

TOKSIČNI EFEKTI KADMIJUMA

Tanja Vukićević

Kadmijum spada u teške metale, često se koristi u industriji i ispoljava toksične efekte na ljudsko zdravlje. Kadmijum je klasifikovan kao kancerogena supstanca od strane International Agency for Research on Cancer i spada u I grupu karcinogena. Kadmijum utiče na ciklus razvoja ćelije, proliferaciju, diferencijaciju, DNK reparaciju, replikaciju i apoptozu, kao i na promociju kancera u tkivima. Intoksikacija ljudi kadmijumom najčešće se dešava inhalacijom dima cigareta, ali je moguća i putem vode, hrane i vazduha. Kadmijum ispoljava toksične efekte na bubrege, jetru, pluća, kardiovaskularni sistem, imunološki sistem i reproduktivni sistem. Glavni put kadmijuma u telu je vezivanje za metalotionein, protein male molekulske težine koji učestvuje u homeostazi nekih metala. Kompleks kadmijum-metalotionein se raspodeljuje u različitim tkivima. Uloga metalotioneina u detoksikaciji kadmijuma je prevashodno u velikom afinitetu vezivanja metala za metalotionein. *Acta Medica Medianae* 2012; 51(4):65-70.

Ključne reči: kadmijum, toksični efekti, kancerogena supstanca, metalotionein

Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju

Kontakt: Tanja Vukićević
Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju
Bulevar Dr Zorana Đinđića 81, 18000 Niš, Srbija
E-mail: tanjavukicevic@gmail.com

Uvod

Kadmijum je kao element otkriven 1817. godine, ali je njegova primena bila zanemarljiva do polovine prošlog veka. Koristi se u proizvodnji Ni-Cd baterija, keramike, boja, tekstila i plastičnih masa. U životnu sredinu ulazi iz rudnika i topionica cinka i olova. Respiratornim putem resorbuje se do 30% kadmijuma iz okoline. Značajan put unošenja kadmijuma je i putem cigareta, jer jedna sadrži 1-2 µg kadmijuma. Koncentracija kadmijuma u krvi pušača je 4-5 puta veća u odnosu na nepušače.

Gastrointestinalnom resorpcijom unese se do 8% kadmijuma, a inhalacionim putem i do 30%. Resorpcija se, međutim, povećava ako se uzima hrana koja ima smanjen sadržaj kalcijuma, gvožđa i proteina. Cink smanjuje resorpciju kadmijuma verovatno tako što stimuliše sintezu metalotioneina. Kadmijum se transportuje u krvi vezan za eritrocite i proteine velike mase kao što je albumin, mada se manji deo može prenositi metalotioneinom. Oko 50-75% od ukupnog sadržaja kadmijuma u telu se nalazi u jetri i bubrezima. Ne zna se tačno koliko se dugo kadmijum zadržava u telu, ali se predpostavlja da poluživot može da bude 10-30 godina (1).

U 2005. godini proizvodnja kadmijuma je bila oko 17800 tona. Međutim, upotreba kadmijuma u razvijenim zemljama je počela da opada zbog njegove toksičnosti.

www.medfak.ni.ac.rs/amm

Intoksikacija ljudi kadmijumom najčešće se dešava inhalacijom dima cigareta, ali je moguća i putem vode, hrane kao i vazduha. U toku akutne intoksikacije oštećuju se jetra, pluća i testisi (2,3). U toku hronične intoksikacije javlja se obstruktivna bolest pluća, remeti se metabolizam, regulacija krvnog pritiska, funkcija bubrega, građa kostiju i imunološki sistem (4-6).

Akutno trovanje kadmijumom

Akutni toksični efekti mogu da nastanu uzimanjem velike doze kadmijuma putem kontaminiranih napitaka i hrane ili inhalacijom dima. Kao simptomi akutnog trovanja navode se mučnina, povraćanje i abdominalni bol. Inhalacija dima sa povećanim sadržajem kadmijuma može da izazove akutni pneumonitis i pulmonarni edem, što može rezultirati letalnim ishodom (1).

Hronično trovanje kadmijumom

Efekti dugotrajne ekspozicije malim koncentracijama kadmijuma su hronična opstruktivna bolest pluća, emfizem, osteoporoza, hipertenzija, hronična oštećenja bubrežnih tubula i kancer pluća, bubrega i pankreasa. Efekti na respiratorni sistem proporcionalni su vremenu i nivou ekspozicije, sa izraženim simptomima hroničnog bronhitisa, progresivne fibroze donjih disajnih puteva i oštećenjem alveola (1).

Efekti kadmijuma na ćelije

Kadmijum utiče na ciklus razvoja ćelije, proliferaciju, diferencijaciju, DNK reparaciju, replikaciju i apoptozu. Aktivira intraćelijske signale, inhibiše DNK metilaciju i/ili interferira sa E-

kaderinom koji utiče na ćelijsku adhezivnost. Kadmijum u koncentraciji većoj od $1\mu\text{M}$ inhibiše DNK sintezu, a u manjoj koncentraciji stimuliše DNK sintezu i proliferaciju ćelija (7,8). Ovi efekti su doznno zavisni.

Biomarkeri detekcije kadmijuma

Glavni put kadmijuma u telu je vezivanje za metalotionein (MT), protein male molekulske težine koji učestvuje u homeostazi nekih metala. Kompleks kadmijum-metalotionein se raspodeljuje u različitim tkivima. Organizam nema mogućnost eliminacije kadmijuma. Urinarna ekskrecija kadmijuma je proporcionalna telesnoj masi. Skorašnja izloženost kadmijumu procenjuje se na bazi njegovog nivoa u krvi. Nekoliko meseci nakon ekspozicije nivo kadmijuma opada, ali ostaje na većem nivou od onoga koji je postojao ranije (9).

Karcinogeni efekti

Jedinjenja kadmijuma predstavljaju potencijalne karcinogene. Jedinjenja kao što su kadmijum hlorid, oksid, sulfat, sulfid, proizvode sarkome kod pacova posle subkutane i intramuskularne primene. Efekat je doznno zavisn jer više doza kadmijuma izazivaju mnogo agresivnije sarkome koji pokazuju veći efekat lokalne invazije i metastaze (10).

Kadmijum takođe indukuje pojavu tumora testisa, naročito benigni tumor ćelija, ali je ovo najčešće povezano sa velikim dozama koje dovode do nekroze testisa, testikularne atrofije i prekomernog lučenja luteinizirajućeg hormona. Druge studije su pokazale da izlaganje kadmijumu može indukovati tumor pankreasa, adrenalnih žlezda, jetre, bubrega, štitaste žlezde i hematopoetskog sistema kod miša, pacova i hrčka. Kadmijum može biti karcinogen posle inhalacije, oralne i parenteralne primene (10).

Kadmijum je klasifikovan kao karcinogena supstanca za ljude od strane IARC (International Agency for Research on Cancer) 1997 i spada u I grupu karcinogena.

Razvoj kancera pluća kod eksperimentalnih životinja povezan je sa inhalacijom kadmijuma (11).

Mehanizam kojim kadmijum utiče na proces karcinogeneze nije poznat. Verovatno povećava ćelijsku proliferaciju i apoptozu uz oštećenje DNK (11).

Toksikokinetika

Kadmijum se transportuje u krvi preko albumina i molekula velike težine. Brzo se distribuira u tkiva i deponuje u jetri i bubrezima. U jetri, bubrezima i drugim tkivima, kadmijum indukuje stvaranje metalotioneina (12).

Kadmijum se deponuje u jetri kao kompleks kadmijum-metalotionein (Cd-MT). Kadmijum-metalotionein kompleks može se osloboditi iz jetre i transportovati putem krvi do bubrega gde se reapsorbuje i razlaže u lizozomima renalnih

tubula. Ovo oslobađanje kadmijuma indukuje stvaranje Cd-MT kompleksa ili uzrokuje renalnu toksičnost. Kad dođe do zasićenja u stvaranju veza sa slobodnim metalotioneinom i kad ne postoji mogućnost uklanjanja slobodnog kadmijuma može doći do oštećenja tubula (13).

Kadmijum ne prelazi kroz placentu. Placenta je propustljiva za sve supstance čija je molekulska težina manja od 1000 daltona. Zbog toga placenta ne sprečava prolaz otrova iz majke u fetus, jer je poznato da nikotin i otrovi iz duvanskog dima, među kojima je kadmijum kao i znatan broj lekova prelaze u fetus. Za kadmijum je utvrđeno da izaziva toksične efekte na nivou placente tako što smanjuje transport cinka kroz placentu izazivajući nedostatak cinka u fetusu (1).

Nefrotoksičnost

Kadmijum je toksičan za tubule i glomerule. Značajno narušava renalnu funkciju. Lezije se sastoje od inicijalne nekroze tubularnih ćelija, degeneracije koja prelazi u intersticijalnu inflamaciju i fibrozu. Izgleda da postoji individualna kritična koncentracija kadmijuma u renalnom korteksu koja izaziva tubularnu disfunkciju. (18).

Kadmijum u bubrezima oštećuje proksimalne tubule. Smatra se da, u inicijalnoj fazi ekspozicije kadmijumom, prevladava glomerularna lezija koja dovodi do oštećenja tubularne reapsorpcije, sa posledičnom proteinurijom, glikozurijom, fosfaturijom. Prvi znak oštećenja je povećano izlučivanje proteina male molekulske težine (tubularna proteinurija). Poremećaj bubrežne regulacije fosfora i kalcijuma, može prouzrokovati reapsorpciju ovih minerala iz kostiju (opisana je pojava osteomalacije i kamena u bubregu). Kadmijumom izazvana renalna toksičnost karakteriše se proteinurijom. Prevlađuju protein: β 2-mikroglobulin, N-acetil- β -d-glukozaminidaza i metalotionein, kao i retinol vezujući proteini, lizozomski enzimi, ribonukleaze, α 1-mikroglobulin i imunoglobulini kratkih lanaca (13, 14). Prisustvo većih proteina kao npr. albumina i transferina u urinu posle izlaganja kadmijumu, ukazuje na glomerularno oštećenje (13). Urinarna ekskrecija proteina i kadmijuma se koristi kao biomarker izlaganja kadmijumu.

Oštećenja renalnih krvnih sudova se najčešće dešavaju u poslednjem stadijumu bolesti. Potrebno je uvođenje biomarkera koji bi obezbedili rano otkrivanje krvnih ćelija koje su oštećene kadmijumom. Određivanje proteina i drugih molekula u urinu kod osoba koje su bile izložene kadmijumu se pokazao kao dobar pristup u zaštiti zdrave populacije od eventualnog rizika izloženosti toksičnim efektima kadmijuma (15).

Studije ljudi koji žive na području koje je kontaminirano kadmijumom blizu topionice cinka u Poljskoj, pokazuju da postoji urinarna ekskrecija proteinskih markera: albumina, β 2-mikroglobulina, retinol vezujućih proteina iznad $2\mu\text{g/g}$ kreatinina. (16, 20).

Bubreg ima efikasne mehanizme kojima može da kompenzuje neke toksične efekte. Jedan od primera kompenzatornih mehanizama je metalotionein u trovanju kadmijumom. Oporavku bubrega, posle toksičnih oštećenja može doprijeti regeneracija tkiva u kojoj se neoštećene ćelije u neposrednoj blizini diferenciraju i proliferišu preuzimajući funkciju oštećenog tkiva. Tada se zapaža pojačana sinteza DNK u bubrežima, kojoj značajno doprinose brojni faktori rasta koji do povređenog mesta stižu iz bubrega i iz cirkulacije (1).

Toksični efekti na respiratorni sistem

Kadmijumom indukovana obstruktivna bolest pluća kod ljudi može biti spora na početku, rezultovati hroničnim bronhitisom, progresivnom fibrozom donjih disajnih puteva i sa alveolarnim oštećenjem koje dovodi do emfizema. Javlja se rezidualni volumen. Kadmijumom indukovani oksidativni stres, izgleda da ima glavnu ulogu u ostvarivanju negativnih efekata kadmijuma na pluća koje je povezano sa nastankom astme (21) i pulmonarne fibroze (22). In vitro studije na ćelijama pluća čoveka su pokazale da kadmijum indukuje apoptozu preko nespecifičnog zavisnog mehanizma koji je povezan sa oslobađanjem indukujućeg faktora apoptoze iz mitohondrija što prati depolarizaciju mitohondrijalne membrane i transport indukujućeg faktora apoptoze u jedro (23).

Efekti na skeletni sistem

Kadmijum utiče na metabolizam kalcijuma, preko renalne disfunkcije i povećava ekskreciju kalcijuma koji se javlja u urinu. Skeletne promene su najverovatnije povezane sa gubitkom kalcijuma u čemu učestvuju paratiroidni hormon i vitamin D. Kadmijum može direktno uticati na kosti tako što uništava aktivnost osteoklasta, što dovodi do uništavanja koštanog matriksa. Izlaganje kadmijumu izaziva renalnu disfunkciju koja je udružena sa hiperkalciurijom, renalnom kalkulozom, osteomalacijom i osteoporozom. Kadmijumom kontaminiran pirinač izaziva bolest Itai-Itai, koja se javlja uglavnom kod starijih žena i koja je okarakterisana ozbiljnom osteomalacijom i osteoporozom. Rezultuje deformitetom kostiju i pratećom renalnom disfunkcijom. Nedostatak vitamina D, kao i nekih pratećih nutrijenata, može biti kofaktor u nastanku Itai-Itai bolesti. Podaci o gubitku koštane mase, gubitku telesne težine i učestalim frakturama kostiju su zabeleženi u populacijama koje su bile izložene znatno manjim koncentracijama kadmijuma nego žrtve Itai-Itai bolesti (24).

Efekti na kardiovaskularni sistem

Vaskularni toksični efekti teških metala kao što su kadmijum, bakar, cink, selen, olovo, živa nastaju posle reakcije sa sulfhidrilnim, karboksilnim i fosfatnim grupama, mada neki od njih mogu da blokiraju kalcijumske kanale. Iako se kadmijum akumulira u krvnim sudovima manje nego u nekim drugim tkivima njegovo prisustvo je dokazano u velikim arterijama. (1).

Kadmijum je lokalizovan u elastičnoj lamini velikih arterija. Kalcijum ima antagonistički efekat na kadmijumom indukovani visok krvni pritisak. Kadmijum povećava zadržavanje soli, indukuje vazokonstrikciju i povećava srčani volumen. Studije pokazuju da vaskularni sistem i vaskularni endotel predstavljaju ciljna mesta kadmijumove toksičnosti (17). Kadmijumska kardio-toksičnost se manifestuje u vidu smanjene kontraktilnosti i provodljivosti srca, zbog strukturnih promena u miokardu (1).

Kadmijum može biti etiološki faktor za nastanak kardiovaskularnih bolesti uključujući hipertenziju (1).

Neurotoksičnost

Studije kod ljudi ukazuju na vezu između abnormalnog ponašanja i/ili smanjene inteligencije kod dece i odraslih izloženih kadmijumu. Krvnomoždana barijera nije propustljiva za kadmijum. Direktni toksični efekti se javljaju samo kada je omogućen prolazak kadmijuma kroz krvnomoždanu barijeru, naješće kod male dece ili kod disfunkcije krvnomoždane barijere u određenim patološkim stanjima. Epitel horoidnog pleksusa može akumulirati visoke nivoe kadmijuma smanjujući nivo u drugim delovima tela (25).

Hepatotoksičnost

Jetra je glavno mesto metabolizma i organ za in vivo skladištenje kadmijuma. Ona proizvodi metalotionein koji se onda otpušta u cirkulaciju koji se zatim transportuje do bubrega kao i do drugih ciljnih organa (15). Jetra ima veliki kapacitet, rezerve i sposobnost da indukuje antioksidativne sisteme. Postoji direktna veza između nivoa kadmijuma u urinu i nivoa brojnih cirkulišućih antioksidativnih biomarkera u krvi. Nivo ovih cirkulišućih supstanci kao antioksidativnih markera su kontrolisani jetrom. Tako, jetra može imati indirektnu povezanost sa oksidativnim efektima kadmijuma u ovom organu. Hronična izloženost životinja kadmijumu povećava nivo glutation transferaze u jetri sto dalje vodi do povećane lipidne peroksidacije u jetri. Oksidativni stres je glavni razlog nastanka hepatotoksičnosti (33). U budućnosti neki od ovih parametara mogu biti od koristi kao biomarkeri hepatotoksičnosti (26).

Tolerancija na akutnu hepatotoksičnost indukovanu kadmijumom zavisi od presintetisanog MT u jetri čije prisustvo zaustavlja širenje kadmijuma još i citosolu sa istovremenom redukcijom količine kadmijuma sposobnog da uništava druge organele (27).

Efekti na imuni sistem

Izloženost kadmijumu je pokazala da ometa normalnu funkciju imunih ćelija. Oralno unesen kadmijum miševima povećava osetljivost prema herpes simplexu virusu tipa 2, smanjenjem produkcije ćelija T i B, ali povećava fagocitozu makrofaga. Kod dece školskog uzrasta koja su izložena kadmijumu otkriveno je smanjenje osetljivosti i titra IgG antitela. Kao i sa

mnogim drugim imunotoksičnim supstancama pretpostavlja se da je stres odgovoran za indukciju apoptoze. Takođe, kadmijum utiče na produkciju citokina (19).

Effekti na reproduktivni sistem

Kadmijum u kasnijoj trudnoći smanjuje protok krvi kroz placentu i inhibira transport hranljivih sastojaka kroz placentu. Izlaganje trudnica kadmijumu dovodi do rađanja dece sa manjom telesnom masom i do povećanja učestalosti spontanih pobačaja. Kadmijum se akumulira u jajnicima godinama što je povezano sa smanjenim razvojem oocita. Takođe, kadmijum se akumulira i u embrionu (28). Niske doze kadmijuma stimulišu ovarijalnu sintezu progesterona, dok je veće doze inhibišu. Kadmijum može da izazove i promene u produkciji spermatozoida kao i druge toksične efekte na reproduktivne funkcije (1).

Testisi su glavna meta u toku akutnog trovanja izazvanog kadmijumom. Efekat je brz. Testisi se prvo smežuravaju, što zatim prati zapaljenje, edem, i jaku hemoragiju kao i nekrozu koja se javlja za manje od 24h posle primene jedne doze kadmijuma (29).

Effekti u pedijatrijskoj populaciji

Deca su posebno eksponirana ovom metalu. Deca unose veću količinu hrane od odraslih u odnosu na svoju težinu pa je unos kadmijuma u organizam proporcionalno veći.

Smatra se da deca u prvim mesecima života apsorbuju iz digestivnog trakta mnogo više kadmijuma nego odrasli.

Nizak sadržaj kalcijuma, gvožđa i proteina, koji se često sreće u ishrani dece, može povećati apsorpciju kadmijuma.

Deca koja borave u prostorijama gde se puši spadaju u rizičnu grupu jer udišu istu količinu vazduha koliko i ljudi srednjih godina, pa njihov organizam unosi relativno više toksičnog metala (18,30).

Lečenje

Pri izloženosti pacijenata kadmijumu rade se sledeći ekspozicioni testovi:

1. Povećana koncentracija kadmijuma u krvi, kosi i urinu
2. Opšti pregled urina (proteinurija, glikozurija, aminoacidurija)
3. Povećana koncentracija fosfata i kalcijuma u urinu
4. Petodnevni test mobilizacije helatima (CaNa₂EDTA) se koristi za procenu veličine depoa
5. Rtg karlice i pluća
6. Pregled prostate posle četrdesete godine života je obavezan

Kvalitativni testovi, npr. test sa sulfo-salicilnom kiselinom ili trihlorsirćetnom kiselinom, otkrivaju ranu tubularnu proteinuriju, ali se mogu koristiti za odmaklu proteinuriju, pri čemu je potrebno određivanje β₂-mikroglobulina u urinu.

Određivanje kadmijuma u krvi i urinu može biti od pomoći pri postavljanju dijagnoze (31).

Pri dugotrajnoj izloženosti kadmijumu, koncentracija kadmijuma u urinu iznad 10 μg/g kreatinina, signalizira postojeće ili predstojeće tubularno oštećenje bubrega. Vrednosti kadmijuma u krvi iznad 10 μg /1 (0,08 μmol/l) govore o značajnoj izloženosti kadmijumu (32).

Nema podataka da je terapija helatima u akutnom trovanju efikasna. U slučaju trovanja inhalacijom rade se analize krvi i prati stanje bolesnika. Izloženi se uklanjaju sa mesta izlaganja dimu kadmijuma i daje se kiseonik ako je to potrebno. U slučaju ingestije se nadoknađuje gubitak tečnosti i izvodi gastrična lavaža, ali se ne izaziva povraćanje zato što su soli kadmijuma iritansi. Preporučuje se upotreba aktivnog uglja (ne daje u slučaju dijareje) (27).

Kod inhalacionog trovanja radi se reanimacija respiratorne insuficijencije i lečenje edema pluća.

Simptomi hroničnog trovanja posledica su konačnih degenerativnih promena i ne mogu se popraviti helatima. Lečenje intoksikacije vrši se davanjem helatora koji vezuju kadmijum, ali taj kompleks može izazvati nefrotoksične efekte. Ipak, najefikasnija je intravenska infuzija EDTA (etilendiamintetrasirćetna kiselina). Dimerkaprol nije efikasan (1).

Kod oštećenja bubrega i jetre primenjuje se simptomatska terapija.

Radi se i korekcija disbalansa vode i elektrolita.

Osobe sa akutnim trovanjem su bez posledica po zdravlje u najvećem broju slučajeva.

Teži oblici akutnog trovanja i hronično trovanje mogu ostaviti trajne posledice na plućima, bubrezima i jetri koji mogu ostaviti trajne posledice po zdravlje što zavisi od težine oštećenja atakovanih organa.

Osobe kod kojih je utvrđeno profesionalno trovanje kadmijumom, gube sposobnost za rad sa kadmijumom i njegovim jedinjenjima (34).

Zaključak

Mnoge studije su pokazale da postoji direktna povezanost između izloženosti toksičnim efektima kadmijuma sa oštećenjem bubrega. Kod oštećenja bubrega proteinurija predstavlja najznačajniji indikator kadmijumove nefrotoksičnosti.

Kadmijum ispoljava svoje toksične efekte na mnoga druga tkiva i organe. Akutni efekti kadmijuma na organizam ne ostavljaju trajne posledice za razliku od hroničnih efekata gde čak dolazi i do promena na nivou ćelija.

Zahvaljujući napretku molekularne biologije, toksični efekti kadmijuma su rasvetljeni. Međutim, mehanizam nastanka karcinogeneze uzrokovane kadmijumom ostaje nepoznat.

Dokazana je zaštitna uloga metalotioneina ne samo u akutnoj i hroničnoj toksičnosti kadmijuma nego i u karcinogenezi izazvanoj kadmijumom, sa izuzetkom oštećenje testisa. Njegova detoksikaciona uloga je prevashodno u velikom afinitetu vezivanja metala za metalotionein.

Sprečavanje izlaganja duvanskom dimu kao i pravilna ishrana koja je bogata proteinima mogu biti važan faktor prevencije izlaganja toksičnim efektima kadmijuma.

Literatura

1. Jokanovic M. Toxicology. 2010: 151-249.
2. Friberg L, Kjellstrom T, Nordberg GF. Cadmium. In: Friberg L, Nordberg GF, Voula VB, eds. Handbook on the Toxicology of Metals. 2nd ed. Oxford: Elsevier; 1986: 130-84.
3. Kasuya M, Teranishi H, Aoshima K, Katoh T, Horiguchi H, Morikawa Y, et al. Water pollution by cadmium and the onset of Itai-itai disease. *Water Sci Technol* 2000; 25:149-56.
4. International Agency for Research on Cancer. Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry. In: International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC Scientific Publications; 1993;58:119 – 237.
5. Jarup L, Berglund M, Elinder C, Nordberg G, M Vahteram. Health effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24 Suppl. 1:1-52. [[PubMed](#)]
6. Jin T, Lu J, Nordberg M. Toxicokinetics and biochemistry of cadmium with special emphasis on the role of metallothioneins. *Neurotoxicology* 1998; 19: 529-35. [[PubMed](#)]
7. Misra United Kingdom, Gawd G, Pizzo SV. Induction of mitogenic signaling in the 1LN prostate cell line on exposure to submicromolar concentrations of cadmium. *Cell The signal* 2003; 15:1059-70. [[CrossRef](#)]
8. Von Zglinicki T, Edwall C, Ostlund E, Lind B, Nordberg M, Ringertz NR, et al. Very low cadmium concentrations stimulate DNA synthesis and cell growth. *J Cell Sci* 1992; 103:1073-81. [[PubMed](#)]
9. Paschal DC, Burt V, Caudill SP, Gunter EW, Pirke JL, Sampson EJ, et al. Exposure of the U.S. population aged 6 years and older to cadmium: 1988-1994. *Arch Environ Contam Toxicol* 2000; 38:377-83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Waalkes MP, Ward JM, Liu J. Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: Induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 186:7-17. [[CrossRef](#)]
11. Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF, et al. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *Int J Occup Environ Health* 2007;13:2.
12. Klaassen CD, Liu J, Choudhuri S. Metallothionein: An intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39:267-94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Bernard A. Renal dysfunction induced by cadmium: Biomarkers of critical effects. *Biometals* 2004;17: 519-23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Chen L, Jin T, Huang B, et al. Critical exposure level of cadmium for elevated urinary metallothionein—An occupational population study in China. 2006; 215:93-9.
15. Nordberg GF, Onawa K, Nordberg M, Friberg LT, Cadmium. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg L, eds. Handbook of Toxicology of Metals. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier Publishers; 2007. [[CrossRef](#)]
16. Trzcinka-Ochocka M, Jakubowski M, Razniewska G, Halatek T, Gazewski A, et al. The effects of environmental cadmium exposure on kidney function: the possible influence of age. *Environ Res* 2004; 95:143-50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Garcon G, Leleu B, Mareza T, Zerimech F, Haguener JM, Futon D, et al. Biomonitoring of the adverse effects induced by the chronic exposure to lead and cadmium on kidney function: usefulness of alpha-glutathione S-transferase. *Sci Total Environ* 2007; 377: 165-72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Pop Trajoković Z, Jonović M, Antic V. The effects of lead and cadmium on kidney function in infants. *Acta medica medianae* 2002; 41(5):5-28.
19. Dakeshita S, Kawai T, Uemura H, Hiyoshi M, Oguma E, Horiguchi H, et al. Gene expression signatures in peripheral blood cells from Japanese women exposed to environmental cadmium. *Toxicology* 2009: 25-32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Yoshioka N, Nakashima H, Hosoda K, Eitaki Y, Shimada N, Omae K, et al. Urinary excretion of an oxidative stress marker, 8-hydroxyguanine (8-OH-Gua), among nickel-cadmium battery workers. *J Occup Health* 2008; 50:229-35. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Willers S, Gerhardsson L, Lundh T. Environmental tobacco smoke (ETS) exposure in children with asthma—relation between lead and cadmium, and cotinine concentrations in urine. *Respir Med* 2005; 99:1521-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Kirschvink N, Martin N, Fievez L, Smith N, Marlin D, Gustin P. Airway inflammation in cadmium-exposed rats is associated with pulmonary emphysema and oxidative stress. *Free Radic Res* 2006: 241-50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Li GY, Kim M, Kim HH, Lee MO, Chung JH, Lee HH. Gene expression profiling in human lung fibroblast following cadmium exposure. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:1131-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *Biometals* 2004; 17:493-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Zheng W. Toxicology of choroid plexus: Special reference to metal-induced neurotoxicities. *Microsc Res Tech* 2001; 52:89-103. [[CrossRef](#)]
26. Lee KH, Lim JS, Song K, Boo Y, Jacobs DR. Graded associations of blood lead and urinary cadmium concentrations with oxidative-stress-related markers in the U.S. population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspectives* 2006; 114: 350-4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Goering PL, Klaassen CD. Tolerance to cadmium-induced toxicity depends on presynthesized metallothionein in liver. *J Toxicol Environ Health* 1984; 14:803-12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Bannigan T, Bannigan J. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reprod Toxicol* 2008; 25:304-15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Taylor BA, Heiniger HJ, Meier H. Genetic analysis of resistance to cadmium-induced testicular damage in mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973; 143:629-33. [[PubMed](#)]
30. Andujar P, Bensefa-Colas L, Descatha A. Acute and chronic cadmium poisoning. *La Revue de médecine interne* 2010; 31:107–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Chang YF, Wenb JF, Caia JF, Xiao-Yingc W, Yangb L, Guoa YD. An investigation and pathological analysis of two fatal cases of cadmium poisoning. *Forensic Science International* 2012; 220:e5-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Ivanovaa J, Gluhchevab GY, Kamenovac K, Arpadjanc S, Mitewac M. The tetraethylammonium salt of monensic acid—An antidote for subacute cadmium intoxication. A study using an ICR mouse model. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2012; 26:279-84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. El-Sokkary GH, Nafadyb AA, Shabasha EH. Melatonin administration ameliorates cadmium-induced oxidative stress and morphological changes in the liver of rat. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2010; 73:456–63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Terçariol SG, Almeida AA, Godinho AF. Cadmium and exposure to stress increase aggressive behavior. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2011; 32:40-5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

TOXIC EFFECTS OF CADMIUM

Tanja Vukićević

Cadmium is one of the heavy metals, it is often used in industry, and exerts toxic effects on human health. Cadmium is classified as a carcinogenic substance for humans by the International Agency for Research on Cancer and is in a group I carcinogen. Cadmium affects the development of cell cycle, proliferation, differentiation, DNA repair, replication and apoptosis, as well as promotion of cancer in tissues. Intoxication with cadmium in people usually occurs by inhalation of cigarette smoke, but it is also possible via water, food and air. Cadmium exerts toxic effects on the kidneys, liver, lungs, cardiovascular system, immune system and reproductive system. Metallothionein protects tissues from the toxicity of cadmium. Cadmium-metallothionein complex is distributed in various tissues. There is no way for natural cadmium elimination from the human body. The main route of cadmium in the body is through binding with metallothionein, low molecular weight protein that participates in the homeostasis of certain metals. Cadmium-metallothionein complex is distributed in various tissues. The role of metallothionein in detoxification of cadmium is primarily in the large binding affinity of metals for metallothionein. *Acta Medica Medianae 2012;51(4):65-70.*

Key words: *cadmium, toxic effects, carcinogenic substance, metallothionein*