

# Kadm i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Cd

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1</sup>

prof. dr hab. MAREK JAKUBOWSKI  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS: 0,01 mg Cd/m<sup>3</sup> (pyły i dymy)  
0,002 mg Cd/m<sup>3</sup> (frakcja respirabilna)

NDSch: -

NDSP: -

DSB: 5 µg Cd/l krwi, 5 µg Cd/g kreatyniny w moczu

Muta.\* – kategorię mutagenności związków należy ustalić na podstawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem

Rakotw.\* – kategorię rakotwórczości związków należy ustalić na podstawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 13. 10.2010 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 21.12.2010 r.

**Słowa kluczowe:** kadm, nerki, działanie rakotwórcze, NDS, DSB.

**Keywords:** cadmium, kidney, carcinogenicity, MAC, BEL.

### Streszczenie

Kadm (Cd) jest białym metalem o niebieskawym odcieniu. Tworzy szereg związków, występując w nich wyłącznie w 2<sup>o</sup> stopniu utlenienia. Związki kadmu są w różnym stopniu rozpuszczalne w wodzie – od dobrze rozpuszczalnych (np.: octan, chlorek, siarczan) do praktycznie nierozpuszczalnych (np.: tlenek, siarczek). Kadm jest stosowany obecnie głównie do produkcji elektrod w akumulatorach w postaci CdO (79%) oraz jako pigment w wyrobach ceramicznych, tworzywach sztucznych i szkle, głównie w postaci

siarczanu i selenku (11%), a także wchodzi w skład powłok antykorozyjnych (7%), stabilizatorów polimerów (2%) i stopów (1%).

Do grup największego ryzyka zalicza się pracowników zatrudnionych przy: produkcji akumulatorów niklowo-kadmowych, stopów, pigmentów kadmowych i barwieniu tworzyw sztucznych pigmentami, a także pracowników hut metali nieżelaznych oraz spawaczy tnących metale powleczone antykorozyjną warstwą kadmu.

<sup>1</sup> Wartości NDS kadmu i jego związków nieorganicznych (pyły i dymy, frakcja respirabilna) są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 grudnia 2011 r. DzU nr 274, poz. 11621.

Metoda oznaczania stężenia kadmu i jego związków nieorganicznych w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2011, nr 1(67).

W 2007 r. według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej 52 osoby były zatrudnione na stanowiskach pracy, gdzie stężenia kadmu przekraczały wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) wynoszącą  $0,01 \text{ mg/m}^3$ .

Kadm ulega wchłanianiu z płuc i z przewodu pokarmowego. U ludzi wydajność wchłaniania z przewodu pokarmowego wynosi około  $4 \div 6\%$ . Prawie  $5 \div 20\%$  wdychanego kadmu ulega depozycji w płucach. Kadm ulega kumulacji w wątrobie i w nerkach (około  $40 \div 80$  puli ustrojowej) w formie związanej z metalotioneiną. Stężenie kadmu w korze nerkowej jest większe niż w części rdzennej. Eliminacja kadmu z ustroju jest procesem powolnym. Biologiczne okresy półtrwania kadmu we krwi wynosiły po zakończeniu narażenia zawodowego  $75 \div 130$  dni dla pierwszej fazy i około 16 lat dla drugiej fazy.

Za narządy krytyczne toksycznego działania kadmu i jego związków nieorganicznych na ludzi uznano nerki i płuca, na podstawie wyników badań populacji narażonych. Skutkiem krytycznym działania kadmu na nerki jest wzmożone wydalanie w moczu białek niskocząsteczkowych, natomiast w przypadku działania na płuca – działanie rakotwórcze.

Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów zaburzeń czynności nerek u ludzi jest zależne od wielkości stężenia kadmu w korze nerki. To ostatnie stwierdzenie odnosi się jedynie do nerki zdrowej, w której ma miejsce proces kumulacji kadmu. Można przyjąć, że stężenie krytyczne kadmu w korze nerkowej wynosi około  $200 \text{ mg/kg}$  kory nerkowej. Wartość ta została obecnie powszechnie zaakceptowana w odniesieniu do populacji narażonej w środowisku pracy.

Wyniki badań przeprowadzonych u osób narażonych na kadm w środowisku pracy wykazały, że stężenie progowe kadmu w moczu, przy którym stwierdzano wzmożone wydalanie w moczu takich białek niskocząsteczkowych, jak  $\beta_2\text{-M}$  czy białko wiążące retinol (RBP) wynosiło  $5 \div 10 \text{ }\mu\text{g/g}$  kreatyniny.

Stwierdzono, że występowanie skutków związanych ze stężeniem kadmu w moczu  $10 \text{ }\mu\text{g/g}$  kreatyniny może prowadzić do szybszego, niż związanego z wiekiem, osłabienia czynności nerek w postaci zmniejszenia szybkości przesączania kłębuszkowego. W przeszłości przeważał pogląd, że wzmożone wydalanie białek niskocząsteczkowych z moczem jest objawem nieodwracalnym, występującym także po przerwaniu narażenia. W wyniku badań pracowników przewlekłe narażonych na kadm stwierdzono, że gdy mikroproteinuria była umiarkowana ( $\beta_2\text{-M}$  w moczu  $> 300$  i  $< 1500 \text{ }\mu\text{g/g}$  kreatyniny), a wartości stężeń kadmu w moczu (Cd-U) nie przekraczały w przeszłości  $20 \text{ }\mu\text{g/g}$  kreatyniny, to objaw ten był odwracalny po przerwaniu pracy w narażeniu.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała w 1993 r. kadm za czynnik rakotwórczy dla ludzi (grupa 1). Wniosek ten został oparty głównie na zależności między skumulowanym narażeniem na kadm i częstością występowania nowotworów płuc w

końcówce pracowników zatrudnionych w zakładzie odzyskiwania kadmu w Stanach Zjednoczonych.

Wyniki tych badań były krytykowane, głównie ze względu na nieuwzględnienie wpływu jednoczesnego narażenia na arsen. W związku z tym uważa się, że dowody działania rakotwórczego kadmu u ludzi są słabe, a więc kadm powinien być raczej zaliczany do grupy czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla człowieka. Wniosek taki jest zgodny z klasyfikacją działania rakotwórczego kadmu w: Unii Europejskiej (grupa 2.), Amerykańskiej Agencji Ochrony Środowiska (US EPA, grupa B1) oraz Amerykańskiej Konferencji Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH, grupa A2). Według US EPA ryzyko jednostkowe wynosi  $0,0016$ .

Proponowana wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla kadmu i jego związków nieorganicznych wynosi  $0,01 \text{ mg Cd/m}^3$  dla pyłów i dymów oraz  $0,002 \text{ mg/m}^3$  dla frakcji respirabilnej. W propozycji tej uwzględniono skutki działania kadmu na czynność nerek oraz możliwe jego działanie rakotwórcze.

Wyniki badań populacji narażonych zawodowo na kadm pozwalają stwierdzić, że objawy wzmożonego wydalania białek niskocząsteczkowych, na skutek kumulacji kadmu w korze nerkowej i zaburzeń resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych, występują już w przypadku skumulowanego narażenia rzędu  $400 \div 500 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  razy lata pracy. Nie są to jeszcze objawy szkodliwe, jednak w przypadku kontynuowania nadmiernego narażenia mogą przyjąć charakter nieodwracalny i prowadzić do zmniejszenia szybkości filtracji kłębuszkowej. Utrzymywanie stężeń kadmu w powietrzu poniżej proponowanych wartości NDS powinno zabezpieczyć pracowników przed osiągnięciem krytycznego stężenia kadmu w korze nerek w ciągu 40 lat pracy.

Przyjmując wartość ryzyka jednostkowego na poziomie  $1,8 \cdot 10^{-3}$  i 40 lat pracy, obliczamy całociowe ryzyko wystąpienia dodatkowych nowotworów płuc w wyniku narażenia na kadm o stężeniu  $10 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ , które wynosi  $2,25 \cdot 10^{-3}$ . Ryzyko to jest o prawdopodobnie zawyżone, gdyż podstawą wartości ryzyka jednostkowego były dane, w których nie uwzględniono dodatkowego wpływu arsenu.

Proponuje się ponadto ustalenie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) kadmu i jego związków nieorganicznych wynoszące  $5 \text{ }\mu\text{g Cd/l}$  krwi i  $5 \text{ }\mu\text{g Cd/g}$  kreatyniny w moczu.

Wykonywanie oznaczeń kadmu w moczu pozwoli na: ocenę narażenia w przeszłości, zapobieganie nadmiernej kumulacji tego pierwiastka w nerkach i zapobieganie wystąpieniu szkodliwych skutków jego działania. Stężenie kadmu we krwi stanowi marker aktualnego narażenia. Celowe jest uzupełnianie podanej wartości DSB (Cd-B i Cd-U) pomiarem markerów wczesnych skutków działania kadmu. Szczególnie istotny jest pomiar stężenia  $\beta_2\text{-mikroglobuliny}$  i białka wiążącego retinol (RBP) w moczu.

## Summary

Cadmium is a silver-white metal, oxidation state +2. Of the many inorganic cadmium compounds, several are quite soluble in water (e.g. cadmium acetate, chloride, and sulfate); cadmium oxide and cadmium sulfide are almost insoluble. The use of cadmium compounds falls into five categories: active electrode materials in nickel-cadmium batteries (79%); pigments used mainly in plastics, ceramics, and glasses (11%); coatings on steel and some nonferrous metals (7%); stabilizers for polymers (2%), and component of various specialized alloys (1%). Most exposure to cadmium compounds in the working environment occurs through inhalation among people manufacturing nickel-cadmium batteries or pigments. High acute inhalation exposure may occur among workers welding cadmium-plated materials or using silver-cadmium solder.

In 2007, according to the State Sanitary Inspection, 52 persons were employed in Poland at cadmium concentrations in the air exceeding the occupational exposure limit of 0.01 mg/m<sup>3</sup>.

Cadmium is absorbed from the lungs and the gastrointestinal tract. In humans, on average, 4-6% of the total oral intake is absorbed. Between 5 and 20% of inhaled cadmium is deposited in the lungs. Cadmium is mainly stored in the liver and kidneys (about 40 - 80 % of the body burden) bound to metallothionein. Elimination is normally slow. Biological half-times after cessation of occupational exposure were 75-130 days during the first phase and to about 16 years during the second phase of elimination.

Long-term occupational exposure to cadmium causes severe chronic effects, predominantly in the lungs and kidneys. The kidney is the critical organ. The accumulation of cadmium in the renal cortex leads to renal tubular dysfunction with impaired reabsorption of proteins, glucose, and amino acids. An increase of low molecular weight proteins in urine is a characteristic sign of tubular dysfunction. There is evidence that long-term occupational exposure to cadmium may contribute to the development of cancer of the lung.

Impaired tubular reabsorption of low-molecular weight proteins or increased glomerular permeability occurred mainly when cadmium levels in urine exceeded 10 -15 µg/g creatinine corresponding to the renal cortex concentration of about 200 µg/kg.

For a long time tubular proteinuria was considered irreversible. Experimental and field data suggested, however, that the persistence of this kind of proteinuria depended on the intensity of cadmium exposure as well as the severity of cadmium-induced renal tubular changes. In a study on workers chronically exposed to cadmium when the microproteinuria was mild ( $\beta_2$ -M-U > 300 and < 1500 µg/g creatinine) and historical Cd-U values never exceeded 20 µg/g creatinine, there was an indication of a reversible tubulotoxic effect of cadmium.

According to IARC there was sufficient evidence to classify cadmium and cadmium compounds as human carcinogens (group I). This assessment to a great extent depended on the significant relation between the risk of lung cancer and estimated cumulative exposure to cadmium in an analysis of mortality among a cohort of workers from a single cadmium recovery plant in the USA. These findings were criticized mainly because there was no control for exposure to arsenic. The results of a later re-evaluation suggest that the evidence for cadmium as a human carcinogen is rather weak, and thus classifying cadmium as probably carcinogenic to humans would be more appropriate. This conclusion complies with the EC (carcinogenic category 2), US EPA (category B1) and ACGIH (category A2) classifications. According to US EPA the unit risk is 0.0016.

On the basis of the results of epidemiological examinations the MAC values for cadmium and its inorganic compounds were established at 0.01 mg/m<sup>3</sup> and 0.002 mg/m<sup>3</sup> for inhalable and respirable fractions, respectively. Dose-response analyses showed increased incidence of tubular proteinuria when the cumulative cadmium exposure index was greater than 400-500 µg/m<sup>3</sup> x years corresponding to 40 - 50 years of exposure to 0.010 mg/m<sup>3</sup>. The calculated risk of additional lung cancer as a result of 20-year exposure to 0.010 mg/m<sup>3</sup> is to 2.25 x 10<sup>-3</sup>.

The proposed admissible levels of in urine (Cd-U) and in blood (Cd-B) are 5 µg/g creatinine and 5 µg/l, respectively. The level of Cd-B can be considered an indicator of current exposure, whereas Cd-U, in absence of renal damage, reflects the cadmium body burden. Measurements of  $\beta_2$ -microglobulin or retinol binding protein in urine can be used to assess the effects of cadmium on renal function.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, PRODUKCJA, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

#### Ogólna charakterystyka kadmu

Kadm (Cd) jest białym metalem o niebieskawym odcieniu należącym do II grupy układu okresowego. Posiada sieć układu heksagonalnego. Prężność par kadmu wynosi 0,2 kPa (1,4 mmHg) w temperaturze 400 °C oraz 2,1 kPa (16 mmHg) w temperaturze 500 °C. Kadm tworzy szereg związków, występując w nich wyłącznie w 2<sup>+</sup> stopniu utlenienia. Związki kadmu są w różnym stopniu rozpuszczalne

w wodzie – od dobrze rozpuszczalnych (np.: octan, chlorek, siarczan) do praktycznie nierozpuszczalnych (np.: tlenek, siarczek).

#### Właściwości fizykochemiczne substancji

##### Właściwości fizykochemiczne kadmu

Informacje dotyczące właściwości fizykochemicznych kadmu (Cd) i niektórych jego związków zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1.

Właściwości fizykochemiczne kadmu oraz jego wybranych związków nieorganicznych (IARC 1993)

Nazwa i wzór sumaryczny	Numer CAS	Synonimy	Ciężar cząsteczkowy	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość	Rozpuszczalność w H <sub>2</sub> O g/l	Inne rozpuszczalniki
Kadm Cd	7440-43-9	cadmium, cadmium powder, colloid cadmium	112,41	320,9	765	8,642	n.r.	dobrze rozpuszczalny w kwasie azotowym i gorącym kwasie solnym
Chlorek kadmu (II) CdCl <sub>2</sub>	10108-64-2	caddy, cadmium dichloride, dichlorocadmium	183,32	568	960	4,047	1400 w temp. 20 °C	rozpuszczalny w acetonie, słabo rozpuszczalny w alkoholach metylowym i etylowym
Tlenek kadmu (II) CdO	1306-19-0	cadmium monoxide, Caswell -No 136AA	128,41	> 1500	sublimuje w temp. 1559	8,15 (kryształy) 6,95 amorficzny	n.r.	rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach i solach amonowych
Siarczan kadmu (II) CdSO <sub>4</sub>	10124-36-4	cadmium monosulfate	208,47	1000		4,691	755	nierozpuszczalny w acetonie, amoniaku i etanolu
Węglan kadmu (II) CdCO <sub>3</sub>	513-78-0	carbonic acid, cadmium sold; cadmium monocarbonate; chemcarb; kalcit; mikrokalcit; supermikrokalcit	172,42	321 (rozkład)		4,26 (4 °C)	28 µg/l	rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach; nierozpuszczalny w rozpuszczalniku organicznych
Siarczek kadmu(II) CdS	1306-23-6	aurora yellow, cadmium golden 366,		1750 przy 100 atm		4,87 (alfa) 4,50 (beta)	0,0013 w temp. 18 °C	rozpuszczalność w stężonych lub na gorąco roz-

cd. tab. 1.

Nazwa i wzór sumaryczny	Numer CAS	Synonimy	Ciężar cząsteczkowy	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość	Rozpuszczalność w H <sub>2</sub> O g/l	Inne rozpuszczalniki
		cadmium orange, cadmium primrose 819, cadmium sulfide yellow, cadmium yellow, cadmium yellow 10 G Conc cadmpur golden yellow N, CI77199						cieńczonych kwasach mineralnych z wydzieleniem siarkowodoru

Klasyfikację kadmu i jego związków nieorganicznych, zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmie-

niającym i uchylającym dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającym rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE nr L 353 z dnia 31.12. 2008 r., 1-1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

**Klasyfikacja kadmu (Cd) i jego związków nieorganicznych zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008** (Dz. Urz. UE nr L 353)

Nazwa substancji	Klasyfikacja
Kadm (niesamozapalny) Tlenek kadmu(II) (niesamozapalny)	Rakotw. Kat. 2; R45 Muta. Kat. 3; R68 Repro. Kat. 3; R62-63 T+; R26 T; R48/23/25 N; R50-53
Chlorek kadmu(II)	Rakotw. Kat. 2; R45 Muta. Kat. 2; R46 Repro. Kat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23/25 N; R50-53
Siarczan(VI) kadmu(II)	Rakotw. Kat. 2; R45 Muta. Kat. 2; R46 Repro. Kat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23/25 N; R50-53
Siarczek kadmu(II)	Rakotw. Kat. 2; R45 Muta. Kat. 3; R68 Repro. Kat. 3; R62-63 T; R48/23/25 Xn; R22 R53
Związki kadmu z wyjątkiem: selenku siarczku kadmu (xCdS · yCdSe), mieszaniny siarczku kadmu z siarczkiem cynku (xCdS · yZnS), mieszaniny siarczku kadmu z siarczkiem rtęci(II) (xCdS · yHgS) i związków wymienionych w innym miejscu wykazu	Xn; R20/21/22 N; R50-53

Objaśnienia:

– Rakotw. Kat. 2 – substancja rakotwórcza kategorii 2.

- Muta. Kat. 2 – substancja mutagenna kategorii 2.
- Muta. Kat. 3 – substancja mutagenna kategorii 3.
- Repro. Kat. 2 – substancja szkodliwa na rozrodczość kategorii 2.
- Repro. Kat. 3 – substancja szkodliwa na rozrodczość kategorii 3.
- T+ – substancja bardzo toksyczna
- T – substancja toksyczna
- Xn – substancja szkodliwa
- N – substancja niebezpieczna dla środowiska
- R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- R22 – działa szkodliwie po połknięciu
- R25 – działa toksycznie po połknięciu
- R26 – działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe
- R45 – może powodować raka
- R46 – może powodować dziedziczne wady genetyczne
- R48/23/25 – działa toksycznie przez drogi oddechowe i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
- R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne
- R53 – może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym
- R60 – może upośledzać płodność
- R61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
- R62 – możliwe ryzyko upośledzenia płodności
- R63 – możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki
- R68 – możliwe ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia.

Kadm i jego związki nieorganiczne, zgodnie ze zharmonizowaną klasyfikacją oraz oznakowaniem substancji stwarzających zagrożenie według tabeli 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania

i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1-1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 3. i na rysunku 1.

**Tabela 3.**

**Zharmonizowana klasyfikacja kadmu (Cd) i jego związków zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (Dz. Urz. UE nr L 353)**

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Cadmium (non-pyrophoric); cadmium oxide (nonpyrophoric)	Carc. 1B	H350	GHS06	H350
	Muta. 2	H341	GHS08	H341
	Repr. 2	H361fd	GHS09	H361fd
	Acute Tox. 2 (*)	H330	Dgr	H330
	STOT RE 1	H372 (**)		H372 (**)
	Aquatic Acute 1	H400		H410
	Aquatic Chronic 1	H410		
Cadmium chloride	Carc. 1B	H350	GHS06	H350
	Muta. 1B	H340	GHS08	H340
	Repr. 1B	H360-FD	GHS09	H360FD
	Acute Tox. 2 (*)	H330	Dgr	H330
	Acute Tox. 3 (*)	H301		H301
	STOT RE 1	H372(**)		H372 (**)
	Aquatic Acute 1	H400		H410
Cadmium sulphate	Carc. 1B	H350	GHS06	H350
	Muta. 1B	H340	GHS08	H340
	Repr. 1B	H360-FD	GHS09	H360FD
	Acute Tox. 2 (*)	H330	Dgr	H330
	Acute Tox. 3 (*)	H301		H301
	STOT RE 1	H372 (**)		H372 (**)
	Aquatic Acute 1	H400		H410
Aquatic Chronic 1	H410			

cd. tab. 3.

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Cadmium sulphide	Carc. 1B Muta. 2 Repr. 2 STOT RE 1 Acute Tox. 4 (*) Aquatic Chronic 4	H350 H341 H361fd H372 (**) H302 H413	GHS08 GHS07 Dgr	H350 H341 H361fd H372 (**) H302 H413
Cadmium compounds, with the exception of cadmium sulphoselenide (xCdS.yCdSe), reaction mass of cadmium sulphide with zinc sulphide (xCdS.yZnS), reaction mass of cadmium sulphide with mercury sulphide (xCdS.yHgS), and those specified elsewhere in this annex	Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H332 H312 H302 H400 H410	GHS07 GHS09 Wng	H332 H312 H302 H410

Objaśnienia:

- Carc. 1B – rakotwórczość kategoria 1.B
- Muta. 2 – działanie mutagenne na komórki rozrodcze kategoria 2.
- Muta. 1B – działanie mutagenne na komórki rozrodcze kategoria 1.B
- Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość kategoria 1.B
- Repr. 2 – działanie szkodliwe na rozrodczość kategoria 2.
- STOT RE 1 – działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie STOT wielokrotne narażenie
- Acute Tox. 2 (\*) – toksyczność ostra kategoria 2.
- Acute Tox. 3 (\*) – toksyczność ostra kategoria 3.
- Acute Tox. 4 (\*) – toksyczność ostra kategoria 4.
- Aquatic Acute 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego kategoria ostra 1.
- Aquatic Chronic 1 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego kategoria przewlekła 1.
- H301 – działa toksycznie po połknięciu
- H302 – działa szkodliwie po połknięciu
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- H330 – wdychanie grozi śmiercią
- H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania
- H340 – może powodować wady genetyczne (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia)
- H341 – podejrzewa się, że powoduje wady genetyczne (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia)
- H350 – może powodować raka (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia)
- H360 FD – może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki (podać szczególniey skutek, jeżeli jest znany, podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inne drogi narażenia nie stwarzają zagrożenia)
- H361fd – podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność lub dziecko w łonie matki (podać szczególniey skutek, jeżeli jest znany, podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inne drogi narażenia nie stwarzają zagrożenia)
- H372 (\*\*\*) – powoduje uszkodzenie narządów (wymienić wszystkie narażone narządy, jeśli są znane) w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inne drogi narażenia nie stwarzają zagrożenia)
- H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne
- H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany
- H413 – może powodować długotrwałe szkodliwe skutki dla organizmów wodnych.



GHS06. Hasło ostrzegawcze „Niebezpieczeństwo”



GHS07. Hasło ostrzegawcze „Uwaga”



GHS08. Hasło ostrzegawcze „Uwaga”



GHS08. Hasło ostrzegawcze „Uwaga”

**Rys. 1.** Kody hasel ostrzegawczych: „Niebezpieczeństwo” (Dgr) i „Uwaga” (Wng). Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

## Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie w środowisku życia oraz zawodowe

### Otrzymywanie i zastosowanie

Kadm (Cd) o stężeniach  $0,1 \div 1$  mg/kg występuje w skorupie ziemskiej, głównie w rudach siarczkowych: cynku, ołowiu i miedzi. Otrzymuje się go jako produkt uboczny podczas produkcji cynku.

Produkcję przemysłową w znaczącej skali rozpoczęto na początku obecnego stulecia, przy czym do lat 20. była ona niewielka. Istotny wzrost produkcji kadmu spowodowało jego zastosowanie do galwanizowania powierzchni metali w celu zapobiegania korozji. W latach 70., w wyniku stwierdzenia toksycznego działania kadmu, stosowanie go do galwanizacji zostało ograniczone, natomiast nastąpił wzrost zastosowania kadmu w produkcji akumulatorów nikielowo-kadmowych.

Kadm jest stosowany obecnie głównie do produkcji elektrod w akumulatorach w postaci CdO (79%) oraz jako pigment w: wyrobach ceramicznych, tworzywach sztucznych i szkłe, głównie w postaci siarczynu i selenku (11%). Kadm wchodzi także w skład: powłok antykorozyjnych (7%), stabilizatorów polimerów (2%) i stopów (1%), (Department... 2009).

### Narażenie w środowisku życia

Dostępne dane z Europy wskazują, że średnie stężenia kadmu (Cd) w powietrzu atmosferycznym wynoszą  $0,2 \div 1$  ng/m<sup>3</sup> na terenach wiejskich,  $1 \div 20$  ng/m<sup>3</sup> na terenie miast i do 100 ng/m<sup>3</sup> na obszarach sąsiadujących ze źródłami emisji. Badania dystrybucji wymiaru ziaren kadmu w aerozolach występujących na terenach zurbanizowanych wska-

zują, że kadm znajduje się w większości we frakcji respirabilnej.

Stężenia kadmu w górnej warstwie gleby wynoszą na terenie Europy od  $< 0,03$  do  $> 0,8$  mg/kg (mediana 0,14 mg/kg), (WHO 2007).

Kadm ulega kumulacji w liściach tytoniu. Jeden papieros zawiera  $1 \div 2$  µg kadmu, z czego około 10% dostaje się do płuc podczas palenia. Wyniki badania populacji generalnej wskazują, że palenie papierosów powoduje istotny wzrost stężeń kadmu we krwi i w moczu.

Stężenia kadmu w wodzie pitnej są stosunkowo małe. Za typowe uznaje się wartości rzędu 1 µg/l lub mniejsze, dlatego ilości kadmu pobierane do organizmu z wodą pitną są mało istotne w porównaniu z ilościami pobieranymi z żywnością.

W mięsie, rybach i owocach stężenia kadmu są zbliżone i wynoszą około  $5 \div 15$  µg/kg świeżej masy. Większość rodzajów żywności pochodzenia roślinnego zawiera większe stężenia kadmu, a wartości rzędu 25 µg/kg świeżej masy są uważane za reprezentatywne dla zbóż i korzeni warzyw. Stężenia kadmu w podrobach dorosłych zwierząt oraz u niektórych skorupiaków są jeszcze większe i przekraczają  $50 \div 100$  µg/kg świeżej masy.

Przechowywanie żywności w emaliowanych pojemnikach może spowodować istotny wzrost stężeń kadmu, szczególnie w przypadku produktów ciekłych o odczynie kwaśnym. Rośliny uprawiane na terenach skażonych zawierają większe niż normalnie stężenia kadmu.

Małe dzieci, w wyniku wkładania rąk do ust, mogą połykać kurz domowy lub ziemię z przydomowych ogródków. W normalnych warunkach pobranie kadmu tą drogą jest raczej niewielkie i wynosi około 0,7 µg dziennie (IPCS 1992).



Wkładanie rąk do ust może w istotny sposób wpływać na pobranie kadmu na terenach sąsiadujących z emitarami kadmu. W okolicy małej rafinerii ołowiu w Zjednoczonym Królestwie stężenie kadmu w kurzu domowym wynosiło 193 µg/kg, a dzienne pobranie kadmu z tego źródła mogło wynosić około 20 µg (Muskett i in. 1979). Buchet i in. (1983) stwierdzili korelację między pobraniem kadmu z kurzem a stężeniami kadmu we krwi i w moczu u dzieci zamieszkujących na zanieczyszczonych kadmem terenach Belgii.

Zakładając, że średnie stężenie kadmu w powietrzu w ciągu doby wynosi 10 ng/m<sup>3</sup>, a wentylacja płuc w tym czasie wynosi 15 m<sup>3</sup> u osób dorosłych, to dzienne pobranie kadmu z powietrza można oszacować na około 0,15 µg. Z ilości tej około 25%, czyli 0,04 µg może ulec wchłonięciu do krwi (Friberg i in. 1974). Pobranie kadmu w wyniku wypalenia 20 papierosów dziennie może wynieść 2 ÷ 4 µg, z czego do organizmu wchłania się około 1 ÷ 2 µg. Jest to ilość znacznie większa od normalnie wchłanianej z powietrza i zwiększająca się wraz z liczbą wypalanych papierosów.

Ilość kadmu pobierana z wodą pitną, przy założeniu dziennego spożycia około 2 l, jest zwykle mniejsza od 1 µg. Dzielne pobranie kadmu z żywnością znajduje się prawdopodobnie na dolnej granicy zakresu 10 ÷ 25 µg. Przyjmując, że kadm wchłania się z przewodu pokarmowego z wydajnością około 5%, to do krwi dostaje się tą drogą około 0,6 ÷ 1,3 µg. Dane te wskazują, że na terenach, gdzie nie występuje zanieczyszczenie środowiska w wyniku emisji ze źródeł przemysłowych, palenie dużej liczby papierosów może stanowić główne źródło kadmu w organizmach.

Na terenach zanieczyszczonych, gdzie stężenia kadmu w powietrzu mogą osiągać wartość do 0,5 µg/m<sup>3</sup>, pobranie kadmu tą drogą może wynosić około 7,5 µg, z czego około 2 µg może ulegać wchłonięciu.

W populacji generalnej główną drogą wchłaniania kadmu jest przewód pokarmowy. W Chinach około 94% wchłanianego kadmu pochodziło z żywności, w Japonii – 98% oraz w Republice Czeskiej – 99,3%. Palenie papierosów stanowi dodatkowo istotne źródło narażenia (WHO 2007).

Stężenia kadmu we krwi i w moczu zwiększają się z wiekiem. Istotny wpływ na ich wielkość ma

także palenie papierosów oraz narażenie środowiskowe. W państwach, gdzie dzienne pobranie kadmu w diecie wynosiło 10 ÷ 20 µg u osób nienarażonych zawodowo i u osób niepalących wartości medialne stężeń kadmu we krwi wynosiły 0,4 ÷ 1,0 µg/l, a u palących – 1,4 ÷ 4,5 µg/l (Elinder 1985a). Ze względu na kumulację kadmu w organizmie, ilości kadmu wydalane w moczu ulegają z wiekiem zwiększeniu, osiągając maksimum w wieku 70 ÷ 80 lat. Wielkości te są także zależne od palenia papierosów i narażenia środowiskowego.

Wartość referencyjna kadmu dla populacji generalnej (górne 95-procentowe ograniczenie, P 95) wynosi w Niemczech dla osób niepalących 0,8 µg/l moczu. U osób palących wartość P 95 wyniosła 1,2 µg/l. Odpowiednie wartości dla stężeń kadmu we krwi wynoszą 1,0 µg/l u osób niepalących i 3,32 µg/l u osób palących (Wilhelm i in. 2004). W Czechach wartość referencyjna stężeń kadmu w moczu wyniosła 1,2 µg/l u osób niepalących i 1,8 µg/l u osób palących. Odpowiednie wartości dla stężeń kadmu we krwi osób wyniosły 1,1 i 4,5 µg/l (Batiarova i in. 2006).

Wyniki uzyskane w Polsce wskazują, że średnie geometryczne stężenia kadmu we krwi u osób niepalących zamieszkujących na terenach bez dużych emitatorów przemysłowych wynosiły 0,5 ÷ 0,6 µg/l, a u palących – 1,1 ÷ 2,8 µg/l. Stężenia kadmu w moczu wynosiły odpowiednio 0,53 ÷ 0,61 oraz 1,15 ÷ 1,62 µg/l (Jakubowski 1995).

## Narażenie zawodowe

Do grup największego ryzyka zalicza się pracowników zatrudnionych przy produkcji: akumulatorów niklowo-kadmowych, stopów, pigmentów kadmowych, barwieniu tworzyw sztucznych pigmentami, a także pracowników hut metali nieżelaznych oraz spawaczy tnących metale powlezione antykorozyjną warstwą kadmu (Cd).

W tabeli 4. zamieszczono dane o zatrudnieniu w narażeniu na kadm w latach 2005-2008 według Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2009).

**Tabela 4.****Dane o zatrudnieniu w narażeniu na kadm (Cd) w latach 2005-2008** (Centralny... 2009)

Numer indeksowy	Nazwa substancji/ czynnika	Rok	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet	Liczba osób narażonych razem
048-002-00-0	tlenek kadmu(II)	2005	26	450	161	611
		2006	33	742	112	854
		2007	45	2289	83	2372
		2008	40	1060	178	1238
048-006-00-2	fluorek kadmu(II)	2005	–	–	–	–
		2006	–	–	–	–
		2007	1	0	2	2
		2008	–	–	–	–
048-008-00-3	chlorek kadmu(II)	2005	33	217	374	591
		2006	36	288	453	741
		2007	38	266	369	635
		2008	33	188	477	665
048-009-00-9	siarczan(VI) kadmu(II)	2005	44	244	412	656
		2006	44	265	441	706
		2007	55	1532	247	1779
		2008	52	291	400	691

W 2007 r. 52 osoby były zatrudnione na stanowiskach pracy, gdzie stężenia kadmu przekraczały wartość NDS wynoszącą 0,01 mg/m<sup>3</sup> (GIS 2007).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne.

#### Toksyczność ostra

Do głównych objawów ostrych zatruc kadmem (Cd) u ludzi zalicza się zapalenie płuc po narażeniu inhalacyjnym oraz zaburzenia ze strony układu pokarmowego po jego spożyciu.

Zatrucia drogą inhalacyjną występują w warunkach przemysłowych w wyniku wdychania dymów kadmu powstających w trakcie: spawania, topienia lub lutowania materiałów zawierających kadm. Ostre narażenie na dymy kadmu o stężeniach rzędu 0,2 ÷ 0,5 µg/m<sup>3</sup> może wywołać objawy początkowo podobne do gorączki odlewników. U narażonego w ciągu 24 h może wystąpić obrzęk płuc.

Za stężenia progowe wystąpienia ostrych objawów zatrucia drogą inhalacyjną przyjmuje się stężenie 0,5 mg Cd/m<sup>3</sup> dla dymów tlenku kadmu i 3 mg/m<sup>3</sup> dla respirabilnej frakcji pyłu. Jednodzinne narażenie na kadm o stężeniach mniejszych niż 0,25 mg/m<sup>3</sup> nie powinno spowodować objawów działania toksycznego kadmu na układ oddechowy (WHO 1980).

### Obserwacje kliniczne.

#### Toksyczność przewlekła

W przypadku przewlekłego środowiskowego narażenia ludzi na kadm (Cd) obserwowano głównie skutki jego szkodliwego działania na: nerki, układ oddechowy oraz układ kostny. Przyjmuje się, że w przypadku przewlekłego narażenia na kadm nerki i płuca stanowią narządy krytyczne.

#### Nerki

Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów zaburzeń funkcji nerek jest zależne od stężenia kadmu w korze nerki. To ostatnie stwierdzenie odnosi się jedynie do nerki zdrowej, w której ma miejsce proces kumulacji kadmu.

*Friberg* i *Kjellstrom* (1981) zaproponowali powszechnie obecnie zaakceptowaną definicję "stężenia krytycznego dla populacji" (*population critical concentration*, PCC). W myśl tej definicji PCC-10 oznacza stężenie kadmu w korze nerek, przy którym u 10% populacji istnieje prawdopo-

dobieństwo wystąpienia zaburzeń resorpcji zwrotnej w kanalikach.

Wyniki uzyskane przez *Ellisa* i in. (1984) z zastosowaniem przyżyciowego pomiaru stężeń kadmu w nerce i w wątrobie metodą aktywacji neutronowej pozwoliły na określenie zależności typu dawka-odpowiedź między stężeniami kadmu w korze nerkowej i w wątrobie a odsetkiem populacji z podwyższonym, w stosunku do normalnego, wydalaniem  $\beta_2$ -mikroglobuliny ( $\beta_2$ M) w moczu. Na podstawie tej zależności można przyjąć, że PCC-10 kadmu w korze nerkowej wynosi około 180 mg/kg, przy założeniu, że masa nerki wynosi średnio 150 g, a stosunek stężenia kadmu w części korowej do stężenia w całym narządzie wynosi 1,25. Według *Roelsa* i in. (1983), którzy wykorzystali tę samą metodę pomiaru, PCC-10 dla kory nerkowej wynosi 216 mg Cd/ kg. Wartość PCC-10 wynosząca około 200 mg/kg kory nerkowej została zaakceptowana w odniesieniu do populacji narażonej w środowisku pracy. Stężenie kadmu w korze nerek w populacji generalnej bez nadmiernego narażenia środowiskowego (u osób niepalących) jest około dziesięciokrotnie mniejsze (*Friberg* i in. 1986).

Wartości PCC-10 odpowiada wydalanie kadmu w moczu o stężeniu 10  $\mu$ g/g kreatyniny. Stężenie 200 mg Cd/kg kory nerkowej w wieku 50 lat może być osiągnięte w wyniku dziennego pobrania kadmu w zakresie od około 100 do około 500  $\mu$ g w zależności od przyjętych założeń dotyczących: masy ciała, wydajności wchłaniania z przewodu pokarmowego, półokresu eliminacji kadmu z ustroju oraz odsetka kadmu ulegającego kumulacji w nerce (tab. 5.), (IPCS 1992).

O ile wartość PCC-10 wynosząca około 200 mg/kg kory nerki została zaakceptowana w odniesieniu do osób narażonych zawodowo, to na podstawie wyników badań *Buchet* i in. (1990) czy metaanalizy dokonanej przez *Järupa* i in. (1998) można twierdzić, że w odniesieniu do populacji generalnej wartość ta może być zbyt duża. Autorzy ci przypuszczają, że ryzyko zaburzeń czynności nerek w populacji generalnej jest niewielkie, gdy dobowe wydalanie kadmu w moczu jest mniejsze niż 2  $\mu$ g (*Buchet* 1990) lub gdy stężenie Cd-U jest mniejsze niż 2,5  $\mu$ g/g kreatyniny (*Järup* 1998). Zgodnie z danymi toksykokinetycznymi stężenie takie odpowiada średniemu stężeniu kadmu w korze nerki, czyli około 50 mg/kg.

**Tabela 5.**

**Dzienne pobranie kadmu (Cd) drogą pokarmową powodujące osiągnięcie w korze nerek stężenia 222 mg/kg w wieku 50 lat (u osób niepalących)<sup>a</sup>, (wg IPCS (1992))**

Wchłanianie z przewodu pokarmowego (%)	Stosunek zawartości kadmu w nerkach do zawartości w ustroju	Biologiczny okres półtrwania kadmu w korze nerek <sup>b</sup> , $\mu$ g	
		17 lat	30 lat
5	1/3	365 (286)	265 (208)
10		182 (143)	133 (104)
5	1/4	486 (383)	353 (277)
10		243 (191)	177 (139)

<sup>a</sup> Przyjęto następujące założenia:

- stężenie kadmu w korze nerek jest o 25% większe niż średnie stężenie kadmu w nerkach
- średnia masa obu nerek wynosi w wieku 50 lat 330 g u osoby ważącej 70 kg i 235 g u osoby ważącej 50 kg
- średnie stężenie kadmu w żywności było stałe w ciągu ostatnich 50 lat nie brano pod uwagę wpływu wieku na dzienne pobranie kadmu.

<sup>b</sup> Podano wartości dla osoby ważącej 70 kg, a w nawiasach ważącej 55 kg.

Wczesnym objawem działania kadmu na czynność nerek jest zmniejszenie resorpcji w kanalikach nerkowych i wzrost wydalania takich białek niskocząsteczkowych, jak  $\beta_2$ -mikroglobulina ( $\beta_2$ -M) czy białko wiążące retinol (RBP) w moczu, a także wapnia czy aminokwasów. W warunkach normalnych w moczu wydala się około 0,3 mg  $\beta_2$ -M/24 h, co stanowi około 0,1% ilości ulegającej filtracji w nerkach. Stosunkowo niewielkie

zmniejszenie resorpcji zwrotnej z 99,9 do 99,0% powoduje 10- -krotny wzrost wydalania  $\beta_2$ -M w moczu (*Järup* i in. 1998).

W przypadku narażenia zawodowego na kadm wyróżniono trzy progi jego działania w zależności od wielkości stężenia kadmu w moczu. Jeśli stężenie kadmu w moczu wynosi około 2  $\mu$ g/g kreatyniny, to występuje wzmożone wydalanie w moczu prostaglandyny 6-keto PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  lub kwasu

siałowego. Jeśli stężenie wynosi około 4  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny, to występuje wzmożone wydalanie: antygeny rąbka szczoteczki BBA, enzymów (np. NAG) oraz białek wysokocząsteczkowych (albuminy, transferyny), a gdy stężenie wynosi około 10  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny, to następuje wzmożone wydalanie w moczu: białek niskocząsteczkowych  $\beta_2\text{-M}$ , RBP, antygeny rąbka szczoteczki HF<sub>5</sub> oraz niespecyficznej fosfatazy alkalicznej. Według *Lauwerysa* i in. (1993) wymienionym wcześniej progom działania odpowiadają stężenia kadmu w korze nerek wynoszące odpowiednio około: 110; 139 i 182 mg/kg.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych u osób narażonych na kadm w środowisku pracy wykazano, że stężenie progowe kadmu w moczu, przy którym występowało wzmożone wydalanie w moczu takich białek niskocząsteczkowych, jak  $\beta_2\text{-M}$  czy białko wiążące retinol (RBP), wynosiło około 5 ÷ 10  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny (10  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny – *Lauwerys* i in. 1979; 10 ÷ 15  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny – *Jakubowski* i in. 1992; 13,3  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny – *Shaikh* i in. 1987; 5,6  $\mu\text{g/l}$  – *Verschoor* i in. 1987; < 10  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny – *Kawada* i in. 1989; 10  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny – *Bernard* i in. 1990; 10  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny – *Roels* i in. 1993; 5  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny – *Järup* i *Elinder* 1994).

*Chaumont* i in. (2011) przeprowadzili badania 599 zatrudnionych pracowników zakładów produkcji akumulatorów kadmowo-niklowych w Szwecji i USA. Badanie miało na celu uzyskanie wartości BMD<sub>5</sub> i BMDL<sub>5</sub> stężeń kadmu w moczu przy wydalaniu RBP i  $\beta_2\text{-M}$  w moczu powyżej wartości odcięcia (95. percentyl) w grupie osób o stężeniach Cd-U < 1  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny. Wartości odcięcia wynosiły dla RBP-U 256, a dla  $\beta_2\text{-M}$  – 276  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny. W wyniku analizy statystycznej, w której uwzględniono wpływ: wieku, płci, diurezy i palenia papierosów, autorzy stwierdzili, że palenie wywiera bezpośredni wpływ na wydalanie białek niskocząsteczkowych w moczu niezależnie od działania kadmu. Po wykluczeniu z badań osób palących wartości BMDL<sub>5</sub> dla zaburzeń resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych wyniosły 5,5 ÷ 6,6  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny, a wartość BMD<sub>5</sub> – około 12  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny. Ta ostatnia wartość jest zbieżna z wartościami uzyskiwanymi we wcześniejszych badaniach.

Wielu badaczy przypuszcza, że zwiększone wydalanie białek niskocząsteczkowych w moczu może mieć większe znaczenie prognostyczne niż związane z wiekiem zmniejszenie szybkości

przesączania kłębuszkowego. W przeszłości przeważał pogląd, że wzmożone wydalanie białek niskocząsteczkowych z moczem jest objawem nieodwracalnym, występującym także po przerwaniu narażenia. W wyniku jednak badań pracowników przewlekłe narażonych na kadm stwierdzono ostatnio, że gdy mikroproteinuria była umiarkowana ( $\beta_2\text{-M}$  w moczu > 300 i < 1500  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny), a wartości stężeń kadmu w moczu (Cd-U) nie przekraczały w przeszłości 20  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny, to objaw ten był odwracalny po przerwaniu pracy w narażeniu. Gdy jednak stężenia  $\beta_2\text{-M}$  oraz kadmu w moczu były większe od podanych wartości, to zaburzenia czynności nerek mogły być nieodwracalne, mimo przerwania pracy w narażeniu (*Roels* i in. 1997; *Trzcinka-Ochocka* i in. 2002).

Potencjalne znaczenie zdrowotne skutków obserwowanych po narażeniu w zakresie stężeń Cd-U < 5  $\mu\text{g/l}$  nie zostało jednoznacznie określone. W opinii wielu badaczy należy zapobiegać występowaniu jakichkolwiek wczesnych zaburzeń czynności komórek kanalików nerkowych i to w odniesieniu do najbardziej wrażliwych członków populacji. Zdaniem zaś innych badaczy zmiany te nie powinny być uważane za skutki szkodliwe, gdyż mieszczą się w zakresie wartości normalnych i są odwracalne. Przywołane dane wskazują, że utrzymywanie stężeń Cd-U < 5  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny powinno więc zabezpieczać pracowników przed wystąpieniem wczesnych zaburzeń czynności nerek.

Istotne znaczenie, zarówno w ocenie bieżącego wchłaniania, jak i narażenia skumulowanego w dłuższym czasie, ma oznaczanie stężeń kadmu we krwi (Cd-B). Na podstawie wyników badań przeprowadzonych u pracowników wytwórni akumulatorów alkalicznych (*Jakubowski* i in. 2002) wykazano, że wartość zintegrowanego narażenia wyrażona jako Cd-B (w mikrogramach na litr razy lata pracy) posiada istotną wartość prognostyczną w przewidywaniu możliwości wystąpienia nadmiernego wydalania RBP i  $\beta_2\text{-M}$ , znacznie lepszą niż oznaczanie kadmu w powietrzu (Cd-A · t) czy w moczu. Uzyskane zależności dawka-odpowiedź wskazują, że można oczekiwać zwiększenia wydalania RBP i  $\beta_2\text{-M}$  w moczu u 10% populacji przy wartościach odpowiednio 450 i 190 Cd-B · t. Przyjęcie za wartość dopuszczalną 200 Cd-B · t wskazuje na możliwość pracy przez okres 40 lat i przy stężeniu Cd-B 5  $\mu\text{g/l}$ . W innym badaniu przeprowadzonym u 44 osób narażonych na kadm wzmożone wydalanie białek niskocząsteczkowych obserwowano u 2 osób, u których skumulowana

wartość Cd-B razy lata narażenia była większa niż 200 (Rogenfeld i in. 1984).

### Układ oddechowy

Skutki działania kadmu na układ oddechowy stwierdzano jedynie w wyniku narażenia drogą inhalacyjną. U osób narażonych na pyły i dymy kadmu stwierdzano występowanie: rozedmy płuc, przewlekłej choroby obturacyjnej płuc o różnym nasileniu oraz zwłóknienia. Wyniki wcześniejszych badań zostały podsumowane przez Bernarda i Lauwerysa (1986). W trakcie badań nie brano zwykle pod uwagę zakłócającego wpływu palenia papierosów, dopiero w późniejszych badaniach czynnik ten uwzględniano. U 69 mężczyzn narażonych na dymy kadmu w zakładzie produkującym stopy: kadmu, srebra i miedzi, wykonano testy czynnościowe obejmujące wentylację płuc – maksymalną objętość wydechową jednosekundową ( $FEV_1$ ) i natężoną pojemność życiową ( $FVC$ ) oraz objętość zalegającą ( $RV$ ) i dyfuzję gazów w płucach – pojemność całkowitą płuc ( $TLCO$ ) i współczynnik przenoszenia tlenu węgla ( $KCO$ ). U osób narażonych na kadm nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian wielkości:  $FEV_1$ ,  $FVC$ ,  $TLCO$  i  $KCO$ . Jedynie wielkość  $RV$  była większa niż w grupie kontrolnej o 7,3% w grupie osób o skumulowanym narażeniu  $< 500$  i o 10,2% w grupie o skumulowanym narażeniu  $> 500 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata pracy (Cortona 1992).

Smith i in. (1976) badali czynność płuc u: 17 osób o dużym narażeniu ( $> 0,2 \text{ mg}/\text{m}^3$  przez około 26 lat), 12 osób o małym narażeniu i u 17 osób w grupie kontrolnej. W grupie o dużym narażeniu wielkość  $FVC$  uległa istotnemu zmniejszeniu w porównaniu z pozostałymi grupami. Badaniem rentgenowskim stwierdzono niewielkie lub umiarkowane śródmiąższowe zwłóknienia płuc u 29% osób z grupy o dużym narażeniu.

Davison i in. (1988) wykonali badania czynnościowe oraz rentgenowskie płuc u 101 mężczyzn narażonych na dymy kadmu podczas produkcji stopów, którzy przynajmniej rok pracowali w narażeniu na kadm. Grupa kontrolna była zbliżona do grupy badanej pod względem palenia papierosów. Osoby narażone podzielono na trzy grupy w zależności od skumulowanego narażenia:  $< 400$ ;  $410 \div 1600$  i  $> 1600 \mu\text{g Cd}/\text{m}^3$  razy lata pracy. U osób narażonych stwierdzono zmniejszenie wartości  $FEV_1$ ;  $FEV_1/FVC\%$  oraz dyfuzji gazów. Największe zmniejszenie tych wielkości stwierdzono u osób o największym stopniu narażenia.

Z reguły u osób z zaburzeniami czynnościowymi stwierdzano także badaniem rentgenowskim rozedmę płuc.

Na podstawie wyników innych badań nie wykazano występowania istotnych zaburzeń układu oddechowego w wyniku narażenia na kadm. Lauwerys i in. (1974) przeprowadzili badania trzech grup osób narażonych oraz grup kontrolnych zgodnych pod względem nawyku palenia tytoniu. Grupa pierwsza (31 osób) była narażona na kadm średnio przez okres 4,08 lat, gdy stężenie kadmu w pyłe całkowitym wynosiło  $31 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . W drugiej grupie (27 osób) średni okres pracy wynosił 8,6 lat, a stężenie kadmu  $134 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , natomiast w grupie trzeciej odpowiednie wartości wynosiły 27,8 lat i  $66 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Autorzy w ostatniej grupie stwierdzili występowanie: niewielkiego, lecz istotnego statystycznie zmniejszenia natężonej pojemności życiowej ( $FVC$ ), maksymalnej objętości wydechowej, jednosekundowej ( $FEV_1$ ) i wskaźnika szczytowego przepływu wydechowego ( $PEFR$ ). Autorzy uważają, że nerki są bardziej wrażliwe na działanie kadmu niż układ oddechowy, gdyż zwiększone wydalanie białek w moczu stwierdzono u 15% osób w grupie 2. i u prawie 70% osób w grupie 3. Elding i in. (1986) przeprowadzili badania czynności płuc u 57 mężczyzn narażonych na kadm o stosunkowo wysokim stopniu (medialne stężenie skumulowane wynosiło około  $1700 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata narażenia, zakres  $340 \div 9900 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata narażenia). Badano następujące parametry czynnościowe płuc: natężoną pojemność życiową ( $FVC$ ), maksymalną objętość wydechową jednosekundową ( $FEV_1$ ),  $FEV_1/FVC\%$  oraz przepływ w połowie natężonego wydechu ( $MMF$ ). U 42% badanych wystąpiło nadmierne wydalanie  $\beta_2\text{-M}$  w moczu, natomiast nie wykryto zmian czynności układu oddechowego w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej oraz nie stwierdzono zależności dawka-odpowiedź w grupie badanej. Także w tym przypadku, zgodnie z opinią autorów, objawy ze strony nerek występują wcześniej niż zaburzenia w układzie oddechowym. Jakubowski i in. (2004) wykonali badania 79 osób zatrudnionych w przeszłości w fabryce akumulatorów alkalicznych. Grupę kontrolną ( $n = 159$ ) stanowili mieszkańcy tego samego miasta nienarażeni zawodowo na działanie kadmu. Badanych podzielono na cztery grupy. Wartości skumulowanego narażenia Cd-B  $\cdot t$  w poszczególnych grupach wynosiły:  $< 25$ ;  $25 \div 500$ ;  $> 500 \div 1000$  i  $> 1000 \mu\text{g}/\text{l}$  razy lata narażenia. Wartości Cd-A  $\cdot t$  wynosiły:  $< 0,01$ ;

0,01 ÷ 1,5; > 1,5 ÷ 4,0 i > 4,0 mg/m<sup>3</sup> razy lata narażenia. Istotnie statystycznie zmniejszenie wielkości: *FEV<sub>1</sub>*, *PEF*, *MEF<sub>25</sub>*, *MEF<sub>50</sub>* i *MEF<sub>75</sub>*, stwierdzono jedynie w grupie o największym narażeniu Cd-B· *t* > 1000 µg/l razy lata narażenia. Jest to wartość dwukrotnie większa od tej, przy której w tej samej grupie pracowników stwierdzano wzmożone wydalanie białek niskocząsteczkowych w moczu.

Wyniki badań *Chan* i in. (1988) wskazują, że skutki działania kadmu na czynność układu oddechowego są odwracalne. Przeprowadzili oni badanie ponawiane grupy robotników wytwórni akumulatorów kadmowo-niklowych. Badaniom poddano 44 osoby – 17 z nich było wciąż zatrudnionych przy produkcji, 17 zostało przeniesionych do innych działów, a 14 opuściło zakład. Po trzech latach od pierwszego badania warunki pracy uległy znacznej poprawie. Średnie geometryczne stężenia kadmu w powietrzu wynosiły w trakcie badania w oddziałach chemii, płyciarni i przy spawaniu płyt odpowiednio: 0,09; 0,04 i 0,03 mg/m<sup>3</sup>. Stężenia te były w oddziałach płyciarni i spawania sześć razy mniejsze, a w oddziale chemii trzy razy mniejsze niż podczas pierwszego badania. Średnie stężenie kadmu we krwi w całej grupie uległo zmniejszeniu z 81,6 do 23,6 µg/l, a stężenie kadmu w moczu – z 39,3 do 17,3 µg/g kreatyniny. Badaniem rentgenowskim nie wykazano istotnych zmian. We wszystkich podgrupach zwiększyła się istotnie pojemność całkowita płuc (*TLC*) oraz pojemność czynnościowa zalegająca (*FRC*). U osób, które przerwały pracę w narażeniu na kadm, istotnie wzrosła pojemność życiowa płuc (*VC*) oraz natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (*FEV<sub>1</sub>*). Pojemność dyfuzyjna płuc (*DLCO*), objętość zalegająca (*RV*) oraz przepływ w połowie natężonego wydechu (*MMFR*) nie wykazywały istotnych zmian w porównaniu do wyników uzyskanych w pierwszym badaniu. Autorzy badań przypuszczają, że u osób niepalących narażenie na pył tlenku kadmu o stosunkowo dużym stężeniu powoduje niewielkie zmiany czynnościowe (zespół restrykcyjny), które mogą być odwracalne po odsunięciu od pracy w narażeniu lub po znacznym zmniejszeniu narażenia.

### **Układ kostny**

Na podstawie dostępnych danych w piśmiennictwie wykazano, że kadm może wpływać na metabolizm wapnia i fosforu w kościach zarówno u osób

narażonych zawodowo, jak i w środowisku życia. Demineralizacja kości, osteoporoza oraz samorzutne złamania kości stwierdzano u osób narażonych przewlekłe na kadm obecny w żywności. W Japonii, w dorzeczu Jinzu, narażenie ludności na kadm było spowodowane zanieczyszczeniem wody. Zespół objawów charakteryzujący się bólem kości nazwano Itai-Itai. Demineralizacja kości występowała głównie u kobiet, a ryzyko jej wystąpienia zwiększało niedożywienie i posiadanie liczego potomstwa. Narażenie na kadm powodowało także wystąpienie osteopenii, głównie u kobiet. Obserwowano zmniejszenie ilości składników mineralnych kości oraz gęstości kości w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Podobne objawy stwierdzano u mężczyzn, jednakże nie występowały one tak wyraźnie jak u kobiet (IPCS 1992).

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Belgii wykazano, że stosunkowo małe narażenie środowiskowe, powodujące dwukrotny wzrost stężenia kadmu w moczu w porównaniu z grupą kontrolną, powodowało wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy o 4%, a wydalania wapnia w moczu o 10 mg/24 h (*Staessen* i in. 1991). Wyniki badań *Alfen* i in. (2000) oraz *Järupa* i *Alfen* (2004) pozwalały stwierdzić, że narażenie środowiskowe powodujące wydalanie kadmu w moczu w zakresie stężeń od 0,5 do 3,0 µg/g kreatyniny może zwiększać ryzyko osteoporozy. Z kolei wyniki badań *Horiguchi* i in. (2005) nie potwierdziły obserwacji przeprowadzonych w Europie. Gdy stężenia kadmu w moczu wynosiły średnio 3,5 µg/g kreatyniny, nie stwierdzono zmniejszenia gęstości kości. Także wyniki uzyskane na terenie skażonym w przeszłości kadmem w Polsce, gdzie stężenia kadmu w moczu mieszkańców wynosiły średnio około 1 µg/g kreatyniny, nie wykazały istnienia zależności między stężeniami kadmu w moczu a gęstością kości (*Trzcinka-Ochocka* i in. 2010).

W kilku pracach opisano objawy zaburzeń układu kostnego u pracowników narażonych w dużym stopniu na kadm. Wzmożone wydalanie wapnia w moczu występowało u osób, u których stwierdzono białkomocz. U niektórych z nich stwierdzono także objawy demineralizacji kości (IPCS 1992). *Jarup* i *Elinder* (1993) potwierdzili wcześniejsze doniesienia na temat zwiększonej częstości występowania kamieni nerkowych u pracowników narażonych na kadm. Stwierdzono istnienie zależności dawka-odpowiedź między

skumulowanym narażeniem na kadm i standaryzowaną wiekiem częstością występowania kamieni. Względna zachorowalność w odniesieniu do oczekiwanej wynosiła dla trzech kategorii narażenia (< 250; 250 ÷ 5000 i > 5000 µg/m<sup>3</sup> razy lata pracy) odpowiednio: 1,0; 1,6 i 3,0.

#### Układ sercowo-naczyniowy

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych na zwierzętach wykazano, że w pewnych warunkach kadm może powodować nadciśnienie. Jednakże wyniki badań ludzi narażonych na kadm drogą doustną nie pozwalają na wyciągnięcie takich wniosków. Wyniki badań klinicznych i kohorto-

wych, w których eliminowano wpływ palenia tytoniu, nie wykazywały z reguły związku przyczynowego między zawartością kadmu w ustroju i zwiększeniem liczby przypadków chorób układu sercowo-naczyniowego (Department... 2009). W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym na terenie Belgii wśród osób narażonych na kadm w środowisku zamieszkania nie stwierdzono zależności między wielkością narażenia na kadm a ciśnieniem krwi lub występowaniem chorób związanych z układem sercowo-naczyniowym (Staessen i in. 1991). Nie stwierdzono zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego w wyniku narażenia na kadm drogą inhalacyjną (Järup 1998).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

W piśmiennictwie istnieje duża liczba danych dotyczących działania toksycznego kadmu (Cd) i jego związków. Ze względu na to, że nie mają one bezpośredniego znaczenia z punktu widzenia usta-

lenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) kadmu omówiono jedynie część z nich, szczególnie te, które mogą wskazywać na mechanizmy działania związku (tab. 6).

Tabela 6.

Działanie toksyczne kadmu (Cd) na zwierzęta

Nazwa	CAS	Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka	Warunki doświadczenia	Skutki działania	Piśmiennictwo
Toksyčność ostra							
Kadm	7440-43-9	mysz	dożoładkowo	890 (636 ÷ 1246) mg/kg	jednorazowe podanie w 1 ml 1-procentowej zawiesiny skrobi	LD <sub>50</sub> w 21. dniu	<i>Vorobieva</i> 1981
		szczur	dożoładkowo	1140 (712 ÷ 1938) mg/kg	jednorazowe podanie w 5 ml 1-procentowej zawiesiny skrobi	LD <sub>50</sub> w 21. dniu LD <sub>50</sub> w 14. dniu	<i>Vorobieva</i> 1981
		królik	inhalacyjnie	28,4 mg/m <sup>3</sup>	4 h Cd pył		<i>Friberg</i> 1950
Toksyčność podprzewlekła i przewlekła							
		królik	inhalacyjnie	4 mg/m <sup>3</sup>	9 mies. 21 d/mies. 3 h/d	zapalenie płuc, rozedma płuc, białkomocz	<i>Smith</i> i in. 1976
Toksyčność ostra							
Chlorek kadmu (II)	10108-4-2	mysz	dożoładkowo	93,7 (75,5 ÷ 111,9) mg/kg	dawka jednorazowa	LD <sub>50</sub>	<i>Vorobieva</i> 1975
		szczur (2 tyg.)	dożoładkowo	150 mg/kg	dawka jednorazowa	LD <sub>100</sub>	<i>Vorobieva</i> 1975
		szczur (6 tyg.)	dożoładkowo	29 mg/kg	dawka jednorazowa	LD <sub>50</sub> w 8. dniu	<i>Kostial</i> i in. 1978
		szczur	dożoładkowo	129 mg/kg	dawka jednorazowa	LD <sub>50</sub> w 8. dniu	<i>Kostial</i> i in. 1978
		szczur	dożoładkowo	225 mg/kg	dawka jednorazowa	LD <sub>50</sub> w 14. dniu	<i>Kotsonis</i> 1977
mysz	dożoładkowo	327 mg/kg	dawka jednorazowa	LD <sub>50</sub> w 24. h (zwierzęta żywione)	<i>Shimizu</i> 1993		

cd. tab. 6.

Nazwa	CAS	Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka	Warunki doświadczenia	Skutki działania	Piśmiennictwo
		szczur	inhalacyjnie	107 mg/kg	dawka jednorazowa	LD <sub>50</sub> w 24. h (zwierzęta głodzone)	<i>Shimizu</i> 1993
		szczur szczur	inhalacyjnie inhalacyjnie	95,5 mg/kg 5 mg/m <sup>3</sup>	dawka jednorazowa 1 h	LD <sub>50</sub> w 96. h obrzęk płuc	<i>Baer</i> 1987 <i>Boudreau</i> i in. 1989
		szczur	inhalacyjnie	6,5 mg/m <sup>3</sup> 4,5 mg/m <sup>3</sup> 61 mg/m <sup>3</sup>	1 h 2 h 3 dni, 1 h/d	ciężkie zapalenie płuc zapalenie płuc (od umiarkowanego do ciężkiego), krwotok, obrzęk płuc 17/18 padło w ciągu 3 dni	<i>Bus</i> i in. 1978 <i>Grose</i> i in. 1987 <i>Snider</i> i in. 1973
Toksyčność podprzewlekła i przewlekła							
CdCl <sub>2</sub>		szczur	inhalacyjnie	0,09 mg/m <sup>3</sup>	6 mies., 40 h/t	> 75-procentowe padnięcia w 11. ÷ 12. miesiącu po narażeniu	<i>Oldiges</i> i in. 1989
		szczur	inhalacyjnie	1,06 mg/m <sup>3</sup>	62 d, 5 d/t 6 h/d	5/54 padło; zwłóknienie płuc	<i>Kutzman</i> i in. 1986
		królik	inhalacyjnie	0,4 mg/m <sup>3</sup>	4+6 t, 5 d/t, 6 h/d	śródmiąższowe zapalenie płuc	<i>Johansson</i> i in. 1984
		szczur	w wodzie	15 mg/kg/d	4-7 mies.	albuminuria, β <sub>2</sub> -mikroglobinuria	<i>Cardenas</i> i in. 1992
		szczur	w wodzie	8,58 mg/kg/d	84 d	martwica komórek nabłonka kanalikula proksymalnego, martwica zrazików wątroby	<i>Cha</i> i in. 1987
		szczur	w paszy	2,5 mg/kg/d	28 d	niedokrwistość	<i>Groten</i> i in. 1990
		szczur	w wodzie	3,6 mg/kg/d	120 d	niedokrwistość, martwica kanalików nerkowych	<i>Itokawa</i> i in. 1979
		szczur	w wodzie	8 mg/kg/d	90 d	niedokrwistość, demineralizacja kości, zmniejszenie klirensu nerkowego	<i>Kawamura</i> i in. 1978
		szczur	w wodzie	0,8 mg/kg/d	28 d	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	<i>Ogoshi</i> i in. 1989
		małpa	w paszy	1,71 mg/kg/d	9 lat	zwiększone ciśnienie krwi w ciągu pierwszego 1,5 roku	<i>Akahori</i> i in. 1994
		szczur	w wodzie	1,51 mg/kg/d	84 t	uszkodzenie kanalikula proksymalnego	<i>Fingerle</i> i in. 1982
		szczur	w wodzie	3,6 mg/kg/d	31 mies.	neuropatia obwodowa, atrofia mięśni	<i>Sato</i> i in. 1978
		szczur	w wodzie	0,08 mg/kg	24 mies.	zmniejszenie gęstości kości, zwiększenie liczby złamań i deformacji kości	<i>Brzóska</i> i in. 2004a; 2004b



cd. tab. 6.

Nazwa	CAS	Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka	Warunki doświadczenia	Skutki działania	Piśmiennictwo
Toksyčność ostra							
Tlenek kadmu (II)	1306-19-0	mysz	dożołądkowo	72 (41 ÷ 113) mg/kg	jednorazowe podanie w 1 ml 1-procentowej zawiesiny skrobi	LD <sub>50</sub> w 21. dniu	<i>Vorobieva</i> 1981
		szczur	inhalacyjnie	30 mg/m <sup>3</sup>	10 ÷ 15 min, CdO – dymy	LD <sub>50</sub> w 7. dniu	<i>Barrett</i> i in. 1947
		szczur	inhalacyjnie	112 mg/m <sup>3</sup>	2 h, CdO – dymy	25/32 padło w obrębie tygodnia	<i>Rusch</i> i in. 1986
		szczur	inhalacyjnie	0,4 mg/m <sup>3</sup>	3 h, CdO – pył	niewielki rozrost komórek połączeń oskrzelowo pęcherzykowych lub przylegającego pęcherzyka	<i>Buckley</i> 1987
		szczur	inhalacyjnie	4,6 mg/m <sup>3</sup>	3 h, CdO – pył	ogniska śródmiąższowego zgrubienia płuc, wzrost ilości kolagenu, rozrost komórek, wzrost masy płuc	<i>Buckley</i> 1987
		szczur	inhalacyjnie	0,45 mg/m <sup>3</sup>	2 h, CdO – pył	silne zapalenie płuc, rozrost komórek	<i>Grose</i> i in. 1987
		szczur	inhalacyjnie	4,5 mg/m <sup>3</sup>	2 h, CdO – pył	obrzęk płuc, powiększenie pęcherzyków z krwawieniem	<i>Grose</i> i in. 1987
		szczur	inhalacyjnie	8,4 mg/m <sup>3</sup>	3 h, CdO – pył		<i>Hart</i> i in. 1989
Toksyčność podprzewlekła i przewlekła							
		szczur	inhalacyjnie	1 mg/m <sup>3</sup>	CdO – pył, 140 d., 5 d/t, 5 h/d	13/13 padło w okresie 20 tyg.	<i>Barański</i> i in. 1987
		szczur	inhalacyjnie	0,09 mg/m <sup>3</sup>	CdO – pył, 218 ÷ 343 d 7 d/t, 22 h/d	6/20 padło	<i>Oldiges</i> i in. 1986
		szczur	inhalacyjnie	1,6 mg/m <sup>3</sup>	CdO – pył, 35 ÷ 46 d 5 d/t, 3 h/d	41-procentowy wzrost suchej masy płuc	<i>Hart</i> i in. 1989
		szczur	inhalacyjnie	1,05 mg/m <sup>3</sup>	CdO – pył, 63 – 90 d 24 h/d	rozedma płuc, ziarniak komórek histiocyto-	<i>Prigge</i> 1978
		szczur	inhalacyjnie	0,09 mg/m <sup>3</sup>	CdO – pył, 18 mies. 7 d/t, 22 h/d	powyżej 25% padło po 7 mies. (samce) 11 mies. (samice)	<i>Oldiges</i> i in. 1989
Toksyčność ostra							
Siarcezek kadmu (II)	1306-23-6	mysz	dożołądkowo	1116 (1135÷1197) mg/kg	jednorazowe podanie w 1ml 1-procentowej zawiesiny skrobi	LD <sub>50</sub> w 21. dniu	<i>Vorobieva</i> 1981
		szczur	inhalacyjnie	99 mg/m <sup>3</sup>	2 h	brak skutków	<i>Klimisch</i> 1993
Toksyčność podprzewlekła i przewlekła							
		szczur	inhalacyjnie	0,27 mg/m <sup>3</sup>	6 mies. 40 h/t	> 75% padło w ciągu 21 ÷ 23 mies. po narażeniu	<i>Oldiges</i> i in. 1989
		szczur	inhalacyjnie	6,29 mg/m <sup>3</sup>	10 d, 6 h/d	nie było padnięć	<i>Klimisch</i> 1993

Objaśnienia:

d – dni; t – tydzień; mies. – miesiąc.

## Toksyczność ostra

Padnięcia zwierząt w wyniku ostrego narażenia inhalacyjnego na kadm (Cd) były zależne od: gatunku zwierząt, rodzaju związku kadmu, jego stężenia w powietrzu i czasu narażenia. Wartość  $LC_{50}$  wyniosła dla szczura około  $500 \text{ mg CdO} / \text{m}^3$  razy minuty narażenia (Barrett i Semmons 1947), co stanowi równoważnik 15-minutowego narażenia o stężeniu  $30 \text{ mg/m}^3$ . Przyczyną padnięć zwierząt był obrzęk płuc – 25 z 32 szczurów padło w okresie tygodnia od 2-godzinnego narażenia na dymy kadmu o stężeniu  $112 \text{ mg/m}^3$ . Nie odnotowano padnięć zwierząt w wyniku 2-godzinnego narażenia na siarczek kadmu o stężeniu  $99 \text{ mg/m}^3$  (Rusch i in. 1986). W wyniku narażenia szczurów na aerozol chlorku kadmu o stężeniu  $61 \text{ mg/m}^3$  w ciągu 1 h przez 3 dni padło 17 z 18 narażanych zwierząt (Snider i in. 1973). Narażenie szczurów na siarczek kadmu o stężeniu  $6,29 \text{ mg Cd/m}^3$  przez 6 h w ciągu 10 dni nie spowodowało padnięć zwierząt (Klimish 1993). Wydaje się w związku z tym, że takie rozpuszczalne związki kadmu, jak: chlorek, dymy tlenku i węglan, są w przypadku narażenia inhalacyjnego bardziej toksyczne niż gorzej rozpuszczalny w wodzie siarczek kadmu (Department... 2009).

Po podaniu związków kadmu drogą pokarmową wartość  $LD_{50}$  u szczurów i myszy wynosiła w większości wypadków  $100 \div 300 \text{ mg/kg}$ . Wartości te były mniejsze po narażeniu zwierząt na takie rozpuszczalne związki kadmu, jak chlorek i węglan niż metaliczny kadm i siarczek (tab. 7.). Wartość  $LD_{50}$  u bardzo młodych zwierząt była mniejsza niż u zwierząt dorosłych (Kostial i in. 1978), co było prawdopodobnie wynikiem większej wydajności u młodych zwierząt wchłaniania z przewodu pokarmowego.

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Ze względu na toksyczność związków kadmu (Cd) oraz ich obecność w środowisku życia człowieka były one przedmiotem intensywnych badań. W większości prac brak jednak danych ilościowych na temat zależności skutków od dawki. Ograniczają się one jedynie do jakościowych opisów skutków. Ponadto w starszych pracach metody stosowane np. do oceny stężeń białek w moczu nie były wystarczająco czułe do oceny wczesnych zaburzeń czynności nerek.

Wyniki badań eksperymentalnych na zwierzętach zostały omówione obszernie w dwóch monografiach (IARC 1992; Department... 2009). W tabeli 6. zamieszczono dane na temat wartości LOAEL dla istotnych skutków działania.

### Nerki

Najbardziej typowym objawem działania kadmu są zaburzenia czynności nerek. Wyniki licznych badań wskazują, że kadm powoduje zmiany w kanalikach nerkowych prowadzące do: białkomoczu, glukozurii i aminoacydurii oraz do zmian histopatologicznych.

Już we wczesnych latach 50. stwierdzono, że białkomocz spowodowany działaniem kadmu charakteryzuje się wydalaniem białek niskocząsteczkowych. Badania mikroskopowe nerek ujawniły nefropatię kanalikową z objawami martwicy i zwyrodnienia komórek kanalików oraz ze zwłóknieniem śródmiąższowym. Stwierdzano zmiany czynnościowe nerek szczególnie w obrębie kanalików w postaci zaburzeń resorpcji zwrotnej, podczas gdy wpływ kadmu na filtrację kłębuszkową był niewielki. Skutki te pojawiały się najczęściej, gdy średnie stężenie kadmu w korze nerek wynosiło  $200 \div 300 \text{ mg/kg}$  mokrej masy.

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych wskazano, że w miarę wzrostu stężeń kadmu w korze nerek najwcześniej pojawiają się zmiany histopatologiczne w komórkach kanalików nerkowych. Białkomocz kanalikowy i aminoacyduria występują, gdy w korze nerek obserwuje się obecność kadmu o dużych stężeniach, a w następnym etapie stwierdza się cukromocz i białkomocz nerkowy. Wydalanie kadmu w moczu jest niewielkie w początkowym okresie narażenia. Później ulega zwiększeniu, wraz ze wzrostem wydalania białek.

### Układ oddechowy

W wyniku podprzewlekłego narażenia inhalacyjnego na kadm obserwowano: zapalenie, obrzęk i zwłóknienie płuc. Nasilenie skutków zależało od wielkości i czasu trwania narażenia.

W wyniku narażenia na pył tlenku kadmu o stężeniu  $1 \text{ mg/m}^3$  wszystkie szczury padły po upływie 140 dni eksperymentu (Barański, Sitarek 1987). Gdy narażenie na chlorek lub tlenek kadmu trwało krócej lub stężenie kadmu było mniejsze, stwierdzano występowanie: stanów zapalnych, obrzęków i zwłóknienia płuc.

Przewlekłe narażenie inhalacyjne na kadm skutkuje, jak się wydaje, powstawaniem tolerancji na działanie kadmu. Uszkodzenia płuc, które stwierdzano po kilku tygodniach narażenia, nie pogłębiały się, a niekiedy nawet obserwowano ich cofanie się w trakcie eksperymentu. Jedną z przyczyn tego procesu może być indukcja syntezy metalotioneiny w płucach (Hart i in. 1989).

### **Kości i metabolizm wapnia**

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że podawanie chlorku lub siarczanu kadmu zwierzętom: w paszy, wodzie pitnej lub podskórnym, wywierało wpływ na metabolizm wapnia i strukturę kości. Objawy były charakterystyczne dla procesu demineralizacji kości. Zmniejszenie wchłaniania i negatywny bilans wapnia u szczurów narażonych na działanie kadmu może być wynikiem hamowania przez kadm aktywacji witaminy D w komórkach kory nerek. Jak stwierdzono, kadm podawany w dużych dawkach w diecie powodował inhibicję przemiany 25-hydroksykalcyferolu do 1,25-dihydroksykalcyferolu. Ta metabolicznie aktywna forma witaminy D jest niezbędną w procesie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego (IPCS 1992). Wydaje się, że kadm działa również bezpośrednio na gęstość kości. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na młodych szczurach przypuszcza się, że kadm hamuje aktywność osteoblastów, powodując zmniejszenie syntezy organicznej matrycy kości i mineralizacji w okresie rozwoju. Po osiągnięciu

dojrzałości zmniejszenie aktywności osteoblastów może wpływać na aktywność osteoklastów, powodując zwiększenie resorpcji kości (Brzóska, Moniuszko-Jakoniuk 2005; 2005a).

### **Układ sercowo-naczyniowy**

Schroeder i Vinton (1962) oraz Schroeder (1965) sugerowali, że przewlekłe narażenie na kadm może powodować nadciśnienie. Wyniki innych badań także wskazywały, że podawanie kadmu drogą pokarmową w dłuższym okresie prowadziło do niewielkiego wzrostu ciśnienia tętniczego u szczurów, królików i małp. Skutek ten był zależny od wielkości dawki. U szczurów skutek ten był najsilniej zaznaczony (wzrost ciśnienia skurczowego o  $12 \div 14$  mmHg) przy pobraniu dziennym  $0,07$  mg/kg/dzień. Ciśnienie wracało do normy lub zmniejszało się w porównaniu do poziomów normalnych przy większym pobraniu kadmu (Kopp i in. 1982). Powszechnie przyjmuje się, że wpływ kadmu na ciśnienie krwi jest niewielki (Department... 2009).

### **Inne**

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych na zwierzętach stwierdzano także wpływ działania kadmu na: wątrobę, układ nerwowy oraz stężenie hemoglobiny we krwi (tab. 6.). To działanie kadmu nie zostało jednak jednoznacznie udowodnione i potwierdzone wynikami badań ludzi narażonych w środowisku pracy i w środowisku życia.

## **ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO**

### **Działanie rakotwórcze na zwierzęta**

Wyniki badań eksperymentalnych dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie kadmu (Cd) w wyniku narażenia inhalacyjnego.

Samce i samice szczura poddano w ciągu 18 miesięcy ciągłemu narażeniu inhalacyjnemu na: chlorek, siarczan i siarczek kadmu, dymy i pył tlenku kadmu. Obserwacja szczurów narażanych na chlorek kadmu o stężeniu  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  została skrócona z 31 do 30 miesięcy, gdyż w tym okresie padło ponad 75% zwierząt. W grupie kontrolnej nie stwierdzono nowotworów. W grupie badanej stwierdzono w płucach guzy u samców (18/20) i u samic (18/18) oraz nowotwory płuc u samców (15/20) i samic (13/18). Częstość występowania

gruczolaków oskrzeli i pęcherzyków, gruczolakoraków i raków gładkonabłonkowych wynosiła u samców odpowiednio: 2; 12 i 0, a u samic: 4; 7 i 0. Zwiększoną częstość występowania guzów u samców i samic stwierdzano również w wyniku narażenia na dymy i pył tlenku kadmu o stężeniu  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  oraz siarczanu i siarczku kadmu o stężeniu  $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Oldiges i in. 1989). W warunkach doświadczalnych stwierdzono, że siarczek kadmu może w wyniku fotolizy ulegać przekształceniu w siarczan kadmu. Uważa się, że ten ostatni może być w części odpowiedzialny za skutki przypisywane siarczku kadmu.

Takenaka i in. (1983) stwierdzili rakotwórcze działanie kadmu u samców szczura narażanych drogą inhalacyjną na aerozol chlorku kadmu o

stężeniach: 13,4; 25,7 lub 50,8  $\mu\text{g Cd/m}^3$ . W każdej z grup badanych było po 40 zwierząt, a w grupie kontrolnej po 41. Narażenie było ciągłe i trwało 18 miesięcy. Obserwację przerwano po 31 miesiącach. W grupie kontrolnej nie stwierdzono nowotworów. W grupach badanych częstość występowania nowotworów wynosiła: 15; 53 i 71% w miarę wzrostu stężeń kadmu w powietrzu. Histologicznie stwierdzono: gruczolakoraki, raki naskórkowe i raki śluzowo-naskórkowe. Ryzyko jednostkowe obliczone na podstawie wyników tej pracy określono na 0,092 (IRIS 2009). Heinrich i in. (1989) stosując podobny protokół jak w badaniu *Oldiges* i in. (1989), nie stwierdzili wzrostu liczby nowotworów u samców i samic chomika syryjskiego narażanych na: pyły i dymy tlenku kadmu, chlorek, siarczek i siarczan kadmu. U samic stwierdzono zwiększenie częstotliwości występowania guzów płuc. Jednakże ze względu na dużą liczbę przypadków guzów płuc w grupie kontrolnej, przyrost ten nie był istotny statystycznie. U myszy stwierdzono jedynie niewielki wzrost liczby guzów płuc po narażeniu na dymy tlenku kadmu. Nie stwierdzono zależności dawka-odpowiedź.

W wielu wcześniejszych badaniach szczurom i myszom drogą pokarmową podawano: chlorek, siarczan i octan kadmu, nie stwierdzając zwiększenia ogólnej liczby nowotworów lub specyficznych nowotworów. Maksymalne dawki kadmu podawane myszom lub szczurom wynosiły 1 mg/kg dzień (*Schroeder* i in. 1964) lub 3,5 mg/kg/dzień (*Löeser* 1980). W większości tych prac poziom badań histopatologicznych nie odpowiadał współczesnym standardom. W nielicznych pracach dotyczących skutków przewlekłego narażenia na kadm stwierdzano wzrost liczby nowotworów po podaniu kadmu myszom lub szczurom w maksymalnej dawce wynoszącej 4,01 mg/kg/dzień (*Fingerle* i in. 1982) lub 8 mg/kg/dzień (*Watanabe* i in. 1986) przy braku zależności dawka-odpowiedź. Trzeba jednak stwierdzić, że prace te zostały ocenione przez IARC (1993) jako nieodpowiednie do oceny działania rakotwórczego.

*Waalkes* i *Rehm* (1992) badali wpływ deficytu cynku w diecie na działanie rakotwórcze kadmu podanego drogą pokarmową w ciągu 77 tygodni. Stężenia kadmu w diecie wynosiły w poszczególnych grupach zwierząt: 0; 20; 50; 100 lub 200 mg/kg. Stężenia cynku wynosiły w normalnej diecie 60 mg/kg, a w diecie ubogiej w cynk tylko

7 mg/kg. W trakcie eksperymentu nie stwierdzono zmniejszenia spożycia paszy lub czasu przeżycia zwierząt w poszczególnych grupach.

W grupie zwierząt otrzymujących 50 mg Cd/kg paszy, zarówno o normalnej zawartości cynku (20%), jak i otrzymujących dietę ubogą w cynk (14%), częstość występowania zmian w prostatie w postaci rozrostu i gruczolaków była większa niż w grupie kontrolnej (1,8%). Ogólnie zmiany te występowały w mniejszym stopniu u szczurów otrzymujących dietę o małej zawartości cynku, prawdopodobnie ze względu na zanik prostaty związany z niedoborem cynku. Prostate, podobnie jak jądra, była przedmiotem szczególnego zainteresowania, gdyż zawiera duże stężenia cynku, a jak sądzono, kadm może hamować wzrost prostaty, konkurując z cynkiem. U badanych zwierząt stwierdzono wzrost częstości występowania białaczki. Istotny wzrost częstości występowania białaczki w przypadku prawidłowej zawartości cynku stwierdzano, gdy stężenia kadmu w paszy wynosiły 50 lub 100 mg/kg. Nie obserwowano tego objawu, gdy stężenie kadmu wynosiło 200 mg/kg paszy. Brak cynku powodował zmniejszenie tego skutku, a istotne zwiększenie częstości występowania białaczki stwierdzono po dawkach 200 mg kadmu/kg paszy (u 28% zwierząt). Liczba guzów jąder (wyłącznie łagodnych guzów śródmiąższowych) wzrosła istotnie po największej dawce kadmu (200 mg Cd/kg paszy) w diecie o normalnej zawartości cynku, przy czym odnotowano dodatni trend występowania nowotworów jąder wraz ze wzrostem dawki kadmu. Udowodniono, że w wyniku podawania w diecie kadmu stwierdzono występowanie: guzów prostaty, jąder oraz białaczki, przy czym deficyt cynku zmniejszał częstość występowania tych objawów.

W wyniku podskórnego podawania: chlorku, siarczku lub tlenku kadmu, stwierdzano w miejscu podania występowanie mięsaków. Myszy były mniej wrażliwe na narażenie niż szczury. Domięśniowe podawanie: pyłu kadmu, chlorku lub siarczku kadmu, powodowało także lokalne powstawanie mięśniaków. Chlorek kadmu powodował po podaniu podskórnym szczurom i myszom powstawanie śródmiąższowych guzów jąder. Podskórne podanie chlorku kadmu szczurom powodowało tworzenie się guzów prostaty, lecz jedynie po dawkach mniejszych od powodujących zwyrodnienie prostaty wywołane kad-

mem. Domięśniowe podanie chlorku kadmu także powodowało wzrost częstości występowania guzów prostaty u szczurów (IARC 1993).

Zgodnie z opinią IARC, istnieją wystarczające dowody rakotwórczości związków kadmu dla zwierząt przy ograniczonych dowodach rakotwórczości metalicznego kadmu (IARC 1993).

### Działanie rakotwórcze na ludzi

Wcześniej sądzono, że kadm (Cd) może być przyczyną raka prostaty. Wyniki późniejszych badań nie potwierdziły tych podejrzeń, wskazując na nieznacznie podwyższone ryzyko względne (Armstrong i Kazantzis 1985; Elghany i in. 1990) lub brak ryzyka (West i in. 1991; Rooney i in. 1993). W opracowaniu IARC (1993) wskazano na brak spójności danych na ten temat.

W kilku wcześniejszych badaniach epidemiologicznych w Zjednoczonym Królestwie i w Szwecji, obejmujących populacje narażone zawodowo na kadm drogą inhalacyjną stwierdzano nadwyżki raków płuc bez wyraźnej zależności między poziomem i okresem narażenia oraz przyrostem liczby nowotworów (Ades i Kazantzis 1988; Elinder i in. 1985; Kazantzis i in. 1988; Sorohan 1987).

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem uznała w 1993 r. kadm za czynnik rakotwórczy dla ludzi (grupa 1.), (IARC 1993). Wniosek ten został oparty głównie na zależności między skumulowanym narażeniem na kadm i częstością występowania nowotworów płuc w kohorcie pracowników zatrudnionych w zakładzie odzyskiwania kadmu w Stanach Zjednoczonych (Thun i in. 1985; Stayner i in. 1992). Thun i in. (1985) przeprowadzili badania kohorty 602 osób zatrudnionych przez co najmniej 6 miesięcy w latach 1940-1969. Kohorta była obserwowana do 1978 r. Robotnicy zostali zakwalifikowani do trzech grup na podstawie wielkości skumulowanego narażenia ( $< 584$ ;  $584 \div 2920$  i  $> 2920$   $\text{mg/m}^3$  razy liczba dni pracy w narażeniu), co odpowiadało odpowiednio pracy w ciągu 40 lat o stężeniach Cd-AŁ:  $< 40$ ;  $41 \div 200$  i  $> 200$   $\mu\text{g/m}^3$ . Wartości SMR w przypadku zgonów z powodu raka płuc wzrastały ze wzrostem skumulowanego narażenia i wynosiły dla kolejnych grup odpowiednio: 53; 152 i 280. Zależność dawka-odpowiedź była istotna statystycznie dla prawie wszystkich krzywych regresji. Nie stwierdzono nadwyżki zgonów z powodu raka płuc, gdy narażenie pracowników było mniejsze niż  $40 \mu\text{g/m}^3$

przez 40 lat pracy. Nadwyżka zgonów była istotna statystycznie jedynie w grupie o największym narażeniu. Na podstawie dodatkowej analizy wykazano, że dla grupy pracowników o wielkości skumulowanego narażenia od 293 do  $584 \text{ mg/m}^3$  razy liczba dni pracy w narażeniu wartość SMR dla raka płuc wyniosła 100, co odpowiada 40 latom pracy w narażeniu na kadm o stężeniu  $21 \div 40 \mu\text{g/m}^3$ . Stayner i in. (1992) dokonali ilościowej oceny ryzyka dodatkowych przypadków raka płuc w wyniku narażenia na kadm na podstawie retrospektywnej oceny zgonów w kohorcie opisanej przez Thuna i in. (1985). Łącznie badaniem objęto 576 mężczyzn, którzy pracowali przynajmniej przez 6 miesięcy i zostali zatrudnieni po 1926 r., kiedy w zakładzie zaprzestano już produkcji arsenu. Arsen pozostał jednak w środowisku, a jego stężenia ulegały zmniejszeniu w miarę upływu czasu. W ocenie działania rakotwórczego uwzględniano wpływ palenia papierosów oraz pochodzenie (latynoamerykańskie i inne). Rak płuc występuje rzadziej u osób pochodzenia latynoamerykańskiego. Kohortę obserwowano do 1984 r. Liczba zgonów z powodu raka płuca była nieco większa niż u osób rasy białej w USA (24 przypadki stwierdzone w stosunku do 16,07 oczekiwanych, RR, 1,49, CI, 0,96-2,22). Ryzyko względne wzrastało w miarę wzrostu skumulowanego narażenia na kadm i wynosiło: 0,34; 1,63; 2,17 i 2,72 w grupach o skumulowanym narażeniu:  $\leq 584$ ;  $585 \div 146$ ;  $1461 \div 2920$  i  $> 2920 \text{ mg/m}^3$ .

Wyniki tych badań były krytykowane, głównie ze względu na nieuwzględnienie wpływu jednoczesnego narażenia na arsen. Sorohan i Lancashire (1997) dokonali powtórnej analizy wyników badań tej kohorty. Robotnicy zostali podzieleni na grupy w zależności od wielkości skumulowanego narażenia ( $< 400$ ;  $400 \div 999$ ;  $1000 \div 1999$  i  $> 2000 \text{ mg/m}^3$  razy liczba dni narażenia). W badaniach uwzględniono: wiek, rok zatrudnienia oraz czynnik etniczny. Stwierdzono istnienie pozytywnej zależności ( $P < 0,05$ ) między wielkością skumulowanego narażenia na kadm a umieralnością z powodu raka płuc. W stosunku do grupy pierwszej względne ryzyko zgonu z powodu raka płuc w grupie drugiej, trzeciej i czwartej, wynosiło odpowiednio: 2,3 (95-procentowy przedział ufności, CI  $0,72 \div 7,36$ ), 2,83 (95-procentowy CI  $0,75 \div 10,72$ ) i 3,88 (95-procentowy CI  $1,04 \div 14,46$ ). Dokonano dodatkowej analizy, w której uwzględniono występowanie narażenia na kadm (głównie w postaci tlenku kadmu) łącznie z narażeniem na tritlenek arsenu o

dużym stężeniu oraz bez narażenia na arsen (głównie siarczek kadmu i siarczany kadmu). Istotna zależność dawka-odpowiedź wystąpiła jedynie w przypadku łącznego narażenia na kadm i arsen. Wyniki tej oceny wskazują, że kadm powodował występowanie raka płuc w przypadku łącznego narażenia z tritlenkiem arsenu.

*Lamm* i in. (1994) zastosowali metodę badania gniazdowego w kohorcie do oceny prawie tej samej kohorty, która była przedmiotem oceny przez *Staynera* i in. (1992). W celu wyeliminowania zakłócającego wpływu narażenia na arsen autorzy uwzględnili w doborze grup czas zatrudnienia. W badanych grupach nie stwierdzili zależności między występowaniem raka płuc a narażeniem na kadm. W grupie badanej palenie papierosów występowało osiem razy częściej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z opinią autorów, czynnikami odpowiedzialnymi za występowanie przypadków raka w tej populacji było narażenie na kadm oraz palenie papierosów, a nie wyłącznie narażenie na kadm.

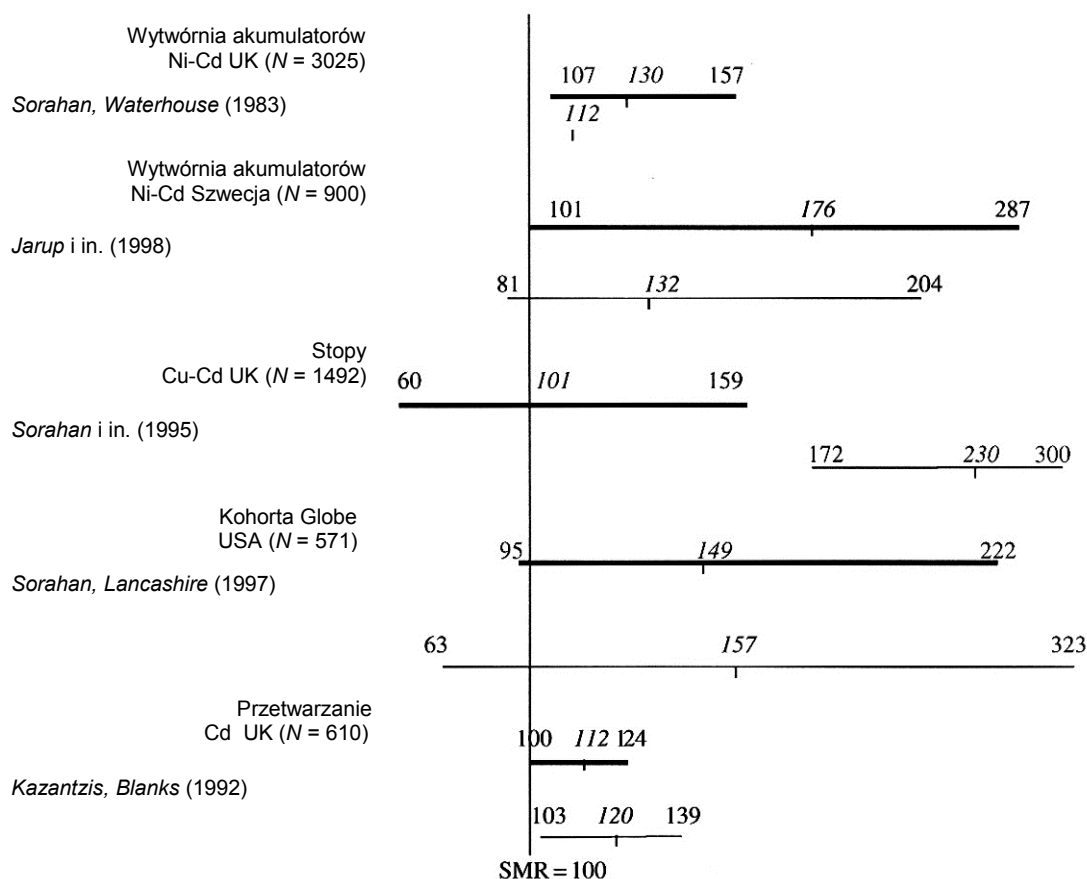
W badaniu przeprowadzonym w Zjednoczonym Królestwie (*Sorohan* 1995) dokonano oceny umieralności robotników zatrudnionych w narażeniu na dymy kadmu z powodu przewlekłych schorzeń układu oddechowego oraz raka płuc. Badaniem objęto: 347 pracowników zatrudnionych przy produkcji stopów miedziowo-kadmowych, 624 pracowników zatrudnionych w sąsiedztwie produkcji stopów miedziowo-kadmowych oraz 521 pracowników zatrudnionych w hucie żelaza i brązu. Ocenie poddano lata 1946-1992. Osoby badane były zatrudnione przynajmniej przez rok w latach 1922-1978. Pracowników podzielono na grupy w zależności od wielkości skumulowanego narażenia ( $< 1600$ ;  $1600 \div 4799$  i  $> 4800 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata pracy). Po uwzględnieniu wieku oraz czasu od rozpoczęcia pracy w narażeniu stwierdzono pozytywną zależność między ( $P < 0,01$ ) skumulowanym narażeniem a ryzykiem zgonu z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego. Stwierdzono również nieistotny negatywny trend między

skumulowanym narażeniem a ryzykiem zgonu z powodu raka płuc. Względne ryzyko w odniesieniu do grupy o najmniejszym narażeniu wyniosło dla grupy drugiej 0,85 (CI 0,27  $\div$  2,68), a dla grupy trzeciej 0,81 (CI 0,18  $\div$  3,73). Według autorów wyniki nie potwierdziły hipotezy, że narażenie na dymy kadmu zwiększa ryzyko zgonu z powodu raka płuc.

*Verougstraete* i in. (2003) dokonali podsumowania wyników badań epidemiologicznych. Stwierdzili, że w badanych kohortach obserwowano powszechnie zwiększone wartości SMR (rys. 2.), pomimo różnic w narażeniu w różnych państwach, w których przeprowadzono badania. Według autorów uzyskane zależności dawka-odpowiedź nie wskazują na to, aby kadm mógł być uważany za czynnik rakotwórczy. Wartości SMR były mniejsze niż 200 przy dolnej granicy przedziału ufności zbliżonej do 100 lub poniżej tej wartości. W większości kohort pracownicy byli narażeni także na inne czynniki rakotwórcze, np.: arsen, nikiel, krzemionkę i WWA.

W związku z tym uważa się, że dowody działania rakotwórczego kadmu u ludzi są raczej mało przekonujące (*Toxicological...* 2009), a kadm powinien być zaliczany do grupy czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla człowieka (*Järup* 1998). Wniosek taki jest zgodny z klasyfikacją działania rakotwórczego kadmu w Unii Europejskiej (grupa 2.), Amerykańskiej Agencji Ochrony Środowiska (US EPA grupa B1) czy też Amerykańskiej Konferencji Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH grupa A2).

Ryzyko jednostkowe obliczone na podstawie wyników pracy *Thuna* i in. (1985) wynosi 0,0018. Zgodnie z opinią USEPA (IRIS 2009) stosowanie tej wartości do oceny ryzyka w środowisku pracy jest bardziej uzasadnione niż stosowanie wartości 0,092 wynikającej z pracy *Takanaka* i in. (1983), ze względu na różnice gatunkowe oraz rodzaj stosowanego związku kadmu (chlorek kadmu) i warunki narażenia (ciągłe narażenie szczurów).



**Rys. 2.** Nienowotworowe choroby płuc (NMRD) i rak płuca u pracowników zawodowo narażonych na kadm (Cd) i jego związki; wartości SMR i 95-procentowy przedział ufności dla raka płuca wskazują linie pogrubione; wartości SMR i 95-procentowy przedział ufności dla NMRD wskazują linie cienkie; UK – Zjednoczone Królestwo; SW – Szwecja; N – liczba osób (Vetrougstraete i in. 2003)

## Działanie genotoksyczne

Istnieją sprzeczne dane na temat skutków genotoksycznych w wyniku narażenia środowiskowego ludzi na kadm (Cd). U 12 kobiet ze stwierdzoną chorobą itai-itai (mieszkały ponad 30 lat na terenach skażonych kadmem w Japonii) wykryto istotnie większą częstość występowania aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej niż u kobiet w grupie kontrolnej. Aberracje występowały w 26,7% komórek w grupie badanej i w 2,6% komórek w grupie kontrolnej. Aneuploidia w grupie badanej występowała cztery razy częściej niż w grupie kontrolnej (Shiraishi 1975). W innym badaniu (Bui i in. 1975) nie stwierdzono różnic występowania aberracji chromosomowych w hodowlach komórek z próbek krwi pobranych od czterech kobiet z chorobą itai-itai i czterech kobiet w grupie kontrolnej. W obu grupach częstość wys-

tępowania aberracji była stosunkowo duża i wynosiła 6,6 i 6,0%. Stężenia kadmu we krwi wynosiły w grupie badanej od 16 do 29 µg/l, a w grupie kontrolnej od 4,4 do 6,1 µg/l. Tang i in. (1990) badali częstość występowania aberracji chromosomowych u osób zamieszkujących zanieczyszczone kadmem obszary Chin. Dwudziestu ośmiu mężczyzn (Cd-U średnio 3,32 µg/l) i 19 kobiet (Cd-U średnio 3,83 µg/l) mieszkających od 11 do 62 lat na terenie, gdzie stężenie kadmu w glebie wynosiło 1103 mg/kg porównano z grupą kontrolną (średnie stężenie Cd-U u mężczyzn 2,34 µg/l, a u kobiet 1,85 µg/l). W grupie badanej stwierdzono większą liczbę aberracji chromosomowych przy jednoczesnej zależności dawka-skutek od stężenia kadmu w moczu. Nogawa i in. (1986) badali grupę osób zamieszkujących tereny skażone kadmem w Japonii i grupę kontrolną. Średnie stężenie Cd-U w grupie badanej wynosiło 9,6 µg/g kreatyniny, a w

grupie kontrolnej – 2,7 µg/g kreatyniny. Nie stwierdzono różnic w liczbie wymian chromatyd siostrzanych na komórkę w limfocytach krwi obwodowej ( $8,0 \pm 0,94$  w grupie badanej i  $9 \pm 3,13$  w grupie kontrolnej).

Przeprowadzono szereg badań dotyczących możliwego wpływu narażenia zawodowego na kadm na powstawanie aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej osób narażonych. Także w tym przypadku wyniki nie były jednoznaczne. *Dekundt i Leonard (1975)* przeprowadzili badania grupy osób narażonych na: ołów, kadm i cynk w zakładzie produkującym kadm. Stężenia Pb-B i Cd-B wyniosły odpowiednio w grupie pierwszej (23 osoby)  $446 \pm 123$  µg/l i  $31,7 \pm 33$  µg/l, w grupie drugiej (12 osób)  $208 \pm 44$  µg/l i  $6,3 \pm 5,5$  µg/l. Grupę kontrolną (12 osób) stanowili pracownicy administracji. Nie stwierdzono istotnych różnic nieprawidłowości strukturalnych komórek, natomiast liczba wymian chromatyd i przemieszczeń chromosomów, chromosomów pierścieniowych i chromosomów dicentrycznych wynosiła w poszczególnych grupach na 100 komórek odpowiednio: 0,89; 0,54 i 0,13. *Bui i in. (1975)* badali pięciu pracowników narażonych na kadm w fabryce akumulatorów alkalicznych. Grupę kontrolną stanowiło trzech mężczyzn nienarażonych na kadm. Średnie stężenie Cd-B wynosiło w grupie badanej  $37,7 \pm 15,5$  µg/l, a w grupie kontrolnej –  $2,3 \pm 0,9$  µg/l. Stężenia Cd-U wynosiły odpowiednio  $11,5 \pm 11,5$  oraz  $2,5 \pm 1,3$  µg/g kreatyniny. Hodowle limfocytów badano po 48 i 72 h. Nie stwierdzono zwiększenia liczby komórek wykazujących strukturalne aberracje chromosomowe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. *Bauchinger i in. (1976)* przeprowadzili badania 25 pracowników huty cynku oraz 15 osób w grupie kontrolnej. Stężenia Pb-B i Cd-B w grupie badanej wynosiły  $192 \pm 66,2$  i  $3,95$  µg/l, a w grupie kontrolnej przyjęto, że stężenia te wynosiły odpowiednio  $120 \div 130$  i  $1,5$  µg/l. Odsetek komórek zawierających aberracje strukturalne był istotnie większy w grupie osób narażonych  $1,35 \pm 0,99$  niż w grupie kontrolnej ( $0,47 \pm 0,92$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic częstości występowania aberracji chromosomowych między grupami narażonymi i kontrolnymi w dalszych dwóch badaniach. W pierwszym badaniu średnie stężenie kadmu we krwi w grupie badanej wyniosło  $19,5$  µg/l ( $2 \div 140$  µg/l), a w grupie kontrolnej stężenia mieściły się w zakresie  $2 \div 29$  µg/l (*O’Riordan i in. 1978*). W drugim badaniu stężenia Cd-B wynosiły w grupie

badanej  $14 \div 38$  µg/l. Częstość aberracji chromosomowych w grupie badanej wyniosła 1,5%, a w grupie kontrolnej – 1,3% (*Fleig i in. 1983*).

Wyniki badań eksperymentalnych zostały wszechstronnie omówione w takich monografiach, jak: *Toxicological profile for cadmium (Department... 2009)* czy monografii IARC (1993).

Aberracje chromosomowe i aneuploidię stwierdzano głównie u zwierząt narażonych na chlorek kadmu w warunkach *in vivo*. Na podstawie wyników badania hodowli komórek zwierzęcych wykazano, że związki kadmu uszkadzają materiał genetyczny. W warunkach *in vitro* stwierdzano: pęknięcia nici DNA, mutacje, uszkodzenia chromosomów oraz transformacje komórek. Związki kadmu hamowały naprawę DNA uszkodzonego pod wpływem innych związków, powodując zwiększenie ich działania genotoksycznego. Związki kadmu nie powodowały zasadniczo mutacji u *Drosophila* oraz u bakterii. Aberracje chromosomowe stwierdzano w komórkach ludzkich poddanych działaniu siarczanu kadmu. Aneuploidię stwierdzano w komórkach ludzkich fibroblastów poddanych działaniu chlorku kadmu. Chlorek kadmu powodował uszkodzenia DNA w komórkach ludzkich w warunkach *in vitro*.

W opracowaniu: *Toxicological profile for cadmium (2009)* stwierdzono, że jakkolwiek wyniki badań przeprowadzonych na ludziach oraz badań eksperymentalnych nie zawsze są spójne, to kadm wydaje się jednak być czynnikiem klastogennym. *Verougstraete i in. (2002)* dokonali krytycznego przeglądu piśmiennictwa z zakresu badań cytogenetycznych przeprowadzonych wśród grup osób narażonych na działanie kadmu. Autorzy stwierdzili, że nie jest możliwe wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących zależności między wielkością narażenia na kadm a skutkami cytogenetycznymi. Do czynników ograniczających możliwość wnioskowania autorzy zaliczyli: małe grupy badane, niezadowalającą jakość oceny narażenia oraz nieuwzględnianie wpływu czynników zakłócających. Istotny był brak zaakceptowanego mechanizmu działania cytogenetycznego i w związku z tym dobrze zdefiniowanego rezultatu stanowiącego przedmiot badań.

### Działanie na rozrodczość

*Gennard i in. (1992)* badali wpływ narażenia na dymy i pyły kadmu (Cd) na płodność mężczyzn. Badaniem objęto 83 pracowników huty kadmu.



U 25% badanych stwierdzono zaburzenia czynności nerek manifestujące się zwiększonym wydalaniem białek niskocząsteczkowych w moczu oraz stężeniem kreatyniny w surowicy  $> 13$  mg/l. W badaniu uwzględniano: datę urodzenia pracownika i jego żony, datę ślubu, liczbę i daty żywych urodzeń potomstwa. Na podstawie wyników badań nie stwierdzono wpływu narażenia na kadm na prawdopodobieństwo żywych urodzeń.

U mężczyzn zawodowo narażonych na kadm w stopniu powodującym zaburzenia czynności nerek nie stwierdzono zmian zdolności wydzielania wewnętrznego jąder, co oceniano na podstawie pomiarów stężeń w surowicy: testosteronu, hormonu luteinizującego i hormonu folikulo-tropowego (Mason 1990).

Berlin i in. (1992) badali kumulację kadmu w łożyskach kobiet zatrudnionych w wytwórni akumulatorów kadmowo-niklowych oraz masę urodzeniową ich dzieci. Stężenie kadmu w łożyskach było skorelowane dodatnio ze stężeniem Cd-B. Średnie stężenie kadmu w łożyskach wynosiło  $21 \mu\text{g}/\text{kg}$ . Nie stwierdzono wpływu narażenia na kadm na masę urodzeniową 226 dzieci. Także Loiacono i in. (1992) nie stwierdzili zależności między stężeniem kadmu w łożysku kobiet mieszkających w pobliżu huty kadmu i masą urodzeniową noworodków.

Zgodnie z aktualnymi opiniami nie ma dowodów na związek między narażeniem ludzi na kadm drogą inhalacyjną a zdolnością do reprodukcji (Department... 2009).

Na podstawie wyników badań na zwierzętach narażonych na kadm drogą inhalacyjną wykazano

wydłużenie czasu cyklu estralnego (Barański, Sitarek 1987) i zwiększenie względnej masy jąder (Kutzman i in. 1986).

U samców szczura i myszy kadm podawany drogą pokarmową w bardzo dużych dawkach rzędu  $60 \div 100$  mg/kg powodował atrofię i martwicę jąder (Andersen i in. 1988; Bomhard i in. 1987; Borzelleca i in. 1989) oraz zmniejszenie płodności (Kotsonis i Klassen 1978). Ostre narażenie z zastosowaniem mniejszych dawek rzędu  $25 \div 50$  mg/kg nie wywierało wpływu na reprodukcję u samców (Andersen i in. 1988; Bomhard i in. 1987; Dixon i in. 1976).

Na podstawie wyników szeregu badań podprzewlekłych, w których kadm podawano w dawkach  $0,25 \div 5$  mg/kg dzień, nie stwierdzono w badaniu histopatologicznym uszkodzeń jąder ani wpływu narażenia na płodność samców. W wyniku podawania kadmu w dawkach rzędu  $5 \div 14$  mg/kg/dzień stwierdzono: martwicę i atrofię nabłonka przewodu nasiennego, zwiększenie masy jąder, rozrost prostaty, zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników, zmniejszenie średnicy przewodów nasiennych oraz ich uszkodzenie (Department... 2009).

Skutki działania kadmu na reprodukcję u samic występowały po podaniu im większych dawek niż samcom. Obejmowały one zmniejszenie odsetka cięż (Machemer, Lorke 1981). Nie obserwowano zmniejszenia liczby potomstwa, gdy były narażane wyłącznie samice, natomiast obserwowano to w przypadku narażenia zarówno samic, jak i samców (Department... 2009).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Kadm (Cd) wchłania się do organizmu przez płuca oraz z przewodu pokarmowego. W środowisku pracy podstawowe znaczenie ma wchłanianie przez płuca.

Ilość kadmu wchłaniana przez płuca zależy od rozmiaru ziaren aerozolu i od rozpuszczalności związków kadmu w wodzie. Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano, że  $5 \div 20\%$  wdychanego kadmu ulega odkładaniu w płucach (Friberg i in. 1986). Wydajność wchłaniania zdeponowanego kadmu jest zależna od

rodzaju związku i może zachodzić przez kilka tygodni po zakończeniu narażenia.

U ludzi wchłaniało się z przewodu pokarmowego w ciągu pierwszych 5 dni podawania kadmu z żywnością około 25% dawki. Po 20 dniach retencja zmalała do około 6% (Rahola i in. 1973). Podobną wartość 4,6% uzyskali McLellan i in. (1978). W przypadku małej zawartości w diecie: wapnia, żelaza lub białek, wydajność wchłaniania kadmu z przewodu pokarmowego wzrasta do 20%. Wchłanianie tą drogą może mieć istotne znaczenie w przypadku: zanieczyszczenia rąk, żywności lub palenia papierosów w trakcie narażenia zawodowego.

Wydajność wchłaniania kadmu z przewodu pokarmowego u zwierząt była mniejsza niż u ludzi i wynosiła u myszy  $0,5 \div 3,2\%$ , a u szczurów  $2 \div 3\%$  (Department... 2009). Wyniki badań na zwierzętach pozwalają stwierdzić, że wchłanianie kadmu w przewodzie pokarmowym zachodzi głównie w proksymalnej części jelita cienkiego (Elsenhaus i in. 1997). Wchłanianie obejmuje dwa etapy – przemieszczenie kadmu ze światła jelita do błony śluzowej i dalszy transport do krwioobiegu. W fazie pierwszej następuje wiązanie kadmu przez metalotioneinę. Mechanizm wchłaniania kadmu ulega wysyceniu i po większych dawkach wydajność procesu ulega zmniejszeniu.

Mała zawartość wapnia i białka w diecie powoduje zwiększenie wchłaniania kadmu z przewodu pokarmowego. Także deficyt żelaza w organizmie powoduje wzrost jego wchłaniania. U kobiet z małą zawartością ferrytyny w surowicy wchłanianie kadmu z przewodu pokarmowego było dwukrotnie większe (około 10%) niż w grupie kontrolnej. Wchłanianie kadmu z przewodu pokarmowego u szczurów z wiekiem zmniejszyło się z 12 do 0,5% w drugim i szóstym tygodniu życia (IPCS 1992).

Kadm w przeciwieństwie do miedzi i żelaza występuje w organizmie w postaci dwuwartościowego kationu i nie ulega reakcjom utleniania i redukcji. W normalnych warunkach kadm wykazuje największe powinowactwo do grupy tiolowej (RS<sup>-</sup>).

Bezpośrednio po wchłonięciu kadm ulega wiązaniu z albuminami osocza, a następnie jest wychwytywany w wątrobie i po uwolnieniu wiązany z metalotioneiną, niskocząsteczkowym białkiem o ciężarze cząsteczkowym 6500 kDa zawierającym około 30% cysteiny. Odgrywa ono istotną rolę w procesach: kumulacji, transportu i detoksykacji metali. Istotną cechą metalotioneiny jest jej indukcyjność w warunkach narażenia na takie metale, jak: kadm, cynk, miedź (wątroba), rtęć, kadm, bizmut i złoto (nerki). Metalotioneina kadmowo-cynkowa wydala się w niewielkich ilościach z wątroby do krwi, a następnie ulega resorpcji w kanalikach nerkowych. Po degradacji kompleksu w lizosomach uwolniony kadm ulega wiązaniu w nerce z wytwarzaną w tym narządzie metalotioneiną bogatą w miedź (Suzuki 1984). Kadm we krwi występuje głównie w erytrocytach w postaci kompleksu z metalotioneiną. W przypadku umiarkowanego narażenia 40 ÷ 80% kadmu znajduje się w nerkach i w wątrobie, a około 20% w mięśniach. Największe stężenia kadmu występują w nerkach stanowiących narząd krytyczny w przypadku przewlekłego narażenia. Stężenie kadmu w nerkach wzrasta z wiekiem, a następnie stopnio-

wo zmniejsza się po osiągnięciu 50 lat. Stężenia kadmu są większe w korze nerkowej niż w części rdzennej. Stosunek stężeń wynosi 1,25. Ze wzrostem narażenia zwiększa się stosunek zawartości kadmu w wątrobie do zawartości w nerkach (Department... 2009; IPCS 1993).

## Wydalanie

Eliminacja kadmu (Cd) z organizmu jest procesem powolnym. Opracowano znaczną liczbę modeli matematycznych opisujących kinetykę przemieszczeń wewnątrzustrojowych i eliminacji kadmu. Według modelu jednopredziałowego uwzględniającego jedynie eliminację z kory nerkowej okres biologicznego półtrwania wynosi 20 lat (Friberg 1986a). Bardziej rozbudowany model wskazuje, że dla różnych przedziałów ustrojowych wartości biologicznych okresów półtrwania wynoszą 8 ÷ 14 lat (Kjellström, Nordberg 1986). Biologiczne okresy półtrwania kadmu we krwi wynosiły po zakończeniu narażenia zawodowego 75 ÷ 130 dni dla pierwszej fazy i 16 lat dla drugiej fazy eliminacji (Järup i in. 1983).

Kadm wydala się z ustroju z moczem i z kałem, przy czym podstawowe znaczenie ma wydalanie z moczem. W ciągu doby ulega łącznie wydalaniu tymi drogami 0,01 ÷ 0,02% depozytów ustrojowych kadmu.

Kadm wydala się z moczem w formie związanej z metalotioneiną. Okres biologicznego półtrwania dla procesu eliminacji wynosi 10 ÷ 30 lat. Wyróżnia się trzy etapy wydalania kadmu z moczem w zależności od zawartości kadmu w organizmie (Lauwerys i in. 1979). W pierwszej fazie kadm jest kumulowany w korze nerkowej, ulegając wiązaniu z metalotioneiną. W tym okresie nie wszystkie miejsca wiązania metalotioneiny ulegają wysyceniu, ilości kadmu wydalone w moczu są proporcjonalne do zawartości kadmu w nerce, a pomiar stężenia kadmu w moczu służy do oceny narażenia w przeszłości.

W przypadku znacznego narażenia następuje wysycenie grup -SH metalotioneiny oraz indukcja syntezy tego białka. W tej fazie wydalanie kadmu w moczu stanowi odzwierciedlenie zarówno narażenia bieżącego, jak i narażenia w przeszłości. W trzeciej fazie, związanej z uszkodzeniem kanalików nerkowych, następuje znaczny wzrost wydalania kadmu związany zarówno z bieżącym narażeniem, jak i eliminacją kadmu z nerki.

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Nerki

W organizmie kadm (Cd) występuje głównie w formie związanej z metalotioneiną, białkiem bogatym w cysteinę, którego cząsteczka wiąże siedem atomów kadmu. Syntezę tego białka indukują: kadm, cynk, rtęć i inne metale. Wiązanie kadmu z metalotioneiną zmniejsza toksyczność kadmu. Myszy nieposiadające metalotioneiny były bardziej wrażliwe na toksyczne działanie kadmu na wątrobę. Po dootrzewnowym podaniu dawki 25 mmol/kg  $\text{CdCl}_2$  aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy wzrosła dwukrotnie w porównaniu z grupą kontrolną (Liu i in. 1996). Wielokrotnie udowodniano, że podawanie małych dawek kadmu zwierzętom powodowało indukcję syntezy metalotioneiny i zapobiegało toksycznym skutkom działania kadmu na nerki, powodowanym przez duże dawki kadmu (Jin i in. 1987).

Uwzględniając ochronną rolę metalotioneiny wewnątrz komórki, przedstawiono wiele hipotez dotyczących mechanizmu nefrotoksycznego działania kadmu. Jedna z hipotez zakłada, że działanie nefrotoksyczne powodują niezwiązane z metalotioneiną jony kadmu znajdujące się wewnątrz komórki. Inna zakłada, że za działanie toksyczne są odpowiedzialne jony kadmu znajdujące się na zewnątrz komórki. Kompleks kadmu z metalotioneiną obecny w surowicy krwi ulega absorpcji w komórkach nabłonka proksymalnego kanalikula nerkowego, gdzie ulega rozkładowi, uwalniając jony kadmu powodujące uszkodzenie nerek. Hipotezę tę można przyjąć, ponieważ kompleks kadmu z metalotioneiną podany pozajelitowo wywiera silne działanie toksyczne na komórki

kanalików nerkowych, a poziom metalotioneiny w osoczu wzrasta w trakcie narażenia na kadm.

Inne proponowane mechanizmy działania zakładają, że kadm znajdujący się wewnątrz komórki powoduje peroksydację lipidów w błonie komórkowej i może wypierać pierwiastki niezbędne z metalotioneiny, pozbawiając ważne metaloenzymy kofaktorów (IPCS 1992; Liu 2009).

### Gospodarka wapniowa i niedokrwistość

Zmniejszenie wchłaniania wapnia i negatywny bilans gospodarki wapniem obserwowany u szczurów narażonych na kadm może być wynikiem hamowania przez kadm aktywacji witaminy D w komórkach kory nerkowej. Przemiana 25-hydroksykalkyferolu do 1,25-dihydroksykalkyferolu ulegała zahamowaniu u szczurów, którym podawano w diecie duże dawki kadmu. Skutku tego nie obserwowano po podawaniu małych dawek kadmu. Aktywna metabolicznie forma witaminy D jest niezbędna do wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego. Pod wpływem kadmu zmniejszeniu ulegało również stężenie białka wiążącego wapń w śluzówce jelit. Kadm działa również bezpośrednio na gęstość kości, hamując aktywność osteoblastów (Brzóska, Moniuszko-Jakoniuk 2005; 2005a).

Niedokrwistość stwierdzana u zwierząt doświadczalnych może być powodowana zmniejszonym wchłanianiem żelaza z przewodu pokarmowego w wyniku narażenia na kadm. Niedokrwistości spowodowanej narażeniem na kadm zapobiegało jednoczesne podawanie w paszy żelaza lub kwasu askorbinowego (IPCS 1992; Department... 2009).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na możliwość interakcji między kadmem (Cd) i takimi metalami, jak: cynk, miedź, żelazo, selen i wapń. Interakcje te mogą zachodzić na etapie wchłaniania oraz rozmieszczenia w ustroju. Przy umiarkowanych dawkach kadmu obecność w diecie: wapnia, chromu, magnezu i cynku powoduje zmniejszenie wchłaniania kadmu. Wpływ kationów na wchłanianie metali może być jednak złożony, gdyż cynk powodował wzrost ilości kadmu wchła-

nianego w jelitach. Deficyt żelaza powodował wzrost wchłaniania kadmu z przewodu pokarmowego (Department... 2009).

Z punktu widzenia toksycznego działania kadmu, szczególną rolę odgrywa interakcja kadmu i cynku. Kadm i cynk ulegają w ustroju wiązaniu przez metalotioneinę i mają zdolność indukcji tego białka. Kadm może wpływać na dystrybucję ustrojową cynku, powodując zwiększenie jego zawartości w wątrobie i w nerkach przy zmniejsz-

szeniu w innych narządach. Kadm może także wypierać cynk z zależnych od cynku enzymów. Podawanie cynku zapobiegało występowaniu niek-

tórych takich szkodliwych skutków działania kadmu u zwierząt, jak martwicy jąder czy nadciśnienia (Friberg 1986).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Za narządy krytyczne w przypadku narażenia na kadm (Cd) w środowisku pracy uznano nerki i płuca. W przypadku nerek skutkiem krytycznym są zaburzenia resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych, natomiast w przypadku płuc – możliwe działanie rakotwórcze.

Istnieje duża liczba doniesień na temat zależności między wielkością skumulowanego narażenia zawodowego na kadm (wyrażoną w mikrogramach na metry sześciennie razy lata pracy w narażeniu) i częstością występowania nadmiernego wydalania białek niskocząsteczkowych w moczu. *Lauwerys* i in. (1979) prowadząc badania powtarzane 11 pracowników, stwierdził, że skumulowane narażenie rzędu  $1500 \div 3000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata pracy w narażeniu może prowadzić do zaburzeń czynności nerek. Zgodnie z opinią *Kjellströma* i in. (1986) 6- ÷ 12-letnie narażenie na kadm o stężeniu  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $600 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata pracy) może spowodować wystąpienie nadmiernego wydalania białek niskocząsteczkowych w moczu u 19% narażonych. *Falck* i in. (1983) stwierdzili, że w grupie 33 osób narażonych przez co najmniej 21 lat na kadm o stężeniach około lub poniżej  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , których skumulowane narażenie było większe niż  $1137 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata pracy, częstość występowania wzmożonego wydalania  $\beta_2\text{-M}$  w moczu wyniosła 21%. Średnie skumulowane stężenie kadmu w powietrzu w grupie osób z zaburzeniami czynności nerek wyniosło  $1137 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata pracy, podczas gdy w grupie bez zaburzeń wyniosło  $459 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata pracy. *Ellis* i in. (1985) stwierdzili u osób czynnych zawodowo istnienie liniowej zależności między wielkością skumulowanego narażenia i stężeniem kadmu w wątrobie

mierzonym przyżyciowo metodą aktywacji neutronowej. Wzmożone wydalanie  $\beta_2\text{-M}$  w moczu stwierdzano, gdy skumulowane narażenie było większe niż  $400 \div 500 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata pracy, a stężenie kadmu w wątrobie większe niż 40 ppm. *Mason* i in. (1988) stwierdzili w wyniku badania 75 mężczyzn narażonych na kadm i takiej samej liczby osób w grupie kontrolnej, że wzrost wydalania w moczu  $\beta_2\text{-M}$ , RBP następował, gdy skumulowane narażenie było większe niż  $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  razy lata pracy. Zgodnie z opinią IPCS (1992), gdy jako miernik zaburzeń czynności nerek przyjmie się wzrost wydalania białek niskocząsteczkowych w moczu (powyżej 97,5 percentyla wartości w grupie kontrolnej) to skutek ten może wystąpić u 10 ÷ 20% pracowników narażonych przez 10 ÷ 20 lat na kadm o stężeniu  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Gdy za miarę narażenia na kadm przyjęto stężenie związku we krwi (Cd-B), wzmożone wydalanie białek niskocząsteczkowych obserwowano u 2 spośród 44 osób narażonych. Skumulowana wartość Cd-B razy lata narażenia była u nich większa niż 200 (*Rogenfeld* i in. 1984). W innym badaniu, którym objęto 141 osób narażonych na kadm, stwierdzono na podstawie zależności dawka-odpowiedź, że wzmożone wydalanie białek niskocząsteczkowych w moczu może wystąpić u 10% osób, przy wartości skumulowanego narażenia około  $300 \mu\text{g}/\text{l}$  razy lata narażenia (*Jakubowski* i in. 1992).

Ryzyko jednostkowe, określające ryzyko dodatkowych nowotworów w populacji, w wyniku narażenia całozyciowego na kadm o stężeniu  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  wynosi według US EPA 0,0018 (IRIS 2009).

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) I DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

### Istniejące wartości NDS oraz DSB i ich podstawy

Wartości NDS kadmu (Cd) istniejące w różnych państwach zamieszczono w tabeli 7. W Niemczech

nie ustalono wartości NDS dla kadmu i jego związków nieorganicznych ze względu na ich działanie rakotwórcze. Według ACGIH (2010) wartość TLV wynosi  $0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$  dla pyłu całkowitego i  $0,002 \text{ mg}/\text{m}^3$  dla frakcji respirabil-

nej. W uzasadnieniu wartości TLV zalecanej przez ACGIH stwierdzono, że stężenie 0,01 mg Cd/m<sup>3</sup> dla pyłu całkowitego powinno zabezpieczyć pracowników przed wystąpieniem przedklinicznych objawów zaburzeń czynności nerek w postaci wzmożonego wydalania białek niskocząsteczkowych, a stężenie 0,002 mg Cd/m<sup>3</sup> we frakcji respi-

rabilnej pyłu przez nagromadzenie w dolnych drogach oddechowych ilości kadmu, które mogą działać bezpośrednio jako czynnik rakotwórczy. Wartości DSB dla kadmu we krwi (Cd-B) i w moczu (Cd-U) wynoszą według ACGIH odpowiednio 5 µg/l i 5 µg/g kreatyniny.

**Tabela 7.**

**Normatywy higieniczne dla kadmu (Cd) przyjęte w poszczególnych państwach (RTECS 2009; SCOEL/SUM/136 luty 2009)**

Państwo/instytucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSP, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi
Japonia (2007)	0,05	–	–	rakotwórczy
Australia (2008)	0,01	–	–	
Finlandia (2005)	0,02	–	–	rakotwórczy
Belgia (2002)	siarczek kadmu 0,01 pył 0,002 (frakcja respirabilna)	–	–	rakotwórczy
Holandia (2003)	0,005	–	–	
Niemcy (2010)	brak wartości MAK	–	–	rakotwórczy (grupa 1.)
Szwajcaria (2006)	0,015	–	–	rakotwórczy
Szwecja (2005)	0,02 (pył całkowity) 0,005 (frakcja respirabilna)	–	–	rakotwórczy
Wielka Brytania (2007)	0,025 kadm i jego związki z wyjąt- kiem dymów tlenku kadmu, siarczku kadmu i barwników na bazie siarczku kadmu	–	–	rakotwórczy (kadm metal, chlorek kadmu, fluorek kadmu, siarczan kadmu)
	0,025 tlenek kadmu, dymy (1306- -19-0)	0,05	–	
	0,03 – pył respirabilny siarczek kadmu i barwniki za- wierające siarczek kadmu	–	–	rakotwórczy
				rakotwórczy (siarczek kadmu)
USA:				
– ACGIH (2010)	0,01 0,002 (frakcja respirabilna)	–	–	prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi (A2)
– OSHA	0,005	–	–	czynnik rakotwór- czy
– NIOSH	najmniejsze możliwe do uzy- skania	–	–	potencjalnie rako- twórczy dla ludzi
SCOEL Rekomendacja (2009)	0,004 ( frakcja respirabilna)	–	–	Cd-U 2 µg/g krea- tyniny
Polska	0,01 (dymy i pyły)	–	–	rakotw. <sup>a</sup>

Objaśnienia:

<sup>a</sup> – kategorię rakotwórczości związków należy ustalić na podstawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem.

W SCOEL zalecono w pierwszym rzędzie wykonywanie oznaczeń kadmu w moczu w celu zapobiegania wczesnym objawom zmniejszenia

resorpcji zwrotnej białek niskocząsteczkowych w kanalikach nerkowych. Gdy przyjmiemy za wartość LOAEL stężenie Cd-U 5 µg/g kreatyniny i współ-

czynnik niepewności równy 3, to proponowana wartość DSB wyniesie 2  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny. Podstawą wartości OEL w powietrzu proponowanej przez SCOEL były zmiany objętości powietrza zalegającego w płucach stwierdzone u pracowników w wyniku skumulowanego narażenia na dymy kadmu o stężeniu 500  $\mu\text{g/m}^3$  razy lata pracy. Odpowiada to średniemu rocznemu stężeniu kadmu 12,5  $\mu\text{g/m}^3$  w ciągu 40 lat pracy. Po przyjęciu tej wartości za wartość LOAEL i zastosowaniu współczynnika niepewności równego 3, SCOEL rekomenduje stężenie 0,004  $\text{mg Cd/m}^3$  dla frakcji respirabilnej za wartość OEL. W Polsce wartość NDS dla pyłów i dymów kadmu i jego związków nieorganicznych wynosi 0,01  $\text{mg/m}^3$  (w przeliczeniu na Cd). Wartości DSB dla kadmu we krwi (Cd-B) i w moczu (Cd-U) wynoszą odpowiednio 5  $\mu\text{g/l}$  i 5  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny.

Według OSHA (USA), gdy stężenie kadmu we krwi przekracza 5  $\mu\text{g/l}$ , to stężenie kadmu w moczu wynosi 3  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny, a gdy stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny wynosi 300  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny należy zastosować działania ograniczające narażenie i wykonywać co pół roku badania stężeń kadmu w powietrzu na stanowiskach pracy. Jeśli powyższe wartości są większe niż 15  $\mu\text{g Cd/l}$  krwi lub 15  $\mu\text{g Cd/g}$  kreatyniny w moczu, to wówczas należy odsunąć pracownika z narażenia na kadm (WHO 1996).

### Podstawy proponowanych wartości NDS i DSB

Narządami krytycznymi toksycznego działania kadmu (Cd) i jego związków nieorganicznych u ludzi są nerki i płuca. Skutkiem krytycznym w przypadku działania kadmu na nerki jest wzmożone wydalanie w moczu białek niskocząsteczkowych, natomiast skutkiem krytycznym w przypadku działania na płuca jest działanie rakotwórcze związku.

Na podstawie wyników badań populacji narażonych zawodowo na kadm można stwierdzić, że objawy wzmożonego wydalania białek niskocząsteczkowych na skutek kumulacji kadmu w korze nerek i zaburzeń resorpcji zwrotnej w kanałkach nerkowych występują w przypadku przekroczenia wartości skumulowanego narażenia rzędu 400 ÷ 500  $\mu\text{g/m}^3$  razy lata pracy w narażeniu. Nie są to jeszcze objawy szkodliwe, jednak w przypadku kontynuowania nadmiernego narażenia

mogą przyjąć charakter nieodwracalny, prowadząc do zmniejszenia szybkości filtracji kłębuszkowej.

Utrzymywanie stężeń kadmu w powietrzu poniżej obowiązującej wartości NDS, czyli 0,01  $\text{mg/m}^3$  (10  $\mu\text{g/m}^3$ ) powinno zabezpieczyć pracowników narażonych na związek na stanowiskach pracy przed osiągnięciem krytycznego stężenia kadmu w korze nerek w ciągu 40 lat pracy. Proponujemy zatem pozostawienie tej wartości NDS dla kadmu i jego związków nieorganicznych, w przeliczeniu na Cd. Przyjęcie za ACGIH (2010) dodatkowej wartości 0,002  $\text{mg/m}^3$  dla frakcji respirabilnej wynika z ogólnej proporcji stężeń kadmu we frakcji pyłu całkowitego i we frakcji respirabilnej. Ma to na celu ograniczenie możliwości nadmiernej kumulacji kadmu w pęcherzykach płuc, gdzie może on działać bezpośrednio jako czynnik rakotwórczy. Sytuacja taka może mieć miejsce w przypadku występowania większego niż zwykle udziału frakcji respirabilnej w pyłe całkowitym.

Istnieją jednak wątpliwości czy kadm można uznać za czynnik o udowodnionym działaniu rakotwórczym na ludzi. Kadm jest według klasyfikacji IARC zaliczany do grupy 1., a w innych klasyfikacjach do kategorii czynników potencjalnie rakotwórczych dla ludzi. Wartość ryzyka jednostkowego wynosi 1,8 · 10<sup>-3</sup> dodatkowych nowotworów w wyniku całozyciowego narażenia na kadm o stężeniu 1  $\mu\text{g/m}^3$  (IRIS 2009). Przyjmując 40 lat pracy w narażeniu i 70 lat życia, obliczamy wartość NDS kadmu dla środowiska pracy ze stężenia całozyciowego w środowisku bytowania na podstawie wzoru:

$$C = \text{NDS} (10 \mu\text{g/m}^3) \cdot \frac{8}{24} \cdot \frac{240}{365} \cdot \frac{40}{70} = 1,25 \mu\text{g/m}^3.$$

Ryzyko wystąpienia dodatkowych nowotworów płuc w wyniku narażenia na pył kadmu o stężeniu 10  $\mu\text{g/m}^3$  w ciągu 40 lat pracy wynosi:

$$R = 1,25 \mu\text{g/m}^3 \cdot 1,8 \cdot 10^{-3} = 2,25 \cdot 10^{-3}.$$

Wartość ta jest prawdopodobnie zawyżona, gdyż wartość ryzyka jednostkowego przyjęto na podstawie danych nieuwzględniających dodatkowego wpływu łącznego narażenia na arsen.

Wykonywanie oznaczeń kadmu w moczu ma na celu ocenę narażenia w przeszłości i zapobieganie nadmiernej kumulacji tego pierwiastka w nerkach.

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych, wykonanych w latach 1970-1980, przyjęto, że ryzyko zwiększonego wydalania w moczu

białek niskocząsteczkowych występuje w sposób istotny, jeśli stężenia kadmu w moczu są większe niż 10 µg/l. Wartość ta została zaproponowana jako dopuszczalne stężenie w moczu przyjęte na podstawie kryteriów zdrowotnych, przy czym wskazywano już na konieczność podejmowania działań profilaktycznych, gdy stężenie było o połowę mniejsze (WHO 1980). W późniejszym okresie w wielu pracach stwierdzano występowanie nadmiernego wydalania białek niskocząsteczkowych i NAG (*N*-acetyl *L*-glutaminy) w moczu, gdy stężenia kadmu wynosiły między 5 i 10 µg/g kreatyniny. *Chaumont* i in. (2010) przeprowadzili badania 599 pracowników zatrudnionych w zakładach produkujących akumulatory kadmowo-niklowe z terenu Francji, Szwecji i USA. Badanie miało na celu uzyskanie wartości BMD<sub>5</sub> i BMDL<sub>5</sub> stężeń kadmu w moczu dla wydalania białka wiążącego retinol (RBP) i beta-2-mikroglobuliny (β<sub>2</sub>-M) w moczu powyżej wartości odcięcia (95. percentyl) wynoszących dla RBP-U 256, a dla β<sub>2</sub>-M – 276 µg/g kreatyniny. Wartość wyznaczająca BMD<sub>5</sub> oznacza, według autorów, stężenie kadmu w moczu, przy którym u 5% populacji występuje przekroczenie wartości odcięcia dla RBP-U i β<sub>2</sub>-M-U. Wartość BMDL<sub>5</sub> jest to dolne ograniczenie 95-procentowego przedziału ufności wartości BMD<sub>5</sub>.

Wartość BMD<sub>5</sub> odpowiada wartości LOAEL, natomiast wartość BMDL<sub>5</sub> – wartości NOAEL. Po wykluczeniu osób palących wartość BMDL<sub>5</sub> dla zaburzeń resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych określono na 5,5 ÷ 6,6 µg/g kreatyniny, a wartość BMD<sub>5</sub> na około 12 µg/g kreatyniny. Ta ostatnia wartość jest zbieżna z wartościami uzyskiwanymi na podstawie wyników wcześniejszych badań, dlatego proponuje się utrzymanie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla osób narażonych zawodowo na kadm i jego związki nieorganiczne na obecnym poziomie wynoszącym 5 µg Cd/g kreatyniny.

Stężenie kadmu we krwi stanowi marker aktualnego narażenia. Sądzone, że istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń czyn-

ności nerek, gdy stężenia kadmu we krwi są utrzymywane poniżej 10 µg/l. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnim okresie wskazują jednak, że w przypadku przewlekłego narażenia na kadm można oczekiwać wystąpienia szkodliwych skutków nawet poniżej tej wartości. Zgodnie z zależnością dawka-odpowiedź uzyskaną w badaniach pracowników wytwórni akumulatorów kadmowo-niklowych stwierdzono, że istnieje 10-procentowe prawdopodobieństwo nadmiernego wydalania białek niskocząsteczkowych w moczu u osób narażonych przez 30 ÷ 40 lat, gdy stężenia kadmu we krwi Cd-B wynoszą 10 µg/l (*Jakubowski* i in. 1992). W badaniu przeprowadzonym w wytwórni akumulatorów stwierdzono, że przy stężeniach kadmu we krwi: 2,8; 5,6 lub 10 µg/l prawdopodobieństwo białkomoczu niskocząsteczkowego wynosiło odpowiednio: 5; 10 lub 16% (*Järup* 1988). W innych badaniach stwierdzano także zwiększone wydalanie β<sub>2</sub>M, RBP i NAG, gdy stężenia kadmu we krwi były mniejsze niż 10 µg/l (*Chia* i in. 1989; *Mason* i in. 1988).

W związku z powyższym, wydaje się celowe podejmowanie działań profilaktycznych mających na celu zmniejszenie narażenia, gdy stężenia kadmu we krwi i w moczu przekroczą wartości odpowiednio 5 µg/l i 5 µg/g kreatyniny.

Nie zaleca się wykonywania pomiarów zawartości kadmu we włosach, ze względu na brak korelacji z zawartością kadmu w ustroju, a także istotną możliwość zanieczyszczeń zewnętrznych próbek włosów (ACGIH 1991; WHO1996).

Celowe jest uzupełnianie wskaźników narażenia (Cd-B i Cd-U) pomiarem markerów wczesnych skutków działania kadmu. Szczególnie wartościowy jest pomiar stężenia β<sub>2</sub>M i RBP w moczu.

Pierwsza faza zaburzeń resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych, charakteryzująca się umiarkowaną proteinurią (stężenia β<sub>2</sub>M i RBP > 300 µg/g kreatyniny, ale < 1000 ÷ 1500 µg/g kreatyniny), może być odwracalna pod warunkiem przeniesienia pracownika na stanowisko pracy, na którym nie będzie narażenia na kadm, ponieważ bardziej zaawansowana proteinuria jest już nieodwracalna.

## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i nerki.

Badania pomocnicze: zdjęcie rtg. płuc, spirometria, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i nerki.

Badania pomocnicze: zdjęcie rtg. płuc, w zależności od wskazań spirometria, badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy (dotatkowo patrz uwagi).

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata zdjęcie rtg. klatki piersiowej, kości miednicy i podudzia (patrz uwagi).

#### U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

### Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i nerki.

Badania pomocnicze: zdjęcie rtg. płuc, w zależności od wskazań spirometria, badanie ogólne moczu oraz stężenie kreatyniny w surowicy.

### Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skóra.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, śródmiąższowe choroby płuc, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek i osteoporoza.

#### U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

W miarę możliwości w badaniu okresowym wskazane oznaczenie wskaźników narażenia (stężenie kadmu we krwi – Cd-B i w moczu – Cd-U) oraz pomiar markerów wczesnych skutków działania kadmu (stężenie  $\beta_2$  mikroglobuliny –  $\beta_2$ M i białka wiążącego retinol – RBP w moczu).

Pierwsze zdjęcie rtg. klatki piersiowej powinno być wykonane po 10 latach narażenia, następne co 3 lata, zdjęcie rtg. kości miednicy i podudzia po 10 latach narażenia, następne co 5 lat. W miarę możliwości badanie densytometryczne.

W narażeniu na związki kadmu (tlenek kadmu II, chlorek kadmu II, fluorek kadmu II i siarczan VI kadmu II) nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych, kobiet w ciąży i karmiących piersią, ponieważ związki kadmu są czynnikami rakotwórczymi (kategoria 2.).



## PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2010) Threshold limit values for chemical substances and physical agents. Biological Exposure Indices.
- Ades A.E., Kazantzis G. (1988) Lung cancer in a non-ferrous smelter. The Role of Cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 45, 435–442.
- Akahori F., Masaoka T., Arai S. (1994) A nine-year chronic toxicity study of cadmium in monkeys. II. Effects of dietary cadmium on circulatory function, plasma cholesterol and triglyceride. *Vet. Hum. Toxicol.* 36, 290–294.
- Alfven T., Elinder C.G., Carlson M.D. i in. (2000) Low level cadmium exposure and osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 15, 1579–1586.
- Alfven T., Elinder C.G., Hellström L. i in. (2004) Cadmium exposure and distal forearm fractures. *J. Bone Miner. Res.* 19, 900–905.
- Andersen O., Nielsen J.B., Svendsen P. (1988) Oral cadmium intoxication in mice. Effects of dose on tissue damage, intestinal absorption and relative organ distribution. *Toxicology* 48, 225–236.
- Armstrong B.G., Kazantzis G. (1985) Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case control study. *Br. J. Ind. Med.* 42, 540–545.
- Baer K.N., Benson W.H. (1987) Influence of chemical and environmental stressors on acute cadmium toxicity. *J. Toxicol. Environ. Health* 22, 35–44.
- Barański B., Sitarek K. (1987) Effect of oral and inhalation exposure to cadmium on the oestrous cycle in rats. *Toxicol. Lett.* 36, 267–273.
- Barrett H.B., Irwin D.A., Semmons E. (1947) Studies on the toxicity of inhaled cadmium. I. The acute toxicity of cadmium oxide by inhalation. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 29, 279–285.
- Batariova A., Spevackova V., Benes B., Cejhanova M., Smid J., Cerna M. (2006) Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population in the Czech republic and proposed reference values. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 209, 359–366.
- Bauchinger M., Schmid E., Einbrodt H.J. i in. (1976) Chromosome aberrations in lymphocytes after occupational exposure to lead and cadmium. *Mutat. Res.* 40, 57–62.
- Berlin M., Blanks R., Catton M. i in. (1992) Birth weight of children and cadmium accumulation in placentas of female nickel-cadmium (long-life) battery workers. [Red.] G.F. Nordberg, R.M.F. Herber, L. Alessio. Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC scientific publications no 118, 257–262.
- Bernard A.M., Lauwerys R.R. (1986) Effects of cadmium exposure in humans. [Red.] E.C. Foulkes. Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 80. Springer Verlag, Berlin 135–177.
- Bernard A.M., Roels H., Cardenas A. i in. (1990) Assessment of urinary protein 1 and transferring as early markers of cadmium nephrotoxicity. *Br. J. Ind. Med.* 47, 559–565.
- Bomhard A.D., Vogel O., Loser E. (1984) Chronic effects of single and multiple oral and subcutaneous cadmium administration on the testes of Wistar rats. *Cancer Lett* 36, 142–147.
- Boudreau J., Vincent R., Nadeau D. i in. (1989) The response of pulmonary surfactant-associated alkaline phosphatase following acute cadmium chloride inhalation. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 50, 331–335.
- Brzóska M.M., J. Moniuszko-Jakoniuk (2005a) Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 202, 68, 83.
- Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. (2005b) Effect of low level lifetime exposure to cadmium on calciotropic hormones in aged female rats. *Arch. Toxicol* 79, 636–646.
- Buchet J.P., Roels H., Lauwerys R. i in. (1983) Oral daily intake of cadmium, lead, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc and arsenic in Belgium: a duplicate meal study. *Food Chem. Toxicol.* 21, 1928.
- Buchet J.P., Lauwerys R., Roels H., Bernard A.M., Bruaux P., Claeys F. i in. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. *The Lancet* 336, 699.
- Buckley B.J., Basset D.J. (1987) Pulmonary cadmium oxide toxicity in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health* 22, 233–250.
- Bui T.H., Lindsten J., Nordberg G.J. (1975) Chromosome analysis of lymphocytes from cadmium workers and Itai-Itai patients. *Environ Res* 9, 187–195.
- Bus J.S., Vinagar A., Brooks S.M. (1978) Biochemical and physiologic changes in lung of rats exposed to a cadmium chloride aerosol. *Am. Rev. Respir. Dis.* 118, 573–580.
- Cardenas A., Bernard A., Lauwerys R. (1992) Incorporation of [<sup>35</sup>S] sulfate into glomerular membranes of rats chronically exposed to cadmium and its relation with urinary glycosaminoglycans and proteinuria. *Toxicology* 76, 219–231.
- Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym. Łódź, IMP 2009.
- Cha C.W. (1987) A study on the effect of garlic to the heavy metal poisoning of rat. *J. Korean Med. Sci.* 2, 213–224 [cyt. za US Government 2009].
- Chan O.Y., Poh S.C., Lee H.S. (1988) Respiratory function in cadmium battery workers – a follow-up study. *Ann. Acad. Med. Singapore* 17, 283–287.
- Chaumont A., De Winter F., Dumont X., Hautfroid V., Bernard A. (2011) The threshold level of urinary cadmium associated with an increased urinary excretion of retinol binding protein and  $\beta_2$ -microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers. *Occup. Environ. Med.* 68, 257–264.
- Chia K.S., Ong C.N., Endo G. (1989) Renal tubular function of workers exposed to low levels of cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 46, 165–174.
- Cortona G., Apostoli P., Toffoletto F. i in. (1992) Occupational exposure to cadmium and lung function. [Red.] W.G.F. Nordberg, F.M. Herber. Cadmium in the Human Environment. Toxicity and Carcinogenicity. Lyon, IARC.
- Davison A.G., Fayers P.M., Taylor A.J. i in. (1987) Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* (Mar 26), 663–667.

- Dekunt G., Leonard A. (1975) Cytogenic investigations on leucocytes of workers from a cadmium plant. *Environ. Physiol. Biochem.* 5, 319–327.
- Department of Health & Human Services U.S. (2009) Toxicological profile for cadmium draft. (Update), february.
- Dixon R.L., Lee I.P., Sherins R.J. (1976) Methods to assess reproductive effects of environmental chemicals. Studies of cadmium and boron administered orally. *Environ. Health Persp.* 13, 59–67.
- Elding C., Elinder C.G., Randma E. (1986) Lung function in workers using cadmium-containing solders. *Br. J. Ind. Med.* 43, 657–662.
- Elghany N.A. (1990) Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology* 1, 107–115.
- Elinder C.G., Edling C., Lindberg E. i in. (1985) Cancer mortality of cadmium workers. *Br. J. Ind. Med.* 42, 651–655.
- Elinder C.G. (1985a) Normal values for cadmium in human tissues, blood and urine in different countries. [W:] *Cadmium and health*. Press, Boca Raton, 1985 a.
- Ellis K.J., Yuen K., Yasumuea S., Cohn S.M. (1984) Dose-response analysis of cadmium in man. Body burden vs kidney dysfunction. *Environ. Res.* 33, 216–223.
- Ellis K.J. (1985) Dose-response analysis of heavy metal toxicants in man. Direct in vivo assessment of body burden. *Trace Subst. Environ. Health.* 19, 140–159.
- Elsenhans B., Strugala G.J., Schafer S.G. (1997) Small-intestinal absorption of cadmium and the significance of mucosal metallothionein. *Hum. Exp. Toxicol.* 16, 429–434.
- Falck F.Y., Lawrence J., Smith R.G. i in. (1983) Occupational cadmium exposure and renal status. *Am. J. Ind. Med.* 4, 541–549.
- Fingerle H., Fischer G., Classen H.G. (1982) Failure to produce hypertension in rats by chronic exposure to cadmium. *Food. Chem. Toxicol.* 20, 301–306.
- Fleig I., Rieth H., Stocker W.G. i in. (1983) Chromosome investigations of workers exposed to cadmium in the manufacturing of cadmium stabilizers and pigments. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 7, 106–110.
- Friberg L., Piscator M., Nordberg G., Kjellstrom T. (1974) *Cadmium in the environment*. Cleveland, CRC Press.
- Friberg L., Kjellstrom T. (1981) [W:] *Disorders of mineral metabolism. I. Trace metals*. New York, Acad. Press.
- Friberg L., Elinder C.G., Kjellström T., Nordberg G.F. (1986) [W:] *Cadmium and health, a toxicological and epidemiological appraisal. Vol II. Effects and response*, Cleveland, RC Press.
- Friberg L., Kjellstrom T., Nordberg G.F. (1986a) *Cadmium*. [W:] *Handbook of the toxicology of metals. T.II. Specific metals*. Elsevier, Amsterdam - NY-Oxford, 131.
- Gennadt J.P., Buchet J.P., Roels H. i in. (1992) Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am. J. Epidemiol.* 135, 1208–1219.
- Grose E.C., Richards J.H., Jaskot R.H. i in. (1987) A comparative study of the effects of inhaled cadmium chloride and cadmium oxide: Pulmonary response. *J. Toxicol. Environ. Health* 21, 219–232.
- Groten J.P., Sinkeldam E.J., Luten J.B. i in. (1990) Comparison of the toxicity of inorganic and liver-incorporated cadmium. A 4-week feeding study in rats. *Food Chem. Toxicol.* 28, 435–441.
- Hart B.A., Voss G.W., Willean C.L. (1989) Pulmonary tolerance to cadmium following cadmium aerosol pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 101, 447–460.
- Health effects of cadmium exposure- A review of literature and a risk estimate (1998) *Scand. J. Work. Environ. Health*, 24, suppl, 1–52.
- Heinrich V., Pott F., Dasenbrock C. i in. (2009) Carcinogenicity studies in rats, hamsters and mice using various cadmium compounds. Preliminary results. [W:] *Aerosols: formation and reactivity. Second International Aerosol Conference*, Berlin, 190–294 [cyt. za U.S. Department 2009].
- Horiguchi H., Oguma E., Sasaki E. i in. (2005) Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. *Environ. Res.* 97, 83–93.
- IARC (1993) *Cadmium and certain cadmium compounds*. [W:] *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry*. IARC Monographs, vol. 58. Lyon, France, WHO. International Agency for Research on Cancer.
- IPCS (1992) *Environmental Health Criteria 134. Cadmium*. Geneva, WHO.
- IRIS (2009) *US EPA Integrated Risk Information System. Cadmium*.
- Itokawa Y., Abe T., Tabei R. i in. (1974) Renal and skeletal lesions in experimental cadmium poisoning. *Arch. Environ. Health* 28, 149–154.
- Jakubowski M., Raźniewska G., Halatek T., Trzcinka-Ochocka M. (1992) Integrated index of occupational exposure to cadmium as a predictor of kidney dysfunction. [W:] G.F. Nordberg, R.F.M. Herber, L. Alessio (red.) *Cadmium in the human environment. Toxicity and Carcinogenicity*, Lyon, IARC.
- Jakubowski M. (1995) Poziomy biologiczne kadmu u mieszkańców Polski. *Medycyna Pracy* 46, Supplement 5, 83.
- Jakubowski M., Trzcinka-Ochocka M., Halatek T. i in. (2002) Integrated indexes of occupational exposure as predictors of kidney dysfunction. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 15, 393–399.
- Jakubowski M., Abramowska-Guzik A., Szymczak W., Trzcinka-Ochocka M. (2004) Influence of long-term occupational exposure to cadmium on lung function test results. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 17, 361–368.
- Järup L., Roggenfelt A., Elinder C.G. i in. (1983) Biological half-life of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 9, 327–331.
- Järup L., Elinder C.G., Spring G. (1988) Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria. A dose response relationship. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 60, 223.
- Järup L., Elinder C.G. (1993) Incidence of renal stones among cadmium exposed battery workers. *Br. J. Ind. Med.* 50, 598–560.
- Jin T., Nordberg G.F., Nordberg M. (1987) Resistance to acute nephrotoxicity induced by cadmium-metallothionein dependence on pretreatment with cadmium chloride. *Pharmacol. Toxicol.* 61, 89–93.
- Johansson A., Curstedt T., Robertson B. (1984) Lung morphology and phospholipids after experimental inhalation of soluble cadmium, copper and cobalt. *Environ. Res.* 34, 295–309.

- Kawada T., Koyama H., Suzuki S.* (1989) Cadmium, NAG activity, and  $\beta_2$ -microglobulin in the urine of cadmium pigment workers. *Br. J. Ind. Med.* 46, 52–55.
- Kawamura J., Yoshida O., Nishino K.* i in. (1978) Disturbances in kidney functions and calcium and phosphate metabolism in cadmium-poisoned rats. *Nephron* 20, 101–110.
- Kazantzis G., Lam T.H., Sullivan K.R.* (1988) Mortality of cadmium exposed workers. A five – year update. *Scand. J. Work. Environ. Health* 14, 220–223.
- Kjellstrom T., Nordberg G.F.* (1986) Kinetic model of cadmium metabolism. [W:] *Cadmium and health. A toxicological and epidemiological appraisal*. T.1. Dose and metabolism. Friberg L., Elinder C.G., Kjellstrom T. (red.). CRC Press, Boca Raton.
- Klimisch H.J.* (1993) Lung deposition, lung clearance and renal accumulation of inhaled cadmium Chloride and cadmium sulphide in rats. *Toxicology* 84, 103–124.
- Kopp S.J., Glonek T., Perry Jr. H.M.* i in. (1982) Cardiovascular actions of cadmium at environmental exposure levels. *Science* 217, 837–839.
- Kostial K., Kello D., Jugo S.* i in. (1978) Influence of age on metal metabolism and toxicity. *Environ. Health Perspect.* 25, 81–86.
- Kotsonis F.N., Classen C.D.* (1977) Toxicity and distribution of cadmium administered to rats at sublethal doses. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41, 667–680.
- Kutzman R.S., Drew R.T., Shiotsuka R.N.* i in. (1986) Pulmonary changes resulting from subchronic exposure to cadmium chloride aerosol. *J. Toxicol. Environ. Health* 17, 175–189.
- Lamm S.H., Hall T.A., Kutcher J.S.* (1994) Particulate exposure among cadmium workers: Is the risk due to cigarette, cadmium or arsenic particulates? *Ann. Occup. Hyg.* 38 (Suppl. 1), 873–878.
- Lauwerys R., Buchet J.P., Roels H.* i in. (1974) Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. *Arch. Environ. Health* 28, 145–148.
- Lauwerys R., Roels H., Regniers M.* i in. (1979) Significance of cadmium concentration in blood and in urine in workers exposed to cadmium. *Environ. Res.* 20, 375–391.
- Lauwerys R., Bernard A.M., Buchet J.P., Roels H.A.* (1993) Assessment of the health impact of environmental exposure to cadmium. Contribution of the epidemiologic studies carried out in Belgium. *Environ. Res.* 62, 200–206.
- Liu J., Lju Y., Michalska A.E.* i in. (1996) Metallothionein plays less of a protective role in cadmium-metallothionein-induced nephrotoxicity than in cadmium chloride-induced hepatotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 276, 1216–1223.
- Lju J., Qu W., Kadiiska M.B.* (2009) Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 238, 209–214.
- Loiacono N.I., Graziano J.H., J.H. Kline J.H.* i in. (1992) Placental cadmium and birthweight in women living near a lead smelter. *Arch. Environ. Health* 47, 250–225.
- Löser E.L.* (1980) A two year oral carcinogenicity study with cadmium on rats. *Cancer Letters* 9, 191–198.
- Mason H.J., Davidson A.G., Wright A.L.* i in. (1988) Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers. *Brit. J. Ind. Med.* 45, 793–802.
- Mason H.J.* (1990) Occupational cadmium exposure and testicular endocrine function. *Human Exp. Toxicol.* 9, 91–94.
- McLennan J.S., Flannagan P.R., Chamberlain M.J.* i in. (1978) Measurement of dietary cadmium absorption in humans. *J. Toxicol. Environ. Health* 4, 131–138.
- Muskett C.V.J., Roberts L.H., Page B.J.* (1979) Cadmium and lead pollution from secondary metal refinery operations. *Sci. Total Environ.* 11, 73–81.
- Nogawa K., Tsuritani I., Yamada Y.* i in. (1986) Sister chromatid exchanges in the lymphocytes of people exposed to environmental cadmium. *Toxicol. Lett.* 32, 283–288.
- Oldiges H., Glaser U.* (1986) The inhalative toxicity of different cadmium compounds in rats. *Trace Elem. Med.* 3, 72–75.
- Oldiges H., Hochrainer D., Glaser U.* (1989) Long-term inhalation study in Wistar rats and four cadmium compounds. *Toxicol. Environ. Chem.* 19, 217–222.
- O’Riordan M.L., Hughes E.G., Evans H.J.* (1978) Chromosome studies on blood lymphocytes of men occupationally exposed to cadmium. *Mutat. Res.* 58, 305–311.
- Prigge E.* (1978) Early signs of oral and inhalative cadmium uptake in rats. *Arch. Toxicol.* 40, 231–247.
- Rahola T., Aaran R.K., Miettinen J.K.* (1973) Retention and elimination of  $Cd^{15}$  in man. [W:] *Health physics problems of internal contamination*. Budapest, Akademia 213–218.
- Roels H.A., Lauwerys R., Dardenne A.* (1983) The critical level of cadmium in human renal cortex. A reevaluation. *Toxicol. Lett.* 15, 357.
- Roels H.A., Van Assche F.J., Overstyns M.* i in. (1997) Reversibility of microproteinuria in cadmium workers with incipient tubular dysfunction after reduction of exposure. *Am. J. Ind. Med.* 31, 645–652.
- Rogenfeld A., Elinder C.G., Järup L.* (1984) A suggestion on how to use measurement of cadmium in blood as a cumulative dose estimate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55, 43–48.
- Rooney C., Beral V., Maconochie N.* i in. (1993) Case-control study of prostatic cancer in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority. *Brit. Med. J.* 307, 1391–1397.
- Sato K., Iwamasa T., Tsuru T.* i in. (1978) An ultrastructural study of chronic cadmium chloride induced neuropathy. *Acta Neuropathol* 41, 185–190.
- Shaikh Z.A., Tohyama C., Noland C.V.* (1987) Occupational exposure to cadmium: effect on metallothionein and other biological indices of exposure and renal function. *Arch. Toxicol.* 59, 360–364.
- Schroeder H.A., Vinton Jr. E.H.* (1962) Hypertension induced in rats by small doses of cadmium. *Am. J. Physiol.* 202, 515–518.
- Schroeder H.A., Balassa J.J., Vinton W.H.* (1964) Chromium, cadmium, and lead in rats. Effects on life span, tumors, and tissue levels. *J. Nutr.* 83, 239–250.
- Schroeder H.A.* (1965) Cadmium as a factor of hypertension. *J. Chron. Dis.* 18, 647–656.
- Shimizu M., Morita S.* (1993) Effects of fasting on cadmium toxicity, glutathione metabolism, and metallothionein synthesis in rats. *Toxicology* 80, 51–70.
- Shiraishi Y.* (1975) Cytogenetic studies in 12 patients with itai-itai disease. *Humangenetic* 27, 31–44.

- Smith T.J., Petty T.L., Reading J.C. i in. (1976) Pulmonary effects of chronic exposure to airborne cadmium. *Am. Rev. Resp. Dis.* 114, 161–169.
- Snider G.L., Hayes J.A., Korthy A.L. i in. (1973) Centrilobular emphysema experimentally induced by cadmium chloride aerosol. *Am. Rev. Resp. Dis.* 108, 40–48.
- Sorohan T. (1987) Mortality from lung cancer among a cohort of nickel-cadmium battery workers: 1946-1984. *Br. J. Ind. Med.* 44, 803–809.
- Sorohan T., Lister A., Gilthorpe M.S., Harrington J.M. (1995) Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-1992. *Occup. Environ. Med.* 52, 804–812.
- Sorohan T., Lancashire R. (1997) Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the united states. An analysis with detailed job historie. *Occup. Environ. Med.* 54, 194–201.
- Staessen J., Amery A., Bernard A. (1991) Effects of exposure to cadmium on calcium metabolism. A population study. *Brit. J. Ind. Med.* 48, 710–714.
- Staessen J., Amery A., Bernard A. (1991) Blood pressure, the prevalence of cardiovascular diseases, and exposure to cadmium. A population study. *Am. J. Epidemiol.* 134, 257–267.
- Stayner L., Smith R., Thun M. i in. (1992) A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann. Epidemiol.* 2, 177–194.
- Suzuki K.T. (1984) Studies of cadmium uptake and metabolism by the kidney. *Environ. Health Persp.* 54, 21–30.
- Takenaka S., Oldiges H., Kamura H. i in. (1983) Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in Wistar rats. *J. Natl. Cancer. Inst.* 70, 367–373.
- Tang X.M., Chen X.Q., Hang J.X. (1990) Cytogenic investigation in lymphocytes of people living in cadmium polluted Areas. *Mut. Res.* 241, 243–249.
- Thun M.T., Schnorr T.M., Smith A.B. (1985) Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers. An update. *J. Natl. Cancer Inst.* 74, 325–333.
- Trzcinka-Ochocka M., Jakubowski M., Halatek T., Raźniewska G. (2002) Reversibility of microproteinuria in nickel-cadmium battery workers after removal from exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75 (Suppl), S101-S106.
- Trzcinka-Ochocka M., Jakubowski M., Szymczak W. i in. (2010) The effects of low environmental cadmium exposure on bone density. *Environ. Res.* 110, 286–293.
- Verougstraete V., Lison D., Hotz P. (2002) A systematic review of cytogenetic studies conducted in human populations expose to cadmium compounds. *Mut. Res.* 511, 15–43.
- Verougstraete V., Lison D., Hotz P. (2003) Cadmium, lung and prostate cancer: A systematic review of recent epidemiological data. *J. Toxicol. Environ. Health, Part B* 6, 227–255.
- Verschoor M., Herber R., van Hemmen J. i in. (1987) renal function of workers with low-level cadmium exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 13, 232–238.
- Vorobieva R.S., Sabalina P. (1975) Experimental investigations of toxic properties of various cadmium compounds. *Gigiena i Sanitaria* 2, 192–24.
- Vorobieva R.S., Bubnova N.I. (1981) Effects of elemental cadmium and telluric cadmium on organism. *Gigiena Truda i Profesionalnyh Zabolevanij* 2, 42–3.
- Waalkes M.P., Rehm S. (1992) Carcinogenicity of oral cadmium in the male wistar (WF/NCr) rat. Effect of chronic dietary zinc. *Fund. Appl. Toxicol.* 19, 512–520.
- Watanabe T., Shiroishi K., Nishino H. i in. (1986) An experimental study on the long-term effect of cadmium in mice fed cadmium polluted rice with special reference to the effect of repeated reproductive cycles. *Environ Res.* 40, 25–46.
- West D.W., Slattery M.L., Robinson L.M. i in. (1991) Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 2, 85–94.
- WHO (2007) Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution. Copenhagen.
- WHO (1980) Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals. Technical Report Series 647. Geneva.
- WHO (1996). Biological monitoring of chemical exposure in the Workplace. Vol.1. Geneva.
- Wilhelm M., Ewers U., Schulz Ch. (2004) Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 207, 69–73.