



## Ağır Metallerin Kemik Doku Üzerine Toksik Etkileri

### Toxic Effects of Heavy Metals on Bone Tissue

Ayla Akbal, Hatice Reşorlu, Yılmaz Savaş

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

### Özet

Ağır metaller doğada yaygın olarak bulunur. Çevresel ve mesleki nedenlerle ağır metallerle maruz kalındığı zaman çeşitli sistemlerde toksik etkiler ortaya çıkabilir. Ağır metallerle akut ve kronik maruziyette farklı klinik bulgular ortaya çıkar. Birçok ağır metalin primer doku organı kemiktir ve kronik maruziyette kemik dokuda toksik etkiler oluşturur. Bu makalede maruziyetine sık rastlanan ağır metallerin kemik üzerine toksik etkilerinin gözden geçirilmesi amaçlandı. (Türk Osteoporoz Dergisi 2015;21: 30-3)

**Anahtar kelimeler:** Ağır metal, kemik, toksisite

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Summary

Heavy metals are commonly found in nature. Environmental and occupational exposure to heavy metals may lead to toxic effects in various organ systems. Acute and chronic exposures to heavy metals cause various clinical signs. The target tissue of many heavy metals is bone and chronic exposure leads to toxic effects in bone tissue. In this article, it was aimed to review commonly encountered heavy metal exposures' toxic effects on bone tissue. (Turkish Journal of Osteoporosis 2015;21: 30-3)

**Key words:** Heavy metal, bone, toxicity

**Conflicts of Interest:** The authors reported no conflict of interest related to this article.

### Giriş

Ağır metal maruziyeti çevresel ve mesleki nedenlerle ortaya çıkabilir. Çevresel nedenlerle düşük dozda ve yavaş maruziyet gelişirken, mesleki nedenlere bağlı yüksek dozda maruziyet ortaya çıkabilir. Sanayileşmenin artmasıyla ağır metallerle hem mesleki maruziyet, hem de atıkların çevreye salınmasına bağlı olarak çevresel maruziyet de artış meydana gelmektedir. Ağır metaller vücuda alındıktan sonra akut ve kronik dönemde çeşitli sistemler üzerine toksik etkiler oluşturabilir. Bu metaller özellikle kronik dönemde kemik dokuda birikmesine rağmen, kemik toksisitesi hakkında bilgiler sınırlıdır. Biz bu makalede maruziyetine sık rastlanan ağır metallerin kemik üzerine toksisitelerini gözden geçirmeyi amaçladık.

### Kurşun

Kurşun organik ve inorganik formda bulunabilen bilinen en eski ve en önemli toksik metallerden birisidir. Kurşuna maruziyet çevresel ve endüstriyel yollarla gerçekleşebilir. Kurşun vücuda

gastrointestinal ve solunum sistemi yoluyla alınır. Organik bileşikler deriden de alınabilir. Kalsiyum ve kurşun aynı taşınma mekanizması için yarışır ve bu yüzden diyetdeki kalsiyum içeriğinin azlığı kurşun absorpsiyonunu arttıran önemli bir faktördür (1). Kurşun vücuda alındıktan sonra %99 oranında hemoglobine bağlanır ve başlıca yumuşak dokularda dağılır (2). Vücuttan atılım hızı çok yavaştır. Bu nedenle maruziyetin devamı halinde çeşitli dokularda depolanmaya başlar. Kemik doku, kurşunun vücuttaki primer depo organı olup uzun süreli kümülatif kurşun maruziyetini gösterir (3).

Kurşun zehirlenmesinde tanı maruziyet sonrasında kan kurşun düzeylerinin ölçülmesi ile konulur. Ciddi kurşun zehirlenmelerinde kan düzeyleri genellikle 80 mcg/dl'nin üzerinde ölçülür. Karın ağrısı, konstipasyon, eklem ve kas ağrıları, libidoda azalma, anoreksi, anemi, nefropati, deri bulguları, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve kısa süreli bellek kaybı, primer motor sinirlerde aksonal dejenerasyona neden olabilir (4).

Kronik maruziyette ise kan kurşun düzeyi 30-70 mcg/dl arasında seyreder. Hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte myalji, halsizlik, irritabilite, insomnia, anoreksi, konsantrasyon güçlüğü

ve kısa süreli bellek kaybı gibi nonspesifik bulgular görülebilir (5). Kronik kurşun maruziyetinde, kurşun yoğunlukla kemiklerde depolanır. Eksternal maruziyetin dışında, kemiklerde biriken kurşun, endojen kurşun kaynağı gibi davranabilir. Kemik turnoverinin hızlı olduğu dönemlerde kemik yıkım ürünleri ile birlikte kana geçerek toksik etkilerin devamına neden olur. Bu nedenle kurşuna ekzojen maruziyetin olmadığı dönemlerde kemikte biriken endojen kurşun nedeniyle toksik etkiler ortaya çıkabilir (6).

Kronik kurşun maruziyetinde kemik doku depo organı olarak görev yapmasının yanı sıra kurşunun toksik etkilerine de maruz kalır. Kronik kurşun maruziyeti kemikleri başlıca 2 şekilde etkiler. Direkt olarak kemikte birikim, kemik hücrelerinde toksik etkiye neden olabilir. Çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda kurşun maruziyetinin kemiğin mineral yoğunluğunu ve gücünü azalttığı, kondrosit ve osteoblast fonksiyonlarını inhibe ettiği ve kemik yapımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (7-10). İndirekt etkileri ise kemik mineral metabolizmasında görev alan hormonların sentezinden sorumlu olan endokrin organlar üzerine etki ederek kemik metabolizmasında değişikliğe neden olması ve gastrointestinal sistemden kalsiyum emiliminde azalmaya neden olarak D vitamini aktifleşmesini önlemesiyle gerçekleşir (11-13).

Kurşun maruziyetinin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalarda özellikle postmenopozal ve ileri yaşta kadın hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda kronik kurşun maruziyetinin kemik dansitometri ölçümlerinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Bazı araştırmalarda kadınlarda endojen kurşun maruziyetinin kemik mineral yoğunluğunu azaltmada potansiyel bir risk faktörü olduğunu vurgulanmıştır (14-16). Erkekleri değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada kurşun maruziyeti olan bireylerle kemik yapım ve yıkım markerleri olmayan bireylere göre yüksek saptanmış, fakat kemik mineral yoğunlukları arasında farklılık saptanmamıştır (17). Başka bir çalışmada ise kan kurşun düzeyi yüksek olan bireylerde kemik mineral yoğunluğu değerlerinin azaldığı saptanmıştır (18). Mesleki kurşun maruziyeti olan orta yaşta erkek bireylerin osteoporoz risk faktörleri ve kemik mineral yoğunluğu açısından değerlendirildiği başka bir çalışmada kan kurşun düzeyi ile kemik mineral yoğunlukları arasında negatif korelasyon ve kemik yıkım markerleri ile pozitif korelasyon saptanmış ve kronik kurşun maruziyetinin kemik yıkımında önemli bir faktör olabileceği vurgulanmıştır (19).

## Kadmiyum

Kadmiyum yaygın olarak kullanılan önemli bir çevresel ve endüstriyel kirlenici olarak kabul edilir. Kadmiyuma maruziyet çevresel ve endüstriyel yollarla gerçekleşebilir. Aynı zamanda sigara önemli bir çevresel kadmiyum kaynağıdır.

Kadmiyum vücuda solunum sistemi ve gastrointestinal sistem yoluyla alınır. Vücuda alındıktan sonra 10-30 yıl vücutta kalabilir. Akut maruziyette üst solunum yolu irritasyonu, öksürük, dispne, yutma zorluğu, göğüs ağrıları, metal dumanı ateşi (terleme

nöbetleri, üşüme, artmış atım hızı), akciğer ödemi oluşabilir. Kronik dönemde pulmoner ve renal problemler görülebilir.

Kronik maruziyette kadmiyum kemiklerde depolanır ve mineralizasyon bozukluklarına neden olabilir. Kadmiyum toksisitesinde kemik doku önemli bir hedef organdır. Kadmiyum kemikleri çeşitli şekillerde etkileyebilir. Birinci etkili oksitativ stres oluşturmaktadır. Kadmiyum hidroksil serbest oksijen radikallerinin oluşumunu indükleyerek kemikte hasar oluşturabilir. İkinci etkisi; kadmiyumun osteoklastları direkt olarak etkileyerek matriks yıkımında artışa neden olmasıdır. Üçüncü etkisi; renal toksisite aracılığıyla gerçekleşir. Kadmiyum proksimal tübülleri etkileyerek D vitamini aktif forma dönüşümünü azaltır ve hiperkalsiüriye neden olur. Bu etkilerine ek olarak dördüncü etkisi de kemik metabolizmasını uyaran hormonları etkileyerek indirekt olarak kemik metabolizmasını bozabilir (20-23).

İtai-itai hastalığı; kronik kadmiyum maruziyetinin en ağır formudur ve genellikle postmenopozal kadınlarda görülür. Osteoporoz, osteomalazi, kemik kırıkları riskinde artma, eklemelerde ağrıyla seyreden bir hastalıktır. Çevresel kadmiyum maruziyeti ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen 2676 postmenopozal kadın bireyin değerlendirildiği bir çalışmada diyetle alınan kadmiyum miktarı arttıkça kemik mineral yoğunluğunun azaldığı ve kalça veya vertebral kırık riskinin arttığı bulunmuştur (24).

Ratlar üzerinde yapılmış başka bir çalışmada kronik kadmiyum maruziyetinin D vitamini serum seviyesinde azalttığı ve PTH düzeyini ise artırdığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ratların femur ve vertebralalarının histopatolojik incelemesinde fibröz osteodistrofi, osteoporoz, osteomalazi ve kemik iliği hiperplazisi tespit edilmiştir (21). Erkek ratlar üzerinde yapılmış bir çalışmada ise düşük düzeyde kadmiyum maruziyetinin reseptör-aktivatö nüclear factor kappa B ligand (RANKL) ekspresyonunun arttığı ve osteoprotegerin (OPG) ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (23). Mesleki kadmiyum maruziyeti ve kemik toksisitesi ile ilgili bir çalışmada 83 erkek birey değerlendirilmiş, kadmiyum maruziyetinin yüksek üriner kalsiyum atılımı ve düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilendirmişlerdir (25).

## Arsenik

Arsenik doğada organik ve inorganik formda bulunabilen toksik bir metaldir. Arsenik maruziyeti çevresel ve endüstriyel nedenlerle olabilir (26). Gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve parenteral yollarla vücuda alınabilir. Arsenik maruziyeti akut veya kronik olabilir. Akut maruziyette ateş, kusma, paraliziler, kardiyak aritmiler, konvülsiyonlar görülebilir. Kronik maruziyette hedef organlar daha çok santral sinir sistemi ve deridir. Halsizlik, yorgunluk, iritabilite, baş ağrısı, uyku hali, ağrılı kas spazmları, ekstremitelerde paresteziler görülebilir (27).

Arsenik kronik dönemde kemik dokuda birikmekte ve yıllarca burada kalabilmektedir (28). Arseniğin oksidatif fosforilasyon sürecinde kemik dokuda fosfor ile yer değiştirdiği ve bu etki ile kemik doku üzerine toksik etkileri olabileceği düşünülmektedir (29).

Deneyel bir çalışmada arseniğin osteoblast farklılaşması ve fonksiyonlarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada ratların femurlarından alınan örneklerde trabeküler kemik volümünün ve kemik mineral yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (30). Başka bir deneyel çalışmada arsenik maruziyetinin encondral ossifikasyonda bozulmaya neden olduğu saptanmıştır (31). İnsanlar üzerinde arseniğin toksik etkilerinin araştırıldığı az sayıda çalışma vardır. Postmenapozal kadın hastalarda yapılan bir çalışmada arsenik ve kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki saptanmamıştır. Kronik arsenik maruziyeti olan erkek hastalar üzerine yapılan başka bir çalışmada ise kemik mineral yoğunluklarının azaldığı bulunmuştur (32).

## Civa

Oda ısısında sıvı olarak bulunabilen tek metal olup, doğada yaygın olarak bulunabilir. Civa maruziyeti çevresel ve endüstriyel nedenlerle olabilir. Amalgam diş dolgularından çevresel maruziyet gerçekleşebilir.

İnsanlarda daha çok buharlaşan civanın solunum yoluyla alınması sonucu toksikasyon oluşmaktadır. Metalik civa buharlarına akut maruziyet korozif bronşit ve pnömoniye neden olabilir. Kronik dönemde santral sinir sistemini etkilenerek tremor, aşırı sinirlilik ve duyarlık hali, unutkanlık, kas güçsüzlüğü gibi davranış bozuklukları gözlenen klinik belirtilerdir (33,34).

Kronik maruziyette civa kemikler üzerine toksik etki yapabilir. Kemik doku üzerine toksik etkileri osteoblastik aktivitenin inhibisyonu ve osteoklastik aktivitenin azalmasıyla ortaya çıkar. Bu ek olarak bayanlarda overlerin östrojen sekresyonunu azaltarak kemik metabolizmasını etkileyebilir (35,36).

## Aliminyum

Aliminyum doğada iyonik formda bulunan katyondur. Aliminyum maruziyeti çevresel ve mesleki etkilene sonucunu oluşturabilir. Ayrıca hemodiyaliz hastalarında kemikte aliminyum birikmesine bağlı toksisite görülebilir.

Diyette alınan besinlerin çoğu eser miktarda aliminyum içerir, fakat bunlar böbreklerden kolayca atılabildiğinden klinik önem taşımaz. Sağlıklı insanlarda oral alınan aliminyumun yalnızca %0,3'ü absorbe edilir. Fakat parenteral malnutrisyon ve böbrek yetmezliği durumlarında toksik etkiler oluşturacak düzeye gelebilir. Mesleki ortamda inhalasyonla alınması ile bu oran %2'ye ulaşır (37).

Aliminyum toksisitesine bağlı koordinasyon azlığı, hafıza kaybı, denge problemleri görülebilir. Alüminyum toksisitesi kemik ağrısı, proksimal kas güçsüzlüğü, mental durum değişiklikleri ve prematür osteoporozla seyredebilir. Aliminyum toksisitesinde primer hedef doku kemiktir. Kemik dokuda osteomalazi ve dinamik kemik hastalığı oluşturabilir. Klinik ve deneyel çalışmalarda aliminyumun kemik döngüsünü inhibe ettiği, osteoblast ve aktivitesi ve farklılaşmasını azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek dozdaki alüminyum maruziyeti PTH supresyonu yaparak kalsiyum homeostazını etkilemektedir (38-40).

## Diğer Ağır Metaller

Nikel, krom, bakır ve çinko mesleki ve çevresel maruziyete neden olabilen diğer ağır metaller arasındadır. Bu ağır metallerin toksisitesinde akciğer, deri ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir (41-44). Bu metallerin kemik üzerine toksik etkileri üzerine yeterince veri bulunmamaktadır. Maruziyeti olan bireylerde ve deneyel çalışmalarda kemik mineral yoğunluğu ve kemik döngüsünün araştırıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

## Sonuç

Sanayileşmenin artmasıyla birlikte ağır metallerin sebep olduğu sağlık problemlerinin sıklığında artış olmaktadır. Ağır metallerin iskelet sistemi üzerine olumsuz etkileri olması nedeniyle, özellikle osteoporoz gibi metabolik kemik hastalıklarının etyolojisinde, ağır metal maruziyetleri göz önünde tutulmalıdır. Aynı zamanda ağır metal maruziyeti olan mesleklerde çalışanlarda, metabolik kemik hastalıkları açısından rutin taramalarının yapılması farkındalığı arttırması açısından önemlidir.

## Kaynaklar

1. Goyer RA, Clarkson TW. Toxic effects of metals. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th ed. Klaassen, C.D. (Ed.) McGraw-Hill, New York, 2001.
2. Grandjean P. Health significance of metals- lead. Maxcy- Rosenau- Last Public Health and Preventive Medicine. Ed. Last JM, Wallace RB. 13.baskı. 1992. p.389-91
3. Campbell JR, Auinger P The association between blood lead levels and osteoporosis among adults—results from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). Environ Health Perspect 2007;115:1018-22.
4. Shannon MV, Borron SW, Haddad LM, et al. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4th edn. Westline: Saunders Elsevier, 2007.
5. Rosin A . The Long-term Consequences of Exposure to Lead. Isr Med Assoc J. 2009;11:689-94.
6. Adachi JD, Arlen D, Webber CE, Chettle DR, Beaumont LF, Gordon CL. Is There Any Association Between the Presence of Bone Disease and Cumulative Exposure to Lead. Calcif Tissue Int 1998;63:429-32.
7. Zuscik MJ, Pateder DB, Puzas JE, Schwarz EM, Rosier RN, O'Keefe RJ. Lead alters parathyroid hormone-related peptide and transforming growth factor-beta1 effects and AP-1 and NF-kappaB signaling in chondrocytes. J Orthop Res 2002;20:811-8.
8. Angle CR, Thomas DJ, Swanson SA. Lead inhibits the basal and stimulated responses of a rat osteoblast-like cell line ROS 17/2.8 to 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and IGF-I. Toxicol Appl Pharmacol 1990;103:281-7.
9. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. Environ Health Perspect 1991;91:17-32.
10. Sharifi AM, Ghazanfari R, Tekiyehmaroof N, Sharifi MA. Investigating the effect of lead acetate on rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells toxicity: role of apoptosis. Toxicol Mech Methods 2011;21:225-30.
11. Doumouchtsis KK, Doumouchtsis SK, Doumouchtsis EK, Perrea DN. The effect of lead intoxication on endocrine functions. J Endocrinol Invest 2009;32:17-83.
12. Fortin MC, Cory-Slechta DA, Ohman-Strickland P, Nwankwo C, Yanger TS, Todd AC, et al. Increased lead biomarker levels are associated with changes in hormonal response to stress in occupationally exposed male participants. Environ Health Perspect 2012;120:278-83.
13. Cheng Y, Willett WC, Schwartz J, Sparrow D, Weiss S, Hu H. Relation of nutrition to bone lead and blood lead levels in middleaged to elderly men. The Normative Aging Study. Am J Epidemiol 1998;147:1162-74.

14. Nash D, Magder LS, Sherwin R, Rubin RJ, Silbergeld EK. Bone density-related predictors of blood lead level among periand postmenopausal women in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2004;160:901-11.
15. Campbe JR, Auinger P. The association between blood lead levels and osteoporosis among adults—results from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Environ Health Perspect* 2007;115:1018-22.
16. Lee BK, Kim Y. Association between bone mineral density and blood lead level in menopausal women: analysis of 2008-2009 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. *Environ Res* 2012;115:59-65.
17. Sun Y, Jin TY, Sun DH, Zhu GY, Lei LJ, Zhang HY, et al. Effects of occupational lead exposure on bone mineral density and bone metabolism in workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2007;25:257-62.
18. Raafat BM, Hassan NS, Aziz SW. Bone mineral density (BMD) and osteoporosis risk factor in Egyptian male and female battery manufacturing workers. *Toxicol Ind Health* 2012;28:245-52.
19. Akbal A, Tutkun E, Yilmaz H. Lead exposure is a risk for worsening bone mineral density in middle-aged male workers. *Aging Male* 2014;17:189-93.
20. James KA, Meliker JR. Environmental cadmium exposure and osteoporosis: a review. *Int J Public Health* 2013;58:737-45.
21. Ognjanovic BI, Markovic SD, Ethordevic NZ, Trbojevic IS, Stajin AS, Saicic ZS. Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: protective role of coenzyme Q(10) and vitamin E. *Reprod Toxicol* 2010;29:191-7.
22. Uchida H, Kurata Y, Hiratsuka H, Umemura T. The effects of a vitamin D-deficient diet on chronic cadmium exposure in rats. *Toxicol Pathol* 2010;38:730-7.
23. Chen X, Wang G, Li X, Gan C, Zhu G, Jin T, Wang Z. Environmental level of cadmium exposure stimulates osteoclasts formation in male rats. *Food Chem Toxicol* 2013;60:530-5.
24. Engström A, Michaëlsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, Åkesson A. Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women. *Bone* 2012;50:1372-8.
25. Nawrot T, Geusens P, Nulens TS, Nemery B. Occupational cadmium exposure and calcium excretion, bone density, and osteoporosis in men. *J Bone Miner Res* 2010;25:1441-5.
26. Rahman MM, Ng JC, Naidu R. Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. *Environ Geochem Health* 2009;31:189-200.
27. Sinczuk-Walczak H, Szymczak M, Halatek T. Effects of occupational exposure to arsenic on the nervous system: clinical and neurophysiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 2010;23:347-55.
28. Young EG, Smith RP. The arsenic content of hair and bone in acute and chronic arsenical poisoning: review of two cases examined posthumously from a medico-legal aspect. *BMJ* 1942;21:251-3.
29. Arena JM, Drew RH. *Poisoning*. Fifth edition. Charles C Thomas, Springfield. 1986 pp, 1128.
30. Hu YC, Cheng HL, Hsieh BS, Huang LW, Huang TC, Chang KL. Arsenic trioxide affects bone remodeling by effects on osteoblast differentiation and function. *Bone* 2012;50:1406-15.
31. Odstrcil Adel C, Carino SN, Ricci JC, Mandalunis PM. Effect of arsenic in endochondral ossification of experimental animals. *Exp Toxicol Pathol* 2010;62:243-9.
32. Akbal A, Yılmaz H, Tutkun E. Arsenic exposure associated with decreased bone mineralization in male. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885892> Aging male 2013 Jul 25.
33. *Toxicological Effects of Methylmercury*. National Research Council (US) Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
34. Akbal A, Yılmaz H, Tutkun E, Köş DM. Aggravated neuromuscular symptoms of mercury exposure from dental amalgam fillings. *J Trace Elem Med Biol* 2014;28:32-4.
35. Suzuki N, Yamamoto M, Watanabe K, Kambegawa A, Hattori A. Both mercury and cadmium directly influence calcium homeostasis resulting from the suppression of scale bone cells: the scale is a good model for the evaluation of heavy metals in bone metabolism. *J Bone Miner Metab* 2004;22:439-46.
36. Davis BJ, Price HC, O'Connor RW, Fernando R, Rowland AS, Morgan DL. Mercury vapor and female reproductive toxicity. *Toxicol Sci* 2001;59:291-6.
37. Jeffery EH, Abreo K, Burgess E, Cannata JB, Greger JL. Systemic aluminum toxicity: effects on bone, hematopoietic tissue and kidney. *J Toxicol Environ Health* 1996;48:649-65.
38. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Aluminum administration in the rat separately affects the osteoblast and bone mineralization. *J Bone Miner Res* 1990;5:59-67.
39. Ballanti P, Mocetti P, Della Rocca C, Bonucci E, Constantini S, Giordano R, et al. Experimental aluminum intoxication and parathormone: effects on the mineralization process. *Miner Electrolyte Metab* 1989;15:233-40.
40. Mahieu ST, Navoni J, Millen N, del Carmen CM, Gonzalez M, Elías MM. Effects of Al on phosphate metabolism in rats: a possible interaction with vitamin D3 renal production. *Arch Toxicol* 2004;78:609-16.
41. Zhao J, Shi X, Castranova V, Ding M. Occupational toxicology of nickel and nickel compounds. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2009;28:177-208.
42. Costa M, Klein CB. Toxicity and carcinogenicity of chromium compounds in humans. *Crit Rev Toxicol* 2006;36:155-63.
43. Sekler I, Sensi SL, Hershinkel M, Silverman WF. Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Mol Med* 2007;13:337-43.
44. Karlsson HL, Cronholm P, Gustafsson J, Möller L. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. *Chem Res Toxicol* 2008;21:1726-32.