

INGA KRZYWY, EDWARD KRZYWY¹, JAROSŁAW PEREGUD-POGORZELSKI²,
KRZYSZTOF ŁUKSZA³, ANDRZEJ BRODKIEWICZ²

CADMIUM – IS THERE SOMETHING TO FEAR?

KADM – CZY JEST SIĘ CZEGO OBAWIAĆ?

Klinik für Pädiatrie – Asklepios Klinik Pasewalk
Prenzlauer Chaussee 30, 17-309 Pasewalk

¹Katedra Chemii Środowiska Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego
ul. Słowackiego 17, 71-434 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. *Edward Krzywy*

²Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Tomasz Urański*

³Klinika Piękna
ul. Grunwaldzka 519 B/C, 62-052 Poznań
Kierownik: lek. med. *Krzysztof Łuksza*

Summary

Cadmium (Cd, cadmium in Latin) is a heavy metal widely present in nature. Like Hg, Pb, and As, cadmium belongs to elements with an unknown physiopathologic role. The progress of civilization, urbanization, and industrialization may lead to significant risk of cadmium pollution in the natural environment.

The authors draw attention to the likely causes and effects of environmental pollution with cadmium and its effects on human health. Environmental and occupational exposures are discussed. Strong correlations between cadmium dose, exposure time, tissue concentration, and clinical symptoms in humans are emphasized.

Key words: natural environment – cadmium – toxicity – humans.

Introduction

Heavy Metal is an element with mass density higher than 4.5 g/cm³. During chemical reactions they show tendency to loose electrons, forming cations. Aside cadmium other metals like Cu, Co, Cr, Fe, Zn, Pb, Sn, Hg, Mn, Ni, Mo, V, W and a metalloid Se [1].

Streszczenie

Kadm (Cd, nazwa łacińska *cadmium*) jest metalem ciężkim szeroko rozpowszechnionym w przyrodzie. Podobnie jak Hg, Pb czy As, kadm jest zaliczany do pierwiastków o nieznannej roli fizjopatologicznej. Rozwój cywilizacyjny, urbanizacja oraz uprzemysłowienie mogą prowadzić do znacznego narażenia środowiska naturalnego na skażenie Cd.

Autorzy zwrócili uwagę na możliwe przyczyny i skutki zanieczyszczeń środowiskowych Cd oraz ich wpływ na zdrowie człowieka. Omówiono narażenia środowiskowe i zawodowe. Podkreślono ściśle zależności pomiędzy dawką i czasem ekspozycji na kadm, jego stężeniem w tkankach oraz wystąpieniem objawów klinicznych u ludzi.

Hasła: środowisko naturalne – kadm – toksyczność – ludzie.

Wstęp

Metale ciężkie to pierwiastki o masie właściwej > 4,5 g/cm³, które w reakcjach chemicznych wykazują tendencję do oddawania elektronów, tworząc proste kationy. Do metali ciężkich, oprócz kadmu, zaliczamy m.in.: Cu,

This group is formed by elements that are indispensable for living organisms (e.g. microelements: Cu, Zn, Ni, Cr) and by elements of unknown physiopathological role (e.g. Cd, Hg, Pb, As etc.). Due to broad application of heavy metals e.g. in industry they are a common source of ecosystems pollution, which is why the knowledge about their toxic properties is so important [1, 2].

Cadmium (Cd, latin *cadmium*) is one of the heavy metals that are widespread in natural environment. It was discovered in 1817 by a German scientist Friedrich Strohmeyer, and took its name from a Greek word „kadmeia” which was used to describe $ZnCO_3$ [3].

It is a part of group IIB (12), 5th block of the periodic table, and it is considered part of the zinc-like group of metals. In standard conditions (20°C, 1 atm) it is a solid silver-white malleable substance. It burns in air with bright flame to form cadmium oxide (CdO). Cadmium can also be found in several other forms such as acetate, carbonate, chloride, hydroxide and sulphate/sulphide. Some of those forms are not dissolvable in water, but they can change into dissolvable forms upon influence of factors such as light or oxygen. Other non-dissolvable forms may dissolve in organic liquids [4, 5, 6, 7]. At a temperature of absolute zero cadmium acts as a superconductor. Type of conductor: metal of density 8.65 g/cm³, hardness: 38.3 MPa (Brinell scale), 1.5 (Mohs's scale), melting point 320.9°C, boiling point 765°C, atomic number: 48, atomic mass 112.411; atomic radius 171 pm; ion radius 109 pm (+2), covalence radius 148 pm, atomic volume 13.1 cm³/mol, krystalographic structure – hexagonal. Electronegativity – 1.69 (Pauling's scale); 1.46 (Alfred-Rochow). Thermal conductivity: 0.968 W/(m·K) [8].

Rock erosion, forest fires or volcanic eruptions are natural sources of cadmium emission into the atmosphere [9, 10, 11, 12, 13, 14]. For industrial purposes, cadmium is extracted from zinc-lead ores or from dust and mud left from zinc manufacturing [4, 6, 15, 16, 17].

In industry, cadmium is used for production of galvanic batteries, protecting covers, fluorescent materials, pigments, paints, gum, artificial materials' stabilisers, nickel-cadmium batteries, fuel rods and other nuclear reactor elements which are used for neutron absorption [9, 17].

Cadmium also has application in production of artificial fertilisers based on industrial waste [9]. Its compounds are also used in crime detection, for better revealing of finger prints (Focus).

The most common sources of soil and water cadmium pollution are waste effluents of production plants, cadmium muds, phosphate fertilisers, steelworks, coal combustion (e.g. in heat and power plants) [17].

Due to relatively fast absorption and accumulation by plants and – in consequence – animals (next in food chain) cadmium can be ingested by humans [18, 19].

Tobacco, peanuts, lettuce and spinach are plants that particularly easily accumulate cadmium. Mollusca and cetaceans are animals that excel in that matter [18, 20, 21, 22, 23].

Co, Cr, Fe, Zn, Pb, Sn, Hg, Mn, Ni, Mo, V, W oraz nie-metal Se [1].

W grupie tej występują zarówno pierwiastki niezbędne dla organizmów żywych (np. mikroelementy: Cu, Zn, Ni, Cr), jak i pierwiastki o nieznannej roli fizjopatologicznej (np. Cd, Hg, Pb, As itp.). Z powodu bardzo powszechnego stosowania metali ciężkich, np. w przemyśle, są one powszechnym źródłem zanieczyszczenia ekosystemu, dlatego też tak ważna jest wiedza o ich toksycznych właściwościach [1, 2].

Jednym z bardzo rozpowszechnionych w przyrodzie metali ciężkich jest kadm (Cd, nazwa łacińska *cadmium*). Kadm został odkryty w 1817 r. przez niemieckiego uczonego Friedricha Strohmeyera. Jego nazwa pochodzi od greckiego słowa *kadmeia*, którym określano $ZnCO_3$ [3].

W układzie okresowym leży on w grupie IIB (12), okresie 5. Zaliczany jest do rodziny cynkowców. Występuje jako ciało stałe (w warunkach standardowych, 20°C, 1 atm.). Jest srebrzystobiałym, kowalnym materiałem. Na powietrzu pali się jasnym płomieniem, dając tlenek kadmu (CdO). Występuje również w kilku innych formach, takich jak octan, węglan, chlorek lub wodorotlenek, siarczan/siarczek. Niektóre z wymienionych związków nie są rozpuszczalne w wodzie, mogą jednak przechodzić w formy rozpuszczalne pod wpływem takich czynników, jak światło, tlen itp. Inne, pomimo iż nierozpuszczalne w wodzie, mogą ulec rozpuszczeniu w płynach organicznych [4, 5, 6, 7]. W temperaturze zera bezwzględnego kadm wykazuje właściwości nadprzewodzące. Jest metalem o gęstości 8,65 g/cm³, twardości 38,3 MPa (skala Brinella) i 1,5 (skala Mohsa), temperaturze topnienia 320,9°C oraz temperaturze wrzenia 765°C. Liczba atomowa kadmu wynosi 48, masa atomowa 112,411, promień atomowy 171 pm, promień jonowy 109 pm (+2), promień kowalencyjny 148 pm, objętość atomowa 13,1 cm³/mol, natomiast struktura krystalograficzna jest heksagonalna. Elektryczność wynosi 1,69 (w skali Paulinga) i 1,46 (Allred-Rochow), a przewodnictwo cieplne 0,968 W/(m·K) [8].

Kadm występuje w środowisku naturalnym w bardzo niewielkich ilościach, zwykle w minerałach rud cynku lub ołowiu. Wietrzejące skały, pożary lasów czy erupcje wulkaniczne stanowią naturalne źródło emisji związków kadmu do atmosfery [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Na skalę przemysłową Cd w formie metalicznej uzyskuje się z rud cynkowo-ołowiowych lub z pyłów albo szlamów pocynkowych [4, 6, 15, 16, 17].

W przemyśle kadm jest wykorzystywany do produkcji m.in. akumulatorów, galwanicznych pokryw ochronnych, materiałów fluorescencyjnych, pigmentów, farb, gumy, stabilizatorów tworzyw sztucznych, baterii niklowo-kadmowych, prętów do reaktorów atomowych oraz elementów tych reaktorów, które służą do pochłaniania neutronów [9, 17].

Kadm znajduje również zastosowanie w produkcji wyrobionych na bazie odpadów przemysłowych nawozów sztucznych [9]. Jego związki wykorzystuje się także w kryminalistyce do lepszego uwidaczniania linii papilarnych (Focus).

Najczęstszymi źródłami zanieczyszczenia kadmem gleby lub wód powierzchniowych są ścieki z zakładów

Certain amount of cadmium can be found in food e.g. milk, potatoes, fruit, meat (lower) [4, 24, 25].

Cadmium content in drinking water is very low, however many factors such as pollution by industrial or agricultural waste and plumbing systems made of materials containing cadmium can unfavourably change that [4, 26, 27, 28].

Aerosols originating from production plants are another source of cadmium exposure for humans. These are absorbed by airways [4, 25].

Cadmium exposure, routes of absorption and metabolism in human body

Cadmium can be absorbed into the human organism in three ways: mainly through airways, alimentary canal and to a lesser degree through skin [4, 25, 26, 28].

The most common way of occupational exposure to cadmium is through the respiratory system. Paper publicised by *Satarug* and *Moore* in 2004 revealed that 40% of cadmium dosage inhaled into lungs gets absorbed into bloodstream whereas 10% is accumulated directly in lungs [29]. This is consistent with previous reports, which also established lung retention at the level of 10–82% [10, 30, 31]. Cigarettes are an additional source of cadmium compounds inhalation. According to *Wittman* and *Hu* smoking one cigarette provides about 0.1–0.15 µg of cadmium [32]. It is worth underlining that cadmium serum level in tobacco users is 45% higher than in non-smokers [18, 29]. Alimentary canal is another place of chronic cadmium exposure – usually in small amounts. If cadmium content in food is high, after absorption into bloodstream it is accumulated mainly in the liver. In case of chronic exposure of small amounts of Cd kidneys are the most affected [18, 33]. According to the most recent knowledge cadmium absorption from gastrointestinal tract is influenced by many factors, such as element content in diet e.g. iron or zinc [34, 35] gender (researched rat females accumulated more cadmium in liver and kidneys than male rats) [18, 36] and age – younger organisms have greater ability of cadmium accumulation [18, 37].

In gastrointestinal tract cadmium is absorbed mainly in duodenum, and effectiveness of absorption is greatly affected by Fe ions concentration – with Fe insufficiency cadmium absorption is greater [18, 38, 39, 40]. Also shortage of zinc, calcium, magnesium and selenium may increase transport of cadmium in intestine [10, 13, 18, 41]. After being absorbed into blood, cadmium is transported into liver in a form bound with serum proteins or inside erythrocytes [18, 42]. In liver cadmium is bound with metallothioneins (mainly with zinc-cadmium metallothionein) [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51]. Small amount of this complex reach blood, are filtered by kidney glomeruli, then are subsequently partially resorbed in proximal tubules (which are the most in danger of cadmium toxicity) [18, 52].

produkcyjnych, szlamy kadmowe, nawozy fosfoorganiczne, huty metali, spalarnie węgla (m.in. ciepłownie) [17].

Ponieważ kadm jest względnie szybko i łatwo wchłaniany oraz kumulowany przez rośliny, a co za tym idzie zwierzęta (następne w łańcuchu pokarmowym), w efekcie może się on dostać (drogą pokarmową) do organizmu ludzkiego [18, 19].

Do roślin szczególnie akumulujących związki kadmu zaliczamy m.in. tytoń, orzeszki ziemne, sałatę, szpinak. Wśród zwierząt przodują mięczaki i skorupiaki [18, 20, 21, 22, 23].

Pewne ilości kadmu stwierdza się w większości produktów spożywczych, np. mniejsze w mleku, ziemniakach, owocach, wyrobach mięsnych, większe natomiast w zbożach oraz ryżu [4, 24, 25].

Zawartość kadmu w wodzie pitej jest bardzo mała, jednak wiele okoliczności może to niekorzystnie zmienić, np. zanieczyszczenie wody poprzez odpady produkcyjne czy rolnicze, wykonanie instalacji wodociągowych z materiałów zawierających kadm itp.) [4, 26, 27, 28].

Kolejnym źródłem narażenia człowieka na związki kadmu są aerozole, które np. powstają w niektórych zakładach produkcyjnych, a do organizmu dostają się przez drogi oddechowe [4, 25].

Narażenie na kadm, drogi wchłaniania oraz metabolizm w organizmie

Kadm może dostać się do organizmu ludzkiego trzema drogami: głównie przez układ oddechowy, pokarmowy oraz w znacznie mniejszym stopniu przez skórę [4, 25, 26, 28].

Układ oddechowy stanowi najczęstszą drogę narażenia zawodowego na kadm. W pracy opublikowanej przez *Sataruga* i *Moora* w 2004 r. wykazano, że ok. 40% dawki związków kadmu, która dostanie się do płuc w formie aerozolu, zostanie wchłonięta do krwiobiegu, natomiast ok. 10% zostanie zakumulowana bezpośrednio w płucach [29]. Jest to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, które określały retencję kadmu w płucach na poziomie 10–82% [10, 30, 31]. Dodatkowym źródłem narażenia na inhalacje związkami kadmu stanowi palenie papierosów. Według *Wittmana* i *Hu* spalanie 1 papierosa dostarcza do organizmu ok. 0,1–0,15 µg kadmu [32]. Co jest warte podkreślenia, poziom kadmu w surowicy krwi u osób palących papierosy jest ok. 45-krotnie wyższy w stosunku do osób niepalących [18, 29]. Układ pokarmowy jest kolejnym miejscem przewlekłej ekspozycji na zwykle niewielkie ilości kadmu. Jeśli stężenie Cd w pokarmie jest wysokie, wówczas po wchłonięciu do krwiobiegu akumuluje się on głównie w wątrobie, jeśli natomiast mamy do czynienia z przewlekłym narażeniem na małe stężenia Cd – uszkodzeniu ulegają przeważnie nerki [18, 33]. Obecnie wiadomo, że na wchłanianie kadmu z przewodu pokarmowego ma wpływ bardzo wiele czynników, m.in. zawartość w diecie pierwiastków, np. żelaza oraz cynku [34, 35], płeć (np. w badaniach na szczurach wykazano, że samice kumulują w wątrobie i nerkach więcej

Interestingly, it has been established that cadmium absorption through skin is slight, and should not be particularly dangerous to humans [4, 24].

At the same time it has to be underlined that due to very small ability to excrete/eliminate Cd by living organisms, it can be accumulated (especially in liver, kidneys, bones) causing numerous symptoms.

To a small degree Cd can be excreted with urine and/or bile [18, 42]. It is considered that biological half-life period lasts 16–30 years [9, 10].

Cadmium influence on human body

Acute poisoning

Acute cadmium poisoning, results most frequently from occupational exposition, to its volatile compounds. Symptoms of poisoning appear after a few hours from inhalation which introduced high doses of cadmium into the organism. The most common symptoms are: cough, burning sensation inside chest, headache, dizziness, sore throat, general malaise, chills, sweating, nausea, vomiting and diarrhoea. Part of those symptoms are associated with tracheobronchitis and toxic lung oedema [4, 12, 18, 26, 39].

There have been fatal cases after exposure to 40–50 mg Cd/m³ concentration in inhaled air. It has to be noted that far lower concentration may be dangerous. A case of a worker that died after 2.5 hour exposure to smoke containing 1 mg Cd/m³ has been reported [4, 24, 53]. Despite the fact that in most cases, acute symptoms wear off after about a week, there is always a risk of lung oedema during the first 24 hours after exposition [4].

Acute poisoning via gastrointestinal tract occurs far rarer than via respiratory tract, and it predominantly results from ingestion of contaminated water or food [4, 24, 25, 54, 55, 56]. Most common symptoms include acute stomach ache, nausea, vomiting and diarrhoea [4, 24].

Chronic poisoning

Chronic cadmium poisoning usually concerns individuals exposed occupationally to smoke and dust containing Cd through several years [4].

Excretion of low molecular weight proteins and increased excretion of creatinine with urine are the first symptoms of chronic poisoning [4, 24, 43, 57, 58, 59, 60]. Also respiratory symptoms (cough, difficulties with breathing) and smell disorders may occur. Anaemia and eosinophilia are common findings in blood count [4, 25, 61, 62].

It has to be especially underlined that abovementioned symptoms are not specific for chronic Cd poisoning and correct diagnosis cannot be made based on those signs only.

It is considered that occupational exposition to cadmium is related to increased mortality caused by non-cancerous respiratory tract disorders [4, 62, 63].

Cd niż samce) [18, 36] oraz wiek – im młodszy organizm, tym większa zdolność wchłaniania Cd [18, 37].

W przewodzie pokarmowym kadm wchłaniany jest głównie w dwunastnicy, a na efektywność wchłaniania duży wpływ ma stężenie jonów Fe – przy niedoborach jonów Fe wzrasta wchłanianie kadmu [18, 38, 39, 40]. Niedobór cynku, wapnia, magnezu i selenu także może zwiększyć transport kadmu w jelicie [10, 13, 18, 41]. Po dostaniu się do krwi Cd transportowany jest głównie do wątroby w formie związanej z białkami osocza lub w erytrocytach [18, 42]. W wątrobie kadm łączy się z metalotioneinami (głównie metalotioneiną cynkowo-kadmową) [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51]. Niewielkie ilości tego kompleksu dostają się do krwi, gdzie są filtrowane w kłębuszkach nerkowych, a następnie ulegają częściowej resorpcji w kanalikach proksymalnych (które są jednocześnie najbardziej narażone na toksyczne działania Cd) [18, 52]. Co ciekawe, stwierdzono, że wchłanianie kadmu przez skórę jest bardzo niewielkie i nie powinno stanowić praktycznego zagrożenia dla człowieka [4, 24]. Należy jednocześnie podkreślić, iż z powodu bardzo słabej zdolności do wydalania/eliminacji Cd przez organizmy żywe, może się on kumulować (szczególnie w wątrobie, nerkach, kościach), powodując wiele dolegliwości. W niewielkim stopniu Cd może być wydalany z organizmu z moczem i/lub żółcią [18, 42]. Uważa się, że okres biologicznego półtrwania kadmu wynosi 16–30 lat [9, 10].

Wpływ kadmu na organizm człowieka

Ostre zatrucie

Ostre zatrucia kadmem są najczęściej skutkiem zawodowej ekspozycji na lotne związki kadmu. Objawy zatrucia występują już po kilku godzinach od inhalacji, z którą wprowadzono do organizmu wysokie dawki Cd. Do najczęstszych objawów zatrucia zaliczamy: kaszel, uczucie pieczenia w klatce piersiowej, bóle i zawroty głowy, bóle gardła, osłabienie, dreszcze, poty, nudności, wymioty czy biegunki. Część tych objawów może mieć związek z wywołanym przez kadm zapaleniem tchawicy, oskrzeli oraz toksycznym obrzękiem płuc [4, 12, 18, 26, 39].

Stwierdzono przypadki śmiertelne po ekspozycji na stężenia 40–50 mg Cd/m³ we wdychanym powietrzu. Należy jednak podkreślić, iż znacznie niższe stężenia mogą być już niebezpieczne. Odnotowano przypadek zgonu robotnika, który był narażony przez ok. 2,5 godziny na dymy zawierające kadm w stężeniu 1 mg Cd/m³ [4, 24, 53]. Pomimo iż w większości przypadków objawy ostrego zatrucia Cd mijają w ciągu ok. tygodnia, zawsze istnieje ryzyko wystąpienia obrzęku płuc w ciągu pierwszych 24 godz. od ekspozycji [4].

Ostre zatrucie drogą pokarmową występuje znacznie rzadziej niż oddechową, a przyczyną jest najczęściej spożycie zanieczyszczonych Cd pokarmów lub wody [4, 24, 25, 54, 55, 56]. Najczęstszymi objawami są silne bóle brzucha, nudności, wymioty oraz biegunka [4, 24].

Carcinogenic effect

In 1967, due to several deaths caused by cancer, of people working in facilities producing nickel-cadmium batteries, cadmium was linked with carcinogenesis induction for the first time [4, 64]. Since then connection of cadmium with neoplasms has been widely researched.

In a few epidemiologic research, positive correlation between cadmium exposition and developing of prostate cancer has been established [4, 65, 66], moreover increased mortality from lung cancer have been noted [4, 63, 66, 67, 68, 69, 70, 71]. *Waalkes's* and *Il'yasov's* and *Schwartz* research has shown a statistically significant correlation between cadmium exposition and development of lung, prostate, pancreatic or kidney neoplasms [18, 72, 73]. The fact that exposing rats to cadmium (via airways) increases risk of lung cancer, while exposition via gastrointestinal tract causes prostate, testicular and kidney cancer is another proof for link between Cd and carcinogenesis [18, 74]. According to *McElroy et al.* there is a strict relation between high level of cadmium exposure and breast cancer in woman [75, 76]. A few mechanisms of DNA damage inflicted by cadmium, dependant e.g. from inhibition of DNA repairing enzymes, or free radicals of oxygen have been described till present [9, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84].

In 1993, the International Agency for Research on Cancer (IARC) acknowledged Cd as a cancerogenous factor (group 1), based on scientific researches that confirmed correlation between cadmium exposure and development of lung cancer in humans [43, 63].

Influence on particular systems and organs

Itai-Itai (ouch-ouch) disease

First documented case of cadmium toxic effect on a human organism has been described in 1964 in Japan (however, singular cases of Itai-Itai disease had been described about 1912) [85]. There had been a mass cadmium poisoning in Toyama province. Affected individuals complained for very intense pain of spine and joints. Local community called this disease Itai-Itai – from a Japanese word meaning intense pain. Presentation of symptoms was strictly connected with consumption of cadmium polluted rice (up to 1 µg Cd/g of rice). Main symptoms of Itai-Itai disease are: intense pain localised in lumbar region, pain of muscles and joints, loss of bone minerals leading to brittleness and inappropriate gait. Kidney damage has also been described [86, 87, 88, 89].

Researching of this disease lead to conclusion that cadmium exposition is strongly related to the possibility of developing osteomalacia, osteoporosis, pseudo-fractures and multiple fractures of bones [86, 87, 88, 89]. Based on historical data, an estimation was made that average cadmium dose ingested by one person in the 60's was 600 µg/day, whilst dose ingested through lifetime was estimated for 1580–2000 mg Cd [90].

Zatrucie przewlekłe

Zatrucie przewlekłe kadmem dotyczy z reguły osób eksponowanych zawodowo przez kilka, kilkanaście lat na dymy lub pyły zawierające Cd [4].

Jednym z pierwszych objawów przewlekłego zatrucia jest wydalanie z moczem niskocząsteczkowych białek oraz zwiększone wydalanie kreatyniny [4, 24, 43, 57, 58, 59, 60]. Mogą również wystąpić objawy ze strony układu oddechowego (kaszel, duszności) oraz zaburzenia węchu. We krwi często obserwuje się cechy niedokrwistości niedobarwliwej oraz eozynofilię [4, 25, 61, 62].

Należy jednak wyraźnie podkreślić, że wszystkie wymienione objawy nie są typowe tylko dla przewlekłego zatrucia Cd i w oparciu tylko o te objawy nie można postawić prawidłowego rozpoznania.

Uważa się, że ekspozycja zawodowa na kadm ma związek ze zwiększoną śmiertelnością na nienowotworowe choroby układu oddechowego [4, 62, 63].

Działanie rakotwórcze

W 1967 r., w związku z kilkoma zgonami z przyczyn nowotworowych pracowników zakładu produkcji akumulatorów niklowo-kadmowych, po raz pierwszy kadm został powiązany z indukcją karcynogenezy [4, 64]. Od tej pory związek kadmu z nowotworami jest powszechnie badany.

W kilku badaniach epidemiologicznych stwierdzono dodatnią korelację między ekspozycją na kadm a zachorowaniem na raka gruczołu krokowego [4, 65, 66], a także zwiększoną umieralnością na raka płuc [4, 63, 66, 67, 68, 69, 70, 71]. W pracy *Waalkesa* oraz *Il'yasova* i *Schwartz* wykazano istotnie statystyczną zależność pomiędzy ekspozycją na kadm a wystąpieniem nowotworów płuc, prostaty, trzustki oraz nerek [18, 72, 73]. Kolejnym dowodem na związek Cd z karcynogenezą jest potwierdzenie, że narażenie szczurów na kadm (droga oddechowa) zwiększa ryzyko zachorowania na raka płuc, natomiast intoksykacja drogą pokarmową powoduje powstawanie nowotworów prostaty, jąder oraz nerek [18, 74]. Według *McElroya i wsp.* istnieje ścisła zależność między wysokim poziomem narażenia na kadm a występowaniem u kobiet raka piersi [75, 76]. Dotychczas opisano kilka mechanizmów uszkodzenia DNA pod wpływem kadmu zależnych m.in. od inhibicji enzymów naprawczych DNA lub wolnych rodników tlenowych [9, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84].

W 1993 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC), opierając się na badaniach potwierdzających zależność między ekspozycją na kadm a wystąpieniem nowotworów płuc u ludzi, uznała Cd za czynnik rakotwórczy (grupa 1) [43, 63].

Wpływ na poszczególne układy i narządy

Choroba „Itai-Itai” (ouch-ouch)

Pierwszy udokumentowany przypadek toksycznego działania kadmu na organizm człowieka opisano w 1964 r.

Cadmium poisoning in the Toyama province, was one of four mass poisonings in Japan, caused by industrial pollution of environment [86].

Influence on bones

Bone abnormalities in Itai-Itai disease confirm toxic influence of cadmium on bones and joints [91].

It seems that cadmium damages bones mainly by influencing vitamin D metabolism. Cd reduces calcium absorption from intestines, disturbs Ca metabolism and additionally influences collagen synthesis, which additionally can cause osteoporosis [88, 91]. In Japan, increase in number of pseudo-fractures and changes typical for osteomalacia on X-ray pictures, was linked to prolonged cadmium exposure in woman [86, 88].

The most recent researches from USA (based on NHANES data from period 1988–1994), compared to data NHANES from period 1999–2004, regarding osteoporosis diagnosis, have both interchangeably confirmed statistically significant correlation between osteoporosis and cadmium exposition, in population of woman aged 50 and over [91]. Above-mentioned results are consistent with observations of Swedish [92, 93] and Belgian [93] authors. There are also contradictory reports and according to *Akkesson et al.* (research conducted in USA), osteoporotic changes may also appear in women with cadmium level in urine significantly below acceptable level [94], which is more proof that many factors may influence osteoporosis.

Influence on cardiovascular system

Hypertension is considered one of the main diseases of civilisation.

First reports on the correlation of cadmium and hypertension were published in USA in the 50's. Significantly elevated cadmium levels in urine of people suffering from hypertension were found, when compared to levels of healthy population [95].

Epidemiologic researches showed also higher mortality due to coronary disease, in population living in areas with "hard water", rich in minerals and trace elements, including Cd [96, 97].

In 1991 in USA positive correlation between elevated cadmium in urine (in individuals with occupational risk of exposition) and hypertension (NHANES II) was established [98]. Similar data was published by various different research teams confirming statistically significant correlation between elevated blood pressure and elevated Cd serum levels [96, 99, 100, 101, 102]. According to *Goch's* and *Goch's* Cd disrupts catecholamine secretion, which could be one of the causes leading to hypertension [95, 100]. Successive researches confirmed that conclusion (*Martynowicz et al.*) [9, 10, 11, 17]. It is considered that cadmium can cause hypertension by increasing renin activity in serum [95, 103, 104, 105], impairing receptor binding by atrial natriuretic peptide (ANP) [103, 104, 105], disrupting vascular endothelium function [103], blocking calcium intake in cells [103, 106]

w Japonii (choć pojedyncze przypadki choroby Itai-Itai notowane były już ok. 1912 r.) [85]. W prowincji Toyama doszło do masowego zatrucia kadmem. Zatrute osoby zgłaszały bardzo silny ból kręgosłupa oraz stawów. Miejscowa ludność nazwała chorobę Itai-Itai od japońskiego słowa oznaczającego silny ból (może być również określana jako choroba ouch-ouch). Wystąpienie objawów choroby miało ścisły związek z jedzeniem zanieczyszczonego związkami Cd ryżu (nawet do 1 µg Cd/g ryżu). Do głównych objawów choroby Itai-Itai zaliczamy: silne bóle zlokalizowane w okolicy lędźwiowej, bóle mięśni, stawów, ubytek związków mineralnych w strukturze kostnej, a co za tym idzie, nadmierną łamliwość kości, kaczki chód. Opisano również uszkodzenia nerek [86, 87, 88, 89].

Badania m.in. nad tą chorobą doprowadziły do wniosku, iż ekspozycja na kadm jest silnie powiązana z możliwością wystąpienia u ludzi osteomalacji, osteoporozy, pseudozłamań oraz złamań wielokrotnych [86, 87, 88, 89]. Na podstawie danych historycznych szacuje się, że w prowincji Toyama na terenach skażonych Cd przeciętna przyjęta przez człowieka dzienna dawka tego metalu w latach 60. XX w. wynosiła 600 µg/dzień. Natomiast dawka przyjęta w ciągu życia szacowana jest na 1580–2000 mg Cd [90].

Zatrucie kadmem w powincji Toyama jest jednym z czterech znanych masowych zatruc w Japonii spowodowanych zanieczyszczeniem środowiska przez przemysł [86].

Wpływ kadmu na układ kostny

Występowanie zmian kostnych w chorobie Itai-Itai jednoznacznie potwierdziło toksyczny wpływ kadmu na układ kostno-stawowy [91].

Wydaje się, iż Cd uszkadza kość głównie poprzez wpływ na metabolizm witaminy D. Kadm redukuje absorpcję wapnia z jelit, zaburza metabolizm Ca w organizmie oraz wpływa na syntezę kolagenu, co dodatkowo powodować może zmiany osteoporotyczne [88, 91]. W Japonii powiązano występowanie zwiększonej ilości pseudozłamań oraz zmian charakterystycznych dla osteomalacji w obrazach RTG u kobiet w średnim wieku po długotrwałej ekspozycji na kadm [86, 88].

W najnowszych badaniach przeprowadzonych w USA (opartych na danych NHANES z lat 1988–1994), w porównaniu z danymi NHANES z lat 1999–2004 na temat rozpoznania osteoporozy, jednoznacznie potwierdzono statystycznie istotną zależność pomiędzy wystąpieniem osteoporozy a ekspozycją na kadm w populacji kobiet > 50 r.ż. [91]. Wyniki tych badań są zgodne z obserwacjami autorów szwedzkich [92, 93] oraz belgijskich [93]. Istnieją również sprzeczne doniesienia. Według *Akkesson i wsp.* (badanie przeprowadzone w USA) zmiany osteoporotyczne mogą również wystąpić u kobiet, u których stężenie kadmu w moczu było znacznie poniżej poziomu dopuszczalnego [94], co jest kolejnym dowodem na to, iż różne czynniki mogą wpływać na wystąpienie osteoporozy.

and disturbing function of autonomic system [103, 107, 108]. According to *Martynowicz* and *Skoczyńska* Cd may cause suppression of renin angiotensin aldosterone axis on all levels when it reaches organism in high doses [102].

Taking into consideration a big role of endothelium damage in pathogenesis of different diseases e.g. diabetes, hypertension, gonad damage and some neoplasms, much research was conducted to explain influence of cadmium on endothelium functions. It was observed that cadmium shows prothrombotic effect [109, 110, 111, 112]. It influences cell proliferation and secretive function of endothelium, disturbs oxido-reductive system, and also modifies the course of inflammatory reactions [109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117].

Aside its vascular activity, cadmium can also present cardiotoxicity. Research conducted on animals has proved that cadmium reduces cardiac contractivity, causing decrease in stroke volume and cardiac output. It also lowers inotropism – which may result from competition between cadmium and calcium ions. Cadmium may also have influence on vagus nerve [118, 119, 120, 121].

Other research conducted *in vitro* and *in vivo*, revealed that direct effect of cadmium on cardiac muscle, reduces coronary blood flow and creates atherosclerosis [122, 123].

It was unambiguously confirmed in experimental researches conducted on animals, that cadmium also disrupts lipid metabolism, may cause atherosclerosis and in consequence lead to hypertension and coronary heart disease [119, 121, 124, 125].

Influence on visual system

In people chronically exposed, on high concentration of cadmium, changes typical for hypertensive retinopathy may occur. It is caused by possible influence of cadmium on blood pressure values.

Results of experiments conducted on rabbits, fed with food with high doses of cadmium, revealed that cadmium also accumulated in fairly high concentration in tissues of the eye [126, 127]. Literature describes a few cases of individuals with conjunctivitis and corneal damage, which were linked to cadmium exposure [128, 129]. Disadvantageous effect of cadmium on lens has also been described, and it was linked to cadmium's disruption of sodium and potassium metabolism [127, 128, 129, 130].

Influence on genitourinary system

Cadmium's correlation with impaired kidney function was observed for the first time in miners in the 20th century. Due to the fact that those people were exposed also to compounds of lead for a long time, many have thought that lead was the main cause leading to nephropathy or that nephropathy is caused by conjoined action of Cd and Pb [131, 132, 133].

After being released from its complex with methallothein, cadmium is transported to kidneys, where it is filtered and stored inter alia in glomeruli. It has been proven

Wpływ na układ krążenia

Nadciśnienie tętnicze uważane jest za jedną z głównych chorób cywilizacyjnych.

Pierwsze dane na temat związku Cd z zachorowaniami na nadciśnienie opublikowano w USA już w latach 50. XX w. Stwierdzono wówczas znamienne wyższe stężenie kadmu w moczu osób chorujących na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami zdrowymi [95].

Badania epidemiologiczne wykazały również większą śmiertelność z powodu choroby wieńcowej w populacji zamieszkującej tereny z tzw. „twardą wodą”, bogatą w składniki mineralne i pierwiastki śladowe, w tym Cd [96, 97].

W 1991 r. w USA stwierdzono dodatnią korelację między podwyższonym stężeniem kadmu w moczu (u osób zawodowo narażonych na działanie związków kadmu) a występowaniem u nich nadciśnienia tętniczego (NHANES II) [98]. Podobne dane opublikowały różne zespoły badawcze, potwierdzając statystycznie istotny związek pomiędzy wzrostem ciśnienia tętniczego a podwyższonym stężeniem Cd w surowicy [96, 99, 100, 101, 102]. Według *Gocha* i *Gocha* Cd wpływa na zaburzenie wydzielania katecholamin, co może być jedną z przyczyn prowadzących do nadciśnienia tętniczego [95, 100]. Kolejne badania potwierdziły ten wniosek (*Martynowicz i wsp.* [9, 10, 11, 17]). Uważa się, że kadm może powodować nadciśnienie tętnicze poprzez: wzrost aktywności reninowej osocza [95, 103, 104, 105], upośledzenie wiązania przez receptory przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) [103, 104, 105], zaburzenie funkcji śródbłonna naczyniowego [103], blokowanie wychwytu jonów wapnia przez komórki [103, 106] oraz zaburzenia funkcji układu autonomicznego [103, 107, 108]. Według *Martynowicz* i *Skoczyńskiej*, gdy Cd dociera do organizmu w wysokich dawkach, może powodować zahamowanie układu RAA na wszystkich poziomach [102].

Biorąc pod uwagę dużą rolę uszkodzeń śródbłonna naczyniowego w patogenezie różnych chorób, m.in. cukrzycy, nadciśnienia, uszkodzeń gonad oraz niektórych nowotworów, przeprowadzono wiele badań mających na celu wyjaśnienie wpływu kadmu na jego funkcje. Zaobserwowano, że Cd ma działanie prozakrzepowe [109, 110, 111, 112]. Wpływa na proliferację komórek oraz funkcje wydzielniczą śródbłonna, zaburza działanie układu oksydoredukcyjnego, modyfikuje także przebieg reakcji zapalnych [109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117].

Oprócz działania naczyniowego, kadm wykazuje również działanie kardi toksyczne. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach udowodniono, że kadm obniża kurczliwość mięśnia sercowego, powodując zmniejszenie pojemności wyrzutowej i minutowej. Obniża inotropizm, co może wynikać ze współzawodnictwa między jonami kadmu a jonami wapnia. Kadm może również wpływać na nerw błędny [118, 119, 120, 121].

Inne badania, przeprowadzone *in vitro* i *in vivo*, wykazały, że bezpośrednie działanie kadmu na ścianę serca powoduje zmniejszenie przepływu wieńcowego oraz powstawanie zmian miażdżycowych [122, 123].

that cadmium mainly causes damage to proximal tubule and lowers filtration in glomeruli. Presently it is known that proximal tubule cells have a transporter for cadmium, in both binded and free form [131, 134]. In patients with nephropathy caused by Cd typical symptoms of Fanconi syndrome are observed: proteinuria (low molecular weight proteinuria – LMV), glycosuria, aminoaciduria. Additionally increased excretion of heavy metals: copper, zinc and cadmium have been observed in those patients [43, 44, 47, 48, 49, 135, 136, 137]. Nephropathy caused by cadmium poisoning may in consequence lead to chronic renal failure [131, 138, 139, 140, 141].

Interesting results regarding possible cadmium influence on renal function were recently published in the USA. Two teams based their investigations on results obtained during annual examinations of civil population of the whole country (NHANES 1999–2006). They include filling a questionnaire in patient's house, physical examination and laboratory tests in so called Mobile Research Centre. The first team had established that cadmium is nephrotoxic even in small doses, which are within range considered safe for humans. They confirmed much more frequent symptoms of tubuli dysfunction in individuals exposed to Cd [131, 142, 143, 144, 145].

Second research based on the same population have shown positive correlation between elevated cadmium excreted with urine and proximal tubule damage in people exposed even to small amounts of Cd. Interestingly chronic and irreversible microalbuminuria was not confirmed [131].

Reproductive system

Epidemiological investigations conducted in recent years clearly show significant impairment of fertility in European male population. To support theory of environmental toxin influence on male reproductive system series of experiments on animals in vivo took place. Investigating rats have shown that intraperitoneal injection of cadmium causes blood vessel damage, decreases spermatozoid movement and disturbs spermatogenesis and spermiogenesis [146, 147, 148]. It is suspected that endothelial damage of testicular blood vessels may play a key role [146, 149]. Toxic effect for testicular tissue may be caused by oxygen free radicals released under effect of Cd [146, 150]. It was proven that chronic exposure to cadmium may result in decrease of testis mass (decreased number of cells), mainly by necrosis, increased apoptosis and disruption in intracellular connections [146, 151, 152]. It seems that cadmium restricts its effect mainly to Sertoli cells. Mechanisms of toxicity on Leydig cells is still unexplained [146, 153, 154]. Cadmium also disturbs endocrine function of testes, decreasing testosterone production [146, 155].

Influence on the organism of a child

Because environmental pollution has risen in recent years, even children are exposed to many toxic factors, including heavy metals. Just like adults, children are

W wielu badaniach doświadczalnych przeprowadzanych na zwierzętach jednoznacznie potwierdzono, że kadm zaburza również gospodarkę lipidową, mogą powodować powstawanie zmian miażdżycowych, a tym samym prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz choroby wieńcowej [119, 121, 124, 125].

Wpływ na układ wzrokowy

U osób narażonych przewlekłe na wysokie stężenia Cd mogą występować zmiany charakterystyczne dla retinopatii nadciśnieniowej. Jest to spowodowane możliwym wpływem kadmu na wzrost wartości ciśnienia tętniczego.

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych na królikach, którym podawano wysokie dawki kadmu drogą pokarmową, wykazano, że kadm gromadził się u nich w dość wysokich stężeniach także w tkankach oka [126, 127]. W literaturze opisano również kilka przypadków zapalenia spojówek i uszkodzeń rogówki u ludzi, co wiązano z ekspozycją na Cd [128, 129]. Stwierdzono także niekorzystny wpływ kadmu na soczewkę oka, co prawdopodobnie było związane z wpływem Cd na zaburzenia gospodarki sodowo-potasowej [127, 128, 129, 130].

Wpływ na układ moczowo-płciowy

Związek kadmu z zaburzeniem funkcji nerek po raz pierwszy obserwowano na początku XX w. u górników. Ponieważ ludzie ci byli także ekspozowani na związki ołowiu, przez długi czas sądzono, że jest on główną przyczyną nefropatii lub że nefropatia spowodowana jest skojarzonym działaniem Cd i Pb [131, 132, 133].

Po uwolnieniu z wątroby w formie kompleksu z metalotioneiną, Cd wędruje wraz z krwią do nerek, gdzie jest filtrowany i gromadzony m.in. w kłębuszkach nerkowych. Wykazano, że kadm powoduje głównie uszkodzenie proksymalnych cewek nerkowych oraz obniżenie filtracji kłębuszkowej. Obecnie wiadomo, że komórki cewek bliższych posiadają transporter dla kadmu zarówno w postaci związanej, jak i wolnej [131, 134]. U osób z nefropatią spowodowaną Cd obserwuje się typowe objawy zespołu Fanconiego: proteinurię (*low molecular weight proteinuria* – LMV), glikozurię, aminoacydurię. Dodatkowo u osób tych potwierdzono zwiększone wydalanie z moczem metali ciężkich: miedzi, cynku i kadmu [43, 44, 47, 48, 49, 135, 136, 137]. Nefropatia spowodowana zatruciem Cd może w konsekwencji prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek [131, 138, 139, 140, 141].

Ciekawe wyniki badań dotyczące możliwego wpływu kadmu na funkcje nerek opublikowano ostatnio w USA. Dwa zespoły oparły swoje badania na danych uzyskanych w trakcie corocznych badań populacji cywilnej całego kraju (NHANES 1999–2006). Polegają one na wypełnieniu ankiety w domu pacjenta, następnie przeprowadzeniu badań fizykalnych oraz laboratoryjnych w tzw. Mobilnym Centrum Badawczym. Pierwszy z zespołów stwierdził, że Cd jest nefrotoksyczny nawet w niskich dawkach, które mieszczą się w zakresie przedziału uznawanego za bezpieczny dla ludzi. Potwierdzili oni znacznie częstsze występowanie cech

endangered by exposition through gastrointestinal tract, through airways and via skin [156, 157]. An organism of a child is far more sensitive to the effect of toxic metals, mainly due to immaturity of some systems and organs, and in consequence less efficient mechanisms of eliminating toxins. Trace elements – zinc, magnesium, iron – have great influence on heavy metal absorption, and lack of those causes increased absorption of cadmium [156, 158].

Cadmium storage in body may start before birth, in utero [159, 160]. In early childhood children (those who are breast-fed) have protection of mammary gland. This is an ideal barrier, restricting flow of harmful substances into mothers milk. Increased risk of exposition appears in infants that eat solid foods. It is caused by possibility of accumulation of cadmium in food. This caused establishment of strict norms of cadmium content, especially in products for children below 12 months of life [159, 161]. It had to be underlined that international organisations such as UNICEF recommend thorough monitoring of heavy metal content in dietary products for infants [159, 162]. Research publicised in Poland by *Winiarska-Mieczan* and *Gil* revealed that supplements for children contain safe amounts of cadmium, but not all of them are safe in regard to lead concentration [156, 163].

Cadmium stored in child organism may cause many symptoms and diseases in adolescence and in later life [164]. Due to endothelial functions disruption, it can influence course and time of pregnancy (premature birth, intrauterine dystrophy) [164, 165]. It is also considered that cadmium may play a role in occurrence of foetal birth defects. It was established that exposure of pregnant rats to cadmium increases possibility of cleft palate and cleft lip in offspring [166]. Epidemiological observations confirmed occurrence of this defect in children from areas polluted with cadmium [166]. It has been also shown that there is a greater risk of delivering a baby with cleft lip or cleft palate in proximity to waste burning facilities. Waste burning releases many toxic substances into atmosphere – including cadmium [166].

Protective role of placenta has been reported several times. It is a barrier preventing intoxication of fetus by cadmium. It was established that cadmium transport through placenta is very slow and a large part of cadmium is stopped by it [10, 167]. In research conducted on population of pregnant woman from area of Szczecin, cadmium levels in umbilical blood in comparison to levels in mother's bloodstream were significantly lower [10]. This suggests that a fetus is, until a certain moment, protected from harmful effects of heavy metals, including Cd. Concentration of cadmium that can cause mutations and birth defects in children isn't precisely known, nor is the mechanism of their occurrence, so more investigation in that matter is called for.

Investigation on population of children from Szczecin area, during which blood sample and hair sample were collected to measure cadmium levels, revealed that Cd

dysfunkcji cewek nerkowych u badanych osób ekspozowanych na Cd [131, 142, 143]. Badanie to oparte jest jednak na ocenie związku poziomu kadmu we krwi a częstością występowania dysfunkcji nerek. Pomimo że stężenie Cd w surowicy jest bardzo dobrym markerem rozpoznania narażenia na wysokie dawki kadmu, uważa się jednak, że jego nefrotoksyczny wpływ znacznie lepiej odzwierciedla stężenie kadmu wydalanego z moczem [131, 144, 145].

W drugim z badań przeprowadzonych na tej samej populacji wykazano dodatnią korelację pomiędzy podwyższonym stężeniem kadmu wydalanego z moczem a występowaniem cech uszkodzenia nerkowych cewek proksymalnych u osób ekspozowanych nawet na małe dawki Cd. Co ciekawe, nie potwierdzono natomiast przewlekłego i nieodwracalnego charakteru albuminurii [131].

Układ rozrodczy

Przeprowadzone w ostatnich latach wyniki badań epidemiologicznych jasno wykazują wyraźne upośledzenie płodności mężczyzn w populacji europejskiej. Aby poprzeć teorię o wpływie toksyn środowiskowych na układ rozrodczy męski, przeprowadzono serię badań *in vivo* na zwierzętach. Doświadczenia na szczurach wykazały, że dootrzewnowe podanie kadmu powoduje u nich uszkodzenie naczyń krwionośnych, zmniejsza ruchliwość plemników oraz zaburza spermat- i spermiogenezę [146, 147, 148]. Przypuszcza się, że kluczową rolę odgrywać może uszkodzenie śródbłonna naczyń krwionośnych jąder [146, 149]. Toksyczny wpływ na tkankę jąder mogą mieć także wolne rodniki tlenowe wyzwalane pod wpływem Cd [146, 150]. Udowodniono, że przewlekła ekspozycja na kadm może skutkować zmniejszeniem masy jąder (zmniejszenie ilości komórek), głównie na drodze nekrozy, nasilenia apoptozy oraz zaburzeń połączeń międzykomórkowych [146, 151, 152]. Wydaje się, że wpływ Cd ogranicza się głównie do komórek Sertoliego. Mechanizm toksycznego działania kadmu na komórki Leydiga pozostaje wciąż niewyjaśniony [146, 153, 154]. Kadm zaburza także funkcje endokrynne jąder, zmniejszając produkcję testosteronu [146, 155].

Wpływ na organizm dziecka

Ponieważ skażenie środowiska jest coraz większe w ostatnich latach, nawet dzieci narażone są na działanie wielu czynników toksycznych, w tym także metali ciężkich. Podobnie jak dorośli, dzieci narażone są na ekspozycję drogą pokarmową, oddechową oraz przez skórę [156, 157]. Organizm dziecka jest zdecydowanie bardziej wrażliwy na wpływ metali toksycznych, przede wszystkim ze względu na niedojrzałość niektórych układów i narządów, co oznacza mniej sprawne mechanizmy wydalania toksyn z organizmu. Znaczny wpływ na przyswajalność metali ciężkich mają pierwiastki śladowe – cynk, magnez, żelazo – a ich niedobory, często występujące u dzieci, także powodują zwiększone wchłanianie tego metalu [156, 158].

levels in serum were relatively low. This may suggest for example chronic exposure to low amounts of this metal. However, levels of Cd in hair sample exceeded maximal allowed values. This means that low doses of cadmium were accumulating. When there is enough of stored cadmium it will start causing dysfunction of tissues and organs like abovementioned hypertension, kidney damage or osteoporosis [164].

Norms and standards

Relying on scientific data which describe cadmium as hazardous to health – many international and national organisations created and introduced norms of allowed exposure to Cd for humans. In 1989 an expert committee working for World Health Organization (WHO) has defined provisional tolerable weekly intake (PTWI) amount of cadmium, tolerated by a healthy human, to be 400–500 µg/person/week (WHO 1989).

In 1992 PTWI for cadmium was defined in new units: amount of cadmium/kg of body mass. Currently a dose of 7 µg/kg body mass is considered safe. That means 70 µg of cadmium for a person with 70 kg of weight (WHO 1993). Most recent investigations define safe dose, which means dose that doesn't cause accumulation of cadmium in organs, as lower than 30 µg/day for adults [168]. Subsequent reports on cadmium toxicity caused new recommendations to be made by Consumer Product Safety Commission (CPSC) in 2010 in regard to acceptable daily dose of cadmium, which has been established as 0.1 µg/kg (for chronically exposed individuals) [169, 170, 171].

In European Union cadmium is currently considered as probably carcinogenic to humans (group 2). Directive: Restriction of Hazardous Substances (RoHS) (2002/95/EC) applies. This directive was transposed to Polish law by Regulation of Minister of Industry from 27th of March 2007 (Dz.U. No 69, pos. 457), and introduced on 1st of July 2006. This regulation forbids the usage of 6 substances: lead, cadmium, mercury, chrome, PBB and PBDE for producing of electrical and electronic devices. According to this directive cadmium amount should not exceed 0.01% in homogenous material. Additionally European Community produced 2 directives – Directive KWE No 1881/2006 and Directive KWE No 629/2008 which define permissible levels of food pollution inter alia permissible levels of cadmium. Polish Directive of Ministry of Health from 2006 considers cadmium a group 1 harmful substance. This regulation consists also health and safety recommendations for facilities in which workers may be exposed to cadmium (Dz.U. No 121, pos. 571). 2002 novelisation introduces a term of the highest acceptable cadmium concentration depending on time of exposure during work shift, and defines it as 0.01 mg Cd/m³. It also states that whenever there is a contact with carcinogenic substance at place of work, levels of this substance should be constantly monitored or

Gromadzenie kadmu w organizmie może się rozpocząć jeszcze przed urodzeniem dziecka, w łonie matki [159, 160]. W wieku niemowlęcym przed ekspozycją drogą pokarmową na metale potencjalnie toksyczne chroni dzieci (karmione piersią) gruczoł piersiowy. Jest on bowiem idealną barierą, która ogranicza przenikanie szkodliwych substancji do mleka matki. Zwiększone ryzyko ekspozycji na kadm obserwuje się u dzieci przyjmujące pokarmy stałe. Jest to spowodowane możliwą akumulacją związków kadmu w produktach spożywczych. Z tego względu ustanowiono rygorystyczne normy zawartości kadmu w tych produktach – szczególnie przeznaczonych dla dzieci, które nie ukończyły jeszcze 12. miesiąca życia [159, 161]. Należy podkreślić, że międzynarodowe organizacje, takie jak np. UNICEF, zalecają dokładny monitoring zawartości metali ciężkich w produktach spożywczych przeznaczonych dla dzieci [159, 162]. W badaniach opublikowanych w Polsce przez *Winiarską-Mieczan* i *Gil* w 2007 r. wykazano, że odżywki dla dzieci zawierają dopuszczalną ilość kadmu, natomiast nie wszystkie są bezpieczne, jeśli chodzi o poziom ołowiu [156, 163].

Kadm, gromadząc się w organizmie dziecka, powodować może wiele dolegliwości i chorób zarówno w wieku młodzieńczym, jak i później [164]. Ze względu na zaburzenia czynności śródbłonna, może mieć wpływ np. na przebieg i czas trwania ciąży (porody przedwczesne, dystrofia wewnątrzmaciczna) [164, 165]. Uważa się także, że Cd może odgrywać rolę w powstawaniu wad wrodzonych u płodu. Stwierdzono na przykład, że ekspozycja na kadm ciężarnych samic szczurów powoduje częstsze występowanie u ich potomstwa rozszczepu wargi i podniebienia [166]. Obserwacje epidemiologiczne potwierdziły również częstsze występowanie tej wady u dzieci z terenów zanieczyszczonych kadmem [166]. Wykazano także, iż istnieje większe ryzyko urodzenia dziecka z rozszczepem wargi i podniebienia przez kobiety zamieszkujące okolice spalarni śmieci. W trakcie spalania odpadów do środowiska dostaje się wiele substancji toksycznych, m.in. związki kadmu [166].

Kilkukrotnie donoszono o ochronnym wpływie łożyska, które stanowi barierę zapobiegającą intoksykacji płodu przez kadm. Stwierdzono, że transport kadmu przez łożysko zachodzi bardzo powoli, a duża jego część jest w łożysku zatrzymywana [10, 167]. W badaniu przeprowadzonym w populacji ciężarnych kobiet z terenu Szczecina stwierdzono znacznie niższe poziomy kadmu we krwi pępowinowej noworodków w porównaniu ze stężeniami Cd we krwi żyłnej ich matek [10]. Oznacza to, że do pewnego momentu płód jest chroniony przed szkodliwym działaniem niektórych metali ciężkich, w tym Cd. Nie wiadomo jednak dokładnie, jakie stężenie kadmu może powodować powstanie mutacji i wad wrodzonych u dzieci oraz w jakim dokładnie mechanizmie te zmiany powstają. Istnieje więc potrzeba przeprowadzenia dalszych badań na ten temat.

Na podstawie badania przeprowadzonego na populacji dzieci z terenu Szczecina, w trakcie którego pobierano do badania krew żylną oraz włosy, aby oznaczyć stężenie kadmu, wykazano, że poziom Cd we krwi był relatywnie

monitored every 6 months (Dz.U. No 36, pos. 314). Directive of Ministry of Health released in 2003 (Dz.U. 2003, a37, pos. 326) defines Polish norms for cadmium content in specific food kinds.

Resume

Taking into consideration abovementioned negative health outcomes of cadmium exposure, it is absolutely necessary to eliminate this substance from human environment. Reducing its emission by e.g. modification of production processes and decreasing cadmium usage in industry can significantly lower Cd accumulation in living organisms. This will result in decrease in morbidity caused by Cd toxicity and in health improvement of individuals previously exposed to Cd.

Piśmiennictwo / References

1. Krzywy I., Krzywy E., Pastuszek-Gabinowska M., Brodkiewicz A.: Ołów – czy jest się czego obawiać? *Ann Acad Med Stetin*. 2010, 56 (2), 118–128.
 2. Dżygóra W.: Środowisko – człowiek – zdrowie: wybrane problemy ekologiczne i ekologiczno-zdrowotne. Kolegium Karkonoskie, Jelenia Góra 2009, 124.
 3. Hermann K.S.L.: Noch ein Schreiben über das neue Metall. *Ann Phys*. 1818, 59, 113–116.
 4. Sitarek K., Szadkowska-Stańczyk I., Szymczak W.: Kadm i jego związki. In: Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych. T.3. IMP, Łódź 1996, 67–106.
 5. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Volume 58. IARC, Lyon 1993.
 6. Barański B.: Zaburzenia cyklu płciowego i płodności, prenatalnego i postnatalnego rozwoju potomstwa oraz rozmieszczenia kadmu, miedzi i cynku pod wpływem narażenia samic szczura na kadm. *Stud Mater Monogr*. 1987, 27, 1–134.
 7. Cadmium: Environmental aspects No 135, EHC, WHO, Geneva 1992. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc135.htm> (28.12.2011).
 8. Holleman A.F., Wiberg E., Wiberg, N.: *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*. Berlin 1985, 1056–1057.
 9. Martynowicz H., Skoczyńska A., Karczarek-Wdowiak B., Andrzejak R.: Wpływ kadmu na funkcję gonad męskich. *Med Pr*. 2005, 56, 167–174.
 10. Koziół T., Durska G., Laufer S., Świdorski S.: Stężenie kadmu w krwi kobiet rodzących i noworodków z terenu Szczecina. *Pediatr Pol*. 2000, 75, 71–75.
 11. Bem E., Turzyńska E.: Zagrożenie kadmem w Polsce. *Bromatol Chem Toksykol*. 1992, 25, 361–371.
 12. Dobrzańska B., Moniuszko-Jakoniuk J.: Ocena narażenia ludności na wybrane metale ciężkie. *Pol Tyg Lek*. 1991, 46, 443–447.
 13. Kluska A.M.: Toksyczne działanie kadmu – biologicznego analogu wapnia. *Kosmos*. 1990, 39, 253–263.
 14. Świątczak J., Cimander B.: Kadm w środowisku. *Med Pr*. 1995, 46 (5), Suppl. 5, 39–56.
 15. Batzer H.: Use and possibilities for substitution of cadmium stabilizers. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1983, 7, 117–121.
 16. Hutton M.: Sources of cadmium in the environment. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1983, 7, 9–24.
 17. Ostrowska P.: Kadm – występowanie, źródła zanieczyszczeń, metody recyklingu. *Gospodarka Surowcami Mineralnymi*. 2008, 24, 255–260.
- niski. Może to świadczyć np. o przewlekłej ekspozycji na niskie dawki tego metalu. Natomiast poziom Cd we włosach przekraczał wartości dopuszczalne, co może oznaczać, że kadm, który do organizmu docierał w małych dawkach, kumulował się. Gdy nagromadzi się go wystarczająco dużo, wówczas powodować może dysfunkcje różnych tkanek i narządów, m.in. wspomniane już wcześniej nadciśnienie lub uszkodzenie nerek, a także wystąpienie osteoporozy [164].

Normy i standardy

Opierając się na danych naukowych, wskazujących na kadm jako jeden z czynników szkodliwych dla zdrowia, wiele organizacji, zarówno międzynarodowych, jak i państwowych, opracowało i wdrożyło normy dopuszczalnego narażenia na Cd dla ludzi. Już w 1989 r. komitet ekspertów działający przy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zdefiniował wartość tolerowanej przez organizm zdrowego człowieka tygodniowej „absorbpcji” (*provisional tolerable weekly intake – PTWI*) kadmu jako 400–500 µg/osobę/tydzień (WHO 1989 r.).

W 1992 r. PTWI kadmu zdefiniowano w nowych jednostkach: dawka pobranego kadmu/kilogram masy ciała. Za bezpieczny poziom w tej chwili uważana jest dawka pobranego kadmu w ilości 7 µg/kg masy ciała, czyli 70 µg kadmu na dobę dla osoby ważącej 70 kg (WHO 1993 r.). W najnowszych badaniach wykazano jednak, iż bezpieczna dawka Cd, tzn. niepowodująca gromadzenia kadmu w narządach mięsnych, powinna wynosić < 30 µg/dzień dla osób dorosłych [168]. Kolejne doniesienia naukowe na temat szkodliwości kadmu spowodowały wydanie w 2010 r. przez Consumer Product Safety Commission (CPSC) nowych zaleceń odnośnie do akceptowalnej dziennej przyjętej dawki kadmu określonej na 0,1 µg/kg masy ciała (dla przewlekłej ekspozycji) [169, 170, 171].

W Unii Europejskiej kadm zaliczany jest obecnie do czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (grupa 2). Obowiązuje jednak dyrektywa RoHS (unijna dyrektywa Restriction of Hazardous Substances – 2002/95/EC), która została transponowana do prawa polskiego rozporządzeniem Ministra Gospodarki z dnia 27 marca 2007 r. (Dz.U. nr 69, poz. 457) i wprowadzona 1 lipca 2006 r. Na jej podstawie zabronione jest używanie 6 substancji: ołowiu, kadmu, rtęci, chromu oraz PBB i PBDE do produkcji urządzeń elektrycznych i elektronicznych. Według tej dyrektywy zawartość kadmu nie powinna przekraczać 0,01% w materiale jednorodnym. Dodatkowo Wspólnota Europejska wydała dwa rozporządzenia – rozporządzenie KWE nr 1881/2006 oraz rozporządzenie KWE nr 629/2008, które definiują dopuszczalne normy poziomów zanieczyszczeń w produktach spożywczych, m.in. dopuszczalne stężenia kadmu. W Polsce rozporządzenie Ministra Zdrowia z 1996 r. zalicza kadm do grupy 1 czynników szkodliwych. Rozporządzenie to zawiera także zalecenia BHP dla zakładów pracy, w których pracownicy mogą być

18. *Bonda E., Włostowski T., Krasowska A.*: Metabolizm i toksyczność kadmu u człowieka i zwierząt. *Kosmos*. 2007, 56, 87–97.
19. *Chmielnicka J., Cherian M.G.*: Environmental exposure to cadmium and factors affecting trace element metabolism and metal toxicity. *Biol Trace Elem Res*. 1986, 10, 243–262.
20. *Satarug S., Garrett S.H., Sens M.A., Sens D.A.*: Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environ Health Perspect*. 2010, 118, 182–190.
21. *Satarug S., Haswell-Elkins M.R., Moore M.R.*: Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects. *Br J Nutr*. 2000, 84, 791–802.
22. *Francesconi K.A.*: Toxic metal species and food regulations – making a healthy choice. *Analyst*. 2007, 132, 17–20.
23. *Whyte A.L., Hook G.R., Greening G.E., Gibbs-Smith E., Gardner J.P.*: Human dietary exposure to heavy metals via the consumption of greenshell mussels (*Perna canaliculus* Gmelin 1791) from the Bay of Islands, northern New Zealand. *Sci Total Environ*. 2009, 407, 4348–4355.
24. Criteria (dose/effect relationships) for cadmium: report of a working group of experts Prepared for the Commission of the European Communities, Directorate-General for Social Affairs, Health and Safety Directorate. Published for the Commission of the European Communities by Pergamon Press, New York 1978, 202.
25. *Freiberg L., Piscator M., Nordberg G.F., Kjellstrom T.*: Cadmium in the environment. CRC Press, Cleavland, Ohio 1974.
26. Trace metals: exposure and health effects. Ed. E. Di Ferrante. Commission of the European Communities Pergamon Press, Oxford 1978.
27. *Friberg L.T.*: Yant memorial lecture. The rationale of biological monitoring of chemicals – with special reference to metals. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1985, 46, 633–642.
28. *Mustafa H.T., Hassan H.M., Abo-Melha A., Rihan T.I.*: Cadmium and zinc concentrations in the potable water of the Eastern Province of Saudi Arabia. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1988, 40, 462–467.
29. *Satarug S., Moore M.R.*: Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect*. 2004, 112, 1099–1103.
30. Raport Komisji Toksykologicznej Rady Sanitarno-Epidemiologicznej. *Med Pr*. 1995, 46, (5), Suppl. 5, 7–23.
31. *Piotrowski J.K., Moniuszko-Jakoniuk J.*: Zarys toksykologii kadmu. *Med Pr*. 1995, 46, (5), Suppl. 5, 27–38.
32. *Wittman R., Hu H.*: Cadmium exposure and nephropathy in a 28-year-old female metals worker. *Environ Health Perspect*. 2002, 110, 1261–1266.
33. *Jin T., Nordberg M., Frech W., Dumont X., Bernard A., Ye T.T. et al.*: Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad). *Biomaterials*. 2002, 15, 397–410.
34. *Reeves P.G., Chaney R.L.*: Marginal nutritional status of zinc, iron, and calcium increases cadmium retention in the duodenum and other organs of rats fed rice-based diets. *Environ Res*. 2004, 96, 311–322.
35. *Reeves P.G., Chaney R.L.*: Nutritional status affects the absorption and whole-body and organ retention of cadmium in rats fed rice-based diets. *Environ Sci Technol*. 2002, 36, 2684–2692.
36. *Blazka M.E., Shaikh Z.A.*: Sex differences in hepatic and renal cadmium accumulation and metallothionein induction. Role of estradiol. *Biochem Pharmacol*. 1991, 41, 775–780.
37. *Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M. et al.*: Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004, 196, 114–123.
38. *Andersen O., Nielsen J.B., Sorensen J.A., Scherrebeck L.*: Experimental localization of intestinal uptake sites for metals (Cd, Hg, Zn, Se) in vivo in mice. *Environ Health Perspect*. 1994, 102, Suppl. 3, 199–206.
39. *Park J.D., Cherrington N.J., Klaassen C.D.*: Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. *Toxicol Sci*. 2002, 68, 288–294.
- ekspozowani na kadm (Dz.U. nr 121 poz. 571). Nowelizacja z 2002 r. wprowadza pojęcie najwyższego dopuszczalnego stężenia kadmu w zależności od czasu narażenia w ciągu zmiany roboczej i ustanawia je na poziomie 0,01 mg Cd/m³. Stanowi ona również, że jeśli na stanowisku pracy pracownik ma do czynienia z czynnikiem rakotwórczym, należy albo stale monitorować jego poziom, albo wykonywać pomiary systematycznie co 6 miesięcy (Dz.U. nr 36 poz. 314). Polskie normy zawartości kadmu w poszczególnych produktach spożywczych określa Rozporządzenie MZ z 2003 r. (Dz.U. 2003 a. 37 poz. 326).

Podsumowanie

Mając na uwadze opisane wcześniej negatywne skutki zdrowotne narażenia na związki kadmu, należy bezwzględnie dążyć do wyeliminowania tego pierwiastka z otoczenia człowieka. Ograniczając jego emisję do środowiska poprzez np. modyfikację procesów produkcyjnych oraz zmniejszając wykorzystania Cd w przemyśle, można znacząco zmniejszyć akumulację kadmu w organizmach żywych. Spowoduje to zmniejszenie ilości nowych przypadków zachorowań związanych z toksycznym działaniem Cd oraz poprawę stanu zdrowia osób wcześniej narażonych na kadm.

-
40. *Ryu D.Y., Lee S.J., Park D.W., Choi B.S., Klaassen C.D., Park J.D.*: Dietary iron regulates intestinal cadmium absorption through iron transporters in rats. *Toxicol Lett*. 2004, 152, 19–25.
 41. *Wojtasik A., Barylko-Piekielna N.*: Stopień potencjalnego zagrożenia zdrowia ze strony metali ciężkich zawartych w racji pokarmowej. *Żyw Człow*. 1995, 22, 3–15.
 42. *Zalups R.K., Ahmad S.*: Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003, 186, 163–188.
 43. *Darago A., Chmielnicka J.*: Znaczenie kadmu, seleniu, cynku i miedzi w rozwoju nowotworów gruczolę krokowego. *Nowotwory*. 2004, 54, 384–398.
 44. *Chmielnicka J., Brzeznička E.A.*: The influence of selenium on the level of mercury and metallothionein in rat kidneys in prolonged exposure to different mercury compounds. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1978, 19, 183–190.
 45. *Komsta-Szumaska E., Chmielnicka J., Piotrowski J.K.*: The influence of selenium on binding of inorganic mercury by metallothionein in the kidney and liver of the rat. *Biochem Pharmacol*. 1976, 25, 2539–2540.
 46. *Komsta-Szumaska E., Chmielnicka J.*: Effect of zinc, cadmium or copper on mercury distribution in rat tissues. *Toxicol Lett*. 1983, 17, 349–354.
 47. *Chmielnicka J., Komsta-Szumaska E., Zareba G.*: Effects of interaction between ⁶⁵Zn, cadmium, and copper in rats. *Biol Trace Elem Res*. 1988, 17, 285–292.
 48. *Chmielnicka J., Sowa B.*: Cadmium interaction with essential metals (Zn, Cu, Fe), metabolism metallothionein, and ceruloplasmin in pregnant rats and fetuses. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1996, 35, 277–281.
 49. *Chmielnicka J., Sowa B.*: Variations in metallothionein, Zn, Cu, and Fe concentrations and ceruloplasmin activity in pregnant rat dams and their fetuses. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2000, 46, 130–136.

50. Suzuki Y.: Metal-binding properties of metallothionein in extracellular fluids and its role in cadmium-exposed rats. *Dev Toxicol Environ Sci*. 1982, 9, 25–35.
51. Elinder C.G., Nordberg M., Palm B., Björck L., Jönsson L.: Cadmium, zinc and copper in rabbit kidney metallothionein – relation to kidney toxicity. *Experientia Suppl.* 1987, 52, 677–680.
52. Klaassen C.D., Liu J., Choudhuri S.: Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999, 39, 267–294.
53. Beton D.C., Andrews G.S., Davies H.J., Howells L., Smith G.F.: Acute cadmium fume poisoning. Five cases with one death from renal necrosis. *Br J Ind Med*. 1966, 23, 292–301.
54. Arena M.J.: Poisoning: chemistry, symptoms, treatment. Springfield 1963.
55. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to cadmium. NIOSH, Cincinnati, Ohio 1976.
56. Gleason M.N., Gosselin R.S., Hodge H.C., Smith R.P.: Clinical toxicology of commercial products: acute poisoning. The Williams and Wilkins, Baltimore 1969.
57. Bonnell J.A., Kazantzis G., King E.: A follow-up study of men exposed to cadmium oxide fume. *Br J Ind Med*. 1959, 16, 135–147.
58. Bonnell J.A.: Cadmium poisoning. *Ann Occup Hyg*. 1965, 8, 45–49.
59. Lauwerys R.R., Bernard A., Roels H., Buchet J.P., Cardenas A., Gennart J.P.: Health risk assessment of long term exposure to chemicals: application to cadmium and manganese. *Arch Toxicol Suppl.* 1992, 15, 97–102.
60. Lauwerys R.R., Buchet J.P., Roels H.A., Brouwers J., Stanescu D.: Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. *Arch Environ Health*. 1974, 28, 145–148.
61. Marek K., Kłopotowski J., Woicka-Marek T., Zuchowska B., Król B.: Zmiany w układzie krwiotwórczym pod wpływem narażenia na kadm. *Pol Tyg Lek*. 1981, 36, 1329–1331.
62. Thun M.J., Schnorr T.M., Smith A.B., Halperin W.E., Lemen R.A.: Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers—an update. *J Natl Cancer Inst*. 1985, 74, 325–333.
63. Kazantzis G., Blanks R.G., Sullivan K.R.: Is cadmium a human carcinogen? *IARC Sci Publ.* 1992, 118, 435–446.
64. Kolonel L., Winkelstein W.: Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet*. 1977, 2 (8037), 566–567.
65. Role of metals in carcinogenesis. Problems of epidemiological evidence. Workshop/conference on the role of metals in carcinogenesis problems of epidemiological evidence. *Environ Health Perspect*. 1981, 40, 11–20.
66. Bako G., Smith E.S., Hanson J., Dewar R.: The geographical distribution of high cadmium concentrations in the environment and prostate cancer in Alberta. *Can J Public Health*. 1982, 73, 92–94.
67. Sorahan T.: Cadmium, arsenic and lung cancer: the bigger picture. *Occup Med (Lond)*. 2010, 60, 236.
68. Sorahan T., Esmen N.A.: Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947–2000. *Occup Environ Med*. 2004, 61, 108–116.
69. Sorahan T.: Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946–84. *Br J Ind Med*. 1987, 44, 803–809.
70. Sorahan T., Waterhouse J.A.: Mortality study of nickel-cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br J Ind Med*. 1983, 40, 293–300.
71. Elinder C.G., Kjellström T., Hogstedt C., Andersson K., Spång G.: Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med*. 1985, 42, 651–655.
72. Waalkes M.P.: Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res*. 2003, 533, 107–120.
73. Il'yasova D., Schwartz G.G.: Cadmium and renal cancer. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005, 207, 179–186.
74. Goyer R.A., Liu J., Waalkes M.P.: Cadmium and cancer of prostate and testis. *Biometals*. 2004, 17, 555–558.
75. McElroy J.A., Shafer M.M., Trentham-Dietz A., Hampton J.M., Newcomb P.A.: Cadmium exposure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2006, 98, 869–873.
76. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives. Series, No. 52, 2004.
77. Al-Bader A., Omu A.E., Dashti H.: Chronic cadmium toxicity to sperm of heavy cigarette smokers: immunomodulation by zinc. *Arch Androl*. 1999, 43, 135–140.
78. Chen L., Ren W.H., Zhu S.L., Gao W., Zhou J., Jiang Y.Z. et al.: Effects of chronic cadmium loading on the testis and endocrine function of reproduction in male rats. *Sheng Li Xue Bao*. 2002, 54, 258–262.
79. Niewenhuis R.J., Prozialeck W.C.: Calmodulin inhibitors protect against cadmium-induced testicular damage in mice. *Biol Reprod*. 1987, 37, 127–133.
80. Chia S.E., Xu B., Ong C.N., Tsakok F.M., Lee S.T.: Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1994, 39, 292–298.
81. Telisman S., Cvitković P., Jurasović J., Pizent A., Gavella M., Rocić B.: Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect*. 2000, 108, 45–53.
82. Potts R.J., Bespalov I.A., Wallace S.S., Melamed R.J., Hart B.A.: Inhibition of oxidative DNA repair in cadmium-adapted alveolar epithelial cells and the potential involvement of metallothionein. *Toxicology*. 2001, 161, 25–38.
83. Asmuss M., Mullenders L.H., Eker A., Hartwig A.: Differential effects of toxic metal compounds on the activities of Fpg and XPA, two zinc finger proteins involved in DNA repair. *Carcinogenesis*. 2000, 21, 2097–2104.
84. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 58. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Lyon 1993.
85. Hagino N.: About investigation on itai itai disease. *J Toyama Med Assoc*. 1957, Suppl., 7–12.
86. Kjellström T.: Mechanism and epidemiology of bone effects of cadmium. *IARC Sci Publ.* 1992, 118, 301–310.
87. Jurkiewicz A., Tokarowski A., Wójcik K., Kusz D., Wojciechowski P.: Występowanie kadmu w kościach w przypadkach osteoporozy. *Chir Narządów Ruchu Ortop Pol*. 1996, 61, Suppl. 4B, 311–316.
88. Inaba T., Kobayashi E., Suwazono Y., Uetani M., Oishi M., Nakagawa H. et al.: Estimation of cumulative cadmium intake causing Itai-itai disease. *Toxicol Lett*. 2005, 159, 192–201. Erratum in: *Toxicol Lett*. 2006, 164, 189–190.
89. Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nogawa K.: Dose-response relationship between total cadmium intake calculated from the cadmium concentration in rice collected from each household of farmers and renal dysfunction in inhabitants of the Jinzu River basin, Japan. *J Appl Toxicol*. 2002, 22, 431–436.
90. Kjellström T.: Effects on bone, on vitamin D, and calcium metabolism. In: *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal*, vol II. Eds: L. Frieberg, C.G. Elinder, T. Kjellstrom, G.F. Nordberg. Boca Raton, CRC Press, 1986.
91. Gallagher C.M., Kovach J.S., Meliker J.R.: Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women > or = 50 years of age: NHANES 1988–1994 and 1999–2004. *Environ Health Perspect*. 2008, 116, 1338–1343.
92. Alfvén T., Elinder C.G., Carlsson M.D., Grubb A., Hellström L., Persson B. et al.: Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2000, 15, 1579–1586.
93. Staessen J.A., Roels H.A., Emelianov D., Kuznetsova T., Thijs L., Van-gronsveld J. et al.: Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. *Lancet*. 1999, 353 (9159), 1140–1144.
94. Akesson A., Bjellerup P., Lundh T., Lidfeldt J., Nerbrand C., Samsioe G. et al.: Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect*. 2006, 114, 830–834.
95. Goch A., Goch J.H.: Rola kadmu w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciśn Tętn*. 2004, 8, 41–44.
96. Bierenbaum M.L., Fleischman A.I., Dunn J., Arnold J.: Possible toxic water factor in coronary heart-disease. *Lancet*. 1975, 1 (7914), 1008–1010.

97. *Whittemore A.S., DiCiccio Y., Provenzano G.*: Urinary cadmium and blood pressure: results from the NHANES II survey. *Environ Health Perspect.* 1991, 91, 133–140.
98. *Glauser S.C., Bello C.T., Glauser E.M.*: Blood-cadmium levels in normotensive and untreated hypertensive humans. *Lancet.* 1976, 1 (7962), 717–718.
99. *Revis N.W., Zinsmeister A.R.*: The relationship of blood cadmium level to hypertension and plasma norepinephrine level: A Romanian study. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1981, 167, 254–260.
100. *Lin J.L., Lu F.H., Yeh K.H.*: Increased body cadmium burden in Chinese women without smoking and occupational exposure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995, 33, 639–644.
101. *Luoma P.V., N yhy  S., Pyy L., Hassi J.*: Association of blood cadmium to the area of residence and hypertensive disease in Arctic Finland. *Sci Total Environ.* 1995, 160–161, 571–575.
102. *Martynowicz H., Skoczyńska A.*: Toksyczność kadmu. Kadm i nadciśnienie tętnicze. *Pol Arch Med Wewn.* 2004, 111, 243–249.
103. *Lall S.B., Peshin S.S., Gulati K., Khattar S., Das N., Seth S.D.*: Involvement of renin-angiotensin system in hypertensive effect of cadmium in rats. *Indian J Exp Biol.* 1997, 35, 338–391.
104. *Giridhar J., Rathinavelu A., Isom G.E.*: Interaction of cadmium with atrial natriuretic peptide receptors: implications for toxicity. *Toxicology.* 1992, 75, 133–143.
105. *Hinkle P.M., Osborne M.E.*: Cadmium toxicity in rat pheochromocytoma cells: studies on the mechanism of uptake. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994, 124, 91–98.
106. *Skoczyńska A.*: Effect of angiotensin II on the reactivity of isolated mesenteric vessels to norepinephrine in rats poisoned with cadmium. *Int J Occup Med Environ Health.* 1997, 10, 67–77.
107. *Balaraman R., Rathod S.P., Gulati O.D.*: Effect of cadmium on contractile response to spasmogens in vascular and nonvascular tissues. *Indian J Exp Biol.* 1990, 28, 455–459.
108. *Martynowicz H., Skoczyńska A.*: Wpływ kadmu na funkcję śródbłonka naczyniowego. *Med Pr.* 2003, 54, 383–388.
109. *Yamamoto C., Kaji T., Sakamoto M., Kozuka H.*: Cadmium stimulation of plasminogen activator inhibitor-1 release from human vascular endothelial cells in culture. *Toxicology.* 1993, 83, 215–223.
110. *Kaji T., Ohkawara S., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.*: Cadmium-induced alteration of glycosaminoglycans with an enhancement of heparin-like activity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology.* 1994, 94, 161–171.
111. *Grabowska-Maślanka A., Janik A., Chlap Z., Szuperska-Ocetkiewicz A., Sławiński M., Grylewski R.J. et al.*: Influence of cadmium intoxication on thromboresistance of vascular endothelium in rabbits. *J Physiol Pharmacol.* 1998, 49, 61–69.
112. *Kishimoto T., Oguri T., Ohno M., Matsubara K., Yamamoto K., Tada M.*: Effect of cadmium (CdCl₂) on cell proliferation and production of EDRF (endothelium-derived relaxing factor) by cultured human umbilical arterial endothelial cells. *Arch Toxicol.* 1994, 68, 555–559.
113. *Lawson K., Chatelain P.*: Effects of the divalent cations nickel and cadmium on contractions of rat aorta to endothelin-1. *J Auton Pharmacol.* 1992, 12, 237–243.
114. *Mann J., Farrukh I.S., Michael J.R.*: Mechanisms by which endothelin 1 induces pulmonary vasoconstriction in the rabbit. *J Appl Physiol.* 1991, 71, 410–416.
115. *Kaji T., Ohkawara S., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.*: Transforming growth factor beta-induced tolerance to cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology.* 1994, 88, 69–79.
116. *Kaji T., Mishima A., Koyanagi E., Yamamoto C., Sakamoto M., Kozuka H.*: Possible mechanism for zinc protection against cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology.* 1992, 76, 257–270.
117. *Stohs S.J., Bagchi D., Hassoun E., Bagchi M.*: Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2001, 20, 77–88.
118. *Antonowicz-Juchniewicz J.*: Wpływ kadmu na układ krążenia. *Postępy Hig Med Dośw.* 1999, 53, 733–750.
119. *Kopp S.J., Perry M. Jr., Glonek T., Erlanger M., Perry E.F., B r ny M. et al.*: Cardiac physiologic-metabolic changes after chronic low-level heavy metal feeding. *Am J Physiol.* 1980, 239 (1), H22–30.
120. *Akabori F., Masaoka T., Arai S., Nomiyama K., Nomiyama H., Kobayashi K. et al.*: 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.* 1994, 36, 290–294.
121. *Boscolo P., Carmignani M.*: Mechanisms of cardiovascular regulation in male rabbits chronically exposed to cadmium. *Br J Ind Med.* 1986, 43, 605–610.
122. *Revis N.W., Zinsmeister A.R., Bull R.*: Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: an effect prevented by calcium ion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981, 78, 6494–6498.
123. *Grabowska-Maślanka H., Janik A.*: Ocena toksycznego działania kadmu na ustrój w świetle badań nad zachowaniem się związków lipidowych w ścianie aorty zwierząt. *Folia Med Cracov.* 1994, 35, 39–44.
124. *Abu-el-Zahab H.S., Abdel Aal W.E., Awadallah R., Mikhail T.M., Zakaria K.*: The correlation between serum total cholesterol and some trace elements in serum, liver and heart of rats fed high cholesterol diet. *Nahrung.* 1991, 35, 827–834.
125. *Prost M., Gerkowicz K.*: Badania doświadczalne nad odkładaniem się kadmu w tkankach oka. *Klin Oczna.* 1986, 88, 330–331.
126. *Mulak M.*: Wpływ przewlekłej intoksykacji metalami ciężkimi (ołowiem, kadmem i manganem) na stan układu wzrokowego. *Med Pr.* 1998, 49, 603–607.
127. *Okoł w-Hryniewiczowa Z.*: Zawodowe choroby oka. PZWL, Warszawa 1957.
128. *Jakubowski M.*: Kadm. IMP, Łódź 1989.
129. *Grubb B.R., DuVal G.E., Morris J.S., Bentley P.J.*: Accumulation of cadmium by the eye with special reference to the lens. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985, 77, 444–450.
130. *Ferraro P.M., Costanzi S., Naticchia A., Sturniolo A., Gambaro G.*: Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999–2006. *BMC Public Health.* 2010, 10, 304.
131. *Friberg L.*: Proteinuria and kidney injury among workmen exposed to cadmium and nickel dust; preliminary report. *J Ind Hyg Toxicol.* 1948, 30, 32–36.
132. *J rup L., Elinder C.G.*: Incidence of renal stones among cadmium exposed battery workers. *Br J Ind Med.* 1993, 50, 598–602.
133. *Erfurt C., Roussa E., Th venod F.*: Apoptosis by Cd²⁺ or CdMT in proximal tubule cells: different uptake routes and permissive role of endo/lysosomal CdMT uptake. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003, 285, C1367–1376.
134. *Chmielnicka J., Brzeźnicka E., Sniada A.*: Kidney concentrations and urinary excretion of mercury, zinc and copper following the administration of mercuric chloride and sodium selenite to rats. *Arch Toxicol.* 1986, 59, 16–20.
135. *Chmielnicka J., Swietlicka E., Nasiadek M.*: Essential elements as early indicators of hexavalent chromium nephrotoxicity. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2002, 53, 20–26.
136. *Chmielnicka J., Nasiadek M.*: The trace elements in response to lithium intoxication in renal failure. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2003, 55, 178–183.
137. *J rup L., Hellstr m L., Alfv n T., Carlsson M.D., Grubb A., Persson B. et al.*: Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med.* 2000, 57, 668–672.
138. *Thijssen S., Maringwa J., Faes C., Lambrichts I., Van Kerkhove E.*: Chronic exposure of mice to environmentally relevant, low doses of cadmium leads to early renal damage, not predicted by blood or urine cadmium levels. *Toxicology.* 2007, 229, 145–156.
139. *Coyle P., Philcox J.C., Carey L.C., Rofe A.M.*: Metallothionein: the multipurpose protein. *Cell Mol Life Sci.* 2002, 59, 627–647.
140. *Navas-Acien A., Tellez-Plaza M., Guallar E., Muntner P., Silbergeld E., Jaar B. et al.*: Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol.* 2009, 170, 1156–1164.
141. *Nordberg G.F., Jin T., Wu X., Lu J., Chen L., Lei L. et al.*: Prevalence of kidney dysfunction in humans – relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors. *Biochimie.* 2009, 91, 1282–1285.

142. Nordberg G.F., Nogawa K., Nordberg M., Friedmann J.M.: Cadmium. In: *Handbook on the toxicology of metals*. Eds: G.F. Nordberg, B.A. Fowler, M. Nordberg, L. Friberg. Elsevier, Amsterdam 2007, 445–486.
143. Bernard A.: Cadmium & its adverse effects on human health. *Indian J Med Res*. 2008, 128, 557–564.
144. Hew K.W., Ericson W.A., Welsh M.J.: A single low cadmium dose causes failure of spermiation in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993, 121, 15–21.
145. Xu L.C., Wang S.Y., Yang X.F., Wang X.R.: Effects of cadmium on rat sperm motility evaluated with computer assisted sperm analysis. *Biomed Environ Sci*. 2001, 14, 312–317.
146. Nolan C.V., Shaikh Z.A.: The vascular endothelium as a target tissue in acute cadmium toxicity. *Life Sci*. 1986, 39, 1403–1409.
147. Kar A.B., Das R.P.: Testicular changes in rats after treatment with cadmium chloride. *Acta Biol Med Ger*. 1960, 5, 153–173.
148. Sen Gupta R., Kim J., Gomes C., Oh S., Park J., Im W.B. et al.: Effect of ascorbic acid supplementation on testicular steroidogenesis and germ cell death in cadmium-treated male rats. *Mol Cell Endocrinol*. 2004, 221, 57–66.
149. Biswas N.M., Sen Gupta R., Chattopadhyay A., Choudhury G.R., Sarkar M.: Effect of atenolol on cadmium-induced testicular toxicity in male rats. *Reprod Toxicol*. 2001, 15, 699–704.
150. Lui W.Y., Wong C.H., Mruk D.D., Cheng C.Y.: TGF-beta3 regulates the blood-testis barrier dynamics via the p38 mitogen activated protein (MAP) kinase pathway: an in vivo study. *Endocrinology*. 2003, 144, 1139–1142.
151. Sorenson D.R., Brabec M.: The response of adult rat sertoli cells, immortalized by a temperature-sensitive mutant of SV40, to 1,2-dinitrobenzene, 1,3-dinitrobenzene, 2,4-dinitrotoluene, 3,4-dinitrotoluene, and cadmium. *Cell Biol Toxicol*. 2003, 19, 107–119.
152. Chen L., Ren W.H., Zhu S.L., Gao W., Zhou J., Jiang Y.Z. et al.: Effects of chronic cadmium loading on the testis and endocrine function of reproduction in male rats. *Sheng Li Xue Bao*. 2002, 54, 258–262.
153. Kozielc T., Kędzińska E., Karakiewicz B., Durska B.: Ocena zawartości kadmu i cynku w surowicy krwi, erytrocytach i włosach dzieci z terenu Szczecina. *Med Środow*. 2003, 6, 103–107.
154. Wojtasik A., Barylko-Piekielna N.: Interakcje metali ciężkich ze składnikami odżywczymi. *Żyw Człow*. 1992, 19, 273–281.
155. Floriańczyk B.: Toksyczne i nowotworowe właściwości kadmu. *Now Lek*. 1995, 64, 737–745.
156. Winiarska-Mieczan A., Gil G.: Ocena narażenia niemowląt na pobieranie ołowiu i kadmu z pożywieniem. *Bromat Chem Toksykol*. 2007, 40, 137–144.
157. Razagui I.B., Ghribi I.: Maternal and neonatal scalp hair concentrations of zinc, copper, cadmium, and lead: relationship to some lifestyle factors. *Biol Trace Elem Res*. 2005, 106, 1–28.
158. Gulson B.L., Jameson C.W., Mahaffey K.R., Mizon K.J., Patison N., Law A.J.: Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine and diet of the infant and mother. *Environ Health Perspect*. 1998, 106, 667–674.
159. Childhood lead poisoning. Information for advocacy and action, UNEP/UNICEF 1999.
160. Aldous M.B.: Nutritional issues for infants and toddlers. *Pediatr Ann*. 1999, 28, 101–105.
161. Bem E.M., Orlowski C., Piotrowski J.K., Januszewski K., Pajak J.: Cadmium, zinc, copper, and metallothionein levels in the kidney and liver of inhabitants of upper Silesia (Poland). *Int Arch Occup Environ Health*. 1993, 65, 57–63.
162. Hozysz K., Ruszczynska A., Bulska E., Surowiec Z.: Stężenia kadmu w surowicy u matek dzieci z rozszczepami wargi i/lub podniebienia. *Prz Pediat*. 2004, 34, 125–128.
163. Ferm V.H., Carpenter S.J.: The relationship of cadmium and zinc in experimental mammalian teratogenesis. *Lab Invest*. 1968, 18, 429–432.
164. Ferm V.H.: The syneratogenic effect of lead and cadmium. *Experientia*. 1969, 25, 56–57.
165. Domingo J.L.: Metal-induced developmental toxicity in mammals: a review. *J Toxicol Environ Health*. 1994, 42, 123–141.
166. Cesany P., Sevcikova M., Raska L.: The influence of external factors on the development of primary palatal cleft. *Acta Chir Plast*. 1991, 33, 242–252.
167. Boadi W.Y., Yannai S., Urbach J., Brandes J.M., Summer K.H.: Transfer and accumulation of cadmium, and the level of metallothionein in perfused human placentae. *Arch Toxicol*. 1991, 65, 318–323.
168. Satarug S., Baker J.R., Reilly P.E., Moore M.R., Williams D.J.: Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from Australians without occupational exposure to metals. *Arch Environ Health*. 2002, 57, 69–77.
169. Mead M.N.: Cadmium confusion: do consumers need protection? *Environ Health Perspect*. 2010, 118, a528–534.
170. CPSC. Staff Report: Cadmium in Children’s Metal Jewelry. DC: Consumer Product Safety Commission, Washington 2010. <http://tinyurl.com/2eop2fb> (28.12.2011).
171. Public Law 110–314. Consumer Product Safety Improvement Act of 2008. <http://tinyurl.com/6y8zsq> (28.12.2011).