

CADMIO Y COMPUESTOS INORGÁNICOS

VLB

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL CADMIO Y COMPUESTOS

DLEP B 01

2018

VLB[®]:

| Indicador biológico | VLB [®] | Momento de muestreo |
|---------------------|-------------------|---------------------|
| Cadmio en orina | 2 µg/g creatinina | No crítico |
| Cadmio en sangre | 5 µg/l | No crítico |

VLA-ED[®]: 0,01 mg/m³ Fracción inhalable
0,002 mg/m³ Fracción respirable

VLA-EC[®]: -

Notación: -

Sinónimos: -

Nº CAS: 7440-43-9 (Cd elemental)

Nº CE: 231-152-8 (Cd elemental)

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El cadmio es un metal plateado, blando y dúctil, con un punto de fusión de 321°C y un punto de ebullición de 765°C (Elinder, C.G., 1985; Friberg, L. *et al.*, 1986). La solubilidad varía ampliamente entre el gran número de compuestos de cadmio (Elinder, C.G., 1985).

USOS MÁS FRECUENTES

El cadmio y sus compuestos tienen restricciones para determinados usos según el Anexo XVII del Reglamento REACH. Las restricciones se pueden consultar en la página web de la ECHA.

El cadmio tiene los siguientes usos (INRS, 2013):

- Fabricación de polvo de óxido de cadmio a partir de cadmio metálico, catalizador de las reacciones de polimerización.
- Electrodo negativo en acumuladores eléctricos recargables de níquel-cadmio.
- Revestimiento anticorrosivo de metales (acero, hierro fundido, aleaciones de cobre, aluminio, etc.).
- Constituyente de muchas aleaciones.

Los compuestos de cadmio tienen las siguientes aplicaciones (INRS, 2013):

- Fuente de cadmio para el cadmiado electrolítico (óxido, cloruro, cianuro).
- Materias primas para la preparación de otros compuestos de cadmio, incluyendo sales de ácidos orgánicos utilizados como estabilizadores para plásticos (óxido, cloruro, nitrato).
- Pigmentos para pinturas, plásticos, tintas, esmaltes (sulfuro, sulfoseleniuro).
- Componentes de equipos eléctricos: baterías, células solares o fotoeléctricas, semiconductores, etc. (óxido, hidróxido, sulfato, sulfuro, seleniuro).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

El cadmio se absorbe por vía inhalatoria y gastrointestinal. En exposiciones laborales la principal vía de absorción es la inhalatoria, en un grado que va desde 0,1% hasta 50%, en función del tamaño de partícula y la solubilidad del compuesto de cadmio (Elinder, C.G., 1985; Friberg, L. *et al.*, 1986). El cadmio presente en el medio ambiente se absorbe principalmente por vía gastrointestinal (3%-7%, pudiendo aumentar hasta un 20% cuando existe un déficit nutricional de calcio, hierro o proteínas) (Elinder, C.G., 1985; Nordberg, G.F. *et al.*, 1988). El contenido en cadmio en los alimentos es del orden de 0,005 a 1 mg/kg. El tabaco también es una fuente importante de exposición a cadmio (Friberg, L. *et al.*, 1986).

A bajas exposiciones, el 40%-80% se acumula en el hígado y en los riñones y el 20% en el músculo. En los riñones, la mayor concentración está en el cortex. A medida que se incrementa la exposición, disminuye la acumulación en los riñones y aumenta en el hígado (Friberg, L. *et al.*, 1986).

La vida media es de 10 a 30 años. La principal ruta de eliminación es la renal. La excreción total diaria representa solo un 0,01%-0,02% de la carga corporal de cadmio. El daño tubular renal y la disfunción tubular renal provocan un incremento en la eliminación renal de cadmio (Friberg, L. *et al.*, 1986).

El cadmio en plasma y tejidos se encuentra unido a metalotionina y a ciertas proteínas de alto peso molecular. En sangre el cadmio se encuentra

mayoritariamente en los eritrocitos unido a metalotionina. Los niveles en sangre en adultos no expuestos laboralmente son generalmente inferiores a 1 µg/l en no fumadores. Los niveles en fumadores son del orden de 2-5 veces superiores. La concentración media en orina es generalmente inferior a 1 µg/g creatinina en adultos no expuestos laboralmente. En la base de datos europea extensa (GerES-III, 1998) el percentil 98 para cadmio en orina fue 1,08 µg/g creatinina para una población de 18-69 años, incluidos fumadores. Los fumadores excretan más cadmio que los no fumadores y sus niveles en orina son de media 1,5 veces más altos (SCOEL, 2010).

Control biológico de la exposición

El control biológico, ya sea utilizando cadmio en sangre o cadmio en orina, ofrece una serie de ventajas, ya que incorpora todas las posibles fuentes de exposición laboral y ambiental (exposición por vía gastrointestinal en el lugar de trabajo, consumo de tabaco y la exposición alimentaria). Además, como el Cd es un tóxico acumulativo, la medida de la carga corporal (es decir, Cd en orina) es el parámetro de exposición más adecuado para realizar las evaluaciones de riesgo (SCOEL, 2010).

La medición de Cd en orina refleja la carga del cuerpo y predice el riesgo para la salud, mientras que la medición de Cd en sangre puede proporcionar información complementaria para detectar exposiciones recientes y evaluar el impacto de las medidas preventivas para controlar la exposición (SCOEL, 2010).

Cadmio en orina

La concentración de cadmio en orina está relacionada con la exposición crónica. Se incrementa también con la edad, en fumadores y por la ingesta de alimentos contaminados.

Requiere corrección con creatinina. El momento de muestreo no es crítico porque su vida media de eliminación es alta. Lauwerys describe tres fases de eliminación. Durante la primera, el cadmio se acumula en el cortex renal, unido a metalotionina. No se produce saturación en los lugares de unión y el cadmio se excreta en la orina, probablemente unido a metalotionina. La excreción refleja los niveles de cadmio en riñón y la carga total corporal y está afectada por exposiciones pasadas y probablemente por una exposición reciente elevada. La siguiente fase ocurre cuando se saturan los lugares de unión seguida de un aumento en la concentración de cadmio en orina. La tercera fase tiene lugar después del desarrollo de disfunción tubular renal, que se manifiesta con incremento de la excreción de cadmio en orina y una disminución en el riñón. Durante esta fase la concentración en orina es alta y deja de ser un indicador de la exposición reciente (ACGIH, 2007).

Como se expondrá más adelante, existe información suficiente que relaciona la concentración en orina con efectos sobre la función renal y que es adecuada para establecer un valor límite biológico (ACGIH, 2007; SCOEL, 2010).

Cadmio en sangre

La medición de cadmio en sangre es un indicador de la exposición reciente a cadmio. La determinación de cadmio en orina puede no proporcionar información durante el primer año de exposición; por ello, durante ese periodo y cuando se sospechan cambios en la exposición, puede ser preferible utilizar cadmio en sangre para el control biológico (ACGIH, 2007).

La concentración de cadmio en sangre también se incrementa con la edad, con el tabaco y con la contaminación medioambiental.

No obstante, la información sobre cadmio en sangre, en comparación con la disponible para cadmio en orina, es escasa. A pesar de ello, la ACGIH propone un BEI de 5 µg/l. El momento de muestreo no es crítico.

Este valor límite biológico se establece para prevenir la potencial disfunción renal en trabajadores expuestos. Existen estudios que indican alteración en la excreción de marcadores de la disfunción renal a niveles de 5,6-8,4 µg/l.

Toxicidad crónica

La toxicidad crónica del Cd, tanto de la exposición en el trabajo como del medio ambiente, se manifiesta con los efectos sobre los riñones (en particular en la función tubular) y sobre el hueso. En el ámbito laboral, la exposición por inhalación también puede afectar al sistema respiratorio (SCOEL, 2010).

En trabajadores de una fábrica de aleaciones para soldadura expuestos a humos de cadmio, Cortona *et al.* (1992)

observaron un aumento moderado del volumen residual (+ 7% en comparación con los controles). En este estudio se determinó un LOAEL para efectos respiratorios de 3 µg Cd/l en orina.

Efectos sobre los riñones

Numerosos estudios en ratas, ratones, monos rhesus y conejos indican que la exposición a compuestos de cadmio por vía oral o por inhalación provoca daño renal, incluyendo modificaciones del peso relativo del riñón, histológicas (necrosis de los túbulos proximales, fibrosis intersticial) y los cambios funcionales (tasa de filtración glomerular reducida, proteinuria) (*European Chemical Bureau*, 2003).

La primera manifestación de nefrotoxicidad en sujetos expuestos profesionalmente a cadmio es, por lo general, una disfunción tubular que resulta en un defecto de reabsorción y, por lo tanto, en un aumento de la excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular, tales como la α1-microglobulina, β2-microglobulina (β2M) y/o proteína de unión a retinol (RBP), pero también de calcio y aminoácidos (Lauwerys *et al.*, 1979; Elinder *et al.*, 1985b; Jakubowski *et al.*, 1987; Mason *et al.*, 1988; Chia *et al.*, 1989; Roels *et al.*, 1993; Jarup *et al.*, 1994). También se han utilizado otros biomarcadores de toxicidad tubular, tales como alanina aminopeptidasa urinaria (AAP), gamma-glutamil transpeptidasa (γGT) y la enzima lisosomal N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG), para demostrar los efectos tubulares asociados con la exposición a Cd (Mueller *et al.*, 1989;

Bernard *et al.*, 1995). Una carga corporal de cadmio correspondiente a una excreción urinaria de 5-10 µg Cd/g creatinina constituye un umbral igual o superior a la que se han observado estos efectos tubulares (LOEL).

En la tabla 1 se resumen los estudios más recientes y relevantes sobre la relación dosis-respuesta entre Cd en orina y los efectos renales en los trabajadores. Algunos de estos estudios

transversales pueden haber subestimado el verdadero LOEL debido a la inclusión de trabajadores de edad con exposiciones anteriores mucho más elevadas y que probablemente hayan perdido una parte significativa de la carga de Cd de su riñón cuando se realizó el estudio, lo que resulta en un desplazamiento a la izquierda de la relación dosis-respuesta (Bernard *et al.*, 1997).

| | Tipo de industria | n | Efecto Glomerular | Efecto Tubular | Umbral Cd en orina |
|---------------------------------|---|----------|--|---------------------------|----------------------------|
| Lauwerys <i>et al.</i> , 1979 | Taller de electrónica Fábrica de baterías Ni-Cd Plantas de producción de Cd | - | Proteínas de alto peso molecular β2M y creatinina en plasma | β2M en orina | 10 µg/g creatinina (G y T) |
| Jakubowski <i>et al.</i> , 1987 | Fábrica de baterías alcalinas | 102 | | β2M, RBP | 10-15 µg/g creatinina |
| Shaikh <i>et al.</i> , 1987 | Fundición de Cd | 53 | | β2M | 13,3 µg/g creatinina |
| Verschoor <i>et al.</i> , 1987 | Usuarios de Cd secundario | 26 | | β2M, RBP, NAG | 5,6 µg/L |
| Kawada <i>et al.</i> , 1989 | Fábrica de pigmentos de Cd | 29 | | β2M, NAG | < 10 µg/g creatinina (NAG) |
| Bernard <i>et al.</i> , 1990 | Fundición no ferrosa | 58 | albúmina, transferrina, β2M en suero | β2M, RBP, proteína-1, NAG | 10 µg/g creatinina |
| Roels <i>et al.</i> , 1991 | Fundición Zn-Cd | 108 | Disminución de la tasa de filtración glomerular | | 10 µg/g creatinina |

| | | | | | |
|----------------------------------|-----------------------------|-----|------------------------|-----------------------------|--|
| Toffoletto <i>et al.</i> , 1992 | Fábrica de aleaciones de Cd | 105 | | β2M | 10 µg/g creatinina |
| Roels <i>et al.</i> , 1993 | Fundición de Zn-Cd | 37 | albúmina, transferrina | β2M, RBP y otros marcadores | 4 µg/g creatinina (G) 10 µg/g creatinina (T) |
| van Sittert <i>et al.</i> , 1993 | Refinería Zn-Cd | 14 | | β2M | 7 µg/g creatinina |
| Järup y Elinder 1994 | Fábrica de baterías | 561 | | β2M | 1,5 µg/g creatinina (>60 y) 5 µg/g creatinina (<60 y) |

G: efectos glomerulares, T: efectos tubulares

Tabla 1. Estudios de exposiciones laborales con umbrales para efectos renales (SCOEL, 2010).

Los cambios tubulares observados por encima de 5-10 µg Cd/g creatinina son generalmente irreversibles (Roels *et al.*, 1997; Trzcinka-Ochocka *et al.*, 2002) y la asociación con una alteración renal adicional, incluyendo una reducción de la tasa de filtración glomerular (Roels *et al.*, 1989; Roels *et al.*, 1991; Jarup *et al.*, 1993b) apoyan la importancia para la salud de este umbral (LOAEL).

También se puede observar un efecto en el glomérulo en trabajadores expuestos a cadmio, indicado por el aumento de la excreción urinaria de proteínas de alto peso molecular (HMW), incluyendo la albúmina, inmunoglobulinas G o transferrina (Bernard *et al.*, 1990; Roels *et al.*, 1993).

Sobre la base de los estudios más recientes realizados en Europa (Buchet *et al.*, 1990; Hotz *et al.*, 1999; Jarup *et al.*, 2000), Estados Unidos (Noonan *et al.*, 2002) y Asia (Jin *et al.*, 2002), parece

que los efectos renales pueden ser detectados en la población general para niveles de Cd en orina por debajo de 5 µg Cd/g de creatinina e incluso de 2 µg Cd/g de creatinina o menos. Estos estudios detectaron asociaciones entre Cd en orina y los marcadores de efecto tubular (incluyendo la excreción urinaria de calcio y su posible relación con los efectos óseos).

Varios estudios también sugieren que los diabéticos pueden representar una población con una mayor susceptibilidad a los efectos renales del Cd (Buchet *et al.*, 1990; Hellström *et al.*, 2001; Hotz *et al.*, 1999; Akesson *et al.*, 2005), aunque esta hipótesis necesita confirmación.

En personas con alta exposición al Cd se observa un aumento de la frecuencia de formación de cálculos renales (Friberg, 1950; Scott *et al.*, 1978; Kazantzis, 1979; Falck *et al.*, 1983; Elinder *et al.*, 1985a; Thun *et al.*, 1989; Jarup *et al.*, 1993a).

Efectos sobre los huesos

El tejido óseo es otro órgano diana para las poblaciones expuestas laboralmente y/o a través del medio ambiente a compuestos de cadmio. Los estudios *in vitro* han demostrado que los compuestos de cadmio ejercen un efecto directo sobre el metabolismo óseo, que afecta a la resorción y formación ósea, e induce liberación de calcio (Miyahara *et al.*, 1988; Wilson *et al.*, 1996; Litchfield *et al.*, 1998; Romare *et al.*, 1999).

Se encontró una asociación entre el cadmio en orina y la disminución de la densidad mineral ósea en hombres mayores, y un mayor riesgo de osteoporosis se observó en los hombres mayores de 60 años con una tendencia similar en las mujeres mayores de 60 años. El umbral para estos efectos fue de aproximada-

mente 3 µg/g de creatinina (Alfven *et al.*, 2000).

RECOMENDACIÓN

Los riñones y los huesos son los órganos diana. Los marcadores biológicos, como el Cd en orina, permiten evaluar la carga corporal e integrar todas las fuentes de exposición a Cd, incluidos los alimentos contaminados y el tabaco. El uso de los biomarcadores de exposición en la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en lugares de trabajo ha permitido documentar relaciones dosis-efecto/respuesta bastante fiables (véase tabla 2). Un valor límite biológico protegerá principalmente a los trabajadores de la toxicidad sistémica de Cd, principalmente frente a efectos renales y óseos.

| Parámetro medido | | Exposición | Efecto | Referencia |
|--------------------------|---------------------|------------|--|--|
| Cd en orina (µg/g creat) | Cd en sangre (µg/l) | | | |
| ≤1 | | E | aumento de la N-acetilglucosaminidasa urinaria y actividad de alanina aminopeptidasa | Noonan <i>et al.</i> , 2002 |
| 1 – 3 | | E | efectos tubulares renales (microproteinuria) | Buchet <i>et al.</i> , 1990 ; Hotz <i>et al.</i> , 1998 ; Jarup <i>et al.</i> , 2000 |
| | 5,6 – 8,4 | O | daño glomerular (tasa de filtración glomerular reducida) | Roels <i>et al.</i> , 1989; Roels <i>et al.</i> , 1991; Jarup <i>et al.</i> , 1995 |
| > 4 | > 6,7 | O | cálculos renales | Jarup <i>et al.</i> , 1993a |

E: medioambiental; O: exposición laboral

Tabla 2. Relaciones dosis-efecto entre la exposición a cadmio y los efectos en los riñones (SCOEL, 2010).

En los trabajadores expuestos a cadmio, una carga corporal de Cd correspondiente a un nivel en orina de 5 µg/g creatinina es un LOAEL basado en la aparición de proteinuria de bajo peso molecular. Existe un consenso sobre la importancia para la salud de este umbral debido a la observación frecuente de cambios tubulares irreversibles por encima de este valor y en vista de su asociación con alteración renal adicional. Los posibles vínculos entre los efectos renales y óseos inducidos por Cd refuerzan la importancia para la salud de estos efectos.

Sobre la base de los estudios más recientes, parece que los efectos renales se pueden detectar en la población general europea (principalmente expuesta por la vía oral) para cargas corporales Cd de o incluso por debajo de 2 µg Cd/g de creatinina (LOAEL). Sin embargo, hay un debate científico sobre la importancia para la salud de estos primeros cambios.

Este LOAEL más bajo en la población general con respecto al identificado en los trabajadores se cree que refleja, entre otros parámetros, la interacción de la exposición a Cd con enfermedades renales anteriores, simultáneas o posteriores (principalmente complicaciones renales de la diabetes) que son menos frecuentes en trabajadores. Teniendo en cuenta que los trabajadores expuestos a cadmio pueden sufrir este tipo de enfermedades durante o, más a menudo, después de su carrera profesional, y teniendo en cuenta la larga vida media de Cd en los

seres humanos y su acumulación con la edad, puede ser prudente considerar este aspecto y proporcionar un grado suficiente de protección.

Para obtener un nivel aceptable de exposición para el Cd y sus compuestos inorgánicos se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Existe una abundante base de datos sobre los efectos para la salud del Cd y sus compuestos.
- Se conocen bastante bien los mecanismos de la toxicidad sistémica de Cd.
- Las relaciones dosis-efecto/respuesta disponibles han sido bien documentadas en varios estudios en humanos.
- Los niveles medios de cadmio en orina en individuos europeos sin exposición laboral a Cd o que viven en un área sin contaminación son generalmente inferiores a 1µg/g de creatinina.
- El efecto sistémico crítico seleccionado para definir el punto de partida en los estudios epidemiológicos (excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular que reflejan disfunción tubular) es una señal relativamente temprana que ocurre antes de la aparición de manifestaciones clínicas evidentes de la enfermedad renal.
- El punto de partida identificado a partir de estudios en humanos en lugares de trabajo (5 µg Cd/g

creatinina) es un LOAEL para efectos renales.

- El punto de partida identificado de estudios en humanos de la población general (2 µg Cd/g creatinina) es un LOAEL para efectos renales que es relevante para la protección de los trabajadores después de su carrera profesional.
- Otros puntos de partida para efectos sistémicos son 3 µg Cd/l como LOAEL para efectos respiratorios en los trabajadores y 3 µg/g de creatinina como un LOAEL para efectos óseos en la población general.

- El Cd y sus compuestos son considerados por SCOEL como carcinógenos de categoría C (carcinógenos genotóxicos con umbral práctico para los que se puede derivar un valor límite basado en salud). Se recomienda limitar la carga corporal a lo estrictamente necesario.

En base a lo indicado se recomienda un VLB[®] de 2 µg Cd/g de creatinina para proteger de los efectos renales.

A los niveles recomendados no se prevén dificultades de medición.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Edition (2007).

Akesson, A., Lundh, T., Vahter, M., Bjellerup, P., Lidfeldt, J., Nerbrand, C., Samsioe, G., Strömberg, U., and Skerfving, S. (2005) Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect.* 113,1627- 1631.

Alfven, T., Elinder, C. G., Carlsson, M. D., Grubb, A., Hellström, L., Persson, B., Pettersson, C., Spang, G., Schütz, A., and Järup, L. (2000). Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Mineral Res* 15, 1579-1586.

Bernard, A. M., and Lauwerys, R. R. (1997). Dose-response relations between

urinary cadmium and tubular proteinuria in adult workers. *Am.J.Ind.Med.* 31, 116-118.

Bernard, A. M., Roels, H., Cardenas, A., and Lauwerys, R. (1990). Assessment of urinary protein 1 and transferrin as early markers of cadmium nephrotoxicity. *Br J Ind Med* 47, 559-565.

Bernard, A., Thielemans, N., Roels, H., and Lauwerys, R. (1995). Association between NAG-B and cadmium in urine with no evidence of a threshold. *Occup Env Med* 52, 177-180.

Buchet, J. P., Lauwerys, R., Roels, H., Bernard, A., Bruaux, P., Claeys, F., Ducoffre, G., De Plaen, P., Staessen, J., Amery, A. (1990). Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 336, 699-702.

Chia, K. S., Ong, C. N., Ong, H. Y., and Endo, G. (1989). Renal tubular function of workers exposed to low levels of cadmium. *Br J Ind Med* 46, 165-170.

Elinder, C.G.: Cadmium: Uses, Occurrence and Intake, Cadmium and Health. L. Friberg, et al., Eds CRC Press, Boca Raton, FL (1985).

Elinder, C. G., Edling, C., Lindberg, E., Kagedal, B., and Vesterberg, O. (1985a). Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 42, 754-760.

Elinder, C.G., Edling, C., Lindberg, E., Kagedal, B., and Vesterberg, O. (1985b). beta 2- Microglobulinuria among workers previously exposed to cadmium: follow-up and dose-response analyses. *Am J Ind Med* 8, 553-564.

European Chemical Bureau. Risk Assessment Report - Cadmium oxide (Final draft). pp.1- 1472. 2003. <http://ecb.jrc.it/esis/index.php?PGM=ora> (March 2007).

Friberg, L. (1950). Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med Scand Suppl* 240, 1-124.

Falck, F. Y. J., Fine, L. J., Smith, R. G., Garvey, J., Schork, A., England, B., McClatchey, K. D., and Linton, J. (1983). Metallothionein and occupational exposure to cadmium. *Br J Ind Med* 40, 305-313.

Friberg, L.; Kjellstrom, T.; Nordberg, G.: Cadmium. Handbook on the Toxicology of Metals, pp. 130–184. L. Friberg, G.F. Nordberg, and V. Vouk, Eds. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York (1986).

Hellström, L., Elinder, C. G., Dahlberg, B., Lundberg, M., Järup, L., and Persson, B. (2001). Cadmium exposure and End-stage Renal Disease. *Am J Kidney Diseases* 38, 1001-1008.

Hotz, P., Buchet, J. P., Bernard, A., Lison, D., and Lauwerys, R. (1999). Renal effects of low level environmental cadmium exposure: 5- year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. *Lancet* 354, 1508-1513.

INRS (2013). Fiche toxicologique n°60 Cadmium et composés minéraux.

Jakubowski, M., Trojanowska, B., Kowalska, G., Gendek, E., Starzynski, Z., Krajewska, B., and Jajte, J. (1987). Occupational exposure to cadmium and kidney dysfunction. *Int Arch Occup Environ Health* 59, 567-577.

Järup, L., and Elinder, C. G. (1993a). Incidence of renal stones among cadmium exposed battery workers. *Br J Ind Med* 50, 598-602.

Järup, L., and Elinder, C. G. (1994). Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in cadmium-exposed workers [see comments]. *Am J Ind Med* 26, 759- 769.

Järup, L., and Elinder, C. G. (1994). Dose-response relations between urinary

cadmium and tubular proteinuria in cadmium-exposed workers]. *Am J Ind Med* 26, 759-769.

Järup, L., Hellström, L., Alfven, T., Carlsson, M. D., Grubb, A., Persson, B., Pettersson, C., Spang, G., Schütz, A., and Elinder, C. G. (2000). Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Env Med* 57, 668-672.

Järup, L., Persson, B., Edling, C., and Elinder, C. G. (1993b). Renal function impairment in workers previously exposed to cadmium. *Nephron* 64, 75-81.

Jin, T., Nordberg, M., Frech, W., Dumont, X., Bernard, A., Ye, T. T., Kong, Q., Wang, Z., Li, P., Lundstrom, N. G., Li, Y., and Nordberg, G. F. (2002). Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad). *Biometals* 15, 397-410.

Kawada, T., Koyama, H., and Suzuki, S. (1989). Cadmium, NAG activity, and beta 2- microglobulin in the urine of cadmium pigment workers. *Br.J.Ind.Med.*, 46, 52-55.

Kazantzis, G. (1979). Renal tubular dysfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium workers. *Environ Health Perspect* 28, 155-159.

Lauwerys, R. R., Roels, H. A., Buchet, J. P., Bernard, A., and Stanescu, D. (1979). Investigations on the lung and kidney function in workers exposed to cadmium. *Environ Health Perspect* 28, 137-145.

Lauwerys R., Roels H., Regniers M., Buchet J.-P., Bernard A., and Goret A. (1979). Significance of cadmium concentration in blood and in urine in workers exposed to cadmium. *Environ Res*, 20, 375-391.

Litchfield, T. M., Ishikawa, Y., Wu, L. N. Y., Wuthier, R. E., and Sauer, G. R. (1998). Effect of metal ions on calcifying growth plate cartilage chondrocytes. *Calcif Tissue Int* 62, 341-349.

Mason, H. J., Davison, A. G., Wright, A. L., Guthrie, C. J., Fayers, P. M., Venables, K. M., Smith, N. J., Chettle, D. R., Franklin, D. M., and Scott, M. C. (1988). Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers. *Br J Ind Med* 45, 793-802.

Miyahara, T., Yamada, H., Takeuchi, M., Kozuka, H., Kato, T., and Sudo, H. (1988). Inhibitory effects of cadmium on in vitro calcification of a clonal osteogenic cell, MC3T3-E1. *Toxicol Appl Pharmacol* 96, 52-59.

Mueller, P. W., Smith, S. J., Steinberg, K. K., and Thun, M. J. (1989). Chronic renal tubular effects in relation to urine cadmium levels. *Nephron* 52, 45-54.

Noonan, C. W., Sarasua, S. M., Campagna, D., Kathman, S. J., Lybarger, J. A., and Mueller, P. W. (2002). Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ Health Perspect* 110, 151-155.

Nordberg, G.F.; Nordberg, M.: Biological Monitoring of Cadmium. In: Biological

Monitoring of Toxic Metals, pp. 151–168. T.W. Clarkson, et ál., Eds. Plenum Press, New York (1988).

Reglamento (CE) nº 1907/2006 sobre Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias y preparados químicos (REACH).

Roels, H., Bernard, A. M., Cardenas, A., Buchet, J. P., Lauwerys, R. R., Hotter, G., Ramis, I., Mutti, A., Francini, I., Bundschuh, I., and et al (1993). Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. III. Application to workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 50, 37-48.

Roels, H. A., Lauwerys, R. R., Buchet, J. P., Bernard, A. M., Vos, A., and Oversteyns, M. (1989). Health significance of cadmium induced renal dysfunction: a five year follow up. *Br J Ind Med* 46, 755-764.

Roels, H. A., Lauwerys, R. R., Bernard, A. M., Buchet, J. P., Vos, A., and Oversteyns, M. (1991). Assessment of the filtration reserve capacity of the kidney in workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 48, 365-374.

Roels, H. A., Van Assche, F. J., Oversteyns, M., De Groof, M., Lauwerys, R. R., and Lison, D. (1997). Reversibility of Microproteinuria in Cadmium Workers With Incipient Tubular Dysfunction After Reduction of Exposure. *Am J Ind Med* 31, 645-652.

Romare, A., and Lundholm, C. E. (1999). Cadmium-induced calcium release and prostaglandin E2 production in neonatal

mouse calvaria are dependent on cox-2 induction and protein kinase C activation. *Arch Toxicol* 73, 223-228.

SCOEL/SUM/136. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cadmium and its inorganic compounds. February 2010.

Scott, R., Patterson, P. J., Burns, R., Ottoway, J. M., Hussain, F. E., Fell, G. S., Dumbuya, S., and Iqbal, M. (1978). Hypercalciuria related to cadmium exposure. *Urology* 11, 462-465.

Shaikh Z.A., Tohyama C., and Nolan C.V. (1987). Occupational exposure to cadmium: effect on metallothionein and other biological indices of exposure and renal function. *Arch.Toxicol.*, 59, 360-364.

Thun, M. J., Osorio, A. M., Schober, S., Hannon, W. H., Lewis, B., and Halperin, W. (1989). Nephropathy in cadmium workers: assessment of risk from airborne occupational exposure to cadmium. *Br J Ind Med* 46, 689-697.

Toffoletto F., Apostoli P., Ghezzi I., Baj A., Cortona G., Rizzi L., and Alessio L. (1992). Ten-year follow-up of biological monitoring of cadmium-exposed workers. In: Cadmium in the human environment: Toxicity and Carcinogenicity. Edited by GF Nordberg, RFM Herber, and L Alessio. IARC, International Agency for Research on Cancer. Lyon

Trzcinka-Ochocka, M., Jakubowski, M., Halatek, T., and Razniewska, G. (2002). Reversibility of microproteinuria in nickel-

cadmium battery workers after removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 75 Suppl, S101-S106.

van Sittert N.J. (1993). A 9 year follow-up renal function study of workers exposed to cadmium in a zinc ore refinery. HSE Reports 92.001.

Verschoor M., Herber R.F., van Hemmen J., Wibowo A., and Zielhuis R.L.(1987).

Renal function of workers with low-level cadmium exposure. *Scand J Work Environ Health*, 13, 232-238.

Wilson, A. K., Cerny, E. A., Smith, B. D., Wagh, A., and Bhattacharyya, M. H. (1996). Effects of cadmium on osteoclast formation and activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 140, 451-460.