

La exposición crónica al uranio, un riesgo potencial de nefrotoxicidad

Vicente-Vicente L¹, Quiros Y², Pérez Barriocanal F², López-Novoa JM², López-Hernández FJ³ y Morales AI*¹

¹Área de Toxicología, y ²Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, Salamanca.

³Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Resumen: El uranio es un elemento natural que se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre. Cierta cantidad de este metal se encuentra presente en los alimentos, en el aire, en el suelo y en el agua, por lo que el ser humano se encuentra expuesto al mismo de forma natural. Pero también puede ser objeto de una sobreexposición patológica como consecuencia de la deposición de uranio natural desde la atmósfera o debido a actividades industriales humanas que vierten productos de desecho directamente sobre el terreno. Actualmente la exposición debida a la actividad industrial se ha incrementado debido a que el uranio representa una de las pocas fuentes energéticas que cumplen con el "Protocolo de Kyoto", sumándole la ventaja de que es muy económico. España, es uno de los países Europeos con más contenido de uranio en su suelo y por ello, susceptible de exposición natural, pero también industrial, ya que dada la demanda energética se están reabriendo algunas de sus minas. La nefrotoxicidad es el principal efecto observado tras exposición aguda a uranio. Este efecto se ha descrito en múltiples estudios realizados en animales de experimentación y en algunos casos de humanos expuestos a dosis elevadas de uranio de forma accidental. Sin embargo, la producción de daño renal por exposición crónica está poco documentada. Existen escasos estudios experimentales en los que se administran bajas dosis de uranio durante largos periodos de tiempo y los referidos en humanos son muy heterogéneos en cuanto a la vía de exposición, la dosis, el tipo de uranio etc, por lo que resulta muy difícil extraer conclusiones sobre los efectos renales por sobreexposición crónica. En esta revisión se pretende hacer una recopilación y discusión de gran parte de estudios epidemiológicos y de experimentación, a fin de obtener una idea de la nefrotoxicidad real que supone la exposición crónica a este metal para el ser humano.

Palabras clave: uranio, nefrotoxicidad crónica.

Abstract: Uranium is a naturally occurring element widely distributed in the crust. Certain amount of this metal is present in food, air, soil and water, for that humans are exposed to it naturally. But it can also be pathological overexposure as a result of natural uranium deposition from the atmosphere or due to human industrial activities that discharge waste products directly on the ground. Currently exposure due to industrial activity has increased because the uranium is one of the few sources of energy that meet the "Kyoto Protocol", adding the advantage that it is very economical. Spain is one of most European countries with uranium content in soil and thus susceptible to natural exposure, but also industrial, as given energy demand are reopening some of its mines.

Nephrotoxicity is the main effect observed after acute exposure to uranium. This effect has been described in multiple studies in

experimental animals and in some cases of humans accidentally exposed to high doses of uranium. However, the production of kidney damage from chronic exposure is poorly documented. There are few experimental studies in which low doses are administered uranium for long periods of time. Moreover, data in humans are very heterogeneous regarding the route of exposure, dose, type of uranium etc, so it is very difficult to draw findings on chronic renal effects of overexposure. In this review we tried to make a compilation and discussion of several epidemiological and experimental studies in order to get an idea of the real nephrotoxicity involving chronic exposure to this metal to humans.

Key words: uranium, chronic nephrotoxicity.

Introducción

El uranio es un elemento natural moderadamente radioactivo que se encuentra principalmente localizado en la corteza terrestre. El ser humano siempre está expuesto a cierta cantidad de uranio ya que éste se encuentra presente de forma natural en los alimentos, en el aire, en el suelo y en el agua (Fig. 1). La evidencia sugiere que la toxicidad del uranio se deriva de la sobreexposición y de la acumulación excesiva en el organismo, que a su vez dependen de la vía de entrada, de la duración de la exposición, de la dosis y del compuesto químico del

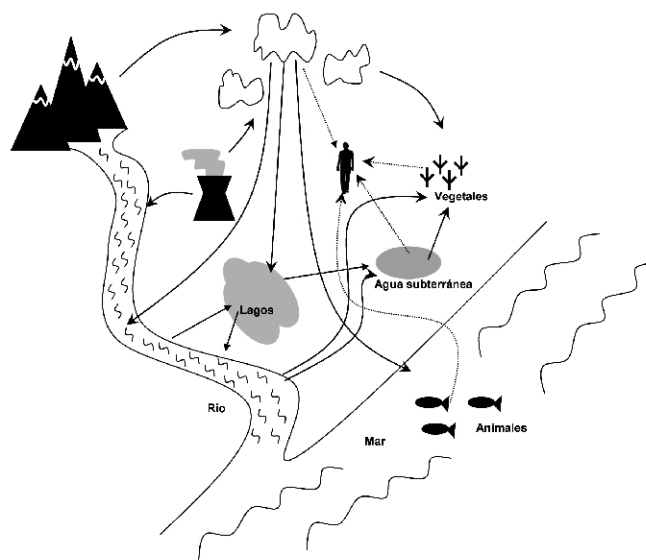


Figura 1. Distribución del uranio en el medio ambiente y fuentes de exposición humana al uranio. La línea discontinua indica exposición humana directa. La línea continua representa la redistribución del uranio en el medio ambiente.

*e-mail: amorales@usal.es

que forme parte, que determina su absorción y distribución en el organismo [1,2].

El ser humano puede ser objeto de una sobreexposición patológica a este metal como consecuencia de la deposición de uranio natural desde la atmósfera o debido a actividades industriales que vierten productos de desecho directamente sobre el terreno [3]. Ejemplos de actividades industriales incluyen la minería, la molienda y el procesamiento de uranio, la minería del fosfato, la minería de metales pesados y el uso del carbón. Estas industrias pueden liberar grandes cantidades de uranio principalmente en forma de sólidos [4,6]. En este sentido, España es uno de los países europeos con mayor mineralización de uranio (Fig. 2). La mayor parte de este mineral se encuentra distribuido en las provincias de Salamanca, Cáceres y Badajoz, aunque también se han encontrado depósitos en Guadalajara, Lugo y Barcelona [7-9]. Además de la minería del uranio existen una serie de fábricas que se relacionan con el uso de este mineral (Fig. 2), entre ellas podemos encontrar una fábrica de elementos combustibles, en Salamanca, así como seis centrales nucleares operativas, con licencia de trabajo hasta el año 2034, localizadas en las provincias de Guadalajara, Tarragona, Cáceres, Burgos y Valencia.



Figura 2. Localización de las principales zonas con elevada mineralización de uranio así como de la industria de uranio en España

En la actualidad el principal uso del uranio es la obtención de combustible para los reactores nucleares, que producen el 17% de la electricidad obtenida en el mundo [10]. Teniendo en cuenta, la demanda creciente de recursos energéticos, las reservas limitadas de combustibles fósiles, el escaso desarrollo de energías alternativas, el cambio climático y el cumplimiento de los acuerdos de Kyoto, diversos países están obligados a modificar sus estrategias energéticas. En este contexto, la generación de energía nuclear, se presenta como una solución viable para las próximas décadas. La utilización del uranio como combustible tiene la ventaja de que es una de las pocas fuentes energéticas que cumplen con los requerimientos del “Protocolo de Kyoto”, y además es muy económico. Sin embargo, los efectos tóxicos debidos a la exposición profesional o ambiental que pudieran derivarse de un incremento en su utilización están poco establecidos.

El uranio tiene toxicidad radiológica y química. Se ha asumido que el teórico potencial de producción de cáncer es debido a sus propiedades radiológicas. Dado que la actividad radiactiva específica del uranio

natural es baja, no parece existir un peligro evidente de cáncer por efectos radiológicos [2,11-14]. Sin embargo, los efectos nefrotóxicos por exposición al uranio son debidos a sus propiedades químicas [15,16]. Mientras que una intoxicación aguda con elevados niveles de uranio puede causar claramente daño renal en humanos [17,18], la evidencia de daño renal por exposición crónica no está bien documentada. Se desconoce también, si la posible nefrotoxicidad se desencadena como efecto subagudo al superar un cierto nivel de acumulación en los tejidos tras un periodo más o menos largo de exposición o, por el contrario como un daño renal crónico que se transforma paulatinamente en una degeneración irreversible e, incluso, independiente de la presencia del uranio, como ocurre con la mayoría de las causas de insuficiencia renal crónica.

En esta revisión se pretende arrojar luz sobre estas cuestiones, haciendo una recopilación y discusión de gran parte de estudios epidemiológicos y de experimentación, a fin de obtener una idea de la nefrotoxicidad real que supone la exposición crónica a este metal para el ser humano.

Toxicocinética

1. Absorción

Por vía oral, el ser humano está expuesto al uranio a través de los alimentos (de 1 a 2 µg de uranio al día) y del agua (15 µg por litro de agua), que se contaminan con este metal procedente principalmente del suelo (Tabla 1). Se estima que en la corteza terrestre la cantidad media de uranio es del orden de 3 g por tonelada. Solamente se absorbe entre el 0,5 y el 5% del uranio ingerido [19-27]. Esta absorción depende de factores como: (a) la composición de la ingesta; (b) el contenido intestinal; (c) la edad [28,29] y, (d) la solubilidad del compuesto de uranio (nitrato de uranio hexahidratado y fluoruro de uranio).

Tabla 1. Vías de exposición y sobreexposición al uranio.

VÍA	FUENTE DE EXPOSICIÓN	FUENTE DE SOBREEXPOSICIÓN
ORAL	- Agua potable - Alimentos vegetales (principalmente tubérculos) - Alimentos animales (principalmente acuáticos)	- Vegetales cultivados cerca de minas o de plantas de uranio) - Agua que fluye por minas
INHALATORIA	- Erosión del suelo	- Erupción volcánica - Molienda o trituración - Combustión de carbón o petróleo
DÉRMICA		- Municiones - Fragmentos de metralla

En el aire, el uranio se encuentra en forma de polvo. Las concentraciones en este medio son muy bajas. El uranio se introduce en la atmósfera principalmente por resuspensión procedente del suelo y por el proceso natural de erosión, o como consecuencia de una erupción volcánica (Fig. 1), pero también mediante actividades industriales humanas (Tabla 1) [4,6]. Estudios realizados en mineros expuestos de forma crónica al mineral de uranio indican que se absorbe el 1-5% del uranio que llega a los pulmones [30]. Otros autores consideran que la cantidad que alcanza la circulación sistémica es del 10% del total inhalado [31]. Esta absorción puede llevarse a cabo en el tracto respiratorio, o en el gastrointestinal para la

fracción que es tragada [30].

El uranio en forma de partícula de polvo, gas, vapor o disolución, puede absorberse a través de la piel y pasar a la circulación sistémica [32,33]. Se estima que el 10% del uranio depositado en la piel puede penetrar hasta el estrato córneo [34], donde una parte pasa a la sangre y otra parte se acumula en el espacio intercelular [32]. Sin embargo, la intoxicación por esta vía es difícil que se produzca. Los casos registrados hasta el momento se han producido por contacto con el uranio en forma metálica (p.e. municiones) (Tabla 1). Los riesgos por esta vía generalmente se limitan a riesgos radiológicos.

2. Distribución.

Una vez absorbido por los pulmones, la piel o el tracto gastrointestinal, el uranio es transportado en la sangre, unido mayoritariamente al bicarbonato (60%) y a las proteínas plasmáticas (40%), principalmente a la transferrina y a la albúmina [35-39]. Datos obtenidos en animales de laboratorio indican que la porción de éste que abandona la sangre puede inicialmente distribuirse por todos los tejidos blandos, pero unos días después de la absorción, la mayoría del contenido sistémico se encuentra en los riñones y el esqueleto [40]. Se ha estimado que el contenido medio de uranio en un organismo adulto por exposición natural, es de aproximadamente 90 µg. De éstos, el 66% se encuentra retenido en los huesos, el 16% en el hígado, el 8% en los riñones y el 10% restante en otros tejidos [41].

El caso de la exposición natural podría asemejarse a la sobreexposición crónica. Es posible, no obstante, que cuando la sobreexposición crónica es elevada, se saturan algunos equilibrios de distribución y redistribución, y el reparto de uranio en los diferentes órganos y tejidos del organismo varíe con respecto a la que se obtiene tras exposición natural. En estudios experimentales se ha observado que la cantidad retenida en el esqueleto tras exposición inhalatoria es muy variable y dependiente de la especie, puede oscilar entre el 23 y el 45% de la cantidad total inhalada en perros [42]; entre el 28 y el 78% en ratas [43]; y entre el 34 y el 43% en cobayas [43].

Por otra parte, no se sabe si el uranio retenido en el hueso de una embarazada puede movilizarse significativamente durante el embarazo y la lactancia, ni si puede pasar a la leche materna, pero se ha comprobado que es capaz de atravesar la placenta tras una administración parenteral en animales [41].

3. Excreción.

La mayor parte del uranio que entra en el organismo (>95%) por vía oral no se absorbe, sino que se elimina intacto con las heces [16]. En cuanto al uranio que pasa a la sangre (<5%), aproximadamente el 67% es filtrado por los riñones y excretado en la orina en 24 horas [44]. El resto se distribuye y redistribuye en los tejidos blandos y en los huesos, desde donde posteriormente pasa a la sangre, y de ésta a la orina. En el sistema renal, el complejo U-bicarbonato filtrado por el glomérulo pasa al túbulo donde se disocia y el ión bicarbonato se reabsorbe. El ión uranilo que queda libre puede formar complejos de nuevo con el citrato que, a su vez, pueden excretarse o reaccionar con estructuras y componentes de las células tubulares y producir efectos tóxicos en ellas. La semivida de eliminación desde el túbulo en humanos es de aproximadamente 7 días [41]. En experimentos con ratas, se ha visto que el 95% del uranio acumulado en los riñones se excreta en la orina en una semana [23], lo que indica que existen ciertas diferencias en los procesos de transporte, fijación o acumulación tisular entre las especies. La semivida de eliminación desde la superficie del hueso se estima en unos 5 días, mientras que la semivida de eliminación desde la zona más interna del hueso es

aproximadamente 30 días.

Cuando la exposición se produce por vía inhalatoria, la mayoría del uranio es excretado con la orina (hasta un 80%) en unos pocos días, pero las partículas mayores que son transportadas hacia el tracto gastrointestinal son eliminadas mayoritariamente a través de las heces [45-47].

Mecanismo de acción

A pesar de que el uranio se utiliza ampliamente como nefrotóxico experimental, el mecanismo fisiopatológico mediante el que produce el daño renal aún no está completamente esclarecido. El primer aspecto que todavía no se ha aclarado suficientemente es si el uranio necesita penetrar en el interior de las células para producir su efecto tóxico. Algunos autores han propuesto que el uranio no necesita penetrar en las células, ya que sus efectos (o gran parte de ellos) se derivan de la unión a determinados componentes de la membrana celular [48-50]. Estos efectos se basarían, según los autores, en la interferencia con la reabsorción de glucosa, sodio, aminoácidos, proteínas, agua y otras sustancias, que causarían una muerte celular lenta mediante supresión de la respiración celular [49,51,52].

Sin embargo, otros autores sugieren que el uranio necesita penetrar en las células para ejercer su efecto tóxico. Esto se observó en células LL-PK1 del túbulo proximal, al investigar si existían diferencias en la toxicidad de los complejos U-bicarbonato y U-citrato [53,54]. En estos estudios se pudo correlacionar la presencia del complejo de uranio en el interior de las células, con el efecto tóxico. Se comprobó que el complejo U-citrato entra en las células y ejerce un efecto tóxico significativo en ellas, mientras que el complejo U-bicarbonato, que no entra en las células, ejerce un efecto tóxico mucho menor [54]. Por ello, los autores concluyeron que la entrada del uranio en las células es muy importante para su acción tóxica. Así pues, es posible que el uranio tenga efectos tóxicos intracelulares y extracelulares, y que la magnitud relativa de ellos dependa, entre otros factores, de la cantidad del metal que entre en cada tipo celular. A continuación se describen los mecanismos de acción tóxica del uranio que se conocen (Fig. 3).

1. Alteración de los mecanismos de transporte

La alteración de los mecanismos de transporte como mecanismo tóxico, se ha confirmado tras estudios con células tubulares renales de rata (BBMV) a las cuales se trató con acetato de uranilo. El uranio produjo una disminución en el transporte de glucosa, debida a una reducción en el número de cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) [55]. Hori y cols. [51] también observaron una disminución en el gradiente de glucosa dependiente de sodio que les llevó a sospechar que la actividad enzimática de la bomba de sodio dependiente de adenosina trifosfato (Na^+ / K^+ ATPasa) podría ser inhibida por el nitrato de uranilo. Similares resultados obtuvieron Brady y cols. [56]. en células renales de conejo. Estos autores propusieron que el uranilo hexahidratado inhibía la utilización del transporte de sodio dependiente e independiente de ATP así como la fosforilación oxidativa mitocondrial. Por otra parte Muller y cols. [50] constataron que la citotoxicidad del uranio en células LL-PK1 dependía de la concentración extracelular de fosfato. Para demostrar este hecho, realizaron estudios en los que vieron como el uranio se unía al fosfato, formando así un complejo tóxico. Altas concentraciones de fosfato en el medio daban lugar a la formación de dichos complejos uranio-fosfato, que inhibían los transportadores Na/Pi II que participan en la reabsorción de fosfato inorgánico.

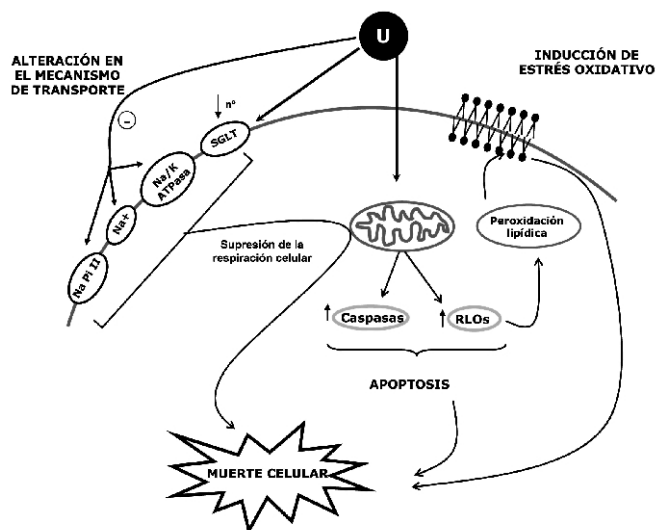


Figura 3. Posibles mecanismos implicados en la nefrotoxicidad del uranio. La flecha hacia arriba indica aumento, - inhibe; U: uranio; Na Pi II: transportador sodio-fosfato II; Na⁺: transportador de sodio; Na/K ATPasa: bomba de sodio-potasio dependiente de ATP; SGLT: cotransportador de sodio-glucosa 2; RLOs: radicales libres de oxígeno.

2. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se ha propuesto como otro posible mediador de la lesión renal por uranio. En células de túbulo proximal de riñón de rata (NRK-52^E) el uranio estimuló la producción de radicales libres de oxígeno (RLOs), activación de caspasas 9 y 3 y la muerte celular por apoptosis [57]. En estudios realizados en tejido renal de rata [58,59], se observó un aumento de los niveles de RLOs, de glutatión oxidado (GSSG) y de la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD). También se evidenció un aumento de las sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) indicativas de la peroxidación lipídica y del estrés oxidativo. Además, se ha sugerido que el uranio podría actuar como catalizador en la reacción de Fenton/Haber-Weiss [60], lo que facilitaría la conversión del anión superóxido y el peróxido de hidrógeno a radicales hidroxilo, que se cree que son los que inician la peroxidación lipídica [58,61,62]. En otros estudios, la acción prooxidante del uranio se ha asociado con una perturbación de la actividad de la acetilcolinesterasa y del metabolismo monoamínico [58,63,64], así como con un aumento en la fosforilación oxidativa mitocondrial en el túbulo proximal [65]. La alteración de los marcadores de estrés oxidativo se ha observado también en estudios animales, Bellés y cols. [66] constataron que la melatonina, debido a su capacidad antioxidante, era capaz de restaurar el daño oxidativo renal generado por la administración de acetato de uranio.

Nefrotoxicidad del uranio

La toxicidad de este metal depende de varios factores como el sexo, la edad, el índice de masa corporal y la especie [67]. De todos los mamíferos estudiados, los humanos parecen ser los menos sensibles al uranio [68]. Se ha propuesto un orden de sensibilidad interespecies: conejo > rata > cobaya > cerdo > ratón > perro > gato > humano [69,70].

La sobreexposición al uranio produce efectos indeseables en distintas

partes del organismo. A pesar de ello, se considera que el indicador más sensible de la toxicidad del uranio es generalmente la nefrotoxicidad. No se han observado efectos cardiovasculares [71,72], musculoesqueléticos [72], endocrinos [1,71,72], ni gastrointestinales [1,72]. Además de la nefrotoxicidad, tan solo parece relevante el riesgo a padecer enfermedades respiratorias en mineros expuestos a este metal [14]. Por ello, esta revisión se centra en los efectos tóxicos renales.

1. Evidencias de nefrotoxicidad en humanos

Epidemiología

Varios estudios epidemiológicos han intentado asociar la exposición crónica al uranio con el daño renal, determinado generalmente a través de alteraciones en parámetros como la microalbuminuria, la glucosuria y la β2-microglobulinuria. Los estudios de los que se pueden extraer información epidemiológica son escasos, incompletos y sesgados (tabla 2). Esto se debe a que (i) es difícil conocer el número de personas expuestas, (ii) es complicado saber si realmente desarrollaron algún grado de daño renal, (iii) las características de cada exposición son muy variables (duración, dosis, vía de exposición, etc.), y (iv) la posible existencia de otros factores de comorbidad, conocidos o no.

Tabla 2. Modificación de los marcadores de daño renal observados tras exposición crónica a uranio. Comparación entre humanos y animales. Nitrógeno ureico plasmático (BUN), fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transferasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), N-acetil-β-D-glucosaminidasa (NAG), aclaramiento de creatinina (Clcr).

	HUMANOS		ANIMALES	
	AUMENTA	SIN CAMBIOS	AUMENTA	SIN CAMBIOS
PLASMA				
Creatinina	Wyatt y cols., 2008	Kurtlio y cols., 2002; 2006 Magdo y cols., 2007 McDiarmid y cols., 2001; 2005 Squibb y McDiarmid, 2006	Dygot y cols., 1949 Martinez y cols., 2003 Ortega y cols., 1939 Pozzani y cols., 1949 Roberts, 1949 Rothstein, 1949 Rothstein, 1949 Stockinger y cols., 1953 Taulan y cols., 2004	Burradi y cols., 2008 Gilman y cols., 1998a; 1998b Tissandré y cols., 2008
BUN	Wyatt y cols., 2008	McDiarmid y cols., 2001; 2005 Squibb y McDiarmid, 2006	Martinez y cols., 2003 Meynard y Hodgue, 1949 Taulan y cols., 2004	Burradi y cols., 2008 Gilman y cols., 1998a; 1998b Tissandré y cols., 2008
ORINA				
Proteínas	Squibb y cols., 2006	Kurtlio y cols., 2002; 2006 McDiarmid y cols., 2001; 2005 Squibb y McDiarmid, 2006 Zamora y cols., 1998 Selden y cols., 2009	Meynard y Hodgue, 1949 Pozzani, 1949	Linares y cols., 2006
Glucosa	Kurtlio y cols., 2002; 2006		Diamond y cols., 1939 Meynard y Hodgue, 1949 Ortega y cols., 1939	Taulan y cols., 2004
Celbio	Kurtlio y cols., 2002 Squibb y McDiarmid, 2006	Elsanbud y Dugley, 1955 Kurtlio y cols., 2006 McDiarmid y cols., 2005 Russell y cols., 1996 Thun y cols., 1985		Gilman y cols., 1998a; 1998b
Fosfatos	Kurtlio y cols., 2002 McDiarmid y cols., 2001	Elsanbud y Dugley, 1955 Kurtlio y cols., 2006 Magdo, 2007 McDiarmid y cols., 2005 Russell y cols., 1996 Squibb y McDiarmid, 2006 Thun y cols., 1985		Gilman y cols., 1998a; 1998b Tissandré y cols., 2008
FAI	Kurtlio y cols., 2002 Zamora y cols., 1998	McDiarmid y cols., 2005 Squibb y McDiarmid, 2006		Gilman y cols., 1998a; 1998b
GGT		Kurtlio y cols., 2006 Zamora y cols., 1998	Taulan y cols., 2004	Linares y cols., 2006 Gilman y cols., 1998a; 1998b
LDH	Thun y cols., 1985 Zamora y cols., 1998	Kurtlio y cols., 2006		Gilman y cols., 1998a; 1998b
NAG		Kurtlio y cols., 2006 McDiarmid y cols., 2005 Squibb y cols., 2005 Zamora y cols., 1998		Gilman y cols., 1998a; 1998b
CLCR				
Cl cr	McDiarmid y cols., 2001	McDiarmid y cols., 2005 Squibb y McDiarmid, 2006	Dygot, 1949 Pozzani, 1949 Roberts, 1949 Rothstein, 1949 Rothstein, 1949 Stockinger y cols., 1953	

Los primeros datos documentados de exposición crónica proceden del siglo XIX, antes del descubrimiento de la insulina, ya que se utilizó el uranio como tratamiento de la diabetes mellitus [73]. Así, la población tratada podría proporcionar datos acerca de la toxicidad

crónica con uranio en humanos. Sin embargo, esta información debe interpretarse con cautela, ya que hoy día se sabe que la diabetes es la principal causa de enfermedad renal crónica en los países desarrollados [74]. Otro factor que complica aún más las interpretaciones es el hecho contrastado de que la hiperglicemia reduce el daño renal causado por los metales [75,76], si bien la diabetes establecida incrementa la susceptibilidad a la nefrotoxicidad de los metales [77,78]. Se ha documentado que aproximadamente 24 personas fueron tratadas con nitrato de uranio soluble por vía oral, tres dosis al día de 2 g (6 g/día), durante meses o incluso años [79-82]. En ninguno de estos casos se ha reportado ningún tipo de enfermedad renal [82]. Sin embargo, no podemos descartar que los pacientes tratados con estas concentraciones de uranio padecieran algún tipo de lesión renal. Probablemente, en el siglo XIX no existía el conocimiento patológico y diagnóstico actual que permite detectar un daño leve o moderado, o aspectos específicos del daño.

De todas las formas en las que podemos entrar en contacto con éste metal, la exposición ambiental es la más frecuente. El agua de bebida es la principal vía de entrada de uranio natural al organismo. Las mayores concentraciones de uranio natural presentes en el agua se encuentran en regiones montañosas de países como Finlandia [62,83], Noruega [84], Suiza [85], Canadá [86,87] y Estados Unidos [88-90]. Por ello, en estas zonas se han llevado a cabo estudios epidemiológicos poblacionales de exposición oral al uranio. Un sesgo importante de estos estudios es que resulta muy difícil establecer el número de años durante los que las personas han estado expuestas. Generalmente los autores asumen que es proporcional al tiempo de residencia en el lugar afectado.

Toda esta información nos hace pensar que la sobreexposición crónica al uranio no puede asociarse fácilmente a la nefrotoxicidad y que, en el caso de que la cause, ésta puede revertirse con el tiempo. En estudios de exposición realizados al poco tiempo de haberse producido la ingestión o inhalación de uranio se encuentran alterados algunos marcadores, pero sin embargo, unos años después de que haya cesado la exposición los parámetros renales estudiados parecen ser normales y lo único que se observa es excreción urinaria de uranio. Por lo tanto, esto indica que la exposición crónica no produce evidente daño renal y si lo llega a producir, se revierte tras la exposición, lo que nos sugiere que las personas expuestas de forma crónica a uranio no llegan a padecer una insuficiencia renal crónica.

Alteraciones renales

Los casos documentados de intoxicación crónica en humanos sugieren que en escasas situaciones el uranio produce reducción de la filtración glomerular y de azotemia así como, un descenso de la tasa de filtración glomerular [91] e incremento de la concentración plasmática de creatinina y nitrógeno ureico plasmático (BUN) [92]. Sin embargo, en la mayoría de los estudios no se han comunicado alteraciones en estos parámetros, aunque sí en otros relacionados con la función y la integridad de las estructuras renales, especialmente del compartimento tubular. Como se describe más adelante, es interesante comprobar que estos mismos cambios se han observado también en animales de experimentación expuestos de forma crónica a este metal.

En algunos estudios se ha detectado proteinuria o excreción de proteínas concretas, como la albúmina (en el rango de la microalbuminuria), la proteína de unión al retinol o la β_2 -microglobulina [63,89,93-95]. Estos resultados son inconsistentes con los obtenidos por otros autores [67,85,87,91], lo que puede ser debido en parte a diferencias en la toma de muestras, en los métodos

analíticos utilizados, a los métodos estadísticos aplicados o a los niveles de exposición a uranio.

También se han estudiado una serie de enzimas renales utilizadas como marcadores de daño tisular, entre las que se encuentran la fosfatasa alcalina (FAL), la gamma glutamil transferasa (GGT), la lactato deshidrogenasa (LDH) y la N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG) [63,67,87]. En estos estudios no se ha conseguido relacionar alteraciones en estas enzimas con la ingesta de uranio. Sin embargo, en ratas se ha observado una disminución en la actividad de GGT en orina, tras ingestión crónica de uranio [96], lo que puede ser debido a que la actividad de esta enzima sea inhibida por el uranio [52]. La actividad de la FAL parece estar relacionada con la ingesta crónica de uranio, puesto que, en orina, se ha observado una tendencia a incrementar su actividad [67,87], si bien en otros estudios parece estar inalterada [97-99]. También se ha observado una tendencia al aumento en la actividad de la LDH tras exposición crónica a uranio [87,93]. Algunos estudios han mostrado alteraciones de otras funciones tubulares como son un aumento de la excreción de calcio [63,99], glucosa [63,67,87] y fosfatos [63,91,97]. Sin embargo, no se ha observado aumento de calcio y fosfato en estudios realizados en mineros [93,100,101].

Estudios recientes sugieren que la exposición crónica al uranio está asociada con un aumento en la concentración plasmática de renina, lo que produciría como consecuencia una elevación en la presión arterial y por tanto una predisposición a padecer hipertensión en los sujetos expuestos a uranio [67].

Una hipótesis nueva asocia el daño renal provocado por la ingestión crónica de uranio, con la inducción de anemia renal, que se ha descrito como un síntoma temprano en la progresión de la enfermedad renal crónica [102]. Este hecho no se ha puesto de manifiesto en trabajadores del uranio [103], pero sí en residentes cercanos a una planta nuclear [104] y en soldados [99,105].

Finalmente, se ha estudiado si la edad del individuo interfiere en el daño renal. Este hecho es de especial importancia puesto que los niños pueden presentar mayor riesgo a padecer daño renal tras exposición a uranio, ya que consumen mayor cantidad de agua y alimentos por kilogramo de peso corporal que los adultos [105]. En un estudio se observó que en un niño de 3 años la ingesta crónica de uranio produjo un aumento en la excreción urinaria de β_2 -microglobulina mucho mayor que en el resto de personas expuestas a las mismas cantidades de uranio [89]. Por otro lado, las personas mayores, al tener alterada la función renal, también pueden presentar mayor riesgo. En ellas se ha observado una disminución en el aclaramiento de creatinina así como un aumento en los niveles séricos de cistatina C [67].

2. Estudios de nefrotoxicidad en modelos experimentales

Generalmente los estudios realizados en animales de experimentación utilizan dosis de uranio más elevadas que las encontradas en exposición humana, aunque el tiempo de exposición es mucho menor (meses en lugar de años). En estudios de exposición oral se han observado diferencias significativas en los niveles de creatinina plasmática y BUN [62,106], así como aumentos en la excreción de glucosa [48,107-109] y en la actividad de la enzima leucinoaminopeptidasa [110]. Mientras que en otros estudios, la exposición crónica a uranio no ha producido aumentos ni en la creatinina plasmática ni en el BUN [102,111]. En un estudio, realizado con perros a los que se les administró uranio en el agua (dosis de 37,5 ó 187 mg U/Kg/día) se observó un aumento en el nitrógeno no proteico (NPN) y en el BUN pero no de forma

dependiente de la dosis de uranio ingerida [1].

Respecto a la exposición inhalatoria, se ha puesto de manifiesto daño renal en estudios de duración intermedia (semanas), a compuestos del uranio en cobayas, ratones, ratas, gatos, conejos y perros. En estos animales se produjo un aumento en la excreción de catalasa urinaria y una disminución en el aclaramiento de creatinina y de NPN en sangre [2,44,71,112-115]. En los perros, se produjo además un aumento en la excreción de proteínas [112]. Por otro lado, en otro estudio realizado también con perros, pero a menor dosis de uranio (0,05 mg U/m³), los niveles de NPN fueron normales y no se observaron diferencias en la excreción de proteínas urinarias [2]. La tabla 2 muestra una comparación de los cambios observados en distintos marcadores tras exposición crónica en humanos y animales.

Resulta difícil comparar los resultados obtenidos entre los estudios de exposición por vía oral y por vía inhalatoria, ya que, entre otros muchos factores, la absorción que presenta cada vía es distinta. En general, cuando la exposición se produce a dosis elevadas de uranio, se ven alterados marcadores de daño renal como la creatinina plasmática y el NPN, pero cuando la exposición se realiza a concentraciones menores, estos marcadores no se alteran o su alteración no es dependiente de la dosis. En el caso de exposición oral, además se observa un aumento en la glucosuria en varios estudios, mientras que por vía inhalatoria no está descrito ningún tipo de alteración en la excreción de glucosa. También es importante resaltar que los trabajos realizados por exposición oral se centran más en el estudio de la nefrotoxicidad del uranio que los realizados por vía inhalatoria, en los que generalmente no se analizan gran cantidad de marcadores de daño renal, por eso no se puede descartar que ciertos parámetros, como la glucosuria, estén alterados por exposición crónica a uranio por esta vía.

Conclusiones

Cabe pues concluir, que la exposición crónica al uranio puede desencadenar un daño renal, cuya intensidad es altamente variable y dependiente de la vía, de la duración de la exposición, y de la dosis. Estos factores determinan presuntamente la acumulación del uranio en los diferentes compartimentos del organismo, lo que, hipotéticamente, podría ser un elemento importante de la toxicidad renal. De acuerdo con esta hipótesis, los estudios realizados con animales en un tiempo de exposición de meses, necesitan dosis mayores de uranio para producir efectos semejantes a los detectados en humanos en exposiciones de años con dosis más bajas. Así, con los datos existentes, podemos deducir que el riesgo de daño renal para el ser humano por sobreexposición crónica al uranio por las vías más comunes descritas es incierto y variable.

Nuestra impresión es que se precisa una sobreexposición de gran duración (muchos años), para que el uranio se acumule en los órganos dianas (en este caso, los riñones) por encima del umbral de toxicidad y cause efectos deletéreos tangibles. Probablemente, la nefrotoxicidad del uranio se deriva de la acumulación tisular por encima de unos niveles, que pueden alcanzarse mediante combinaciones diversas de dosis y tiempo de exposición, de forma que a mayor dosis menor tiempo, y viceversa. Sin embargo, es necesaria más información y nuevos estudios para delimitar correctamente el perfil de nefrotoxicidad del uranio por sobreexposición crónica. Un aspecto emergente que debemos considerar es la posibilidad de que la exposición crónica al uranio, en estadios en los que todavía no cause directamente ninguna alteración

renal, sea capaz de predisponer al individuo al desarrollo de un daño renal agudo (incluso un fracaso renal agudo) por exposición a otros agentes medioambientales o terapéuticos potencialmente nefrotóxicos, pero que en condiciones normales no causarían ningún efecto renal. En este sentido, datos de nuestro laboratorio (todavía sin publicar) demuestran que la exposición crónica de ratas durante unos meses a dosis altas de uranio reduce el umbral de nefrotoxicidad o potencia el efecto nefrotóxico de ciertos fármacos, sin producir síntomas de nefrotoxicidad por sí mismo. Si se confirma, esta situación presentaría una gran relevancia clínica y social, ya que, de forma oculta y no diagnosticable, la sobreexposición crónica podría hacer más sensible al fracaso renal agudo al sector de población en contacto con el uranio. Consideramos que éste es un asunto que debe concentrar esfuerzos de investigación en el futuro próximo, especialmente en el ámbito de la detección de esta situación potencial.

Bibliografía

1. Maynard EA, Hodge HC (1949) Studies of the toxicity of various uranium compounds when fed to experimental animals. En: Hodge HC y Voetglin C. *Pharmacology and Toxicology of uranium compounds* McGraw-Hill New York. pp. 309-376.
2. Stokinger HE, Baxter RC, Dygent H (1953) Toxicity following inhalation for 1 and 2 years. En: Voegtlin C y Hodge HC *Pharmacology and toxicology of uranium compounds* McGraw-Hill New York. pp. 1522-1553.
3. Fisenne IM (1994) Uranium. En: Seiler HG, Siegel A, y Siegel H *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry* Marcel Dekker, Inc New York.
4. Cottrell WD, Haywood FF, Witt DA (1983) Radiological survey of the Shpack. Landfill, Norton, Massachusetts. ISS DOE/EV-0005/31. DE82004939.
5. Hart DR, McKee PM, Burt AJ (1986) Benthic community and sediment quality assessment of Port Hope Harbour, Lake Ontario. *J Great Lakes Res* 12:206-220.
6. Yang IC, Edwards KW (1984) Releases of radium and uranium into Ralston Creek and Reservoir Colorado USA from uranium mining. En: Barney GS, Navratil JD, y Schulz W 185th meeting: American Chemical Society Symposium Series 246. *Geochemical behavior of disposed radioactive waste*, Seattle WA, March 20-25 American Chemical Society Washington, DC. pp. 271-286.
7. World Nuclear Association (2009) Nuclear Power in Spain. <http://www.world-nuclear.org/info/inf85.html>
8. Berkeley Resources Ltd (2008) <http://www.berkeleyresources.com.au/projets.htm>
9. Mawson Resources Ltd (2008) Don Benito Uranium Project. <http://www.mawsonresources.com/index.php?page=ProjectsDonBenito>
10. Uranium Institute (1996) The nuclear fuel cycle. WNA, London. Disponible en: <http://www.world-nuclear.org>. Updated October, 1996. (Accedido el 7 de julio de 2010).
11. Leach LJ, Maynard EA, Hodge HC, Scott JK, Yuile CL, Sylvester GE, Wilson HB (1970) A five-year inhalation study with natural uranium dioxide (UO₂) dust. I. Retention and biologic effect in the monkey, dog and rat. *Health Phys* 18:599-612.

12. Morris KJ, Khanna P, Batchelor AL (1990) Long-term clearance of inhaled UO₂ particles from the pulmonary region of the rat. *Health Phys* 58:477-485.
13. Muller C, Ruzicka L, Bakstein J (1967) The sex ratio in the offsprings of uranium miners. *Acta Univ Carol Med (Praha)* 13:599-603.
14. Sanders CL (1986) Radiological health. Toxicological aspects of energy production. Columbus Ohio: Battelle Press 253-284.
15. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR (1988) Sources, effects and risks of ionizing radiation. Report to the General Assembly, with annexes. New York.
16. Wrenn ME, Durbin PW, Howard B, Lipsztein J, Rundo J, Still ET, Willis DL (1985) Metabolism of ingested U and Ra. *Health Phys* 48:601-633.
17. Lu Sy Zhao FY (1990) Nephrotoxic limit and annual limit on intake for natural U. *Health Phys* 58:619-623.
18. Pavlakis N, Pollock CA, McLean G, Bartrop R (1996) Deliberate overdose of uranium: toxicity and treatment. *Nephron* 72:313-317.
19. Harduin JC, Royer P, Piechowski J (1994) Uptake and urinary excretion of uranium after oral administration in man. *Radiat Prot Dosimetry* 53:245-248.
20. Harrison JD, Stather JW (1981) The gastrointestinal absorption of protactinium, uranium, and neptunium in the hamster. *Radiat Res* 88:47-55.
21. Hursh JB, Spoor NH (1973) Data on man. En: Hodge HC Stannard JN, Hursh JB Uranium plutonium transplutonic elements. Handbook of Experimental Pharmacology Springer-Verlag New York. pp. 197-239.
22. Larsen, R.P., Bhattacharyya, M.H., Oldham, R.D. (1984) Gastrointestinal absorption and retention of plutonium and uranium in the baboon. En: Division of Biological and Medical Research. Institute of Environmental Medicine. Institute of Environmental Medicine, New York University Medical Center Tuxedo, New York. pp. 51-60.
23. La Touche YD, Willis DL, Dawydiak OI (1987) Absorption and biokinetics of U in rats following an oral administration of uranyl nitrate solution. *Health Phys* 53:147-62.
24. Leggett RW, Harrison JD (1995) Fractional absorption of ingested uranium in humans. *Health Phys* 68:484-498.
25. Spencer H, Osis D, Fisenne IM, Perry PM, Harley NH (1990) Measured intake and excretion patterns of naturally occurring ²³⁴U, ²³⁸U, and calcium in humans. *Radiat Res* 124:90-95.
26. Sullivan MF (1980) Absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of rats, guinea pigs and dogs. *Health Phys* 38:159-171.
27. Wrenn ME, Singh NP, Ruth H (1989) Gastrointestinal absorption of soluble uranium from drinking water by man. *Radiat Prot Dosimetry* 26:119-122.
28. Hirsch GH (1976) Differential effects of nephrotoxic agents on renal transport and metabolism by use of in vitro techniques. *Environ Health Perspect* 15:89-99.
29. Sullivan MF, Gorham LS (1982) Further studies on the absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of neonatal animals. *Health Phys* 43(4):509-519.
30. Fisher DR, Jackson JO, Brodaczynski GG, Scherpelz RI (1983) Levels of ²³⁴U, ²³⁸U and ²³⁰Th in excreta of uranium mill crushermen. *Health Phys* 45:617-629.
31. West CM, Scott LM (1969) Uranium cases showing long chest burden retention, an updating. *Health Phys* 17:781-791.
32. de Rey BM, Lanfranchi HE, Cabrini RL (1983) Percutaneous absorption of uranium compounds. *Environ Res* 30:480-491.
33. de Rey BM, Lanfranchi HE, Cabrini RL (1984) Deposition pattern and toxicity of subcutaneously implanted uranium dioxide in rats. *Health Phys* 46:688-692.
34. Walinder, G, Fries B, y Billaudelle U (1967) Incorporation of uranium. II. Distribution of uranium absorbed through the lungs and the skin. *Br J Ind Med* 24:313-319.
35. Cooper J.R, Stradling GN, Smith H, Ham SE (1982) The behaviour of uranium-233 oxide and uranyl-233 nitrate in rats. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 41:421-433.
36. Dounce AL, Flagg JF (1949) The chemistry of uranium compounds. En: Voegtlin, H. Pharmacology and toxicology of uranium compounds New York. pp. 82-84.
37. Stevens W, Bruenger FW, Atherton DR, Smith JM, Taylor GN (1980) The distribution and retention of hexavalent uranium-233 in the Beagle. *Radiat Res* 83:109-126.
38. Sun H, Li H, Sadler PJ (1999) Transferrin as a metal ion mediator. *Chem Rev* 99:2817-2842.
39. Taylor DM, Taylor SK (1997) Environmental uranium and human health. *Rev Environ Health* 12:147-157.
40. Kathren RL (1997) Uranium in the tissues of two whole body donations to the USTUR. United States Transuranium and Uranium Registries. Washington State University, Richland, WA. Annual report October 1, 1995-September 30, 1996. USTUR-0072-97.
41. International Commission for Radiation Protection. ICRP (1996) Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 4, Inhalation dose coefficients. Oxford ICRP Publication 71.
42. Morrow PE, Gibb FR, Beiter HD (1972) Inhalation studies of uranium trioxide. *Health Phys* 23:273-280.
43. Leach LJ, Gelein RM, Panner BJ (1984) The acute toxicity of the hydrolysis products of uranium hexafluoride (UF₆) when inhaled by the rat and guinea pig. ISS K/SUB-81-9039-3. NTIS DE84011539.
44. Roberts E (1949) Uranyl nitrate. En: Voegtlin C, Hodge HG Pharmacology and toxicology of uranium compounds McGraw-Hill New York. pp. 561-585.
45. Ballou JE, Gies RA, Case AC, Haggard DL, Buschbom RL, Ryan JL (1986) Deposition and early disposition of inhaled ²³³UO₂(NO₃)₂ and ²³²UO₂(NO₃)₂ in the rat. *Health Phys* 51:755-771.
46. Downs WL, Wilson HB, Sylvester GE, Leach LJ, Maynard EA (1967) Excretion of uranium by rats following inhalation of uranium dioxide. *Health Phys* 13:445-453.
47. Morrow PE, Leach LJ, Smith, FA, (1982) Metabolic fate and evaluation of injury in rats and dogs following exposure to the

- hydrolysis products of uranium hexafluoride. Implications for a bioassay program related to potential releases of uranium hexafluoride. Issue 11. NTIS/NUREG/CR-2268.
48. Diamond G (1988) Biological monitoring of urine for exposure to toxic metals. En: Clarkson TW, Nordberg GF, y cols Biological monitoring of toxic metals Plenum Press New York. pp. 515-529.
 49. Leggett RW (1989) The behavior and chemical toxicity of U in the kidney: a reassessment. *Health Phys* 57:365-383.
 50. Muller D, Houpert P, Cambar J, Henge-Napoli MH (2006) Role of the sodium-dependent phosphate co-transporters and of the phosphate complexes of uranyl in the cytotoxicity of uranium in LLC-PK1 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 214:166-177.
 51. Hori R, Takano M, Okano T, Inui K (1985) Transport of p-aminohippurate, tetraethylammonium and D-glucose in renal brush border membranes from rats with acute renal failure. *J Pharmacol Exp Ther* 233:776-781.
 52. Nechay BR, Thompson JD, Saunders JP (1980) Inhibition by uranyl nitrate of adenosine triphosphatases derived from animal and human tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 53:410-419.
 53. L'Azou B, Henge-Napoli MH, Minaro L, Mirto H, Barrouillet MP, Cambar J (2002) Effects of cadmium and uranium on some in vitro renal targets. *Cell Biol Toxicol* 18:329-340.
 54. Mirto H, Henge-Napoli MH, Gibert R, Ansoborlo E, Fournier M, Cambar J (1999) Intracellular behaviour of uranium(VI) on renal epithelial cell in culture (LLC-PK1): influence of uranium speciation. *Toxicol Lett* 104:249-256.
 55. Goldman M, Yaari A, Doshnitski Z, Cohen-Luria R, Moran A (2006) Nephrotoxicity of uranyl acetate: effect on rat kidney brush border membrane vesicles. *Arch Toxicol* 80:387-393.
 56. Brady HR, Kone BC, Brenner RM, Gullans SR (1989) Early effects of uranyl nitrate on respiration and K⁺ transport in rabbit proximal tubule. *Kidney Int* 36:27-34.
 57. Thiebault C, Carriere M, Milgram S, Simon A, Avoscan L, Gouget B (2007) Uranium induces apoptosis and is genotoxic to normal rat kidney (NRK-52E) proximal cells. *Toxicol Sci* 98:479-487.
 58. Linares V, Belles M, Albina ML, Sirvent JJ, Sanchez DJ, Domingo J.L. (2006) Assessment of the pro-oxidant activity of uranium in kidney and testis of rats. *Toxicol Lett* 167:152-161.
 59. Priyamvada S, Khan SA, Khan MW, Khan S, Farooq N, Khan F, y Yusufi AN (2009) Studies on the protective effect of dietary fish oil on uranyl-nitrate-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*.
 60. Kovacic P, Jacintho JD (2001) Reproductive toxins: pervasive theme of oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem* 8:863-892.
 61. Stohs SJ, Bagchi D (1995) Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med* 18:321-336.
 62. Taulan M, Paquet F, Maubert C, Delissen O, Demaille J, Romey MC (2004) Renal toxicogenomic response to chronic uranyl nitrate insult in mice. *Environ Health Perspect* 112:1628-1635.
 63. Kurttio P, Auvinen A, Salonen L, Saha H, Pekkanen J, Makelainen I, Vaisanen, SB, Penttila IM, Komulainen H (2002) Renal effects of uranium in drinking water. *Environ Health Perspect* 110:337-342.
 64. Sanchez DJ, Belles M, Albina ML, Sirvent JJ, Domingo JL (2001) Nephrotoxicity of simultaneous exposure to mercury and uranium in comparison to individual effects of these metals in rats. *Biol Trace Elem Res* 84:139-154.
 65. Brady HR, Kone CB, Brenner RM, Haggard DL, Buschbom RL, Ryan JL (1989) Early effects of uranyl nitrate on respiration and K transport in rabbit proximal tubule. *Kidney International* 36:27-34.
 66. Belles M, Linares V, Luisa Albina M, Sirvent J, Sanchez DJ, Domingo JL (2007) Melatonin reduces uranium-induced nephrotoxicity in rats. *J Pineal Res* 43:87-95.
 67. Kurttio P, Harmoinen A, Saha H, Salonen L, Karpas Z, Komulainen H, Auvinen A (2006) Kidney toxicity of ingested uranium from drinking water. *Am J Kidney Dis* 47:972-982.
 68. Kathren RL y Burklin RK (2008) Acute chemical toxicity of uranium. *Health Phys* 94:170-179.
 69. Orcutt J (1949) The toxicology of compounds of uranium following application to the skin. En: Voegtlin C, Hodge HC *Pharmacology and toxicology of uranium compounds* McGraw Hill New York. pp. 377-414.
 70. Tannenbaum A, Silverstone H, Koziol J (1951) The distribution and excretion of uranium in mice, rats and dogs. En: Tannenbaum A *Toxicology of uranium compounds* McGraw-Hill New York. pp. 128-181.
 71. Dygert H (1949) Concepts in inhalation toxicology. En: Voegtlin C Hodge HC *Pharmacology and toxicology of uranium compounds* McGraw-Hill New York. pp. 603-700.
 72. Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM, Valli VE, Willes RJ, Moss MA (1998) Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol Sci* 41:117-128.
 73. Hodge HC, Stannard JN, Hursh JB (1973) Uranium, plutonium, transplutonic elements. En: Hodge HC, Stannard JN y Hursh JB *Handbook of experimental pharmacology* Springer-Verlag New-York. pp. 165-195.
 74. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW (2004) Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 27 Suppl 1:79-83.
 75. Shyh TP, Beyer MM, Friedman EA (1984) Induced hyperglycemia protects against mercury nephrotoxicity in the rat. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30:260-263.
 76. Jin T, Nordberg G, Sehlin J, Vesterberg O (1996) Protection against cadmium-metallothionein nephrotoxicity in streptozotocin-induced diabetic rats: role of increased metallothionein synthesis induced by streptozotocin. *Toxicology* 106:55-63.
 77. Jin T, Nordberg GF, Sehlin J, Leffler P, Wu J (1994) The susceptibility of spontaneously diabetic mice to cadmium-metallothionein nephrotoxicity. *Toxicology* 89:81-90.
 78. Jin T, Nordberg G, Sehlin J, Wallin H, Sandberg S (1999) The susceptibility to nephrotoxicity of streptozotocin-induced diabetic rats subchronically exposed to cadmium chloride in drinking water. *Toxicology* 142:69-75.
 79. Bond CH (1898) Remarks upon the value of uranium nitrate in the control of glycosuria. *The Practitioner* 8:257-264.

80. Bradbury J (1896) Case of diabetes mellitus treated by uranium nitrate. *Brit Med J* 2:847.
81. Duncan E (1897) The treatment of diabetes mellitus by nitrate of uranium. *Brit Med J* 2:1044-1047.
82. Wilcox RW (1917) The therapeutics of uranium nitrate. *Med Rec (NY)* 92:361-364.
83. Vesterbacka P, Makelainen I, Arvela H (2005) Natural radioactivity in drinking water in private wells in Finland. *Radiat Prot Dosimetry* 113:223-232.
84. Frengstad B, Skrede AK, Banks D, Krog JR, Siewers U (2000) The chemistry of Norwegian groundwaters: III. The distribution of trace elements in 476 crystalline bedrock groundwaters, as analysed by ICP-MS techniques. *Sci Total Environ* 246:21-40.
85. Selden AI, Lundholm C, Edlund B, Hogdahl C, Ek BM, Bergstrom BE, Ohlson CG (2009) Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells. *Environ Res* 109:486-494.
86. Mao Y, Desmeules M, Schaubel D, Berube D, Dyck R, Brule D, Thomas B (1995) Inorganic components of drinking water and microalbuminuria. *Environ Res* 71:135-140.
87. Zamora ML, Tracy BL, Zielinski JM, Meyerhof DP, Moss MA (1998) Chronic ingestion of uranium in drinking water: a study of kidney bioeffects in humans. *Toxicol Sci* 43:68-77.
88. Hakonson-Hayes AC, Fresquez PR, Whicker FW (2002) Assessing potential risks from exposure to natural uranium in well water. *J Environ Radioact* 59:29-40.
89. Magdo HS, Forman J, Graber N, Newman B, Klein K, Satlin L, Amler RW, Winston JA y Landrigan PJ (2007) Grand rounds: nephrotoxicity in a young child exposed to uranium from contaminated well water. *Environ Health Perspect* 115:1237-1241.
90. Orloff KG, Mistry K, Charp P, Metcalf S, Marino R, Shelly T, Melaro E, Donohoe AM, Jones RL (2004) Human exposure to uranium in groundwater. *Environ Res* 94:319-326.
91. McDiarmid MA, Squibb K, Engelhardt S, Oliver M, Gucer P, Wilson PD, Kane R, Kabat M, Kaup B, Anderson L, Hoover D, Brown L, Jacobson-Kram D (2001) Surveillance of depleted uranium exposed Gulf War veterans: health effects observed in an enlarged "friendly fire" cohort. *J Occup Environ Med* 43:991-1000.
92. Wyatt SA, Reitz LV, Croley TR, Hawkins D, Barrett E, McKeown A, Powell N, West A, Hamner T, Royster MO (2008) Biological monitoring of uranium exposure in south central Virginia. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 18:59-75.
93. Thun MJ, Baker DB, Steenland K, Smith AB, Halperin W y Berl T (1985) Renal toxicity in uranium mill workers. *Scand J Work Environ Health* 11:83-90.
94. Haley RW (1999) Chronic multisystem illness among Gulf War veterans. *Jama* 282:327-329.
95. Squibb KS, Leggett RW, McDiarmid MA (2005) Prediction of renal concentrations of depleted uranium and radiation dose in Gulf War veterans with embedded shrapnel. *Health Phys* 89:267-273.
96. Niwa T, Katsuzaki T, Yazawa T, Tatemichi N, Emoto Y, Miyazaki T, Maeda K (1993) Urinary trehalase activity in chronic glomerulonephritis. *Nephron* 63:423-428.
97. McDiarmid MA, Squibb K, Engelhardt SM (2004) Biologic monitoring for urinary uranium in gulf war I veterans. *Health Phys* 87:51-56.
98. McDiarmid MA, Engelhardt SM, Oliver M, Gucer P, Wilson PD, Kane R, Kabat M, Kaup B, Anderson L, Hoover D, Brown L, Albertini RJ, Gudi R, Jacobson-Kram D, Thorne CD, Squibb KS (2006) Biological monitoring and surveillance results of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium. *Int Arch Occup Environ Health* 79:11-21.
99. Squibb KS, McDiarmid MA (2006) Depleted uranium exposure and health effects in Gulf War veterans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361:639-648.
100. Eisenbud M, Quigley JA (1955) Industrial hygiene of uranium processing. *AMA Archives of Industrial Health* 14:12-22.
101. Russell JJ, Kathren RL, Dietert SE (1996) A histological kidney study of uranium and non-uranium workers. *Health Phys* 70:466-472.
102. Berradi H, Bertho JM, Dudoignon N, Mazur A, Grandcolas L, Baudelin C, Grison S, Voisin P, Gourmelon P, Dublineau I (2008) Renal anemia induced by chronic ingestion of depleted uranium in rats. *Toxicol Sci* 103:397-408.
103. Shawky S, Amer HA, Hussein MI, el-Mahdy Z, Mustafa M (2002) Uranium bioassay and radioactive dust measurements at some uranium processing sites in Egypt--health effects. *J Environ Monit* 4:588-591.
104. Pinney SM, Freyberg RW, Levine GE, Brannen DE, Mark LS, Nasuta JM, Tebbe CD, Buckholz JM, Wones R (2003) Health effects in community residents near a uranium plant at Fernald, Ohio, USA. *Int J Occup Med Environ Health* 16:139-153.
105. Ershow AB, Cantor KP (1989) Total Water and Tapwater Intake in the United States: Population-based Estimates of Quantities and Sources.
106. Martinez AB, Mandalunis PM, Bozal CB, Cabrini RL, Ubios AM (2003) Renal function in mice poisoned with oral uranium and treated with ethane-1-hydroxy-1,1-bisphosphonate (EHBP). *Health Phys* 85:343-347.
107. Gilman AP, Moss MA, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn, JM, Long G, Valli VE (1998) Uranyl nitrate: 91-day exposure and recovery studies in the male New Zealand white rabbit. *Toxicol Sci* 41:138-151.
108. Martinez AB, Cabrini RL, Ubios AM (2000) Orally administered ethane-1-hydroxy-1,1-biphosphonate reduces the lethal effect of oral uranium poisoning. *Health Phys* 78:668-671.
109. Ortega A, Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Paternain JL (1989) Evaluation of the oral toxicity of uranium in a 4-week drinking-water study in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 42:935-941.
110. Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM, Valli VE, Moss MA (1998) Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicol Sci* 41:129-137.
111. Tissandie E, Gueguen Y, Lobaccaro JM, Grandcolas L, Aigueperse J, Gourmelon P, Souidi M (2008) Enriched uranium affects the expression of vitamin D receptor and retinoid X

- receptor in rat kidney. *J Steroid Biochem Mol Biol* 110:263-8.
112. Pozzani UC (1949) Toxicity Following Inhalation. En: Voegtlin C y Hodge HC *Pharmacology and toxicology of uranium compounds*. New York McGraw-Hill New York. pp. 622-635.
113. Rothermel, J. (1949) Uranium tetrachloride. En: Voegtlin C y Hodge HC *Pharmacology and toxicology of uranium compounds* McGraw-Hill Book Company New York, NY. pp. 588-602.
114. Rothstein A (1949) Toxicity Following Inhalation: Uranium Trioxide. En: Voegtlin C y Hodge HC. *Pharmacology and toxicology of uranium compounds* McGraw-Hill New York. pp. 635-648.
115. Spiegel C (1949) Uranium Hexafluoride. En: Voegtlin C y Hodge HC *Pharmacology and toxicology of uranium compounds* McGraw-Hill New York. pp. 532-547.