vi. Ni.   | —            | 49        | 70        | 4,0      | 232                       | 69                       |                | 3,9           |

\* Normalne vrijednosti: Hb 140-180; E 4,4-5,8; BPE < 3; Rtc 5-15; D-DALK > 26; Pbk < 1,5.

i/ili retikulociti, bazofilno punktirani eritrociti, BPE). Ovisno o nalazima nakon pet dana odmora, liječenje bi se po potrebi ponovilo.

Tijekom godine 1988. ispitali smo glomerularnu filtraciju u 22 ispitanika koji su prethodno u raznim razdobljima bili otrovani olovom (tablica 1). Kreatinin u serumu i urinu odredili smo standardnom metodom pomoću automatskog analizatora (VP Abbot, SAD) (20). Razina olova u krvi određena je pomoću atomske apsorpcijske spektrofotometrije (Perkin Elmer 403, SAD) (21), a aktivnost D-DALK u serumu pomoću spektrofotometra Perkin Elmer 551, SAD (22).

U svakog od 22 ispitanika skupljen je uzorak 24-satnog urina te određena vrijednost klirensa kreatinina (KK) kao pokazatelja vrijednosti glomerularne filtracije bubrega. Vrijednosti KK korigirane su na standardnu tjelesnu površinu od 1,73 m<sup>2</sup> prema Du Boisovoj formuli (23). Dobivene vrijednosti također su korigirane za involutivno smanjenje bubrežnih funkcija ovisno o dobi (24). Za procjenu i stupnjevanje oštećenja funkcije bubrega koristili smo se funkcionalnom klasifikacijom kronične bubrežne insuficijencije prema *Oliveru* (25). Značajnost razlike između vrijednosti klirensa kreatinina u liječenih i neliječenih ispitanika određena je pomoću neparametrijskog testa po Mann-Whitneyu (26).

## REZULTATI

Na tablici 1. prikazani su podaci o vremenu otrovanja i trajanju izloženosti olovu ispitanika, kao i laboratorijski nalazi prema kojima je utvrđeno otrovanje. Podaci su navedeni kronološkim redom prema godini otrovanja, a radi boljeg uvida u metode korištene za dijagnostiku saturnizma. Do početka sedamdesetih godina dijagnoza otrovanja utvrđivala

Tablica 2.

*Glomerularna filtracija bubrega i biološki pokazatelji izloženosti olovu u liječenih i neliječenih ispitanika prethodno otrovanih olovom*

| Rang | Ispitanik | CaNa <sub>2</sub> EDTA <sup>a</sup><br>(g) | Dob<br>(god) | Kreatinin<br>( $\mu$ mol/L) | Klirens kreatinina<br>(ml/min/1,73 <sup>2</sup> ) | D-DALK<br>(U/LE) | Pbk<br>( $\mu$ mol/L) |
|------|-----------|--|--------------|-----------------------------|---|------------------|-----------------------|
| 1.   | Ca. Iv.   | NL   | 59           | 634                         | 9,6**   | 8,3              | 1,8                   |
| 2.   | Pa. Sl.   | 9  | 59           | 200                         | 38,0*   | 24,8             | 1,6                   |
| 3.   | De. Jo.   | NL   | 48           | 98                          | 50,0*   | 27,0             | 1,1                   |
| 4.   | Fa. Jo.   | NL   | 56           | 123                         | 66,8*   | 111,2            | 2,5                   |
| 5.   | Re. Iv.   | 9  | 49           | 116                         | 74,4*   | 24,7             | 1,2                   |
| 6.   | Kr. St.   | 3  | 45           | 106                         | 78,9  | 11,9             | 2,0                   |
| 7.   | Ga. Fr.   | 5  | 70           | 67                          | 85,8  | 27,7             | 1,2                   |
| 8.   | At. Iv.   | NL   | 72           | 78                          | 90,8  | 49,1             | 0,4                   |
| 9.   | Sk. Vl.   | 6  | 54           | 98                          | 98,5  | 8,4              |                       |
| 10.  | Mi. Dr.   | 9  | 38           | 85                          | 101,0   | 27,3             | 1,8                   |
| 11.  | Vi. Ni.   | NL   | 49           | 86                          | 104,3   | 5,9              | 3,9                   |
| 12.  | Ha. Mi.   | 6  | 51           | 88                          | 106,6   | 22,9             | 1,7                   |
| 13.  | Ga. Jo.   | 22,8                                       | 58           | 86                          | 114,5   | 18,1             | 1,4                   |
| 14.  | Pe. Bo.   | 2  | 61           | 83                          | 121,3   | 16,5             | 2,4                   |
| 15.  | Ha. Dr.   | 3  | 51           | 82                          | 126,3   | 8,4              | 2,0                   |
| 16.  | Bo. Br.   | 6  | 43           | 90                          | 127,9   | 37,1             | 1,0                   |
| 17.  | Va. Dr.   | 7,2  | 46           | 76                          | 128,4   | 33,2             | 0,7                   |
| 18.  | Ga. Ra.   | 6  | 41           | 79                          | 130,1   | 19,5             | 1,9                   |
| 19.  | Šk. Ma.   | 6  | 51           | 88                          | 132,4   | 26,0             | 1,5                   |
| 20.  | Sa. Dr.   | 9  | 56           | 87                          | 132,6   | 24,8             | 1,5                   |
| 21.  | Ko. Bo.   | 9  | 32           | 86                          | 143,9   | 23,4             | 1,5                   |
| 22.  | Sk. Mi.   | 6  | 40           | 75                          | 151,2   | 51,0             | 0,8                   |

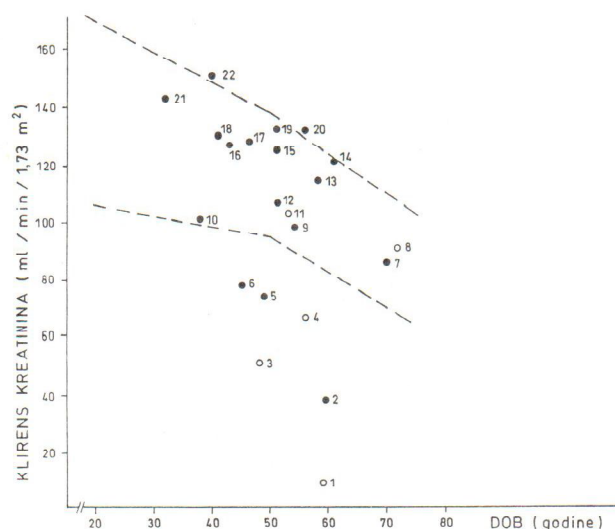
<sup>a</sup> Mjereno 1988. godine; Liječeni vs. neliječeni (NL)  $P < 0,01$

\* Smanjena bubrežna rezerva; \*\* Kasna bubrežna insuficijencija

se gotovo isključivo prema kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima anemije praćene povišenim vrijednostima BPE i retikulocita. Metode određivanja aktivnosti enzima D-DALK, a pogotovo koncentracije olova u krvi smanjuju važnost BPE i retikulocita kao diferencijalnodijagnostičkih kriterija saturnizma. Toksični učinci olova na krvotvorni sustav bili su u vrijeme otrovanja uočljivi u 20 do 22 ispitanika, a manifestirali su se sniženim vrijednostima hemoglobina, povišenim vrijednostima BPE i retikulocita odnosno sniženjem aktivnosti D-DALK. Sve izmjerene vrijednosti olova u krvi bile su značajno više od graničnih koncentracija iznad koje australski istraživači *Ibels i Pollock* (27) preporučuju liječenje kelatima ( $2,7 \mu\text{mol/L}$ ), a većina i iznad one preporučene od američkih autora ( $3,89 \mu\text{mol/L}$ ) (28). Osam od 22 ispitanika imalo je u vrijeme ispitivanja bubrežne funkcije, vrijednost olova u krvi i aktivnost D-DALK izvan granica normale (tablica 2). U petorice od njih to

je posljedica aktualne profesionalne izloženosti, dok se u jednog ispitanika pretpostavlja daljnja alimentarna izloženost. U dva ispitanika (Ca. Iv. i Ha. Dr.) utvrđeno je jače sniženje aktivnosti D-DALK nego što se očekuje prema vrijednostima olova u krvi. U prvog se, zbog lošeg zdravstvenog stanja, ovaj nalaz može smatrati nespecifičnim.

Rezultati mjerenja bubrežne funkcije (tablica 2) prikazani su prema rangu odnosno prema veličini oštećenja bubrežne funkcije. Brzina glomerularne filtracije, mjerena pomoću određivanja klirensa kreatinina, bila je značajno niža u neliječenih nego u liječenih ispitanika ( $P < 0,01$ ). Ova razlika nije bila posljedica tzv. involutivnih promjena u organizmu koje su normalno karakterizirane padom brzine glomerularne filtracije ovisno o dobi (29) (slika 1). Tri od pet neliječenih ispitanika imala su niže vrijednosti glomerularne filtracije



Slika 1 Klirens kreatinina u liječenih (●) i neliječenih (○) ispitanika prethodno otrovanih olovom ( $n=22$ ). Brojevi označavaju rang (1= najlošija vrijednost); Normalne vrijednosti (17) - - - - -

nego što bi odgovaralo za njihovu dob. Dvojica od njih imala su smanjenu bubrežnu rezervu kao prvi stupanj kronične bubrežne insuficijencije, a jedan je imao treći stupanj, odnosno kasnu kroničnu bubrežnu insuficijenciju. Potrebno je napomenuti da je i u skupini od 17 liječenih ispitanika u tri slučaja utvrđena smanjena bubrežna rezerva od kojih je jedan (Pa. Sl.) dokazano u dva navrata bio otrovan olovom.

## RASPRAVA

Dobiveni rezultati pokazuju statistički značajno veću incidenciju bubrežnog oštećenja odnosno smanjenje glomerularne filtracije u ispitanika koji su u prošlosti bili otrovani

olovom i nisu bili liječeni kelatom u odnosu prema ispitanicima u kojih je, u vrijeme otrovanja, liječenje bilo provedeno.

S obzirom na to da je u većine ispitanika otrovanje nastupilo nakon višegodišnje izloženosti povišenim koncentracijama olova kakve su postojale u industriji onog doba, može se pretpostaviti veliko tjelesno opterećenje tim metalom. Novija istraživanja toksičnih učinaka olova opovrgla su mišljenje da je olovo u kostima inertno (30). U određenim metaboličkim uvjetima ili bolestima (starenje, stres, trudnoća, laktacija, menopauza, prehrambeni deficiti i dr.) dolazi do brže izmjene odnosno resorpcije i demineralizacije kosti i oslobađanja olova u cirkulaciju (12-15). Mobilizirano olovo može ponovno toksično djelovati na bubrege i pridonijeti nastanku olovne nefropatije (2). Poznato je da liječenje kelatima smanjuje ukupno tjelesno opterećenje olovom (31, 32), a opisano je i povoljno djelovanje produženog liječenja kroničnog otrovanja olovom na oporavak i očuvanje funkcije bubrega (16, 33). Dobiveni rezultati nadovezuju se na rezultate našeg prijašnjeg istraživanja (18) koji su pokazali vezu između prethodnog otrovanja olovom, trajanja izloženosti i oštećenja glomerularne filtracije. Nađeno oštećenje nije bilo ovisno o dobi, jer su i mladi radnici s višekratnim otrovanjem imali niže vrijednosti klirensa kreatinina u odnosu prema starijim radnicima izloženim olovu, koji međutim nisu bili otrovani tim metalom. Razlog tome je, prema našem mišljenju, u većem stupnju odnosno intenzitetu izloženosti koji je doveo i do većeg tjelesnog opterećenja u radnika otrovanih olovom.

Značajno veća incidencija oštećenja glomerularne filtracije u neliječenih ispitanika upućuje na mogućnost nastanka jačeg odgođenog štetnog učinka olova na bubrege u slučajevima u kojih nije bilo provedeno liječenje kroničnog otrovanja, tj. smanjeno tjelesno opterećenje olovom. S obzirom na to da nismo mogli provesti ispitivanje veličine tjelesnog opterećenja olovom, čime bismo potkrijepili hipotezu o većem zaostalom tjelesnom opterećenju olovom u neliječenih ispitanika, rezultati se smatraju preliminarnima. Unatoč tome, oni ističu važnost terapijskih postupaka za smanjenje ukupne količine olova u organizmu i u skladu su s istraživanjima koja opisuju pozitivne učinke liječenja kelatima na bubrežnu funkciju (16, 33).

Iako je u svijetu primjena metoda za procjenu ukupnog tjelesnog opterećenja olovom općeprihvaćena (27, 28, 34, 35), kod nas, nažalost, ove metode još nisu primjereno zastupane u programu zdravstvenog nadzora osoba izloženih olovu. One se mogu koristiti ne samo za dijagnosticiranje olovne nefropatije nego i za prepoznavanje osoba s povećanim rizikom od nastanka oštećenja bubrega uzrokovanog olovom što bi omogućilo pravodobnu primjenu preventivnih mjera.

#### LITERATURA

1. Momčilović B. Metabolizam olova s posebnim osvrtom na problem izloženosti stanovništva. Arh hig rada toksikol 1973;24:131-87.
2. Bernard BP, Becker CE. Environmental lead exposure and the kidney. Clinical Toxicology 1988;26:1-34.
3. Radošević Z, Šarić M, Beritić T, Knežević J. The kidney in lead poisoning. Br J Ind Med 1961;18:222-30.
4. Lillis R, Fischbein JA, Vilciukas JA et al. Kidney function and lead. Relationship in several occupational groups with different levels of exposure. Am J Ind Med 1980;1:405-12.
5. Buchet JP, Roels H, Bernard A. et al. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapour. J Occup Med 1980;22:741-50.
6. Bennett WM. Lead nephropathy. Kidney Int 1985;28:212-20.
7. Hu H. A 50-year follow-up of childhood plumbism. Hypertension, renal function and hemoglobin levels among survivors. Am J Child Dis 1991;145:681-7.
8. Van de Vyver FL, D'Haese PC, Visser WJ et al. Bone lead in dialysis patients. Kidney Int 1988;33:601-7.

9. Koster J, Erhardt A, Stoeppler M, Motil C, Ritz E. Mobilizable lead in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Invest* 1989;19:228-33.
10. Landrigan PJ. Strategies for epidemiologic studies of lead in bone in occupationally exposed population. *Environ Health Perspect* 1991;91:81-6.
11. Momčilović B, Kostial K. Kinetics of lead retention and distribution in suckling and adult rats. *Environ Res* 1974;8:214-20.
12. Kostial K, Momčilović B. Transport of lead-203 and calcium-47 from mother to offspring. *Arch Environ Health* 1974;29:28-30.
13. Silbergeld EK, Schwarth J, Muhuffey K. Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in post-menopausal women. *Environ Res* 1988;47:79-94.
14. Silbergeld EK. Lead in bone: Implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect* 1991;91:63-70.
15. Rabinowitz MB. Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect* 1991;91:33-7.
16. Weeden RP, Mallik DK, Batuman V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. *Arch Int Med* 1979;139:53-7.
17. Germain MJ, Braden GL, Fitzgibbons JP. Failure of chelation therapy in lead nephropathy. *Arch Int Med* 1984;144:2419-20.
18. Restek-Samaržija N. Kasni učinci olova na bubrege (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 1989.
19. Moeschlin S. Zur Klinik und Therapie der Bleivergiftung mit bericht über eine tödliche Nephrose durch Ca-EDTA (Calciumversenat). *Schweiz Med Wochenschr* 1957;87:1091.
20. Schrimmeister J, Wilman H, Keifer H. Plasmakreatinin als grosser Indikation der Nierenfunktion. *Dtsch Med Wochenschr* 1964;89:1018.
21. Stöppler M, Brand K, Rains TC. Contributions to automated trace analysis. Part II. Rapid method for the automated determination of lead in whole blood by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Analyst* 1978;103:714-22.
22. Berlin A, Schaller KK. European standardized method for the determination of delta aminolevulinic acid dehydratase activity in blood. *Z Klin Chem Biochem* 1974;12:389-90.
23. Smyth DH. The intake of materials-nutrition, metabolism. U: Davson H, Eggleton MG, ur: Starling and Evans principles of human physiology. London: Churchill Ltd, 1968:543.
24. Giles AM, Ross BD. Normal or reference values for biochemical data. U: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell BA, ur: Oxford textbook of medicine. 1st ed. Oxford: Oxford University Press, 1984:27.3-27.8.
25. Oliver DO. Chronic renal failure, dialysis and transplantation. U: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell BA, ur: Oxford textbook of medicine. 1st ed. Oxford: Oxford University Press, 1984:18.118-18.135.
26. Weber E. Nonparametric methods. U: Delaunoy AL, ur: Biostatistics in pharmacology. Vol II. Oxford: Pergamon Press, 1973.
27. Ibels LS, Pollock CA. Lead intoxication. *Med Toxicol* 1986;1:387-410.
28. Rempel D. The lead exposed workers. *J Am Med Assoc* 1989;262:532-4.
29. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29:496-507.
30. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Health Perspect* 1991;91:17-32.
31. Weeden RP, Maesaka JK, Weiner B. et al. Occupational lead nephropathy. *Am J Ind Med* 1975;59:630-41.
32. Batuman V, Weeden RP, Bogden JD, Balestra DJ, Jones K, Schidlovsky G. Reducing bone lead content by chelation treatment in chronic lead poisoning: An *in vivo* x-ray fluorescence and bone biopsy study. *Environ Res* 1989;48:70-5.
33. Lilis R, Dimitriu C, Roventa A. et al. Renal function in chronic lead poisoning. *Med Lav* 1967;58:506-12.
34. Colleoni N, D'Amico G. Chronic lead accumulation as a possible cause of renal failure in gouty patients. *Nephron* 1986;44:32-5.
35. Somerville LJ, Chettle DR, Scott MC. et al. *In vivo* tibia lead measurements as an index of cumulative exposure in occupationally exposed subjects. *Br J Ind Med* 1988;45:174-81.

*Summary*

DELAYED RENAL EFFECTS IN LEAD POISONING AND CHELATION THERAPY

Glomerular filtration rate was examined by determination of creatinine clearance in 22 adult males with a past history of lead poisoning. Eighteen subjects had been poisoned after many years of occupational exposure to lead and four had been poisoned by ingestion of alcohol beverage kept in lead-glazed pots. Seventeen subjects were treated with the chelating agent calcium-disodium-edetate ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ ), the remaining five received no treatment. The aim of the study was to examine the delayed effects of lead poisoning on kidney function and the possible difference in functional impairment between the treated and the non-treated subjects. The results obtained demonstrated a significantly reduced glomerular filtration rate, adjusted for age, in subjects poisoned by lead in the past who failed to receive specific treatment ( $P < 0.01$ ). This indicates the possibility of marked, delayed adverse effect of lead on the kidneys in cases when lead body burden has not been reduced by treatment.

*Institute for Medical Research and Occupational Health University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

*Key terms:* delayed effects of poisoning, diagnosis of saturnism, lead, lead body burden, lead exposure, renal impairment.