

Arh. hig. rada, 27 (1976) 31.

KADMIJ U ČOVJEKOVU OKOLIŠU

D. KELLÖ

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, JAZU, Zagreb
(Prilježeno 9. XII 1975)*

U posljednje se vrijeme onečišćenju okoliša kadmijem pridaje sve veća pažnja, posebice od kada je ustanovljeno da u razvoju bolesti »itai-itai« ključnu ulogu ima onečišćenje hrane i vode tim toksičnim metalom. Spoznaja opasnosti od prekomjerne akumulacije kadmija u ljudskom organizmu potakla je nagli razvoj ekoloških, eksperimentalnih, kliničkih i epidemioloških istraživanja vezanih uz taj teški metal. Na temelju znanstvenih činjenica stvoren je pod okriljem Svjetske zdravstvene organizacije međunarodni program borbe protiv daljeg nekontroliranog porasta onečišćenja životnog okoliša kadmijem i dalekosežnih posljedica njegovih toksičnih učinaka po ljudsko zdravlje u cjelini. Ovim prikazom dat je pregled najnovijih spoznaja o onečišćenju životnog okoliša kadmijem, rezultatima eksperimentalnih, kliničkih i epidemioloških istraživanja, te rješenja i mjera preporučenih od Svjetske zdravstvene organizacije, s posebnim osvrtom na stanje u Jugoslaviji.

Toksični teški metali, u koje spadaju olovo, kadmij i živa (1) zbog nekih svojih svojstava, kao npr.: akumulacije u biološkim sustavima (2, 3), visoke toksičnosti (4), tendencije stalnog porasta njihove koncentracije u životnom okolišu (5) te nemogućnosti njihove detoksifikacije prirodnim procesima (6), postali su jedan od važnih problema današnjice (7). Kako njihova proizvodnja, prerada i primjena svakodnevno raste (slika 1), raste i njihova koncentracija u svim medijima biosfere — zraku, vodi i tlu.

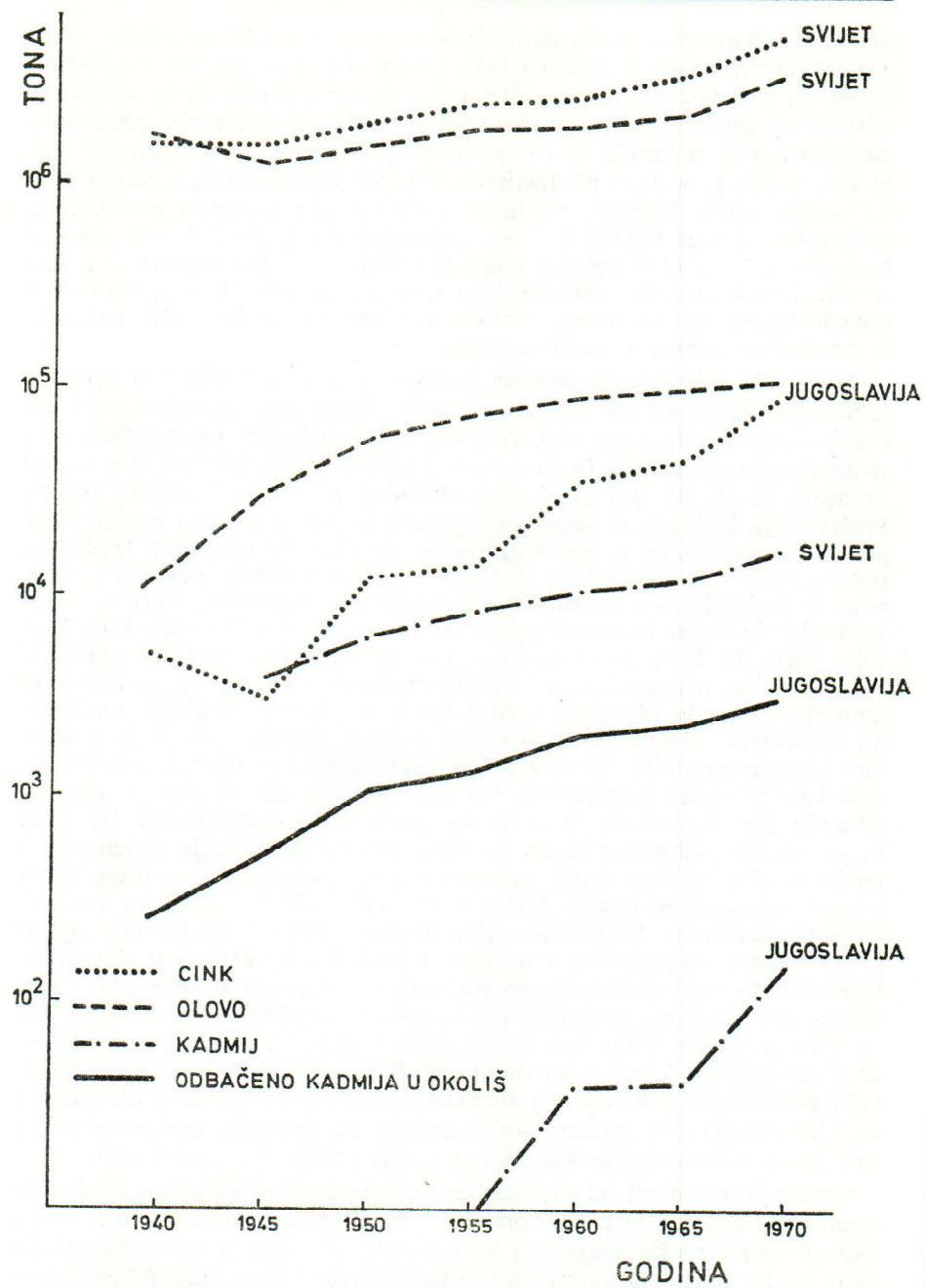
Iako je koncentracija kadmija u Zemljinoj kori relativno vrlo niska ($1,8 \cdot 10^{-5}\%$) tako da se nalazi na 67. mjestu od 92 najčešća elementa litosfere, u čovjekovu je organizmu na 21. mjestu od 46 elemenata, a u

bubrezima čak na 9. mjestu (8). Jedan od razloga za takvo koncentriranje kadmija u ljudskom organizmu jest njegov visoki afinitet prema biološkim ligandima (9). Međutim, jamačno vrlo važnu ulogu ima i sve veća eksploatacija, odnosno prevođenje inače čovjeku nedostupnog kadmija iz litosfere u biosferu. Proizvodnja kadmija u svijetu premašuje danas 20 tisuća tona godišnje (10) (slika 1). Kadmij se u prirodi vrlo rijetko nalazi kao samostalna ruda grinokit (CdS_2), nego se najčešće pojavljuje kao primjesa u sulfidnim rudama olova i cinka (galenitu i sfaleritu). Zbog toga se kadmij najčešće dobiva kao nusprodukt u proizvodnji olova i cinka. Njegova je primjena raznovrsna, no najviše se upotrebljava u dobivanju novih legura, proizvodnji »suhih akumulatora«, galvanizaciji i industriji boja (11). To je prouzrokovalo povišenje njegove koncentracije u raznim medijima biosfere, tako da ga u zraku prosječno ima oko $0,01 \mu g/m^3$, u tlu 1 ppm, vodi 1 ppb i u hrani do 0,05 ppm (12). U takvim uvjetima, prosječno eksponirani čovjek sadrži u organizmu oko 30 mg kadmija. Međutim, u onim područjima svijeta gdje je teška industrija koncentrirana na vrlo malom prostoru, posebice oko topionica cinka, olova i bakra, njegove koncentracije višestruko premašuju navedene vrijednosti. Tako zrak sadrži $0,30 \mu g/m^3$, tlo 50 ppm, voda 20 ppm i hrana 400 ppm, što se odrazilo i na porast količine kadmija u organizmu ljudi iz tih područja gdje doseže 90 mg u odraslom čovjeku (13). Tom se problemu najvjerojatnije i ne bi posvetila tolika pažnja da se u jednom od najonečišćenijih područja svijeta tim metalom (Japan, pokrajina Toyama) nije pojavila teška bolest nazvana »itai-itai«, koja je do sada odnijela više od 200 života (14). Tako je bolest »itai-itai« (na japanskom naziv za agoniju) jedna od prvih bolesti za koju je dokazano da nastaje kao posljedica industrijskog onečišćenja okoliša (15). Opsežna istraživanja koja su uslijedila kako na stanovništvu pogođenih područja tako i na radnicima eksponiranim tom metalu tokom radnog procesa, pokazala su da dugotrajna izloženost i malim količinama dovodi do ireverzibilnih promjena na bubrezima, uz poremećaje u metabolizmu kalcija s posljedičnim promjenama na kostima i oštećenjima hematopoetskog sistema (13, 16-19). Posebno teške oblike bolesti »itai-itai«, koji su završavali smrću karakterizirale su opsežne i teške osteomalatične promjene na skeletu. Iako se još ne poznaje točan mehanizam patogeneze tih promjena na kostima, smatra se da uz neke predisponirajuće faktore, kao što su nizak sadržaj kalcija, vitamina D i proteina u hrani, te višestruki porođaji, kadmij primarno oštećuje bubrege (20-22). Koncentrirajući se u bubrezima, oštećuje nekoliko funkcija (23, 24). Ustanovljeno je da inhibirajući aktivnost leucin aminopeptidaze uslijed kompeticije s cinkom (23, 24) oštećuje mehanizam tubularne reapsorpcije bubrega. To dovodi do proteinurije, glukozurije i fosfaturije. S druge strane, on inhibira 25-hidroksikalciferol-1-hidroksilazu i na taj način bitno smanjuje ili potpuno prekida konverziju 25-OH kolekalciferola u 1,25-OH kolekalciferol (21), spoj za koji se vjeruje da je aktivni oblik vitamina D (25). Vjeruje se da na taj

način, uz spomenute predisponirajuće faktore, nastaju navedene osteomalatične promjene u kostima (26). Ustanovljeno je također da kadmij uzrokuje i hipokromnu anemiju (19), najvjerojatnije zbog inhibicije apsorpcije željeza iz probavnog trakta (27-29). Istraživanja provedena na životinjama pokazala su da taj metal još uzrokuje i zaostajanje rasta (24, 30-32), promjene na testisima (33, 34), hipertenziju i razvoj malformacija (113). Najviše, međutim zabrinjavaju rezultati istraživanja *Schroedera* i sur. (36-40) koji su ustanovili da kadmij u vrlo niskim koncentracijama (5-10 ppm u vodi) uzrokuje značajno skraćanje života miševa i štakora, kao i gubitak loze u trećoj generaciji, a da istodobno koncentracija tog toksičnog metala u njihovim tkivima nije premašila prosječno nađene u tkivima ljudi.

O stupnju onečišćenja okoliša kadmijem u Jugoslaviji i o potencijalnim posljedicama za ljudsko zdravlje danas ima općenito malo podataka. Jugoslavija, međutim, pripada u red najvećih proizvođača obojenih metala na svijetu (u proizvodnji olova, bakra, cinka i žive nalazi se među prvih 10), pri čijoj se proizvodnji oslobađa i kadmij (sl. 1). Proizvodnja kadmija u Jugoslaviji počela je relativno vrlo kasno, 1956. god. (41), tako da ga se godišnje proizvede oko 150 tona (42). Međutim, prema podacima o sadržaju kadmija u našim rudama galenitu i sfaleritu, te godišnjoj proizvodnji olova i cinka u Jugoslaviji (11), u našoj je zemlji do danas iskopano i dospjelo u okoliš oko 50 tisuća tona kadmija (slika 1). Iako je to moralo svakako rezultirati visokim onečišćenjem okoliša, o tome ima vrlo malo podataka (43). Noviji podaci ipak upućuju na to da bi hrana u Jugoslaviji mogla biti značajno onečišćena kadmijem (43-45). Posebno visok sadržaj kadmija nađen je u mesnim konzervama (46). Smatra se da jugoslavenska umjetna gnojiva sadrže i do 10 ppm kadmija (47), što je ocijenjeno kao opasno po ljudsko zdravlje, jer je poznato da se iz tla koncentrira u žitaricama (8). Iako bi se moglo pretpostaviti da je tako visoka ekspozicija uvjetovala i povišenu akumulaciju kadmija u organizmu Jugoslavena, o tome nema gotovo nikakvih podataka. *Ljekar* i sur. (48) nalaze u krvi profesionalno neeksponiranih ljudi nešto višu koncentraciju kadmija (20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$), no kako njegova koncentracija u krvi nije prikladan indikator izloženosti, to nije vjerodostojan podatak o ukupnom opterećenju organizma tim metalom. Konačno, pri opsežnim istraživanjima u dolini Meže, gdje se nalaze veliki rudnici i topionice olova i cinka, ustanovljeno je da ljudi osjećaju »boli u kostima« (49, 50), što *Friberg* i sur. (12) pripisuju posljedicama kroničnog otrovanja kadmijem. Ta je pretpostavka to vjerojatnija što podaci preliminarnih istraživanja upozoravaju da prosječna koncentracija kadmija u zraku prelazi 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (51).

Spoznaja opasnosti od prekomjerne akumulacije kadmija u ljudskom organizmu potakla je razvoj opsežnih istraživanja metabolizma tog toksičnog metala na životinjama i na ljudima (12). Iako je ustanovljeno da se u nekim uvjetima kadmij može apsorbirati i kroz kožu (52-54), glavni putovi ulaska u organizam jesu respiratorni i gastrointestinalni



Sl. 1. Proizvodnja olova, kadmija i cinka u svijetu i Jugoslaviji

trakt (12). Istraživanja na životinjama i ljudima pokazala su da su pluća vrlo slaba zapreka za kadmij, pri čemu, kao i u većine drugih toksičnih teških metala oblik i veličina čestica imaju vrlo važnu ulogu (55). Zbog toga se apsorpcija kreće u rasponu između 20 i 40% od ukupno inhaliranih čestica kadmija (19, 56-59), dok se kadmijske pare apsorbiraju i više od 60% (60). S druge strane, sluznica probavnog trakta prilično je čvrsta zapreka za ulaz tog metala u organizam (2, 3). Brojna istraživanja na raznim životinjskim vrstama i izvedena različitim tehnikama pokazuju da je apsorpcija tog teškog metala iz probavnog trakta vrlo niska i da ne premašuje nekoliko postotaka od oralno unesenog kadmija (59-63). Ustanovljeno je, međutim, da se u nekim slučajevima može i povisiti njegova apsorpcija iz probavnog trakta. Tako su pokusi na štakorima pokazali da životinje u neonatalnom periodu života apsorbiraju čak oko sto puta više kadmija od odraslih (64), pri čemu, izgleda, specifična ishrana mlijekom ima vrlo važnu ulogu (65). Ustanovljeno je, naime, da životinje hranjene samo mlijekom apsorbiraju, neovisno o starosti, značajno više kadmija iz probavnog trakta (66). Na veličinu apsorpcije mogu utjecati i neki drugi prehrambeni faktori. Brojni radovi upozoravaju da i hrana s niskim sadržajem kalcija (26, 67, 68), željeza (28, 65), proteina (69), te vitamina D (21, 70) može povisiti apsorpciju kadmija iz probavnog trakta. Novija istraživanja pokazuju da na apsorpciju mogu utjecati i spolni faktori, odnosno da prisutnost muških spolnih hormona u organizmu snižuje njegovu apsorpciju (68). Usprkos tome što je apsorpcija kadmija iz probavnog trakta u pravilu vrlo niska, gastrointestinalni put ima najveći udio u ukupnom opterećenju organizma tim toksičnim metalom u prosječno eksponiranih ljudi (3, 7).

Kada kadmij jednom uđe u organizam i kada se nađe u optoku, njegova sudbina ne ovisi bitno o putu kojim je unesen (59, 71). Tokom prvih nekoliko sati nalazi se u cirkulaciji najvećim dijelom u plazmi (72, 73) iz koje se vrlo brzo gubi i već nakon 24 sata većina kadmija je u krvnim stanicama. U tom početnom razdoblju pretežno je vezan za ligande malene molekularne težine, da bi kasnije bio nađen uglavnom na većim molekulama (74). Metalotioneini, proteini malene molekularne težine (do 10.000) na kojima se nalazi vezan kadmij u mnogim tkivima (75-78), imaju, čini se, vrlo važnu ulogu u prijenosu tog metala po organizmu (76, 79, 80) i raspodjeli po pojedinim organima. Međutim, još nije razjašnjeno da li se taj cirkulirajući kadmij veže na već postojeće proteine malene molekularne težine u krvi ili se nastali metalotioneini u raznim tkivima zajedno s kadmijem s vremenom otpuštaju u optok (81). Opsežna istraživanja pokazuju da se najveći dio, odnosno oko 60% od njegove ukupne količine u organizmu nalazi u jetri i bubrežima (61, 63, 82-84). U početnom razdoblju jetra ga sadrži znatno više nego bubrezi, no s vremenom pada koncentracija u jetri i raste u bubrežima, posebice u korteksu. Kako je ustanovljeno da je najveći dio tog metala vezan i u jetri i u bubrežima na me-

talotioneinima (79, 81), pretpostavlja se da ti proteini imaju važnu ulogu u preraspodjeli kadmija između ta dva organa. *Friberg* i sur. (12) smatraju da do njegova koncentriranja u bubrezima dolazi na taj način što se s vremenom metalotioneini oslobađaju iz jetre i drugih tkiva i putem cirkulacije prelazu u glomerularni filtrat i reapsorbiraju u tubulima. To donekle tumači zašto se distribucija kadmija u ljudi razlikuje od one nađene u životinja. Ustanovljeno je, naime, da se od njegove ukupne količine u tijelu obduciranih ljudi oko 30% nalazi u bubrezima i oko 15% u jetri (85-88). Pretpostavlja se da je glavni razlog višoj akumulaciji kadmija u bubrezima ljudi u odnosu na životinje njihov znatno dulji život. Od ostalih tkiva nešto više kadmija nađeno je u gušterači, sluznici probavnog trakta i plućima (52).

Ekskrecija kadmija iz organizma vrlo je niska i zbog toga taj toksični teški metal spada u visokoakumulativne metale (3, 7). U zdravih organizama u kojih je potpuno sačuvana bubrezna funkcija glavni put ekskrecije kadmija jest gastrointestinalni trakt (89, 90). *Cikrt* i *Tichy* (90) ustanovili su da se kadmij većim dijelom izlučuje u probavni trakt bilijarnim putem vezan na protecinima male i velike molekularne težine, a manjim dijelom i kroz crijevnu sluznicu. Sve dok ne zataji tubularni aparat, ekskrecija kadmija urinom vrlo je niska i ne premašuje 0,02% od ukupnog tjelesnog opterećenja (91, 92). Iako su *Vostal* i *Heller* (93) ustanovili da se kadmij može izlučiti iz bubrega aktivnim tubularnim transportom, *Foulkes* (91) smatra da je to ipak zanemarujuća frakcija i da se glavnina izlučuje iz organizma glomerularnom filtracijom. Ostali putovi ekskrecije, kao mlijeko, slina ili dlaka imaju vrlo malo značenje u izlučivanju kadmija (12). Placenta je vrlo dobra zapreka za kadmij, tako da se u uvjetima prosječne ekspozicije tom metalu u čitavom novorođenčetu može naći svega 1 μg tog metala (94). Kako je ekskrecija kadmija vrlo niska, brojna proučavanja sugeriraju da se on akumulira u ljudskom organizmu tokom života proporcionalno s dobi i da dostiže vrhunac u pedesetim godinama starosti (12, 85, 86). Tako je ustanovljeno da prosječno ekspozirani odrasli čovjek sadrži u čitavom tijelu oko 30 mg kadmija od čega se u bubrezima nalazi oko 10 mg a u jetri oko 5 mg (47, 86). To znači da je njegova prosječna koncentracija u bubregu oko 35 ppm, odnosno u korteksu oko 50 ppm. Kada, međutim, količina akumuliranog kadmija u čitavom tijelu poraste na 120 mg, odnosno njegova koncentracija u korteksu prijeđe 200 ppm, dolazi do specifičnih oštećenja bubrega, što uzrokuje i drugačiji metabolizam tog metala (16, 17, 18, 95, 96). Oštećenje bubrega očituje se primarno zatajivanjem tubularne reapsorpcije s posljedičnom proteinurijom, glukozurijom i fosfaturijom. Istodobno naglo poraste količina kadmija u urinu, najvjerojatnije zbog nemogućnosti reapsorpcije proteina na kojima je vezan u glomerularnom filtratu (97, 98). Zbog toga pada i njegova koncentracija u bubrezima tako da oni sadrže svega 10%, a jetra čak 50% od ukupne količine kadmija u organizmu. Zato se smatra da koncen-

tracija u urinu odnosno u krvi nije dovoljno dobar pokazatelj ekspozicije tom toksičnom metalu (18). Ustanovljeno je da niska koncentracija kadmija u urinu ne mora označavati i nisku ekspoziciju, jer je uz ušćuvanu bubrežnu funkciju i njegova ekskrecija neznatna. Jednako tako, nađeni niski sadržaj kadmija u krvi ne mora biti dokaz da njegova koncentracija u bubrežnom korteksu nije premašila 200 ppm, jer se pri oštećenju tubularne funkcije povisi ekskrecija tog metala i ubrza njegovo nestajanje iz optoka. Zbog toga je u ocjeni ekspozicije potrebno uz koncentracije kadmija u krvi i urinu imati i potpun uvid u stanje bubrežnih funkcija, posebno u pogledu proteinurije tubularnog tipa (naročito β_2 -mikroglobulinurije), glukozurije i aminoacidurije (12).

Iako su biološke zapreke za kadmij prilično jake (pogotovo na razini probavnog trakta), posebna opasnost leži u činjenici da se od ukupno apsorbirane količine tokom života izluči tek neznatan dio. Tako *Friberg* i sur. (12) na temelju brojnih radova zaključuju da je biološko poluvrijeme kadmija u ljudskom organizmu veoma dugo i iznosi čak oko 20 godina. Kada su uočene fatalne posljedice povišene akumulacije kadmija u ljudi iz visokokontaminiranih područja Japana, osjetila se potreba za ocjenom situacije i u drugim predjelima svijeta. Razna istraživanja upozoravaju da su prosječne koncentracije kadmija u pojedinim medijima biosfere gotovo dosegle one koje su preporučene kao maksimalno dopuštene (tablica 1). S druge strane, vidimo da najviše nađene koncentracije u nekim slučajevima premašuju maksimalno dopuštene i nekoliko tisuća puta. Istodobno se pokušalo na temelju dobivenih rezultata izračunati koliko prosječno ekspanirani čovjek unosi dnevno kadmija u organizam hranom, vodom i zrakom. Tako *Schroeder* i sur. (47) zaključuju da čovjek prosječno unosi dnevno u organizam između 200 i 500 μg kadmija. *Murthy* i sur. (99) nalaze niže vrijednosti i prema njima prosječni unos iznosi oko 90 μg tog metala. *Friberg* i sur. (12) drže na temelju svojeg dugogodišnjeg iskustva da su navedeni podaci previsoki i da prosječni dnevni unos ne premašuje u nekontaminiranim područjima 70 μg . Uzmu li se u obzir vrijednosti za dnevno primanje kadmija hranom, vodom, zrakom i pušenjem, kao i njegova potencijalna apsorpcija, izlazi da bi prosječno ekspanirani čovjek mogao u toku 50 godina života akumulirati opasne količine tog metala. Ustanovljeno je, naime, da pri akumulaciji od 120 μg kadmija u organizmu, njegova koncentracija u korteksu bubrega iznosi oko 200 ppm, a to je upravo ona »kritična koncentracija« za koju je dokazano da uzrokuje funkcionalna oštećenja bubrega (12). Polazeći od te kritične koncentracije, *Friberg* i sur. (12) pokušali su izračunati uz primjenu logaritamskog modela akumulacije, uzimajući u obzir postotak apsorpcije i ekskrecije, koje koncentracije tog metala u hrani odnosno u zraku mogu dovesti do patoloških promjena na bubrezima. Da se dostigne ta kritična koncentracija, dovoljno je, prema njihovu proračunu, da čovjek 50 godina, uz

4,5% apsorpcije iz probavnog trakta i 0,005% dnevne ekskrecije, uzima hranu koja sadrži između 0,33 i 0,41 ppm kadmija. Još je zanimljiviji podatak prema kojem je dovoljno da čovjek živi 10 godina u radnoj atmosferi koja sadrži $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kadmija uz plućnu apsorpciju od 25% i 0,02%-tnu dnevnu ekskreciju, pa da bubreg bude oštećen. To je to zanimljivije, što postojeći standardi za radnu atmosferu u svijetu višestruko premašuju te vrijednosti. Tako je maksimalno dopuštena koncentracija kadmija u zraku prema ACIGH-u (104, 105) $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$. U Jugoslaviji su njegove maksimalno dopuštene koncentracije u radnoj atmosferi $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (109).

Tablica 1
Kadmij u biosferi

	Vrijednosti		
	prosječno nađene	preporučene kao maksimalne	maksimalno nađene
Zrak	$0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (12)	$0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (12)	$0,50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (14)
Tlo	1 ppm	1 ppm (12)	50 ppm (101)
Voda	1 ppb (12)	10 ppm (100)	20 ppb (102)
Hrana	$0,05 \text{ ppm}$ (12)	$0,05 \text{ ppm}$ (7)	400 ppm (103)
Cigareta (inhalirano)	$1,8 \mu\text{g}/\text{kom.}$ ($0,2 \mu\text{g}/\text{kom.}$) (60)		
Čovjek	30 mg (12, 86)	?	90 mg (13)

Zbog takve zabrinjavajuće situacije Svjetska zdravstvena organizacija donijela je određene preporuke (7, 110), da se u svim zemljama donesu propisi o maksimalno dopuštenim koncentracijama kadmija u hrani, vodi i zraku. Kako hrana, voda ili zrak ne daju uvijek isti doprinos u ukupnom opterećenju organizma tim metalom, stalo se na stanovište da ne bi bilo svrhovito donijeti iste propise za sve zemlje, to više što brojni podaci pokazuju da onečišćenja kadmijem značajno variraju ne samo od zemlje do zemlje nego čak i od regije do regije (3). Zbog toga se u tim preporukama predlaže da bi svaka zemlja trebala donijeti takve propise koji bi jamčili da ukupna količina kadmija unesena u organizam na bilo koji način neće premašiti tjedno 0,4 do 0,5 mg po osobi (odnosno 0,0067 – 0,0083 mg/kg tjelesne težine tjedno). Pri tome valja, a to se posebno ističe u spomenutom dokumentu (7), voditi računa i o svim onim činiocima koji doprinose bilo povišenju akumulacije, bilo povećanju patoloških efekata kadmija, kao npr. hrana s niskim sadržajem proteina, kalcija i vitamina D.

U Jugoslaviji, na žalost, pitanju zaštite stanovništva od toksičnih učinaka dugotrajne ekspozicije niskim koncentracijama kadmija nije bila posvećena dovoljna pažnja. Kako neki pokazatelji upozoravaju da bi Jugoslavija mogla pripadati u red zemalja sa značajnom kontaminacijom okoliša tim toksičnim metalom, smatramo da bi naša zemlja trebala pristupiti realizaciji mjera što ih preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija (7). Prema tim preporukama trebalo bi prvo točno ustanoviti, na temelju prethodnih analiza hrane, vode i zraka, koliko se dnevno unosi u prosjeku tog metala u organizam. Na temelju dobivenog uvida u to koji od navedenih putova unošenja najviše doprinosi ukupnom opterećenju organizma kadmijem, mogli bi se donijeti prikladni propisi o maksimalno dopuštenim koncentracijama tog metala u hrani, vodi i zraku. Razumije se, samo propisi neće imati nikakvo značenje u zaštiti stanovništva ako se istodobno ne organizira trajna, djelotvorna i kvalitetna kontrola, kakve do sada kad je riječ o onečišćenju čovjekova okoliša na žalost nije svagdje bilo (111, 112).

Literatura

1. *Underwood, E. J.*: Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 3rd Ed., AP New York i London, 1971.
2. *Luckey, T. D.*: Introduction to Heavy Metal Toxicology, Safety and Hormonology; u: *Luckey T. D., Venugopal B., Hutcheson D.*: Heavy Metal Toxicity, Safety and Hormonology; Georg Thieme Pbl., Stuttgart, AP, 1975.
3. *Webb, M.*: Cadmium; u: Chemicals in Food and Environment, Brit. Med. Bull., 31 (1975) 246.
4. *Venugopal, B., Luckey, T. P.*: Toxicology of Non-Radioactive Heavy Metals and Their Salts; u: *Luckey, T. D., Venugopal, B., Hutcheson, D.*: Heavy Metal Toxicity, Safety and Hormonology; Georg Thieme Pbl., Stuttgart, AP, 1975, str. 4.
5. *Louria, D. B., Joselow, M. M., Browder, A. A.*: The Human Toxicity of Certain Trace Elements, Ann. Intern. Med., 76 (1972) 307.
6. *Ulmer, D. D.*: Metals — from Privation to Pollution, Fed. Proc., 32 (1973) 1758.
7. WHO-1972, Evaluation of Certain Food Additives and the Contaminants Mercury, Lead, and Cadmium; Sixteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Techn. Rep. Ser No—505 (1972)
8. *Nillson, R.*: Aspects on the Toxicity of Cadmium and Its Compounds, Ecological Research Committee, Bulletin No. 7; Swedish Natural Science Research Council, Stockholm, Sweden 1970.
9. *Passow, H., Rothstein, A., Clarkson, T. W.*: The General Pharmacology of the Heavy Metals, Pharmacol. Revs., 13 (1961) 185.
10. SGJ — (1956—1974), Statistički godišnjak Jugoslavije, Beograd — (1956—1974).
11. *Fleischer, M., Sarofim, A. F., Fassett, D. W., Hammond, P., Shacklette, H. T., Nisbet, C. T., Epstein, S.*: Environmental Impact of Cadmium: A Review by the Panel Hazardous Trace Substances, Panel on Hazardous Substances, Institute of Environmental Medicine, New York University Medical Center — New York, New York 10016, May 1974., 253.

12. *Friberg, L., Piscator, M., Nordberg, F. G., Kjellström, T.*: Cadmium in the Environment, Second Ed., CRC Press, Inc., 1974.
13. *Tsuchiya, K.*: Causation of Ouch-ouch Disease, an Introductory Review, *Keio J. Med.*, 18 (1969) 181.
14. MHW — 1968, Ministry of Health and Welfare, Opinion of the Welfare Ministry with regard to »Itai-itai« disease in Toyama Prefecture, (1968).
15. *Flick, D. F., Kraybill, H. F., Dimitroff, M.*: Toxic Effects of Cadmium: A review: *Envir. Res.*, 4 (1971) 71.
16. *Adams, R. G., Harrison, J. F., Scott, P.*: The Development of Cadmium-Induced Proteinuria, Impaired Renal Function, and Osteomalacia in Alkaline Battery Workers, *Quant. J. Med.*, 38 (1968) 425.
17. *Tsuchiya, K., Seki, Y., Sugita, M.*: Biologic Threshold Limits of Lead and Cadmium; In: Proceedings of the 17th International Congress on Occupational Health, Buenos Aires, Argentina, 1972.
18. *Piscator, M.*: Cadmium Toxicity — Industrial and Environmental Experience; in: Proceedings of the 17th International Congress on Occupational Health, Buenos Aires, Argentina, 1972.
19. *Friberg, L.*: Health Hazards in the Manufacture of Alkaline Accumulators with Special Reference to Chronic Cadmium Poisoning, *Acta Med. Scand.*, 138 (1950) 240.
20. *Emmerson, B. T.*: Ouch-ouch Disease: The Osteomalacia of Cadmium Nephropathy, *Ann. Int. Med.*, 73 (1970) 854.
21. *Feldman, S. L., Cousins, R. J.*: Influence of Cadmium on the Metabolism of 25-hydroxycholecalciferol in Chicks, *Nutr. Rep. Int.*, 8 (1973) 251.
22. *Suda, T., Horiuchi, N., Ogata, E., Ezawa, I., Otsuki, N., Kimura, M.*: Prevention by Metallothionein of Cadmium-Induced Inhibition of Vitamin D Activation Reaction in Kidney, *FEBS Letter.*, 42 (1974) 23.
23. *Valle, B. L., Ulmer, D. D.*: Biochemical Effects of Mercury, Cadmium and Lead, *Ann. R. Bioch.*, 41 (1972) 91.
24. *Cousins, R. J., Feldman, S. L.*: Effect of Cholecalciferol on Cadmium Uptake in the Chick, *Nutr. Rep. Int.*, 8 (1973) 363.
25. *Omdahl, J., Holick, N. F., Suda, T., Tanaka, Y., DeLuca, H. F.*: Biological Activity of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25-dihydroxycholecalciferol, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 68 (1971) 2131.
26. *Larsson, E., Piscator, M.*: Effect of Cadmium on Skeletal Tissue in Normal and Calcium Deficient Rats, *Israel J. Med. Sci.*, 7 (1971) 495.
27. *Freeland, J. H., Cousins, R. J.*: Effect of Dietary Cadmium on Anemia, Iron Absorption, and Cadmium Binding Protein in the Chick, *Nutr. Rep. Int.*, 8 (1973) 337.
28. *Hamilton, D. L., Valberg, L. S.*: Relationship Between Cadmium and Iron Absorption, *Am. J. Phys.*, 227 (1974) 1033.
29. *Maji, T., Yoshida, A.*: Therapeutic Effect of Dietary Iron and Ascorbic Acid on Toxicity of Rats, *Nutr. Rep. Int.*, 10 (1974) 139.
30. *Itokawa, Y., Abe, T., Tanaka, S.*: Bone Changes in Experiment Chronic Cadmium Poisoning, *Arch. Environ. Health*, 26 (1973) 241.
31. *Itokawa, Y., Abe, T., Tabei, R., Tanaka, S.*: Renal and Skeletal Lesions in Experimental Cadmium Poisoning, *Arch. Environ. Health*, 28 (1974) 149.
32. *Richardson, M. E., Fox, M. R. S., Fry, B. E.*: Pathological Changes Produced in Japanese Quail by Ingestion of Cadmium, *J. Nutr.*, 104 (1974) 323.
33. *Parizek, J., Zahor, Z.*: Effect on Cadmium Salt on Testicular Tissue, *Nature*, 177 (1956) 1036.
34. *Parizek, J.*: The Destructive Effect of Cadmium Ion on Testicular Tissue and Its Prevention by Zinc, *J. Endocrinol.*, 15 (1957) 56.
35. *Schroeder, H. A., Kroll, S. S., Little, J. J., Livingston, P. P., Myers, M. A. G.*: Hypertension in Rats from Injection of Cadmium, *Arch. Environ. Health*, 13 (1966) 788.
36. *Schroeder, H. A., Vinton, W. H., Balassa, J. J.*: Effect of Chromium, Cadmium and Other Trace Metals on the Growth and Survival of Mice, *J. Nutr.*, 80 (1963) 39.

37. *Schroeder, H. A., Vinton, W. H., Balassa, J. J.*: Effect of Chromium, Cadmium and Lead on the Growth and Survival of Rats, *J. Nutr.*, 80 (1963) 48.
38. *Schroeder, H. A., Balassa, J. J., Vinton, W. H.*: Chromium, Lead, Cadmium, Nickel and Titanium in Mice: Effect on Mortality, Tumors and Tissue Levels, *J. Nutr.*, 83 (1964) 239.
39. *Schroeder, H. A., Balassa, J. J., Vinton, W. H.*: Chromium, Cadmium and Lead in Rats: Effects on Life-Span, Tumors and Tissue Levels, *J. Nutr.*, 86 (1965) 51.
40. *Schroeder, H. A., Mitchener, M.*: Toxic Effects of Trace Elements on the Reproduction of Mice and Rats, *Arch. Environ. Health*, 23 (1971) 102.
41. *Logomerac V.*: Metalurgija; u: Enciklopedija Jugoslavije, Jugoslavenski leksikografski zavod, Zagreb, 1971, 87.
42. Mineral Yearbook, 1969—1971 US Bureau of Mines.
43. *Vračarić, B., Adamović, V., Bauer, K., Kalember-Radosavljević, M.*: Zdravstveni aspekti i posledice kontaminacije hrane, IV Jugoslovenski kongres o ishrani. Sinopsisi, Ohrid, 1975.
44. *Radovanović, M., Janjić, J., Perišić-Čonkić, Lj., Ljekar, V.*: Sadržaj mikroelemenata u glavnim grupama namirnica, IV Jugoslovenski kongres o ishrani, Sinopsisi, Ohrid, 1975, str. 72.
45. *Tomašević, Ž., Petrović, O., Adamović, M.*: Dnevni unos nekih mineralnih elemenata hranom; IV Jugoslovenski kongres o ishrani. Sinopsisi, Ohrid, 1975, str. 12.
46. *Jovanović, D., Bojović, T., Micković, M., Toković, D.*: Sadržaj nekih teških metala u konzervama mesa, IV Jugoslovenski kongres o ishrani. Sinopsisi, Ohrid, 1975, str. 72.
47. *Schroeder, H. A., Nason, A. P., Tipton, I. H., Balassa J. J.*: Essential Trace Metals in Man: Zinc, Relation to Environmental Cadmium, *J. Chron. Dis.*, 20 (1967) 179.
48. *Ljekar, V., Janjić, J., Perišić-Čonkić, Lj., Radovanović, M.*: Sadržaj mikroelemenata u serumu različito uhranjenih osoba, IV Jugoslovenski kongres o ishrani. Sinopsisi, Ohrid, 1975, str. 20.
49. *Graovac-Leposavić, L., Đurić, D., Valjarević, V., Seničar, H., Seničar, L., Milić, S., Delić, V.*: Environmental Lead Contamination of Meža Valley, Study on Lead Exposure of Population; in: *Int. Symp. Environ. Health Aspects Lead*, Amsterdam, 1972.
50. *Đurić, D., Kerin, Ž., Graovac-Leposavić, Lj., Novak, Lj., Kop, M.*: Environmental Contamination by Lead from a Mine and Smelter, *Arch. Environ. Health*, 23 (1971) 275.
51. *Fugaš, M.*: neobjavljeni podaci (1975).
52. *Nordberg, F. G., Nishiyama, K.*: Whole-Body and Hair Retention in Mice Including an Autoradiographic Study on Organ Distribution, *Arch. Environ. Health*, 24 (1972) 209.
53. *Nishiyama, K., Nordberg, G. F.*: Adsorption and Elution of Cadmium on Hair, *Arch. Environ. Health*, 25 (1972) 92.
54. *Skog, E., Wahlberg, J. E.*: A Comparative Investigation of the Percutaneous Absorption of Metal Compounds in the Guinea Pig by Means of the Radioactive Isotopes: ^{51}Cr , ^{58}Co , ^{65}Zn , $^{115\text{m}}\text{Cd}$, $^{110\text{m}}\text{Ag}$ and ^{203}Hg , *J. Invest. Derm.*, 43 (1964) 187.
55. Task Group on Lung Dynamics; Deposition and Relation Models for Internal Dosimetry of the Human Respiratory Tract, *Health Phys.*, 12 (1966) 173.
56. *Potts, A. M., Simon, F. P., Tobias, J. M., Postel, S., Swift, M. N., Patt, H. M., Gerard, R. W.*: Distribution and Fate of Cadmium in the Animal Body, *Ind. Hyg. Occup. Med.*, 2 (1950) 175.
57. *Ahlmark, A., Friberg, L., Hardy, H.*: The Solubility in Water of Two Cadmium Dusts with Regard to the Risk of Chronic Poisoning, *Ind. Med. Surg.*, 25 (1956) 514.

58. Moore, W., Malanchuk, M., Miller, R., Crocker, W.: Retention of Cadmium-115m Chloride and Cadmium-115m Oxide Following Inhalation Exposure, Annual Rep. 670/1-73-036, E. P. A.
59. Moore, W., Stara, J. F., Crocker, W. C., Malanchuk, M., Iltis, R.: Comparison of Cadmium-115m Retention in Rats Following Different Routes of Administration, *Envir. Res.*, 6 (1973) 473.
60. Lewis, G. P., Jusko, W. L., Coughlin, L. L., Hartz, S.: Cadmium Accumulation in Man: Influence of Smoking, Occupation, Alcoholic Habit and Disease, *J. Chron. Dis.*, 25 (1972) 717.
61. Moore, W., Stara, J. F., Crocker, W. C.: Gastrointestinal Absorption of Different Compounds of Cadmium-115m and the Effect of Different Concentrations in the Rat, *Envir. Res.*, 6 (1973) 159.
62. Miler, W. J., Blackmon, D. M., Martin, Y. G.: Cadmium-109 Absorption, Excretion and Tissue Distribution Following Single Tracer Oral and Intravenous Doses in Young Goats, *J. Dairy. Sci.*, 51 (1968) 1836.
63. Miller, W. J.: Dynamics of Absorption Rates, Endogenous Excretion, Tissue Turnover and Homeostatic Control Mechanism of Zinc, Cadmium, Manganese, and Nickel in Ruminants, *Fed. Proc.*, 32 (1973) 1915.
64. Kello, D., Kostial, K.: Utjecaj dobi na apsorpciju kadmija iz probavnog trakta štakora, I. kongres toksikologa Jugoslavije, Herceg Novi 1974., Zbornik kratkih sadržaja referata, str. 15.
65. Kello, D.: Utjecaj dobi, spola i prehrane na metabolizam kadmija, Disertacija, Zagreb, 1975.
66. Kostial, K., Kello, D., Jugo, S., Gruden, N.: The Effect of Milk on Toxic Trace Element Absorption in Rats, XVIII International Congress on Occupational Health, Brighton, England, 14—19 September 1975.
67. Washko, W. P., Cousins, R. J.: Effect of Low Dietary Calcium on Chronic Cadmium Toxicity in Rats, *Nutr. Rep. Int.*, 11 (1975) 113.
68. Dekanić, D., Kello, D.: Utjecaj spola i prehrane na apsorpciju kadmija iz probavnog trakta, Zbornik radova, IV jugoslavenski kongres medicine rada, Sarajevo 1975. str. 454.
69. Suzuki, S., Taguchi, T., Yokohashi, G.: Dietary Factors Influencing Upon the Retention Rate of Orally Administered $^{115m}\text{CdCl}_2$ in Mice with Special Reference to Calcium and Protein Concentrations in Diet, *Ind. Health*, 7 (1969) 155.
70. Worker, N. A., Migicovsky, B. B.: Effect of Vitamin D on the Utilisation of Zinc, Cadmium and Mercury in Chick, *J. Nutr.*, 75 (1961) 722.
71. Ithakissios, D. S., Kessler, W. V., Arvesen, J. N., Born, G. S.: Variability of Cadmium-109 Uptake in Rats as Affected by Route of Administration and Manner of Expressing Results, *Bull. Environ. Cont. Toxicol.*, 3 (1975) 281.
72. Perry, H. M., Jr., Erlanger, M., Yunice, A., Schoepele, E., Perry, E. F.: Hypertension and Tissue Metal Levels Following Intravenous Cadmium, Mercury and Zinc, *Am. J. Physiol.*, 219 (1970) 755.
73. Perry, H. M., Jr., Erlanger, M.: Hypertension and Tissue Metal Levels After Intraperitoneal Cadmium, Mercury and Zinc, *Am. J. Physiol.*, 220 (1971) 808.
74. Griffin, R. M., Matson, W. R.: The Assessment of Individual Variability to Trace Metal Insult: Low-Molecular Weight Metal Complexing Agents as Indicators of Trace Metal Insult, *Am. Ind. Hyg.*, 33 (1972) 373.
75. Starcher, B. C.: Studies on the Mechanism of Copper Absorption in the Chick, *J. Nutr.*, 97 (1969) 321.
76. Chen, R. W., Wanger, P. D., Weswig, P. H.: Selenium-Induced Redistribution of Cadmium Binding to Tissue Proteins: A Possible Mechanism of Protection Against Cadmium Toxicity, *Bioinorganic Chem.*, 4 (1975) 125.
77. Kimura, M., Otaki, N., Yoshiki, S., Suzuki, M., Horiuchi, N., Suda, T.: The Isolation of Metallothionein and Its Protective Role in Cadmium Poisoning, *Arch. Bioch.*, 165 (1974) 340.

78. Nordberg, F. G., Goyer, R., Nordberg, M.: Comparative Toxicity of Cadmium-Metallothionein and Cadmium Chloride on Mouse Kidney, *Arch. Path.*, 99 (1975) 192.
79. Nordberg, M., Trojanovska, B., Nordberg, F. G.: Studies on Metal-Binding Proteins of Low Molecular Weight From Renal Tissue of Rabbits Exposed to Cadmium or Mercury, *Environ. Physiol. Biochem.*, 4 (1974) 149.
80. Carlson, L. A., Friberg, L.: The Distribution of Cadmium in Blood After Repeated Exposure, *Sc. J. Cl. Inv.*, 9 (1957) 1.
81. Webb, M.: Binding of Cadmium Ions by Rat Liver and Kidney, *Bioch. Pharm.*, 21 (1972) 2751.
82. Miller, W. J., Blackmon, D. M., Gentry, R. P., Pate, M. M.: Effect of Dietary Cadmium on Tissue Distribution of Cadmium Following a Single Oral Dose in Young Goats, *J. Dairy Sci.*, 52 (1969) 2029.
83. Shaikh, Z. A., Lucis J. O.: Biological Differences in Cadmium and Zinc Turnover, *Arch. Environ. Health*, 24 (1972) 410.
84. Matsubara-Khan, J.: Compartmental Analysis for the Evaluation of Biological Half-Lives of Cadmium and Mercury in Mouse Organs, *Environ. Res.*, 7 (1974) 54.
85. Perry, H. M., Tipton, I. H., Schroeder, H. A., Steiner, R. L., Cook, M. J.: Variation in the Concentration of Cadmium in Human Kidney as a Function of Age and Geographic Origin, *J. Chron. Dis.*, 14 (1961) 259.
86. Schroeder, H. A., Balassa, J. J.: Abnormal Trace Metals in Man: Cadmium, *J. Chronic. Dis.*, 14 (1961) 236.
87. Tipton, I. H.: Trace Elements in Human Tissue, *Am. J. Clin. N.*, 23 (1970) 123.
88. Livingston, H. D.: Measurement and Distribution of Zinc, Cadmium and Mercury in Human Kidney Tissue, *Clin. Chem.*, 18 (1972) 67.
89. Lucis, O. J., Lynk M. E., Lucis, R.: Turnover of Cadmium-109 in Rats, *Arch. Environ. Health*, 18 (1969) 307.
90. Cikrt, M., Tichy, M.: Excretion of Cadmium Through Bile and Intestinal Wall in Rats, *Brit. J. Industr. Med.*, 31 (1974) 134.
91. Foulkes, E. S.: Excretion and Retention of Cadmium, Zinc, and Mercury by Rabbit Kidney, *Am. J. Physiol.*, 227 (1974) 1356.
92. Nordberg, F. G.: Urinary Blood and Fecal Cadmium Concentrations as Indices of Exposure and Accumulation; in: Proceedings of the 17th International Congress on Occupational Health, Buenos Aires, Argentina, 1972.
93. Vostal, J., Heller, J.: Renal Excretory Mechanism of Heavy Metals, 1. Transtubular Transport of Heavy Metal Ions in the Avian Kidney, *Envir. Res.*, 2 (1968) 1.
94. Henke, G., Sachs, H. W., Bohm, G.: Cadmium-Bestimmungen in Leber und Nieren von Kindern und Jugendlichen durch Neutronenaktivierungsanalyse, *Arch. Toxik.*, 26 (1970) 8.
95. Kazantis, G., Flynn, F. V., Spowage, W. S., Trott, D. G.: Renal Tubular Malfunction and Pulmonary Emphysema in Cadmium Pigment Workers, *Quant. J. Med.*, 32 (1963) 165.
96. Sudo, Y., Nomiyama, K.: Long-Term Observations on Urinary Cadmium Excretion of a Former Cadmium Worker, *Ind. Med.*, 14 (1972) 1178.
97. Nordberg, G. F., Piscator, M.: Influence of Long-term Cadmium Exposure on Urinary Excretion of Protein and Cadmium in Mice, *Environ. Physiol. Biochem.*, 2 (1975) 37.
98. Nordberg, F. G.: Cadmium Metabolism and Toxicity, *Environ. Physiol. Biochem.*, 2 (1972) 7.
99. Murthy, G. K., Rhea, U., Peeler, J. T.: Levels of Antimony, Cadmium, Cobalt, Manganese and Zinc in Institutional Total Diets, *Environ. Sci. Technol.*, 5 (1971) 436.

100. WHO-1973, World Health Organization, Long-term Programme in Environmental Pollution Control in Europe. The Hazards to Health of Persistent Substances in Water, EURO, 3109 W (1), Regional Office for Europe, W. H. O., Copenhagen (1973) 23.
101. Yamamoto, Y.: Present Status of Cadmium Environmental Pollution; in: Kankyo Hoken Report, No. 11, Japanese Association of Public Health, (1972) 7.
102. Tsuchiya, K.: Distribution of Cadmium in Humans; in: Kankyo Hoken Report No. 3, Japanese Association of Public Health 1970 (1971) 43.
103. Ishizaki, A., Fukushima, M., Sakamoto, M.: Distribution of Cd in Biological Materials, Jap. J. Hyg., 25 (1970) 207.
104. ACGIH-1971, American Conference of Governmental and Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio, (1971) 35.
105. ACGIH-1973, American Conference of Governmental and Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio, (1973) 12, 36.
106. SCCM-1972, State Committee of the Council of Ministries, U. S. S. R. 1972.
107. JAIM-1971, Japanese Association of Industrial Health, (1971).
108. CCMAC-1969, Czechoslovak Committee of MAC 6 (1969).
109. JUS-1972, Jugoslovenski standard, 1972.
110. WHO-1974, Evaluation of Certain Food Additives, Eighteen Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Techn. Rep. Ser. 557.
111. Daždžić, T.: Kako nas truju, NIN, br. 1280 (1975) 34.
112. Kljajić, R.: Profesorovo pismo, NIN, br. 1289 (1975) 20.
113. Gale, T. F.: The Interaction of Mercury with Cadmium and Zinc in Mammalian Embryonic Development, *Envir. Res.*, 6 (1973) 95.

Summary

CADMIUM IN HUMAN ENVIRONMENT

The problem of environmental contamination with cadmium has been receiving increasing attention lately, especially since it was established that the contamination of food and water with this toxic metal is vitally important in the development of the itai itai disease. The awareness of the danger of excessive accumulation of cadmium in the human body has incited a fast development of ecological, experimental, clinical and epidemiological studies. Under the auspices of the World Health Organization an international scientific programme of fight has been designed against uncontrolled increase in environmental pollution with cadmium and against far reaching consequences of its toxic effects on human health in general.

The present paper deals with the latest knowledge about environmental contamination with cadmium and the results of experimental, clinical and epidemiological studies. The recommendations of the World Health Organization are discussed with particular reference to the current circumstances in Yugoslavia.

*Institute for Medical Research and
Occupational Health, Yugoslav Academy
of Sciences and Arts, Zagreb*

*Received for publication
9th December 1975.*