

Beata Łacka-Gaździk¹, Zygmunt Klosa², Tadeusz S. Gaździk¹,
Józef Wawrzyczek²

¹ Katedra i Oddział Kliniczny Ortopedii Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice

² Narodowy Fundusz Zdrowia, Oddział Katowice

Wpływ wybranych pierwiastków metalicznych w środowisku na występowanie osteoporozy w Województwie Śląskim

*The impact of selected metallic elements
in the environment on the occurrence of osteoporosis
in the voivodeship of Silesia*

Słowa kluczowe: osteoporoza, ołów, kadm, miedź, cynk

Key words: osteoporosis, lead, cadmium, copper, zinc

SUMMARY

Background. The existence of toxic metallic elements in the environment is one of the most important factors influencing the metabolism of calcium. The aim of our study was to compare the incidence of osteoporosis in Upper Silesia to the level of environmental pollution with lead, cadmium, zinc, and copper.

Material and methods. An epidemiological data base gathered by the Silesian Branch of the National Health Fund was used to gather data concerning the incidence and treatment of osteoporosis in Silesia, with and without pathological fractures.

Results. The results of our analysis suggest that the frequency of osteoporosis, with or without pathological fractures both, correlates with increased concentrations of lead, cadmium, copper and zinc in the environment. This relation can be noticed especially in the Upper Silesian Industrial District.

Conclusions. In regions with increased risk due to the occurrence of significant amounts of heavy, osteotropic elements, programs should be implemented to intensify screening for osteoporosis.

STRESZCZENIE

Wstęp. Jednym z najistotniejszych problemów zaburzających metabolizm wapnia jest obecność w środowisku dwuwartościowych pierwiastków metalicznych. Celem pracy było porównanie występowania osteoporozy ze skażeniem środowiska ołowiem, kadmem, miedzią i cynkiem.

Materiał i metody. Analizie poddano dane epidemiologiczne uzyskane w Śląskim Oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W tym celu wykorzystano bazy danych w zakresie występowania i leczenia osteoporozy w województwie śląskim.

Wyniki. Wyniki pracy sugerują, że częstość występowania osteoporozy zarówno ze złamaniem patologicznym, jak i bez złamania, związana jest ze wzmożoną koncentracją ołowiu, kadmu, miedzi i cynku w środowisku. Zmiany te dotyczą głównie powiatów Górnośląskiego Okręgu Przemysłowego.

Wnioski. W regionach, w których stwierdza się zwiększone ryzyko występowania znaczących ilości dwuwartościowych pierwiastków metalicznych, należy zintensyfikować badania przesiewowe w kierunku wykrywania osteoporozy.

Tkanka kostna spełnia w ustroju, obok funkcji mechanicznej i podporowej, niezwykle istotną rolę metaboliczną. Ze względu na dużą zawartość substancji mineralnych służy jako rezerwuár łatwo wymienialnych jonów wapnia, a ponadto fosforu, magnezu, potasu oraz dwuwęglanów. Znajduje się ona w stanie ciągłej przebudowy, polegającej na współwystępowaniu procesów jej niszczenia oraz tworzenia. Ich zaburzenie prowadzi nieuchronnie do powstania osteoporozy lub osteomalacji.

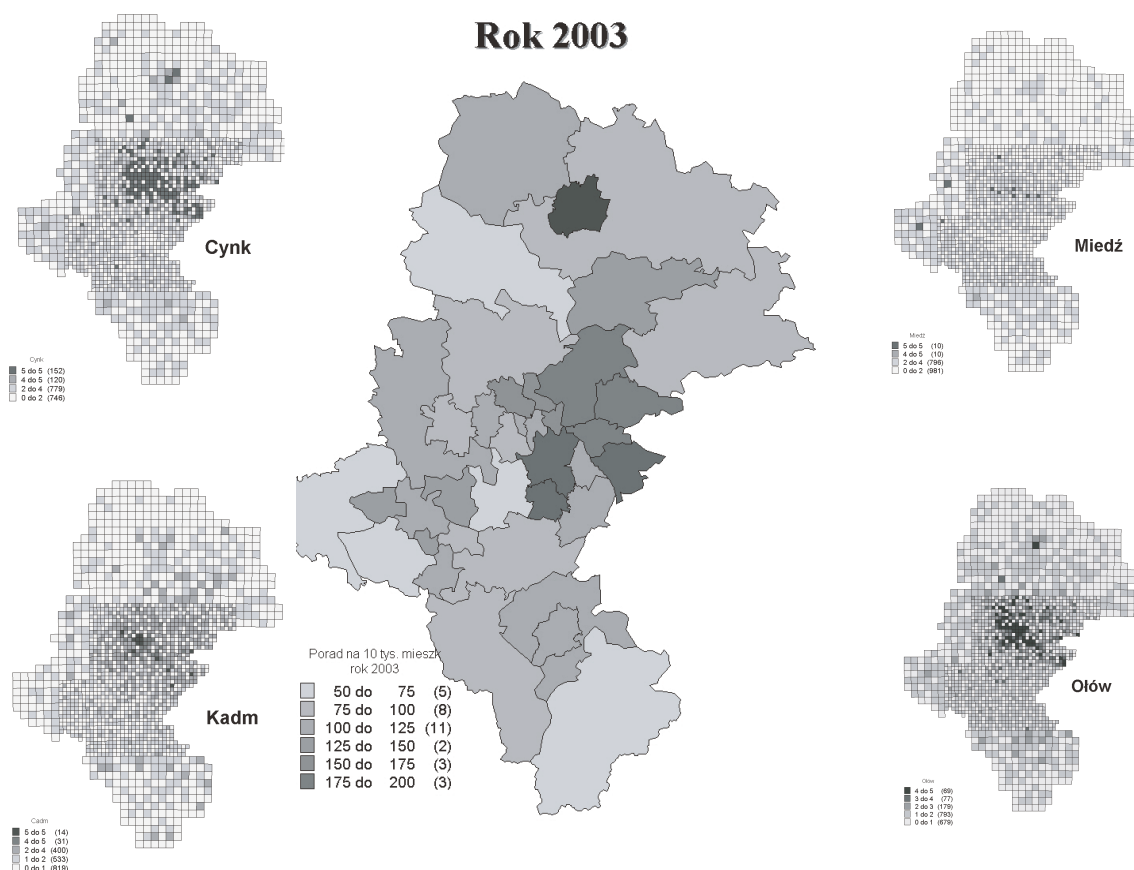
Zagrożeniem prawidłowości przemian w tkance kostnej jest obecność w środowisku współczesnego człowieka wielu substancji toksycznych, które w warunkach długotrwałej ekspozycji prowadzą do schorzeń kości. Patogeny środowiskowe wywierają bezpośredni destrukcyjny wpływ zarówno na procesy przebudowy tkanki kostnej, jak i na mechanizmy regulujące tempo przemian układu szkieletowego [1]. Zaburzenia wynikające z istnienia szkodliwych interakcji metali i tkanki kostnej skutkują obniżeniem jej jakości. Klinicznym odzwierciedleniem tego faktu

jest zwiększona podatność na złamania oraz osteodystrofia i zwyrodnienia kostne [1,2,3].

Celem pracy było porównanie występowania osteoporozy ze skażeniem środowiska wybranymi pierwiastkami metali ciężkich: ołowiu, kadmu, miedzi i cynku.

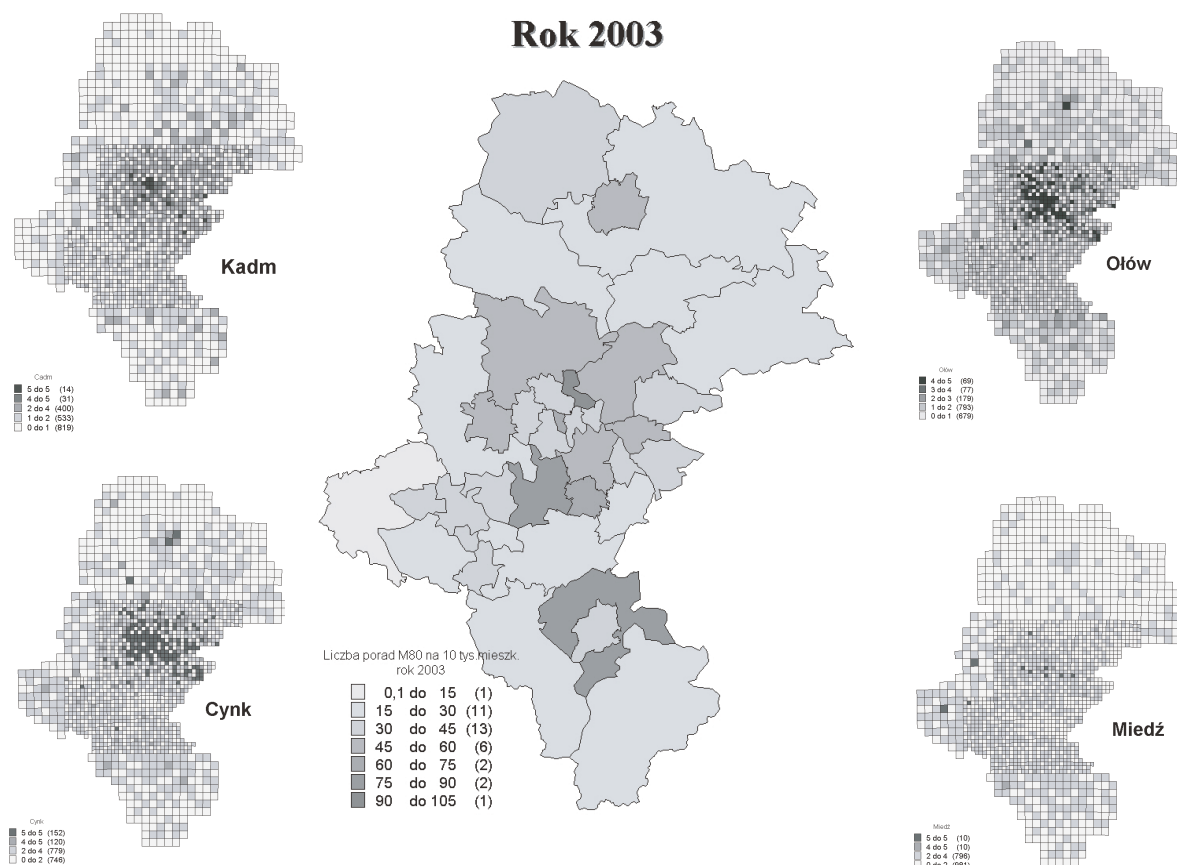
MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano dane epidemiologiczne uzyskane w Śląskim Oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W tym celu wykorzystano bazy danych w zakresie występowania i leczenia osteoporozy w województwie śląskim. Wszystkie dane NFZ uzyskiwał na podstawie informacji przekazywanych przez poradnie i szpitale w czasie realizacji kontraktów medycznych. Posługiwano się ogólnie przyjętymi kodami RUM-Szpital. Zawartość metali w glebie określono na podstawie badań wykonanych w Państwowym Instytucie Geologicznym w Warszawie. Próbkę pobierano w siatce 2x2 km czyli 1 próbkę na 4 km². Po-



Ryc. 1. Częstość występowania osteoporozy bez złamania patologicznego wśród mieszkańców Śląska na tle koncentracji metali ciężkich w mg/kg próbki pobranej z gleby

Fig. 1. Frequency of occurrence of osteoporosis without pathological fracture among inhabitants of Silesia, mapped against the concentration of heavy metals (mg/kg in a soil sample)



Ryc. 2. Częstość występowania osteoporozy ze złamaniem patologicznym wśród mieszkańców Śląska na tle koncentracji metali ciężkich w mg/kg próbki pobranej z gleby

Fig. 2. Frequency of occurrence of osteoporosis with pathological fracture among inhabitants of Silesia, mapped against the concentration of heavy metals (mg/kg in a soil sample)

dane wartości określono w mg/kg, wzorując się na opracowaniu wykonanym w Canadian Environmental Quality Guidelines – Canadian Council of Ministers of the Environment (1999).

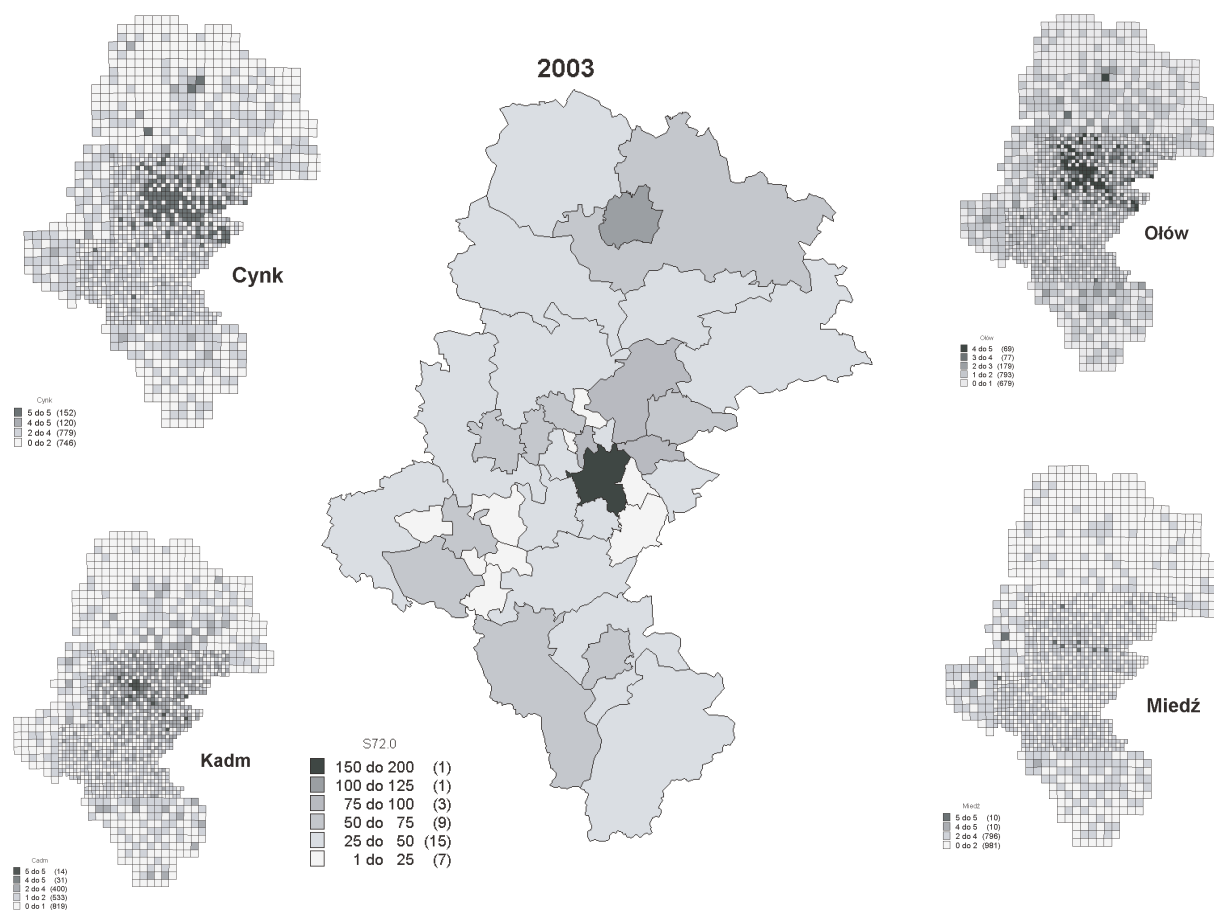
WYNIKI

Wyniki przedstawione na kolejnych mapkach wskazują, iż częstość występowania osteoporozy (Ryc. 1), podobnie jak osteoporozy ze złamaniem patologicznym (Ryc. 2), związana jest ze wzmożoną koncentracją ołowiu, kadmu, miedzi i cynku w środowisku. Zmiany te dotyczą głównie powiatów Górnośląskiego Okręgu Przemysłowego. Związek taki, lecz mniejszy, występuje także w przypadku złamań szyjki kości udowej. W tym ostatnim przypadku obserwowano częste pojawianie się złamań w powiatach rolniczych: zawierciański, częstochowski, cieszyński (Ryc. 3). Wyjaśnienie tego zjawiska wymaga dalszych badań.

DYSKUSJA

Osteoporoza jest postępującą uogólnioną chorobą cechującą się niską gęstością tkanki kostnej i zmianami zwyrodnieniowymi w obrębie jej mikroarchitektury, prowadzącymi do zmniejszenia jej oporności na działanie czynników zewnętrznych i wzmożonym ryzykiem powstawania złamań. Do niedawna osteoporoza uważana była za przejaw fizjologicznego procesu starzenia się organizmu. W ostatnich latach nasze spojrzenie na ten temat uległo zasadniczej zmianie. Spowodowane to zostało zarówno podjętymi badaniami pozwalającymi na poznanie etiopatogenezy choroby, jak i coraz nowocześniejszymi metodami leczenia [4].

Największe ryzyko wystąpienia osteoporozy dotyczy kobiet rasy białej po menopauzie, toteż badania poświęcone problemom jej rozpoznawania, zapobiegania i leczenia dotyczą głównie tej populacji. Dane epidemiologiczne wykazują, że co najmniej u co trzeciej kobiety, która ukończyła 50 rok życia dojdzie



Ryc. 3. Częstość występowania złamania szyjki kości udowej wśród mieszkańców Śląska na tle koncentracji metali ciężkich w mg/kg próbki pobranej z gleby

Fig. 3. Frequency of occurrence of fractures of the femoral cervix among inhabitants of Silesia, mapped against the concentration of heavy metals (mg/kg in a soil sample)

w ciągu dalszego życia do złamania kręgu, a u co szóstej – do złamania w obrębie stawu biodrowego. W tej ostatniej grupie, złamanie wskutek rozwoju różnych powikłań może stać się przyczyną zgonu u 10-20% kobiet [5].

Niestety nadal posiadamy bardzo mało informacji pozwalających na określenie, z jakim problemem się mierzymy, bowiem nie dysponujemy odpowiednią liczbą danych epidemiologicznych. Rozpowszechnienie osteoporozy, tzn. liczba osób w określonej grupie, u których masa kości mieści się ponad 2,5 SD poniżej średniej szczytowej masy kostnej u osób dorosłych w USA ocenia się na 30% wszystkich kobiet rasy białej po menopauzie. Szacuje się, że 16,5% przypadków takiej osteoporozy dotyczy kręgosłupa lędźwiowego, 16,2% bliższej nasady kości udowej i 17,4% środkowej części kości promieniowej. Według innych danych, jedna z 5-7 kobiet rasy białej w wieku ponad 50 lat ma osteoporozę końca bliższego kości udowej [4,6,7].

Jednym z najistotniejszych czynników ryzyka osteoporozy jest występowanie w środowisku jonów dwuwartościowych metali: ołowiu, kadmu, miedzi i cynku. W naszych badaniach stwierdziliśmy częstsze pojawianie się osteoporozy oraz złamań na jej podłożu w regionach o wysokim stężeniu metali ciężkich.

Istnieje ścisła zależność pomiędzy biochemią układu szkieletowego a jego budową, co wynika z jednoczesnego przekładania się intensywności i typu przemian enzymatycznych na ostateczny kształt nowo powstałej kości. Modulatorem tych procesów są zewnętrzne czynniki środowiskowe oraz bodźce mechaniczne. Wśród tych pierwszych, niepoślednią rolę odgrywają pierwiastki metaliczne, które ulegają inkorporacji do kryształów hydroksyapatytu oraz aktywnych centrów enzymów [8,9]. Ze względu na stosunkowo wolne tempo przemian oraz długi czas odnowy tkanki kostnej, stanowi ona doskonałe odzwierciedlenie zjawiska kumulacji metali w organizmie w warunkach narażenia zawodowego lub środowiskowego [2].

Ołów (Pb) należy do najbardziej rozpowszechnionych metali ciężkich, a szkielet człowieka jest narządem ostatecznie go kumulującym [10]. Współcześnie, dominującą rolę odgrywa ekspozycja zawodowa i środowiskowa. Za najbardziej narażonych zawodowo uważa się hutników metali nieżelaznych oraz pracowników zatrudnionych w czasie wytwarzania akumulatorów, kabli, drutów, łożysk, czcionek drukarskich, barwników, insektycydów, ceramiki kolorowej, w przemyśle zbrojeniowym [10]. W narażeniu środowiskowym największe znaczenie ma ołów atmosferyczny, powstający w procesach spalania paliw płynnych oraz zawarty w produktach spożywczych [10]. Istotne znaczenie ma również narażenie dzieci w czasie ciąży i laktacji na ołów zawarty w krwi matki [11]. Tkanka kostna zawiera aż 90-97% całkowitej puli Pb zdeponowanej w organizmie [12]. Ze względu na stosunkowo wolne, w porównaniu z pozostałymi, tempo przemian metabolicznych, okres pozostawania ołowiu w kości jest długi i wynosi w zależności od metody oznaczania od 4250 dni do 27 lat [1,13].

Ołów osiagający wraz z krwią tkankę kostną, osadza się w strefach kalcyfikacji, włączając w to m.in. strukturę hydroksyapatytów [13]. Obecność ołowiu w kościach należy postrzegać wyłącznie w aspekcie jego toksycznego oddziaływania, bowiem dotychczas brak jest potwierdzenia jakiegokolwiek pozytywnej roli tego metalu w metabolizmie tej tkanki. W mechanizmie bezpośredniego wpływu tego pierwiastka na kość, ważną funkcję spełniają osteoblasty i chondrocyty, które są dla niego komórkami efektorowymi [14,15,16]. W osteoblastach ołów hamuje syntezę osteokalcyny – białka niezbędnego dla prawidłowego przebiegu procesu mineralizacji [14]. Jako czynnik toksyczny, ołów powoduje zaburzenie miejscowych czynników wzrostu, np. insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I), hormonu wzrostu i estrogenów [17,18]. W komórkach kości pierwiastek ten dezorganizuje procesy zależne od jonów wapnia i zachodzące przy udziale cAMP [15,18]. Prowadzi to, z jednej strony, do hamowania wzrostu kości na długość w okresie jej fizjologicznego rozwoju, z drugiej, do opóźnienia gojenia się złamań [2,16,19]. Jednocześnie ołów w znacznym stopniu akumuluje się w osteoblastach. Przypuszczalnie w okresie aktywacji komórek kościogubnych przez jony ołowiu odgrywają rolę związki z grupy prostaglandyn, które należą do cytokin stymulujących procesy resorpcyjne w kości. Istotą pośredniego wpływu ołowiu na tkankę kostną jest jego ingerencja w przemiany witaminy D3 w nerkach. Hamuje on w nich procesy hydroksylacji aktywnych jej metabolitów, co potwierdzono w badaniach *in vivo* [18,20]. Odwapnienie tkanki kostnej w warunkach przewlekłej ekspozycji na ołów

znajduje swój wyraz w badaniach gęstości mineralnej (BMD) przeprowadzonych metodą DEXA [21, 22]. Zmniejszenie gęstości mineralnej kości, spowodowane oddziaływaniem ołowiu, znajduje odzwierciedlenie w niskiej jakości tkanki kostnej, czego manifestacją jest większa podatność na złamania i częstsze zaburzenia zrostu. U kobiet w okresie pomenopauzalnym występuje istotna korelacja pomiędzy spadkiem wskaźnika BMD a stężeniem ołowiu we krwi. Wyrazem powyższego związku jest odwapnienie kośćca i liczniejsze złamania osteoporotyczne [22]. W naszych badaniach okazało się, iż częstość złamań osteoporotycznych była największa na terenach skażonych ołowiem w miastach Górnośląskiego Okręgu Przemysłowego.

Przemiany kadmu (Cd) posiadają dla tkanki kostnej prawie wyłącznie wymiar toksyczny, a w piśmiennictwie istnieją jedynie nieliczne prace, świadczące o pozytywnym wpływie tego metalu na wzrost organizmu. Osoby narażone na kadm ze środowiska, pozostają pod jego wpływem przez długi czas, bowiem czas połowicznego rozpadu tego pierwiastka wynosi około 10-30 lat [1,23]. Najwyższe stężenia tego metalu w tkance kostnej stwierdzono u narażonych zawodowo pracowników fabryk akumulatorów, hut metali kolorowych oraz przemysłu elektrotechnicznego i petrochemicznego [3,24]. Entero-osteonefropatię wywołaną nadmiernym spożyciem kadmu opisano w drugiej połowie lat czterdziestych w Japonii pod nazwą itai-itai-byo (ouch-ouch disease) [2,24]. Szczególnie narażone na zachorowanie są kobiety w okresie pomenopauzalnym, zwłaszcza wieloródki oraz osoby z niedoborami pokarmowymi w zakresie białek i lipidów oraz niskim poborze witaminy D i wapnia w diecie [3]. Choroba ta charakteryzuje się objawami szkieletowymi i pozaszkieletowymi. Wśród tych pierwszych dominują wielokrotne złamania patologiczne oraz narastające zniekształcenia kostne z pogłębieniem kifozy piersiowej.

Mechanizmy oddziaływania kadmu na tkankę kostną można podzielić na pośrednie i bezpośrednie. W bezpośrednim mechanizmie zwracają uwagę: zaburzenia metabolizmu kostnego kolagenu, bezpośrednia resorpcja kości przez pobudzenia produkcji prostaglandyn, osłabienie kościotworzenia poprzez hamowanie aktywności fosfatazy alkalicznej w kości, ingerencja w penetrację jonów do komórek kości [3,25]. Szczególne powinowactwo do kadmu posiadają komórki charakteryzujące się znacznym metabolizmem i aktywnością mitotyczną [3]. Zaburzenia metaboliczne tkanki kostnej w chorobie itai-itai są połączeniem osteoporozy z osteomalacją, przy czym wyraźna jest przewaga tego drugiego schorzenia [2, 3,25]. Chorzy uskarżają się na bóle pleców i bioder

z towarzyszącymi zaburzeniami chodu („kaczy chód”) [2,3]. W radiogramach oprócz zmian charakterystycznych dla osteoporozy obserwowano typowe objawy dla osteomalacji np. strefy Loosera-Milkmanna. W grupie objawów pozaszkieletowych dominuje niewydolność nerek wynikająca z uszkodzenia kłębuszków i proksymalnych cewek [25]. W moczu pojawiają się, charakterystyczne dla tego typu dysfunkcji, białka o niskim ciężarze cząsteczkowym, jak: beta2-mikroglobuliny, lizozym, N-acetylo-beta-D-glukozaamida, białko wiążące retinol, rybonukleaza i alfa1-mikroglobulina [24,25]. Proteinuria indukowana kadmem ma w chorobie itai-itai charakter nieodwracalny, a dalsza ekspozycja na ten pierwiastek prowadzi do glikozurii, aminoaciurii, hiperfosfaturii, hiperkalciurii, poliurii i zmniejszenia zdolności do buforowania kwasów. Hiperkalciuria prowadzi czasem do powstawania kamieni nerkowych [24,25].

W ostatnich latach podkreśla się fakt, iż przewlekła ekspozycja na niskie dawki kadmu prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia złamań [25,26]. Względne ryzyko złamań kości przedramienia na terenach zanieczyszczonych kadmem było 2,76 razy większe u mężczyzn i 4,30 razy większe u kobiet [25]. Odpowiada to uzyskanym przez nas wynikom badań, bowiem częstość złamań patologicznych na tle osteoporozy była większa w regionach naszego województwa o najwyższym stężeniu kadmu w glebie.

Podstawową funkcją miedzi (Cu) w tkance kostnej jest jej udział w procesach oksydoredukcyjnych [27]. Jako koenzym, metal ten odgrywa istotną rolę w metabolizmie kolagenu i elastyny oraz jest niezbędny dla prawidłowej aktywności enzymatycznej oksydazy lizylowej. Niedobór jonów miedzi prowadzi do zaburzeń sieciowania włókien kolagenu, przez co obniżona zostaje wytrzymałość kości [28]. Niedostateczna ilość miedzi w tkance kostnej może wynikać nie tylko z ograniczenia jej podaży w diecie, lecz także z interakcji z innymi pierwiastkami, które na drodze kompetycyjnej wypierają ją z centrum aktywnego enzymów. Antagonizm potwierdzono w stosunku do kadmu [29]. W tkance kostnej zdolności do syntezy tioneiny posiadają osteoblasty [30]. Metal ten związany z tioneiną to kompleks o znacznie ograniczonych właściwościach toksycznych w porównaniu do wolnego pierwiastka. W tkankach istnieje konkurencja pomiędzy metalami o miejsce aktywne tionein i wysokie dawki jednego z nich mogą powodować wypieranie innego. Z tego powodu eksperymentalne narażenie na miedź powoduje rozpad kompleksów kadmtioneina i może nasilać zmiany osteoporotyczne [31].

Podstawową rolę cynku (Zn) w organizmie jest jego koenzymatyczna funkcja w metabolizmie białek

i węglowodanów [10]. W tkance kostnej cynk wchodzi w skład fosfatazy alkalicznej, biorąc udział w mineralizacji osteoidu [31]. W badaniach *in vivo* i *in vitro* potwierdzono aktywację procesów kościotworzenia zachodzącą pod wpływem tego pierwiastka. Mechanizm tego zjawiska oparty jest o stymulację syntezy białek komórkowych osteoblastów. Oddziaływanie cynku na przemiany metaboliczne w tkance kostnej należy postrzegać także przez pryzmat jego interakcji z innymi metalami, głównie miedzią i kadmem [31]. Biochemiczny antagonizm Cd-Zn, podobnie jak Cu-Zn polega na wzajemnym podstawianiu tych metali w enzymach. Morfologicznym i czynnościowym zmianom w tkance kostnej zachodzącym pod wpływem kadmu, towarzyszy spadek stężenia w niej cynku [3]. *In vitro* Zn hamuje degradację kolagenu powodowaną kadmem oraz przeciwdziała inhibicyjnemu wpływowi kadmu na fosfatazę alkaliczną [32]. W przypadkach nadmiaru cynku może dochodzić do hipokalcemii, wzrostu resorpcji tkanki kostnej, ograniczenia napływu wapnia do macierzy, a tym samym hamowania tworzenia kryształów hydroksyapatytu oraz osteomalacji [31].

Nasze badania potwierdzają poczynione wcześniej spostrzeżenia, iż ryzyko złamań patologicznych na tle osteoporozy jest związane z zanieczyszczeniem środowiska naturalnego człowieka, zwłaszcza w zakresie pierwiastków dwuwartościowych: kadmu, ołowiu, miedzi i cynku. Wypierają one wapń z połączeń w tkance kostnej, przez co dochodzi do jej zrzesztotnienia.

WNIOSKI

1. Osteoporoza występuje częściej w okolicach o zwiększonym stężeniu ołowiu, kadmu, miedzi i cynku w środowisku
2. W rejonach o zwiększonym zagrożeniu z powodu występowania w nich znacznych ilości pierwiastków ciężkich o charakterze osteotropowym konieczne jest wzmoczenie upowszechniania programów zmierzających do intensyfikacji badań przesiewowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Berglund M., Akesson A., Bjellerup P., Vahter M.: Metal-bone interactions. *Toxicol. Lett.*, 2000; 112-113: 219-225.
2. Gaździk T.: Metale ciężkie w patologii tkanki kostnej. *Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol.*, 1985; 50: 117-120.
3. Gaździk T.: Morfologiczne i czynnościowe zmiany w tkance kostnej w przewlekłym zatruciu chlorkiem kadmu. Rozprawa habilitacyjna. *Ann. Acad. Med. Siles. Śl. AM.*, Katowice 1987.

4. Rosen C. J.: Osteoporoza. Zasady rozpoznawania i leczenia. Sprinter PWN, Warszawa 1998.
5. Matuszkiewicz-Rowińska J.: Aktualne poglądy na zapobieganie i leczenie osteoporozy. Standardy medyczne. 2002; 4: 3-17.
6. Kanis J. A., McCloskey E. V.: Epidemiology of vertebral osteoporosis. Bone, 1992; 13: S1-S10.
7. Lorenc R. S., Warnik-Szymankiewicz A.: Leczenie osteoporozy. Osteoforum, Warszawa 1999.
8. Ma Q. Y., Traina S. I., Logan T. J.: In situ lead immobilisation by apatite. Environ Sci. Technol., 1993; 27: 1803-1810.
9. Wakamura M., Kandori K., Ishikawa T.: Surface composition of calcium hydroxiapatite modified with metal ions. Colloids and Surfaces A. Physicochem. Eng. Aspects, 1998; 142: 107-116.
10. Kabata-Pendias A., Pendias H.: Biogeochemia pierwiastków śladowych. PWN, Warszawa, 1999.
11. Maldonado-Vega M., Cerbon-Solrzano I., Albores-Medina A., Hernandez-Luna C., Calderon-Salinas J. V.: Lead: Intestinal absorption and bone mineralisation during lactation. Hum. Exp. Toxicol., 1996; 15: 872-877.
12. Barry P. S. I.: A comparison of concentrations of lead in human tissues. Br. J. Ind. Med., 1975; 32: 19-139.
13. Kotulan I., Totusek I., Sefflova A., Polach I.: Lead in bone from South Moravian autopsies. Central European J. Publ. Health, 1994; 1: 42-46.
14. Long G. L., Rosen J. F., Pounds J. G.: Lead impairs the production of osteocalcium by rat osteosarcoma (ROS 17/2,8) cells. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1990; 106: 270-277.
15. Pounds J. G., Long G. J., Rosen J. F.: Cellular and molecular toxicity of lead in bone. Environ. Health Perspect., 1991; 91: 17-32.
16. Puzas J. E., Sickel M. J., Felter M. E.: Osteoblasts and chondrocytes are important target cells for the toxic effect of lead. Neurotoxicology, 1992; 13: 783-788.
17. Commoratto A. M., White L. M., Lau Y. S., Ware G. O., Berry W. D., Moriarty C. M.: Effect of exposure to low level lead on growth and growth hormone release in rats. Toxicology, 1993; 83: 101-114.
18. Goyer R. A., Epstein S., Bhattacharyya M., Korach K. S., Pounds J.: Environmental risk factors for osteoporosis. Environ. Health. Perspect., 1994; 102: 390-394.
19. Hammond P. B., Chernausk S. D., Sucoop P. A., Shukla R., Bornschein R. L.: Mechanism by which lead depress linear and ponderal growth in weaning rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1989; 99: 474-486.
20. Mahaffey K. R., Rosen J. F., Chesney R. W., Peeler J. T., Smith C. M., De Luca H. F.: Association between age, blood lead concentrations and serum 1,25-dihydroxycholecalciferol levels in children. Am. J. Clin. Nutr., 1982; 35: 1327-1331.
21. Gruber H. E., Gonick H. C., Khalik-Manesh F., Sanchez T. V., Motsinger S., Meyer M., Sharp C. F.: Osteopenia induced by long-term, low and high level exposure of the adult rat to lead. Miner. Electrolyte Metab., 1997; 23: 65-73.
22. Nash D., Silbergeld E.: Lead in bone: internal source and target organ? International Conference on Heavy Metals in the Environment, August 6-10, 2000, Ann Arbor, Michigan, 4.
23. Jarup L., Berglund M., Elinder C. G., Nordberg G., Vahter M.: Health effects of cadmium exposure- a review of the literature and risk estimate. Scand. J. Work. Environ Health, 1998; 24 (Suppl. 1), 1: 1-51.
24. Gaździk T., Grzybek H., Panz B.: Zmiany patologiczne w organizmie człowieka w czasie ostrego i przewlekłego zatrucia kadmem. Wiad. Lek., 1984; 37: 199-203.
25. Jarup L.: Cadmium overload and toxicity. Nephrol. Dial. Transplant., 2002; 17 (Suppl. 2): 5-39.
26. Alfén T., Elinder C. G., Carlsson M. D., Grubb A., Hellstrom L., Persson B., Petersson C., Spang G., Schutz A., Jarup L.: Low-level cadmium exposure and osteoporosis. J. Bone Miner. Res., 2000; 15: 1579-1586.
27. Gaździk T.: Tkanka łączna oporowa. (w) Komórki, tkanki, narządy – ich struktura i funkcja. (red. Kamiński M.), Śl. AM. Katowice 1996: 55-152.
28. Iguchi H., Sano S.: Effect of cadmium on the bone collagen metabolism of rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1982; 62: 126-136.
29. Goyer R. A.: Toxic and essential metal interactions. Annu. Rev. Nutr., 1997; 17: 37-50.
30. Miyahara T., Kozuka H., Niemoto S., Tsukamoto S.: Induction of Cd and Zn-thionein in a clonal osteogenic cell, MC3T3-E1. Nippon Koshu Eisei Zasshi, 1990; 37: 782-789.
31. Honda R., Tsuritani I., Ishizaki M., Hamada Y.: Zinc and copper levels in rias of cadmium-exposed persons with special reference to osteomalacia. Environ. Res., 1997; 75: 41-48.
32. Miyahara T., Oh-E Y., Takaine E., Kozuka H.: Interaction between cadmium and zinc, copper, or lead in relation to the collagen and mineral content of embryonic chick bone in tissue culture. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1983; 67: 41-48.

Adres do korespondencji / Address for correspondence
Prof. dr hab. Tadeusz S. Gaździk
Katedra i Oddział Kliniczny Ortopedii Śl. AM
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. Św. Barbary
41-200 Sosnowiec, Plac Medyków 1
E-mail: tgazdzik.ortopedia@wss5.pl

Otrzymano / Received 10.08.2005 r.
Zaakceptowano / Accepted 20.09.2005 r.