

Kadm – zagrożenie i skutki zdrowotne

Hanna Czczot, Monika Majewska

Katedra i Zakład Biochemii, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Adres do korespondencji: Hanna Czczot, Katedra i Zakład Biochemii, I Wydz. Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, tel. 022 57 20 693, faks 022 57 20 679, e-mail: hanna.czczot@wp.pl

Wstęp

Kadm jest pierwiastkiem, który, ze względu na dużą koncentrację w powietrzu, wodzie i glebie, szybkie przemieszczanie się w łańcuchu troficznym gleba-roślina-człowiek, łatwe wchłanianie i bioakumulację w organizmach żywych oraz toksyczne działanie, stanowi jedno z poważniejszych zagrożeń środowiska naturalnego i człowieka.

Źródła narażenia

Kadm jest pierwiastkiem stosunkowo słabo rozpowszechnionym w skorupie ziemskiej, ale stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt. W wyniku działań człowieka kadm stał się głównym zanieczyszczeniem chemicznym środowiska, a ponieważ jest wykorzystywany w wielu procesach technologicznych w różnych gałęziach przemysłu i rolnictwie, jego obecność stwierdza się w powietrzu, wodzie i glebie oraz w roślinach i tkankach zwierząt. W przemyśle kadm jest stosowany do wytwarzania barwników i stabilizatorów tworzyw sztucznych i galwanicznych powłok ochronnych, lutów i stopów, prętów kadmowych. Jest również używany do produkcji alkalicznych baterii niklowo-kadmowych, sztucznych ogni, farb fluorescencyjnych [1]. Znaczącym źródłem kadmu w środowisku są nawozy sztuczne (np. superfosfaty), które są zanieczyszczone tym metalem w ilości od 10 do 100 mg/kg. Długotrwałe i powszechne ich stosowanie prowadzi do zanieczyszczenia gleby kadmem i jej ciągłego skażenia [2]. Kadm raz wprowadzony do środowiska nie podlega degradacji i pozostaje w ciągłym obiegu. Jego długi okres półtrwania przekłada się bezpośrednio na gromadzenie tego pierwiastka w organizmach roślin, zwierząt i ludzi. Narażenie środowiskowe może doprowadzić do wchłaniania dużych ilości kadmu i toksyczny wpływ tego pierwiastka na organizm [3].

Cadmium – exposure and its effects on health · The paper presents the current state of knowledge relating to the toxic action of cadmium in organism.

Cadmium (Cd) is a heavy metal, which is widely used in industry, affecting human health. Chronic exposure to Cd results in accumulation of the metal in many organs, mainly in the liver and kidneys. It exerts multiple toxic effects causing metabolic and structural changes in cells.

Keywords: Cadmium, accumulation of cadmium, chronic exposure, toxic action, damage cells, cancer.

© Farm Pol, 2010, 66(4): 243-250

Kadm w żywności

Poza narażeniem zawodowym, głównym źródłem pobierania kadmu przez organizm jest żywność. Ilość kadmu pobrana z pokarmem przez człowieka jest zróżnicowana i zależy od rodzaju i stopnia skażenia pożywienia oraz nawyków żywieniowych. Znaczącym źródłem kadmu w pożywieniu człowieka są produkty zbożowe, ryby oraz warzywa i owoce skażone tym metalem. U ludzi 75% kadmu w codziennej diecie pochodzi z produktów roślinnych, wśród których główne jego źródło stanowią ziemniaki, np. w USA 25%, a w Australii 55%. W żywieniu niemowląt i dzieci kadm pochodzi przede wszystkim z marchwi [4, 5].

Łatwość pobierania kadmu przez rośliny z gleby jest związana z ryzykiem bezpośredniego wprowadzenia go do diety człowieka. Mechanizm pobierania kadmu przez rośliny przebiega z udziałem przede wszystkim systemu korzeniowego i liści, i jest proporcjonalny do jego stężenia w środowisku. Zdolność do akumulacji kadmu w roślinach zależy nie tylko od jego ilości w glebie, ale również od gatunku, odmiany, części rośliny czy stadium rozwoju. Największe ilości kadmu stwierdza się przede wszystkim w warzywach korzeniowych i roślinach motylkowych oraz

w zbożach uprawianych w rejonach silnie uprzemysłowionych [2, 3].

Niektóre rośliny kumulują go również w częściach naziemnych, głównie w liściach (np.: szpinak, sałata, tytoń). W warzywach liściastych z obszarów nieskażonych kadmem występuje w ilości około 0,07 mg/kg, natomiast z obszarów skażonych kadmem może się kumulować w większych ilościach – do 50 mg/kg (np. trawach). Najmniej kadmu jest w owocach. Zawartość kadmu w warzywach i owocach w Polsce waha się od 0,002 do 0,08 ppm suchej masy. Zdolność do kumulacji kadmu wykazują również grzyby [2, 4].

W produktach zwierzęcych kadm występuje w różnych ilościach. Podobnie jak rośliny, niektóre gatunki zwierząt wykazują szczególną zdolność do akumulacji kadmu. Mięso ryb, mięczaków, ostryg i skorupiaków zawiera kadm w ilości od 0,01 do 0,02 mg/kg, w podrobach (wątroba, nerki) jest go znacznie więcej – od 0,2 do 1,6 mg/kg [4, 5].

Dzienne pobranie kadmu z pokarmem przez osoby dorosłe w różnych krajach kształtuje się na poziomie 25–200 µg. W Polsce wynosi ono 11–30 µg. Tolerowane tygodniowe pobranie kadmu, które uwzględnia warunki bezpieczeństwa i stopień zanieczyszczenia środowiska kadmem jest ustalone na poziomie 7 µg/kg masy ciała/tydzień (Codex Alimentarius Commission, 1998). Według zaleceń FAO/WHO tolerowane spożycie kadmu przez dorosłego człowieka wynosi około 0,4–0,5 mg/tydzień, a dopuszczalna dawka 60–70 µg na dobę [5].

Kadm w roślinnych produktach leczniczych

Zanieczyszczenie środowiska naturalnego kadmem sprawia, że przedostaje się on również do roślin leczniczych, które są bardzo często stosowane jako zioła (napary, wywary), mieszanki i preparaty ziołowe, syropy i herbatki ziołowe w zapobieganiu i leczeniu wielu chorób. Wchłanianie kadmu może być przyczyną osłabienia działania leczniczego roślin wchodzących w skład ziół, mieszanek i preparatów ziołowych. Ze względu na coraz częstsze stosowanie fitofarmaceutyków w praktyce medycznej jako leków pomocniczych czy uzupełniających oraz suplementów diety, problem zanieczyszczenia środowiska kadmem jest bardzo niebezpieczny.

Ze względu na fakt, iż kadm jest pierwiastkiem o wysokiej toksyczności prowadzone są badania oceny jego zawartości w surowcach roślinnych i uzyskiwanych z nich produktach leczniczych powszechnie stosowanych w leczeniu wielu chorób (np. nerek, układu oddechowego, otyłości i w regulacji przemiany materii). Badania Zaręby i wsp. [6] wykazały, że stężenie kadmu w niektórych ziołach i preparatach ziołowych, które mieściło się w zakresie od 0,033 do 0,306 µg/g surowca było wyższe od norm dopuszczalnych przez polskie ustawodawstwo (dla kadmu

0,1 µg/g). Wyższe stężenia kadmu zostały wykazane w preparatach Bronchial, Pektosan, Pulmosan, Rdest ptasi, Urosan. Może to wskazywać na skażenie surowców tym pierwiastkiem lub szczególnej zdolności roślin wchodzących w skład tych mieszanek do kumulowania kadmu. Z kolei badania Blicharskiej i wsp. dotyczące oznaczania zawartości kadmu w surowcach zielarskich (zielo świetlika, jemioly, skrzyphu, rdestu ptasiego, dziurawca, liściach szałwi, borówki brusznicy, mięty, korzeniu pokrzywy, korze kruszyny) oraz w herbatkach ziołowych i ziołowo-owocowych wykazały, że ilość kadmu w poszczególnych gatunkach roślin jest zróżnicowana i waha się od 0,02 do 0,47 mg/kg s.m. Zaobserwowano również, że zależy od rodzaju surowca i jego pochodzenia, a w przypadku herbatek ziołowych i ziołowo-owocowych od ich składu jakościowego i ilościowego. Otrzymane wyniki nie przekraczały dopuszczalnych norm podanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 13.01.2003 r., co wskazuje, że zioła te nie stanowią zagrożenia dla ludzi i mogą być wykorzystane do produkcji określonych preparatów ziołowych [7, 8]

Papierosy – dodatkowe źródło kadmu w organizmie

Istotnym źródłem kadmu w organizmie człowieka może być nałóg palenia papierosów. Po spaleniu 1 papierosa do płuc palacza z dymem tytoniowym dostaje się ok. 0,1–0,2 µg kadmu. Podczas długoletniego palenia papierosów (np. 20 lat) zostaje wprowadzone do organizmu palacza ok. 15 mg kadmu. Zaobserwowano, że mleko palących matek może zawierać dwukrotnie więcej kadmu niż mleko matek niepalących [9].

Metabolizm kadmu

Kadm i jego związki dostają się do organizmu głównie drogą oddechową (10–40%). U osób narażonych zawodowo na kadm, czy palaczy papierosów, wprowadzone bezpośrednio do układu oddechowego związki kadmu (głównie w postaci pyłu) są szczególnie niebezpieczne dla płuc. Wdychany z powietrzem kadm (najczęściej jako CdO) w 10% akumuluje się w płucach, a pozostała część trafia do krwioobiegu [9]. Pobieranie kadmu drogą pokarmową jest mniejsze i wynosi ok. 6%. Ilość pobranego przez organizm kadmu zależy nie tylko od dawki i czasu narażenia, ale również od formy chemicznej, składników diety, stanu odżywienia organizmu oraz wieku i płci [10].

Duży wpływ na pobieranie kadmu z przewodu pokarmowego ma zawartość w diecie białka oraz związków cynku i miedzi oraz wapnia i żelaza. Ich niska zawartość w pokarmie zwiększa wchłanianie kadmu z przewodu pokarmowego i jego kumulację w organizmie [11]. Zwiększone ilości cynku w pokarmie zmniejszają intensywność wchłaniania kadmu z przewodu

pokarmowego. Wynika to z faktu, że wchłanianie kadmu odbywa się przy udziale układów transportujących również jony cynku, miedzi, żelaza czy wapnia i dochodzi do konkurencji między metalami o przenośnik [12].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że wchłanianie i akumulacja kadmu zależy od wieku i płci. Młode osobniki wykazują większą zdolność do jego wchłaniania niż osoby dorosłe. Samice w porównaniu z samcami akumulują więcej kadmu w wątrobie i nerkach [13].

Wchłanianie tego całkowicie zbędnego dla organizmu pierwiastka z przewodu pokarmowego odbywa się stopniowo. Najpierw jest szybkie pobieranie i gromadzenie kadmu w enterocytach, po czym następuje powolny transport do krwiobiegu. Największe ilości kadmu są wchłaniane w dwunastnicy. Kadm nie posiada specyficznych dla siebie przenośników ułatwiających jego wchłanianie, czy dystrybucję w organizmie. W enterocytach we wchłanianiu i transporcie kadmu wykorzystywane są: niespecyficzny przenośnik jonów dwuwartościowych DMT1 (*divalent metal transporter*) oraz przenośnik MTP1 (*metal transporter protein 1*). Wchłanianie kadmu może się również odbywać poprzez kanały wapniowe przenośników system przenośników (hZTL1 i ZNT1) odpowiedzialnych za transport cynku. Metal ten może być również wchłaniany z przewodu pokarmowego w połączeniu z grupami tiolowymi –SH z cysteiny lub glutationu (GSH) jako Cd-cysteina, Cd-GSH [14].

Wchłonięty kadm jest transportowany do wątroby. W krwiobiegu ok. 60% pierwiastka znajduje się erytrocytach w postaci związanej z błoną krwinki lub hemoglobina. Pozostała ilość jest transportowana w połączeniu z albuminami, cysteiną i glutationem. Do hepatocytów jony kadmu przechodzą przy udziale transportera żelaza DMT1 oraz przez kanały dla jonów Ca(II) [13, 14].

Kadm gromadzi się przede wszystkim w wątrobie i nerkach, które są docelowym narządem toksycznego działania tego pierwiastka w organizmie. W wątrobie kadm indukuje syntezę niskocząsteczkowych białek metalotionein (MT), które wiążą jony Cd(II) w kompleksy CdMT.

W nerkach kompleksy CdMT są łatwo filtrowane w kłębuszkach i resorbowane w kanalikach proksymalnych, gdzie po ich degradacji dochodzi do uwolnienia jonów kadmu, co naraża te struktury na toksyczne działanie metalu i prowadzi do ich uszkodzenia i skutkuje zaburzeniem resorpcji [15].

Dystrybucja kadmu w organizmie zależy od formy chemicznej tego pierwiastka. Większa kumulacja pierwiastka w wątrobie, nerkach czy kościach następuje po ekspozycji kadmu w postaci nieorganicznej soli (np. CdCl₂), niż kadmu występującego w połączeniu z metalotioneiną (CdMT). CdCl₂ kumuluje się

głównie w wątrobie, natomiast CdMT w nerkach [13, 15].

Człowiek absorbuje dziennie 5–10% kadmu dostarczanego wraz z pożywieniem. U osób dorosłych bezpieczny próg przyjęcia kadmu wynosi 51–71 µg/dzień [16]. Zawartość kadmu w organizmie dorosłego człowieka wynosi ok. 15–30 mg i wzrasta z wiekiem. Wynika to z wyjątkowo długiego okresu półtrwania tego pierwiastka, który szacuje się dla człowieka na 10–30 lat, średnio na około 20 lat. Najwięcej kadmu, bo 10 mg znajduje się w nerkach i 4 mg w wątrobie [17]. Wolny i związany z metalotioneinami kadm jest wydalany z organizmu przede wszystkim z moczem. Zdrowy dorosły człowiek wydalą dziennie z moczem 30–50 µg kadmu, co nie przekracza 0,01% jego ilości przyjętej z dietą. Jego ilość w moczu może być wskaźnikiem stopnia skażenia organizmu tym metalem. Niewielkie ilości kadmu najczęściej sprzężonego z glutationem, cysteiną czy metalotioneiną są wydalane z kałem [13, 14].

Stosunkowo słabo poznany jest mechanizm pobierania kadmu przez komórki. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że dostaje się on do komórek organizmu na drodze dyfuzji prostej i przy udziale układów transportujących metale dwuwartościowe np. wapń DMT1 (*divalent metal transporter 1*) zaangażowanych również we wchłanianie kadmu z przewodu pokarmowego [14].

W komórkach kadm jest rozmieszczony we wszystkich organellach. Wiąże się w nich przede wszystkim z białkami występującymi w cytozolu, jądrze komórkowym, błonach mitochondrialnych i lizosomalnych [13].

Toksyczne działanie kadmu i jego skutki zdrowotne

Kadm jest pierwiastkiem niezwykle szkodliwym dla organizmów żywych. Największe uszkodzenia powoduje w narządach, w których łatwo się akumuluje, tj. wątrobie, nerkach, kościach, jądrach. Ostre zatrucie spowodowane jednorazową wysoką dawką metalu u ludzi występuje rzadko. Najczęściej jest związane z narażeniem inhalacyjnym w nieodpowiednich warunkach na stanowisku pracy. Objawami ostrego zatrucia kadmem pojawiającymi się najczęściej już po 24 godzinach są: gorączka, krótki oddech i ogólne osłabienie. Może pojawiać się również obrzęk i zapalenie płuc, a w ciężkich przypadkach niewydolność oddechowa prowadząca często do zgonu.

Zdecydowanie częściej dochodzi do zatrucia spowodowanego długotrwałym oddziaływaniem kadmu

Kadm jest pierwiastkiem stosunkowo słabo rozpowszechnionym w skorupie ziemskiej, ale stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt. W wyniku działań człowieka kadm stał się głównym zanieczyszczeniem chemicznym środowiska, a ponieważ jest wykorzystywany w wielu procesach technologicznych w różnych gałęziach przemysłu i rolnictwie, jego obecność stwierdza się w powietrzu, wodzie i glebie oraz w roślinach i tkankach zwierząt.

na organizmu. U ludzi długotrwała ekspozycja organizmu na kadm i pochłanianie małych ilości tego metalu prowadzi do przewlekłego zatrucia, które bardzo często przez dłuższy czas (około roku) może przebiegać bezobjawowo. Pierwsze objawy przewlekłej kadmicy to: suchość jamy ustnej, metaliczny posmak, brak łaknienia, powstawanie u nasady zębów żółtego rąbka kadmowego i ogólne osłabienie. Z czasem dochodzi do uszkodzenia jelit, nerek, wątroby, odwapnienia kości i zmian w układzie kostnym (szczególny przypadek choroba Itai-Itai), niedokrwistości, niepłodności czy zaburzeń w układzie krwionośnym. Ponieważ głównym miejscem kumulacji kadmu są nerki, to w wyniku przewlekłego zatrucia tym metalem dochodzi do dysfunkcji

kanalików proksymalnych nerek i rozwoju proteinurii typu kanalikowego. Śmiertelna dawka kadmu jest dużo niższa niż innych metali i zależy od formy tego związku oraz wrażliwości organizmu [13, 18, 19, 20].

Kadm nawet przy bardzo niskich stężeniach w organizmie jest pierwiastkiem o wysokiej toksyczności. Jego toksyczne działanie polega na zaburzeniu czynności wątroby, nerek i innych organów, funkcji rozrodczych, deformacji kości oraz wywoływaniu zmian nowotworowych (zwłaszcza nerek i gruczołu krokowego, co prawdopodobnie wiąże się z indukcją w nich reakcji zapalnej [13, 21].

Ponieważ kadm w komórkach zaburza metabolizm wapnia, magnezu, żelaza, cynku i miedzi, to prowadzi to do demineralizacji, osteomalacji i osteoporozy kości, zaburzenia funkcji regulacyjnych organizmu, w których konieczny jest udział tych jonów [11–13, 22].

Zatrucie kadmem drogą oddechową prowadzi do powstawania zespołu zaburzeń oddechowych (zapalenie gardła i krtani, rozedma, obrzęk i zapalenia płuc), bardzo często stwierdzanego u osób zawodowo narażonych na działanie tego metalu [18, 21].

Pierwiastek ten oddziałuje też niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Kadm indukuje zaburzenia funkcji i uszkodzenia struktury śródbłonka oraz komórek mięśni gładkich naczyń, co sprzyja powstawaniu blaszki miażdżycowej. Potwierdzają to zarówno badania epidemiologiczne, jak i kliniczne [23, 24]. U osób palących tytoń stwierdzono zwiększoną ilość kadmu we krwi i występowanie miażdżycy, szczególnie naczyń obwodowych [25].

Efekty toksycznego działania kadmu wiążą się z jego wpływem na metabolizm i funkcje innych

pierwiastków obecnych w komórkach organizmu. Interakcje kadmu z innymi pierwiastkami (żelazem, miedzią czy cynkiem) zachodzące podczas ich wchłaniania, dystrybucji w organizmie i wydalania oraz na poziomie ich funkcji biologicznych w komórkach zostały już dość dobrze poznane i opisane. Interakcje pomiędzy kadmem a cynkiem czy miedzią wynikają z powinowactwa do metalotioneiny i zdolności do indukcji tego białka, np. w nabłonku jelit. Cynk i miedź chronią komórki przed toksycznym działaniem kadmu. Ich ochronna funkcja polega na zmniejszeniu kumulacji jonów kadmu w ich wnętrzu. Obniżenie jego stężenia w komórkach jest wynikiem antagonizmu między jonami cynku, miedzi i kadmu w transporcie komórkowym. Cynk zapobiega również apoptozie komórek indukowanej przez jony kadmu [11, 12, 22].

Kadm wpływa niekorzystnie na funkcje układu rozrodczego. Narażenie na toksyczne działanie kadmu upośledza przede wszystkim funkcję jąder. Mechanizmy toksycznego oddziaływania kadmu w jądrach obejmują między innymi uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, komórek Leydiga i Sertoliego, połączeń międzykomórkowych. Indukując w nich stres oksydacyjny i upośledzając antyoksydacyjne mechanizmy obronne kadm nasila odczyn zapalny, co powoduje w jądrach zmiany morfologiczne i funkcjonalne. Wywołane działaniem kadmu zmiany morfologiczne jąder obejmują martwicę kanalików nasiennych, co hamuje syntezę testosteronu i upośledza spermatogenezę. Kadm zaburza również czynności gruczołu krokowego, co prowadzi do zmian jego czynności hormonalnych i wydzielniczych, i upośledza płodność mężczyzn [26, 27].

U zwierząt narażenie organizmu na wysokie dawki kadmu może prowadzić do poważnych uszkodzeń łożyska i śmierci płodu. Toksyczne działanie niskich dawek kadmu na łożysko polega na indukcji zmian jego struktury i funkcji, co powoduje zaburzenia w rozwoju płodu i powstawanie u potomstwa ciężkich wad (np. przepukliny mózgowej, wodogłowia i innych). Brak jest danych dotyczących bezpośredniego wpływu kadmu na rozwój płodu u ludzi. Mechanizm teratogennego działania kadmu wiąże się przede wszystkim z interakcją kadmu z cynkiem. Kadm oprócz bezpośredniego oddziaływania na płód może powodować deficyt cynku, co hamuje aktywność zależnego od cynku enzymu odpowiedzialnego za wbudowywanie tyminy do DNA [13, 18, 22].

Kadm wykazuje działanie rakotwórcze. Indukuje on wiele typów nowotworów (np. nowotwory nerek, prostaty, jąder). Ponieważ jest składnikiem dymu tytoniowego, zwiększa również ryzyko występowania raka płuca [26, 28, 29].

Badania epidemiologiczne wykazały ścisły związek pomiędzy ekspozycją na działanie kadmu (drogą inhalacyjną i pokarmową) a występowaniem nowotworów u ludzi. W 1993 roku Międzynarodowa

Poza narażeniem zawodowym, głównym źródłem pobierania kadmu przez organizm jest żywność. Ilość kadmu pobrana z pokarmem przez człowieka jest zróżnicowana i zależy od rodzaju i stopnia skażenia pożywienia oraz nawyków żywieniowych. Znaczącym źródłem kadmu w pożywieniu człowieka są produkty zbożowe, ryby oraz warzywa i owoce skażone tym metalem. U ludzi 75% kadmu w codziennej diecie pochodzi z produktów roślinnych, wśród których główne jego źródło stanowią ziemniaki, np. w USA 25%, a w Australii 55%. W żywieniu niemowląt i dzieci kadm pochodzi przede wszystkim z marmelady.

Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) umieściła ten pierwiastek na czele listy czynników rakotwórczych u ludzi i zaklasyfikowała jony Cd^{2+} do klasy I substancji kancerogennych (IARC) [30].

Efekty toksycznego działania kadmu w komórkach

Mechanizm toksyczności kadmu nie jest dobrze poznany. W świetle badań wydaje się, że toksyczność tego metalu wynika z wielu różnych mechanizmów. Jeden z nich polega na reakcjach jonów Cd^{2+} ze składnikami komórkowymi. Kadm tworzy wiązania kowalencyjne i jonowe z atomami siarki, tlenu i wodoru występującymi w grupach sulfhydrylowych, disiarczkowych, karboksylowych, imidazolowych czy aminowych wielu związków występujących w komórkach, powodując zakłócenia ich homeostazy. Pierwiastek ten ma również zdolność do oddziaływania z obecnymi w komórkach jonami cynku, miedzi, żelaza, magnezu, wapnia czy selenu spełniającymi w nich istotne funkcje biologiczne. Prowadzi to do zaburzenia metabolizmu w komórkach, czego ostatecznym skutkiem są zmiany morfologiczne i funkcjonalne w wielu narządach [13, 31].

Na poziomie subkomórkowym główną strukturą docelowego działania kadmu są mitochondria. Jony kadmu są odpowiedzialne za modyfikację przepuszczalności błon mitochondrialnych i obniżenia ich potencjału błonowego, co prowadzi do zaburzenia fosforylacji oksydacyjnej i spadku poziomu ATP w komórkach [32].

Do wnętrza mitochondriów kadm dostaje się przez kanały wapniowe. Umożliwia to zdolność tego metalu do wiązania się z grupami tiolowymi transportera białkowego dla jonów $Ca(II)$.

W mitochondriach kadm łączy się z grupami $-SH$ transporterów nukleotydów adeninowych znajdujących się w ich wewnętrznej błonie, co powoduje zmiany konformacyjne tych białek i w konsekwencji wzrost przepuszczalności błon mitochondrialnych. Zaburzenia potencjału błonowego mitochondrium i równowagi jonowej w komórkach mogą być również indukowane przez kadm poprzez gwałtowny wypływ jonów wapnia z mitochondriów i zmianę aktywności enzymów łańcucha oddechowego i enzymów uczestniczących w aktywnym transporcie wapnia, sodu i potasu. Kumulacja wewnątrz komórek jonów wapnia i sodu prowadzi do zakłócenia ich homeostazy [31, 33]. Z kolei zahamowanie przez kadm przepływu elektronów w łańcuchu oddechowym w wyniku otwarcia porów mitochondrialnych prowadzi do uwalniania do cytosolu cytochromu C i jonów żelaza/ $Fe(II)$, pochodzących z centrów aktywnych enzymów [32].

Zmiany potencjału w błonie mitochondrialnej, zahamowanie przepływu elektronów ze zredukowanego

ubichinonu na cytochrom C oraz wzrost ilości wolnych jonów $Fe(II)$ w komórkach prowadzi do powstania wolnych rodników tlenowych i ich reaktywnych form (reakcje Fentona, Habera-Weissa). Ich nadmiar indukuje peroksydację lipidów błon mitochondrialnych, co może powodować uszkodzenia tych organeli [33].

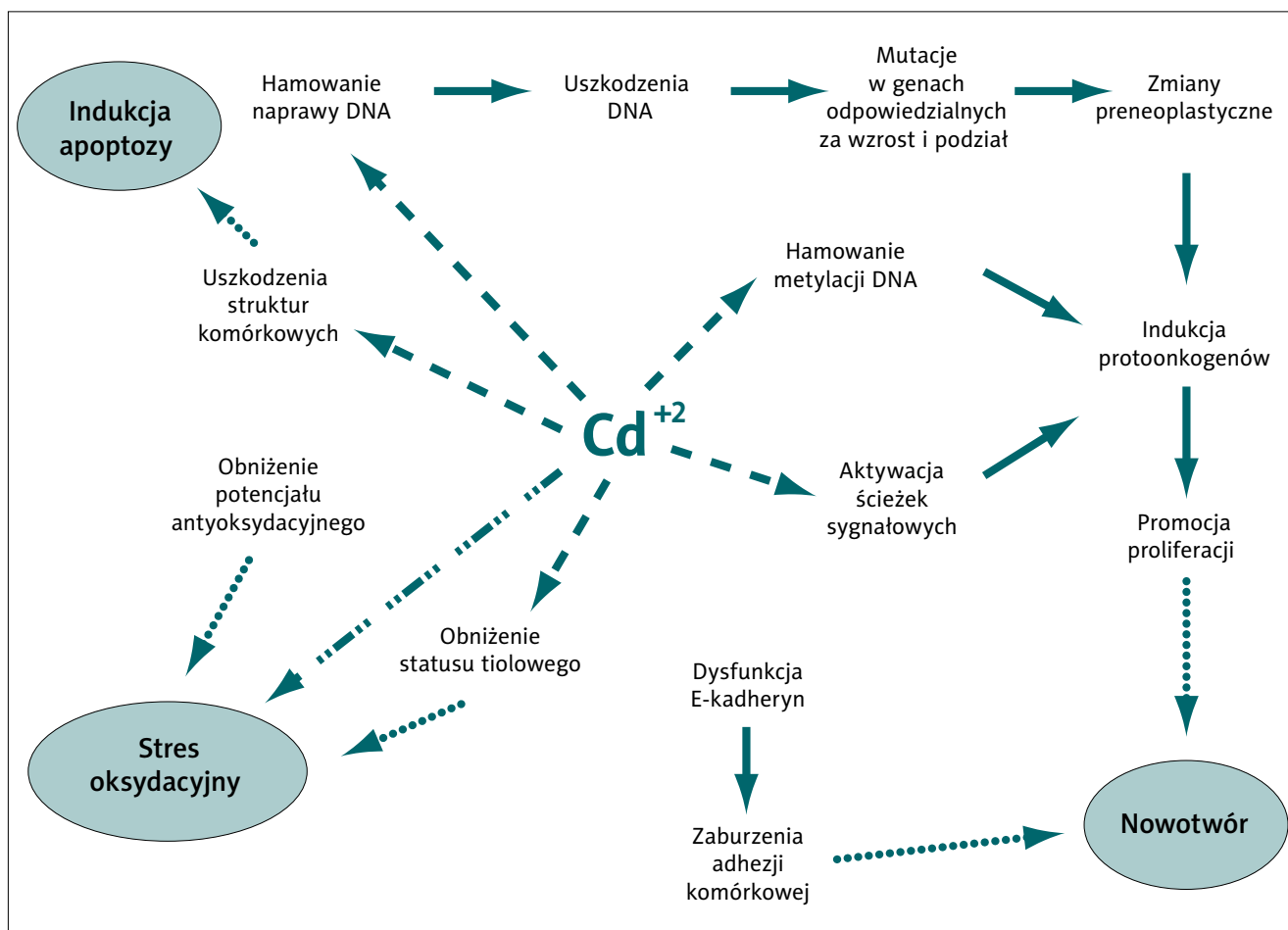
Wyniki uzyskane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że kadm nie jest pierwiastkiem, który może bezpośrednio w komórkach indukować stres oksydacyjny. Jego udział w tworzeniu wolnych rodników tlenu i ich pochodnych polega nie tylko na zaburzeniu przepływu elektronów w łańcuchu oddechowym, ale również na uwalnianiu metali przejściowych, które biorą udział w reakcji Fentona i Habera-Weissa, głównie $Fe(II)$ i $Cu(I)$ z miejsc ich występowania w komórce (np. ferrytyny, ceruloplazminy, białek żelazawo-siarkowych łańcucha oddechowego, hemoprotein i innych) [17, 35].

Zwiększenie ilości RFT w komórkach narażonych na działanie kadmu może być również wynikiem osłabienia mechanizmów antyoksydacyjnych. Wynika to przede wszystkim ze zmniejszenia w komórkach stężenia zredukowanego glutationu (GSH), całkowitej puli grup $-SH$ związanych białkami i zmian aktywności enzymów antyoksydacyjnych [35].

Krótkotrwałe narażenie na kadm zwiększa aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT), peroksydazy i reduktazy glutationowej (GSHPx i GSHR), co wskazuje na aktywację mechanizmów obronnych i odpowiedź adaptacyjną komórek. Przy dłuższym trwającym narażeniu na kadm dochodzi w komórkach do wyraźnego obniżenia ich aktywności. Jest to spowodowane wyparciem z centrum aktywnego MnSOD jonów $Mn(II)$, $Cu(II)$ i/lub $Zn(II)$ w przypadku $CuZnSOD$; $Fe(II)$ z układu hemowego katalazy, czy Se z peroksydazy glutationowej [35, 36].

Ponieważ GSH bierze udział w bezpośrednim wiązaniu jonów kadmu, prowadzi to do obniżenia jego całkowitej zawartości w komórkach i przyczynia się do nasilenia w nich stresu oksydacyjnego. GSH jest ważnym nieenzymatycznym składnikiem systemu antyoksydacyjnego komórek. Pełni on w komórkach nie tylko funkcję wewnątrzkomórkowego bufora redoks, bezpośredniego „zmiatacza” reaktywnych form tlenu, ale jest również kosubstratem w reakcjach unieczynniania RFT, detoksykacji ksenobiotyków katalizowanych przez enzymy GSH-zależne (GSHPx, GST, GSHR). Związek ten zabezpiecza w komórkach biologicznie aktywne białka przed destrukcją oraz reaktywuje nieaktywne enzymy, które powstały w wyniku utlenienia ich grup

Istotnym źródłem kadmu w organizmie człowieka może być nałóg palenia papierosów. Po spaleniu 1 papierosa do płuc palacza z dymem tytoniowym dostaje się ok. 0,1–0,2 μg kadmu. Podczas długoletniego palenia papierosów (np. 20 lat) zostaje wprowadzone do organizmu palacza ok. 15 mg kadmu.



Rycina 1. Efekty toksycznego działania kadmu

tiolowych (-SH). Fakt ten ma podstawowe znaczenie dla zachowania funkcji białek enzymatycznych i ekspresji genów [36].

Niezależnie od mechanizmu indukcji stresu oksydacyjnego przez kadm w komórkach dochodzi do wzrostu ilości RFT, co prowadzi do powstawania uszkodzeń, zmian w ich strukturze i metabolizmie. RFT reagując z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi błon komórkowych zapoczątkowuje proces peroksydacji lipidów, którego efektem jest modyfikacja białek, zmiany gradientu błonowego, co prowadzi do utraty ich integralności i nieodwracalnych uszkodzeń.

W świetle aktualnego stanu wiedzy mechanizm toksycznego działania kadmu polega na indukcji stresu oksydacyjnego w komórkach, następstwem czego jest przede wszystkim peroksydacyjne uszkodzenie błon komórkowych [13, 17, 35, 36] (rycina 1).

Kancerogenne działanie kadmu

Kadm wykazuje słabą bezpośrednią aktywność mutagenną i genotoksyczną. Uszkodzenia DNA (mutacje, aberracje chromosomowe, fragmentacja nici) indukowane przez kadm, zwłaszcza w wysokich

dawkach, są wynikiem pośredniego działania tego metalu. Wiele badań wskazuje, że kancerogenne działanie kadmu wiąże się ze stresem oksydacyjnym, jaki powstaje w komórkach narażonych na działanie tego metalu i osłabieniem w nich obronnych mechanizmów antyoksydacyjnych [37]. Nadmiar RFT przy obniżonym potencjale antyoksydacyjnym w komórkach sprzyja aktywacji protoonkogenów, co prowadzi do nadmiernej produkcji produktów białkowych stymulujących proliferację [38]. Mała wydolność mechanizmów antyoksydacyjnych w komórkach narażonych na działanie kadmu może wynikać z interakcji kadmu z cynkiem, miedzią, żelazem czy selenem, co skutkuje obniżeniem aktywności enzymów antyoksydacyjnych: dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, peroksydazy glutationowej [35, 36].

W badaniach doświadczalnych wykazano, że kadm może hamować naprawę DNA. Wiąże się to z jego zdolnością do hamowania aktywności enzymów biorących udział w usuwaniu uszkodzeń bądź modyfikację tego procesu [37].

Według Waisberga i wsp. [17] mechanizm kancerogennego działania kadmu może również polegać na zakłóceniu sygnalizacji międzykomórkowej i uszkodzeń cytoszkieletu, co prowadzi do zmian w adhezji

komórek, która odgrywa kluczową rolę w regulacji takich procesów, jak wzrost, różnicowanie się i migracja komórki. Wiąże się to ze zdolnością kadmu do modyfikacji E-kadheryn i β -katenin odpowiedzialnych za integralność tkanek. E-kadheryny są odpowiedzialne za prawidłowe przyleganie komórek w tkance. Z kolei β -kateniny działają w komórkach jako cząsteczki sygnalizacyjne, które mogą się przemieszczać do jądra i wiązać z czynnikami transkrypcyjnymi, co zmienia ekspresję wielu genów, w tym *c-jun* i *c-myc* [39]. Kadheryny E są glikoproteinami błonowymi o dwóch domenach: zewnątrzkomórkowa domena posiada miejsce wiązania wapnia (II), a domena wewnątrzkomórkowa dzięki β -kateninom zapewnia połączenie z szkieletem komórki. Wymiana wapnia w kadherynach E na kadm prowadzi do zmian w konformacji tych białek, co niszczy połączenia międzykomórkowe i następuje aktywacja β -katenin, co zaburza apoptozę i prowadzi do niekontrolowanej proliferacji sprzyjającej rozwojowi nowotworów [17, 39].

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że toksyczne działanie kadmu może prowadzić w komórkach nie tylko do indukcji nekrozy, ale również i apoptozy [40].

Udział kadmu w indukcji programowanej śmierci komórek polega na indukcji stresu oksydacyjnego, uszkodzeniu błon mitochondrialnych i obniżeniu ich potencjału błonowego, co skutkuje wzrostem ich przepuszczalności, wyciekaniem do cytozolu cytochromu C i aktywacją kaspaz, szczególnie kaspazy 3, 9 i 8, prowadząc do apoptotycznej fragmentacji DNA. Indukcja apoptozy przez kadm może zachodzić również drogą niezależną od kaspaz [13, 40].

Istnieje wiele danych wskazujących na niekorzystny wpływ kadmu na działanie komórkowych szlaków sygnalizacyjnych. Zaburza to odbieranie i przetwarzanie docierających do komórki zewnętrznych sygnałów i uniemożliwia ich prawidłowe funkcjonowanie. Kadm może zaburzać sygnalizację komórkową na każdym etapie przekazywania sygnału. Może oddziaływać na receptory, wtórne przekaźniki, czynniki transkrypcyjne. Zaburzenie sygnalizacji przez kadm może odbywać się również na poziomie transkrypcji i translacji. Działanie kadmu prowadzi do wzrostu stężenia jonów wapnia, które poprzez aktywację białka CREB (*cAMP responsive binding protein*) oddziałyującego ze specyficznymi miejscami w regionie promotorowym, może bezpośrednio indukować ekspresję genów. Kadm może również aktywować kinazy białkowe odpowiedzialne za fosforylację czynników transkrypcyjnych, np. AP-1, NF κ B, MTF-1 i innych białek. Wzrost RFT w komórce pod wpływem działania kadmu zmienia ekspresję wielu genów, np. czynnika transkrypcyjnego AP-1 [41]. Badania z ostatnich lat wskazują, że kadm może zaburzać proces translacji. Odbywać się to może poprzez zwiększenie przez kadm w komórkach czynników odpowiedzialnych za

przebieg translacji: czynników inicjacji (np. TIF3) lub elongacji (TEF-1). Ostatnio wykazano jeszcze inną możliwość oddziaływania kadmu na aktywację i ekspresję genów, która odbywa się poprzez hamowanie metylacji DNA. Wiadomo, że metylacja DNA reguluje ekspresję wielu genów, w tym genów związanych ze wzrostem, podziałem i różnicowaniem. W przypadku ich hypometylacji dochodzi do nadekspresji i nadmiernej syntezy produktów białkowych odpowiedzialnych za nasilenie proliferacji komórek, co może skutkować rozwojem zmian nowotworowych [42].

Narażenie organizmu na działanie kadmu, zwłaszcza przewlekłe, prowadzi do zmian w funkcjonowaniu układu immunologicznego. Ponieważ komórkami docelowego działania kadmu są limfocyty T i B, makrofagi i komórki pamięci immunologicznej, wskazuje to, że jego bezpośrednia immunotoksyczność polega na modyfikacji odpowiedzi immunologicznej zarówno typu komórkowego, jak i humoralnego [43].

Podsumowanie

Obecność kadmu w środowisku naturalnym człowieka i zwierząt, zdolność do gromadzenia w organizmie i długi okres biologicznego półtrwania (oceniany u ludzi na 16–38 lat) oraz bezpośrednie lub pośrednie toksyczne działanie, skutkujące uszkodzeniem komórek i zaburzeniem ich funkcji życiowych, stanowi poważne zagrożenie zdrowotne. Szczególnie niebezpieczna i groźna w skutki dla organizmu jest przewlekła ekspozycja na działanie tego metalu. Pomimo sporej wiedzy na temat toksyczności kadmu, w dalszym ciągu powinna być kontynuowana stała i szczegółowa ocena skutków zdrowotnych wynikających z narażenia organizmów na ten pierwiastek oraz prowadzone badania, mające na celu określenie i wyjaśnienie wszystkich jego molekularnych mechanizmów oddziaływania na komórki organizmu. Pozwoli to w przyszłości na opracowanie zasad profilaktyki przed skutkami toksyczności kadmu, szczególnie osób narażonych zawodowo na ten pierwiastek i palaczy papierosów.

Otrzymano: 2009.10.21 · Zaakceptowano: 2009.11.20

Piśmiennictwo

- Jakubowski M., Muszer J., Słota P.: The risk of exposure on cadmium in chosen the bronches of industry. *Med. Pracy.* 1995, 46: 109–122.
- Satarug S., Baker J.R., Urbenjapol S., Haswell-Elkins M., Reilly P.E.B., Williams D.J., Moore M.R.: A global perspective on cadmium pollution an toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol. Lett.* 2003, 137: 65–83.

Kadm wykazuje słabą bezpośrednią aktywność mutageną i genotoksyczną. Uszkodzenia DNA indukowane przez kadm są wynikiem pośredniego działania tego metalu. Wiele badań wskazuje, że kancerogenne działanie kadmu wiąże się ze stresem oksydacyjnym, jaki powstaje w komórkach narażonych na działanie tego metalu i osłabieniem w nich obronnych mechanizmów antyoksydacyjnych.

3. Ostrowska P.: Kadm, występowanie, źródła zanieczyszczeń i metody recyklingu. *Gospodarka Surowcami Mineralnymi*. 2008, 24(3): 255–260.
4. Marzec Z., Kunachowicz H., Iwanow K., Rutkowska U.: Tabele zawartości pierwiastków śladowych w produktach spożywczych. Instytut Żywności i Żywności, Warszawa 1992.
5. Wojciechowska-Mazurek M., Starska K., Brulińska-Ostrowska E., Karłowski K., Grudzińska B.: Ocena pobierania metali szkodliwych dla zdrowia z całodziennymi racjami pokarmowymi dzieci i młodzieży w wybranych województwach. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2003, 267: 101–103.
6. Zaręba S., Zaręba A., Pomykalski A., Wyszogrodzka-Koma L.: Content of cadmium and lead in herbs and herbal preparations applied in regulation of metabolism, treatment of obesity, kidney problems and respiratory system problems. *Annales Universitatis M. Curie-Skłodowska*. 2006, 19, 2(2): 15–21.
7. Blicharska E., Kocjan R., Świeboda R.: Oznaczanie żelaza, niklu, kadmu i ołowiu w niektórych roślinach zielarskich. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2008, 2: 105–110.
8. Blicharska E., Kocjan R., Błażewicz A.: Oznaczanie zawartości żelaza, manganu, cynku, miedzi, kadmu i ołowiu w herbatkach ziółowych. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2007, 2: 145–151.
9. Satarug S., Moore M. R.: Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ. Health Prospect.* 2004, 112: 1099–1103.
10. Thornton I.: Sources and pathways of cadmium in the environment. *IARC Sci. Pub.* 1992, 118: 149–162.
11. Brzóska M., Jurczuk M., Moniuszko-Jakoniuk J.: Interakcje kadmu z wybranymi biopierwiastkami. *Terapia*. 1997, 7: 28–30.
12. Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J.: Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food Chem. Toxicol.* 2001, 39: 967–971.
13. Bonda E., Włostkowski T., Krasowska A.: Metabolizm i toksyczność kadmu u człowieka i zwierząt. *Kosmos*. 2007, 1–2: 87–97.
14. Bridges C.C., Zalups R.K.: Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005, 204(3): 274–308.
15. Klassen C.D., Liu J., Choudhuri S.: Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999, 39: 267–294.
16. Friberg L., Elinder C.G., Kjellstrom T.: Cadmium. *Environmental Health Criteria* 134. World Health Organisation, Geneva, 1992.
17. Waisberg M., Joseph P., Hale B., Beyersmann D.: Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*. 2003, 192: 95–117.
18. Leśniewska J.: Kadm i jego toksyczne skutki. *Aura*. 1994, 1: 26–27.
19. Floriańczyk B.: Toksyczne i kancerogenne właściwości kadmu. *Nowiny Lekarskie*. 1995, 64, 6: 737–754.
20. Järup L., Berglund M., Elinder C.G., Nordberg G., Vahter M.: Health effects of cadmium exposure: a review of the literature and risk estimate. *Skand. J. Work Environ. Health*. 1998, 24: 1–51.
21. Młynek V., Skoczyńska A.: Prozaplanne działanie kadmu. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2005, 59: 1–7.
22. Martelli A., Pousselet E., Dycke C., Bouron A., Moulis J.M.: Cadmium toxicity in animal cells by interference with essential metals. *Biochemie*. 2006, 88: 1807–1814.
23. Antonowicz-Juchniewicz J.: Wpływ kadmu na układ krążenia. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1999, 53: 733–750.
24. Martynowicz H., Skoczyńska A.: Wpływ kadmu na funkcję śródbłonka naczyniowego. *Med. Pracy*. 2003, 54 (4): 383–388.
25. Navas-Acien A., Selvin E., Sharrett AR., Calderon-Arenda E., Silbergeld E., Guallar E.: Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation*. 2004, 109: 3196–3201.
26. Goyer R.A., Liu J., Waalkes M.P.: Cadmium and cancer of prostate and testis. *Biometals*. 2004, 17: 555–558.
27. Martynowicz H., Skoczyńska A., Kaczmarek-Wdowiak B., Andrzejak R.: Wpływ kadmu na funkcje gonad męskich. *Med. Pracy*. 2005, 56(2): 167–174.
28. Waalkes M.P.: Cadmium carcinogenesis. *Mut. Res.* 2003, 533: 107–120.
29. Ilyasova D., Schwartz G.G.: Cadmium and renal cancer. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005, 207: 179–186.
30. Anon.: International Agency for Research on Cancer (IARC): Beryllium, cadmium, mercury, and exposure in the glass manufacturing industry. *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans*. IARC Scientific Publications, Lyon, 1993, 58: 119–237.
31. Pourahmad J., O'Brien P.J., Jorak F., Daraei B.: Carcinogenic metal induces reactive oxygen species formation in hepatocytes. *Toxicol. Vitro*. 2003, 17: 803–810.
32. Dorta D.J., Leite S., DeMarco K.C., Prado I.M., Rodrigues T., Mingatto F.E., Uyemura S.A., Santos A.C., Curti C.: A proposed sequence of events for cadmium-induced mitochondrial impairment. *J. Inorg. Biochem.* 2003, 97(3): 251–257.
33. Wang Y., Fang J., Leonard S.S., Rao K.M.: Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med.* 2004, 36: 1434–1443.
34. Sokolova I.M., Evans S., Hughes F.M.: Cadmium-induced apoptosis in oyster hemocytes involves disturbance of cellular energy balance but no mitochondrial permeability transition. *J. Exp. Biol.* 2004, 207: 3369–3380.
35. Stohs S.J., Bagchi D., Hassoun E., Bagchi M.: Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2001, 20: 77–88.
36. Jurczuk M., Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J., Gałazyn-Sidorczuk M., Kulikowska-Karpińska E.: Antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in liver and kidney of rats exposed to cadmium and ethanol. *Food Chem. Toxicol.* 2004, 42(3): 429–438.
37. Bertin G., Averbek D.: Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). *Biochemie*. 2006, 88: 1549–1559.
38. Beyersmann D., Hechtenberg S.: Cadmium, gene regulation, and cellular signaling in mammalian cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997, 144: 247–261.
39. Pearson C.A., Prozialek W.C.: E-Cadherin, beta-catenin and cadmium carcinogenesis. *Med. Hypotheses*. 2001, 56: 573–581.
40. Pulido M.D., Parrish A.R.: Metal-induced apoptosis: mechanisms. *Mutat Res.* 2003, 533(1–2): 227–241.
41. Joseph P., Muchnok T.K., Klishis M.I., Roberst J.R., Antonini J.M., Wong W.Z., Ong T.: Cadmium-induced cell transformation and tumorigenesis are associated with transcriptional activation of c-fos, c-jun, and c-myc protooncogenes: role of cellular cadmium and reactive oxygen species. *Toxicol. Sci.* 2001, 61: 295–303.
42. Poirier L.A., Vlasova T.I.: The perspective role of abnormal methyl metabolism in cadmium toxicity. *Environ. Health Perspect.* 2002, 110(5): 793–795.
43. Skoczyńska A.M., Poręba A., Sieradzki A., Andrzejak R., Sieradzka U.: Wpływ ołowiu i kadmu na funkcję układu immunologicznego. *Med. Pracy*. 2002, 53(3): 259–264.