

Kadm i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Cd – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

Cadmium and its inorganic compounds –
expressed as Cd – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

prof. dr hab. Andrzej Sapota

<https://orcid.org/0000-0001-5444-0907>

dr Adam Daragó

<https://orcid.org/0000-0002-1801-3227>

prof. dr hab. MAREK JAKUBOWSKI

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, Łódź

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź

NDS	0,01 mg/m ³
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	5 µg Cd/g kreatyniny w moczu, 5 µg Cd/l krwi
Muta.	kategorię mutagenności związków należy ustalić na podstawie „Wykazu zharmonizowanej klasyfikacji oraz oznakowania substancji stwarzających zagrożenie” zgodnie z rozporządzeniem CLP
Carc.	kategorię rakotwórczości związków należy ustalić na podstawie „Wykazu zharmonizowanej klasyfikacji oraz oznakowania substancji stwarzających zagrożenie” zgodnie z rozporządzeniem CLP
Ft	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 03-05.10.2018 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 05.04.2019 r. (bez wniosku do ministra właściwego ds. pracy)

Streszczenie

Kadm (Cd) jest białym metalem o niebieskawym odcieniu. Tworzy szereg związków, występując w nich wyłącznie w 2⁺ stopniu utlenienia. Związki kadmu są w różnym stopniu rozpuszczalne w wodzie.

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

¹ Dokumentacja jest uzupełnieniem publikacji „Kadm i jego związki nieorganiczne. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego” opublikowanej w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2012, 2(72), 111–146.

² Wartość NDS kadmu nie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej w celu jej wprowadzenia do wykazu wartości NDS i NDN.

³ Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowana w latach 2017-2019 w zakresie badań i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/ Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Według danych Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w Polsce na kadm i jego związki było narażonych 4 276 pracowników. Kadm ulega wchłanianiu do organizmu drogą wziewną i pokarmową. U ludzi wchłanianie wynosi odpowiednio: $2 \div 50\%$ i $4 \div 6\%$.

Eliminacja kadmu z organizmu jest procesem powolnym. Szacowane okresy półtrwania kadmu wynoszą od 5 do 30 lat. Wyniki badań przeprowadzonych u osób narażonych na kadm w środowisku pracy wykazały, że stężenie progowe kadmu w moczu, przy którym stwierdzono wzmożone wydalanie w moczu białek niskocząsteczkowych, wynosiło $5 \div 10 \mu\text{g/g}$ kreatyniny.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała w 1993 r. kadm za czynnik rakotwórczy dla ludzi (grupa 1.). Wyniki badań eksperymentalnych na szczurach dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie kadmu w wyniku narażenia inhalacyjnego.

Kadm jest uznany przez SCOEL za czynnik rakotwórczy kategorii zagrożenia C (czyli jako genotoksyczny czynnik rakotwórczy), dla którego można określić próg (stężenie) działania, zwany również progiem praktycznym.

Narządami krytycznymi toksycznego działania kadmu i jego związków nieorganicznych u ludzi (w zależności od drogi narażenia – pokarmowa, inhalacyjna) są nerki, płuca oraz prawdopodobnie kości. 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.

Jako podstawę do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla frakcji wdychalnej kadmu i jego związków przyjęto wyniki badań inhalacyjnych na szczurach narażonych na kadm o stężeniach: 30; 13,4 lub $10 \mu\text{gCd/m}^3$ przez 18 miesięcy. Stężenie $10 \mu\text{g Cd/m}^3$ przyjęto jako wartość NOAEL. Po podstawieniu do wzoru i uwzględnieniu współczynników niepewności o łącznej wartości 10 ustalono stężenie $0,001 \text{ mg/m}^3$ ($1 \mu\text{g Cd/m}^3$) jako wartość NDS dla frakcji wdychalnej.

Monitoring biologiczny jest najlepszym wskaźnikiem narażenia na kadm. Wydalanie kadmu z moczem umożliwia ocenę wielkości kumulacji związku w ustroju oraz uwzględnia wszystkie źródła narażenia na kadm, w tym skażonej żywności i palenia tytoniu, natomiast stężenie kadmu we krwi stanowi marker aktualnego narażenia.

Dotychczasowe wartości DSB we krwi i w moczu wynosiły odpowiednio $5 \mu\text{g Cd/l}$ i $5 \mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny. Po dyskusji na 91. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN wartości te pozostawiono jako obowiązujące.

Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: kadm, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS, DSB, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Cadmium (Cd) is a white metal with a bluish tint. It forms a number of compounds occurring in them on the degree of oxidation 2^+ . Cadmium compounds are water-soluble to varying degrees.

The highest risk groups include employees involved in the production of nickel-cadmium batteries, alloys, cadmium pigments as well as employees of non-ferrous metal smelters and cutting welders of metals covered with a cadmium anti-corrosion layer. According to the Central Register of Data on Exposure to Substances, Preparations, Factors or Technological Processes on Carcinogenic or Mutagenic Action, 4276 workers in Poland were exposed to cadmium and its compounds. Cadmium is absorbed into the body through inhalation and digestive systems. In humans, the absorption is 2–50% and 4–6%, respectively. Elimination of cadmium from the body is a slow process. The estimated half-life of cadmium is from 5 to 30 years.

Results of studies conducted in subjects exposed to cadmium in the work environment showed that the threshold concentration of cadmium in urine, at which increased excretion of low molecular weight proteins in urine was found, is 5–10 $\mu\text{g/g}$ creatinine.

In 1993, IARC identified cadmium and its compounds as a human carcinogen (group 1). The results of experimental studies in rats provided evidence of cadmium carcinogenicity as a result of inhalation exposure.

Cadmium is recognized by SCOEL as a category C carcinogen, i.e. as a genotoxic carcinogen for which a threshold of action (concentration) can be determined, also called a practical threshold.

The critical organs for the toxic effects of cadmium and its inorganic compounds in humans, depending on the route of exposure, are kidneys, lungs and possibly bones. The critical effect of cadmium on kidneys is increased excretion of low molecular weight proteins in urine, while the critical effect on lungs is the carcinogenic effect.

Inhalation studies in rats exposed to cadmium at concentrations of $30 \mu\text{gCd/m}^3$, $13,4 \mu\text{gCd/m}^3$ and $10 \mu\text{gCd/m}^3$ for 18 months were used as the basis to propose TLV-TWA. The concentration of $10 \mu\text{g Cd/m}^3$ was taken as the NOAEL value. After applying the formula and taking into account the uncertainty factors with a total value of 10, the concentration of 0.001 mg/m^3 ($1 \mu\text{gCd/m}^3$) was determined as the TLV-TWA value for the inhaled fraction. Biological monitoring is the

best indicator of cadmium exposure. The excretion of cadmium in urine enables the assessment of cumulative cadmium in the body and takes into account all sources of cadmium exposure, including contaminated food and smoking, while the blood cadmium concentration is a measure of current exposure.

Previous BEI values in blood and urine were 5 µgCd/l and 5 µgCd/g creatinine, respectively. After discussion at the 91st meeting of the Interministerial Committee for TLVs and PELs, these values were maintained as mandatory.

This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: cadmium, toxicity, occupational exposure, TLV, BEI, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Kadm (Cd) jest białym metalem o niebieskawym odcieniu należącym do II grupy układu okresowego. Posiada sieć układu heksagonalnego. Kadm w związkach występuje wyłącznie w 2⁺ stopniu utlenienia. Związki kadmu charakteryzują się zróżnicowaną rozpuszczalnością w wodzie – od związków dobrze rozpuszczalnych w wodzie (np.: siarczan, chlorek czy

octan kadmu) do praktycznie nierozpuszczalnych (np.: tlenek czy siarczek kadmu).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne kadmu (Cd) i niektórych jego związków zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1.

Właściwości fizykochemiczne kadmu (CD) 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 ₂ 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 ₂	10108-64-2	caddy, cadmium dichloride, dichloro-cadmium	183,32	568	960	4,047	1 400 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 ₄	10124-36-4	cadmium monosulfate	208,47	1000		4,691	755	nierozpuszczalny w: acetonie, amoniaku i etanolu
Węglan kadmu (II) CdCO ₃	513-78-0	carbonic acid, cadmium sold, cadmium monocarbonate, chemcarb, kalcit, mikrokalcit, supermikrokalcit	172,42	321 (rozkład)		4,26 (4 °C)	0,000028	rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach; nierozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych

cd. tab. 1.

Nazwa i wzór sumaryczny	Numer CAS	Synonimy	Ciężar cząsteczkowy	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość	Rozpuszczalność w H ₂ O, g/l	Inne rozpuszczalniki
Siarczek kamu(II) CdS	1306-23-6	aurora yellow, cadmium golden 366, cadmium orange, cadmium primmose 819, cadmium sulfide yellow, cadmium yellow, cadmium yellow 10 G Conc cadmopur golden yellow N, CI77199		1750 przy 100 atm		4,87 (alfa) 4,50 (beta)	0,0013 w temp. 18 °C	rozpuszczalność w stężonych lub na gorąco rozcieńczonych kwasach mineralnych z wydzieleniem siarkowodoru

Objaśnienie:

n.r. – nierozpuszczalny.

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, zmieniającym i uchylającym dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającym rozpo-

ządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1-1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 2. i na rysunku 1.

Tabela 2.

Zharmonizowana klasyfikacja kadmu (Cd) i jego związków zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (Rozporządzenie... 2008)

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 (nonpyrophoric); cadmium oxide (nonpyrophoric)	Carc. 1B Muta. 2 Repr. 2 Acute Tox. 2 (*) STOT RE 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H341 H361fd H330 H372 (**) H400 H410	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H350 H341 H361fd H330 H372 (**) H410
Cadmium chloride	Carc. 1B Muta. 1B Repr. 1B Acute Tox. 2 (*) Acute Tox. 3 (*) STOT RE 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H340 H360-FD H330 H301 H372 (**) H400 H410	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H350 H340 H360FD H330 H301 H372 (**) H410
Cadmium sulphate	Carc. 1B Muta. 1B Repr. 1B Acute Tox. 2 (*) Acute Tox. 3 (*) STOT RE 1 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H350 H340 H360-FD H330 H301 H372 (**) H400 H410	GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H350 H340 H360FD H330 H301 H372 (**) H410
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

cd. tab. 2.

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 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 szczególny 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 szczególny 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.



Rys. 1. Kody haseł 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) otrzymuje się jako produkt uboczny podczas procesu rafinacji rud cynku. Pierwiastek ten występuje w skorupie ziemskiej w małych ilościach ($0,1 \div 1$ mg/kg), głównie w rudach siarczkowych: cynku, ołowiu i miedzi.

Produkcja przemysłowa kadmu do lat 20. XIX wieku była niewielka, dopiero zastosowanie tego metalu do galwanizowania powierzchni innych metali w celu zapobiegania korozji spowodowało znaczący wzrost produkcji. W latach 70., w wyniku stwierdzenia toksycznego działania związku na zdrowie pracowników, stosowanie kadmu do galwanizacji zostało ograniczone, nastąpił natomiast wzrost stosowania go w produkcji akumulatorów nikielowo-kadmowych.

Związek obecnie jest stosowany głównie do produkcji elektrod w akumulatorach (CdO) oraz jako pigment (w postaci siarczynu i selenku) w przemyśle ceramicznym i tworzyw sztucznych oraz w hutnictwie szkła. Ponadto kadm jest stosowany jako składnik powłok antykorozyjnych oraz stabilizator polimerów i stopów (Department... 2009).

W Polsce kadm jest produkowany w Hucie Cynku Miasteczko Śląskie S.A. Związek został zarejestrowany w ECHA w ilości $1\ 000 \div 10\ 000$ t/rok.

Narażenie w środowisku życia

Poziomy kadmu w górnej warstwie gleby w Europie wynoszą $0,03 \div 0,8$ mg/kg (mediana $0,14$ mg/kg), (WHO 2007). 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 do ilości pobieranych z żywnością. Największe stężenia kadmu są w podrobach dorosłych zwierząt oraz u niektórych skorupiaków i przekraczają $50 \div 100$ µg/kg świeżej masy.

W żywności pochodzenia roślinnego największe poziomy kadmu spotyka się w zbożach i korzeniach warzyw (do 25 µg/kg świeżej masy). Rośliny uprawiane na terenach skażonych zawierają większe niż normalnie stężenia kadmu. Natomiast stężenia kadmu w: mięsie, rybach i owocach są zbliżone i oscylują w zakresie $5 \div 15$ µg/kg świeżej masy. Przechowywanie żywności, szczególnie w przypadku produktów ciekłych o odczynie kwaśnym, w pojemnikach: emaliowanych, szklanych i ceramicznych może istotnie zwiększać stężenia kadmu (Mania i in. 2018; WHO 2007).

Pobranie kadmu drogą pokarmową jest raczej niewielkie i wynosi około $0,7$ µg/dzień. Małe dzieci, w wyniku wkładania rąk do ust, mogą połykać kurz domowy lub ziemię z przydomowych ogródków (IPCS 1992).

Dostępne dane z Europy wskazują, że średnie stężenia kadmu (Cd) w powietrzu atmosferycznym wynoszą $0,2 \div 1$ ng/m³ na terenach wiejskich, $1 \div 20$ ng/m³ na terenie miast i do 100 ng/m³ na obszarach sąsiadujących ze źródłami emisji. Badania dystrybucji wymiaru ziaren kadmu w aerozolu występujących na terenach zurbanizowanych wskazują, że kadm znajduje się w większości we frakcji respirabilnej.

Kadm ulega kumulacji w liściach tytoniu. Jeden papieros zawiera średnio $1 \div 2$ µg kadmu, z czego około 10% dostaje się do płuc podczas palenia. Wyniki badania populacji generalnej potwierdzają, że u osób palących następuje istotny wzrost poziomów kadmu we krwi i w moczu.

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, natomiast 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/m³, a wentylacja płuc w tym czasie wynosi 15 m³ 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 $2 \div 4$ µg, z czego do organizmu wchłania się około $1 \div 2$ µg. Jest to ilość znacznie większa od normalnie wchłanianej z powietrza i zwiększająca się wraz z liczbą wypalanych papierosów.

Przy założeniu dziennego spożycia około 2 l ilość kadmu pobierana z wodą pitną jest zwykle mniejsza od 1 µg. Dzielne pobranie kadmu z żywnością znajduje się prawdopodobnie na dolnej granicy zakresu $10 \div 25$ µg. Przyjmując, że kadm wchłania się z przewodu pokarmowego z wydajnością około 5%, to do krwi dostaje się tą drogą około $0,6 \div 1,3$ 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/m³, 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 dodatkowe 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 codzienne pobranie kadmu w diecie wynosiło 10 ÷ 20 µg u osób nienarażonych zawodowo i u osób niepalących wartości mediany stężeń kadmu we krwi wynosiły 0,4 ÷ 1,0 µg/l, a u palących – 1,4 ÷ 4,5 µg/l (Elinder 1985). 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 (górną granicę – 95% przedziału ufności, 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

związku 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 emitorów 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 powleczone antykorozyjną warstwą kadmu (Cd).

W tabeli 3. zamieszczono dane o zatrudnieniu w narażeniu na kadm w latach 2016-2017. Narażenie na poszczególne rakotwórcze lub mutagenne substancje chemiczne, czynniki fizyczne oraz procesy technologiczne w zakładach pracy w Polsce w 2015 r. przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 3.

Dane o zatrudnieniu w narażeniu na kadm (Cd) w latach 2016- 2017 (GIS 2017)

Nazwa substancji [CAS]	Liczba pracowników zatrudnionych 2016 rok w warunkach:			Liczba pracowników zatrudnionych 2016 rok w warunkach:		
	> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS	> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS
Kadm [7440-43-9] i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Cd – frakcja wdychalna	871 w tym w: PKD 24-785	406 całość w PKD 24	262 całość w PKD 24	798 w tym w: PKD 24-729	403 całość w PKD 24	277 całość w PKD 24
Kadm [7440-43-9] i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Cd – frakcja respirabilna	916 w tym w: PKD 24-857	398 całość w PKD 24	390 całość w PKD 24	801 w tym w: PKD 24- 732	544 całość w PKD 24	419 całość w PKD 24

Objaśnienie:

PKD 24 – Polska Klasyfikacja Działalności, dział 24 – produkcja metali.

Tabela 4.

Narażenie na kadm (Cd) w zakładach pracy w Polsce w 2015 r. (Centralny Rejestr... 2017)

Nazwa substancji/ czynnika	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet	Liczba narażonych kobiet < 45 lat	Liczba osób narażonych łącznie
Kadm (niesamozapalny), tlenek kadmu(II) (niesamozapalny)	16	83	1886	401	256	2287
Chlorek kadmu(II)	14	36	174	287	182	461
Siarczan(VI) kadmu(II)	15	60	1100	299	172	1399
Siarczek kadmu(II)	3	5	14	14	1	28
Kadm (samozapalny)	6	8	69	32	20	101

Według danych z Rejestru Chorób Zawodowych, prowadzonego w IMP w Łodzi, w ciągu ostatnich 5 lat (2013-2017) stwierdzono 1 przypadek przewle-

kłego zatrucia związkami kadmu: PKD – przetwórstwo przemysłowe – produkcja barwników i pigmentów.

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 $0,2 \div 0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 dymami tlenku kadmu drogą inhalacyjną przyjmuje się stężenie $0,5 \text{ mg Cd}/\text{m}^3$ oraz $3 \text{ mg}/\text{m}^3$ dla respirabilnej frakcji pyłu. Jednogodzinne narażenie na kadm o stężeniach mniejszych niż $0,25 \text{ mg}/\text{m}^3$ nie powinno spowodować objawów działania toksycznego kadmu na układ oddechowy (WHO 1980).

Toksyczność przewlekła

W przypadku przewlekłego środowiskowego narażenia ludzi na kadm (Cd) obserwowano 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” (ang. *population critical concentration*, PCC). W myśl tej definicji PCC-10 oznacza stężenie kadmu w korze nerek, przy którym u 10% populacji istnieje prawdopodobieństwo 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 β_2 -mikroglobuliny ($\beta_2\text{M}$) w moczu. Na podstawie tej zależności można przyjąć, że PCC-10 kadmu w korze nerkowej wynosi około $180 \text{ mg}/\text{kg}$, 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. 1986a).

Wartości PCC-10 odpowiada wydalanie kadmu w moczu o stężeniu 10 µg/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 500 µg w zależności od przyjętych założeń dotyczących: masy ciała, wydajności wchłaniania z przewodu pokarmowego, półokresu eliminacji kadmu z organizmu oraz odsetka kadmu ulegającego kumulacji w nerce (tab. 5.), (IPCS 1992).

Tabela 5.

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

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

^a 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.

^b Podano wartości dla osoby ważącej 70 kg, a w nawiasach ważącej 55 kg.

O ile wartość PCC-10 wynosząca około 200 mg/kg kory nerkowej została zaakceptowana w odniesieniu do osób narażonych zawodowo, to na podstawie wyników badań *Buchet* i in. (1990) czy metaanalizy dokonanej przez *Järrup* i in. (1993) 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 Cd-U (stężenie kadmu w moczu) jest mniejsze niż 2 µg (*Buchet* i in. 1990) lub gdy stężenie Cd-U jest mniejsze niż 2,5 µg/g kreatyniny (*Järrup* 1993). Zgodnie z danymi toksykokinetycznymi stężenie takie odpowiada średniemu stężeniu kadmu w korze nerek, czyli około 50 mg/kg.

Wczesnym objawem działania kadmu na czynność nerek jest zmniejszenie resorpcji w kanalikach nerkowych i wzrost wydalania takich białek niskocząsteczkowych, jak β₂-mikroglobulina (β₂-M) czy białko wiążące retinol (RBP) w moczu, a także wapnia czy aminokwasów. W warunkach normalnych w moczu wydalana się około 0,3 mg β₂M/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 β₂-M w moczu (*Järrup* i in. 1993).

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 µg/g kreatyniny, to występuje wzmożone wydalanie w moczu prostaglandyny 6-keto PGF_{1α} lub kwasu siałowego. Jeśli stężenie wynosi około 4 µg/g kreatyniny, to występuje wzmożone wydalanie: antygeny rąbka szczoteczki BBA, enzymów (np. NAG) oraz białek wysokocząsteczkowych (albuminy, transferyny), a gdy stężenie wynosi około 10 µg/g kreatyniny, to następuje wzmożone wydalanie w moczu: białek niskocząsteczkowych β₂-M, RBP, antygeny rąbka szczoteczki HF₅ oraz niespecyficznego fosfatazy alkalicznej. Według *Lauwerysa* i in. (1993) wymienionym wcześniej progom działania odpowiadają stężenia kadmu w korze nerek wynoszące odpowiednio około: 110; 139 lub 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 β_2 -M czy białko wiążące retinol (RBP), wynosiło około $5 \div 10 \mu\text{g/g}$ kreatyniny ($10 \mu\text{g/g}$ kreatyniny – Lauwerys i in. 1979; $10 \div 15 \mu\text{g/g}$ 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. 1983; $5 \mu\text{g/g}$ kreatyniny – Järup, Elinder 1993).

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_5 i BMDL_5 stężeń kadmu w moczu przy wydalaniu RBP i β_2 -M w moczu powyżej wartości odcięcia (95. percentyl) w grupie osób o stężeniach $\text{Cd-U} < 1 \mu\text{g/g}$ kreatyniny. Wartości odcięcia wynosiły dla RBP-U 256, a dla β_2 -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_5 dla zaburzeń resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych wyniosły $5,5 \div 6,6 \mu\text{g/g}$ kreatyniny, a wartość BMD_5 – 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. Jednak w wyniku badań pracowników przewlekłe narażonych na kadm stwierdzono ostatnio, że gdy mikroproteinuria była umiarkowana (β_2 -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 β_2 -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 $\text{Cd-U} < 5 \mu\text{g/l}$ 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 $\text{Cd-U} < 5 \mu\text{g/g}$ 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 liter razy lata pracy) posiada istotną wartość prognostyczną w przewidywaniu możliwości wystąpienia nadmiernego wydalania RBP i β_2 -M, znacznie lepszą niż oznaczanie kadmu w powietrzu ($\text{Cd-A} \cdot t$) czy w moczu. Uzyskane zależności dawka-odpowiedź wskazują, że można oczekiwać zwiększenia wydalania RBP i β_2 -M w moczu u 10% populacji przy wartościach odpowiednio 450 i 190 $\text{Cd-B} \cdot t$. Przyjęcie za wartość dopuszczalną 200 $\text{Cd-B} \cdot t$ 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

U osób narażonych inhalacyjnie 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 wydechu w jedną sekundę (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 i in. 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 do pozostałych grup. U 29% osób z grupy o dużym narażeniu badaniem rentgenowskim stwierdzono niewielkie lub umiarkowane śródmiąższowe zwłóknienia płuc.

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 rozemdmę płuc.

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 $\text{Cd-B} \cdot t$ w poszczególnych grupach wynosiły: < 25 ; $25 \div 500$; $> 500 \div 1000$ i $> 1000 \mu\text{g}/\text{l}$ razy lata narażenia. Wartości $\text{Cd-A} \cdot t$ wynosiły: $< 0,01$; $0,01 \div 1,5$; $> 1,5 \div 4,0$ i $> 4,0 \text{ mg}/\text{m}^3$ razy lata narażenia. Istotne statystycznie zmniejszenie wielkości: FEV_1 , PEF , MEF_{25} , MEF_{50} i MEF_{75} , stwierdzono jedynie w grupie o największym narażeniu $\text{Cd-B} \cdot t > 1000 \mu\text{g}/\text{l}$ 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 lub 0,03 mg/m^3 . 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 $\mu\text{g}/\text{l}$, a stężenie kadmu w moczu – z 39,3 do 17,3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 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 wydechu pierwszosekundowa (FEV_1). 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 przewlekle na kadm obecny w żywności. W Japonii, w dorzeżu 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. 1991a). 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 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny może zwiększać ryzyko osteopo-

rozy. Z kolei wyniki badań Horiguchi i in. (2005) nie potwierdziły obserwacji przeprowadzonych w Europie. Gdy stężenia kadmu w moczu wynosiły średnio 3,5 $\mu\text{g/g}$ 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 $\mu\text{g/g}$ 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. Wzmózione 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 $\mu\text{g/m}^3$ 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 kohortowych, w których eliminowano wpływ palenia tytoniu, nie wykazywały z reguły związku przyczynowego między zawartością kadmu w organizmie 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. 1991b). Nie stwierdzono zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego w wyniku narażenia na kadm drogą inhalacyjną (Elinder, Järup 1993).

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 ustale-

nia 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	Dawki letalne	Piśmiennictwo
Toksyčność ostra							
Kadm	7440-43-9	mysz	dożoładkowo	890 (636 ÷ 1246) mg/kg	jednorazowe podanie w 1 ml 1-procentowej zawiesiny skrobi	LD ₅₀ w 21. dniu	<i>Vorobieva, Bubnova</i> 1981
		szczur	dożoładkowo	1140 (712 ÷ 1938) mg/kg	jednorazowe podanie w 5 ml 1-procentowej zawiesiny skrobi	LD ₅₀ w 21. dniu	<i>Vorobieva, Bubnova</i> 1981
		królik	inhalacyjnie	28,4 mg/m ³	4 h Cd pył	LD ₅₀ w 14. dniu	<i>Friberg</i> 1950
Toksyčność podprzewlekła i przewlekła							
Kadm	7440-43-9	królik	inhalacyjnie	4 mg/m ³	9 mies. 21 d/mies. 3 h/d	zapalenie płuc, rozedma płuc, białkomocz	<i>Smith</i> i in. 1976
Toksyčność ostra							
Chlorek kadmu (II)	10108-42	mysz	dożoładkowo	93,7 (75,5 ÷ 111,9) mg/kg	dawka jednorazowa	LD ₅₀	<i>Vorobieva, Sabalina</i> 1975
		szczur (2 tyg.)	dożoładkowo	150 mg/kg	dawka jednorazowa	LD ₁₀₀	<i>Vorobieva Sabalina</i> , 1975
		szczur (6 tyg.)	dożoładkowo	29 mg/kg	dawka jednorazowa	LD ₅₀ w 8. dniu	<i>Kostial</i> i in. 1978
		szczur	dożoładkowo	129 mg/kg	dawka jednorazowa	LD ₅₀ w 8. dniu	<i>Kostial</i> i in. 1978
		szczur	dożoładkowo	225 mg/kg	dawka jednorazowa	LD ₅₀ w 14. dniu	<i>Kotsonis, Classen</i> 1977
		mysz	dożoładkowo	327 mg/kg	dawka jednorazowa	LD ₅₀ w 24. h	<i>Shimizu</i> 1993
		szczur	inhalacyjnie	107 mg/kg	dawka jednorazowa	LD ₅₀ w 24. h (zwierzęta głodzone)	<i>Shimizu</i> 1993
		szczur	inhalacyjnie	95,5 mg/kg	dawka jednorazowa	LD ₅₀ w 96. h	<i>Baer, Benson</i> 1987
		szczur	inhalacyjnie	5 mg/m ³	1 h	obrzęk płuc	<i>Boudreau</i> i in. 1989
		szczur	inhalacyjnie	6,5 mg/m ³	1 h	ciężkie zapalenie płuc	<i>Bus</i> i in. 1978
				4,5 mg/m ³ 61 mg/m ³	2 h 3dni, 1 h/d	zapalenie płuc (od umiarkowanego do ciężkiego), krwotok, obrzęk płuc	<i>Grose</i> i in. 1987 <i>Snider</i> i in. 1973

cd. tab. 6.

Nazwa	CAS	Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka	Warunki doświadczenia	Dawki letalne	Piśmiennictwo
Toksyczność podprzewlekła i przewlekła							
CdCl ₂		szczur	inhalacyjnie	0,09 mg/m ³	6 mies., 40 h/t	> 75-procentowe padnięcia w 11. ÷ 12. miesiącu po narażeniu 5/54 padło; zwłóknienie płuc śródmiąższowe zapalenie płuc albuminuria, β ₂ mikroglobinuria martwica komórek nabłonka kanalikula proksymalnego, martwica zrazików wątroby niedokrwiłość niedokrwiłość, martwica kanalików nerkowych niedokrwiłość, demineralizacja kości, zmniejszenie klirensu nerkowego zmniejszenie stężenia hemoglobiny zwiększone ciśnienie krwi w ciągu pierwszego 1,5 roku uszkodzenie kanalikula proksymalnego neuropatia obwodowa, atrofia mięśni zmniejszenie gęstości kości, zwiększenie liczby złamań i deformacji kości	<i>Oldiges</i> i in. 1989
		szczur	inhalacyjnie	1,06 mg/m ³	62 d, 5 d/t 6 h/d		<i>Kutzman</i> i in. 1986
		królik	inhalacyjnie	0,4 mg/m ³	4+6 t, 5 d/t, 6 h/d		<i>Johansson</i> i in. 1984
		szczur	w wodzie	15 mg/kg/d	4+7 mies.		<i>Cardenas</i> i in. 1992
		szczur	w wodzie	8,58 mg/kg/d	84 d		<i>Cha</i> i in. 1987
		szczur	w paszy	2,5 mg/kg/d	28 d		<i>Groten</i> i in. 1990
		szczur	w wodzie	3,6 mg/kg/d	120 d		<i>Itokawa</i> i in. 1974
		szczur	w wodzie	8 mg/kg/d	90 d		<i>Kawamura</i> i in. 1978
		szczur	w wodzie	0,8 mg/kg/d	28 d		<i>Ogoshi</i> i in. 1989
		małpa	w paszy	1,71 mg/kg/d	9 lat		<i>Akahorii</i> in. 1994
		szczur	w wodzie	1,51 mg/kg/d	84 t		<i>Fingerle</i> i in. 1982
		szczur	w wodzie	3,6 mg/kg/d	31 mies.		<i>Sato</i> i in. 1978
szczur	w wodzie	0,08 mg/kg	24 mies.	<i>Brzóska, Moniuszko-Jakoniuk</i> 2005a; 2005b			
Toksyczność ostra							
Tlenek kadmu (II)	1306-19-0	mysz	dożołądkowo	72 (41 ÷ 113) mg/kg	jednorazowe podanie w 1 ml 1-procentowej zawiesiny skrobi	LD ₅₀ w 21. dniu	<i>Vorobieva, Bubnova</i> 1981
		szczur	inhalacyjnie	30 mg/m ³	10 ÷ 15 min, CdO – dymy	LD ₅₀ w 7. dniu	<i>Barrett</i> i in. 1947
		szczur	inhalacyjnie	112 mg/m ³	2h, CdO – pył	25/32 padło w obrębie tygodnia	<i>Rusch</i> i in. 1986
		szczur	inhalacyjnie	0,4 mg/m ³	3 h, CdO – pył	niewielki rozrost komórek połączeń oskrzelowo pęcherzykowych lub przylegającego pęcherzyka	<i>Buckley, Basset</i> 1987

cd. tab. 6.

Nazwa	CAS	Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka	Warunki doświadczenia	Dawki letalne	Piśmiennictwo
		szczur	inhalacyjnie	4,6 mg/m ³	3 h, CdO – pył	ogniska śródmiąższowego zgrubienia płuc, wzrost ilości kolagenu, rozrost komórek, wzrost masy płuc	<i>Buckle, Basset</i> 1987
		szczur	inhalacyjnie	0,45 mg/m ³	2h, CdO – pył	silne zapalenie płuc, rozrost komórek	<i>Grose i in.</i> 1987
		szczur	inhalacyjnie	4,5 mg/m ³	2h, CdO – pył	obrzęk płuc, powiększenie pęcherzyków	<i>Grose i in.</i> 1987
		szczur	inhalacyjnie	8,4 mg/m ³	3h, CdO – pył	z krwawieniem	<i>Hart i in.</i> 1989
Toksyczność podprzewlekła i przewlekła							
Tlenek kadmu (II)		szczur	inhalacyjnie	1 mg/m ³	CdO – pył, 140 d., 5 d/t, 5 h/d	13/13 padło w okresie 20 tyg.	<i>Barański i in.</i> 1987
		szczur	inhalacyjnie	0,09 mg/m ³	CdO – pył, 218 ÷ 343 d 7 d/t, 22 h/d	6/20 padło	<i>Oldiges i in.</i> 1986
		szczur	inhalacyjnie	1,6 mg/m ³	CdO – pył, 35 ÷ 46 d	41-procentowy wzrost suchej masy płuc	<i>Hart i in.</i> 1989
		szczur	inhalacyjnie	1,05 mg/m ³	CdO – pył, 63 – 90d 24 h/d	rozedma płuc, ziarniak komórek histiocytołów	<i>Prigge</i> 1978
		szczur	inhalacyjnie	0,09 mg/m ³	CdO – pył, 18 mies. 7 d/t, 22 h/d	powyżej 25% padł po 7 mies. (samce 11 mies. (samice))	<i>Oldiges i in.</i> 1989
Toksyczność ostra							
Siarczek kadmu (II)	1306-23-6	mysz	dożołądkowo	1116 (1135÷1197) mg/kg	jednorazowe podanie w 1 ml 1-procentowej zawiesiny skrobi	LD ₅₀ w 21. dniu	<i>Vorobieva, Bubnova</i> 1981
		szczur	inhalacyjnie	99 mg/m ³	2 h	brak skutków	<i>Klimisch</i> 1993
Toksyczność podprzewlekła i przewlekła							
Siarczek kadmu (II)		szczur	inhalacyjnie	0,27 mg/m ³	6 mies. 40 h/t	> 75% padło w ciągu 21 ÷ 23 mies. po narażeniu	<i>Oldiges i in.</i> 1989
		szczur	inhalacyjnie	6,29 mg/m ³	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: rodzaju związku kadmu, gatunku zwierząt, jego stężenia w powietrzu i czasu narażenia. Wartość LC_{50} wyniosła dla szczura około 500 mg CdO/m^3 (Barrett i in. 1947), co stanowi równoważnik 15-minutowego narażenia o stężeniu 30 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 mg/m^3 .

Nie odnotowano padnięć zwierząt w wyniku narażenia na siarczek kadmu o stężeniu 99 mg/m^3 przez 2 h (Rusch i in. 1986). W wyniku narażenia szczurów na aerozol chlorku kadmu o stężeniu 61 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 nie rozpuszczalne związki kadmu, jak: chlorek, dymy tlenku i węglan, są w przypadku narażenia inhalacyjnego bardziej toksyczne niż słabo 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 rozpuszczalne związki kadmu, takie jak chlorek niż metaliczny kadm lub siarczek. Wartość LD_{50} u bardzo młodych zwierząt była mniejsza niż u zwierząt dorosłych (Kostial i in. 1978), co było prawdopodobnie wynikiem większej wydajności wchłaniania z przewodu pokarmowego kadmu u młodych zwierząt.

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 pyły tlenku kadmu o stężeniu 1 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 podskórnie, 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-hydroksykalcysterolu do 1,25-dihydroksykalcysterolu. Ta metabolicznie aktywna forma witaminy D jest niezbędna 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 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 ÷ 14 mmHg) przy pobraniu dziennym dawki 0,07 mg/kg/dzień. Ciśnienie wracało do normy lub zmniejszało się w porównaniu do poziomów prawidłowych przy większym pobraniu kadmu (Kopp i in. 1982). Powszechnie przyjmuje się, że wpływ kadmu na ciśnienie krwi jest niewielki (Department... 2009).

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 zwierząt doświadczalnych.

Samce i samice szczura poddano ciągłemu narażeniu inhalacyjnemu na: chlorek, siarczan i siarczek kadmu, dymy i pył tlenku kadmu przez 18 miesięcy. Obserwacja zwierząt narażonych na chlorek kadmu o stężeniu 30 µg/m³ została skrócona z 31 do 30 miesięcy, ponieważ w tym okresie padło ponad 75% szczurów. W grupie kontrolnej nie stwierdzono nowotworów. Natomiast 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 także w wyniku narażenia na dymy i pył tlenku kadmu o stężeniu 30 µg/m³ oraz siarczaniu i siarczku kadmu o stężeniu 90 µg/m³ (Oldiges i in. 1989). Na podstawie wyników badań 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) obserwowali rakotwórcze działanie kadmu u samców szczura narażonych drogą inhalacyjną na aerozol chlorku kadmu o stężeniach: 13,4; 25,7 lub 50,8 µg Cd/m³. 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. Natomiast 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. Obliczone na podstawie wyników tej pracy ryzyko jednostkowe określono na 0,092 (IRIS 2009). W kolejnym doświadczeniu nie odnotowano żadnych nowotworów płuca, gdy szczury były narażane w sposób ciągły przez 18 miesięcy na pyły CdO o stężeniu 10 µg Cd/m³, podczas gdy u 21% zwierząt zidentyfikowano nowotwory po narażeniu na kadm o stężeniu 30 µg Cd/m³ (Glaser i in. 1990). Chociaż badania te wykazały, że

nowotwory płuc powstają przy bardzo małych stężeniach Cd (23 h/dobę, 7 dni w tygodniu).

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 oraz 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 lub octan kadmu, nie stwierdzając zwiększenia ogólnej liczby nowotworów lub specyficznych nowotworów. Maksymalne dawki kadmu podawane myszom lub szczurom wynosiły 1 mg/kg mc./dzień (Schroeder i in. 1964) lub 3,5 mg/kg mc./dzień (Löeser 1980). W większości tych prac poziom badań histopatologicznych nie odpowiadał współczesnym standardom. W nielicznych pracach dotyczących skutków przewlekłego narażenia na kadmu stwierdzano wzrost liczby nowotworów po podaniu kadmu myszom lub szczurom w maksymalnej dawce wynoszącej 4,01 mg/kg mc./dzień (Fingerle i in. 1982) lub 8 mg/kg mc./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 paszy. Stężenia cynku wynosiły w normalnej diecie 60 mg/kg, a w diecie ubogiej w cynk tylko 7 mg/kg. W trakcie badania 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, kadmu 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 zwierzętom doświadczalnym: 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 kadmem. U szczurów domięśniowe podanie chlorku kadmu także powodowało wzrost częstości występowania guzów prostaty (IARC 1993).

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

Działanie rakotwórcze na ludzi

Wcześniej sądzono, że kadmu (Cd) może być przyczyną raka prostaty u mężczyzn. Wyniki późniejszych badań nie potwierdziły tych podejrzeń, wskazując na nieznacznie podwyższone ryzyko względne (Armstrong i Kazantzis 1985; Elghany 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 na kadm (< 584 ; $584 \div 2920$ i > 2920 mg/m³ razy liczba dni pracy w narażeniu), co odpowiadało odpowiednio pracy w ciągu 40 lat o stężeniach Cd równych < 40 ; $41 \div 200$ i > 200 µg/m³. Wartości SMR w przypadku zgonów z powodu raka płuc wzrastały wraz 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 µg/m³ 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 mg/m³ razy liczba dni pracy w narażeniu, wartość SMR dla raka płuc wyniosła 100, co odpowiada 40 latom pracy w narażeniu na kadm o stężeniu $21 \div 40$ µg/m³.

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: ≤ 584 ; $585 \div 146$; $1461 \div 2920$ i > 2920 mg/m³. 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 mg/m³ 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.

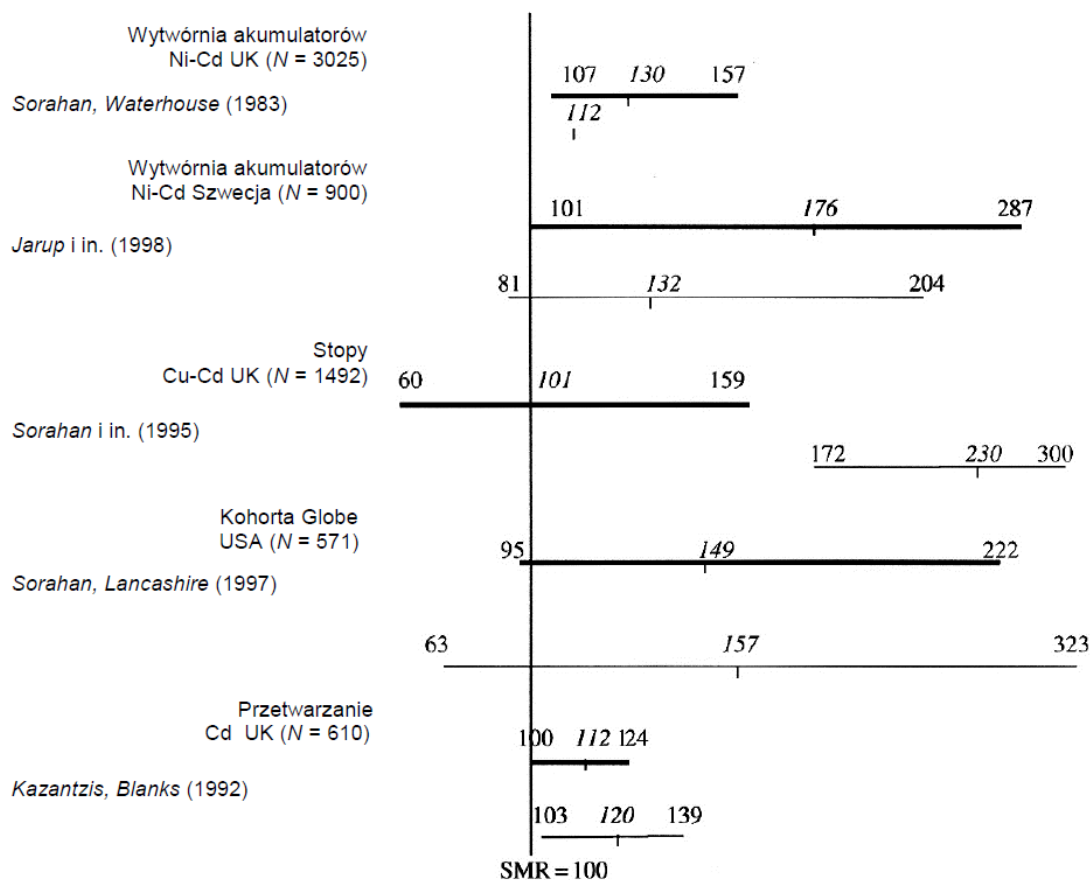
Lamm i in. (1994) zastosowali metodę badania gniazdowego w kohorcie do oceny prawie tej samej kohorty, która była przedmiotem oceny przez *Staynera* i in. (1992). W celu wyeliminowania zakłócającego wpływu narażenia na arsen autorzy uwzględnili w doborze grup czas zatrudnienia. W badanych grupach nie 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 i in. 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 lub 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 1988).



Rys. 2. Nienowotworowe choroby płuc (NMRD) i rak płuca u pracowników zawodowo narażonych na kadm (Cd) i jego związku; 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 (Verougstraete i in. 2003)

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).

Działanie genotoksyczne

Istnieją sprzeczne dane na temat skutków genotoksycznych 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 występowania aberracji była stosunkowo duża i wynosiła 6,6 i 6,0%. Stężenia kadmu we krwi wynosiły w grupie badanej $16 \div 29 \mu\text{g/l}$, a w grupie kontrolnej $4,4 \div 6,1 \mu\text{g/l}$. *Tang* i in. (1990) badali częstość występowania aberracji chromosomowych u osób zamieszkujących zanieczyszczone kadmem obszary Chin. Dwudziestu ośmiu mężczyzn (Cd-U średnio $3,32 \mu\text{g/l}$) i 19 kobiet (Cd-U średnio $3,83 \mu\text{g/l}$) 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 $2,34 \mu\text{g/l}$, a u kobiet $1,85 \mu\text{g/l}$). 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 kad-

mem w Japonii i grupę kontrolną. Średnie stężenie Cd-U w grupie badanej wynosiło $9,6 \mu\text{g/g}$ kreatyniny, a w grupie kontrolnej – $2,7 \mu\text{g/g}$ 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. Również 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) $446 \pm 123 \mu\text{g/l}$ i $31,7 \pm 33 \mu\text{g/l}$, w grupie drugiej (12 osób) $208 \pm 44 \mu\text{g/l}$ i $6,3 \pm 5,5 \mu\text{g/l}$. 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 dicytrycznych 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 $37,7 \pm 15,5 \mu\text{g/l}$, a w grupie kontrolnej – $2,3 \pm 0,9 \mu\text{g/l}$. Stężenia Cd-U wynosiły odpowiednio $11,5 \pm 11,5$ oraz $2,5 \pm 1,3 \mu\text{g/g}$ 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 $3,95 \mu\text{g/l}$, a w grupie kontrolnej przyjęto, że stężenia te wynosiły odpowiednio $120 \div 130$ i $1,5 \mu\text{g/l}$. 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 wynosiło $19,5 \mu\text{g/l}$ ($2 \div 140 \mu\text{g/l}$), a w grupie kontrolnej

stężenia mieściły się w zakresie $2 \div 29 \mu\text{g/l}$ (O'Riordan i in. 1978). W drugim badaniu stężenia Cd-B wynosiły w grupie badanej $14 \div 38 \mu\text{g/l}$. 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 narażanych 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 $> 13 \text{ mg/l}$. 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 folikulotropowego (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 CdB. Średnie stężenie kadmu w łożyskach wynosiło $21 \mu\text{g/kg}$. 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 $60 \div 100 \text{ mg/kg}$ powodował atrofię i martwicę jąder (Andersen i in. 1988; Bomhard i in. 1984; Borzelleca i in. 1989) oraz zmniejszenie płodności (Kotsonis, Classen 1977). Ostre narażenie z zastosowaniem mniejszych dawek rzędu $25 \div 50 \text{ mg/kg}$ nie wywierało wpływu na reprodukcję u samców (Andersen i in. 1988; Bomhard i in. 1984; Dixon i in. 1976).

Na podstawie wyników badań podprzewlekłych, w których kadm podawano w dawkach $0,25 \div 5 \text{ mg/kg}$ dzień, nie stwierdzono w badaniu histopatologicznym uszkodzeń jąder ani wpływu narażenia 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 wyłącz-

nie 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 ÷ 20% wdychanego kadmu ulega odkładaniu w płucach (Friberg i in. 1986a). Wydajność wchłaniania zdeponowanego kadmu jest zależna od rodzaju związku i może zachodzić przez kilka tygodni po zakończeniu narażenia.

U ludzi z przewodu pokarmowego wchłaniało się około 25% dawki w ciągu pierwszych 5 dni podawania kadmu z żywnością. 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 ÷ 3,2%, u szczurów – 2 ÷ 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).

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 wydała 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 stopniowo 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).

Wydalenie

Eliminacja kadmu (Cd) z organizmu jest procesem powolnym. Opracowano kilka modeli matematycznych opisujących kinetykę przemieszczeń wewnątrzustrojowych i eliminacji kadmu. Według modelu jednoprzędziałowego uwzględniającego jedynie eliminację z kory nerkowej okres biologicznego półtrwania wynosi 20 lat (Friberg i in. 1986b). 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 organizmu z moczem i z kałem, przy czym podstawowe znaczenie ma wydalanie z moczem. W ciągu doby ulega łącznie wydaleniu

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 na kadm 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 tego metalu. 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 CdCl₂ 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. Jedną 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 kanalik 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 hamowa-

nia przez kadm aktywacji witaminy D w komórkach kory nerkowej. Przemiana 25-hydroksykalciferolu do 1,25-dihydroksykalciferolu 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 rów-

nież bezpośrednio na gęstość kości, hamując aktywność osteoblastów (Brzóska, Moniuszko-Jakoniuk 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 i takimi metalami, jak: cynk, miedź, żelazo, selen i wapń. Interakcje te mogą zachodzić na etapie wchłaniania oraz rozmieszczenia w organizmie. 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 wchłanianego 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 organizmie 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 zmniejszeniu w innych narządach. Kadm może także wypierać cynk z zależnych od cynku enzymów. Podawanie cynku zapobiegało występowaniu niektórych takich szkodliwych skutków działania kadmu u zwierząt, jak martwicy jąder czy nadciśnienia (Friberg i in. 1986a).

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 u 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) $6 \div 12$ -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 $1\ 137 \mu\text{g}/\text{m}^3$ razy lata pracy, częstość występowania wzmożonego wydalania $\beta 2$ -M w moczu wyniosła 21%. Średnie skumulowane stężenie kadmu w powietrzu w grupie osób z zaburzeniami czynności nerek wyniosło $1\ 137 \mu\text{g}/\text{m}^3$ razy lata pracy, podczas gdy w grupie bez zaburzeń wyniosło $459 \mu\text{g}/\text{m}^3$ razy lata pracy. Ellis (1985) stwierdzili u osób czynnych zawodowo istnienie liniowej zależności między wielkością skumulowanego narażenia i stężeniem kadmu w wątrobie mierzonym przyżywcio metodą aktywacji neutronowej.

Wzmożone wydalanie $\beta 2$ -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 β 2-M, RBP następował, gdy skumulowane narażenie było większe niż $1\ 000\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 $10 \div 20\%$ pracowników narażonych przez $10 \div 20$ 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 całodziennego 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 (2018) wartość TLV wynosi $0,01\ \text{mg}/\text{m}^3$ dla pyłu całkowitego i $0,002\ \text{mg}/\text{m}^3$ dla frakcji respirabilnej. W uzasadnieniu wartości TLV zalecanej przez ACGIH stwierdzono, że stężenie $0,01\ \text{mg}\ \text{Cd}/\text{m}^3$ dla pyłu całkowitego powinno za-

bezpieczyć pracowników przed wystąpieniem przedklinicznych objawów zaburzeń czynności nerek w postaci wzmożonego wydalania białek niskocząsteczkowych, a stężenie $0,002\ \text{mg}\ \text{Cd}/\text{m}^3$ we frakcji respirabilnej pyłu przed nagromadzeniem 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 $5\ \mu\text{g}/\text{l}$ i $5\ \mu\text{g}/\text{g}$ kreatyniny.

Tabela 7.

Normatywy higieniczne dla kadmu (Cd) przyjęte w poszczególnych państwach (RTECS 2009; SCOEL... 2017)

Państwo/institucja/organizacja	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSch, mg/m^3	Uwagi
Japonia (2007)	0,05	–	rakotwórczy
Australia (2008)	0,01	–	
Finlandia (2005)	0,02 siarczek kadmu	–	rakotwórczy
Belgia (2002)	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 wyjątkiem 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	rakotwórczy
	0,03 – pył respirabilny siarczek kadmu i barwniki zawierające siarczek kadmu	–	rakotwórczy (siarczek kadmu)

cd. tab. 7.

Państwo/institucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
USA:			
– ACGIH (2018)	0,01 (frakcja wdychalna) 0,002 (frakcja respirabilna)	–	prawdopodobnie rakovotwórczy dla ludzi (A2) czynnik rakovotwórczy
OSHA	0,005	–	
– NIOSH	najmniejsze możliwe do uzyskania	–	potencjalnie rakovotwórczy dla ludzi
SCOEL – rekomen-dacja (2009)	0,004 (frakcja respirabilna)	–	Cd-U 2 µg/g kreatyniny
SCOEL/ OPIN/336/2017	0,001 (frakcja wdychalna)	–	
Dyrektywa 2019/983/ UE zmieniająca dyrektywę 2004/37/ WE	0,001 (frakcja wdychalna) 0,004 (frakcja wdychalna) do 11.07.2017 r. 0,004 jako frakcja respirabilna w tych państwach członkowskich, które w dniu wejścia w życie dyrektywy, tj. 11.07.2021 r. stosują system biomonitoringu z dopuszczalną wartością biologiczną nieprzekraczającą 0,002 mg Cd/g kreatyniny w moczu	–	–
Polska	0,01 (frakcja wdychalna) 0,002 (frakcja respirabilna)	–	rakovotw. ^a

Objaśnienia:

^a – kategorię rakovotwórczości 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 przyjmujemy za wartość LOAEL stężenie Cd w moczu 5 µg/g kreatyniny i współczynnik niepewności równy 3, to proponowana wartość DSB wyniesie 2 µg/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 µg/m³ razy lata pracy. Odpowiada to średniemu rocznemu stężeniu kadmu 12,5 µg/m³ w ciągu 40 lat pracy. Po przyjęciu tej wartości za wartość LOAEL i zastosowaniu współczynnika niepewności równego 3, SCOEL rekomenduje stężenie 0,004 mg Cd/m³ dla frakcji respirabilnej za wartość OEL.

W 2017 r. w wydanej opinii SCOEL OPIN/336/2017 podano, że 8h-TWA (średnia ważona w czasie 8h) wynosząca 0,004 mg/m³ (frakcja respirabilna), została oparta na nienowotworowych skutkach narażenia na Cd na układ oddechowy i może być uważana za ochronę dla pracowników przed miejscowymi skutkami działania kadmu. Jednak wartość ta nie chroni przed działaniem nefrotoksycznym kadmu i jego związków. Skutki nefro-

toksyczne mogą wystąpić u około 1% pracowników po 40 latach narażenia na Cd o stężeniu 0,004 mg/m³. Docelowo, wartość OEL dla kadmu i jego związków nieorganicznych powinna wynosić 0,001 mg/m³.

W Polsce wartość NDS dla pyłów i dymów kadmu i jego związków nieorganicznych wynosi 0,01 mg/m³ (w przeliczeniu na Cd). Zalecane wartości DSB dla kadmu we krwi (Cd-B) i w moczu (Cd-U) wynoszą odpowiednio 5 i 5 µg/g kreatyniny. Według OSHA (USA), gdy stężenie kadmu we krwi przekracza 5 µg/l, to stężenie kadmu w moczu wynosi 3 µg/g kreatyniny, a gdy stężenie β2-mikroglobuliny wynosi 300 µg/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 µg Cd/l krwi lub 15 µg Cd/g kreatyniny w moczu, to wówczas należy odsunąć pracownika z narażenia na kadm (WHO 1996).

Wartość wiążąca dla kadmu na poziomie 0,001 mg/m³ znajduje się w dyrektywie 2019/983/UE z dnia 5 czerwca 2019 r. zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE (Dz. Urz. UE L 164, 20.6.2019, s. 23).

W Polsce zgodnie z rozporządzeniem Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla

zdrowia w środowisku pracy (DU 2018, poz. 1286) wartość NDS dla kadmu i jego związków nieorganicznych wynosi $0,01 \text{ mg/m}^3$ dla frakcji wdychalnej i $0,002 \text{ mg/m}^3$ dla frakcji respirabilnej (w przeliczeniu na Cd). Zalecane wartości DSB dla kadmu we krwi (Cd-B) i w moczu (Cd-U) wynoszą odpowiednio: 5 i $5 \text{ }\mu\text{g/g}$ kreatyniny. Utrzymywanie stężeń kadmu w powietrzu poniżej obowiązującej wartości NDS, czyli $0,01 \text{ mg/m}^3$ ($10 \text{ }\mu\text{g/m}^3$), powinno zabezpieczyć pracowników narażonych na związek na stanowiskach pracy przed osiągnięciem krytycznego stężenia kadmu w korze nerek w ciągu 40 lat pracy. Przyjęcie 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 (Jakubowski 2012).

Podstawy proponowanych wartości NDS i DSB

Główną drogą wchłaniania kadmu (Cd) i jego związków nieorganicznych u pracowników jest droga oddechowa. Dodatkowe wchłanianie może nastąpić w wyniku spożycia skażonej żywności i/lub palenia tytoniu. W 1993 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem uznała kadm i jego związki za czynnik rakotwórczy dla ludzi (grupa 1.) w oparciu o wystarczające dowody działania rakotwórczego na ludzi. Kadm i jego związki powodują raka płuc. Wykazano także dodatni związek przyczynowy pomiędzy narażeniem ludzi na kadm i jego związki, a rakiem nerek i prostaty (Feki-Tounsi, Hamza-Chaffai 2014; IARC 2012). Wyniki badań eksperymentalnych na szczurach dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie kadmu w wyniku narażenia inhalacyjnego.

Zidentyfikowano różne mechanizmy działania rakotwórczego Cd, w tym:

- oksydacyjne uszkodzenie DNA,
- indukcję stresu oksydacyjnego (generowanie reaktywnych form tlenu),
- hamowanie naprawy DNA i deregulację proliferacji komórek.

Wymienione mechanizmy są klasyfikowane jako działanie niestochastyczne, co oznacza możliwość ustalenia stężenia (dawki) progowego, poniżej którego nie oczekuje się żadnego skutku działania. Z tego powodu Cd jest uznany przez SCOEL za czyn-

nik rakotwórczy kategorii zagrożenia C, czyli jako genotoksyczny czynnik rakotwórczy, dla którego można określić próg (stężenie) oparty na działaniu, zwany również progiem praktycznym (Bolt, Hucii-Montaqued 2008).

Dotychczasowe próby oszacowania wystąpienia dodatkowego ryzyka nowotworowego (raka płuc) w oparciu o dane eksperymentalne (szczury) lub dane epidemiologiczne opublikowane przez różnych autorów wykazały znaczne różnice (dodatkowe ryzyko raka płuc 1: 1 000 dla stężenia $1 \text{ }\mu\text{gCd/m}^3$ i 4: 1 000 dla stężenia $1,6 \text{ }\mu\text{gCd/m}^3$ oraz 1: 100 000 dla stężenia $0,02 \text{ }\mu\text{gCd/m}^3$ w narażeniu ogólnym, środowiskowym oraz 1: 1 000 dla stężenia $2 \text{ }\mu\text{gCd/m}^3$ dla populacji generalnej). Według Zintegrowanego Systemu Informacji o Ryzyku (IRIS) wartość ryzyka jednostkowego wynosi 1,8 : 1 000 dodatkowych nowotworów w wyniku całozyciowego narażenia na kadm o stężeniu $1 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ (IRIS 2009). Dodatkowo należy podkreślić brak wystarczających danych epidemiologicznych dla oceny ryzyka związanego z narażeniem tylko na sam kadm.

Narządami krytycznymi toksycznego działania kadmu 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.

Jako podstawę do zaproponowania wartości NDS dla wdychanych pyłów kadmu i jego związków przyjęto wyniki badań inhalacyjnych na szczurach, narażonych na kadm o stężeniach: 30; 13,4 lub $10 \text{ }\mu\text{gCd/m}^3$ przez 18 miesięcy (Glaser i in. 1990; Takenaka i in 1983).

Kadm o stężeniu $30 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ spowodował u 21% narażonych szczurów wystąpienie raka płuc, natomiast o stężeniu $13,4 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ – odsetek zwierząt ze zmianami nowotworowymi płuc wynosił 15%. U zwierząt narażonych na kadm o stężeniu $10 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ raki nie wystąpiły. Stężenie $10 \text{ }\mu\text{g Cd/m}^3$ przyjęto jako wartość NOAEL.

Do wyliczenia wartości NDS kadmu zaproponowano przyjęcie następujących wartości współczynników niepewności:

- $A = 1$, dotyczy różnic wrażliwości osobniczej u ludzi (wysoka liczebność kohort opisywanych w badaniach epidemiologicznych pozwala założyć, że liczba osób u których wystąpiły zmiany w układzie oddechowym obejmuje także osoby o podwyższonej wrażliwości osobniczej),

- $B = 2$, dotyczy różnic międzygatunkowych (badania na zwierzętach),
- $C = 1$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych,
- $D = 1$, współczynnik związany z zastosowaniem wartości NOAEL,
- $E = 5$, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych, jest związany z działaniem teratogennym kadmu i jego wpływem na rozrodczość oraz dodatkowymi przypadkami wystąpienia raka nerki lub prostaty).

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) kadmu dla środowiska pracy obliczamy, podstawiając przyjęte wartości współczynników niepewności do wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{UF} = \frac{10 \mu\text{gCd}/\text{m}^3}{1 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 5} = 1 \mu\text{gCd}/\text{m}^3.$$

Obliczona wartość NDS kadmu wynosi $0,001 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Utrzymanie zaproponowanej wielkości stężenia kadmu w powietrzu powinno zabezpieczyć pracowników, narażonych na kadm i jego związki, przed ryzykiem osiągnięcia krytycznego stężenia Cd w korze nerek i ryzykiem wystąpienia raka płuca.

Monitoring biologiczny

Nerki (i prawdopodobnie kości) są uznawane jako krytyczne narządy docelowe w wyniku ogólnoustrojowej toksyczności kadmu (Cd) po narażeniu zawodowym. Objawy ogólnoustrojowe są związane z długotrwałym narażeniem i kumulacją kadmu w organizmie (głównie w wątrobie i nerkach). Biologiczne takie markery, jak Cd-U (wydalanie kadmu w moczu), umożliwiają ocenę wielkości kumulacji i integrację wszystkich źródeł narażenia na kadm, w tym skażonej żywności i palenia tytoniu. Zastosowanie takich biomarkerów narażenia w większości badań epidemiologicznych, prowadzonych w środowisku zawodowym, pozwoliło uzyskać i udokumentować wiarygodne zależności dawka-skutek, a biologiczna wartość graniczna powinna chronić pracowników przed ogólnoustrojową toksycznością kadmu.

W przypadku pracowników narażonych na kadm, stopień kumulacji tego pierwiastka w nerkach odpowiadający Cd-U (stężeniu kadmu w moczu), wynoszący $5 \mu\text{g}/\text{g}$ kreatyniny (DSB), jest wartością LOAEL

ze względu na występowanie proteinurii (wydalanie białek niskocząsteczkowych). Wśród higienistów panuje zgoda, co do znaczenia tego progu dla zdrowia ze względu na częste obserwacje nieodwracalnych zmian w kanalikach powyżej tej wartości i ze względu na jej związek z dalszymi zmianami w tym narządzie. Ponadto związek między skutkami widocznymi w nerkach i kościach indukowanymi przez kadm wzmacnia znaczenie ich dla zdrowia.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w: Europie (*Buchet i in. 1990; Hotz i in. 1999; Järup i in. 2000*), Stanach Zjednoczonych (*Noonan i in. 2002*) i Azji (*Jin i in. 2002*) wydaje się, że w populacji generalnej można wykryć działanie kadmu na nerki na poziomie poniżej $5 \mu\text{gCd}/\text{g}$ kreatyniny, a nawet na poziomie bliskim $2 \mu\text{gCd}/\text{g}$ kreatyniny. W badaniach tych wykryto związki między stężeniem kadmu w moczu, a markerami efektu kanalikowego (w tym zwiększone wydalanie wapnia z moczem i jego możliwy związek z efektami obserwowanymi w układzie kostnym). Badania obejmujące największe kohorty przeprowadzono w Belgii (badanie Cadmibel) w populacji wyłącznie narażonej środowisko ($n = 1\,700$, średnia geometryczna zawartość Cd w moczu $0,84 \mu\text{g}/24 \text{ h}$), (*Buchet i in. 1990*) oraz w Szwecji (badanie OSCAR) u osób narażonych zarówno środowiskowo, jak i zawodowo ($n = 1021$; zawartość Cd w moczu zawierała się w przedziale $0,18 \div 1,8 \mu\text{g}/\text{g}$ kreatyniny), (*Järup i in. 2000*). Oba badania miały charakter populacyjny i nie można wykluczyć, że niektóre z obserwowanych skutków (w tym uszkodzenie nerek typu kanalikowego) są wynikiem wcześniejszego znacznie większego narażenia (szczególnie u osób poddanych narażeniu zawodowemu włączonych do badania OSCAR), które mogły przyczynić się do przesunięcia zależności dawka-skutek w stronę mniejszych poziomów, przy których obserwowano powyższe skutki. W badaniu Cadmibel stwierdzono, że po uwzględnieniu: wieku, płci, paleniu tytoniu, stosowaniu leków i współistniejących chorób układu moczowego, w populacji generalnej poziom kadmu w moczu, przy którym wystąpiło działanie na kanaliki nerkowe (głównie zwiększone wydalanie wapnia z moczem) obserwowano przy poziomie w przybliżeniu równoważnym $2 \mu\text{gCd}/\text{g}$ kreatyniny. Powyższy związek pomiędzy uszkodzeniem nerek, a narażeniem na kadm został dodatkowo potwierdzony w badaniu kontrolnym w podgrupie osób o udokumentowanym największym narażeniu stwierdzonym w badaniu Cadmibel (*Hotz i in. 1999*). W badaniu OSCAR stwierdzono wydzielanie białka alfa 1-mikroglobuliny o masie

27 kD związane z poziomami kadmu w zakresie $0,18 \div 1,8 \mu\text{g/g}$ kreatyniny. Częstość występowania tego zjawiska wzrastała wraz ze wzrostem stężenia kadmu w moczu. Należy jednak podkreślić, że dokładne znaczenie zmian obserwowanych w nerkach, gdy poziom kadmu w moczu był poniżej $5 \mu\text{g/g}$ kreatyniny, jest w dalszym ciągu dyskusyjne. Wielu autorów uważa, że zmiany te stanowią najwcześniejszą formę dysfunkcji komórek cewek nerkowych i należy je uważać za działanie niepożądane, co pozwala na wykrywanie i zapobieganie skutkom narażenia na najwcześniejszym etapie (Järup i in 1993).

Z powyższych danych wynika, że wpływ kadmu na nerki można wykryć w populacji generalnej Europy (głównie narażonej drogą pokarmową) już nawet poniżej $2 \mu\text{gCd/g}$ kreatyniny, mimo że powyższa wartość jednak ciągle wzbudza wątpliwości, co do znaczenia tych wczesnych zmian dla późniejszego zdrowia ludzi. Uważa się, że mniejsza wartość LOAEL w populacji ogólnej w porównaniu z tą zidentyfikowaną u pracowników odzwierciedla między innymi interakcję narażenia na kadm z wcześniej występującymi, współistniejącymi lub kolejnymi chorobami nerek (głównie powikłania nerkowe wynikające z cukrzycy), które są mniej powszechne u zdrowych osób podlegających narażeniu w środowisku zawodowym. Ponieważ pracownicy narażeni na kadm mogą chorować w trakcie lub, najczęściej, po zakończeniu kariery zawodowej i biorąc pod uwagę długi okres półtrwania kadmu u ludzi i jego kumulację wraz z wiekiem, należałoby zapewnić wystarczający stopień ochrony w tym zakresie.

Według SCOEL (2017) dla uzyskania akceptowalnego poziomu DSB dla Cd i jego związków nieorganicznych wydaje się kluczowe uwzględnienie:

- danych na temat zdrowotnych skutków Cd i jej związków,
- mechanizmów toksyczności ogólnoustrojowej Cd,
- zależności dawka-skutek i dawka-odpowiedź, charakteryzujące zagrożenie dla zdrowia wywołane Cd, które są udokumentowane w wielu badaniach na ludziach,
- średnia wartość Cd-U u osób w Europie bez narażenia zawodowego na Cd lub żyjących na obszarach bez znaczącego zanieczyszczenia środowiska Cd wynosi zazwyczaj poniżej $1 \mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny,
- krytyczny skutek układowy wybrany do określenia punktu wyjścia w badaniach epidemiologicznych [wydalanie z moczem białek niskocząsteczkowych odzwierciedla-

jących dysfunkcję nerek] jest stosunkowo wczesnym objawem przed wystąpieniem jawnych klinicznych objawów choroby nerek,

- zidentyfikowanym na podstawie badań u ludzi w środowisku zawodowym LOAEL ($5 \mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny) dla skutków w nerkach,
- zidentyfikowanym na podstawie badań u ludzi w populacji generalnej LOAEL ($2 \mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny) dla skutków w nerkach, które może być istotny dla ochrony pracowników po zakończeniu kariery zawodowej,
- inne zidentyfikowane poziomy dla działania ogólnoustrojowego: $3 \mu\text{gCd/g}$ kreatyniny jako wartość LOAEL dla skutków ze strony układu oddechowego u pracowników, czy $3 \mu\text{g/g}$ kreatyniny jako wartość LOAEL dla skutków działania na układ kostny w populacji generalnej,
- Cd i jego związki są uważane za substancje rakotwórcze grupy C (SCOEL) i wydaje się wskazane ograniczenie narażenia pracowników do minimum.

Z wyników badań środowiskowych i zawodowych wynika, że wartość LOAEL dla różnych skutków działania kadmu wynosi od 2 do $5 \mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny. Ponieważ wartość $2 \mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny jest wartością graniczną dla populacji generalnej, poniżej której nie obserwowano skutków związanych z uszkodzeniem nerek, proponujemy przyjąć tę wartość za wartość NOAEL dla narażenia zawodowego. Należy podkreślić, że średnia wartość kadmu w moczu u osób bez narażenia zawodowego lub żyjących na obszarach bez znaczącego zanieczyszczenia środowiska Cd w Europie wynosi zazwyczaj poniżej $1 \mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny.

Z powyższych względów zaproponowano przyjąć jako wartość DSB w moczu stężenie $2 \mu\text{g Cd/g}$ kreatyniny.

Stężenie kadmu we krwi stanowi marker aktualnego narażenia. Sądzone, że istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń czynności nerek, gdy stężenia kadmu we krwi są utrzymywane poniżej $10 \mu\text{g/l}$. 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 stwierdzono także zwiększone wydalanie: β2M, RBP i NAG, gdy stężenia kadmu we krwi były mniejsze niż 10 µg/l (Chia i in. 1989; Mason i in. 1988).

Dotychczasowe wartości DSB we krwi i w moczu wynosiły odpowiednio 5 i 5 µg Cd/g kreatyniny. Po dyskusji na 91. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN pozostawiono jako zalecaną przez Komisję wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) stężenie 5 µg Cd/g kreatyniny w moczu lub 5 µg Cd/l krwi. Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych zaproponował wartość DSB na poziomie odpowiednio: 2 µg Cd/g kreatyniny oraz 2 µg Cd/l krwi. Do propozycji wartości kadmu w materiale biologicznym należy przypisać uwagę, że palenie tytoniu powoduje 2-3-krotne zwiększenie stężeń kadmu w moczu osób nienarażo-

nych zawodowo na kadm w stosunku do osób niepalących tytoniu, co należy również uwzględnić przy interpretacji wyników oznaczeń kadmu w moczu. Monitoring biologiczny jest najlepszym wskaźnikiem narażenia na kadm, ale należy pamiętać, że objawy ogólnoustrojowe są związane z długotrwałym narażeniem i kumulacją kadmu w organizmie (głównie w wątrobie i nerkach). Biologiczny marker narażenia, jakim jest wydalanie kadmu w moczu, umożliwia ocenę wielkości kumulacji związku w organizmie oraz uwzględnienie wszystkich źródeł narażenia na Cd, w tym skażonej żywności i palenia tytoniu. Konieczne jest więc opracowanie strategii pomiarów Cd i interpretacji otrzymanych wyników, w przypadku gdy będą dwie wiążące wartości dla kadmu, tj. wiążące dopuszczalne stężenie dla powietrza środowiska pracy oraz dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (mocz). Komisja UE będzie pracowała nad opracowaniem odpowiedniego poradnika umożliwiającego interpretację otrzymanych wyników.

Utrzymanie zaproponowanych wielkości stężenia kadmu w powietrzu (NDS) oraz wartości DSB w moczu i krwi powinno zabezpieczyć pracowników narażonych na kadm i jego związki przed ryzykiem osiągnięcia krytycznego stężenia Cd w korze nerek i ryzykiem wystąpienia raka płuca.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2018). Threshold limit values for chemical substances and physical agents. Biological Exposure Indices.

Ades A.E., Kazantzis G. (1988). Lung cancer in a nonferrous 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.

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.

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 transferrin as early markers of cadmium nephrotoxicity. Br. J. Ind. Med. 47, 559–565.

Bolt, H., Huici-Montagud, A. (2008). Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the

- derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch. Toxicol.* 82, 61–64.
- Bomhard A.D., Vogel O., Loser E. (1987) 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.
- Brzóška M.M., J. Moniuszko-Jakoniuk (2005a). Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 202, 68, 83.
- Brzóška M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. (2005b). Effect of low level lifetime exposure to cadmium on calcitropic hormones in aged female rats. *Arch. Toxicol* 79, 636–646.
- Buchet J.P., Roels H., Lauwerys R. Pycke J.M. (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., Bruaux P., Claeys F., Ducoffre G., De Plaen P., Staessen M.D., Amery A., Lijnen P., Thijs L., Rondia D., Sartor F., Saint-Remy A., Nick L. (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 Itaitai 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 [³⁵S] 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 (2017). Łódź, IMP.
- 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., Haufroid V., Bernard A. (2011). The threshold level of urinary cadmium associated with an increased urinary excretion of retinol binding protein and β_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., Baldasseroni A., Ghezzi I., Goggi E., Fornari S., Alessio L. (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 AG, Fayers PM, Taylor AJ, Venables KM, Darbyshire J, Pickering CA, Chettle DR, Franklin D, Guthrie CJ, Scott MC, Holdend H, Wrighte AL, Gompertze D (1988). Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* (Mar 26), 663–667.
- 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., Kjellström T., Hogstedt C., Andersson K., Spång G. (1985). Cancer mortality of cadmium workers. *Br. J. Ind. Med.* 42, 651–655.
- Elinder C.G. (1985). Normal values for cadmium in human tissues, blood and urine in different countries. [W:] *Cadmium and health.* Press, Boca Raton.
- 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.
- Falck F.Y., Lawrence J., Smith R.G. i in. (1983). Occupational cadmium exposure and renal status. *Am. J. Ind. Med.* 4, 541–549.
- Feki-Tounsi M., Hamza-Chaffai A. (2014). Cadmium as a possible cause of bladder cancer: a review of accumulated evidence. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* Sep. 21(18), 10561–73.
- 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 (1950). Injuries following continued administration of cadmium; preliminary report of a clinical and experimental study. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* Apr. 1(4),458–66.
- 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. (1986a). [W:] Cadmium and health, a toxicological and epidemiological appraisal. Vol II. Effects and response, Cleveland, RC Press.
- Friberg L., Kjellstrom T., Nordberg G.F. (1986b). Cadmium. [W:] Handbook of the toxicology of metals. T.II. Specific metals. Elsevier, Amsterdam - NY-Oxford, 131.
- GIS (2017). Główny Inspektorat Sanitarny. Zestawienie zbiorcze danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2016-2017 (dane niepublikowane) [publication in Polish].
- Glaser U., Hochrainer, D., Otto, F.J., Oldiges, H. (1990). Carcinogenicity and toxicity of Four Cadmium Compounds inhaled by Rats. Toxicol Environ Chem 27, 153-162.
- Grose E.C., Richards J.H., Jaskot R.H., Ménache M.G., Graham J.A., Dauterman W.C. (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. (1989). 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.
- Hotz, P., Buchet, J.P., Bernard, A., Lison, D., Lauwerys, R. (1999). Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. Lancet 354, 1508–1513.
- 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., Hałatek 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, Suplement 5, 83.
- Jakubowski M., Trzcinka-Ochocka M., Hałatek 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.
- Jakubowski M. (2012). Kadm i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Cd. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy, nr 2(72), s. 111–146.
- Järup L., Rogenfelt. 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.
- Järup L., Hellström L., Alfvén T., Carlsson M.D., Grubb A., Persson B., Pettersson C., Spång G., Schütz A., Elinder C.G. (2000). Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. Occup. Environ. Med. 57(10), 668–72.
- 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.
- Jin, T., Nordberg, M., Frech, W., Dumont, X., Bernard, A., Ye, T.T., Kong, Q., Wang, Z., Li, P., Lundstrom, N.G., Li, Y., Nordberg, G.F. (2002). Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad). Biometals 15, 397–410.
- 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 β_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.
- 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., Cockrell B.Y. (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 RR, Buchet JP, Roels HA, Brouwers J, Stanescu D. (1974). Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. *Arch. Environ. Health* 28, 145–148.
- Lauwerys R, Roels H, Regniers M, Buchet JP, Bernard A, Goret A. (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.
- Mania M., Szynal t., Rebeniak M. i in. (2018). Exposure assessment to lead, cadmium, zinc and copper released from ceramic and glass wares intended to come into contact with food. *Rocz Panstw Zakl Hig* 69(4), 405–411.
- Mason H.J., Davison A.G., Wright A.L., Guthrie C.J., Fayers P.M., Venables K.M., Smith N.J., Chettle D.R., Franklin D.M., Scott M.C., Holden H., Gompertz D., Newman-Taylor A.J. (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.
- 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.
- Noonan, C.W., Sarasua, S.M., Campagna, D., Kathman, S.J., Lybarger, J.A., Mueller, P. W. (2002). Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ Health Perspect* 110, 151–155.
- 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.
- Projekt dyrektywy zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy (COM 2018/171)[project of the European directive].
- Rahola T., Aaran R.K., Miettinen J.K. (1973). Retention and elimination of Cd¹¹⁵ 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., Overstynnes 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.

- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (ze zm.) [Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006]. Dz. Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. (L 353).
- Sato K., Iwamasa T., Tsuru T. i in. (1978). An ultrastructural study of chronic cadmium chloride induced neuropathy. *Acta Neuropathol* 41, 185–190.
- SCOEL/OPIN/336 (2017). Cadmium and its inorganic compounds.
- 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). Cytogenic studies in 12 patients with itaiitai 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. (1991a). Effects of exposure to cadmium on calcium metabolism. A population study. *Brit. J. Ind. Med.* 48, 710–714.
- Staessen J., Amery A., Bernard A. (1991b). 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 doseresponse 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., König H., Hochrainer D., Oberdörster G. (1983) Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. *J. Natl. Cancer. Inst.* 70, 367–373.
- Tang X.M., Chen X.Q., Zang J.X., Qin W.Q. (1990). Cytogenetic 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., Hałatek T., Rażniewska G. (2002). Reversibility of microproteinuria in nickelcadmium 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 Profesionalnych 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 M., Shiroishi K., Nishino H., Shinmura T., Murase H., Shoji T., Naruse Y., Kagamimori S. (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 (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.

WHO (2007). Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution. Copenhagen.

Adres do korespondencji/Contact details:

prof. dr hab. Andrzej Sapota
e-mail: andrzej.sapota@umed.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA KADM

dr hab. n. med. Marta Wiszniewska
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, morfologia krwi, 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, spirometria, morfologia krwi, badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny w surowicy (dodatkowo patrz uwagi).

Częstotliwość badań okresowych: co 12 – 24 miesiące (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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

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

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

Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi podczas pracy w narażeniu na kadm i jego związki nieorganiczne są układ oddechowy i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na kadm i jego związki nieorganiczne są:

- przewlekła obturacyjna choroba płuc w znacznym stopniu zaawansowania,
- śródmiąższowe choroby płuc przebiegające ze zwłóknieniem płuc w znacznym stopniu zaawansowania,
- choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek,
- znaczna 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 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 beta₂ mikroglobuliny – β₂M 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 zależności od wskazań 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 (Carc. 1B).

Wskazane informowanie pracowników, iż u osób palących tytoń następuje istotny wzrost poziomów kadmu we krwi i w moczu.

