

Cadmiumpraktijkgids


voor artsen

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT
LEUVEN



universiteit
▶ hasselt





Cadmiumpraktijkids voor artsen

**Jan Carrein, Tom Richart, Tim Nawrot, Harry A. Roels, Lutgarde Thijs,
Jaco Vangronsveld, Etienne Van Hecke, Staf Henderickx, Jan A. Staessen**

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN



Studiecoördinatiecentrum, Divisie Hypertensie en
Cardiovasculaire Revalidatie, Departement Hart-
en Vaatziekten, Katholieke Universiteit Leuven,
België (TR, JAS)
Afdeling Sociale en Economische Geografie,
Departement Aard- en Omgevingswetenschappen,
Katholieke Universiteit Leuven, België (EVH)

UNIVERSITEIT MAASTRICHT



Capaciteitsgroep Epidemiologie,
Universiteit Maastricht,
Nederland (TR, JAS)

UNIVERSITEIT HASSELT



Departement Scheikunde, Biologie en Geologie,
Universiteit Hasselt, Diepenbeek, België (TN, JV)

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN



Unité de toxicologie industrielle et de médecine du
travail, Secteur des sciences de la santé, Université
catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique (HAR).

GENEESKUNDE VOOR HET VOLK & HUISARTSENKRINGEN



Groepspraktijk Geneeskunde voor het Volk,
Lommel, België (JC, SH)

© Jan A. Staessen 2009
ISBN 978-90-814-6850-3

Inhoudstafel

1. Voorwoord • 13

2. Een kort historisch perspectief • 19

[20](#) • 2.1. Geografische spreiding van de cadmiumvervuiling

3. Blootstelling en gezondheidseffecten • 25

[25](#) • 3.1. Externe blootstelling

[29](#) • 3.2. Interne blootstelling

[32](#) • 3.3. Gezondheidseffecten

[32](#) • 3.3.1. De nier

[36](#) • 3.3.2. Het bot

[38](#) • 3.3.3. De longen

[41](#) • 3.3.4. Cardiovasculaire effecten

[42](#) • 3.3.5. Vroegtijdige sterfte

[44](#) • 3.3.6. Niet bewezen gezondheidseffecten

4. Transfermechanismen en preventie van de interne blootstelling • 49

[50](#) • 4.1. Opname via ingeademde lucht

[50](#) • 4.1.1. Roken

[50](#) • 4.1.2. Zwevend en neervallend stof

[52](#) • 4.1.3. Opwaaierend stof en bodem

[53](#) • 4.1.4. Stof in de woning

[56](#) • 4.2. Opname via het maag-darmkanaal

[56](#) • 4.2.1. Putwater

[56](#) • 4.2.2. Groenten geteeld op verontreinigde grond

[59](#) • 4.2.3. Picagedrag

[60](#) • 4.3. Andere preventie maatregelen

5. Diagnostiek en therapie • 65

[65](#) • 5.1. Biomerkers van blootstelling

[66](#) • 5.1.1. Cadmium in het bloed

[67](#) • 5.1.2. Cadmium in de urine

[68](#) • 5.1.3. Cadmium in andere biologische media

[70](#) • 5.2. Biomerkers van effect

[70](#) • 5.2.1. Nierfunctie

[71](#) • 5.2.2. Botmetabolisme

[72](#) • 5.3. Aanbevolen testen

[73](#) • 5.3.1. Interne blootstelling

[73](#) • 5.3.2. Indicatoren van nierfunctie

[73](#) • In het serum

[73](#) • In de 24-uur urine

[74](#) • 5.4. Bijkomende risicofactoren

[74](#) • 5.4.1. Voor nierbeschadiging

[74](#) • 5.4.2. Bij vermoeden van botontkalking

[74](#) • 5.4.3. Bij vermoeden van longpathologie

[75](#) • 5.5. Inschatting van het risico

[76](#) • Figuur 5.1. 10-jaar risico op overlijden geassocieerd met de cadmiumconcentratie in het bloed en in 24-uur urine in functie van de excretie van retinol-bindend proteïne

[77](#) • Figuur 5.2. 10-jaar risico op overlijden geassocieerd met de cadmiumconcentratie in het bloed en in 24-uur urine in functie van het serumcreatinine

[78](#) • Figuur 5.3. 10-jaar risico op overlijden bij mannen in functie van de urinaire cadmiumexcretie (nmol/dag), leeftijd en rookgewoonten

[79](#) • Figuur 5.4. 10-jaar risico op overlijden bij vrouwen in functie van de urinaire cadmiumexcretie (nmol/dag), leeftijd en rookgewoonten

[81](#) • 5.6. Behandeling van gezondheidseffecten

[82](#) • 5.6.1. Hypertensie

[82](#) • 5.6.2. Type II diabetes mellitus

[82](#) • 5.6.3. Astma bij volwassenen

[82](#) • 5.6.4. Osteoporose

6. Praktische informatie en contactgegevens • 87

[87](#) • 6.1. Contactinformatie Bevolkingsonderzoek

[87](#) • 6.1.1. Katholieke Universiteit Leuven

[88](#) • 6.1.2. Bevolkingsonderzoekscentrum te Eksel

[89](#) • Onderzoekers

[89](#) • Veldwerkers

[91](#) • 6.1.3. Universiteit Maastricht

[92](#) • 6.1.4. Overige medewerkers aan deze brochure

[94](#) • 6.2. Contactinformatie voor metingen

[94](#) • 6.2.1. Meting van de externe cadmiumblootstelling

[94](#) • Balen en Mol

[94](#) • Overpelt, Neerpelt, Lommel, Hamont-Achel en Hechtel-Eksel

[95](#) • 6.2.2. Bodemanalyse

[95](#) • 6.2.3. Putwateranalyse

[96](#) • 6.3. Richtlijnen voor het verzamelen van urinestalen

[96](#) • 6.3.1. Opvangen van een vers urinestaal

[96](#) • 6.3.2. Verzamelen van 24-uur urine

7. Tabel en kaarten • [102](#)

[102](#) • Tabel 7.1. Erkende laboratoria voor cadmiumbepalingen in bodem en water

[104](#) • Kaart 7.1. Cadmiumconcentratie in de bodem: achtergrondwaarden in 2006

[106](#) • Kaart 7.2. Cadmiumconcentratie in de bodem: piekwaarden in 2006

[108](#) • Kaart 7.3. Cadmiumconcentratie in grondwater: achtergrondwaarden in 2006

Literatuurbronnen • [113](#)

Trefwoordenlijst • [126](#)

Slotwoord • [133](#)

Dankbetuiging • [139](#)

Voorwoord

1. Voorwoord

Deze cadmiumpraktijkgids wil een praktische leidraad zijn voor artsen die zorgen verlenen aan patiënten met vragen over hoe blootstelling aan cadmium via het leefmilieu mogelijke gevolgen kan hebben voor hun gezondheid. De chronologisch en alfabetisch geschikte lijst met de literatuurbronnen (zie bladzijde 112) levert voor de geïnteresseerde gebruiker de wetenschappelijke onderbouw voor de gegeven informatie. Deze praktijkgids heeft niet de bedoeling een volledig overzicht ten gronde te maken van de hedendaags beschikbare wetenschappelijke kennis met betrekking tot de gezondheidsproblematiek ten gevolge van blootstelling aan cadmium via het leefmilieu. Professionele blootstelling aan cadmium is het domein van de bedrijfsarts en valt niet onder het onderwerp dat hier behandeld wordt.

In eerste instantie werd deze praktijkgids ontwikkeld voor de Vlaamse Noorderkempen. Met het oog op de wijd verspreide milieuverontreiniging met toxische metalen in Vlaanderen is dit geen beperking, maar eerder een aanzet om deze problematiek overal beter bespreekbaar te maken. De leidraad werd ontwikkeld in nauwe samenwerking met het huisartsencorps van de Noorderkempen. De bruikbaarheid van de praktijkgids zal in de toekomst ook afgetoetst worden met deze geleding en hun patiënten.

Na een kort overzicht van de geschiedenis van de cadmiumverontreiniging in de Noorderkempen, vat de praktijkgids de huidige kennis samen over de geografische spreiding van de cadmiumverontreiniging, het metabolisme van cadmium in het menselijk lichaam en de effecten van cadmium op de volksgezondheid. Deze informatie vormt de aanzet voor het belangrijkste deel van de gids, namelijk praktische informatie aanreiken over hoe om te gaan met patiënten, die blootgesteld zijn aan cadmium. Cadmium accumuleert in het menselijk lichaam met toenemende leeftijd. Aangezien chelatie geen werkzame optie is, blijft een specifieke curatieve behandeling van de gezondheidseffecten onmogelijk. Preventie van blootstelling is de enige mogelijke uitweg.

Historisch perspectief





Figuur 2.1. Overpelt-fabriek anno 1935



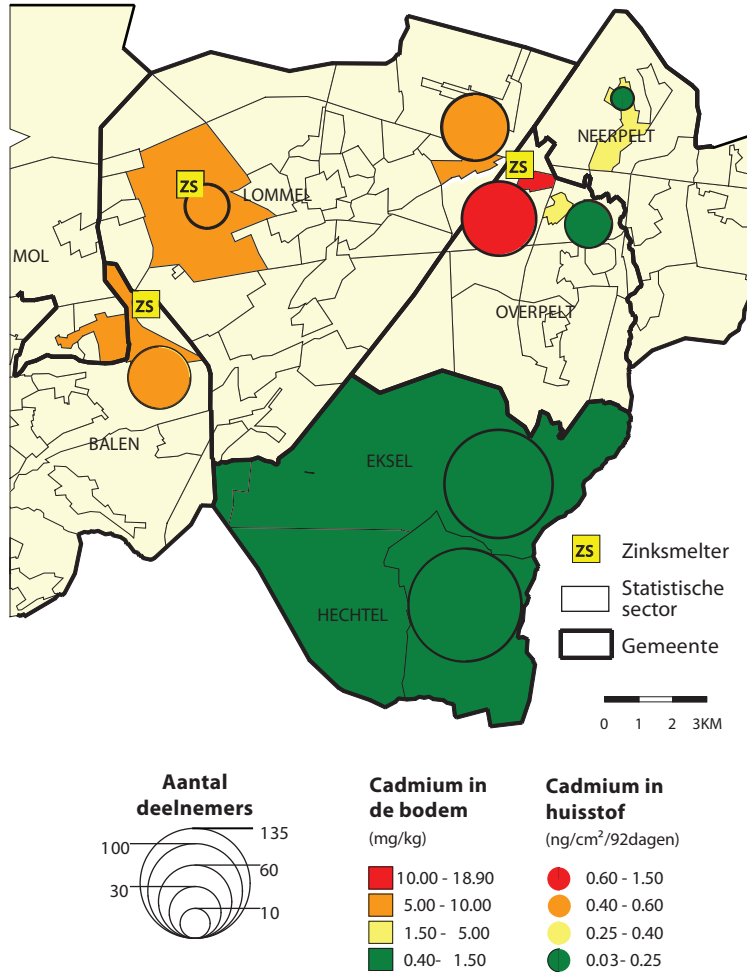
Figuur 2.2. Huidige Nyrstar-site te Balen

2. Een kort historisch perspectief

De winning van cadmium is nauw met deze van zink verbonden, omdat cadmium als een nevenproduct uit zinkerts wordt gewonnen. De zinkraffinage verliep te Lommel tot in 1963 en te Overpelt tot in 1974 volgens een thermisch procedé, waarbij de zinkovens tot 1300 °C werden verhit. Aangezien het kookpunt van cadmium rond 765 °C ligt, verdampt een groot gedeelte van het cadmium bij het verhitten van het zinkerts. Dit verklaart in belangrijke mate waarom de industriële emissies de Noorderkempen hebben verontreinigd.

Zo realiseerde het bedrijf te Overpelt in 1950 een jaarproductie van 250 ton cadmium waarbij 125 ton door verdamping in het leefmilieu terecht kwam (340 kg per dag). In 1970 had hetzelfde bedrijf de cadmiumproductie opgevoerd tot 300 ton per jaar, maar door technische innovaties kon toen het cadmiumverlies via de atmosfeer worden beperkt tot 70 ton per jaar (200 kg per dag). In 1974 werden de laatste zinkovens te Overpelt vervangen door een elektrolytisch procedé, zodat in 1989 op een jaarproductie van 600 ton nog nauwelijks 0,13 ton (0,35 kg per dag) in het leefmilieu verloren ging. In 1992 produceerden de smelters van Balen en Overpelt samen meer dan 1000 ton cadmium waarbij amper 15 kg verdween in het leefmilieu. De productie van cadmium stopte te Overpelt in 1995 en te Balen in 2002.

2.1. Geografische spreiding van de cadmium- vervuiling



Figuur 2.3. Cadmium in de omgeving (bodemconcentraties en huisstof)

De historische vervuiling van de bodem met cadmium strekt zich in de Noorderkempen uit over een gebied van ongeveer 280 km² en omvat grote gedeelten van de gemeenten Balen, Mol, Hamont-Achel, Lommel, Neerpelt, Overpelt en sommige gehuchten van Hechtel-Eksel.

In de zandige bodem van dit gebied bedraagt het cadmiumgehalte meer dan 1 mg/kg grond, terwijl de van nature aanwezige hoeveelheid schommelt tussen 0,1 en 0,8 mg/kg. In het gebied van 280 km² kunnen twee erg verontreinigde zones worden afgebakend waar het cadmiumgehalte in de bodem meer dan 3 mg/kg bedraagt (zie figuur 2.3.).

- De eerste sterk verontreinigde zone (52 km²) is gelegen te Balen-Wezel, rond de huidige fabriek Nyrstar, en te Lommel, rond de voormalige zinkfabriek op de Maatheide.
- Het tweede zwaar verontreinigde gebied (16 km²) strekt zich uit rond de fabriek van Overpelt, nu Nyrstar en Umicore.

A microscopic image of tissue, likely a histological section, showing cellular structures. The image is overlaid with a semi-transparent pink color. The text is centered on the right side of the image.

**Blootstelling
en
gezondheidseffecten**

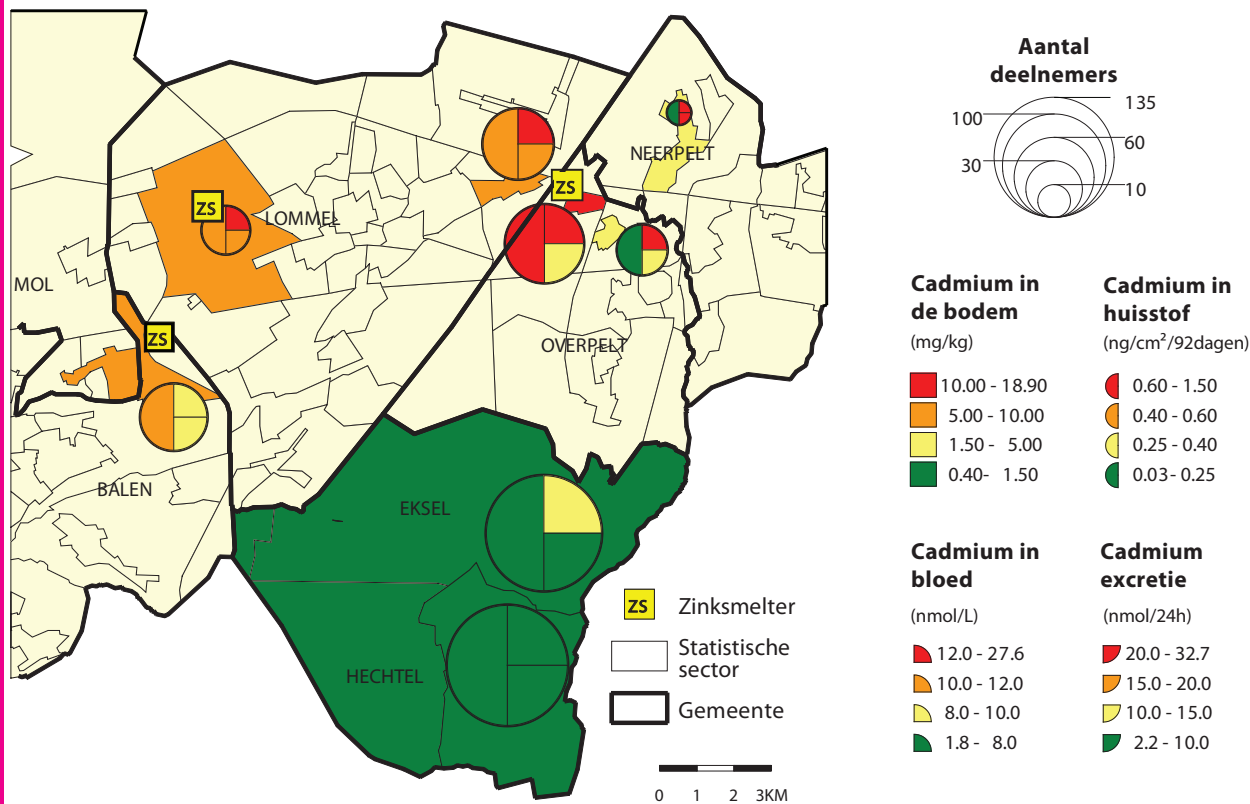
3. Blootstelling en gezondheidseffecten

Een samenvatting van de wetenschappelijke kennis, inclusief de studieresultaten hoofdzakelijk verzameld door de onderzoeksgroep van de KU Leuven (van 1985 tot 2008 in een aselechte steekproef van de bevolking in de Noorderkempen), levert de wetenschappelijke onderbouw voor de invoering van preventiemaatregelen in de met cadmium verontreinigde regio.

3.1. Externe blootstelling

De externe blootstellingsmechanismen langs dewelke de algemene bevolking met cadmium in contact komt worden klassiek onderverdeeld in water (vervuiling van oppervlaktewater), lucht (respirabele deeltjes, stof, roken), bodem (opwaaiend stof en transfer naar de voedselketen via lokaal geproduceerde dierlijke en/of plantaardige levensmiddelen). Transfermechanismen en de preventie van interne blootstelling worden in detail behandeld in hoofdstuk 4.

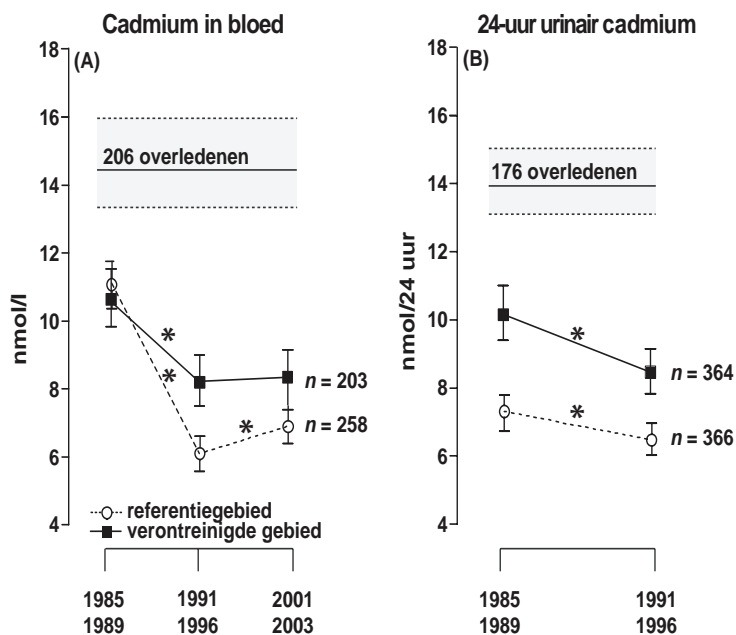
In de gehuchten Balen-Wezel, Mol-Wezel, Lommel-Werkplaatsen, Lommel-Barrier, Overpelt-Fabriek en Neerpelt-Heide bedraagt de cadmiumconcentratie in bodemmonsters uit private moestuinen gemiddeld 4,9 mg/kg grond (bereik: 0,4 tot 70 mg/kg). In Hechtel-Eksel, het minder verontreinigde referentiegebied, was de cadmiumconcentratie in de groentetuinen gemiddeld zesmaal lager, namelijk 0,8 mg/kg (0,2 tot 5,5 mg/kg).



Figuur 3.1. Cadmium in de omgeving (bodemconcentraties en huisstof) en in bloed en 24-uur urine van inwoners in de onderzochte gebieden.

Van 1996 tot 2004, werden schaaltes uitgezet bij 473 inwoners van de Noorderkempen om gedurende 3 maanden de neerslag van cadmium in het huisstof in de slaapkamer te meten. Per 3 maanden was het cadmiumgehalte in de huisstofneerslag significant hoger in het verontreinigde gebied dan in het referentiegebied (0,29 vs 0,12 ng/cm²; p<0,01). Er was een positief verband tussen het cadmiumgehalte in

de huisstofneerslag in de woningen en de cadmiumconcentratie in de bodem ($r=0,52$; $p=0,0001$; zie figuur 3.1.). Voor een tweevoudige toename van de cadmiumblootstelling via het huisstof steeg de urinaire cadmiumuitscheiding van de huisbewoners met 3%. Dit was ongeveer evenveel als de toename gepaard gaande met een verdubbeling van de cadmiumconcentratie in lokaal geteelde groenten.



Figuur 3.2. Cadmiumwaarden in het bloed en in 24-uur urinestalen bij inwoners van de Noorderkempen, die longitudinaal opgevolgd werden.

De horizontale baar (geometrisch gemiddelde en 95% betrouwbaarheidsinterval) heeft betrekking op de interne cadmiumdosis, zoals gemeten op de basislijn (1985-1989), bij deelnemers overleden vóór 30 september 2007. Het verschil met de overeenkomstige metingen bij overlevenden was significant ($p < 0.0001$).

Open symbolen staan voor het referentiegebied (Hechtel-Eksel) en gesloten symbolen voor het vervuilde gebied. De symbolen stellen het geometrisch gemiddelde met het 95% betrouwbaarheidsinterval voor.

* Er bestaat een significant verschil tussen opeenvolgende metingen.

3.2. Interne blootstelling

Bij het basislijnonderzoek (1985–1989) hadden inwoners ($n=1107$) van het verontreinigde gebied een hogere cadmiumconcentratie in bloed en urine dan deze van het referentiegebied. De gemiddelde waarden voor bloed waren $1,29 \mu\text{g/l}$ ($11,5 \text{ nmol/l}$) en $1,19 \mu\text{g/l}$ ($10,6 \text{ nmol/l}$), respectievelijk. De interkwartiel-intervallen hadden een bereik van $0,76$ tot $2,20 \mu\text{g/l}$ ($6,8$ tot $19,6 \text{ nmol/l}$) in het verontreinigde gebied en van $0,80$ tot $1,90 \mu\text{g/l}$ ($7,1$ tot $16,9 \text{ nmol/l}$) in het referentiegebied. In deze periode (1985–1989) bedroeg de 24-uur urinair cadmiumexcretie $1,32 \mu\text{g}$ ($11,7 \text{ nmol}$) in het verontreinigde gebied en $0,87 \mu\text{g}$ ($7,7 \text{ nmol}$) in het referentiegebied. De overeenkomstige interkwartiel-intervallen hadden een bereik van $0,76$ tot $2,19 \mu\text{g}$ ($6,8$ tot $19,5 \text{ nmol}$) en van $0,61$ tot $1,34 \mu\text{g}$ ($5,4$ tot $11,9 \text{ nmol}$), respectievelijk.

Longitudinale opvolging van 203 inwoners van het vervuilde gebied en van 258 inwoners van het referentiegebied toonde aan dat de cadmiumconcentratie in het bloed van 1985–1989 tot 1991–1996 gemiddeld daalde met 18,9% in het verontreinigde gebied en met 40,3% in het referentiegebied (figuur 3.2.). Van 1991–1996 tot 2001–2003, trad geen verandering meer op in de cadmiumconcentratie in het bloed in het vervuilde gebied, terwijl in het referentiegebied de cadmiumconcentratie terug toenam met 19,7%.

Op individuele basis, bedroeg de jaarlijkse daling van het bloedcadmium (van 1985-1989 tot 2001-2003) gemiddeld 1,8% in het verontreinigde gebied (mediaan van opvolging 15,9 jaar) en 2,3% in het referentiegebied (13,2 jaar). De cadmiumconcentratie in het bloed bij opvolging (2001–2003) was 52% hoger voor een tweemaal hogere concentratie op de basislijn (1985–1989), 12% hoger voor een 10 jaar hogere leeftijd, en 22% hoger bij rokers dan niet-rokers.

Anderzijds was het bloedcadmium bij opvolging 16% lager voor een verdubbeling van de afstand tot de dichtstbijzijnde smelter en 8% lager voor een verdubbeling van de serumconcentratie van ferritine (biomarker voor de ijzerstatus).

Metingen van de 24-uur cadmiumexcretie waren beschikbaar in 1985–1989 en 1991–1996 bij 364 inwoners van het verontreinigde gebied en 366 van het referentiegebied. Over deze periode, daalde de urinaire cadmiumexcretie gemiddeld met 16,6% in het verontreinigde gebied en met 12,9% in het referentiegebied (figuur 3.2.). Op individuele basis, bedroeg de jaarlijkse daling van de urinaire cadmiumexcretie gemiddeld 3,4% in het verontreinigde gebied (mediaan van opvolging 4,96 jaar) en 2,7% in het referentiegebied (5,24 jaar). De urinaire cadmiumexcretie bij opvolging (1991–1996) was 58% hoger voor een tweemaal hogere cadmiumexcretie op de basislijn (1985–1989), 7% hoger voor een 10-jaar hogere leeftijd, en 18% hoger bij rokers. Anderzijds was de cadmiumexcretie bij opvolging 2% lager voor een verdubbeling van de afstand tot de dichtstbijzijnde smelter en 3% lager voor een verdubbeling van de serumconcentratie van ferritine.

Personen die van 50 tot 60 jaar oud waren bij recrutering en die vroegtijdig overleden (in de periode 1985–2007), hadden een belangrijke verhoging van het bloedcadmium en van de 24-uur urinaire cadmiumexcretie in vergelijking met de overlevenden (figuur 3.2.).

Het Blootstellingonderzoek Noorderkempen (BONK), uitgevoerd door de Vlaamse Gemeenschap, was een dwarsdoersnedestudie. In 2007 werd een aselechte steekproef van de bevolking gerekruteerd in dezelfde gebieden als die onderzocht in het kader van de Leuvense studies. Het gebied “S” bestond uit de gehuchten Balen-Wezel, Mol-Wezel,

Lommel-Werkplaatsen, Lommel-Barrier, Overpelt-Fabriek en Neerpelt-Heide met Hechtel-Eksel (HE) als referentiegebied.

Om de vraag te beantwoorden of buiten de eerder onderzochte woonwijken ook een gezondheidsrisico bestond, werd de lichaamsbelasting met cadmium gemeten bij inwoners van Lommel, Overpelt, Neerpelt, Balen en Mol, die woonden in een straal van 3 tot 5 km rond de fabrieksvestigingen (gebied “R”). Het aantal deelnemers bedroeg 398 te HE, 406 in de “S” gebieden, en 400 in de “R” gebieden. Het leeftijdsbereik ging van 20 tot 79 jaar, met een gemiddelde van 49,6 jaar.

De gemiddelde cadmiumconcentratie in het bloed en in de urine, gestandaardiseerd naar de gemiddelde leeftijd (49,6 jaar) en naar het aandeel vrouwen (51%) en rokers (18%), worden gegeven in tabel 3.1. De tabel vergelijkt de BONK-resultaten betreffende de Cd-concentraties in bloed en urine met deze gevonden in de studies van de Leuvense onderzoekers (met toepassing van dezelfde standaardisatie).

Tabel 3.1.

	<i>Cd in bloed (µg/L)</i>			<i>Cd in urine (µg/g crt)</i>		
	S	R	HE	S	R	HE
BONK (2007)	0.54*	0.55*	0.50	0.47	0.54*	0.45
Leuven (2001-2003)	0.78	-	0.70	-	-	-
Leuven (1991-1996)	-	-	-	0.81*	-	0.57

* Statistisch betekenisvol verhoogd ten opzichte van HE.

3.3. Gezondheidseffecten

De meest getroffen organen waar de sterkste schade optreedt zijn de nieren, het bot en de longen. Over een tijdspanne van 20 jaar leidt blootstelling aan cadmium via het leefmilieu tot een verhoogde sterfte, hoofdzakelijk door een toename van de niet-cardiovasculaire mortaliteit en de longkankersterfte.

3.3.1. De nier

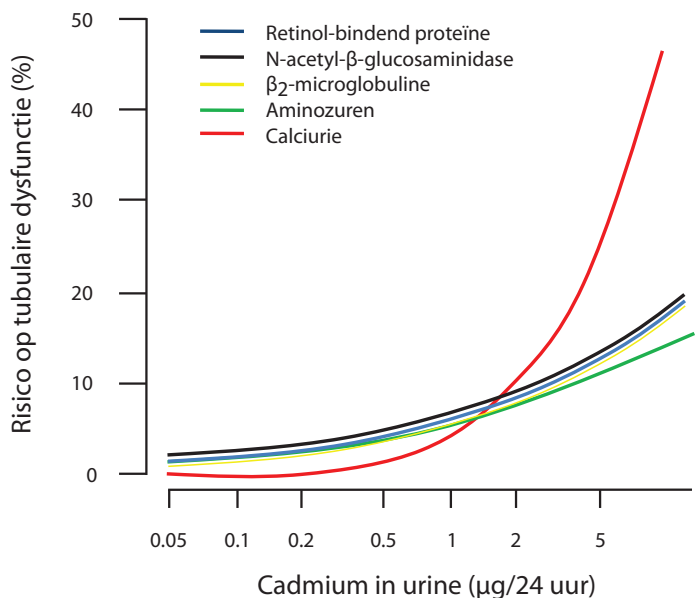
Cadmium accumuleert bij voorkeur in de niercortex door toedoen van een uniek transport- en distributie-mechanisme. Na opname (via orale of pulmonaire weg) en systemische absorptie van cadmium bindt dit metaal in eerste instantie met plasma-albumine in het bloed (Alb-Cd) en wordt het onder deze vorm getransporteerd. Het Alb-Cd complex is de dominerende vorm waarin cadmium voorkomt in het plasma kort na de opname/absorptie. Gedurende deze fase is de opname van cadmium in de nier eerder beperkt. Het Alb-Cd complex wordt primair opgenomen door de lever via de albumine-receptoren van de hepatocyten waarin het accumuleert en dissocieert. Vrijgekomen Cd-ionen (Cd^{2+}) induceren de synthese van metallothioneïne (Mt) wat in de lever leidt tot een verhoogde proportie van Mt-gebonden cadmium (Mt-Cd). De accumulatie van Mt-Cd in de lever leidt tot een langzame transfer van Mt-Cd naar het bloed, zodat bij langdurige chronische blootstelling Mt-Cd de voornaamste vorm is van circulerend cadmium.

Aangezien het Mt-Cd complex een klein moleculair gewicht heeft kan het vrij filteren doorheen het glomerulaire membraan en wordt het zeer efficiënt opgenomen door de cellen van de proximale niertubuli via pinocytosis of adsorptieve endocytosis. Het Mt-Cd wordt dan door de lysosomen van de niertubulicellen gekataboliseerd waarbij het toxisch Cd^{2+} -

ion vrijkomt. Vrij cadmium induceert in de niercellen een *de novo* synthese van nier-specifiek Mt. Dit proces is verantwoordelijk voor de lange biologische halfwaardetijd van cadmium in de nieren (10-20 jaar) en verklaart meteen waarom cadmium voortdurend blijft accumuleren in het lichaam. Uit onderzoek blijkt dat urinair cadmium de beste biomarker is voor de levenslange opname van cadmium uit het leefmilieu. Met betrekking tot de expressie van de tubulotoxiciteit van cadmium is de balans tussen Mt-gebonden en vrij cadmium in de tubulaire cellen van primordiaal belang.

Bij normale nierfunctie en afwezigheid van een verhoogde milieublootstelling aan cadmium worden na glomerulaire filtratie aminozuren en microproteïnen, zoals β_2 -microglobuline of het retinol-bindend proteïne, nagenoeg volledig door de proximale niertubuli gereabsorbeerd, evenals het afgefilterd calcium.

Dysfunctie van de niertubuli is gewoonlijk het eerste meetbare teken van door cadmium geïnduceerde toxiciteit. De CadmiBel-studie (1985-1989) toonde een verhoogd risico aan op subklinische niereffecten: de urinaire excretie van aminozuren, β_2 -microglobuline, retinol-bindend proteïne en calcium stegen met de interne cadmiumbelasting. Hetzelfde geldt voor de activiteit in de urine van het N-acetyl- β -glucosaminidase, een enzym dat door het epitheel van de tubuli gesynthetiseerd wordt en dat bij beschadiging van de tubulaire cellen in de urine vrijkomt. (figuur 3.3.) Het onderzoek in de Noorderkempen gaf ook aanwijzingen dat de glomerulaire nierfunctie, weergegeven door de gemeten of berekende creatinineklaring mogelijkwijze afnam met een hogere interne (in de urine) en externe (in de bodem en groenten) cadmiumbelasting. In geografische analyses, waarbij rekening gehouden werd met covariabelen, steeg het serumcreatinine met 0,005 mg/dl (0,40 $\mu\text{mol/l}$)



Figuur 3.3. Risico van tubulsdysfunctie versus de urinaire uitscheiding van cadmium.

en verminderde de berekende creatinineklaring met 0,31 ml/min voor iedere kilometer nadering tot de smelters. Per kilometer kortere afstand tot de smelters, steeg de 24-uur urinaire uitscheiding van β_2 -microglobuline met 7%, deze van retinol-bindend proteïne met 4,1% en de urinaire activiteit van N-acetyl- β -glucosaminidase met 9,3%.

Cystatine-C, een laagmoleculair eiwit met een stabiele aanmaak in kernhoudende cellen, wordt als biomarker van de glomerulaire nierfiltratie betrouwbaarder geacht dan de creatinineklaring. De concentratie van creatinine in serum en urine wordt immers beïnvloed door geslacht, spiermassa, fysieke activiteit, en het eten van vlees. Cystatine-C werd echter niet bestudeerd in het bevolkingsonderzoek in de Noorderkempen, omdat deze meting toen niet courant uitgevoerd werd.

De evolutie van de door cadmium geïnduceerde tubulaire nierdysfunctie is afhankelijk van de lichaamsbelasting aan cadmium (uitgedrukt door urinair cadmium) en de ernst van de initieel vastgestelde microproteïnurie. Bij onderzoek van aan cadmium blootgestelde arbeiders werd waargenomen dat wanneer de urinaire concentraties aan β_2 -microglobuline of retinol-bindend proteïne niet boven de referentielimiet van 300 $\mu\text{g}/\text{gram}$ creatinine gaan het risico op tubulaire dysfunctie in een later stadium laag is, zelfs in het geval van historische urinaire cadmium-waarden die sporadisch boven 10 $\mu\text{g}/\text{gr}$ creatinine maar altijd lager dan 20 $\mu\text{g}/\text{gr}$ creatinine waren. In het geval van een milde microproteïnurie (tussen 300 en 1500 $\mu\text{g}/\text{gr}$ creatinine) en historische urinaire cadmium-waarden die nooit boven 20 $\mu\text{g}/\text{gr}$ creatinine uitkwamen, zijn er aanwijzingen voor omkeerbaarheid van het tubulotoxisch effect van cadmium bij vermindering of verwijdering van de blootstelling. Microproteïnurie boven 1500 $\mu\text{g}/\text{gr}$ creatinine is meestal onomkeerbaar en progressief zelfs bij vermindering of verwijdering van de blootstelling aan cadmium.

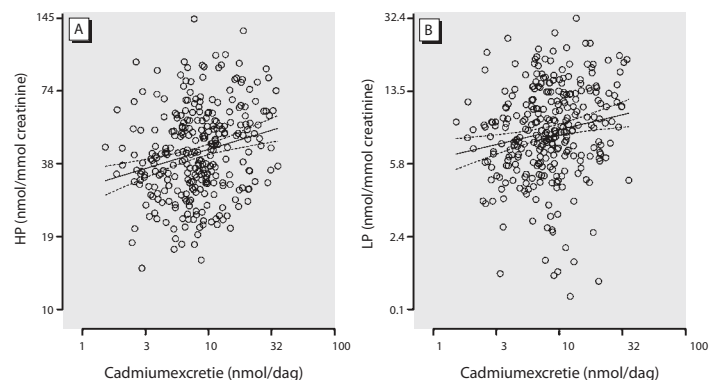
De follow-up studie van 1991-1996 in de Noorderkempen toonde aan dat de initiële subklinische niereffecten niet leidden tot progressieve nierdysfunctie. Chronische blootstelling aan cadmium via het leefmilieu zoals in de Noorderkempen leidt dus waarschijnlijk niet tot nierfalen. Nochtans, kan cadmiumbelasting de teloorgang van de nierfunctie versnellen in de aanwezigheid van andere aandoeningen, zoals hypertensie of een diabetische of auto-immune nefropathie.

3.3.2. Het bot

Nieraantasting gepaard gaande met osteomalacie/osteoporose, de zogenaamde itai-itai ziekte, was endemisch in zwaar met cadmium verontreinigde gebieden in Japan, waarvan de bewoners besmet werden door het eten van rijst geteeld op sterk gecontamineerde velden.

In 1985–1989, toonde het bevolkingsonderzoek in de Noorderkempen reeds aan dat een verhoogde interne lichaamsbelasting met cadmium gepaard ging met een verhoogd verlies van calcium in de urine en een verhoogde activiteit van het alkalische fosfatase in het serum. Vijf jaar later werd vastgesteld dat bij postmenopausale vrouwen een verdubbeling van de urinaire cadmiumexcretie gepaard ging met een afname van de botdensiteit ter hoogte van de voorarm met 0,01 g/cm² en met een 70% toename van het risico op botfracturen.

Experimentele gegevens toonden aan dat cadmium ook een direct effect uitoefent op de osteoblasten en osteoclasten. Pyridinium crosslinks, zoals hydroxylysylpyridinoline (HP) en lysylpyridinoline (LP), zijn specifieke afbraakproducten van botspecifiek collageen die in verhoogde concentraties voorkomen in de urine van patiënten met osteoporose. Hun urinaire concentratie, genormaliseerd naar creatinine, is een biemerker van botresorptie. Recente studies in Zweden en de Noorderkempen (figuur 3.4.) toonden bij vrouwen een positieve associatie aan tussen de urinaire concentratie van HP en LP, en de 24-uur excretie van cadmium. Bij de vrouwelijke inwoners van de Noorderkempen, ging een verdubbeling van de 24-uur excretie van cadmium gepaard met een 8,4% hogere urinaire HP concentratie, een 6,9% gestegen urinaire LP concentratie, een stijging van de 24-uur urinaire calciumexcretie met 0,77 mmol (30,9 mg), een daling van de proximale botdensiteit ter hoogte van de voorarm met 0,009 g/cm² en een 16,8% daling van de concentratie van parathy-



Figuur 3.4. Associatie tussen urinaire concentratie van hydroxylysylpyridinoline (HP; paneel A) en lysylpyridinoline (LP; paneel B) en de urinaire excretie van cadmium.

roidhormoon in het serum. De overeenkomstige associaties met bloedsadmium, een biemerker van recente blootstelling, waren hiermee consistent. Deze gegevens suggereren, in overeenstemming met verscheidene experimentele studies, een directe toxische invloed van cadmium op het bot. Bij postmenopausale vrouwen steeg de activiteit van de botspecifieke alkalische fosfatase in het serum ook met een hogere interne cadmiumbelasting.

Vanaf een cadmiumconcentratie van 0,90 µg/l (8,0 nmol/l) in de urine of 3,0 µg/l (26,7 nmol/l) in het bloed, kan de nefrotoxiciteit van cadmium de activatie van vitamine D in de nier afremmen. Dit kan aanleiding geven tot een vermindering van de gastro-intestinale absorptie van calcium of een minder goede fixatie van calcium in het beenderstelsel. Naast overmatig calciumverlies via de urine (indirecte osteotoxiciteit) en directe osteotoxiciteit van cadmium, is interferentie met vitamine D het derde mechanisme waardoor cadmium osteoporose en botfracturen in de hand kan werken.

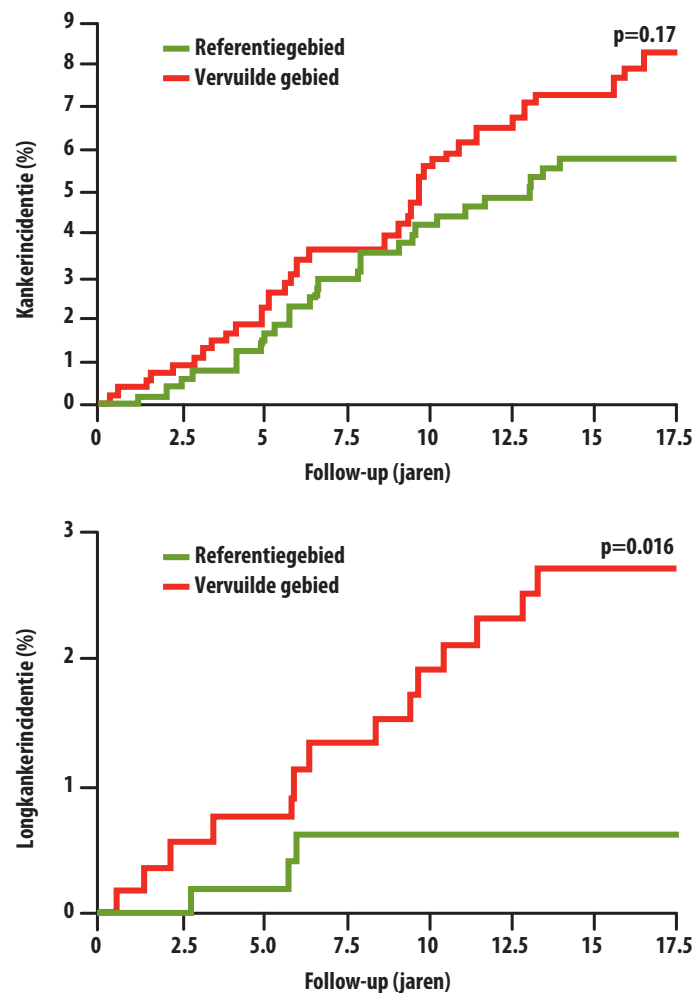
3.3.3. De longen

Pulmonaire toxiciteit van cadmium werd vooral beschreven bij langdurig blootgestelde arbeiders: longemfyseem en andere chronische pulmonaire effecten (daling van de geforceerde vitale capaciteit, éénsecondewaarde en Tiffenau-verhouding) staan hier op de voorgrond. Deze respiratoire effecten werden niet waargenomen in de algemene bevolking.

Er zijn aanwijzingen dat er verhoogde kans op longkanker bestaat bij arbeiders die chronisch blootgesteld werden aan cadmium. In 2006 toonde het Leuvens onderzoeksteam als eerste een verhoogd risico voor longkanker aan dat geassocieerd was met de blootstelling aan cadmium via het leefmilieu. Tijdens het vervolgonderzoek dat gemiddeld (mediaan) over 17,2 jaren liep, kregen 53 deelnemers een dodelijk verlopende kanker en kregen 20 een niet-fatale neoplastische aandoening (gegevens geactualiseerd tot 31 oktober 2004). Hieronder waren er 19 patiënten met longkanker, waarvan 18 met dodelijke afloop (figuur 3.5.).

De longkankerincidentie in het vervuilde en referentiegebied bedroeg 1,80 en 0,38 gevallen per 1000 persoonjaren respectievelijk. De kans dat toeval dit verschil zou kunnen verklaren was 1,6 per honderd ($p=0,016$).

Meervoudige testprocedures, waarbij rekening gehouden werd met verstrengelende factoren aanwezig op de basislijn, waaronder geslacht, leeftijd en ooit gerookt te hebben, bevestigden de significante associatie tussen het longkanker-risico en de 24-uur urinair cadmiumuitscheiding. Rekening houdend met deze verstrengelende factoren, waren er ook significante associaties tussen longkanker enerzijds en de



Figuur 3.5. Incidentie van totale kanker (bovenste paneel) en longkanker (onderste paneel) in het vervuilde gebied en in het referentiegebied. Geactualiseerd tot 31 oktober 2004.

cadmiumconcentratie in de bodem of wonen in het verontreinigde gebied anderzijds. Het longkankerrisico was in het vervuilde gebied 4,17 maal hoger dan in het referentiegebied. Het 95% betrouwbaarheidsinterval reikte van 1,21 tot 14,4 ($p=0,024$). Deze resultaten bleven onverkort overeind, wanneer rekening gehouden werd met het aantal pakjaren sigaretten of met roken op de basislijn in plaats van ooit roken, of voor de duur dat eerdere rokers gestopt waren met tabaksgebruik.

Het met cadmium geassocieerde longkankerrisico beantwoordde aan de *Bradford-Hill* criteria voor causaliteit, namelijk met betrekking tot de tijdslijn (latentietijd), de sterkte van het verband, de aanwezigheid van een dosiseffect-relatie, de consistentie van de bevindingen, de specificiteit, en de biologische plausibiliteit van de associatie.

Alle cellen van het lichaam hebben beschermingsmechanismen die een voortdurende strijd aanbinden tegen de inductie van mutaties, cellulaire dysfunctie, en maligne transformatie, waaronder DNA herstel, celcyclusregulatie, en apoptosis. DNA herstel is nodig om cellen te beschermen tegen schade die optreedt tengevolge van het normaal functioneren van de cel. In vitro studies hebben aangetoond dat er reeds een remming van DNA herstelcapaciteit optreedt bij cadmiumconcentraties zoals deze die voorkomen in de longen van personen van de algemene bevolking die niet blootgesteld zijn aan milieuvervuiling door cadmium.

Experimenteel onderzoek toonde aan dat in navelstrengbloed een associatie bestaat tussen het aantal gefixeerde mutaties per DNA-adduct en de cadmiumconcentratie. Genetisch geprogrammeerde verschillen in het DNA herstellervermogen bepalen waarschijnlijk ieders individuele gevoeligheid tegenover kankerverwekkende stoffen.

3.3.4. Cardiovasculaire effecten

Dierexperimenteel onderzoek suggereerde dat blootstelling aan cadmium hypertensie zou kunnen veroorzaken. Het bevolkingsonderzoek in de Noorderkempen kon deze hypothese niet bevestigen, zowel voor de conventioneel gemeten bloeddruk als voor de bloeddruk geregistreerd door 24-uur monitoring. Bij mannen was er zelfs een negatieve associatie tussen de bloeddruk en de interne cadmiumbelasting. Bloeddruk is de belangrijkste risicofactor voor beroerte.

Langdurige opvolging van de cohorte in de Noorderkempen toonde aan dat een verdubbeling van de 24-uur urinaire cadmiumexcretie geassocieerd was met een afname in de cerebrovasculaire mortaliteit met 30% tot 40%. In een dwarsdoorsnede onderzoek van dezelfde bevolking werd ook vastgesteld dat met toenemende cadmiumexcretie de polsdruk ter hoogte van de elastische arteria carotis en de musculaire femorale en brachiale arteries afnam, evenals de snelheid van de polsgolf in de aorta. Hogere interne belasting met cadmium was ook geassocieerd met een betere distensibiliteit van de arteria femoralis. Samengevat, een hogere belasting met cadmium, zoals vastgesteld in de Noorderkempen, scheen gerelateerd te zijn met meer elastische slagaders. Het onderliggende mechanisme blijft ongekend. Mogelijkerwijze treedt cadmium als tweewaardig ion in competitie met calcium voor transport over het celmembraan, waardoor de intracellulaire calciumconcentratie in de gladde spiercellen van de vaatwand vermindert en de vaatwandtonus zou kunnen afnemen.

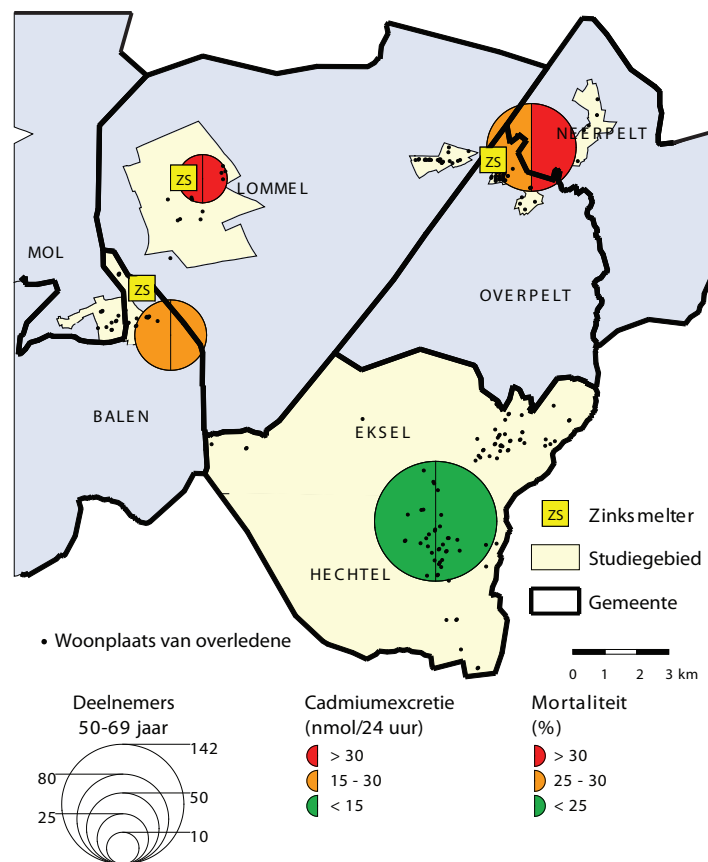
In tegenstelling tot de onderzoeksresultaten in de Noorderkempen, toonden Japanse studies wel een verband aan tussen de blootstelling aan cadmium enerzijds en mortaliteit tengevolge van herseninfarct of hartfalen. In deze Japanse

studies was de interne belasting met cadmium echter een orde van grootte hoger dan in de Noorderkempen en ging ze gepaard met nierschade en geassocieerde hypertensie. In een Japanse studie bedroeg de urinaire cadmiumexcretie 7,0 µg/g creatinine, te vergelijken met 0,74 µg/g creatinine in Hechtel-Eksel en met 1,03 µg/g creatinine in de verontreinigde gebieden van de Noorderkempen.

3.3.5. Vroegtijdige sterfte

De opvolging van de cohorte in de Noorderkempen bedroeg gemiddeld 20 jaar. Over deze periode overleden 206 personen, die ongeveer 20% van de cohorte vertegenwoordigden. De interne cadmiumbelasting had een sterke voorspellende waarde voor het risico op overlijden, waarbij rekening gehouden werd met andere risico-indicatoren en verstrengelende factoren. Een verdubbeling van de urinaire cadmiumexcretie aan de basislijn ging gepaard met een 20% hogere totale mortaliteit, een 40% hogere niet-cardiovasculaire mortaliteit, een 43% hogere kankermortaliteit en een 62% hogere sterfte ten gevolge van longkanker. Een verdubbeling van de cadmiumconcentratie in het bloed, leidde tot een 25% hogere totale mortaliteit en een 33% hogere niet-cardiovasculaire sterfte.

Figuur 3.6. illustreert de geografische associatie tussen totale sterfte en de 24-uur urinaire cadmiumexcretie bij deelnemers, die bij het begin van de opvolging (1985–1989) een leeftijd hadden van 50 tot 69 jaar. De verhoogde mortaliteit clusterde vooral rond de smelters in Lommel en Overpelt en was geassocieerd met een verhoogde lichaamsbelasting met cadmium.



Figuur 3.6. Cadmiumexcretie in urine en geassocieerde mortaliteit in de onderzochte gebieden.

Wanneer de groepen met een 24-uur urinaire cadmiumexcretie hoger dan 30 nmol en lager dan 15 nmol vergeleken werden, dan bedroeg de oorzakelijke risicofractie 48,5% en was de toewijsbare risicofractie 9,4%. De oorzakelijke risicofractie is het verschil in de sterfte tussen de hoog en laag blootgestelde groep. De toewijsbare risicofractie is de vermindering van de totale mortaliteit, die zou gepaard gaan met het volledig stopzetten van de blootstelling.

3.3.6. Niet bewezen gezondheidseffecten

Cadmium accumuleert in de lever, maar veroorzaakt geen toxische leverstoornissen, zelfs in erg vervuilde gebieden, waarbij de blootstelling bijna uitsluitend verliep via het maag-darmkanaal door het eten van gecontamineerde rijst. Dierexperimenteel werk en fragmentarische waarnemingen bij de mens suggereerden dat cadmium beschadiging zou kunnen veroorzaken van het centraal zenuwstelsel en de reproductie nadelig zou kunnen beïnvloeden. Deze schadelijke effecten werden tot nu toe echter nooit bij de mens overtuigend aangetoond in een grootschalig bevolkingsonderzoek.



**Transfermechanismen
en
preventie van de interne blootstelling**

4. Transfermechanismen en preventie van de interne blootstelling

De mens neemt cadmium op via de ademhalingswegen en via het maag-darmkanaal.

Van het geïnhaleerde cadmium, wordt van 10% tot 50% geabsorbeerd, afhankelijk van de diameter van de ingeademde partikels en hun oplosbaarheid. De opname via de ademhalingswegen is groter bij kleine diameter ($<1\mu\text{m}$) van de gecontamineerde partikels of bij inademing van cadmi-umdamp wat tot een dodelijke afloop kan leiden door acuut longoedeem.

De mens absorbeert 5% van het cadmium dat via het maag-darmkanaal het lichaam bereikt. Een voeding met lage inname van calcium, zink, maar vooral van ijzer, verhoogt de intestinale absorptie van cadmium. IJzertekort, zoals bij vrouwen kan optreden tijdens de reproductieve levensfase, kan de intestinale opname doen oplopen tot 20%. Anderzijds, verlaagt een gevarieerde voeding, rijk aan eiwitten, de cadmiumabsorptie.

Opname van cadmium via de huid is verwaarloosbaar klein.

De placenta concentreert cadmium ongeveer tienvoudig en vormt hierdoor een barrière, zodat de cadmiumconcentratie merkkelijk lager is in het foetale dan in het moederlijke bloed. Moedermelk bevat cadmium.

De gezondheidseffecten die optreden ten gevolge van blootstelling aan cadmium vereisen preventiemaatregelen om de transfer van dit cumulatief toxisch metaal vanuit het leefmilieu naar de mens zoveel mogelijk af te remmen. Hierbij

is het nodig de respiratoire en gastro-intestinale transfermechanismen aan te pakken.

4.1. Opname via ingeademde lucht

4.1.1. Roken

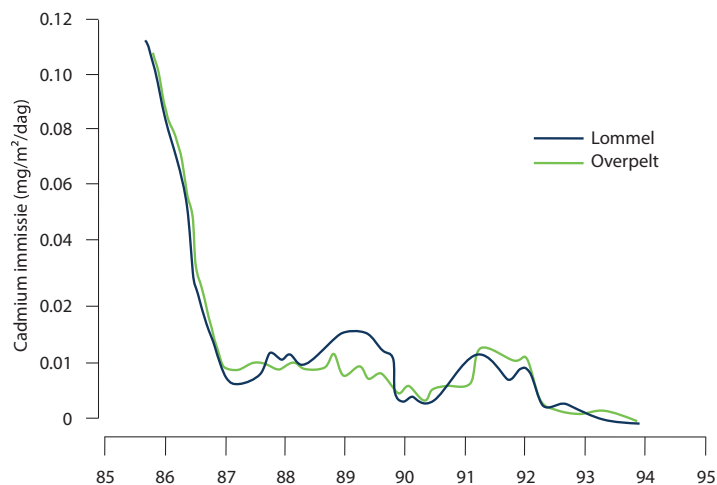
Van het met de lucht ingeademde cadmium wordt ongeveer de helft opgenomen via de longalveoli. Een sigaret bevat ongeveer 1 tot 2 μg cadmium, waarvan ongeveer 10% wordt ingeademd. In de veronderstelling dat hiervan 50% geabsorbeerd wordt, leidt roken van 20 sigaretten per dag alleen al tot een verhoging van de dagelijkse opname van cadmium met 2 μg (15 mg over 20 jaar). Een preventiemaatregel die ook getuigt van een gezonde levensstijl is niet te roken. Ook passieve blootstelling aan tabaksrook is schadelijk. Aanbevelingen voor de aanpak van rookverslaving zijn beschikbaar via de website van Domus Medica. Surf naar: <http://domusmedica.be/kwaliteit/dossiers/stoppen-met-roken.html>.

4.1.2. Zwevend en neervallend stof

De fractie van zwevend stof in de lucht bevat partikels met een diameter tot 100 μm . Deze deeltjes kunnen ingeademd worden en weerhouden worden op verschillende niveaus van de luchtwegen. De biodisponibiliteit van cadmium in de ingeademde stofdeeltjes is functie van de afmetingen van de partikels en hun oplosbaarheid. Depositie van stofdeeltjes in de alveoli beperkt zich tot partikels met een diameter van minder dan 10 μm (respirabele of alveolaire fractie). De gedeponeerde stofdeeltjes worden door macrofagen verteerd waardoor vrije cadmiumionen doorheen de alveolaire barrière in de bloedstroom kunnen opgenomen worden.

Stofdeeltjes met een diameter van 10 - 100 μm (niet respirabele fractie) zetten zich af in de proximale luchtwegen. Het trilhaarepitheel en het mucociliair transport voeren ingeademde stofdeeltjes met een diameter groter dan 10 μm terug naar de keelholte. Na doorslikken komen deze terecht in het maag-darmkanaal, waar ze als oraal ingenomen cadmium in het lichaam worden opgenomen.

Tot in het midden van de jaren '80, bevatte het neervallend stof in de omgeving van de zinkovens grote hoeveelheden cadmium, wat aanleiding gaf tot aanrijking van de bodem met cadmium. De trend van de cadmiumimmissie van 1985-1995 wordt weergegeven in onderstaande grafiek.



Figuur 4.1. De cadmiumuitval te Lommel en Overpelt van 1985 tot 1994. De punten zijn een glijdend gemiddeld over 12 maanden. (bron: het toenmalig meetnetwerk van Union Minière)

4.1.3. Opwaaiend stof en bodem

Stof dat opwaait van een verontreinigde bodem is met cadmium besmet en geeft aanleiding tot een persistente verontreiniging van het leefmilieu. Ook opwaaiend stof afkomstig van met zinkassen aangelegde wegen draagt nog steeds bij tot de cadmiumverontreiniging. Onderzoek van stofkorrels klevend aan dennennaalden en berkenbladeren in de Noorderkempen toonde aan dat de wind de bodemverontreiniging met 3 km kan verplaatsen. Röntgenstralendiffractie van deze stofkorrels wees uit dat ze vooral zink en zwavel bevatten, maar ook cadmium. Dergelijke partikels kunnen enkel afkomstig zijn van de ertsen (zinkblende), die als bron dienden voor de zinkproductie en die naast zink ook cadmium bevatten. Het opwaaiende stof zet zich ook vast op landbouwgewassen. Opwaaiende stofpartikels hebben overwegend een grotere diameter dan zwevend stof, waardoor ze minder gemakkelijk in de longalveoli doordringen, maar eerder het maag-darmkanaal bereiken via het retrograad mucociliair transport.

Waar de bodem met cadmium verontreinigd is dient men opwaaien en opwerpen van stof te voorkomen. Op braakliggende gronden, ook zwaar vervuilde, kan de bovenste grondlaag vastgelegd worden door vegetatie. Een bijkomend voordeel van een plantendek bestaat hierin dat niet alleen de stofverspreiding wordt tegengegaan maar dat ook het uitlogen van cadmium naar de diepere bodemlagen en naar het grondwater wordt afgeremd. Experimenten op verontreinigde grond hebben immers aangetoond dat volledige begroeiing, in vergelijking met de onbegroeide toestand, het doorsijpelen van regenwater en de hiermede samengaande uitloging van cadmium met 85% verminderde.

Ook op land- en tuinbouwgronden kan in de winter een begroeiing onder vorm van een groenbemester zoals wikke, luzerne of koolzaad worden aangebracht. Dit voorkomt het opwerpen van het stof. Bovendien wordt hierdoor de grond verrijkt met organisch materiaal. Cadmium wordt dan door de humus gebonden, zodat tijdens het volgende teeltseizoen de gewassen het metaal minder gemakkelijk opnemen. Een mogelijk nadeel van het aanbrengen van een groenbemester zou hierin kunnen bestaan dat bij afsterven en mineralisatie van de winterbegroeiing, het cadmium terug in de bodem vrijkomt. Bij het jaarlijks inzaaien van een groenbemester vervalt dit nadeel echter, aangezien cadmium dan in de organische fractie van de grond gebonden blijft.

4.1.4. Stof in de woning

Cadmium-gecontamineerd stof dat van buiten doordringt tot in de woning en dan binnenhuis circuleert, vormt potentieel een belangrijke bron van cadmiumblootstelling (zie figuur 4.2). Het gebruik van zinksintels is in de Noorderkempen wijd verspreid voor de verharding van wegen en opritten. Dit zorgt voor een blijvende verontreinigingsbron van cadmiumstof. Met cadmium verontreinigd stof wordt immers via schoeisel, de verluchting, of openstaande deuren en vensters naar binnen gebracht.

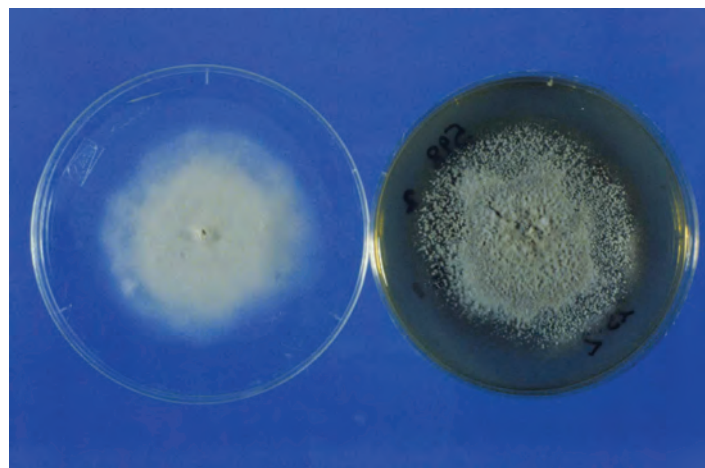
De meest gangbare opvatting is dat de voedselketen de belangrijkste bron van cadmiumblootstelling is. Recente gegevens verzameld in de Noorderkempen suggereren dat het risico van blootstelling via inhalatie van verontreinigd huisstof minstens even groot is. De discussie over de belangrijkste blootstellingsroute blijft echter ondergeschikt aan het bereiken van de kritieke cadmiumconcentratie, die in doelorganen aanleiding geeft tot gezondheidschade. De long wordt zo terzelfder tijd een orgaan dat betrokken is bij de

opname van cadmium, maar ook een rechtstreeks mikpunt van DNA schade. Dit verklaart mede het verhoogde risico op longkanker.

Om blootstelling via het huisstof te voorkomen is dus naast bodemsanering ook een goede stofcontrole in de woning nodig. Het saneren van met zinkassen aangelegde wegen kan hier ook een belangrijke bijdrage leveren.

Aan te raden voorzorgsmaatregelen:

- Het vervangen van tapijten en matten door een gladde en gemakkelijk met vocht te onderhouden vloerbedekking, zoals linoleum, tegels, behandeld kurk, geplastificeerd parket of laminaat;
- Voorwerpen die stof aantrekken worden best geplaatst in een afgesloten kast. Echte stofhaarden zijn droogbloemen, pluchen of met pluimen gevuld speelgoed, veren, dierenhuidharen, en boeken;
- Kiezen voor houten zitmeubilair en zetels waarvan het oppervlak bekleed is met kunststof of leder in plaats van textiel;
- Gordijnen en dekens worden best regelmatig gewassen.
- Een klassieke stofzuiger met stofzak kan worden vervangen door een stofzuiger met HEPA-filter (high efficiency particulate air), al dan niet gecombineerd met cycloontechnologie. Een gewone stofzuiger zuigt zichtbare stofdeeltjes wel op, maar het fijn stof wordt door de filter niet weerhouden en terug uitgeblazen. HEPA-filters houden stofdeeltjes tegen met een diameter van 1 μm , en indien gecombineerd met cycloontechnologie zelfs stofdeeltjes met een doormeter van 0,3 μm . Reinigen met vochtige doeken of vloerzabbers met een oliehoudend doekje vormen ook een alternatief voor de klassieke stofzuiger.



Figuur 4.2. Stufschalen zoals gebruikt in het onderzoek naar de blootstelling aan cadmium via huisstof (links een schaal met significant minder stof dan rechts)

4.2. Opname via het maag-darmkanaal

Van het cadmium dat via het maag-darmkanaal wordt opgenomen, komt bij normale ijzerstatus ongeveer 5% in de bloedstroom.

4.2.1. Putwater

Bij de relatief lage pH (zuurtegraad), eigen aan de zanderige bodem in de Noorderkempen, loogt regen het cadmium uit naar het ondiepe grondwater. Voor particuliere waterwinning worden deze ondiepe grondwaterlagen aangeboord. De inwoners moeten daarom putwater vervangen door leidingwater, zowel om te drinken, als voor het wassen of bereiden van voedingsmiddelen. Ook voor de irrigatie van moestuinen, het reinigen binnenshuis, en voor het vullen van kinderbadjes dient men in het verontreinigde gebied een beroep te doen op leidingwater. Putwater kan wel gebruikt worden voor het besproeien van siertuinen, het wassen van auto's of het poetsen buitenshuis.

4.2.2. Gewassen geteeld op verontreinigde grond

Gewassen nemen meer cadmium op naarmate in de teeltgrond de metaalconcentratie hoger is en de pH en het aandeel van organisch materiaal lager zijn.

Indien de grond slechts licht verontreinigd is en minder dan 2 mg cadmium/kg grond bevat, kunnen alle gewassen veilig gekweekt en geconsumeerd worden op voorwaarde dat de grond niet zuur is (pH hoger dan 6,5). Daarom moet de bodem regelmatig (bij ernstige verzuring zelfs jaarlijks) worden bekalkt. Het is raadzaam deze bekalking uit te voeren na deskundig advies op basis van een bodemanalyse. Ook is

het aangewezen om te bemesten met organisch materiaal, zoals stalmest, compost of groenbemesters, omdat het cadmium hierdoor in de bodem wordt vastgehouden. Gebruik bij voorkeur compost uit de handel. Compost uit de eigen tuin bevat vaak ook metalen. Compost uit de handel wordt nauwgezet gecontroleerd en is daarom betrouwbaar. Eigen compost kan gebruikt worden voor de siertuin.

Indien de bodem sterker verontreinigd is (2 tot 10 mg cadmium/kg grond) blijven alle voorgaande maatregelen onverkort van toepassing. Bovendien wordt onder deze omstandigheden een selectieve teelt aangeraden waarbij, afhankelijk van het cadmiumgehalte in de grond, het kweken van welbepaalde gewassen wordt ontraden (zie tabel 4.1. op volgende bladzijde).

Indien het cadmiumgehalte in de bodem meer bedraagt dan 10 mg cadmium/kg grond (sterk vervuild), worden best geen gewassen meer gekweekt, tenzij de tuin vooraf gesaneerd wordt. Een uitzondering op deze regel vormen diep wortelende fruitbomen die hun water met de hierin opgeloste metaalionen betrekken uit veelal minder verontreinigde waterlagen. Ook komkommers, augurken en pompoenen nemen zeer weinig cadmium op en kunnen, zelfs op zwaar verontreinigde terreinen, nog veilig voor menselijke consumptie gekweekt worden. Indien in een vervuild gebied het cadmiumgehalte van de grond niet gekend is, dan is het voorzichtig een dosering aan te vragen (voor erkende laboratoria, zie bladzijde 102) en in afwachting van het resultaat te handelen alsof de bodem sterk vervuild is. Bij het nemen van een staal van de bodem is het aangewezen om de eerste 20 cm van de grond te gebruiken (strooisel niet meenemen). Het staal moet representatief zijn, dus neem stalen over de hele oppervlakte van de tuin en meng ze grondig. Een minimum van 500g in een hermetische plastic zak binnen-

Tabel 4.1. Gewassen waarvan de teelt dient vermeden te worden wanneer het cadmiumgehalte in de bodem de aangegeven grens overschrijdt

2 mg/kg*	5 mg/kg	10 mg/kg
andijvie	aardappelen	bonen
kervel	aardbeien	erwten
peterselie	bloemkool	paprika
rabarber	prei	tomaat
schorseneren	radijs	
selder	sjalot	
sla	ui	
spinazie	witlof	
tuinkers	wortelen	
veldsla		
waterkers		

* mg cadmium per kg grond (droge stof).

brengen bij een tuincentrum (bepaling zuurtegraad) of labo (bepaling zuurtegraad en cadmiumgehalte).

Vooraleer gewassen te consumeren moeten ze steeds grondig gespoeld worden met leidingwater. De cadmiumhoudende bodempartikels die op de planten kleven, worden hierdoor grotendeels verwijderd. Na grondig wassen daalt de cadmi-umbelasting van bladgroenten met gemiddeld 70%.

4.2.3. Picagedrag

Na spel, sport of arbeid op verontreinigde terreinen kan met cadmium gecontamineerd stof op de handen blijven kleven. Grondig wassen van de handen verwijdert dit stof. Deze eenvoudige hygiënische maatregel voorkomt dat, wanneer met de handen wordt gegeten, het cadmium langs de mond het maag-darmkanaal en zodoende de bloedbaan bereikt. Om dezelfde reden moet men vermijden om kinderen, in het bijzonder peuters, te laten spelen op verontreinigde terreinen. Jonge kinderen brengen het vuil dat ze van de grond oprapen, evenals hun vuile handen, naar de mond wat tot een verhoogde cadmiumblootstelling kan leiden.



Figuur 4.3.
De eventuele bijdrage van picagedrag tot de blootstelling aan cadmium is nog nooit wetenschappelijk onderzocht.

4.3. Andere preventiemaatregelen

De overheid kan bijkomende preventiemaatregelen nemen. Het betreft hier bijvoorbeeld: het saneren van oude fabrieksterreinen, het opruimen van assenwegen, het ter beschikking stellen van niet-gecontamineerde terreinen aan de bevolking voor het kweken van groenten, of maatregelen die erop gericht zijn om bewoning, landbouw en veeteelt in erg verontreinigde zones te reglementeren.



**Diagnostiek
en
therapie**

5. Diagnostiek en therapie

Om bij individuele patiënten de interne belasting van het lichaam met cadmium en de ermee verbonden toxische effecten in te schatten, kan de arts biomerkers van blootstelling en effect laten bepalen.

5.1. Biomerkers van blootstelling

Het toxische metaal cadmium wordt na inhalatie of ingestie in het lichaam opgenomen en gedeeltelijk weer uitgescheiden via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 20 tot 30 jaren.

Cadmium is dus een accumulerend toxisch metaal dat na opname het lichaam slechts moeizaam verlaat. Vandaar dat de urinaire cadmiumuitscheiding over 24 uur algemeen wordt beschouwd als de beste index van de levenslange blootstelling. De cadmiumconcentratie in het bloed weerspiegelt eerder de cadmiumblootstelling gedurende de laatste 3 tot 6 maanden. Cadmium stimuleert de synthese van metallothioneïne in verschillende weefsels, doch vooral in de lever en de nieren. Dit polypeptide bindt vrij cadmium (Cd^{2+}), waardoor de toxische effecten afgeremd worden. Metallothioneïne zorgt er voor dat het in de bloedbaan circulerende cadmium naar de weefsels wordt gedistribueerd.

Metingen van cadmium in het bloed en de urine worden door de ziekteverzekering enkel terugbetaald, indien ze gebeuren met het oog op de diagnose, opvolging, of behandeling van een verhoogde blootstelling of intoxicatie. De arts dient dus de indicatie duidelijk te vermelden op het aanvraagformulier, bijvoorbeeld als “beroepsblootstelling” of als opsporing van een verhoogde blootstelling via het leefmilieu.

Om in aanmerking te komen voor terugbetaling kunnen bij vermoeden van blootstelling via het leefmilieu maximaal 5 metalen gedoseerd worden. Meer doseringen kunnen aangevraagd worden in het kader van een arbeidsgeneeskundig onderzoek.

5.1.1. Cadmium in het bloed

Een kleine fractie van het cadmium in het bloed is gebonden aan albumine en metallothioneïne, terwijl het overgrote deel in de rode bloedcellen zit. Bij stopzetten van de blootstelling (bij arbeiders) verloopt de daling van de cadmiumconcentratie in het bloed in twee fasen. De snelle fase weerspiegelt de afbraak van de rode bloedcellen en heeft een halfwaardetijd van 3 maanden. De trage component reflecteert de daling in de lichaamsbelasting met cadmium en heeft een halfwaardetijd van 7 tot 16 jaar.

In de meeste Europese landen en Noord Amerikaanse staten liggen de normale referentiewaarden van de cadmiumconcentratie in het bloed bij niet-rokers onder 1 µg/l. Rokers hebben minstens tweemaal zoveel cadmium in het bloed, maar dit kan nog verder oplopen bij overmatig en langdurig gebruik van tabak.

De concentratie van cadmium in het bloed stijgt met de leeftijd. Zweden is een land met lage achtergrondblootstelling aan cadmium. Niet-rokende Zweedse vrouwen en mannen met een leeftijd van 87 jaar hebben gemiddeld een bloedcadmium van 0,43 µg/l (3,8 nmol/l). Niet-rokende Zweedse vrouwen, van 50 tot 59 jaar oud, hebben gemiddeld een bloedcadmium van 0,30 µg/l (2,6 nmol/l). In Zweden is 5,5 µg/l (48,9 nmol/l) de drempelwaarde, die voor beroepsmatige blootstelling aanleiding geeft tot verdere maatregelen.

5.1.2. Cadmium in de urine

De urinaire cadmiumexcretie is de beste biomarker voor de totale lichaamsbelasting met cadmium, waarvan 1/2 toe te schrijven is aan de nieren en 2/3 aan de lever en de nieren samen. De urinaire cadmiumexcretie neemt toe met de leeftijd en is de biomarker bij uitstek om de levenslange blootstelling in te schatten.

Vaak wordt de cadmiumconcentratie gemeten in een éénmalig urinestaal (spoturine) en genormeerd naar de urinaire concentratie van creatinine (per gram of mmol creatinine) of naar de specifieke graviteit van de urine (1,024). Dergelijke metingen geven echter een onnauwkeurige weergave van de lichaamsbelasting met cadmium omdat de creatinineconcentratie en specifieke graviteit van de urine afhankelijk zijn van geslacht, spiermassa en fysieke activiteit, wat aanleiding kan geven tot onnauwkeurige schatting van de cadmiumbelasting van het lichaam met een spoturine.

De normale referentiewaarden voor de gestandaardiseerde urinaire cadmiumconcentratie variëren volgens de geografische locatie, leeftijd en rookgewoonten, maar zijn over het algemeen lager dan 1 µg per gram creatinine (1 nmol per mmol creatinine) of lager dan 1 µg (8,9 nmol) genormeerd naar een specifieke graviteit van 1,024. Op basis van de CadmiBel studie neemt de EU aan dat een MOS ≥ 3 (margin of safety) voldoende bescherming biedt tegen nier- en boteffecten in de algemene bevolking. De urinaire cadmiumconcentratie die met deze bepaling overeenkomt is 0,66 µg per g creatinine.

Het bepalen van de 24-uur urinaire cadmiumexcretie blijft dus de gouden standaard voor het meten van de levenslange blootstelling en de belasting van de nieren met cadmium.

Naast cadmium, dient men ook steeds het urinaire volume en de uitscheiding van creatinine te bepalen om zeker te zijn dat de urinecollectie volledig is of niet te lang doorgelopen heeft. Collecties met een volume van minder dan 300 ml zijn niet betrouwbaar. Hetzelfde geldt wanneer bij mannen de urinaire uitscheiding van creatinine lager is dan 6 mmol/dag (0,7 g/dag) of hoger is dan 30 mmol/dag (3,4 g/dag); de overeenkomstige waarden bij vrouwen zijn 4 en 25 mmol/dag (0,5 en 2,8 g/dag).

Het bevolkingsonderzoek in de Noorderkempen heeft aangetoond dat bij een 24-uur urinaire cadmiumexcretie van 3 μg (26,7 nmol) de kans op tubulaire dysfunctie (verhoogde urinaire excretie van de microproteïnen: β_2 -microglobuline, retinol-bindend proteïne) ongeveer 10% bedraagt. Dysfunctie werd hierbij gedefinieerd als een excretie van microproteïnen boven de 95ste centiel bij personen zonder nieraandoeningen, diabetes mellitus en die geen analgetica gebruikten. Bij aanwezigheid van andere voor de nier belastende aandoeningen, zoals diabetes, was het risico hoger dan 10%. De kans op een verhoogde urinaire calciumexcretie liep al exponentieel op vanaf een drempel van 1,9 μg cadmium (16,9 nmol) per 24 uur. (zie figuur 3.3. op bladzijde 34)

5.1.3. Cadmium in andere biologische media

De fecale cadmiumuitscheiding varieert met de leeftijd in functie van de leeftijdsafhankelijke dagelijkse inname van energie (hoeveelheid voedsel). In wetenschappelijke studies weerspiegelt de hoeveelheid cadmium in de stoelgang de dagelijkse inname via het voedsel, aangezien meer dan 90% van het cadmium in de voeding fecaal wordt uitgescheiden. Het meten van cadmium in de stoelgang is echter niet bruikbaar in de dagelijkse klinische praktijk.

Cadmium kan ook gemeten worden in andere biologische media, zoals haren en nagels. Deze bepalingen zijn niet aan te bevelen voor routinegebruik, omdat haren en nagels cadmium niet concentreren en omdat het risico op externe contaminatie te groot is.

5.2. Biomerkers van effect

5.2.1. Nierfunctie

β_2 -microglobuline en retinol-bindend proteïne

Om microproteïnurie vroegtijdig op te sporen worden meestal β_2 -microglobuline of retinol-bindend proteïne gemeten. Bij gezonde niet-blootgestelde personen bedraagt de urinaire concentratie van deze microproteïnen gemiddeld 50-100 $\mu\text{g/g}$ creatinine. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de stabiliteit van β_2 -microglobuline in urine met een pH lager dan 6 niet gewaarborgd is, terwijl retinol-bindend proteïne stabiel is tot pH 5. Daarom verdient het aanbeveling ook het retinol-bindend proteïne te meten om bij een patiënt de resultaten van β_2 -microglobuline te bevestigen.

Bij de interpretatie van de uitslag dient ermede rekening gehouden te worden dat sommige nierziekten, zoals chronische pyelonefritis, ook aanleiding kunnen geven tot een verhoging van de urinaire uitscheiding van β_2 -microglobuline. Bij blootgestelde arbeiders zowel als bij de algemene bevolking is 300 $\mu\text{g/g}$ creatinine de drempel die vroegtijdige tubulaire dysfunctie doet vermoeden.

***N*-acetyl- β -glucosaminidase**

Een verhoogde urinaire uitscheiding van *N*-acetyl- β -glucosaminidase wijst op necrose van de borstelzooamcellen in de proximale tubuli. Het meten van dit enzym is echter niet geschikt als een screeningtest omdat, in tegenstelling tot het β_2 -microglobuline of het retinol-bindend proteïne, de predictieve waarde van deze biomarker niet gevalideerd is.

Calciurie

Uit de CadmiBel-studie blijkt dat calciurie de gevoeligste merker is voor tubulaire nierdysfunctie. Om deze biomarker te kunnen gebruiken in de diagnostiek is een representatief urinestaal voor calciurie aangewezen, bij voorkeur een 24-uur collectie ofwel als minder nauwkeurig alternatief het eerste urinestaal na de eerste ochtendmictie.

5.2.2. Botmetabolisme

Meetbare boteffecten (botdensitometrie) als gevolg van cadmiumtoxiciteit treden meer laattijdig op dan microproteïnurie. Bijgevolg is het minder aangewezen boteffecten op te sporen om te screenen op een verhoogde blootstelling aan cadmium. Nochtans, eens een verhoogde interne blootstelling aan cadmium gedocumenteerd werd, dienen wel de nodige testen te gebeuren, zoals beschreven in de volgende sectie.

Als biomarker van botresorptie kan men de urinaire concentratie bepalen van pyridinium-crosslinks (HP en LP; zie figuur 3.4. op bladzijde 37). Hierbij mag men niet uit het oog verliezen dat bij vrouwen de post-menopauzale botontkalking op zichzelf reeds een verhoogde excretie van pyridinium-crosslinks met zich meebrengt. Wanneer in deze gevallen een blootstelling aan cadmium vermoed wordt, is de HP of LP-excretie de som van de fysiologische veranderingen en de osteotoxische effecten van cadmium op het bot.

5.3. Aanbevolen testen

Een gerichte anamnese is altijd aangewezen om mogelijke blootstelling en de weg van blootstelling in het licht te stellen.

Beroepsmatige blootstelling en blootstelling tijdens het beoefenen van hobby's dient altijd te worden uitgesloten. Sommige beroepen, die gepaard gaan met een mogelijke kans op een verhoogde blootstelling aan cadmium, springen niet altijd in het oog, zoals automechanici, ceramiekwerkers, pottenbakkers, makers van glas, juweliers, ophalers van vuil, schilders, makers van pigmenten, lassers, landbouwers, en zo verder.

Bij vermoeden van een verhoogde blootstelling aan cadmium kunnen initieel laboratoriumtesten worden uitgevoerd om de interne blootstelling aan cadmium te meten samen met de indicatoren van nierfunctie, aangezien deze laatste bij een verhoogde blootstelling eerst zullen afwijken van de norm.

5.3.1. Interne blootstelling

- Meting van de cadmiumconcentratie in het bloed en van de cadmiumexcretie op een 24-uur urinestaal of van de urinaire cadmiumconcentratie genormeerd naar creatinine.
- Factoren, die de opname van cadmium via het maag-darmkanaal beïnvloeden: ijzer en ferritine in het serum.

5.3.2. Indicatoren van nierfunctie

In het serum:

- Ureum, creatinine (glomerulaire functie), berekende creatinineklaring en urinezuur.

In de 24-uur urine:

- Retinol-bindend proteïne, β_2 -microglobuline, creatinine en calcium.
- Gemeten creatinineklaring.

Als een verhoogde blootstelling aan cadmium wordt bevestigd, zeker in de aanwezigheid van microproteïnurie, dienen verdere onderzoeken te worden uitgevoerd met als doel bijkomende risicofactoren voor orgaanschade en de orgaanschade zelf gedetailleerd in kaart te brengen.

5.4. Bijkomende risicofactoren

5.4.1. Voor nierbeschadiging:

- Hypertensie (bloeddrukmeting, in geval van hypertensie evaluatie en opvolging van de bloeddrukcontrole);
- Diabetes mellitus (HbA1c, glucose in bloed en urine, en evaluatie en opvolging van de metabole controle onder behandeling);
- Andere aandoeningen, bijvoorbeeld reuma, die de nier kunnen aantasten;
- Nierziekten (glomerulonefritis, pyelonefritis, ...).

5.4.2. Bij vermoeden van botontkalking:

- Evaluatie van de menstruele status bij vrouwen, indien aangewezen met meting van FSH;
- Bevraging naar de risicofactoren voor osteoporose; botdensitometrie; bot-specifieke alkalische fosfatasen; parathormoon; 25-hydroxy-vitamine D; 1,25-dihydroxy-vitamine D; en pyridinium-crosslinks in urine.

5.4.3. Bij vermoeden van longpathologie:

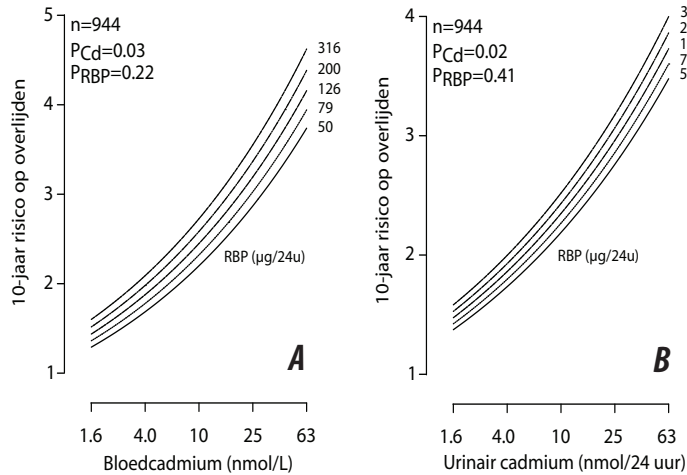
- Spirometrie en radiografie van de thorax.
- Chronisch obstructief longlijden, pneumoconiose en blootstelling aan arsenicum verhogen het risico op longkanker.

5.5. Inschatting van het risico

Een correcte inschatting van het gezondheidsrisico op lange termijn is erg moeilijk. De meeste bestaande risicomodellen, ook deze gehanteerd door de overheid, berekenen niet de kans op gezondheidschade, maar trachten te voorspellen welk niveau van externe blootstelling aanleiding geeft tot een kritieke cadmiumconcentratie in de nier (tabel 5.1. op bladzijde 80), waarbij microproteïnurie kan optreden.

Figuren 5.1. en 5.2. op bladzijden 76 en 77 geven het 10-jaar risico op overlijden weer op basis van de interne belasting met cadmium en de urinaire uitscheiding van retinolbindend proteïne of de serumconcentratie van creatinine. De risicofuncties zijn slechts richting gevend, aangezien ze gestandaardiseerd zijn voor geslacht, leeftijd, zwaarlijvighedsindex, roken, de activiteit van γ -glutamyltransferase in het serum (als index van alcoholgebruik), en socio-economische klasse. Bovendien bestaat er een grote individuele variabiliteit in de gevoeligheid aan de toxische effecten van cadmium. Deze heeft te maken met levensstijl, bijkomende risicofactoren voor orgaanschade en verschillen tussen personen in de genetische determinanten van de sekwestratie en eliminatie van cadmium in het menselijk lichaam.

Risicotabellen voor mannen en vrouwen (opgedeeld volgens leeftijdsklasse en rookgewoonten) zijn te vinden als figuren 5.3. en 5.4. op bladzijden 78 en 79, respectievelijk. Een rekenalgoritme om het risico van een individuele patiënt te berekenen als alle nodige gegevens bekend zijn is ook beschikbaar op de website van het Studietoördinatiecentrum: <http://www.staessen.net/cadmium/risicocalculator.html>

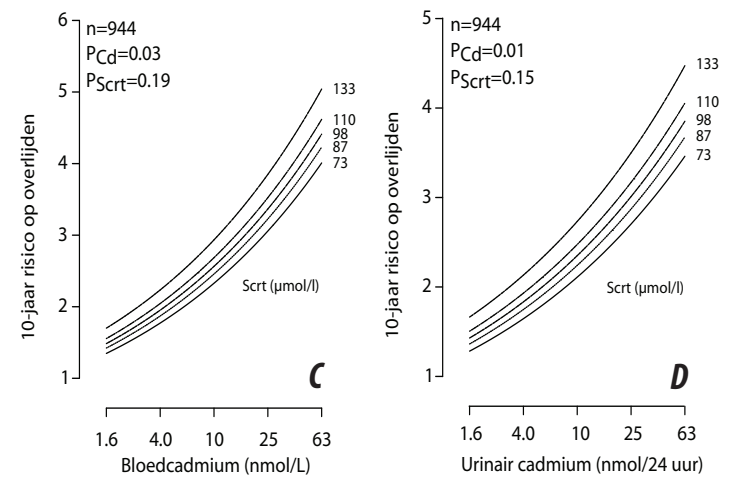


Figuur 5.1.

Het 10-jaar risico op overlijden geassocieerd met de cadmiumconcentratie in het bloed (paneel A) en met de 24 uur urinair cadmiumexcretie (paneel B) met standaardisatie voor de distributies (gemiddelde of ratio) van geslacht, leeftijd, zwaarlijvigheidsindex, roken, de activiteit van γ -glutamyltransferase in het serum (als index van alcoholgebruik), en socio-economische klasse.

De risicofuncties werden uitgezet voor de 5de, 25ste, 50ste, 75ste, en 95ste centiel van de 24-uur excretie van retinol-bindend proteïne.

De p -waarden zijn voor de onafhankelijke bijdragen van cadmium (P_{Cd}) en urinair retinol-bindend proteïne (P_{RBP}). Het bereik van de interne cadmiumdosis uitgezet langs de horizontale as komt overeen met het interval van de 5de tot de 95ste centiel.



Figuur 5.2.

Het 10-jaar risico op overlijden geassocieerd met de cadmiumconcentratie in het bloed (paneel C) en met de 24-uur urinair cadmiumexcretie (paneel D) met standaardisatie voor de distributies (gemiddelde of ratio) van geslacht, leeftijd, zwaarlijvigheidsindex, roken, de activiteit van γ -glutamyltransferase in het serum (als index van alcoholgebruik), en socio-economische klasse.

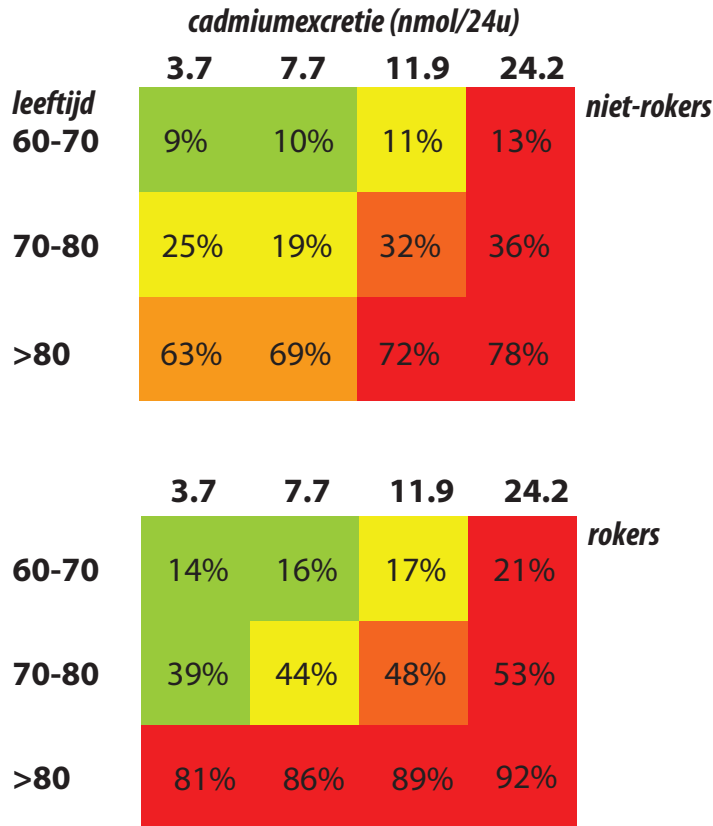
De risicofuncties werden uitgezet voor de 5de, 25ste, 50ste, 75ste, en 95ste centiel van serum creatinine.

De p -waarden zijn voor de onafhankelijke bijdragen van cadmium (P_{Cd}) en serumcreatinine (P_{Scrt}). Het bereik van de interne cadmiumdosis uitgezet langs de horizontale as komt overeen met het interval van de 5de tot de 95ste centiel.

Om cadmium om te zetten van nmol/l naar $\mu\text{g/l}$: vermenigvuldig met 0,11241. Om serum creatinine om te zetten van $\mu\text{mol/l}$ naar mg/dl: vermenigvuldig met 0,011312.

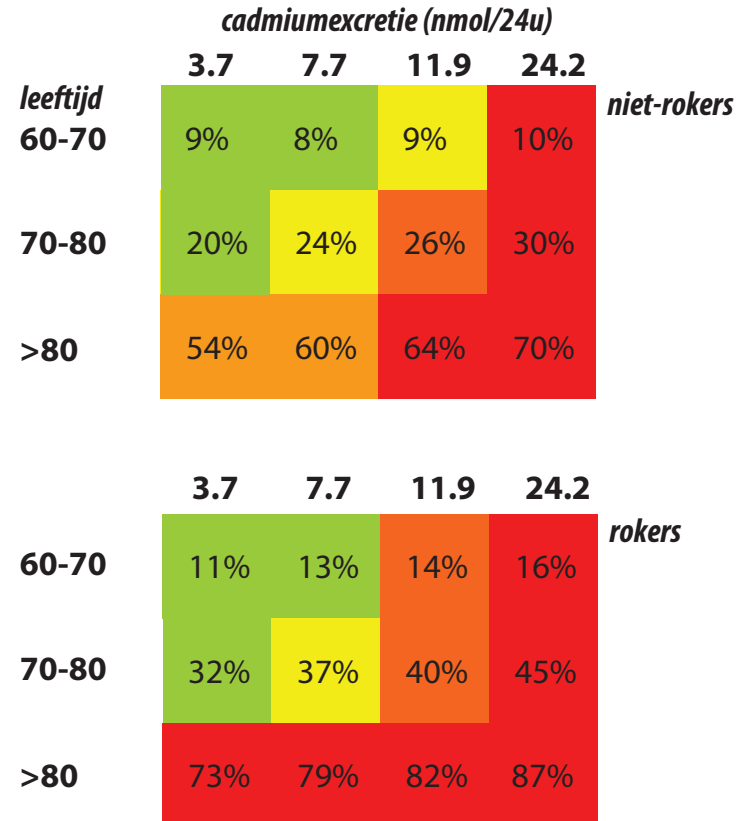
Figuur 5.3. 10-jaar risico op overlijden bij mannen in functie van de urinaire cadmiumexcretie (nmol/dag), leeftijd en rookgewoonten

Mannen



Figuur 5.4. 10-jaar risico op overlijden bij vrouwen in functie van de urinaire cadmiumexcretie (nmol/dag), leeftijd en rookgewoonten

Vrouwen



Het 10-jaar risico op overlijden in functie van de cadmiumexcretie in de 24-uur urine voor de leeftijdscategorieën 60-70; 70-80 en >80 jaar, met standaardisatie voor de distributies (gemiddelde of ratio) van leeftijd, zwaarlijvigheidsindex, roken, de activiteit van γ -glutamyltransferase in het serum (als index van alcoholgebruik), en socio-economische klasse.

De kleurschaal duidt het risico aan, stijgend van groen naar rood.

Om cadmium om te zetten van nmol/l naar $\mu\text{g/l}$: vermenigvuldig met 0,11241.

Tabel 5.1. Blootstellingslimieten en referentiewaarden voor cadmium in lucht, water en voeding.

Blootstellingsweg	Instantie	Norm
Lucht		
Werkplaats	OSHA (PEL)	5 µg/m ³
	ACGIH (TLV-TWA) totaal	10 µg/m ³
	ACGIH (TLV-TWA) respirabel	2 µg/m ³
Algemene bevolking	EU	5 ng/m ³
	ATDSR (MRL)	10 ng/m ³
Voeding		
Referentie*	WHO	7 µg/kg/week
Referentie	EPA (RfD)	1 µg/kg/dag
Referentie	EU	0,84 µg/kg/dag
Referentie	VROM-RIVM	0,5 µg/kg/dag
Minimaal risico	ATSDR (MRL)	0,1 µg/kg/dag
Drinkwater	EPA	5 µg/l
	EU	5 µg/l
Gebotteld water	FDA	5 µg/l

* De referentie is een schatting van de dagelijkse inname, die op het niveau van de algemene bevolking met inbegrip van hoogrisicogroepen waarschijnlijk NIET resulteert in klinisch significante gezondheidseffecten.

Afkortingen:

ACGIH = American Conference of Governmental Industrial Hygienists (<http://www.acgih.org>)

ATSDR = US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (<http://www.atsdr.cdc.gov/about/index.html>)

EPA = US Environment Protection Agency (<http://www.epa.gov/>)

EU = Directives of the European Union

FDA = US Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov/>)

MRL = Minimal Risk Level (for hazardous substances)

OSHA = US Occupational Safety and Health Administration (<http://www.osha.gov>)

PEL = Permissible Exposure Limit

RfD = Reference dose

RIVM = Rijksinstituut Volksgezondheid en Milieu (Bilthoven, Nederland; <http://www.rivm.nl>)

TLV-TWA = Threshold Limit Value - 8 hour, Time-Weighted Average

VROM = Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer

5.6. Behandeling van gezondheidseffecten

Causale behandeling van door cadmium geïnduceerde gezondheidseffecten bestaat niet. Chelatietherapie is niet zinvol bij chronische blootstelling aan cadmium via het leefmilieu.

De enige zinvolle benadering van blootstelling op het niveau van de bevolking is het in de praktijk brengen van preventiemaatregelen met tot doel de opname van cadmium in het lichaam zoveel mogelijk te beperken. Een gerichte anamnese naar mogelijk blootstellingswegen en een correcte en herhaaldelijke voorlichting van patiënten zijn hierbij van cruciaal belang. Een gezonde en gevarieerde voeding met voldoende toevoer van ijzer en calcium is aangewezen.

Rokers met een normale milieublootstelling aan cadmium hebben een cadmiumgehalte in de nier dat gemiddeld dubbel zo groot is dan bij niet-rokers. Stoppen met roken is een noodzakelijke preventiemaatregel. Richtlijnen, die artsen kunnen volgen om patiënten hierbij goed te begeleiden, zijn beschikbaar op <http://www.domusmedica.be/kwaliteit/aanbevelingen/overzicht/stoppen-met-roken-horizontaalmenu-393.html>.

Bij blootstelling aan cadmium moeten artsen ook alert zijn op chronische aandoeningen die de doelorganen aantasten. Met betrekking tot de nier, zijn hypertensie en diabetes mellitus schoolvoorbeelden hiervan. Botontkalking na de menopauze vraagt ook bijzondere aandacht, net zoals astma en chronisch obstructief longlijden. Ook voor de benadering van deze chronische ziekten bestaan aanbevelingen (zie hieronder).

5.6.1. Hypertensie

Richtlijnen zijn te vinden op:

<http://www.domusmedica.be/kwaliteit/aanbevelingen/overzicht/hypertensie-horizontaalmenu-384.html>.

5.6.2. Type II diabetes mellitus

Richtlijnen zijn te vinden op:

<http://www.domusmedica.be/kwaliteit/aanbevelingen/overzicht/diabetes-type-2-horizontaalmenu-378.html?task=category§ionid=13>.

5.6.3. Astma bij volwassenen

Richtlijnen zijn te vinden op:

<http://www.domusmedica.be/kwaliteit/aanbevelingen/overzicht/astmavolwassenen.html?task=category§ionid=13>.

5.6.4. Osteoporose

Richtlijnen zijn te vinden op:

<http://www.osteoporosestichting.nl>.

A hand is shown holding a vertical stack of circular cards, each featuring a letter. The cards are arranged in a column, with some letters visible such as B, M, S, H, N, D, J, P, E, K, Q, F, and L. The background is a blue-tinted image of a document with text and a vertical line of dots on the right side. The text is mostly illegible due to the blue tint and blurring.

Praktische informatie contactgegevens



6. Praktische informatie en contactgegevens

6.1. Contactinformatie Bevolkingsonderzoek

6.1.1. Katholieke Universiteit Leuven

Bezoekadres Studietoelichting

Departement Cardiovasculaire Aandoeningen
 Divisie Hypertensie en Cardiovasculaire Revalidatie
 Campus Sint-Rafaël
 Kapucijnenvoer 35 blok d niveau 00
 BE-3000 Leuven
 België
 Tel: +32 (0)16/347104 / +32 (0)16/347105
 Fax: +32 (0)16/347106

Postadres Studietoelichting

Eenheid Hypertensie
 Campus Sint-Pieter
 Brusselsestraat 69
 BE-3000 Leuven
 België

Administratieve medewerkers:



Mevr. Sandra Covens
 sandra.covens@med.kuleuven.be
 Tel: +32 (0)16/34.71.04
 Fax: +32 (0)16/34.71.06



Mevr. Ya Zhu
 ya.zhu@med.kuleuven.be
 Tel: +32 (0)16/34.71.04
 Fax: +32 (0)16/34.71.06



Prof. Dr. Jan A. Staessen
 jan.staessen@med.kuleuven.be
 Tel: +32 (0)16/34.71.04
 Fax: +32 (0)16/34.71.06

6.1.2. Bevolkingsonderzoekscentrum te Eksel



Oud Gemeentehuis
Groenstraat 10/1
3941 Eksel
Tel: +32 (0)11/73.48.47
Fax: +32 (0)11/73.48.47

Onderzoekers:



Dr Tatiana Kouznetsova
tatiana.kouznetsova@med.kuleuven.be
Tel. +32 (0)16/34.57.67
Fax +32 (0)16/34.71.06



Dr Jin Yu
yu.yin@med.kuleuven.be
Tel. +32 (0)16/34.57.67
Fax +32 (0)16/34.71.06



Dr Tom Richart
tom.richart@med.kuleuven.be
Tel. +32 (0)16/34.71.05
Fax +32 (0)16/34.71.06

Veldwerksters:



Mevr. Marie-Jeanne Jehoul
marie-jeanne.jehoul@med.kuleuven.be
Tel. +32 (0)11/73.48.47
Fax +32 (0)11/73.48.47



Mevr. Linda Custers
linda.custers@med.kuleuven.be
Tel. +32 (0)11/73.48.47
Fax +32 (0)11/73.48.47



Mevr. Hanne Truyens
hanne.truyens@med.kuleuven.be
Tel. +32 (0)11/73.48.47
Fax +32 (0)11/73.48.47



6.1.3. Universiteit Maastricht

Capaciteitsgroep Epidemiologie
Eenheid Genetische Epidemiologie

P. Debyeplein 1
Postbus 616
6200 MD Maastricht,
Nederland
Tel: +31 (0)43/388 2374
Fax: +31 (0)43/388 4128



Prof. Dr. Jan A. Staessen
ja.staessen@epid.unimaas.nl
Tel: +31 (0)43/388 2374
Fax: +31 (0)43/388 4128



Dr Tom Richart
tom.richart@epid.unimaas.nl
Tel: +31 (0)43/388 2374
Fax: +31 (0)43/388 4128

6.1.4. Overige medewerkers aan deze brochure



Dr Jan Carrein
 dokter_jan_carrein@hotmail.com
 Tel. +32 (0)11/54.10.75
 Fax +32 (0)11/55.13.88



Dr Staf Henderickx
 stafhenderickx@telenet.be
 Tel. +32 (0)11/54.10.75
 Fax +32 (0)11/55.13.88



Prof. Tim Nawrot
 tim.nawrot@uhasselt.be
 Tel. +32 (0)11/26.83.82
 Fax +32 (0)11/26.83.26



Mevr. Lutgarde Thijs
 lutgarde.thijs@med.kuleuven.be
 Tel. +32 (0)16/34.71.05
 Fax +32 (0)16/34.71.06



Prof. emer. Harry A. Roels
 roelsharry@telenet.be
 Tel. +32 (0)13/55.69.55



Prof. Jaco Vangronsveld
 jaco.vangronsveld@uhasselt.be
 Tel. +32 (0)11/26.83.31
 Fax +32 (0)11/26.83.01



Prof. Etienne Vanhecke
 Etienne.VanHecke@ees.kuleuven.be
 Tel. +32 (0)16/32.24.41
 Fax +32 (0)16/32.29.80

6.2. Contactinformatie voor metingen

6.2.1. Meting van de externe cadmiumblootstelling

Via de medische milieugeneeskundige dienst (MMK; <http://www.mmk.be>) kan men informatie bekomen in verband met onderzoek van bodemstalen en putwater. Het MMK heeft informatie over de bodemverontreiniging, maar de spatiale resolutie is niet hoog. Informatiebrochures met teeltadvies kunnen ook besteld worden via MMK. Bij het schrijven van deze praktijkgids (voorjaar 2009) waren de MMK contactpersonen:

Balen en Mol

Koen Wynants

Telefoon: +32(0)14/44.08.34

GSM: +32 (0)494/52.30.57

email: mmk.koenwynants@skynet.be

Overpelt, Neerpelt, Lommel, Hamont-Achel, en Hechtel-Eksel

Cindy Lodewijckx

Telefoon: +32 (0)11/23.82.50

Email: clodewijckx@limburg.be

6.2.2. Bodemanalyse

Voor de uitvoering van bodemanalyses moet een laboratorium erkend zijn voor het analysepakket 2.1 (bodem en grondwater algemeen, basispakket, zie <http://www.ovam.be/jahia/Jahia/pid/1738?lang=null>).

De lijst van de erkende laboratoria is beschikbaar op http://www.ovam.be/O001P007_LijstenWebService_myjahiasite/jsp/lijst.jsp (Zie ook tabel 7.1. op bladzijden 102-103). De kostprijs van een bodemonderzoek bedraagt 40€ in de provincie Antwerpen en 90€ in de provincie Limburg. De bodemsaneringsnorm voor cadmium in een standaard bodem van een woonzone bedraagt 6 mg/kg droge stof.

6.2.3. Putwateranalyse

Analyse van putwater dient te gebeuren in de erkende laboratoria (Tabel 7.1. op bladzijden 102-103). Het sociaal tarief voor het putwateronderzoek in de provincie Antwerpen bedraagt 12,5 €. De provincie Limburg onderhandelt momenteel om een gelijkaardig tarief te kunnen invoeren.

Opmerking

-Men kan zich de vraag stellen of deze bodemsaneringsnorm van 6 mg/kg droge stof wel adequaat is indien men aan afdoende preventie wil doen via bodemsanering. De norm zou minstens met een factor 3 moeten verlaagd worden (tot 2 mg/kg grond(droge stof)) om verdere verhoogde transfer van cadmium via de bodem en de gewassen naar de mensen te voorkomen.

-De bruikbaarheid van de OVAM-kaarten (7.1., 7.2., 7.3.) is zeer beperkt om adequaat een gezondheidsrisico-inschatting te maken wat betreft cadmiumconcentratie in bodem en in grondwater. De spatiale resolutie is laag en de kaarten geven geen kwantitatieve waarden voor achtergrondwaarden

(AGW) en de bodemsaneringsnormen (BSN I - V). Kaart 7.3. geeft achtergrondconcentraties van cadmium in grondwater aan, deze lijken nogal irrelevant vanuit het oogpunt dat de referentiewaarden voor cadmium in drinkbaar water 5 µg/l bedragen.

6.3. Richtlijnen voor het verzamelen van urinestalen

6.3.1. Opvangen van een vers urinestaal

De urine dient *rechtsreeks* te worden opgevangen in een plastic flesje. Het is verkeerd de urine op te vangen in een grotere pot en deze daarna over te gieten in het kleine flesje. Vooraleer de urine op te vangen, wast u best de handen, zeker als u roker bent, om verontreiniging van de urine met cadmium uit de omgeving te voorkomen.

6.3.2. Verzamelen van 24-uur urine

1. De urine van een *hele plasbeurt* dient u *rechtsreeks* op te vangen in een recipiënt met brede hals. Het is verkeerd de urine eerst op te vangen in een andere pot en deze nadien over te gieten. Vooraleer de urine op te vangen, wast u best de handen, zeker als u roker bent, om verontreiniging van de urine met cadmium uit de omgeving te voorkomen. Tijdens de dag, moet u de fles met de urine gesloten houden, zodat geen cadmium uit de omgeving in de fles terecht komt. De flessen mogen enkel voor korte tijd geopend worden, wanneer u urine wil toevoegen. Ze dienen onmiddellijk terug te worden gesloten zonder het inwendige van de fles of de stop aan te raken of te verontreinigen.

2. *In geen geval* mag de urine van het 24-uur urinestaal eerst opgevangen worden in een voorwerp van metaal of plastic, en daarna overgegoten worden in de verzamelfles. Vele metaal- en plasticsoorten bevatten bestanddelen die de uitslag op een foutieve wijze kunnen beïnvloeden.
3. Wanneer u start met het verzamelen van de urine (bijvoorbeeld na het ontwaken) dient u eerst de blaas volledig te ledigen *in het toilet*. Deze urine dient dus *niet* in de fles te worden opgevangen. Het *juiste* uur van deze urineloosing dient u te noteren als *startpunt*. Gedurende de dag en de nacht die daarop volgen dient u alle urine te verzamelen in de fles. Het verzamelen van de urine eindigt na precies 24 uur. Praktisch gezien betekent dit, dat u een laatste maal rechtstreeks in de fles dient te watern daags na het starten stipt op *hetzelfde uur* als u met het verzamelen begon. Dit tijdstip dient u te noteren als het *eindpunt* van de urinecollectie.

Voorbeeld:

Iemand wil de urine van een ganse dag verzamelen tussen zaterdagmorgen 9 uur en zondagmorgen 9 uur:

- Zaterdagmorgen om 9 uur gaat deze persoon watern *in het toilet*, zodat *gestart* kan worden met een *lege* urineblaas.
- Nadien watert deze persoon iedere maal dat hiertoe de drang optreedt in de grote fles met brede opening.
- Vooraleer stoelgang te maken, watert zij of hij eerst in de fles, zodat geen urine samen met de stoelgang verloren gaat.
- Zondagmorgen om 9 uur watert zij of hij voor een laatste maal *in de fles, ook als op dat ogenblik geen behoefte om te plassen bestaat*. Daarmee wordt het verzamelen van de urine beëindigd.

Op de verzamelfles is een etiket bevestigd. Hierop staan uw identificatiegegevens. Gelieve na te kijken of deze gegevens juist zijn. Gelieve op het etiket de volgende gegevens nog verder in te vullen:

- De datum en het uur waarop u met het verzamelen van de urine begon. *De uren na de middag* dienen te worden aangegeven met cijfers van 13 tot 24. Bijvoorbeeld, 2 uur betekent 2 uur 's nachts en 14 uur betekent 2 uur in de namiddag.
- De datum en het uur waarop u het verzamelen van de urine beëindigde. De uren na de middag dienen ook hier te worden aangeduid met cijfers van 13 tot 24 uur.
- Indien door bijzondere omstandigheden, zoals bijvoorbeeld door een handicap, u toch de urine niet rechtstreeks in de fles kan opvangen, dan dient u dit eveneens te vermelden.

Dames verzamelen best geen 24-uur urine gedurende hun maandelijksse bloeding. De vloeistof die in de grote verzamelfles aanwezig is, dient om een goede bewaring van de urine mogelijk te maken en mag dus niet verwijderd worden.

Stof in het algemeen en de stofdeeltjes aanwezig in tabak en tabaksrook kunnen de metingen op de urinestalen beïnvloeden en aanleiding geven tot onjuiste resultaten. Daarom mogen urineflessen niet gebruikt worden en ook niet bevaerd worden in een omgeving met veel stof of op een plaats waar gerookt wordt. Rokers dienen zeker hun sigaretten, sigaren of pijp te doven en hun handen te wassen, alvorens de flessen aan te raken.

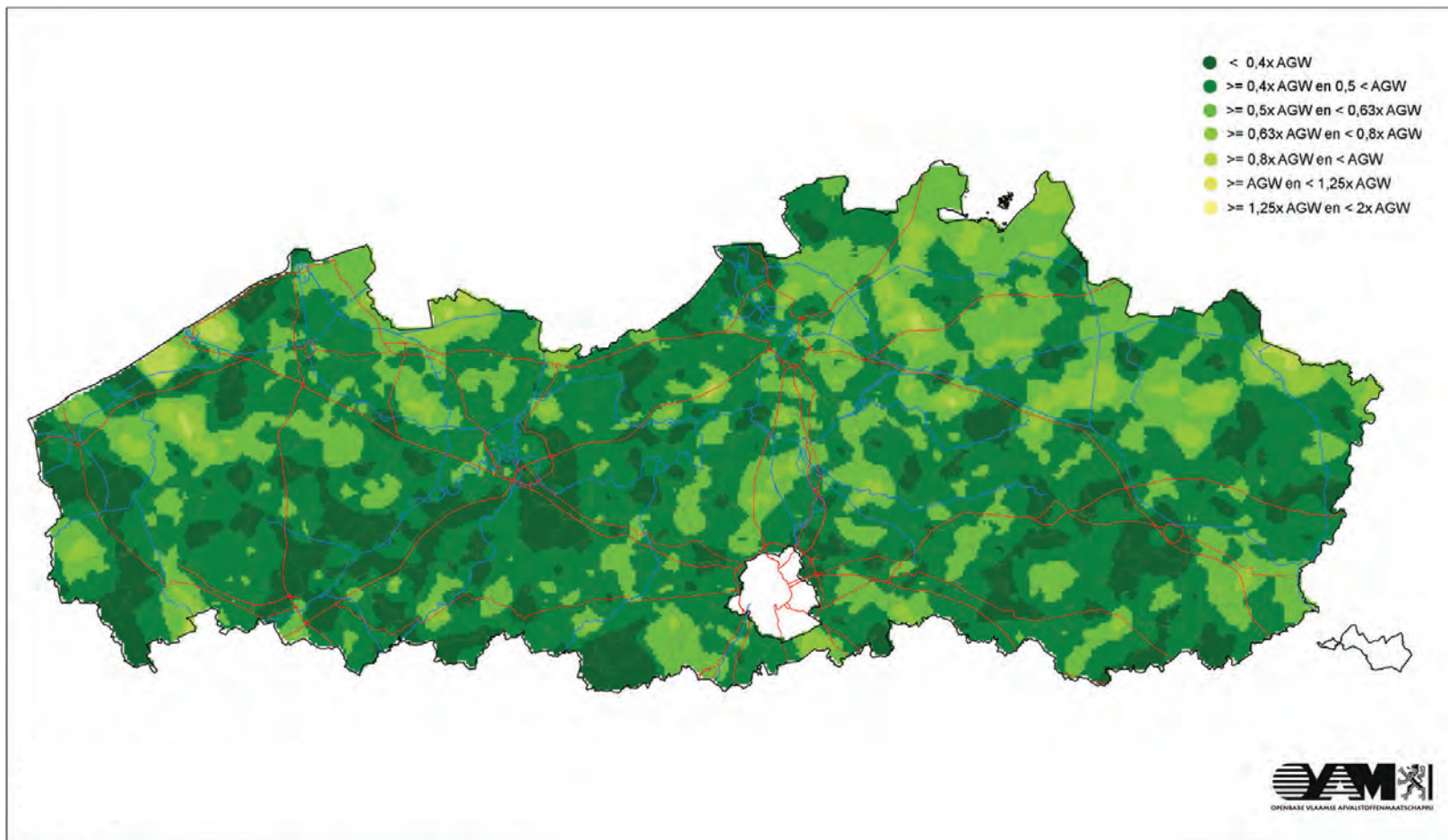
U mag de urine verzamelen op gelijk welke dag van de week, en beginnen op gelijk welk ogenblik van de dag. Voor mensen die uit werken gaan of voor schoolgaanden zal het verzamelen van de urine om praktische redenen het gemakkelijkste gebeuren tijdens een vrije dag, bijvoorbeeld tijdens het weekend.

Tabel en kaarten

Tabel 7.1. Erkende laboratoria voor cadmiumbepalingen in bodem en water

Laboratorium	Adres	Contactgegevens	OVAM N° (vergund tot)
Provinciaal Instituut voor Hygiëne	Kronenburgstraat 45 2000 Antwerpen	T.: 03-2591200 F: 03-2591201 info@pih.provant.be	6501 (31/05/2011)
LISEC	Craenevenne 140 3600 Genk	T: 089-362791 F: 089-355805 info@lisec.be	51689 (31/05/2010)
BECEWA	Venecoweg 5 9810 Nazareth	T: 09-2227759 F: 09-2205650 info@becewa.be	64844 (31/05/2011)
Laboratorium Devlieger	Xavier De Cocklaan 32 9830 Sint-Martens-Latem	T: 09-2829724 F: 09-2811104 info@labodevlieger.be	11042 (31/05/2010)
Labo van Vooren	Industriepark Rosteyne 1 9060 Zelzate	T: 09-3428118 F: 09-3428580 info@labo.van.vooren.be	74903 (31/05/2010)
Laboratorium Ecce	Ambachtsweg 3 9820 Merelbeke	T: 09-2526444 F: 09-2526424 secretariat@labecce.be	4261 (31/05/2010)
Provinciaal Centrum voor Milieuonderzoek	Godshuizenlaan 95 9000 Gent	T: 09-2678900 F: 09-2678911 pcm@oost-vlaanderen.be	5216 (31/05/2011)
VMM Labovestiging Gent	Krijgslaan 281 9000 Gent	T: 09-2644405 F: 09-2644981 p.vancaeter@vmm.be	8102 (31/05/2011)
Envirocontrol	Beernemsteenweg 81 8750 Wingene	T: 051-656297 F: 051-656298 jurgen@envirocontrol.be	60316 (30/06/2010)
Envirotox	Siemenslaan 13 8020 Oostkamp	T: 050-833730 F: 050-833733 eric.goudeseune@envirotox.be	8105 (30/11/2012)
Servaco	Tramstraat 2 8560 Wevelgem	T: 056-432730 F: 056-404185 info@servaco.be	4265 (31/05/2010)
VMM	Zandvoordestraat 375 8400 Oostende	T: 059-562710 F: 059-516062 j.annys@vmm.be	8102 (31/05/2011)

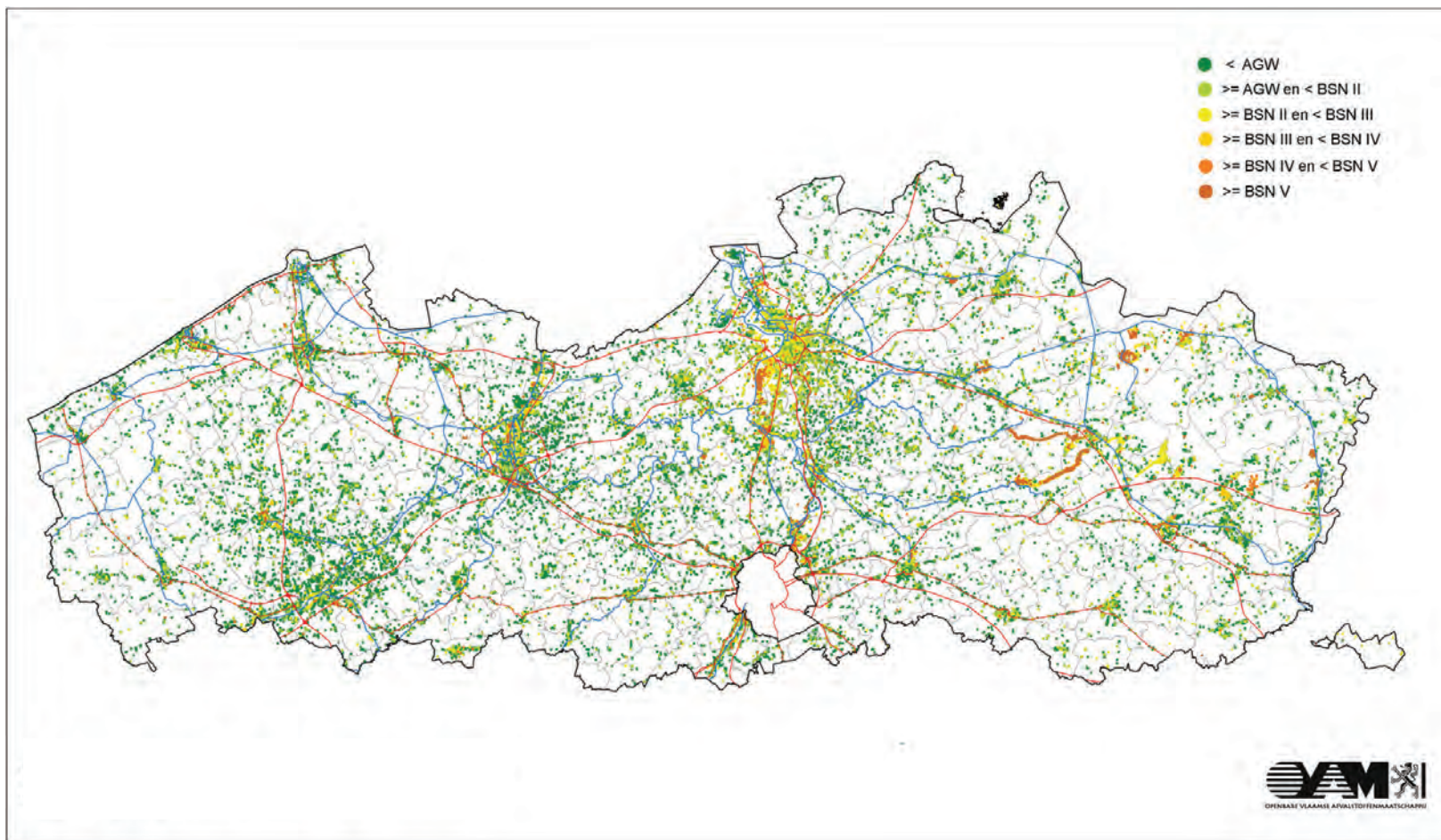
Kaart 7.1. Cadmiumconcentratie in de bodem: achtergrondwaarden in 2006



Deze kaarten hebben een lage spatiale resolutie, gedetailleerdere metingen waren niet beschikbaar op de website van OVAM.

AGW= Achtergrondwaarde

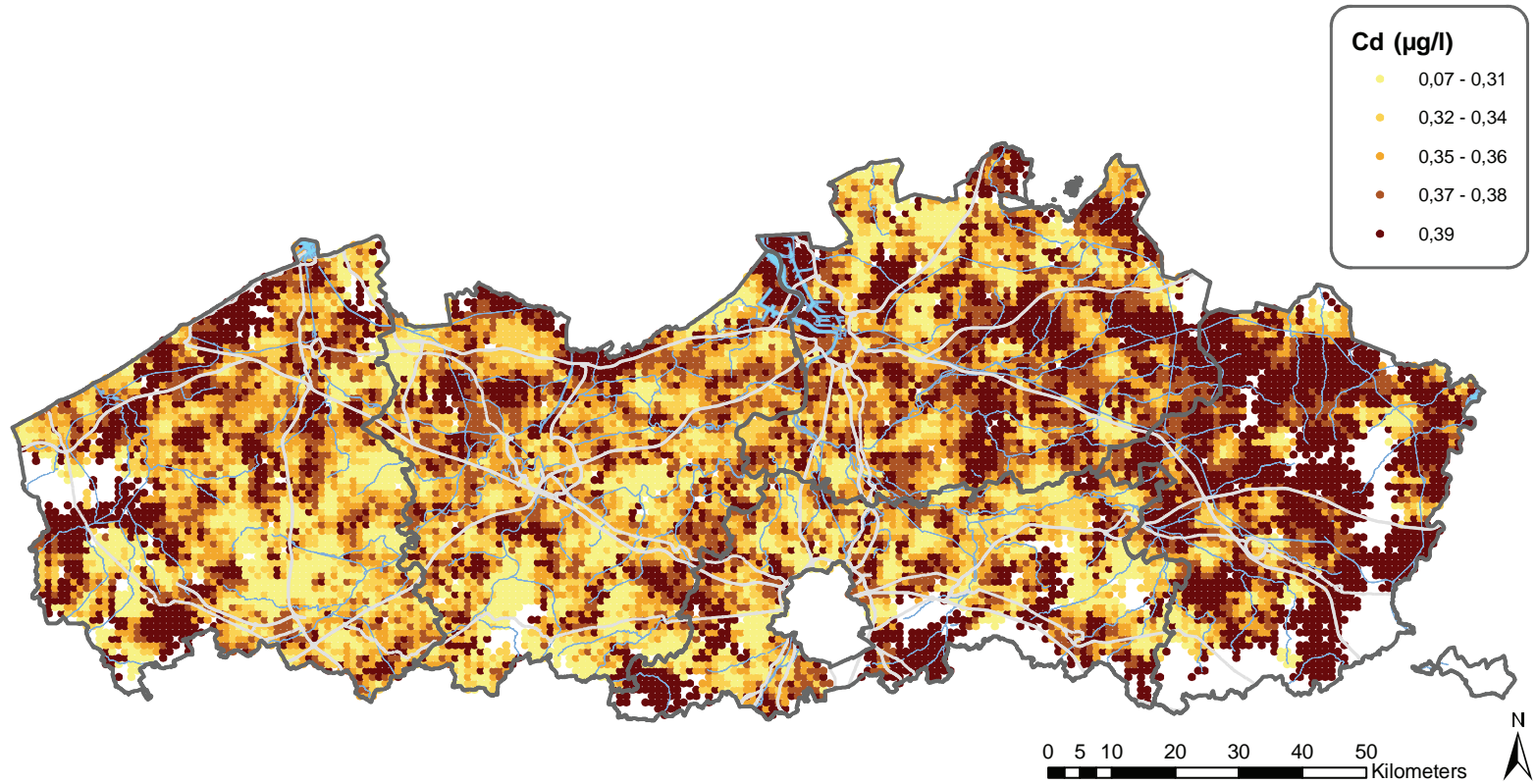
Kaart 7.2. Cadmiumconcentratie in de bodem: piekwaarden in 2006



Deze kaarten hebben een lage spatiale resolutie, gedetailleerdere metingen waren niet beschikbaar op de website van OVAM.

AGW= Achtergrondwaarde

Kaart 7.3. Cadmiumconcentratie in grondwater: achtergrondwaarden in 2006



Deze kaarten hebben een lage spatiale resolutie, gedetailleerdere metingen waren niet beschikbaar op de website van OVAM.

Om cadmium om te zetten naar mmol/l, vermenigvuldig met 8.89601

A close-up photograph of the fore-edge of a very thick, antique book. The pages are numerous, tightly packed, and have a yellowish, aged appearance. The binding is visible at the bottom, showing some wear and a dark, possibly leather or cloth, cover. The lighting is soft, highlighting the texture of the paper and the depth of the book's spine.

Literatuurbronnen

Literatuurbronnen

1965

- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.

1978

- Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian MG, Chamberlain MJ, Valberg LS. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978; 74: 841-846.

1983

- Järup L, Rogenfelt A, Elinder CG, Nogawa K, Kjellström T. Biological half-life of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 327-331.
- Robins SP. Cross-linking of collagen. Isolation, structural characterization and glycosylation of pyridinoline. *Biochem J* 1983; 215: 167-173.
- Scokart PO, Meeus-Verdinne K, De Borger R. Mobility of heavy metals in polluted soils near zinc smelters. *Water Air Soil Poll.* 1983; 20: 451-463.

1989

- Roels H, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard AM, Vos A, Oversteijns M. Health significance of cadmium induced renal dysfunction. *Br J Ind Med* 1989; 46: 755-764.

1990

- Bouillon R, Coopmans W, Degroote DEH, Radoux D, Eliard PH. Immunoradiometric assay of parathyrin with polyclonal and monoclonal region specific antibodies. *Clin Chem* 1990; 36: 271-276.
- Lauwerys R, Amery A, Bernard A, Bruaux P, Buchet JP, Claeys F, De Plaen P, Ducoffre G, Fagard R, Lijnen P, Nick L, Roels H, Rondia D, Saint-Remy A, Sartor F, Staessen

J. Health effects of environmental exposure to cadmium : objectives, design, and organisation of the Cadmibel Study: a cross-sectional morbidity study carried out in Belgium from 1985 to 1989. *Environ Health Perspect* 1990; 87: 283-289.

- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F, Ducoffre G, De Plaen P, Staessen J, Amery A, Lijnen P, Thijs L, Rondia D, Saint-Remy A, Sartor F, Nick L. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990; 336: 699-702.
- Uebelhart D, Gineyts E, Chaouy MC, Delmas PD. Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner* 1990; 8: 87-96.
- Vangronsveld J, Van Assche F, Clijsters H. Immobilization of heavy metals in polluted soils by application of a modified alumino-silicate: In: Barcelo J (ed.). Biological Evaluations, Environmental Contamination. Edinburgh, UK: CEP Consultants, 1990, pp. 283-285.

1991

- Staessen J, Amery A, Bernard A, Bruaux P, Buchet JP, Bulpitt CJ, Claeys F, De Plaen P, Ducoffre G, Fagard R, Lauwerys RR, Lijnen P, Nick L, Saint-Remy A, Roels H, Rondia D, Sartor F, Thijs L. Blood pressure, the prevalence of cardiovascular diseases and exposure to cadmium: a population study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 257-267.
- Staessen J, Amery A, Bernard A, Bruaux P, Buchet JP, Claeys F, De Plaen P, Ducoffre G, Fagard R, Lauwerys RR, Lijnen P, Nick L, Saint-Remy A, Roels H, Rondia D, Sartor F, Thijs L. Effects of exposure to cadmium on calcium metabolism: a population study. *Brit J Industr Med* 1991; 48: 710-714.
- Vangronsveld J, Clijsters H. A biological test system for the evaluation of metal phytotoxicity and immobilization by additives in metal contaminated soils. In: Merian E, Haerdi W (eds.). Metal Compounds in Environment and Life, 4 (Interrelation between chemistry and Biology). In Memoriam of Hans Wolfgang Nürnberg. Northwood, Middlesex, UK: Science and Technology Letters, 1991, pp. 117-125.

1992

- McLaren AM, Hordon LD, Bird HA, Robins SP. Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in patients with osteoporosis and the effects of bone fracture. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 648-651.
- Oversteyns M. Beïnvloedt blootstelling aan cadmium via het milieu de volksgezondheid? *Tijdschr Geneesk* 1992; 48: 311-313.
- Sartor F, Rondia D, Claeys F, Staessen J, Lauwerys R, Buchet JP, Roels H, Bruaux P, Ducoffre G, Lijnen P, Thijs L, Amery A. Impact of environmental pollution by cadmium on the cadmium exposure and body burden. *Arch Environ Health* 1992; 47: 347-353.
- Sartor F, Rondia D, Claeys F, Buchet JP, Ducoffre G, Lauwerys R, Staessen J, Amery A. Factors influencing the cadmium body burden in a population study. In: Cadmium in the Human Environment: Toxicity and Carcinogenicity. Symposium Proceedings. Gargnano, Italy, September 1991 (Nordberg GF, Herber RFM, Alessio L, eds). IARC Sci Publi 1992; 118: 101-106.
- Schlemmer A, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridinium cross-links in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 476-480.
- Staessen J, Amery A, Lauwerys RR. Beïnvloedt blootstelling aan cadmium via het milieu de volksgezondheid? *Tijdschr Geneesk* 1992; 48: 312-313.
- Staessen JA, Vyncke G, Lauwerys RR, Roels HA, Celis HG, Claeys F, Dondeyne F, Fagard RH, Ide G, Lijnen PJ, Rondia D, Sartor F, Thijs LB, Amery AK. Transfer of cadmium from a sandy acidic soil to man: a population study. *Environ Res* 1992; 58: 25-34.
- Vangronsveld J, Möller I, Clijsters H. Leaves of birch (*Betula pendula*) and pine (*Pinus sylvestris*) as biomonitors for atmospheric deposition of heavy metals around closed and active zinc smelters. In: Vermet JP (ed.). Proc. Int. Conf. Heavy Metals in the Environment Edinburgh, UK: CEP Consultants, 1992, p. 26.

1993

- Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, Tabata M, Senma M, Kitagawa Y, Kawano S, Ishizaki M, Sugita N, Nishi M, Kido T, Nogawa K. Urinary beta 2-microglobulin concentration and mortality in a cadmium-polluted area. *Arch Environ Health* 1993; 48: 428-435.

1994

- Staessen JA, Lauwerys RR, Ide G, Roels HA, Vyncke G, Amery A. Renal function and historical environmental cadmium pollution from zinc smelters. *Lancet* 1994; 343: 1523-1527.
- Vangronsveld J, Carleer R, Clijsters H. Transfer of metals and metalloids from soil to man through vegetables cultivated in polluted gardens: risk assessment and methods for immobilization of these elements in soils. In: Varnavas SP (ed.) *Environmental Contamination 1994* Edinburgh, UK: CEP Consultants, 1994, pp. 142-145.

1995

- Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Tabata M, Senma M, Miura K, Takahara H, Kawano S, Nishi M, Mizukoshi K, Kido T, Nogawa K. Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium: 15 year follow up. *Occup Environ Med* 1995; 52: 181-184.
- Staessen JA, Buchet JP, Lauwerys RR, Roels H, Thijs L, Fagard R, on behalf of the Working Groups. Environmental cadmium pollution and public health: the Belgian experience. *Arch Public Health* 1995; 53: 9-34.
- Staessen JA, Roels HA, Lauwerys RR, Vyncke G, Ide G, Amery A. Nierfunctiestoornissen ten gevolge van historische milieuverontreiniging met cadmium. *Tijdschr Geneesk* 1995; 51: 1105-1115.
- Staessen J, Roels H, Vangronsveld J, Clijsters H, De Schrijver K, De Temmerman L, Dondeyne F, Van Hulle S, Wilde-meersch D, Wilms L, namens de Commissie Zware Metalen. Preventiemaatregelen voor bodemverontreiniging met cadmium. *Tijdschr Geneesk* 1995; 51: 1387-1395.
- Vangronsveld J, Van Assche F, Clijsters H. Reclamation of a bare industrial area contaminated by non-ferrous metals: in situ metal immobilization and revegetation. *Environ Pollut*

1995; 87: 51-59.

- Vangronsveld J, Sterckx J, Van Assche F, Clijsters H. Rehabilitation studies on an old non-ferrous waste dumping ground: effects of revegetation and metal immobilization by beringite. *J Geochem Exploration* 1995; 52: 221-229.

1996

- Buchet JP, Staessen JA, Roels H, Fagard R, Lauwerys RR. Geographical and temporal differences in the exposure to inorganic arsenic in Belgium. *Occup Environ Med* 1996; 53: 320-327.
- Staessen JA, Buchet JP, Ginocchio G, Lauwerys RR, Lijnen P, Roels H, Fagard R, on behalf of the Working Groups. Public health implications of environmental exposure to cadmium and lead : an overview of epidemiological studies in Belgium. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 26-41.
- Wilson AK, Cerny EA, Smith BD, Wagh A, Bhattacharyya MH. Effects of cadmium on osteoclast formation and activity *in vitro*. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 140: 451-460.

1997

- Abadin HG, Hibbs BF, Pohl HR. Breast-feeding exposure of infants to cadmium, lead, and mercury: a public health viewpoint. *Toxicol Ind Health* 1997; 13: 495-517.
- Loghman-Adham M. Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 928-939.
- Paustenbach DJ, Finley BL, Long TF. The critical role of house dust in understanding the hazards posed by contaminated soils. *Int J Toxicol* 1997; 16: 339-362.
- Roels HA, Van Assche FJ, Oversteens M, De Groof M, Lauwerys RR, Lison D. Reversibility of microproteinuria in cadmium workers with incipient tubular dysfunction after reduction of exposure. *Am J Ind Med* 1997; 31: 645-652.
- Wilson AK, Bhattacharyya MH. Effects of cadmium on bone: an in vivo model for the early response. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 145: 68-73.

1998

- Black D, Duncan A, Robins SP. Quantitative analysis of the

pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion-paired reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1998; 169: 197-203.

- Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatine C – a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101: 875-881.
- Chalkley SR, Richmond J, Barltrop D. Measurement of vitamin D₃ metabolites in smelter workers exposed to lead and cadmium. *Occup Environ Med* 1998; 55: 446-452.
- Directive 98/83/CE du conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. 5.21.98 L330/32-54.
- Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24 (suppl 1): 1-51.

1999

- Fels LM. Risk assessment of nephrotoxicity of cadmium. *Ren Fail* 1999; 21: 275-281.
- Hotz P, Buchet JP, Bernard A, Lison D, Lauwerys R. Renal effects of low-level environmental cadmium exposure : 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. *Lancet* 1999; 354: 1508-1513.
- Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, Fagard R, for the Public Health and Environmental Exposure to Cadmium Study Group. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density and risk of fractures. Prospective population study in Belgium. *Lancet* 1999; 353: 1140-1144.

2000

- Alfvén T, Elinder CG, Carlsson MD, Grubb A, Hellström L, Persson B, Pettersson C, Spång G, Schütz A, Järup L, for the Swedish Environmental Protection Agency. Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1579-1586.
- Berglund M, Akesson A, Bjellerup P, Vather M. Metal-bone interactions. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 219-225.

- Björkman L, Vahter M, Pedersen NL. Both the environment and genes are important for concentrations of cadmium and lead in blood. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 719-722.
- Staessen JA, Kuznetsova T, Roels HA, Emelianov D, Fagard R, for the Public Health and Environmental Exposure to Cadmium Study Group. Exposure to cadmium and conventional and ambulatory blood pressures in a prospective population study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 146-156.
- Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int* 2000; 11: 281-294.
- Tallkvist J, Bowlus CL, Lönnnerdal B. *DMT1* gene expression and cadmium absorption in human absorptive enterocytes. *Toxicol Lett* 2000; 122: 171-177.
- Viaene MK, Masschelein R, Leenders J, De Groof M, Swerts LJVC, Roels HA. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med* 2000; 57: 19-27.
- WHO Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition. WHO Regional publications European Series No. 91 (Copenhagen, 2000).

2001

- Choudhury H, Harvey T, Thayer WC, Lockwood TF, Stiteler WM, Goodrum PE, Hassett JM, Diamond GL. Urinary cadmium elevation as a biomarker of exposure for evaluating a cadmium dietary exposure biokinetic model. *J Toxicol Environ Health Part A* 2001; 63: 321-350.
- Staessen JA, Nawrot T, Den Hond E, Thijs L, Fagard R, Hoppenbrouwers K, Koppen G, Nelen V, Schoeters G, Vanderschueren D, Van Hecke E, Verschaeve L, Vlietinck R, Roels HA, for the Environment and Health Study Group. Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants: a feasibility study of biomarkers. *Lancet* 2001; 357: 1660-1669.

2002

- Hartwig A, Asmuss M, Ehleben I, Herzer U, Kostelac D, Pelzer A, Schwerdtle T, Bürkle A. Interference by toxic

metal ions with DNA repair processes and cell cycle control: molecular mechanisms. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 797-799.

- Nawrot T, Den Hond E, Staessen JA. Milieutoxicologische metingen, een synopsis voor de algemene practicus. Deel 1: basisprincipes en biomonitoring in de toxicology. *Tijdschr Geneesk* 2002; 58: 136-142.
- Nawrot T, Den Hond E, Staessen JA. Milieutoxicologische metingen, een synopsis voor de algemene practicus. Deel 3: toxicology en biomonitoring van lood en cadmium. *Tijdschr Geneesk* 2002; 58: 427-443.
- Olsson IM, Bersryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmium in blood and urine – impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking – association of renal effects. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 1185-1190.

2003

- Järup L, Best N. Editorial comment on Geographical differences in cancer incidence in the Belgian Province of Limburg by Bruntinx and colleagues. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1973-1975.
- Jin YH, Clark AB, Slebos RJC, Al-Refai H, Taylor JA, Kunkel TA, Resnick MA, Gordenin DA. Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nat Genet* 2003; 34: 326-329.
- Roels H. The Belgian cadmium experience in the industrial setting and the general population. *Arbeidsgezondheidszorg en ergonomie* 2003; 40:101-108.
- Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health* 2003; 6: 227-255.

2004

- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519-1528.
- Järup L, Alfvén T. Low level cadmium exposure, renal and bone effects – the OSCAR study. *Biometals* 2004; 17: 505-509.
- Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Kuriwaki J, Katsuyuki

M, Kido T, Nogawa K. Mortality in a cadmium polluted area in Japan. *Biometals* 2004; 17: 535-538.

- Nordberg M. Environmental exposure and preventive measures in Sweden and EU. *Biometals* 2004; 17: 589-592.
- Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1099-1103.
- Watanabe T, Zhang ZW, Moon CS, Shimbo S, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K, Ikeda M. Cadmium exposure of women in general populations in Japan during 1991-1997 compared with 1977-1981. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 73: 26-34.
- Zhu G, Wang H, Shi Y, Weng S, Jin T, Kong Q, Nordberg GF. Environmental cadmium exposure and forearm bone density. *Biometals* 2004; 17: 499-503.

2005

- Godschalk R, Hogervorst J, Albering H, Mercelina-Roumans P, van Schooten FJ, de Haan J, Kleinjans J. Interaction between cadmium and aromatic DNA adducts in hprt mutagenesis during foetal development. *Mutagenesis* 2005; 20: 181-185.

2006

- Åkesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Skerfving S, Vahter M. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 830-834.
- Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, Miura K, Tawara K, Kuriwaki Ji, Kido T, Ikawa A, Kobayashi E, Nogawa K. Urinary cadmium and mortality among inhabitants of a cadmium-polluted area in Japan. *Environ Res* 2006; 100: 323-329.
- Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, Roels HA, Celis H, Thijs L, Vangronsveld J, Van Hecke E, Staessen JA. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 119-126.
- Nishijo M, Morikawa Y, Nakagawa H, Tawara K, Miura K, Kido T, Ikawa A, Kobayashi E, Nogawa K. Causes of death and renal tubular dysfunction in residents exposed to cad-

mium in the environment. *Occup Environ Med* 2006; 63: 545-550.

- Nordberg GF. Lung cancer and exposure to environmental cadmium. *Lancet Oncol* 2006; 7: 99-101.
- Uetani M, Kobayashi E, Suwazono Y, Kido T, Nogawa K. Cadmium exposure aggravates mortality more in women than in men. *Int J Environ Health Res* 2006; 16: 273-279.

2007

- Arisawa K, Uemura H, Hiyoshi M, Dakeshita S, Kitayama A, Saito H, Soda M. Cause-specific mortality and cancer incidence rates in relation to urinary β 2-microglobulin: 23-year follow-up study in a cadmium-polluted area. *Toxicol Lett* 2007; 173: 168-174.
- Arisawa K, Uemura H, Hiyoshi M, Takeda H, Saito H, Soda M. Cadmium-induced renal dysfunction and mortality in two cohorts: disappearance of the association in a generation born later. *Toxicol Lett* 2007; 169: 214-221.
- Comelekoglu U, Yalin S, Bagis S, Ogenler O, Sahin NO, Yildir A, Coskun B, Hatungil R, Turac A. Low-exposure cadmium is more toxic on osteoporotic rat femoral bone: mechanical, biochemical, and histopathological evaluation. *Ecotoxicol Environ Saf* 2007; 66: 267-271.
- Coonse KG, Coonts AJ, Morrison EV, Heggland SJ. Cadmium induces apoptosis in the human osteoblast-like cell line Saos-2. *J Toxicol Environ Health* 2007; 70: 575-581.
- Hogervorst J, Plusquin M, Vangronsveld J, Nawrot T, Cuypers A, Van Hecke E, Roels HA, Carleer R, Staessen JA. House dust as possible route of environmental exposure to cadmium and lead in the adult general population. *Environ Res* 2007; 103: 30-37.
- Nawrot T, Roels HA, Thijs L, Vangronsveld J, Richart T, Van Hecke E, Staessen JA. Longkankerrisico en blootstelling aan cadmium via het milieu: antwoord op de kritiek met toetsing van de causaliteit. *Tijdschr Geneesk* 2007; 63: 59-70.
- Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg LT. Cadmium. In: Handbook on the Toxicology of Metals (Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg L, eds). Amsterdam: Elsevier, 2007; 445-486.

- Oomen AG, Janssen PJCM, van Eijkeren JCH, Bakker MI, Baars AJ. Cadmium in de Kempen: een integrale risicobeoordeling. RIVM-rapport 320007 001/2007, Bilthoven, Nederland.
- Vahter M, Åkesson A, Lidén C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ Res* 2007; 104: 85-95.

2008

- Cadmium metal and cadmium oxide. Summary risk assessment report. EUR23424 EN. Available: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/> [accessed 16 Sept 2009].
- Nawrot TS, Van Hecke E, Thijs L, Richart T, Kuznetsova T, Jin Y, Vangronsveld J, Roels HA, Staessen JA. Cadmium-related mortality and long-term secular trends in the cadmium body burden of an environmentally exposed population. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1620-1628.
- Schutte R, Nawrot T, Richart T, Thijs L, Roels HA, Van Bortel LM, Struijker-Boudier H, Staessen JA. Arterial structure and function and environmental exposure to cadmium. *Occup Environ Med* 2008; 65: 412-419. .
- Schutte R, Nawrot TS, Richart T, Thijs L, Vanderschueren D, Kuznetsova T, Van Hecke E, Roels HA, Staessen JA. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 777-783.
- Wildemeersch D. Blootstellingsonderzoek Noorderkempen (BONK) 2007-2008. Available: <http://www.mmk.be/index.cfm?Id=160&Rubr=4&subsubId=160> [accessed 27 June 2009].

A hand is shown holding a pink binder with circular tabs. The tabs are labeled with letters in a serif font. The visible letters are B, C, D, E, F, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S. The binder is open, and the pages are white. The background is a light-colored surface.

Trefwoordenlijst

Trefwoordenlijst

0-9

10-jaar risico op overlijden 7, 76, 77, 78, 79
 24-uur urine 7, 8, 26, 73, 79, 96, 98
 β 2-microglobuline 33, 34, 35, 68, 73
 γ -glutamyltransferase 75

A

Aanbevolen 72
 albumine 32, 66

B

Balen-Wezel 21, 25, 30
 basislijnonderzoek 29
 behandeling 14, 65, 74, 81, 133
 beroepsblootstelling 65
 biomerkers van blootstelling 65
 bladgroenten 58
 bloeddruk 41
 bodemanalyse 56
 bodemsanering 54
 borstelzoomcellen 70
 botdensiteit 36
 botdensitometrie 74
 botresorptie 36
 botspecifieke alkalische fosfatase 37
 Bradford-Hill criteria 40

C

cadmiumbelasting 33, 35, 37, 41, 42, 58, 67
 cadmiumconcentratie in het bloed 7, 29, 31, 42, 65, 66, 73, 76, 77
 cadmiumdepositie 26
 calciumexcretie 36, 68
 cerebrovasculaire mortaliteit 41
 chronisch obstructief longlijden 74
 creatinineklaring 33

D

diagnostiek 63, 65, 71
 Disfunctie van de niertubuli 33
 distensibiliteit 41
 drempelwaarde 66

E

eliminatiehalfwaardetijd 65

F

fijn stof 54

G

gebied "R" 31
 gebied "S" 30
 geografische spreiding 20
 gewassen 53, 54, 56, 57, 58, 95
 gezondheidseffecten 14, 23, 25, 44, 49, 80, 81, 133
 glomerulaire nierfunctie 33
 groenten 27, 33, 56, 57, 60

H

Hechtel-Eksel 21, 25, 28, 31, 42, 94
 huisstof 26, 27, 53, 54
 hydroxylsilypyridoline 36, 37
 hypertensie 35, 41, 42, 74, 82

I

ijzer 49, 73, 81
 inhalatie 53, 65
 itai-itai ziekte 36

L

Lommel-Barrier 25, 31
 Lommel-Werkplaatsen 25, 31
 longkanker 38, 42, 54, 74

longkankerincidentie 38
longkankerrisico 38
lysylpyridoline 36, 37

M

moedermelk 49
Mol-Wezel 25, 30

N

N-acetyl- β -glucosaminidase 33, 34
Neerpelt-Heide 25, 31
niet-cardiovasculaire mortaliteit 32, 42

O

opwaaierend stof 52
osteotoxiciteit 37
Overpelt-Fabriek 25, 31

P

parathyroidhormoon 36
partikels 49, 50, 52
picagedrag 59
placenta 49
pneumoconiose 74
postmenopausale vrouwen 37
preventiemaatregel 50, 81
preventie van de interne blootstelling 49
putwater 56, 94, 95
Putwateranalyse 7, 95

R

risicofactoren 7, 73, 74, 75, 133

S

sigaret 50

T

totale mortaliteit 42, 43
transfermechanismen 47, 49

U

urinaire cadmiumexcretie 29, 30, 36, 41, 42, 43, 67, 68, 76, 77

V

vitamine D 37
voedselketen 53
vroegtijdige sterfte 42

Z

zinkraffinage 19
zwevend en neervallend stof 50

Slotwoord

Slotwoord

Curatieve behandeling van de gezondheidseffecten van chronische blootstelling aan cadmium is onmogelijk. Onderbreken van de overdracht van cadmium vanuit het leefmilieu naar de mens is de enige mogelijkheid om de met cadmium gerelateerde gezondheidseffecten te vermijden. Talrijke enquêtes bevestigden keer op keer het grote vertrouwen dat patiënten hebben in hun huisarts. Bij uitstek, is de huisarts een gemakkelijk bereikbaar en erg gewaardeerd aanspreekpunt. Huisartsen coachen patiënten met chronische aandoeningen en zijn medeverantwoordelijke voor preventieve zorg. Met deze overwegingen in het hoofd kwam deze cadmiumpraktijkids tot stand. In streken met een historische verontreiniging van de bodem met cadmium kunnen huisartsen hun patiënten voorlichten, risicofactoren en risicogedrag opsporen, preventiemaatregelen bespreken of bespreekbaar maken, en hun patiënten motiveren om de nodige voorzorgsmaatregelen duurzaam toe te passen.

De media stelden de cadmiumproblematiek in de Noorderkempen niet altijd correct voor. Zeker in het verleden, vonden bestuurders het vaak nodig de problemen uit de weg te gaan of ze te bagatelliseren. Tegenstrijdige opinies gebaseerd op ecologische analyses zaaiden ook heel wat verwarring.

Deze cadmiumpraktijkids wil huisartsen helpen daarop een antwoord te geven. De huisarts is de vertrouwenspersoon, die rekening houdend met de persoonlijke context en kennis van iedere patiënt zowel wetenschappelijke informatie als mediaberichten kan vertalen. Patiënten hebben daarbij ook vragen over hun persoonlijk risico. Deze gids bevat de instrumenten om deze vragen op een wetenschappelijk ver-

antwoordbare wijze te beantwoorden.

Tot slot, alles wat menselijk is, kan nooit perfect zijn. Terugkoppeling van reacties op deze gids van huisartsen zijn erg welkom. Ze zullen helpen bij het verbeteren van een tweede uitgave van de cadmiumpraktijkids.

Dankbetuiging



Dankbetuiging

Verschillende collega's en andere experts gaven suggesties bij de werkteksten die deze brochure voorafgingen:

Huisartsen:

Willy Pardon, Eddy Springael, Luc Ectors

Katholieke Universiteit Leuven:

Omer Vandenberg, Hilde Vandenhoeck, Johan Boon

Centraal Medisch Laboratorium Herentals:

Danny Jamaer en Paul Verheecke

Medisch Milieukundigen:

Cindy Lodewyckx, Sara Reekmans, Koen Wynants,
Mart Verlaek

Openbare Vlaamse Afval Maatschappij:

Amy De Sloovere, Erwin Sevens, Griet Van Gestel

Umicore/Nyrstar Balen:

Lucia Buvé, Marc De Groof, Benedict Janssens,
Bert Swennen

Vlaamse Overheid:

Maja Mampaey, Dirk Wildemeersch

De cadmiumpraktijkgids berust op 25 jaar samenwerking tussen de Katholieke Universiteit Leuven, de Université catholique de Louvain, de Universiteit Hasselt, de Universiteit Maastricht en de huisartsen van de Noorderkempen, met de ondersteuning van de vroegere en huidige medewerkers van het Studiecoördinatiecentrum. Tatiana Kuznetsova, Tom Richart en Yu Jin, als wetenschappers, en Sandra Covens, Linda Custers, Marie-Jeanne Jehoul, Hanne Truyens en Ya Zhu, als stafleden, zijn de huidige medewerkers van het Studiecoördinatiecentrum.

**Jan Carrein, Tom Richart, Tim Nawrot, Harry A. Roels, Lutgarde Thijs,
Jaco Vangronsveld, Etienne Van Hecke, Staf Henderickx, Jan A. Staessen**

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN



Studiecoördinatiecentrum, Divisie Hypertensie en
Cardiovasculaire Revalidatie, Departement Hart-
en Vaatziekten, Katholieke Universiteit Leuven,
België (TR, JAS)
Afdeling Sociale en Economische Geografie,
Departement Aard- en Omgevingswetenschappen,
Katholieke Universiteit Leuven, België (EVH)

UNIVERSITEIT MAASTRICHT



Capaciteitsgroep Epidemiologie,
Universiteit Maastricht,
Nederland (TR, JAS)

UNIVERSITEIT HASSELT



Departement Scheikunde, Biologie en Geologie,
Universiteit Hasselt, Diepenbeek, België (TN, JV)

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN



Unité de toxicologie industrielle et de médecine du
travail, Secteur des sciences de la santé, Université
catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique (HAR).

GENEESKUNDE VOOR HET VOLK & HUISARTSENKRINGEN



Groepspraktijk Geneeskunde voor het Volk,
Lommel, België (JC, SH)