

# rijksinstituut voor volksgezondheid en milieuhygiëne

Rapportnr. 528303010

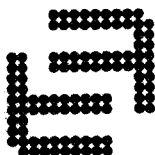
Rapportage van een onderzoek naar effecten op de  
nierfunctie in een langdurig aan cadmium  
blootgestelde populatie in de Kempen en een  
controle populatie.

I.A.Kreis, M.de Bruin, G.G.H.Coumans,  
H.J.G.M.Derks, H.J.van Dreumel, A.v.d.Ende,  
P.W.Helleman, R.F.M.Herber, A.Hofman .

januari 1987



GELDROP VALKENSWAARD



**riivm**

*E. Zafra*

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven  
Interuniversitair Reactor Instituut, Delft  
Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst regio Geldrop en Valkenswaard  
Gemeente Ziekenhuis, Slotervaar, Amsterdam  
Coronel Laboratorium, Universiteit van Amsterdam  
Instituut Epidemiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Rapportnr. 528303010

Rapportage van een onderzoek naar effecten op de  
nierfunctie in een langdurig aan cadmium  
blootgestelde populatie in de Kempen en een  
controle populatie.

I.A.Kreis, M.de Bruin<sup>1</sup>, G.G.H.Coumans<sup>2</sup>,  
H.J.G.M.Derks, H.J.van Dreumel, A.v.d. Ende<sup>3</sup>,  
P.W.Helleman, R.F.M. Herber<sup>4</sup>, A.Hofman<sup>5</sup>.

januari 1987

1. Interuniversitair Reactor Instituut, Delft
2. GGD regio Geldrop en Valkenswaard
3. Gemeente Ziekenhuis, Slotervaart, Amsterdam
4. Coronel Laboratorium, Universiteit van Amsterdam
5. Instituut Epidemiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

Dit onderzoek werd uitgevoerd in opdracht en ten laste van de Geneeskundige  
Hoofdinspectie van de Volksgezondheid. (project 528303, accoordbevestiging  
244531 dd. 830726, bijlage 1)

MET DANK:

Een onderzoek zoals in dit en de gerelateerde rapporten beschreven, is onmogelijk zonder de hulp en medewerking van velen. Het is niet mogelijk om iedereen te bedanken. Behalve diegenen waarvan door hun medeauteurschap de betrokkenheid bij het onderzoek spreekt, zijn er nog enigen die ik apart zou willen noemen.

Veel dank voor de hulp bij de opzet, uitvoer en analyse van het onderzoek aan de leden van de begeleidingcommissie:

dr.ir.D.Brouwer, dhr.J.Kok, prof.dr.P.J.v.d.Maas, drs.J.J.L.Pieters, drs.C.A.Postema, dr.P.L.Schuller, dr.L.W.Statius v.Eps, drs.A.A.M.Vloemans, drs.M.Vos, prof.dr.R.L.Zielhuis, drs.H.Zwanenburg.

Voor de enthousiaste en ruime medewerking bij de opzet en uitvoer van het onderzoek aan burgemeesters en gemeentesecretarissen van Zeeland, Luyksgestel en Budel.

De inzet van diverse medewerkers van de bij het onderzoek betrokken gezondheidsdiensten van Veghel, Valkenswaard en Geldrop en ook de centrale diensten van het RIVM en vooral de vervoersdienst.

Bovenal gaat echter de dank uit naar de bevolking van de gemeenten Zeeland, Luyksgestel en Budel voor de deelname aan het onderzoek ondanks zeer slechte weersomstandigheden.

I.A.Kreis

VERZENDLIJST

- 1-50 Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid
- 51 Secretaris-Generaal van het Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur
- 52 Directeur-Generaal van de Volksgezondheid
- 53 Plv. Directeur-Generaal van de Volksgezondheid, tevens Hoofddirecteur Financiering en Planning
- 54 Hoofddirecteur van de Gezondheidsbescherming
- 55 Hoofddirecteur van de Gezondheidszorg
- 56 Directeur-Generaal voor de Milieuhygiëne
- 57 Plv. Directeur-Generaal voor de Milieuhygiëne
- 58-137 Regionale Geneeskundige Inspectie van de Volksgezondheid, Noord Brabant
- 138-148 Begeleidingscommissie "Kempen-onderzoek"
- 149 Directie RIVM
- 150 Prof.Dr.F.de Waard
- 151 Prof.Dr.B.Sangster
- 152 Drs.E.Krajnc
- 153 Dr.G.de Groot
- 154 Drs.S.H.Heisterkamp
- 155-163 Auteurs
- 164-165 Bureau Projekten- en Rapportenregistratie
- 166-170 Reserve exemplaren



<u>Hfdst.</u>	<u>Titel.</u>	<u>Blz.</u>
1	SAMENVATTING	4
2	INLEIDING	7
3	TOXICOLOGIE VAN CADMIUM	9
4	SCHATTING VAN DE BLOOTSTELLING	13
5	VRAAGSTELLING	15
6	MATERIAAL EN METHODEN	19
7	RESULTATEN	24
7.1	Vergelijkbaarheid onderzoekpopulaties	26
7.2	Cadmium en andere elementen	28
7.2.1	Cadmium	28
7.2.2	Andere elementen	29
7.3	Effect parameters	30
7.3.1	Effecten op de functie van de proximale tubulus	31
7.3.2	Effecten op de functie van de glomerulus	32
7.3.3	Andere effecten op de nier	33
7.3.4	Algemene effecten op het organisme	33
8	DISCUSSIE	35
8.1	Algemeen	35
8.2	Cadmium	36
8.3	Andere elementen	37
8.4	Effect parameters	38
8.5	Samenvatting van de discussie	41
9	CONCLUSIES	43

<u>Hfdst.</u>	<u>Titel.</u>	<u>Blz.</u>
10	REFERENTIES	47
11	TABELLEN	54
	4.1 Overzicht dagelijkse cadmiumopname via voedsel en drinkwater	55
	4.2 Wekelijks cadmium opname bij verschillend cadmiumgehalte bodem	56
	4.3 Cadmiumgehalten in de bodem	57
	4.4 Cadmiumgehalten in Nederlandse land- en tuinbouwproducten	57
	4.5 Overzicht cadmiumgehalten in diverse groentemonsters	58
	7.1 Legenda: Overzicht kerngetallen per plaats en geslacht	59
	7.1.A	60
	7.1.B	61
	7.1.C	62
	7.2 t.m 7.8 Legenda bij regressievergelijkingen	63
	7.2 Regressievergelijkingen metalen en elementen	64
	7.3.a Regressievergelijkingen effect-parameters proximale tubulus	65
	7.3.b Vervolg Regressievergelijkingen effect parameters prox.tubulus	66
	7.4 Regressievergelijkingen effect parameters glomerulus	67
	7.5 Regressievergelijkingen andere nierfuncties	68
	7.6 Regressievergelijkingen bloeddruk	69
	7.7 Regressievergelijkingen VOEG	70
	7.8 Regressievergelijkingen anemie-maten	71
	7.9 Legenda bij overzicht van enige antwoorden op de vragenlijst	72
	7.9 Overzicht van enige antwoorden op de vragenlijst	73

<u>Hfdst.</u>	<u>Titel.</u>	<u>Blz.</u>
	8.1 Vergelijking cadmiumgehalten urinemonsters uit diverse onderzoeken	74
12	FIGUREN	75
	Legenda bij figuren 7.1 tot en met 7.9	75
	7.1.a Overzicht cadmiumuitslagen naar plaats en geslacht	76
	7.1.b Overzicht cadmiumuitslagen naar plaats en leeftijd	77
	7.2.a Regressielijnen voor cadmium uitgezet tegen leeftijd	78
	7.2.b Regressielijnen voor cadmium uitgezet tegen tabaksgebruik	79
	7.3 Regressielijnen voor retinolbindend eiwit uitgezet tegen leeftijd	80
	7.4 Regressielijnen voor NAG uitgezet tegen leeftijd	81
	7.5 Regressielijnen voor verhouding eiwitten uitgezet tegen leeftijd	82
	7.6 Regressielijnen voor creatinine clearance uitgezet tegen leeftijd	83
	7.7 Regressielijnen voor totaal eiwit uitgezet tegen leeftijd	84
	7.8 Regressielijnen voor calciumscheiding uitgezet tegen leeftijd	85
	7.9 Regressielijnen voor systolische bloeddruk uitgezet tegen leeftijd	86
13	BIJLAGEN	87



## 1. SAMENVATTING

In dit rapport wordt een overzicht gegeven van de geschiedenis, vraagstelling, onderzoeksmethoden en resultaten van een onderzoek naar de lichaamsbelasting met cadmium en eventuele effecten op de nierfunctie bij een langdurig -niet beroepsmatig- blootgestelde bevolking uit Luyksgestel (de Kempen, Noord-Brabant) en een controle groep uit Zeeland (Noord-Brabant).

In de Nederlandse en Belgische Kempen is als gevolg van de vestiging van metallurgische industrieën, in de loop van een eeuw verontreiniging van de bodem met zware metalen -waaronder cadmium- ontstaan. De aandacht is gevraagd voor mogelijke effecten van langdurige blootstelling aan cadmium via de voeding, door de verontreiniging van de bodem, bij niet anders -dus niet beroepsmatig- blootgestelde mensen. De blootstelling aan cadmium via de voeding heeft zich, gezien de niveaus van cadmium in de bodem en in incidentele voedingsmonsters, vermoedelijk ongeveer bevonden op het door de WHO als maximaal toelaatbaar geachte niveau.

Het onderzoek betrof een aselechte steekproef van 400 van de volwassen bewoners (30 t.m. 69 jaar) die -minimaal 15 jaar- in een niet geïndustrialiseerde gemeente (Luyksgestel) hadden gewoond en een controle groep in de gemeente Zeeland. De respons in beide plaatsen was 77 %.

Het onderzoek bestond uit een vragenlijst over woonplaatsen, beroep, medische voorgeschiedenis, tabaksgebruik en voedingsgewoonten. Verder is een aantal antropometrische gegevens opgenomen ten behoeve van eventuele correcties voor verschillen in lichaamsbouw; ook is de bloeddruk opgenomen. Bepalingen in urine, bloed en nagels betroffen diverse metalen, sporelementen en biochemische parameters voor verschillende aspecten van de nierfunctie.

De resultaten van het onderzoek betreffen een eventueel verschil tussen de plaatsen in de belasting van het lichaam met cadmium en het verband daarvan met eventuele verschillen in de parameters van effecten op de nierfunctie.

Uit het onderzoek bleek dat de onderzoeksgroepen en onderzoekomstandigheden goed vergelijkbaar zijn geweest zodat interpretatie van eventuele verschillen mogelijk is.

Er werd een duidelijk verschil tussen de plaatsen aangetoond in de concentratie aan cadmium van de urinemonsters, waarbij Luyksgestel hoger uitkomt dan Zeeland en waarbij het verschil toeneemt met de leeftijd. Er werd ook een relatie tussen cadmium in de urine en tabaksgebruik van de respondent aangetoond, maar het verschil in cadmiumuitscheiding tussen de plaatsen is ook zichtbaar bij diegenen die nooit hebben gerookt.

Er is eveneens een verschil tussen de plaatsen zichtbaar bij een aantal van de parameters voor de nierfunctie zoals bij die parameters die een verminderde terugresorptie in de proximale tubulus weerspiegelen: retinolbindend eiwit en de verhouding tussen laag- en hoogmoleculaire eiwitten. Voor  $\beta$ -2-microglobuline was er onvoldoende statistisch onderscheidingsvermogen om een verschil te kunnen aantonen. Een verschil is aangetoond bij parameters die de functie van de lysozymen in de proximale tubulus meten (N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase).

Verder is ook een verschil tussen de plaatsen gevonden voor een aantal andere parameters van nierfunctie zoals een hogere uitscheiding van calcium met de urine. Dit past bij de, door de respondenten aangegeven, hogere frequentie van het voorkomen van nierstenen en zou kunnen berusten op een -licht- verschillend voedingspatroon vooral voor het gebruik van melkproducten.

Er is eveneens een verschil gevonden voor de aangegeven frequentie van behandeling met antihypertensiva en diuretica, voor het ooit geleden hebben aan hypertensie en voor de in dit onderzoek gemeten bloeddruk. Al deze parameters waren in Luyksgestel hoger dan in Zeeland. Dit past bij de eveneens gevonden hogere uitscheiding van natrium met de urine en berust vermoedelijk op een iets hoger zoutgebruik.

De conclusie van het onderzoek kan dan ook luiden dat, hoewel er geen ziekten zijn aangetroffen, noch mensen waarbij de cadmiumconcentraties van de urine boven een kritisch interventieniveau uitkwamen, de belasting van het lichaam met cadmium als gevolg van de blootstelling via de voeding, zoals die in Luyksgestel heeft plaatsgehad, hoger is dan die in een vergelijkbare Nederlandse populatie. Er is een, mogelijk daarmee samenhangend, verschil in de nierfunctie meetbaar. De betekenis van dat

verschil voor de volksgezondheid is moeilijk te schatten: subklinische verschijnselen kunnen -maar behoeven niet noodzakelijkerwijs- een indicator zijn voor een verhoogde kans op manifeste ziekteverschijnselen.

## 2. INLEIDING

Reeds een eeuw is in het grensgebied van de Belgische en Nederlandse Kempen een aantal metallurgische industrieën gevestigd. Vooral in het verleden zijn door deze industrieën aanzienlijke hoeveelheden van onder andere zink en cadmium, via verschillende routes, geëmitteerd. Gedurende deze gehele periode heeft accumulatie van zware metalen in de wijde omgeving van de fabrieken plaatsgevonden. Ondanks het feit dat de meeste fabrieken intussen zijn overgeschakeld op een milieuvriendelijker productieproces, of zijn gesloten, is de vroeger veroorzaakte verontreiniging nog van belang.

In de Kempen bestaat een zogenaamde 'positieve cadmiumbalans'. Binnen dit gebied zijn verschillende gradaties van verontreiniging met cadmium en andere zware metalen aangetroffen (zie 1).

In deze rapportage wordt verslag gedaan van een onderzoek naar de mogelijke gezondheidseffecten van langdurige blootstelling aan cadmium, via de voeding, in de Kempen vergeleken met een controlegebied. De onderzochte populatie bestond uit een aselechte steekproef uit de volwassen inwoners van Luyksgestel (de Kempen) en de gemeente Zeeland (Noord-Brabant) die langdurig in de plaats gewoond hadden.

Dit rapport kan worden beschouwd als een algemene presentatie van het onderzoek. Voor details van de diverse aspecten wordt verwezen naar de gedetailleerde rapporten die hieronder worden genoemd.

Onderwerp	Rapportnummer	Zie
* de onderzoeksvraag, de relevante toxicologische literatuur, de schatting van de blootstelling:	RIVM 528303007	2
	RIVM 648306001	3
* de trekking van de steekproef, de kenmerken van het veldonderzoek:	RIVM 528303008	4
* de bepalingsmethoden welke zijn gebruikt op de laboratoria:	RIVM 528303001	5
	RIVM 528303002	6
	RIVM 528303003	7
	RIVM 528303004	8
	RIVM 528303005	9
	RIVM 842000006	10
	IRI 133-86-72	11
	COR 8602	12
SLT 8601	13	
* de statistische evaluatie:	RIVM 528303006	14
* klinische implicaties voor de respondenten:	RIVM 528303009	15

(zie 2 t/m 15)

### 3. TOXICOLOGIE VAN CADMIUM

Het is niet de bedoeling in dit rapport de gehele toxicologische kennis over cadmium samen te vatten. Wel wordt een overzicht gegeven van de voor dit onderzoek relevante effecten van cadmium en eventuele storende invloeden op deze effecten.

Er zijn voor de mens drie belangrijke vormen van blootstelling aan cadmium (zie 16). Deze zijn:

- \* via de voeding
- \* gedurende het werk
- \* via tabaksrook.

Bij kinderen is gedurende een periode in de ontwikkeling ook opname van bodemdeeltjes zelf mogelijk doch op de opname gedurende een geheel mensenleven is dit een kleine bijdrage.

Gelijke blootstellingsniveaus leiden niet altijd tot gelijke lichaamsbelasting. Deze is afhankelijk van de opname welke voor de opname van cadmium in de voeding wordt beïnvloed door de ijzervoorraad van het geëxponeerde individu (zie 17). Er is een relatie tussen ijzervoorraad en geslacht, daarenboven zijn er aanwijzingen dat de stapeling van cadmium ook beïnvloed wordt door het geslacht (zie 18).

De belasting van het lichaam met cadmium (de totale hoeveelheid cadmium die zich in het lichaam bevindt) is gelijk aan het verschil tussen de opgenomen hoeveelheid cadmium en de uitscheiding (zie 17). Bij chronische blootstelling op een laag niveau gaat men er over het algemeen van uit dat ca. 35 % van de belasting van het lichaam met cadmium zich in de nier bevindt en dat er een, zeer geringe, uitscheiding via de urine plaats vindt. Cadmium wordt ook opgeslagen in de lever (zie 19). De hoeveelheid cadmium die zich in de nier bevindt is, als er nog geen grove schade aan de nier is toegebracht, te schatten via de uitscheiding van cadmium in de urine (zie 20). Een schatting van de recente blootstelling aan cadmium is mogelijk met behulp van de bepaling van cadmium in bloed (zie 16). Een betrekkelijk nieuw alternatief zou de bepaling van cadmium in nagels kunnen zijn (zie 21,22). Gezien de gemakkelijke verkrijgbaarheid van

nagels is deze bepaling een verdere evaluatie waard.

Er wordt in de literatuur een aantal verschillende effecten van cadmium gevonden of gesuggereerd. In dit onderzoek zijn alleen de mogelijke effecten op de nier, de bloeddruk en de ijzervoorraad opgenomen (zie 2).

Er is in de literatuur over dierexperimenten sprake van dat cadmium, speciaal bij lage belasting van het lichaam, een verhogend effect op de bloeddruk zou hebben (zie 23). Een verstorend effect op de bloeddruk zou een eventuele verhoging van de lichaamsbelasting met lood kunnen zijn. Van loodbelasting wordt eveneens verondersteld dat er een relatie bestaat met een stijging van de bloeddruk, welke bij de gebruikelijke blootstellingen ongeveer 4 à 5 mm Hg kan bedragen. Dit is weinig voor een individu doch als het een stijging in de gemiddelde bloeddruk van een bevolking betreft kan dit een aanzienlijke stijging in de incidentie van ziekten van hart- en vaatstelsel betekenen (zie 24,25). Het is zeker dat bij de emissie van cadmium door de metallurgische industrie ook andere metalen zijn vrijgekomen en het is dus mogelijk dat er behalve een blootstelling aan cadmium ook een blootstelling aan lood is geweest (zie 26). Bij de beoordeling van de bloeddruk moet dan ook de belasting van het lichaam met lood worden meegenomen. Bij de evaluatie van de mogelijke effecten van cadmium op de nier is de invloed van een eventuele gelijktijdige blootstelling aan lood alleen van belang bij de hogere lichaamsbelastingen aan lood (zie 27). Bij de interpretatie van eventuele effecten op de bloeddruk is het zoutgebruik door de populatie van belang (zie 28). De natriumuitscheiding met de urine is hiervoor een mogelijke maat en is daarom onderzocht.

De effecten van cadmium op de nier kunnen worden onderscheiden in effecten op de proximale tubulus en de glomerulus (zie 29). Er zijn uit de literatuur en de kliniek standaard parameters bekend welke het functioneren van deze delen van het nefron meten.

Voor de beoordeling van het functioneren van de proximale tubulus zijn een aantal parameters bekend. De parameters van de proximale tubulus functie welke in dit onderzoek zijn gebruikt zijn de volgende:

$\beta$ -2-microglobuline concentratie (B2MG) (zie 30)

retinol-bindend-eiwit concentratie (RBP) (zie 27)

N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase concentratie (NAG) (zie 30)

alanine-amino-peptidase concentratie (AAP) (zie 30)

glucose concentratie (GLUC) (zie 30)

verhouding groot/klein moleculaire eiwitten (HG/LG) (zie 17) in urine.

Deze parameters worden ook beïnvloed door andere factoren dan cadmium. De belangrijkste factoren welke in dit onderzoek verstorend zouden kunnen werken zijn ziekten van hart- en vaatstelsel, het gebruik van geneesmiddelen, diverse stoornissen van de stofwisseling en extreem (verschillende) voedingsgewoonten. Bijna al deze parameters zijn bovendien afhankelijk van leeftijd en geslacht (zie 31).

De diverse parameters voor de functie van de proximale tubulus meten verschillende aspecten van dat functioneren. B2MG en RBP meten specifiek (de functie van de proximale tubulus bij) de terugresorptie van laagmoleculaire eiwitten, NAG en AAP geven meer de schade aan de tubuluscellen zelf weer (zie 27). Als men aanneemt dat de stoornis in de terugresorptie van laagmoleculaire eiwitten kenmerkend is voor het soort effect dat cadmium op de nieren kan hebben, dan zijn parameters als B2MG en RBP het meest betekenisvol voor de schade door cadmium. Daar de theorieën over de mogelijke effecten van cadmium op de nier nog niet afgerond zijn is het echter ook mogelijk dat een parameter die eerder stijgingen vertoont (gevoeliger is) zoals NAG een ander aspect van de effecten van cadmium op de nier weergeeft en evenzeer van belang is (zie 27).

In verband met een verhoogde kans op nierstenen zijn de calcium- (CAU) en fosfaatuitscheiding (FOSFU) bepaald (zie 19).

De functie van de glomerulus wordt over het algemeen beoordeeld via de uitscheiding van hoogmoleculaire eiwitten zoals albumine of door de klaring van creatinine (zie 27,30). Ook een verhoging van de totale eiwit hoeveelheid die wordt doorgelaten kan berusten op een verminderd functioneren van de glomerulus (zie 17). De genoemde glomerulus functies kunnen echter ook door andere factoren verstoord worden. Dit zijn onder andere sommige ziekten van hart en vaatstelsel, zwangerschap en ziekten bij zwangerschap, ontstekingen van de nier, sommige geneesmiddelen en metalen, zoals kwik en lood in hoge concentraties (zie 31).

Voordat men eventuele verschillen in de concentraties aan deze parameters in de monsters tussen de verschillende groepen mensen interpreteert als een gevolg van de cadmium blootstelling, moet er aan een aantal voorwaarden zijn voldaan. Er moet een verschil zijn in cadmiumlichaamsbelasting tussen de groepen, er mag geen groot verschil zijn



tussen de plaats en de verdeling van storende variabelen en liefst moet er ook een relatie zijn tussen de hoogte van de (maat voor) cadmiumlichaamsbelasting en de hoogte van de effect-parameter (zie 17).

Eventuele effecten van cadmium op de ijzervoorraad, leidend tot bloedarmoede, zijn alleen beschreven bij hoge blootstellingen aan cadmium (zie 17). De haemoglobineconcentratie van het bloed is in dit onderzoek opgenomen als gemakkelijk te meten indicator van bloedarmoede. Ook daarbij is echter sprake van vele versturende variabelen.

#### 4. SCHATTING VAN DE BLOOTSTELLING

Er is veel onderzoek verricht naar het vóórkomen van cadmium in het milieu en de opname van cadmium door de flora en fauna (zie 1,32). Het is daardoor mogelijk een schatting te maken van de opgenomen hoeveelheid cadmium via een specifieke bron in relatie tot de normaal opgenomen hoeveelheid. Voor cadmium is het bovendien mogelijk om deze hoeveelheden te relateren aan advies-grenswaarden (zie 33).

Binnen de Kempen zijn verschillende gradaties van verontreiniging met cadmium en andere zware metalen aanwezig (zie 1,26,34,35). Wanneer we de blootstelling via de arbeid buiten beschouwing laten en bovendien (redelijkerwijs) veronderstellen dat het cadmiumgehalte van gebruikte tabak in de Kempen niet anders is dan elders in Nederland, blijft als enige extra bron in de Kempen de consumptie van lokaal geteelde groente over.

Voor het onderzoek in dit rapport zijn de gevonden maximum gehalten in de Kempen en de gemiddelde gehalten in Luyksgestel (de gemeente waar het onderzoek is gehouden), die in Zeeland (de gemeente waar de controle groep woont) en die in Nederland van belang. Een overzicht van enkele kerngetallen over cadmiumopname in Nederland via de voeding zijn te vinden in tabel 4.1. Om deze cijfers te kunnen relateren aan de gegevens welke bekend zijn over de Kempen zijn er twee mogelijkheden.

De eerste is om via de veronderstelling betreffende de relatie tussen bodemverontreiniging en het cadmiumgehalte van de plant, te schatten wat de opname van cadmium via de voeding in de bovengenoemde gebieden is. De relatie tussen bodemverontreiniging en de cadmium opname via de voeding, voorzover het de pH van de bodem betreft, is weergegeven in tabel 4.2. Voor het gebruik van deze tabel is het nodig om de gemeten cadmiumgehalten in de bodem te weten. Deze staan vermeld in tabel 4.3 (zie 1,36). De berekende maximum niveaus in Budel corresponderen met een cadmium opname van 400 µg of meer per week per persoon, uitgaande van een zuurgraad van de bodem welke lager is dan 5.0. In Luyksgestel moet de cadmiumopname worden geschat op 250-400 µg per week per persoon, bij een pH van de bodem kleiner dan 5, wanneer men aanneemt dat het voedselpakket geheel uit ter plaatse gekweekte

producten bestaat. Daarmee benadert de opname het niveau dat door de WHO maximaal toelaatbaar wordt geacht voor de totale blootstelling (zie 37). De schatting van de blootstelling in Zeeland op grond van dezelfde gegevens komt op maximaal 230 µg per week per persoon, vergelijkbaar met de schatting voor de Nederlandse bevolking.

De tweede mogelijkheid is om gebruik te maken van bepalingen van het cadmiumgehalte in de voeding. Er zijn echter minder metingen uit niet verontreinigde gebieden beschikbaar dan uit verontreinigde en er moet gewerkt worden met incidentele metingen op een beperk aantal groente. Uit het gemiddelde voedingspakket in Nederland en de gemiddelde gehalten aan cadmium in Nederland is een opname berekend van 175 µg/week (zie 33). TNO komt bij onderzoek van "marktbasket" van "grote eters" (jongens) op 140 µg/week (zie 38) en het RIVM bij onderzoek van duplicaat maaltijden van een aantal medewerkers op een vergelijkbaar getal (zie 39). De normale niveaus in groente, beter die niveaus welke routinematig worden gemeten en gevonden, zijn weergegeven in tabel 4.4.

De niveaus van enkele groentesoorten welke gemeten zijn in de Kempen, Luyksgestel en Zeeland zijn weergegeven in tabel 4.5. De metingen welke zijn uitgevoerd op monsters uit Zeeland geven aan dat deze in de cadmiumgehalten overeenkomen met die uit de rest van Nederland.

Uitgaand van deze gegevens is de conclusie dat bij een volledig lokale groente voorziening in Luyksgestel de blootstelling aan cadmium via de voeding een factor 2 hoger kan zijn dan in de rest van Nederland. Deze factor 2 kan optreden als men alle voedsel uit eigen tuin betreft. Dit is echter een heel extreme situatie, bij mensen met een moestuin is het gebruikelijk geen lokale aardappelen, vruchten en vlees te gebruiken. De additionele cadmiumblootstelling zal navenant lager uitkomen.

## 5. VRAAGSTELLING

Bij de precisering van de vraagstelling voor dit onderzoek zijn drie categoriën van vragen geformuleerd. Allereerst de vragen welke de lichaamsbelasting met cadmium betreffen (van inwoners uit een met cadmium verontreinigd gebied). Deze vragen zijn terug te vinden onder A. Dan volgen de vragen over de mogelijke effecten van de blootstelling aan cadmium (voor de inwoners uit het verontreinigde gebied). Deze vragen zijn terug te vinden onder B. Tot slot zijn enkele vragen opgenomen die niet specifiek de verschillen tussen de inwoners van het verontreinigd gebied en de controlegroep betreffen, maar die betrekking hebben op mogelijke effecten van cadmium in het algemeen. Deze vragen zijn geformuleerd onder C. Op basis van het protocol voor het onderzoek van januari 1984 waren de volgende vragen het onderwerp van studie.

- A. Is er bij mensen in de Kempen een andere lichaamsbelasting met cadmium door de cadmium verontreiniging van de bodem dan elders?
  - A.1. Is er een verschil in cadmium lichaamsbelasting tussen een steekproef van inwoners van de Kempen en een qua leeftijd, geslacht, beroep, tabaksgebruik en verblijfsduur vergelijkbare controlegroep?
  - A.2. Zijn er eventueel verschillen in cadmiumbelasting tussen de groepen aan te tonen als gevolg van verschillen in het cadmium gehalte in lokaal geteelde groente?
  
- B. Is er in de Kempen sprake van effect op de mens door de cadmiumlichaamsbelasting?
  - B.1. Is er een verschil tussen de twee onderzochte groepen in een aantal parameters van de nierfunctie?
  - B.2. Is er een samenhang tussen eventuele verschillen in parameters van nierfunctie en maten voor cadmiumlichaamsbelasting?
  - B.3. Is er een verschil tussen de twee onderzochte groepen ten aanzien van de bloeddruk?
  - B.4. Is er een samenhang tussen eventuele verschillen in bloeddruk en maten voor cadmiumlichaamsbelasting?

- B.5. Is er een verschil tussen de twee onderzochte groepen ten aanzien van het voorkomen van nierstenen?
- B.6. Is er een verschil tussen de twee onderzochte groepen ten aanzien van risicofactoren voor het ontstaan van nierstenen?
- B.7. Is er een samenhang tussen eventuele verschillen in risicofactoren voor het ontstaan van nierstenen en maten voor cadmiumlichaamsbelasting?
- C. Vragen over effecten van cadmiumlichaamsbelasting die niet specifiek op de Kempen zijn gericht.
- C.1. Is er een samenhang tussen bloeddruk en cadmiumlichaamsbelasting?
- C.2. Is er een samenhang tussen cadmiumlichaamsbelasting en zink lichaamsbelasting?
- C.3. Is er een interactie tussen parameters van effect op de nierfunctie, cadmiumlichaamsbelasting en zinklichaamsbelasting?
- C.4. Is er een samenhang tussen tabaksgebruik en cadmiumlichaamsbelasting?
- C.5. Is er een samenhang tussen parameters van ijzervoorraad en cadmiumlichaamsbelasting?
- C.6. Is er een verschil aan te tonen tussen mannen en vrouwen in cadmiumlichaamsbelasting?
- C.7. Hangt een eventueel verschil tussen mannen en vrouwen in cadmiumlichaamsbelasting samen met een eventueel verschil in ijzervoorraad?
- C.8. Is er een samenhang tussen cadmiumlichaamsbelasting en parameters voor een verhoogde kans op nierstenen?
- C.9. Zijn teennagels bruikbaar voor "biologische monitoring" op cadmium?
- C.10. Is het cadmiumgehalte van teennagels een bruikbare parameter voor cadmiumlichaamsbelasting?
- C.11. Is er een samenhang tussen cadmiumlichaamsbelasting zoals die in Nederland voorkomt en veranderingen in nierfunctie?
- C.12. Welke zijn, in epidemiologisch onderzoek naar effecten bij lage blootstellingen aan cadmium, de meest bruikbare parameters van de nierfunctie?

Een deel van de vraagstellingen zijn wetenschappelijk georiënteerd. Dit impliceert niet dat het belang voor de Kempense bevolking geen uitgangspunt is geweest, maar wel dat er een ander accent is gelegd.

Het in dit rapport beschreven onderzoek dient te worden gezien als een gedetailleerde beschrijving van de bestaande situatie. Men beoogt, via het inventariseren en het leggen van (statistische) verbanden, meer te weten te komen over niveau van de cadmiumbelasting en specifieke aspecten van de gezondheidstoestand bij langdurige blootstelling aan cadmium via de voeding. Het onderzoek is dus primair gericht op het vermeerderen van kennis over de betekenis voor de gezondheid van blootstelling aan cadmium, zoals die in de Kempen (en mogelijk elders in Nederland) voorkomt. De evaluatie van de lange termijn effecten van blootstellingen, op het door de WHO geadviseerde maximale blootstellingsniveau, maakt een betere onderbouwing van deze norm of een herevaluatie ervan mogelijk. De norm is van direct belang voor de inwoners van de Kempen en van andere gebieden in Nederland met een vergelijkbare verontreiniging van de bodem met cadmium.

Het hier beschreven onderzoek is nadrukkelijk geen medisch bevolkingsonderzoek maar een dwarsdoorsnede-onderzoek bij een specifieke populatie. Er zijn diverse andere onderzoeksmethoden overwogen aangezien vele verschillende vraagstellingen mogelijk waren. De afweging is weergegeven in het rapport met nummer 528303007 (zie 2).

Een specifieke onderzoekstechniek dient hier besproken te worden daar deze in de publieke discussie over onderzoek naar de effecten van milieuverontreiniging steeds weer naar voren komt. Het betreft medisch bevolkingsonderzoek of screening in de daaraan gewoonlijk gehechte betekenis.

Een medisch bevolkingsonderzoek heeft allereerst een klinische doelstelling: men poogt door opsporing en vroege behandeling van een aandoening een betere prognose te bewerkstelligen (zie 40). In het geval van de Kempen zou men het onderzoek dan toespitsen op risico-groepen voor een te hoge cadmium lichaamsbelasting, zoals zware rokers, werknemers in de cadmium-verwerkende industrie en mensen met een zeer ernstig verontreinigde moestuin. Het onderzoek richt zich dan op een reeds bestaande grenswaarde waarboven iemand wordt doorverwezen naar een behandelend arts. Een gebruikelijke grenswaarde is een cadmiumgehalte in de urine dat hoger is of gelijk aan 5.02 nmol/mmol creatinine (5 µg/g) (zie 41). Deze grenswaarde

is afkomstig uit de arbeidsgeneeskunde en dus niet noodzakelijkerwijs geschikt voor alle bevolkingsgroepen en er ook nooit voor bedoeld.

Het voornaamste argument tegen een dergelijk medisch bevolkingsonderzoek is, dat er weinig interventie mogelijk is bij een te hoge cadmium-lichaamsbelasting. De voornaamste interventie die mogelijk is bestaat uit het geven van leefregels; in het bijzonder de beperking van de rookgewoonten en het eten van lokaal geteelde groente. Ook om andere, meer dringende, redenen is het beperken van tabaksgebruik aan te raden en is voor een dergelijk advies geen bevolkingsonderzoek nodig. Medicamenteuze behandeling is wel mogelijk maar kan zeer vele bijwerkingen hebben en is daarom alleen geïndiceerd bij duidelijke afwijkingen en niet bij een te hoge cadmiumconcentratie zonder ziekteverschijnselen.

Het huidige, in dit rapport besproken, onderzoek dient om na te gaan of er een zodanig verhoogde lichaamsbelasting is dat groepen bewoners een verandering vertonen waardoor er een groter risico op ziekte binnen die groep zou kunnen ontstaan. De gevolgen van een onderzoek als hier beschreven zijn danook eerder in (regionaal) beleid dan in medisch handelen terug te vinden.

## 6. MATERIAAL EN METHODEN

De gegevens die in dit onderzoek zijn gebruikt zijn verzameld bij een aselechte steekproef. Deze is getrokken uit de bevolking van twee Noord-Brabantse gemeenten namelijk Luyksgestel (de Kempen) en Zeeland. Luyksgestel is gekozen naar aanleiding van de waarschijnlijke blootstelling van de bevolking aan cadmium via de voeding en niet via beroep omdat er geen metallurgische industrie is. Zeeland is gekozen op grond van overeenkomstige kenmerken zoals bevolkingsomvang, gemeentetype en grondsoort en de afwezigheid van cadmiumverontreiniging (zie 2).

Voordat het onderzoek werd uitgevoerd is een proefonderzoek gehouden onder een klein aantal inwoners van Budel-Dorplein.

Het onderzoek had betrekking op mannen en vrouwen, van 30 tot 70 jaar, die tenminste 15 jaar in de betrokken gemeenten woonachtig waren.

Het veldonderzoek werd op zodanige wijze georganiseerd dat een zo hoog mogelijke respons van de opgeroepen werd bereikt. Bovendien is er naar gestreefd om vervorming van de resultaten, t.g.v. verschillen in werkwijze en organisatie van de verschillende veldteams, of onder invloed van kennis over de onderzoeksvragen, te beperken. De methoden die zijn gebruikt staan beschreven in een apart rapport (zie 4).

Door middel van een vragenlijst werden gegevens verzameld over vorige woonplaatsen, het beroep, tabaksgebruik, voedingsgewoonten, de medische geschiedenis incl. medicijngebruik en zwangerschappen en de eventuele teelt van groente.

Het onderzoek omvatte verder het meten van lengte, gewicht (rapportnummer 528303008, zie 4), polsfrequentie en bloeddruk (rapportnummer 528303005, zie 8) Daarnaast werden bloed-, urine- en teennagelmonsters verzameld en geanalyseerd. Bij het verzamelen van de monsters zijn procedures gebruikt welke contaminatie met cadmium uit de buitenlucht of via stof moesten voorkomen. De controle van de containers waar de monsters in moesten worden opgevangen werd verzorgd door de laboratoria die de analyses op zich zouden nemen. Tenslotte zijn bij een deel van de respondenten preimonsters uit de moestuin onderzocht voor een



eenmalige schatting van de blootstelling met behulp van bepalingen afkomstig uit één laboratorium (rapportnummer 648306001, zie 3).

De bepalingen die in de spot-urinemonsters zijn verricht, zijn in overzicht 6.1 vermeld. De methode en het deelrapport waarin een en ander uitgebreid is beschreven zijn erbij vermeld (zie 4,5,7,12,13). Spot-urinemonsters zijn die urinemonsters, die "on the spot" of wel ter plaatse zijn geloosd en verzameld.

#### OVERZICHT 6.1

Bepaling	Methode	Rapportnummer
pH	: pH meter	: 528303008
creatinine	: fotometrie, Jaffé	: 528303003
creatinine	: fotometrie, Jaffé	: SLT 8601
cadmium	: atomaire absorptie spectrometrie	: COR 8602
β-2-microglobuline	: latex immuno assay met turbidimetrie	: COR 8602
retinolbindend-eiwit	: latex immuno assay met turbidimetrie	: COR 8602
totaal eiwit	: fotometrie, Coomassie	: 528303003
albumine	: fluorimetrie na HPLC	: 528303001
glucose	: fotometrie, hexokinase	: 528303003
hoog-moleculaire eiwitten	: HPLC met UV detectie	: 528303001
hoog-moleculaire eiwitten	: electroforese met densitometrie	: COR 8602
midden-moleculaire eiwitten	: HPLC met UV detectie	: 528303001
midden-moleculaire eiwitten	: electroforese met densitometrie	: COR 8602
laag-moleculaire eiwitten	: HPLC met UV detectie	: 528303001
laag-moleculaire eiwitten	: electroforese met densitometrie	: COR 8602
N-acetyl-β-d-glucosaminidase	: fluorimetrie	: SLT 8601
alanine-amino-peptidase	: spectrofotometrie	: SLT 8601

De bepalingen die in de nachturine monsters zijn verricht, zijn in overzicht 6.2 vermeld. Ze zijn beschreven in het aangeduide rapport (zie 7). Nachturine monsters zijn urinemonsters, die door de participanten gedurende een nacht thuis zijn verzameld.

#### OVERZICHT 6.2

Bepaling	Methode	Rapportnummer
calcium	: titrimetrie, calceïne	: 528303003
fosfaat	: fotometrie, molybdaat	: 528303003
natrium	: vlamemissie	: 528303003
creatinine	: fotometrie, Jaffé	: 528303003

Bij de analyse van de bloedmonsters welke bedoeld waren voor het onderzoek op metalen bleek dat de containers voor 'volbloed' met cadmium en lood gecontamineerd waren. De bepalingen zijn daarom niet opgenomen in het hieronder vermelde overzicht; een verslag van de relevante bevindingen is te vinden in de rapporten COR 8602 en RIVM 842000006 (zie 10,12).

Er is overwogen om de loodlichaamsbelasting van de respondenten te schatten d.m.v. bepalingen in de (metaalschone) spoturine-monsters. Hier is echter van af gezien om verschillende redenen. In vele gevallen was een onvoldoende urinevolume over. De te verwachten concentraties zouden laag zijn en het statistisch onderscheidend vermogen van de studie erg klein. Bovendien bleek het niet mogelijk om de urinecontainers op een eventuele loodcontaminatie te beoordelen en kon loodcontaminatie (ondanks de zeker afwezige cadmiumcontaminatie) niet uitgesloten worden. Teneinde toch een eventuele aanwezigheid van chronische loodintoxicaties te ontdekken, is de zinkprotoporfyrine concentratie van de bloedmonsters bepaald; de bepaling daarvan wordt niet gestoord door de genoemde verontreiniging van de containers (zie 42).

De bepalingen die in de bloedmonsters zijn verricht, zijn in overzicht 6.3 vermeld. De methode en het nummer van het bijbehorend rapport staan erbij (zie 6,7,10,12).

### OVERZICHT 6.3

Bepaling	Methode	Rapportnummer
In vol bloed:		
cadmium	: niet bepaald	: COR 8607 842000006
lood	: niet bepaald	: COR 8602 842000006
zinkprotoporfyrine	: AVIV-hematofluorometie	: COR 8602
hemoglobineconc.	: Coulter counter S5	: 528303002
erythrocytenconc.	: Coulter counter S5	: 528303002
hematokrietwaarde	: Coulter counter S5	: 528303002
leukocytenconc.	: Coulter counter S5	: 528303002
In plasma:		
zink	: atoom absorptiespectrometrie	: COR 8602
creatinine	: fotometrie, Jaffé	: 528303003

De bepalingen die in de teennagelmonsters zijn verricht, zijn in overzicht 6.4 vermeld. De methode en bijbehorende rapport staan erbij (zie 11).

### OVERZICHT 6.4

Bepaling	Methode	Rapportnummer
cadmium	: neutronenactivatie	: IRI 133-86-72
zink	: neutronenactivatie	: IRI 133-86-72
arseen	: neutronenactivatie	: IRI 133-86-72
antimoon	: neutronenactivatie	: IRI 133-86-72
seleen	: neutronenactivatie	: IRI 133-86-72
kwik	: neutronenactivatie	: IRI 133-86-72

Bij de statistische beoordeling van de uitkomsten is voornamelijk gebruik gemaakt van multivariate lineaire regressie modellen, waarbij rekening is gehouden met verschillende vooronderstellingen uit de literatuur over het effect van verschillende factoren, zoals leeftijd en

geslacht. Bij de beoordeling van uitslagen is ook gebruik gemaakt van  $\chi^2$ - en Student- t-toetsen. De regressie analyse is uitgevoerd met behulp van een statistisch pakket (SPSS) aanwezig bij de universiteit van Utrecht (ACCU) (zie 14,43,44).

Ten behoeve van de rapportage aan de huisartsen over duidelijk afwijkende bevindingen, is gebruik gemaakt van vòòr het veldonderzoek opgestelde criteria. Deze criteria, evenals de aantallen verwijzingen en vermoedelijke verklaringen, zijn vermeld in rapport nummer 528303009 (zie 15). Op deze gegevens zijn geen statistische toetsen uitgevoerd.

## 7. RESULTATEN

De meeste resultaten van dit onderzoek zijn weergegeven in de vorm van lineaire regressie vergelijkingen. Dit was nodig omdat de vergelijking van de gemiddelden per groep of subgroep te veel beïnvloed werden door andere kenmerken. Zo wordt de gemeten concentratie aan cadmium in het urine monster sterk beïnvloed door de verdunning van de urinemonsters. Als er geen verschil is tussen de groepen in een dergelijk storend kenmerk speelt dit wat minder een rol, maar over het algemeen moet gelijktijdig met verschillende kenmerken gerekend worden. Voor de vergelijking met andere onderzoeken, waarbij andere correctiemethoden zijn gevolgd, zijn een aantal kerngemiddelden weergegeven in tabel 7.1.

Voor alle parameters in het onderzoek zijn vele formules berekend. In dit rapport is voor iedere effectparameter minstens één vergelijking weergegeven. Het volledige overzicht van de resultaten is te vinden in rapport nummer 528303006 (zie 14). De geselecteerde formules zijn te vinden in tabel 7.2 t/m tabel 7.8. In de tabellen zijn ook de 95 % betrouwbaarheidsintervallen van de regressiecoëfficiënten aangegeven. Dit betekent dat het interval met een betrouwbaarheid van 95 % de maat van het effect bevat.

Voor de beoordeling van de formules is het van belang te weten dat alle weergegeven regressiecoëfficiënten (tenzij anders vermeld) statistisch significant afwijken van nul (in dat geval omvat het 95 % betrouwbaarheidsinterval geen 0). In de vergelijkingen wordt een eventueel verschil door de blootstelling beoordeeld tijdens correctie voor de invloed van diverse storende factoren. Voor de beoordeling van een eventueel effect van blootstelling aan cadmium via de voeding is de regressiecoëfficiënt voor plaats of een eventuele extra verhoging van het effect van leeftijd in de blootgestelde groep van belang. Doordat er geselecteerd is naar woonplaats, leeftijd en geslacht zijn deze 3 variabelen altijd in de regressievergelijking opgenomen.

Ter illustratie wordt één vergelijking hier uitgebreid besproken namelijk die welke de resultaten voor de cadmiumconcentratie van de urine-spotmonsters weergeeft. De gevonden concentratie aan cadmium in de urine kan goed beschreven worden met de hieronder vermelde formule. Hierbij zijn een aantal afkortingen gebruikt nl: CD (de cadmiumconcentratie van het spoturine monster in nmol/l); CREAM (de creatinineconcentratie van het spoturine monster in mmol/l); LFTD (de leeftijd per 010184 in jaren); PLAATS (de codering voor plaats waarbij Zeeland code 0 en Luyksgestel code 1 heeft); PLFTD (LFTD vermenigvuldigd met PLAATS); SEKSE (code voor geslacht waarbij mannen code 1 en vrouwen code 2 hebben); CGTPKJ (code voor tabaksgebruik samengesteld uit aantallen pakjes sigaretten per dag gedurende een aantal jaren).

$$(CD) = -3.13 + 0.42(CREAM) + 0.04(LFTD) + 0.04(CGTPKJ) - 2.74(PLAATS) + 0.08(PLFTD) + 0.26(SEKSE)$$

Deze vergelijking kan ook worden gelezen als:

$$\text{Mannen, Zeeland} : (CD) = -2.87 + 0.42(CREAM) + 0.04(LFTD) + 0.04(CGTPKJ)$$

$$\text{Mannen, Luyksgestel} : (CD) = -5.61 + 0.42(CREAM) + 0.12(LFTD) + 0.04(CGTPKJ)$$

Het verschil tussen de plaatsen Luyksgestel en Zeeland is dus niet constant maar neemt toe met de leeftijd.

Nog verder door gerekend:

$$\text{Voor een 30-jarige man uit Zeeland} : CD = -1.67 + 0.42(CREAM) + 0.04(CGTPKJ)$$

$$\text{Voor een 30-jarige man uit Luyksgestel} : CD = -2.01 + 0.42(CREAM) + 0.04(CGTPKJ)$$

$$\text{Voor een 70-jarige man uit Zeeland} : CD = -0.07 + 0.42(CREAM) + 0.04(CGTPKJ)$$

$$\text{Voor een 70-jarige man uit Luyksgestel} : CD = 2.79 + 0.42(CREAM) + 0.04(CGTPKJ)$$

Voor vrouwen komt daar altijd 0.26 bij.

Strikt genomen komen 70-jarigen in deze studie niet voor maar mensen die op één dag na 70 jaar zijn wel, als rekenvoorbeeld is 70 echter bruikbaar.

Een aantal van de gegevens resulterend uit de vragenlijsten zijn samengevat in tabel 7.9. Het gaat hier vooral over die gegevens die de medische voorgeschiedenis van de respondenten betreffen.

De resultaten van dit onderzoek kunnen naar een aantal aspecten worden onderscheiden. Allereerst worden de gegevens besproken die een indruk geven over de vergelijkbaarheid van de onderzochte groepen en van de algemene kenmerken van de (urine) monsters. Onder andere aan de hand van deze gegevens is de validiteit van het gehele onderzoek te beoordelen. Vervolgens worden de gegevens behandeld, die een indruk geven over de cadmium lichaamsbelasting van de onderzochte groepen, gevolgd door de

gegevens welke een indruk kunnen geven over de eventuele effecten van die belasting op de nierfunctie en de bloeddruk. De details van de statistische evaluatie worden besproken in RIVM rapport 528303006 (zie 14).

Een grafische weergave van de voornaamste patronen is te vinden in figuur 7.1 t/m figuur 7.9. In figuur 7.1 wordt de distributie van de cadmiumconcentraties weergegeven. In de figuren 7.2 t/m 7.9 zijn de diverse regressielijnen weergegeven.

### 7.1. Vergelijkbaarheid onderzoekpopulaties

De vergelijkbaarheid van beide groepen t.a.v. hun respons op de uitnodiging tot deelname aan het onderzoek blijkt goed te zijn. De deelname is in beide groepen rond de 77 %. Ook de kenmerken van diegenen die niet deelnamen (leeftijd, geslacht en reden voor afwezigheid) geven geen aanleiding te vermoeden dat de deelnemers in beide plaatsen systematisch van elkaar verschillen.

Er bleken evenmin verschillen te bestaan bij de meeste van de kenmerken die via de vragenlijst zijn onderzocht.

Het grootste deel van de respondenten is zeer honkvast en kan als langdurig blootgesteld of niet-blootgesteld aangemerkt worden.

De mededelingen over het uitgeoefende beroep geven aan dat in beide groepen een klein aantal respondenten als 'beroepsmatig mogelijk aan cadmium blootgesteld' moet worden beschouwd. Het aantal personen is echter zo klein dat een beoordeling van de niet-beroepsmatige blootstelling mogelijk blijft.

De gegevens over de schoolopleiding, een indirecte indicator voor de sociaal economische klasse, vertonen evenmin wezenlijke verschillen tussen beide groepen. Het gemiddelde aantal schooljaren verschilt wel tussen beide groepen, het patroon van opleidingen echter niet.

Het gebruik van tabak blijkt voor beide groepen niet geheel gelijk maar vertoont een voldoende overeenkomst om met behulp van regressie gecontroleerd te kunnen worden.

De voedingsgewoonten blijken, voorzover met deze vragenlijst te meten, evenmin wezenlijk te verschillen. Bij het overgrote deel der respondenten is een groot deel van de gebruikte groente van lokale herkomst. De

participanten hebben dus vermoedelijk de voor die plaatsen geschatte blootstelling aan cadmium inderdaad ondergaan.

Bij de medische anamnese blijken enige verschillen te bestaan tussen beide groepen onder andere in het voorkomen van hoge bloeddruk en nierstenen. Ook het opgegeven gebruik van bijbehorende medicatie en diëten blijkt te verschillen tussen beide plaatsen. Voor dergelijke bevindingen is een aantal verklaringen denkbaar:

1. Er is een werkelijk verschil.
2. Er wordt meer gediagnostiseerd, of er worden meer diagnoses aan de mensen verteld.
3. Men heeft in de ene plaats de vragenlijst zorgvuldiger ingevuld dan in de andere.

De keuze tussen de mogelijkheden kan pas gemaakt worden bij vergelijking met andere onderzoeksuitkomsten en wordt later besproken.

Bij de meting van lichaamsmaten traden enige verschillen tussen beide groepen aan het licht. De respondenten uit Luyksgestel bleken over het algemeen iets langer dan die uit Zeeland. Er was echter geen verschil in de mate van overgewicht.

De polsfrequentie, een maat voor de nerveuze-spanning van de participanten - van direct belang bij de beoordeling van de bloeddruk - bleek niet te verschillen tussen beide plaatsen.

Twee algemene kenmerken van de urine spotmonsters betreffen de pH en de creatinineconcentratie. Deze parameters zijn voornamelijk van belang i.v.m. de beoordeling van de andere uitslagen. De pH van de urine spotmonsters uit Luyksgestel bleek iets lager dan die uit Zeeland. Het verschil nam toe bij het stijgen van de leeftijd. De creatinineconcentraties van de urine verschilden niet.

Voor een aantal metingen was een schatting van de uitscheiding i.p.v. een bepaling van de concentratie, nodig. Daarom moesten nachturinemonsters verzameld worden. De algemene kenmerken van de nachturinemonsters waren: verzamelduur en totaal volume, de creatinineconcentratie en de daaruit berekende creatinine-index. Voor geen van deze kenmerken is een verschil tussen beide plaatsen gevonden.



## 7.2. Cadmium en andere elementen

### 7.2.1. Cadmium

De maten voor cadmiumlichaamsbelasting kunnen worden verdeeld in die voor chronische belasting (cadmium in urine) en die welke de meer recente lichaamsbelasting weerspiegelen (cadmium in bloed en nagels). De laatstgenoemde gehalten bleken grotendeels onder de detectiegrens te zijn (nagels) of niet bepaald (bloed).

De resultaten voor cadmium in de urine tonen een duidelijk verschil tussen beide groepen waarbij de respondenten uit Luyksgestel een hogere cadmiumconcentratie in de urine hebben dan die uit Zeeland. Het verschil tussen beide plaatsen neemt toe met de leeftijd hetgeen duidt op versterkte cumulatie.

Dit verschil blijft bestaan na correctie voor eventuele verschillen in verdunning van het spoturine-monster, voor leeftijd, tabaksgebruik (dat eveneens een duidelijke invloed op de cadmiumconcentratie in de urine heeft), beroep en medicijngebruik. Het verschil tussen Luyksgestel en Zeeland is bij 70-jarigen 2.86 nmol cadmium per liter urine. Als men extrapoleert van een dwarsdoorsnede onderzoek, zoals dat hier is uitgevoerd, naar een onderzoek waarbij individueën in de loop van de tijd worden gevolgd, dan kan men de volgende berekeningen maken. Het gedurende 40 jaar wonen in Luyksgestel (van 30 tot 70 jaar) komt, in vergelijking met 40 jaar in Zeeland, volgens deze formules, overeen met het gedurende 40 jaar roken van 2 pakjes sigaretten per dag (40 sigaretten) (het betreft hier alleen het stapelen van cadmium dat het gevolg zou kunnen zijn van het roken van tabak, niet alle andere effecten die tabak te weeg kan brengen). De berekeningen die hieraan ten grondslag liggen zijn de volgende: de stijging van de cadmiumconcentratie van de urine van 30 jaar naar 70 jaar is voor inwoners van Luyksgestel 4.8 nmol/l, voor een inwoner van Zeeland is dat 1.6 nmol/l. Als de bijdrage van een pakjesjaar tabak 0.04 nmol/l is, dan komt 3.2 nmol/l extra overeen met 80 pakjesjaren of 2 pakjes per dag gedurende 40 jaar. Wanneer we het verschil bij 70 jaar beoordelen (2.86 nmol/l) komt dit overeen met 1.78 pakje sigaretten per dag gedurende 40

jaar. Het gaat hier om "puntschattingen" van bijdragen waarbij enige marges aangenomen moeten worden om er redelijk zeker van te zijn dat men de werkelijke verhoudingen weergeeft. De hoogste redelijke schatting van de bijdrage van het extra leeftijdseffect is 7.7 nmol/l hetgeen overeenkomt met 4.3 nmol/l extra of 107.5 pakjesjaren (2.68 pakjes per dag gedurende 40 jaar). De laagste schatting van de bijdrage van de extra leeftijdsfactor is 3.5 nmol/l of 0.1 nmol/l extra hetgeen overeenkomt met 2.5 pakjesjaren (0.06 pakje per dag gedurende 40 jaar).

Een van de vraagstellingen betrof een eventueel verschil in blootstelling via de voeding (inwoners die niet, diegenen die weinig en diegenen die veel lokaal geteelde groente gebruiken) gerelateerd aan de cadmiumconcentratie van de urine en dus van de nier. Hiervoor is een toetsing van eventuele verschillen tussen subgroepen nodig of een toetsing van de patronen tussen categorieën van "lokale groente gebruikers". Het verschil tussen beide plaatsen is inderdaad duidelijker bij de respondenten die groente uit eigen tuin gebruiken dan bij diegenen die dat niet doen, maar de laatste groep is eigenlijk te klein voor statistische toetsing, zodat hier geen dosis-responsrelatie uit afgeleid kan worden. Ook binnen de "tuinders"-groep (mensen die opgeven lokaal geteelde groente te gebruiken) zijn er verschillen in consumptie die echter zo vaag zijn dat een classificatie weinig oplevert.

Bij mensen die nooit gerookt hebben is er een verschil tussen de plaatsen van 1.18 nmol/l meer in Luyksgestel dan in Zeeland. Bij deze kleine groep (nooit-rokers) is geen statistisch significant verschil tussen mannen en vrouwen zichtbaar (zie 14).

De in nagels gemeten gehalten aan cadmium bleken zich grotendeels (98 %) onder de detectiegrens te bevinden.

#### 7.2.2. Andere elementen

De concentraties van zink in plasma tonen geen verschillen tussen beide plaatsen. Er zijn ook geen kenmerken van de respondenten gevonden welke de spreiding in de uitslagen voor zink goed kunnen verklaren. Wel bleek de kwaliteit van de monsters, met name de aanwezigheid van stolsels, een verklarende en storende faktor. (Deze stolsels hebben geen andere

metingen beïnvloed.) De oorzaak voor de stolsels is niet bekend.

De gehalten van zink in nagels bleken niet te verschillen tussen de plaatsen. De meeste (98 %) nagelmonsters bevatten zinkgehalten boven de detectiegrens. Het gehalte aan zink in de nagels verschilde wel duidelijk voor de geslachten waarbij vrouwen een hoger zinkgehalte van de nagels vertoonden dan mannen.

Als indirecte maat voor effect van een verhoogde blootstelling aan lood is de concentratie van ZPP (zinkprotoporfyrine) in bloed gebruikt. Ook hier bleken geen verschillen tussen beide plaatsen te bestaan. De ZPP concentratie bleek hoger te zijn bij ouderen dan bij jongeren en bij vrouwen hoger dan bij mannen.

Van de in nagels gemeten gehalten aan kwik bevonden vele (88 %) zich onder de detectiegrens.

Ook de in nagels gemeten gehalten aan arseen bleken zich voornamelijk onder de detectiegrens (64 %) te bevinden.

De in nagels gemeten gehalten aan seleen bleken geen verschil tussen de plaatsen te vertonen. Er werd een negatieve relatie gevonden tussen seleen en roken. Voor de bepaling van het seleengehalte bleken de nagelmonsters wel geschikt. Slechts een klein deel van de monsters bevond zich onder de detectiegrens (6 %).

Voor de in nagels gemeten gehalten aan antimoon bleken de meeste monsters zich onder de detectiegrens (74 %) te bevinden.

### 7.3. Effect parameters

De effectparameters voor cadmium worden over het algemeen ingedeeld in vier groepen:

1. die welke een effect op de proximale tubulus van het nefron weergeven,
2. die welke een effect op de glomerulus van de nier weergeven,
3. die welke andere effecten op de nier weergeven,
4. die waarbij sprake is van een effect op het gehele organisme.

### 7.3.1. Effecten op de functie van de proximale tubulus

De parameters voor effect op de proximale tubulus van het nefron welke in dit onderzoek (in urine monsters) zijn gemeten, zijn:

1.  $\beta$ -2-microglobuline (B2MG) concentratie
2. retinolbindend eiwit (RBP) concentratie
3. N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase (NAG) activiteit
4. alanine-amino-peptidase (AAP) activiteit
5. glucoseconcentratie (GLUC)
6. verhouding concentratie hoog vs. laag moleculaire eiwitten (HG/LG).

Voor B2MG bleken geen verschillen tussen beide plaatsen aantoonbaar. De urinemonsters kunnen alleen zinvol op dit eiwit worden onderzocht als de pH hoger is dan 6.5 en de creatinineconcentratie groter is dan 0.3 g/l. Vele monsters bleken niet aan deze criteria te voldoen (nl. 28 %) en zijn niet onderzocht.

De concentratie van de urine aan RBP zou wat minder gevoelig zijn voor de pH en al bruikbaar bepaald kunnen worden bij een pH hoger dan 6.0. Er bleek geen verschil aantoonbaar in het totale bestand van monsters tussen beide plaatsen voor de concentratie aan RBP. Wel bleek in een grote subgroep (mensen die lokale groente gebruiken) een positieve relatie tussen de RBP concentratie van het spotmonster en de cadmiumconcentratie te bestaan. Na uitsluiting van de urinemonsters met een pH van minder dan 6.0, bleef een verschil zichtbaar, waarbij Luyksgestel hoger uitkwam voor de RBP concentraties in urine dan Zeeland.

Voor RBP en voor B2MG bleek een negatief verband te bestaan tussen de concentraties van deze eiwitten in de urine spotmonsters en het opgegeven tabaksgebruik.

Voor NAG bleek een verschil tussen beide plaatsen te bestaan na uitsluiting van diegenen die geneesmiddelen gebruikten, die een bekend effect op de nierfunctie hebben. Het verschil neemt toe met de leeftijd en bedraagt bij 30 jarigen 0.9 nmol/l/h en bij 70 jarigen 2.10 nmol/l/h meer in Luyksgestel. Ook bleek de concentratie aan NAG in de spoturine bij rokers hoger te zijn dan bij niet-rokers en positief samen te hangen met de concentratie aan cadmium in de urine.

De concentratie aan AAP vertoonde geen verschil tussen beide plaatsen. Er was echter wel een verband tussen de AAP concentratie en het tabaksgebruik.

Voor de glucose concentratie van de urine spotmonsters was evenmin een verschil tussen beide plaatsen aantoonbaar.

De verhouding tussen groot en klein moleculair eiwit verschilde tussen de plaatsen, waarbij in Luyksgestel het aandeel hoogmoleculair kleiner of het aandeel kleinmoleculair groter was dan in Zeeland.

### 7.3.2. Effecten op de functie van de glomerulus

De volgende parameters zijn gebruikt voor het meten van een effect op de glomerulus:

1. albumine concentratie (ALB)
2. creatinine clearance (CRCLR)
3. totaal eiwit concentratie (TOTEIW) in de urine.

Voor de albumineconcentratie in de urine spotmonsters bleken geen systematische verschillen tussen beide plaatsen te bestaan. Bij beoordeling van de respondenten onder de 50 jaar bleken evenmin verschillen te bestaan.

Wat betreft de creatinine clearance was alleen een verschil tussen beide plaatsen zichtbaar bij diegenen die groente van lokale herkomst gebruiken; de clearance in Luyksgestel was hoger dan in Zeeland. Voor deze groep was ook een positieve relatie zichtbaar tussen de concentratie aan cadmium van de urine en de creatinine clearance. Geen relatie werd gevonden tussen de rookgewoonten en de creatinine clearance.

Voor totaal eiwit is het verschil tussen de concentraties in de urinemonsters in Luyksgestel en in Zeeland afhankelijk van de leeftijd. Het verschil nam toe met het stijgen van de leeftijd, waarbij 70-jarigen in Luyksgestel 42.86 mg/l eiwit meer uitscheiden dan 70-jarigen in Zeeland. Bij 30-jarigen is er nauwelijks verschil tussen beide plaatsen.

### 7.3.3. Andere effecten op de nier

De maten van andere effecten betreffen die welke een indicatie vormen van een hogere kans op nierstenen. Deze zijn gemeten met:

1. calciumuitscheiding (CAU)
2. fosfaatuitscheiding (FOSFU) in de urine.

De calciumuitscheiding in de urine was in Luyksgestel iets hoger dan in Zeeland. Het verschil neemt toe met de leeftijd en blijft bestaan bij correctie voor de Quetelet index (relatief lichaamsgewicht). Er was echter geen relatie tussen de calciumuitscheiding en de concentratie aan cadmium in de urine en tussen calciumuitscheiding en de rookgewoontes.

De fosfaatuitscheiding verschilde niet tussen beide plaatsen. Er was evenmin een relatie tussen de fosfaatuitscheiding en de rookgewoontes van de respondenten of tussen de fosfaatuitscheiding en de cadmiumconcentratie in de urine.

### 7.3.4. Algemene effecten op het organisme

Als maten van effect op het gehele organisme zijn in dit onderzoek drie variabelen beoordeeld:

1. de bloeddruk en de natriumuitscheiding (NAU).
2. de score op de Vragenlijst Over Ervaren Gezondheid (VOEG).
3. de indicatoren voor ijzertekort.

Voor de diastolische bloeddruk zijn geen verschillen tussen beide plaatsen gevonden, ook niet na de uitsluiting van de mogelijk storende invloed van medicatie en diëten. Voor de systolische bloeddruk is een extra stijging over de leeftijd in Luyksgestel gevonden tot een verschil van ca. 6 mm Hg extra bij een 70-jarige. De spreiding rondom deze puntschatting is echter groot. Er bleek geen relatie te bestaan tussen de bloeddruk parameters en de concentratie aan cadmium in de urine.

De natriumuitscheiding verschilde wel tussen beide plaatsen waarbij de respondenten uit Luyksgestel hoger uitkwamen dan die uit Zeeland. Er is echter een negatieve relatie tussen de natriumuitscheiding en de cadmiumconcentratie in de urine spotmonsters en tussen de natriumuitscheiding en het tabaksgebruik.

Voor de VOEG werden geen verschillen tussen beide plaatsen gevonden.

Een maat voor een eventueel verschillende graad van ijzertekort in beide populaties wordt gevormd door het MCV (gemiddeld erythrocytenvolume), MCH (gemiddeld hemoglobine in de erythrocyt) en de MCHC (gemiddelde hemoglobineconcentratie in de erythrocyten). De MCV en de MCH verschilden niet tussen beide plaatsen. De MCHC was bij de respondenten uit Luyksgestel iets lager dan bij die uit Zeeland. De basis waarden voor MCV, MCH en MCHC zijn het Hb (hemoglobineconcentratie), Ht (hematocrietwaarde) en E (erythrocytenconcentratie). Deze waren allemaal hoger in Luyksgestel dan in Zeeland. Er is een relatie tussen Hb, MCH, MCV en MCHC en rookgewoonten waarbij Hb, MCH en MCV toenemen met tabaksgebruik en MCHC afneemt.

## 8. DISCUSSIE

### 8.1. Algemeen

Bij de beoordeling van een onderzoek als het hier gerapporteerde is allereerst de interne validiteit van belang en daarna de externe validiteit welke de mogelijkheid biedt om de bevindingen te extrapoleren (zie 45).

De interne validiteit van het onderzoek lijkt goed, de waarborgen voor vermindering van een eventuele "waarnemersbias", welke in het onderzoekprotocol waren opgenomen, zijn goed gevolgd. De kwaliteitsbewaking van de laboratoriumbepalingen toont goede resultaten (zie 5,6,7,9,11,12,13). Voorzover trends in de analyse terug te vinden zijn, zijn ze niet van invloed op de interpretatie van eventuele verschillen daar de analysevolgorde voor beide plaatsen goed gemengd was en de volgorde van analyse dus niet gerelateerd was aan de vraagstelling.

Extrapolatie is afhankelijk van de relatie tussen de onderzochte populatie en de werkelijke doelgroep. Indien men als werkelijke doelgroep diegenen beschouwd die langdurig aan cadmium zijn blootgesteld, dan is het theoretisch mogelijk dat in dit onderzoek selectie is opgetreden (een probleem, eigen aan dwarsdoorsnedeonderzoek) tengevolge van bijvoorbeeld het selectief overleven afhankelijk van de blootstelling aan cadmium. De ideale doelgroep wordt gevormd door diegenen die in de aan cadmium blootgestelde plaats woonden (of in de controleplaats) op het moment dat de studie had moeten beginnen. Dat beginmoment had eigenlijk 100 jaar geleden moeten zijn (begin metallurgische industrie) maar onze eis voor onderzoek was minimaal 15 jaar verblijf. Indien we de bevolkingscijfers van 15 jaar terug vergelijken met de populatie waaruit de steekproef is getrokken, dan is er geen verschil in bevolkingsverloop (door emigratie of overlijden) tussen beide plaatsen. Daardoor is bovenvermeld selectiemechanisme vermoedelijk niet aanwezig.



Een ander probleem, eigen aan dwarsdoorsnedeonderzoek, betreft het meten van een relatie tussen variabelen. Een stijging in de uitscheiding van cadmium kan zich ontwikkeld hebben voordat een stijging in de uitscheiding van RBP ontstond of de twee zijn toevallig tegelijkertijd ontstaan. Een keuze voor de interpretatie, gebaseerd op de literatuur, wordt verder besproken (zie 46).

## 8.2. Cadmium

De verhouding van de gevonden gehalten aan cadmium in de urine tot eerder in Nederland en elders gevonden gehalten, is te vinden in tabel 8.1 (zie 47,48,49,50,51). Om vergelijking met de literatuur te vergemakkelijken is hierbij gebruik gemaakt van de, via deling, voor creatinine gecorrigeerde getallen. Het blijkt dat de in Luyksgestel gevonden gemiddelde gehalten overeenkomen met die uit de Belgische Kempen (voor mannen, voor vrouwen zijn ze veel lager) en die uit twee van de gebieden die in het Duitse onderzoek zijn opgenomen (voor vrouwen). De verschillen zijn niet getoetst daar de laboratoria verschillen qua onderzoekstechniek en bovenal de doelgroepen en onderzoekopzet van de studies niet vergelijkbaar zijn. Zo betreft het onderzoek in Stadskanaal (Nederland) een medisch bevolkingsonderzoek en een referentie groep bestaande uit vrijwilligers (zie 47). De Belgische studie betrof een onderzoek dat op huishoudens was gebaseerd waarbij een minimum verblijfsduur van 20 jaar vereist werd (zie 49). De Japanse getallen resulteren uit dwarsdoorsnede onderzoek in sterk verontreinigde gebieden (zie 51).

Een andere indicator van de niveaus van de lichaamsbelasting met cadmium in de bevolking wordt gegeven door het aantal mensen dat, door welke oorzaak dan ook, boven een bepaalde grens uitkomt. Geen van de individuele waarden voor cadmium in de urine (gecorrigeerd voor verdunning) komt uit boven de, in de arbeidsgeneeskunde gebruikelijke, grenswaarde voor verder onderzoek van 5 µg/g (5.02 nmol/mmol) creatinine (zie 41). Alleen in Japan zijn niet-beroepsmatig blootgestelde populaties onderzocht waarbij dat wel het geval was; de gemiddelde waarden voor die populatie zijn dan ook aanmerkelijk hoger dan die in dit onderzoek gevonden werden (zie 51).

Of de in de arbeidsgeneeskunde gebruikelijke grenswaarde een norm in dit onderzoek zou mogen zijn is twijfelachtig. De grenswaarde is gebaseerd op een aantal voorwaarden waaraan onder werkomstandigheden kan worden voldaan (zoals compensatie, beperkte blootstellingsduur, keuring, controle en een beperkte leeftijds- en geslachtgroep) waaraan voor de algemene bevolking niet voldaan kan worden.

Ten aanzien van de verdeling van de verschillende niveaus van lichaamsbelasting met cadmium zijn verder nog enkele bevindingen van belang.

De in dit onderzoek gevonden relatie met de hoeveelheid tabak die gedurende het leven is gebruikt is in overeenstemming met andere onderzoeken waarin daarnaar is gekeken (zie 16).

Een ander aspect dat van belang kan zijn voor inzicht in de stapeling van cadmium is een eventueel verschil tussen mannen en vrouwen. Er zijn studies waarin dit zichtbaar is (zie 18) en vooral het verschil bij nooit-rokers zou illustratief zijn, daar bij rokers nog altijd een verschil in rookgewoonten tussen de geslachten een rol kan spelen. Bij nooit-rokers wordt verondersteld dat vrouwen bij gelijke blootstelling meer cadmium in de nier stapelen of bij gelijke cadmiumstapeling in de nier meer in de urine uitscheiden (zie 18). De aantallen nooit-rokers zijn echter te klein om een dergelijk verschil statistisch te kunnen toetsen. De verschillen vertonen wel de passende trend.

### 8.3. Andere elementen

De absolute niveau's van ZPP bleken zo laag dat bij de in dit onderzoek betrokken respondenten geen effect van lood op het Hb, Ht, E en de nieren verwacht kan worden. De ZPP concentratie bleek, in overeenstemming met de literatuur, te stijgen met de leeftijd en bij vrouwen hoger te zijn dan bij mannen, hetgeen niet aan een hogere loodbelasting maar vermoedelijk aan verschillen in het endocriensysteem gerelateerd is (zie 52).

De gevonden negatieve relatie tussen seleen en roken wordt ook in de literatuur vermeld (zie 53). De analyse van de nagelmonsters blijkt vooral voor zink en seleen bruikbaar. De analyse van andere elementen leverde geen

bruikbare gegevens daar de gehalten veelal onder de detectiegrens lagen. Voor de biologische monitoring van populaties, blootgesteld zoals in de Kempen, lijkt nagelanalyse dan ook (nog) niet geschikt.

#### 8.4. Effect parameters

Gezien de relatief hogere RBP concentraties in de urine in de vermoedelijk meest blootgestelde populatie is een vermindering van de terugresorptie van laag-moleculaire eiwitten door de proximale tubulus niet uitgesloten (zie 54). De concentraties zijn in vergelijking met de controle groep relatief hoog maar in vergelijking met de ervaring in de kliniek laag (zie 55). Dat dit verschil tussen de blootgestelde groep en de controle groep niet wordt gevonden voor B2MG is een gevolg van verminderd statistisch onderscheidingsvermogen door een hoog afkeuringspercentage van de monsters op grond van de criteria die a priori moesten worden aangelegd. Dat stringente voorwaarden voor B2MG moesten worden aangelegd blijkt uit diverse andere onderzoeken (zie 56). De bruikbaarheid van RBP is vooral te danken aan de minder knellende voorwaarden (zie 29).

Tegen de verwachting in bleek voor RBP en voor B2MG een negatief verband te bestaan tussen de concentraties van deze eiwitten in de urine spotmonsters en het opgegeven tabaksgebruik. Als de RBP concentratie in de urine verhoogd wordt als gevolg van cadmiumcumulatie in de nier zou er een positieve samenhang moeten zijn. Dat er geen directe relatie wordt gevonden met een voorname bron van cadmium maar wel met de cadmiumconcentratie van de urine lijkt enigszins met elkaar in tegenspraak. Het is echter mogelijk dat de meting van deze enkele cadmiumbron voor een effectparameter te veel ruis bevat en dat de relatie met de totale cadmiumcumulatie en dus de cadmiumconcentratie van de urine, daar minder door wordt gestoord.

Bij een verminderde terugresorptie van laag moleculaire eiwitten door de proximale tubulus passen nog enkele bevindingen.

De verhouding tussen laag- en hoogmoleculaire eiwitten, zoals gemeten doormiddel van chromatografie, is verschoven ten gunste van de laag moleculaire eiwitten of ten nadele van de hoog moleculaire. Het eerste is, mede in het licht van de bevindingen over albumine en RBP,

waarschijnlijker. Er is literatuur waarbij bevindingen over de verhouding van de eiwitten op een dergelijke manier wordt geïnterpreteerd (zie 57).

De bevinding dat de totaal eiwit concentratie in de urine in Luyksgestel sneller toeneemt met (het stijgen van) de leeftijd dan in Zeeland, komt overeen met een relatieve toename van één van de bestanddelen van het totaal eiwit. Het is heel goed mogelijk dat dit de laag moleculaire delen betreft. (Geringe) proteïnurie is een bekend effect van cadmium op de nier (zie 30).

De gevonden verschillen in de activiteit van NAG in de urinemonsters tussen de beide plaatsen, evenals de gevonden verschillen in de cadmiumconcentraties van de urinemonsters, kunnen duiden op een verminderde functie van de lysozymen (of op een verlies van een deel) van de cellen van de proximale niertubulus (zie 29,58).

Het is theoretisch mogelijk dat ook de verschillen in de pH van de urinespotmonsters op schade aan de lysozymen berust, waarbij dan aminozuren zouden zijn vrijgekomen. Er is literatuur over aminoacidurie bij stapeling van cadmium in de nier, maar daar is nooit een daling van de pH aan gekoppeld (zie 30). Het is echter eveneens mogelijk dat het verschil in de pH van de urinemonsters een gevolg is van een toch iets verschillend voedingspatroon. Eerder is gevonden dat een groter vleesgebruik aanleiding kan geven tot zuurdere urine (zie 59). In dat geval moeten de bevindingen over de pH passen bij die over de CAU en de FOSFU.

Het gevonden verschil in CAU correspondeert met een verhoogd risico voor de ontwikkeling van nierstenen. Bij een inventarisatie van de ziekenhuisopnames voor de behandeling van nierstenen is een verschil gevonden tussen de Kempen en de het landelijk gemiddelde (zie 36). In dit onderzoek geven de respondenten uit Luyksgestel ook vaker aan ooit nierstenen gehad te hebben. Het is mogelijk dat het verschil in calciumuitscheiding eerder geassocieerd is met voeding (voornamelijk meer melkproducten (zie 31) of vleeswaren) of met het verschil in lichaamsbouw. In dit onderzoek zijn de respondenten uit Luyksgestel langer dan die uit Zeeland hetgeen aanleiding zou kunnen geven tot een hogere CAU. Correctie voor de Quetelet index kan dit niet geheel vervangen, maar correctie voor de lengte zou een plaatsverschil kunnen verdoezelen. Als het een gevolg is van een grotere consumptie van melkproducten dan kan de pH van de urine niet lager zijn daar melk "buffert". Ook bij arbeidsepidemiologische

onderzoekingen is een verband gevonden tussen het voorkomen van nierstenen en blootstelling aan cadmium (zie 60,61,62). Het is mogelijk dat de relatief hogere calciumuitscheiding in Luyksgestel berust op een licht verlies aan calcium in de tubulus (zie 31,63). In dat geval (renaal calciumlek) moet ook de pH lager zijn. Dat blijkt inderdaad het geval te zijn.

Dat er geen verschil is gevonden in de FOSFU maar wel in de CAU zou een gevolg kunnen zijn van het gegeven dat de FOSFU meer afhankelijk is van een eiwitrijke voeding dan van een melkrijke voeding. Dit past echter niet geheel bij de gevonden verschillen in de pH welke eveneens een gevolg kunnen zijn van een iets ander voedingspatroon en wel relatief meer vleesproducten (zie 59). Het is echter mogelijk dat het statistisch onderscheidingsvermogen in dit onderzoek voor eventuele verschillen voor FOSFU niet groot genoeg was door de grote spreiding in de waarden welke in de bevolking blijken voor te komen.

Het gevonden verschil voor de natriumuitscheiding past het best bij een hoger zoutgebruik in Luyksgestel dan in Zeeland. Zoutgebruik is traditie gebonden; moeilijk te meten en er werd in de voedingsvragenlijst niet naar gevraagd. Het is mogelijk dat het zoutgehalte en calciumgehalte van het drinkwater systematisch van elkaar verschillen hoewel de bijdrage vanuit deze bron in vergelijking met de voeding erg klein is. Informatie hierover leert dat er geen verschil tussen de plaatsen in de kenmerken van het drinkwater zijn (zie 64).

Dat er geen verschil is gevonden voor de activiteit van AAP kan kan, gezien de spreiding in de uitslagen van de kwaliteitscontrolemonsters en van de waarden welke in de bevolking blijken voor te komen, berusten op onvoldoende statistisch onderscheidingsvermogen om een verschil aan te kunnen tonen.

Aangezien geen aanwijzingen zijn gevonden van glucosurie heeft het effect van cadmium op het nefron mogelijk geen aanleidinggegeven tot verminderde terugresorptie van glucose. Gezien de zeer lage concentraties aan glucose in de urine is het ook meest waarschijnlijk dat er onvoldoende statistisch onderscheidingsvermogen was.

De concentraties aan albumine in de urinespotmonsters zijn een indicatie voor de barrièrefunctie van de glomerulus. Er zijn geen verschillen tussen beide plaatsen aangetoond. Bij andere onderzoekingen met

hogere cadmiumconcentraties in de urine is dat wel het geval geweest (zie 57,65). Er wordt wel gesteld dat het glomerulaire effect van cadmium vooral bij de relatief jongere arbeiders optreedt (zie 57). Bij beoordeling van de respondenten onder de 50 jaar bleken echter evenmin verschillen te bestaan in de albumineconcentraties van de urinespotmonsters. Er is geen meetbare vermindering van de glomerulaire barrièrefunctie gevonden.

De creatinine clearance en het serum creatinine meten beide de glomerulaire filtratie-functie. De creatinineconcentratie van het serum verschilt niet tussen beide plaatsen. Het past niet goed bij een verminderde nierfunctie dat de creatinine clearance in Luyksgestel hoger is dan die in Zeeland en klopt ook niet met de verschillende andere parameters. Het zou kunnen zijn dat hier geen sprake is van een verbeterde glomerulaire functie, maar van een licht verhoogde creatinine excretie in de proximale tubulus (zie 66).

Er is een gemiddeld iets hogere systolische bloeddruk gemeten in Luyksgestel dan in Zeeland. Dit komt overeen met de bevindingen in de antwoorden op de vragenlijst, waarbij een verschil in aandoeningen van hart- en vaatstelsel werd gevonden. Deze verschillen berusten vermoedelijk eerder op een hoger zoutgebruik hetgeen past bij de hogere natriumuitscheiding in Luyksgestel dan in Zeeland dan op een effect van cadmium. In de literatuur over de effecten van cadmium bij mensen is geen verschil in bloeddruk bij verschillend blootgestelde groepen mensen gevonden (zie 19). De effecten van cadmium op de bloeddruk zijn alleen in dierexperimenteel onderzoek gevonden.

#### 8.5. Samenvatting van de discussie

De voornaamste resultaten worden samengevat in overzicht 8.1.

OVERZICHT 8.1

parameter		interpretatie
cadmium (SU)	L > Z	verschil lichaamsbelasting met cadmium
zink (P)	g.v.	geen verschil
ZPP (B)	g.v.	geen verschil loodbelasting
B2MG	g.v.	te weinig statistisch onderscheidingsvermogen
RBP	L > Z	verminderde terugresorptie proximale tubulus?
NAG	L > Z	verminderde functie lysozymen proximale tubulus?
AAP	g.v.	te weinig statistisch onderscheidingsvermogen
HG/LG	L < Z	verminderde tubulaire terugresorptie?
glucose	g.v.	geen verschil, te weinig onderscheidingsvermogen
pH	L < Z	groter vleesgebruik of aminoacidurie?
albumine	g.v.	geen verschil
totaal eiwit	L > Z	verminderde terugresorptie van laag moleculaire eiwitten in de proximale tubulus?
creat.clear.	L > Z	proximale tubulus excretie verhoogd?
CAU	L > Z	melkrijke voeding of renaal calciumlek?
FOSFU	g.v.	geen verschil, te weinig onderscheidingsvermogen
NAU	L > Z	zoutrijke voeding?
bloeddruk	L > Z	hogere systolische bloeddruk, zoutrijke voeding?
VOEG-score	g.v.	geen verschil

Legenda:

B = bloed

P = plasma

SU = spot urine

g.v = geen verschil

L > Z = concentratie in Luyksgestel hoger dan in Zeeland

L < Z = concentratie in Luyksgestel lager dan in Zeeland

## 9. CONCLUSIES

In dit onderzoek is geen studie gemaakt van de Kempen als geheel; er is gekozen voor een "worst-case" benadering voor de blootstelling aan cadmium via groente zodat de blootstelling via die route in Luyksgestel groter is dan in de het grootste deel van de Kempen. Waar in de conclusies danook sprake is van de Kempen gaat het over Luyksgestel.

Wanneer de vraagstellingen van dit onderzoek nogmaals systematisch worden gevolgd zijn de conclusies als volgt:

- A. Is er bij mensen in de Kempen een andere lichaamsbelasting met cadmium door de cadmiumverontreiniging van de bodem?  
: ja, namelijk hoger dan in de controlegroep.
- A.1. Is er een verschil in cadmiumlichaamsbelasting tussen een steekproef van inwoners van de Kempen en een qua leeftijd, geslacht, beroep, tabaksgebruik en verblijfsduur vergelijkbare controlegroep?  
: ja.
- A.2. Zijn er eventueel verschillen in cadmiumbelasting tussen de groepen aan te tonen als gevolg van verschillen in het cadmium gehalte in lokaal geteelde groente?  
: gedetailleerde verschillen in consumptie en cadmiumgehalte van de groente per respondent zijn erg onzeker; de verschillen in cadmiumlichaamsbelasting zijn ook aan te tonen bij diegenen die opgaven geen lokaal geteelde groente te gebruiken. Een dosis-responsrelatie is niet met zekerheid aan te geven.
- B. Is er in de Kempen effect op de mens door de cadmiumlichaamsbelasting?  
: ja.
- B.1. Is er een verschil tussen de twee onderzochte groepen in (een aantal parameters van de) nierfunctie?  
: ja, voor RBP, de verhouding tussen hoog- en laagmoleculaire eiwitten en NAG.
- B.2. Is er een samenhang tussen eventuele verschillen in parameters van nierfunctie en maten voor cadmiumlichaamsbelasting?  
: voor sommige parameters wel (NAG, creatinine clearance, RBP).



- B.3. Is er een verschil tussen de twee onderzochte groepen ten aanzien van de bloeddruk?  
: ja, zowel voor het aangegeven vóórkomen van te hoge bloeddruk in de vragenlijst, als bij de waarde van de gemeten bloeddruk.
- B.4. Is er een associatie tussen eventuele verschillen in bloeddruk en maten voor cadmiumlichaamsbelasting?  
: neen.
- B.5. Is er een verschil tussen de twee onderzochte groepen ten aanzien van het vóórkomen van nierstenen?  
: ja
- B.6. Is er een verschil tussen de twee onderzochte groepen ten aanzien van risicofactoren voor het ontstaan van nierstenen?  
: ja, hoewel het verschil in calcium uitscheiding wel marginaal is en geen samenhang vertoont met de cadmiumconcentratie in de urine.
- B.7. Is er een samenhang tussen eventuele verschillen in risicofactoren voor het ontstaan van nierstenen en maten voor cadmiumlichaamsbelasting?  
: neen, zie B.6.
- C. Vragen over effecten van cadmiumlichaamsbelasting die niet specifiek op de Kempen zijn gericht.
- C.1. Is er een samenhang tussen bloeddruk en cadmiumlichaamsbelasting?  
: neen.
- C.2. Is er een samenhang tussen cadmiumlichaamsbelasting en zinklichaamsbelasting?  
: neen, voorzover dat met de in dit onderzoek gebruikte parameters bepaald kan worden.
- C.3. Is er een interactie tussen parameters van effect op de nierfunctie, cadmiumlichaamsbelasting en zinklichaamsbelasting?  
: neen.
- C.4. Is er een samenhang tussen tabaksgebruik en cadmiumlichaamsbelasting?  
: ja.
- C.5. Is er een samenhang tussen parameters van ijzervoorraad en cadmiumlichaamsbelasting?  
: neen.
- C.6. Is er een verschil aan te tonen tussen mannen en vrouwen in cadmiumlichaamsbelasting?

: neen, niet bij de kleine aantallen nooit-rokers.

C.7. Hangt een eventueel verschil tussen mannen en vrouwen in cadmiumlichaamsbelasting samen met een eventueel verschil in ijzervoorraad?

: de groepen zijn te klein en de maat voor ijzervoorraad te weinig specifiek om dit te kunnen testen.

C.8. Is er een samenhang tussen cadmiumlichaamsbelasting en parameters voor een verhoogde kans op nierstenen?

: neen.

C.9. Zijn teennagels bruikbaar voor "biologische monitoring" op cadmium?

: neen, teveel monsters bevonden zich onder de detectiegrens.

C.10. Is het cadmiumgehalte van teennagels een bruikbare parameter voor cadmiumlichaamsbelasting?

: gezien het antwoord op vraag C.9. kan hierop geen antwoord worden gegeven.

C.11. Is er een samenhang tussen cadmiumlichaamsbelasting zoals die in Nederland voorkomt en veranderingen in nierfunctie?

: Dit is niet uit te sluiten. De gevonden niveau's in Luyksgestel waren niet extreem hoog en er zijn verschillen in parameters van nierfunctie gevonden tussen Luyksgestel en de controlegroep. Hoewel het hier gaat om een dwarsdoorsnede onderzoek wijzen sommige resultaten in de richting van een verband met de lichaamsbelasting met cadmium.

C.12. Welke zijn, in epidemiologisch onderzoek naar effecten bij lage blootstellingen aan cadmium, de meest bruikbare parameters van de nierfunctie?

: NAG en de uitscheiding van sommige electrolyten naast een parameter als RBP of de verhouding tussen de diverse eiwitten; B2MG is epidemiologisch minder geschikt.

De conclusie van het onderzoek kan dan ook luiden dat, hoewel er geen zieken zijn aangetroffen, noch mensen waarbij de cadmiumconcentraties van de urine boven de een kritisch interventie niveau uitkwamen, de belasting van het lichaam met cadmium als gevolg van de blootstelling via de voeding, zoals die in Luyksgestel heeft plaatsgehad, hoger is dan die in een vergelijkbare Nederlandse populatie. Er is een, mogelijk daarmee samenhangend, verschil in enkele biochemische parameters van de nierfunctie

meetbaar. De betekenis van dat verschil voor de volksgezondheid is moeilijk te schatten: subklinische verschijnselen kunnen -maar behoeven niet noodzakelijkerwijs- een indicator zijn voor een verhoogde kans op manifeste ziekteverschijnselen. Voor de beantwoording van vraag welke ziekten dat zou betreffen is nog onvoldoende kennis aanwezig. Een eventuele relatie tussen geringe veranderingen in de nierfunctie en het optreden van specifieke ziekteverschijnselen kan buiten de context van de cadmiumproblematiek worden onderzocht.

## 10. REFERENTIES

1. Provinciale Waterstaat van Noord-Brabant en Provinciale Waterstaat in Limburg. De zware metalenverontreiniging in een gedeelte van Noord-Brabant en van Limburg nader onderzoek fase II. Haskoning, Kon. Ingenieurs- en Architectenbureau, oktober 1985.
2. Kreis, I.A. Evaluatie van de relevante literatuur, blootstellingsgegevens en vraagstelling voor een onderzoek naar de belasting van het lichaam met cadmium in de Kempen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Rapportnummer 528303007 (in voorbereiding).
3. Vaessen, H.A.M.G., Schuller, P.L., Tolsma K. en Loon van, J.W. Cadmium, zink en lood in prei uit de gemeenten Zeeland en Luyksgestel. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1984. Rapportnummer 648306001.
4. Kreis, I.A., Janssen, F.G.A.M., Coumans, G.G.H., Berkhout, H., Peters, A.J.P.M., Stok-Savelsbergh, H.W.C. en Geleijnse, M.E.M. Selectie en benadering van onderzoekpopulatie, uitvoering van het veldonderzoek en evaluatie van non-respons in een onderzoek naar de belasting van het lichaam met cadmium. Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Rapportnummer 528303008 (in voorbereiding).
5. Derks, H.J.G.M., Borrias-van Tongeren, V., Sluimer, E. en Hagen-Fast, A.K. De bepaling van de molecuulgewichtsverdeling van eiwit en de concentratie van albumine in urinemonsters uit het screeningsonderzoek de Kempen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne 1984. Extern rapportnummer 528303001.
6. Helleman, P.W., Geleijnse, M.E.M., Rooy de, L.C. Bepaling van hematologische waarden van respondenten bij een screening op cadmium lichaamsbelasting uit de bevolking in de Kempen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne 1984. Extern rapportnummer 528303002.
7. Dreumel van, H.J., Buitenhuis, S.G., Jansen, J., Sluimer, E., Terlingen, J.B.A., Koedam, J.C. De bepaling van eiwit, glucose, kreatinine, calcium, fosfaat en natrium in urines en plasma verkregen

- uit het screeningsonderzoek de Kempen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne 1984. Rapportnummer 528303003.
8. Kreis, I.A., Hofman, A., Pots, K. Bloeddrukmeting in een onderzoek naar de effecten van belasting van het lichaam met cadmium in de Kempen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Rapportnummer 528303004 (in voorbereiding).
  9. Kreis, I.A.(ed). Meetmethoden zoals die zijn gebruikt bij een onderzoek naar de belasting van het lichaam met cadmium in de Kempen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Rapportnummer 528303005 (in voorbereiding).
  10. Groot de, G. en Wubs, K.L. Cadmium- en loodconcentraties in een aantal bloedmonsters en niet-gebruikte monsterbuizen afkomstig van het epidemiologisch onderzoek in de Kempen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Rapportnummer 842000006. 1985.
  11. Bruin de, M. Bepaling van zink, cadmium, kwik, arseen, antimoon en selenium gehalte van teennagelmonsters voor het onderzoek in de Kempen. Interuniversitair Reactor Instituut, Delft. Rapportnummer IRI 133-86-72 (in voorbereiding).
  12. Herber, R.F.M., Deijck van, W., Stijnman, A., Tromp, J., Schijndel van, A.M. en Lips, M. De bepaling van het zinkgehalte, het cadmium-,  $\beta$ -2-microglobuline- en retinolbindend eiwitgehalte, eiwitelektroforese, zinkprotoporfyrine en loodgehalte voor het onderzoek in de Kempen. Coronel Laboratorium Universiteit van Amsterdam. Rapportnummer COR 8602 (in voorbereiding).
  13. Ende van de, A. Bepaling van N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase, alanine-amino-peptidase en creatinine in de urinemonsters uit het onderzoek in de Kempen. Slotervaartziekenhuis, Amsterdam. Rapportnummer SLT 8601 (in voorbereiding).
  14. Kreis, I.A. Resultaten van het onderzoek naar de effecten van de belasting van het lichaam met cadmium in de Kempen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Rapportnummer 528303006 (in voorbereiding).
  15. Kreis, I.A. en Savelkoul, T.J.F. Bevindingen met klinische implicaties bij het onderzoek naar de effecten van belasting van het lichaam met cadmium. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Rapportnummer 528303009 (in voorbereiding).

16. Ryan, J.A., Pahren, H.R., Lucas, J.B. Controlling Cadmium in the human food chain: A review and rationale based on health effects. *Envir.Res.* 28, 251-302, 1982.
17. Nordberg, G.F. Effects and dose-response relationships of toxic metals. Elsevier Sc.Publ.Co. February 1976.
18. Zielhuis, R.L. Bestaat er een verschil in gezondheidsrisico tussen mannen en vrouwen? Indien beroepshalve blootgesteld aan cadmium? Een kritisch literatuur overzicht. Coronel laboratorium, Universiteit van Amsterdam, Faculteit Geneeskunde, 1984.
19. Hallenbeck, W.H. Human health effects of exposure to cadmium. *Experientia* 40, 136-142, 1984.
20. Friberg, L., Kjellström, T., Nordberg, G., Piscator, M. Cadmium. In: Handbook on the toxicology of metals. Ed.by L.Friberg et al. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 355-381, 1979.
21. Kopito, L., Mahmoodian, A., Townley, R.R.W., Khaw, K.T., Schwachman, H. Studies in cystic fibrosis. Analysis of nail clippings for sodium and potassium. *The New England Journal of Medicine* 272 (10), 504-509, 1965.
22. Herber, R.F.M., Wibowo, A.A.E., Das, H.A., Egger, R.J., Deyck van, W., Zielhuis, R.L. Trace element levels in hair of eight-year-old children. *Int.Arch Occup Environ Health* 53, 127-137, 1983.
23. Elinder, C.G. Cadmium and health: A survey. *Inter.J.Environmental Studies* 19, 187-193, 1982.
24. Weiss, S.T., Munz, A., Stein, A., Sparrow, D. and Speizer, F.E. The relationship of blood lead to blood pressure in a longitudinal study of working men. *Am.J.of Epidemiology* Vol.123, no.5, 800-808, 1986.
25. Harlan, W.R., Landis, J.R., Schmouder, R.L., Goldstein, N.G., Harlan, L.C. Blood lead and blood pressure. *JAMA* 253 (4), 530-534, 1985.
26. Informerend verslag werkgroep zware metalen in de Kempen. Lisec. Studiecentrum voor ecologie en bosbouw Bokrijk, 1984.
27. Wibowo, A.A.E. Effecten op de nier door cadmium, lood, kwik en chroom, uittreksel uit recente epidemiologische onderzoeken en case-reports. Universiteit van Amsterdam, Fac.Geneeskunde. Rapportnummer 84/06, 1984.
28. Hofman, A. Een epidemiologische benadering van de etiologie van hypertensie. *Hart Bulletin* 15, 7-10, 1984.
29. Wibowo, A.A.E. De nier als doel-orgaan bij blootstelling aan metalen; nieuwe epidemiologische gegevens. Universiteit van Amsterdam,

- Fac.Geneeskunde. Rapportnummer 8517, 1985.
30. Nomiyama, K. Renal effects of cadmium. *Cadmium Environ.* 2, 643-689, 1981.
  31. Eastham, R.D. *Biochemical Values in clinical medicine. The results following pathological or physiological change.* Bristol: J.Wright & Sons Ltd.: Ed.5, 1975.
  32. Friberg, L., Piscator, M., Nordberg, G.F., Kjellström, T. *Cadmium in the environment.* CRC Press, Inc. 2nd Ed.1974.
  33. *Cadmium, de belasting van het Nederlandse milieu. Coördinatie-commissie voor de metingen van radioactiviteit en xenobiotische stoffen.* Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, 1985.
  34. *Bodemverontreiniging in de Kempen.Nader onderzoek fase I: Inventarisatie.* Provinciale Waterstaat van Noord-Brabant. Haskoning, 1983.
  35. *Onderzoek cadmium-verontreiniging in de Kempen.* Directie Landbouw en Voedselvoorziening, Tilburg, 1984.
  36. Vos, M., Zorge van, J.A., Kreek van der, F.W., Evers, C.W.A., Pieters, J.J.L., Moor de, A.G. *Interim-rapport van de werkgroep cadmiumcontaminatie.* Staatstoezicht op de Volksgezondheid, 1984.
  37. *Sixteenth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives, WHO Techn.Rep.Ser.no. 505, 1972; WHO Food Additives Series no. 4, 1972.*
  38. Vos, R.H., Dokkum, W.van, Olthof, P.D.A., Quirijns, J.K., Muys, T., Pol, M.J.van de. *Pesticides and other chemical residues in Dutch total diet samples (june 1976-july 1978).* *Food Chem. Tox.*, 22. 11-21, 1984.
  39. Vaessen, H.A.M.G., Ockhuizen, Th., Schols, J.P., Ooik, A.van., Zuydendorp, J.,Wilbers, A.A.M.M., Engelse, A.den, Jekel,A.A., Kamp, C.G.van de. *Enkele aspecten van de macro- en micro-samenstelling van duplicaten van 24-uurs voeding; resultaten van de campagne januari-maart 1978 mede in vergelijk met die uit de periode mei-juni 1976.* Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Rapportnummer 647801001, 1980
  40. Sturmans, F. *Epidemiologie theorie, methoden en toepassing.* Dekker & van de Vegt, Nijmegen, 1986.
  41. Hutton, M. *Evaluation of the relationships between cadmium exposure*

- and indicators of kidney functions. A Technical Report. MARC, Chelsea College, London, 1983.
42. Posner, H.S. Indices of potential lead hazard. *Environmental Health Perspectives*, Vol.19, 261-284, 1977.
  43. Nie, N.H., Hadlai Hull, C., Jenkins, J.G., Steinbrenner, K., Bent, D.H. *Statistical Package for the Social Sciences*, update 7-9. McGraw-Hill Book Company, 1981.
  44. Kleinbaum, D.G., Kupper, L.L. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. Duxbury Press, North Scituate, Massachusetts, 1978.
  45. Miettinen, O.S. *Theoretical epidemiology, principles of occurrence research in medicine*. J.Whiley, Baltimore, 1985.
  46. Tsuchiya, K, Seki, Y., Kuboto, J. Biological significance of responses in low exposures to toxic metals. Elseviers Sc.Publ.Co., Amsterdam p.157-167, 1976.
  47. Sangster, B., Groot de, G., Derks, H.J.G.M., Krajnc, E.I., Loeber, J.G., Savelkoul, T.J.F. *Onderzoek naar de cadmiumbelasting van bewoners in Stadskanaal*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven. Rapportnummer 348203001, 1982.
  48. Kreis, I.A. *Nadere statistische analyse van een onderzoek naar de cadmium belasting van een aantal inwoners van Stadskanaal*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven. Rapportnummer 348203002, 1983.
  49. Vyncke, G. *Pilotstudie betreffende de cadmiumbelasting bij de bevolking van Noord-Limburg*. Commissie zware metalen in Noord-Limburg, subgroep Gezondheidszorg. Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap, 1985.
  50. Ewers, U., Brockhaus, A., Dolgner, R., Freier, I., Jermann, E., Bernard, A., Stiller-Winkler, R., Hahn, R., Manojlovic, N. *Environmental exposure to cadmium and renal function of elderly woman living in cadmium-polluted areas of the Federal Republic of Germany*. *Int.Arch.Occup. Environ. Health* 55: 217-239, 1985.
  51. Nogawa, K., Kobayashi, E., Honda, R., Ishizaki, A., Kawano, S., Matsuda, H. *Renal dysfunctions of inhabitants in a cadmium-polluted area*. *Environmental Research* 23, 13-23, 1980.
  52. Labbe, R. *History and background of protoporphyrin testing*. *Clin. Chem.* 23(2), 256-259, 1977.



53. Lloyd, B., Lloyd, R.S. and Clayton, B.E. Effect of smoking, alcohol, and other factors on the selenium status of a healthy population. *J.of Epidem.and Community Health*, 37, 213-217, 1983.
54. Nogawa, K., Kobayashi, E., Honda, R. A study of the relationship between cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. *Environmental Health Perspectives*, 28, 161-168, 1979.
55. Rask, L., Anundi, H., Böhme, J., Eriksson, U., Frederiksson, A., Nilsson, S.F., Ronne, H., Vahlquist, A. and Peterson, A. The retinol-binding protein. *Scand.J.clin.Lab.Invest.* 40, Suppl. 154, 45-61, 1980.
56. Karlsson, F.A., Wibell, L. and Ervin, P.E. Beta-microglobulin in clinical medicine. *Scand.J.clin.Lab.Invest.* 40, Suppl.154, 27-37, 1980.
57. Falck Jr., F.Y., Keren, D.F., Fine, L.J., Smith, R.G., McClatchey, K.D., England, B., Annesley, Th. Protein excretion patterns in cadmium-exposed individuals: High resolution electrophoresis. *Archives of Environmental Health*, 39 (2), 69-73, 1984.
58. Meyer, B.R., Fischbein, A., Rosenman, K., Lerman, Y., Drayer, D.E., Reidenberg, M.M. Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals. *The Am.J.of Medicine*, 76, 989-998, 1984.
59. Lennon, E.J., Leman, J., Litzow, J.R. The effect of diet and stool composition on the net internal acid balance of normal subjects. *J.Clin. Invest.*, 45, 1601-1607, 1966.
60. Elinder, C.G., Edling, C., Lindberg, E., Kagedal, B., Vesterberg, A. Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *British Journal of Industrial Medicine*, 42, 754-760, 1985.
61. Scott, R., Patterson, P.J., Burns, R., Ottoway, J.M., Hussain, F.E.R., Fell, G.S., Dumbuya, S., Iqbal, M. Hypercalciuria related to cadmium exposure. *Urology*, XI (may 5th), 462-465, 1978.
62. Axelsson, B. Urinary calculus in long-term exposure to cadmium. *Int.Congr.on Occup.Health (Madrid) IV (281)*, 939-942, 1963.
63. Pak, C.Y.C., Kaplan, R.A., Bone, A., Townsend, E., Waters, O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *New Eng. J. Med.*, 192, 497-500, 1975.
64. Reijnders, H.F.R., Straden, J.J.van, Nagtegaal, N.W. Voorkomen en trend van enige chemische bestanddelen in uitgaand water van drinkwaterpompstations in Nederland. *Rijksinstituut voor*

Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven. Rapportnummer 218108001, 1983.

65. Lauwerys, R.R., Buchet, J.P. Roels H.A., Brouwers, J., Stanescu, D. Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. Effect on lung, kidney, and several biological indices. Archives of Environmental Health, 28, 145-148, 1974.
66. Gabriel, R. Time to scrap creatinine clearance? British Medical Journal, 293, 1119-1120, 1986.

11. TABELLEN

OVERZICHT VAN DE DAGELIJKSE OPNAME VAN CADMIUM VIA VOEDSEL EN DRINKWATER  
(BIJ GEMIDDELD CADMIUMGEHALTE) EN VAN POTENTIELE OPNAME (BIJ NIVEAU VAN  
DE ONTWERP-NORMEN ZOALS AANGEBODEN AAN DE ADVIESCOMMISSIE WARENWET).

	DAGELIJKSE CONSUMPTIE (1)	GEMIDDELD CADMIUM- GEHALTE	GEMIDDELDE DAGELIJKSE CADMIUM- OPNAME	VOORGESTELDE GRENSSWAARDE
	g	mg/kg	µg	mg/kg
BRUINBROOD	63	0.035	2.2	
WITBROOD EN BLOEM	84	0.025	2.1	
OVERIGE GRAANPROD. (O.A. RIJST)	14	0.030	0.4	0.15 (5)
TOTAAL	161			
AARDAPPELEN	165	0.030	5.0	0.1
GROENTE (INCL. PEUL- VRUCHTEN, CHAMPIGNONS)	157	0.015	2.4	0.1 (3)
VRUCHTEN	160	0.005	0.8	0.03
NOTEN	10	0.025	0.2	
KOFFIE	15	0.005	0.1	
THEE	1	0.0015	p.m.	
CACAO	8	0.1 (2)	0.8 (2)	
SUIKER	100	0.005 (2)	0.5 (2)	p.m.
ZICHTBARE PLANTAARD- IGE VETTEN	56	0.010 (2)	0.6 (2)	p.m.
BIER	220	0.001	0.2	p.m.
WIJN, GEDEST.	41	0.003	0.1	
LEVENS MIDDELEN PLANTAARDIG TOTAAL			15.4	
VARKENSLEVER	2	0.1 (6)	0.2	1.0
VARKENSNIER	0.5	1.0 (6)	0.5	3.0
KIPPELEVER	0.5	0.3 (6)	0.2	1.0
OVERIG VLEES	5.5	0.1	0.5	
TOTAAL	150		6.5	
MELK, MELKPRODUKTEN	420	0.002 (6)	0.8	0.005
KAAS	24	0.03	0.7	0.05
VIS	14	0.015	0.2	0.05
SCHAALDIEREN	1	0.02	-	0.3
SCHELPIEREN	1	0.25 (2)	0.3 (2)	1.0
EIEREN	29	0.002	0.1	0.001
LEVENS MIDDELEN DIERLIJK TOTAAL			8.6	
DRINKWATER	2 L	0.0005	1.0	0.001 (4)
TOTAAL VOEDSELPAKKET			24.0	
TOTAALVOEDSELPAKKET EN DRINKWATER			25.0	

(1) Gebaseerd op cijfers van Ministerie van Landbouw en Visserij over de consumptie van voedingsmiddelen, 1970-1977.

(2) Geschat

(3) Sla, andijvie, spinazie, prei, wortel 0.2; komkommer, augurk 0.03

(4) Mineraalwater en bronwater 0.01

(5) Voor het produkt, ontdaan van de oneetbare delen.

(6) Uit recente evaluatie van alle gegevens blijkt dat de mediane cadmiumgehalten in dierlijke produkten lager zijn: rundvlees 0.004, varkensvlees 0.003, pluimveevlees 0.002, runderlever 0.09, rundernier 0.34, varkenslever 0.08, varkensnier 0.33, kippelever 0.03 en melk 0.0007.

p.m. Pro memorie, kleine bijdrage, geen advies grenswaarde

BRON:CCR X 1987 (zie 33)

TABEL 4.2

WEKELIJKSE CADMIUM OPNAME VOOR DE MENS BIJ VERSCHILLENDE  
CADMIUMGEHALTE IN DE BODEM

De totale opname per dag is berekend door bij de opname uit het groentepakket 17.6 µg op te tellen. Dit is de opname die gemiddeld buiten de groente plaatsvindt (zie tabel 4.1), waaruit blijkt 25.0 - 7.4 (groente) = 17.6 µg/dag.

De berekening leidt tot de volgende samenvattende tabel.

De tabel bevat het overzicht van de cadmiumopname (µg) in relatie tot het cadmiumgehalte in de bouwvoor (mg/kg) bij een pH (KCL) welke hetzij kleiner is dan 5.0 of groter dan 5.5.

Cd in de bouwvoor	Totale opname uit groente- pakket per dag		Totale opname per dag (afgerond)		Totale opname per week	
	pH < 5.0	pH > 5.5	pH < 5.0	pH > 5.5	pH < 5.0	pH > 5.5
0.4	15.4	14.2	33	31.8	231	223
0.6	17.2	14.7	35	32.3	245	226
0.8	18.9	15.0	36.5	32.6	255	228
1.0	20.7	15.6	38	33.2	268	232
1.2	22.7	16.0	40	33.6	282	235
1.4	25.1	16.4	43	34.0	301	238
1.6	27.4	16.7	45	34.3	315	240
1.8	29.9	17.3	47.5	34.0	333	244
2.0	32.0	17.8	49.6	35.4	347	248
2.2	34.8	18.3	52.4	35.9	367	251
2.4	37.4	18.8	55.0	36.4	385	255
2.6	39.9	19.1	57.5	36.7	403	257
2.8	42.4	19.6	60.0	37.2	420	260
3.0	45.2	20.0	62.8	37.6	440	263
4.0		22.8		40.4		283
5.0		25.5		43.1		302
6.0		28.1		45.7		320
7.0		31.0		48.6		340
8.0		33.9		51.5		361
9.0		36.9		54.5		382
10.0		39.8		57.4		402
11.0		42.6		60.2		422
12.0		45.9		63.5		445
13.0		49.1		66.7		467
14.0		51.7		69.3		485

BRON: Haskoning (1985) (zie 1)

KCL : verklaring niet aangegeven

Opm : Groente hier inclusief aardappelen; indien alleen lokaal verbouwde groente (geen aardappelen) worden gebruikt is een correctie nodig, de opname uit het groentepakket per dag wordt lager, het verschil met de totale opname per dag groter, omdat niet is aangegeven in welke mate aardappelen cadmium uit de bodem opnemen is de correctie niet exact te schatten.

TABEL 4.3  
CADMIUMGEHALTES IN DE BODEM

KEMPEN	<u>max. niveau</u> 2.5 tot 5 mg/kg droge stof
LUYKSGESTEL	1.0 tot 2.5 mg/kg droge stof
ZEELAND	minder dan 0.4 mg/kg droge stof
NEDERLAND	minder dan 0.4 mg/kg droge stof

BRON : Haskoning (1985) (zie 1) en Vos (1984) (zie 36)

TABEL 4.4  
DE CADMIUMGEHALTEN VAN NEDERLANDSE LAND- EN TUINBOUWPRODUKTEN,  
uitgedrukt in mg per kg vers produkt.

SOORT	AANTAL MONSTERS	SPREIDING MINIMUM-MAXIMUM		GEMIDDELD	MEDIAAN	95%	NEDERLANDSE ONTWERP- NORM
KASSLA	75	0.01	-0.19	0.05	0.04	0.11	0.2
KASTOMAAT	40	0.002	-0.08	0.02	0.01	0.05	0.1
KASKOMKOMMER	45	0.0003	-0.01	0.003	0.003	0.006	0.03
SPINAZIE	82	0.01	-0.15	0.06	0.06	0.13	0.2
ANDIJVIE	82	0.003	-0.09	0.02	0.02	0.07	0.2
BOERENKOOL	19	0.01	-0.06	0.03	0.02	0.035	0.1
BLOEMKOOL	84	0.002	-0.01	0.006	0.006	0.013	0.1
KOOL	86	0.001	-0.02	0.005	0.005	0.011	0.1
PEEN	100	0.005	-0.16	0.04	0.03	0.10	0.2
UI	83	0.006	-0.04	0.02	0.01	0.035	0.1
APPEL	99	0.001	-0.006	0.001	0.001	0.003	0.03
AARDAPPEL	97	0.002	-0.09	0.08	0.03	0.06	0.1
TARWE	85	0.02	-0.43	0.08	0.06	0.15	0.15
GERST	46	0.01	-0.58	0.15	0.11	0.37	0.15
HAYER	39	0.04	-0.23	0.09	0.08	0.23	0.15

BRON : CCRX (1985) (zie 33)

95% : 95 % van de waarnemingen bevindt zich onder deze waarde.

TABEL 4.5  
 OVERZICHT VAN CADMIUMGEHALTES IN DIVERSE GROENTEMONSTERS  
 UIT DE KEMPEN (LUYKSGESTEL) EN ZEELAND (BRABANT)

PLAATS	GROENTE		BEVINDING	BRON		
ZEELAND	PREI	N	38	Vaessen 1984 (zie 3) Opm: GEM niet incl <0.05		
		GEM	0.10 mg/kg			
		SD	52 (%)			
		MIN	<0.05			
		MAX	0.25			
LUYKSGESTEL	PREI	N	43	Vaessen 1984 (zie 3) Opm: GEM niet incl <0.05		
		GEM	0.13 mg/kg			
		SD	60 (%)			
		MIN	<0.05			
		MAX	0.51			
LUYKSGESTEL	SLA	N	12	Brief Instituut voor Bodemvruchtbaarheid dd. 01.10.1982		
		GEM	0.40 mg/kg			
		MIN	0.13			
		MAX	0.82			
LUYKSGESTEL	PREI	N	6	Lukkenaar e.a. 1983		
		GEM	0.21 mg/kg			
		MIN	0.15			
		MAX	0.27			
	WINTER- PEEN	N	5			
		GEM	0.42			
		MIN	0.09			
		MAX	0.70			
	ZEELAND	PREI	N		5	Keuringsdienst voor Waren Nijmegen 1983
			GEM		0.05 mg/kg	
MIN			0.03			
MAX			0.09			
WINTER- PEEN		N	3			
		GEM	0.06			
		MIN	0.03			
		MAX	0.09			
BLOEM- KOOL		N	5			
		GEM	0.07			
		MIN	0.01			
		MAX	0.23 (verontreinigd met aarde)			

TABEL 7.1  
LEGENDA

AAP	: alanine-amino-peptidase in U/l
ALB	: albumine concentratie van de spotmonsters in mmg/l
B2MG	: $\beta$ -2-microglobuline in spotmonster urine in $\mu$ g/l
CAU	: calciumuitscheiding met de nachturine in mmol/uur
CDM	: cadmiumconcentraite van de spotmonsters urine in nmol/l
CRCLR	: creatinine clearance in l plasma/uur
CREAR	: creatinineconcentratie van de spotmonsters urine in mmol/l
DIASM	: gemiddelde diastolische bloeddruk in mm Hg
FOSFU	: fosfaatuitscheiding met de nachturine in mmol/uur
MAX	: maximum waarde
MEAN	: gemiddelde
MEDIAN	: mediaan
MIN	: minimum waarde
N	: bijdragend aantal
NAG	: N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase in spotmonster urine in nmol/l/h
NAU	: natriumuitscheiding met de nachturine in mmol/uur
PLAATS	: Luyksgestel of Zeeland
RBP	: retinol-bindend-eiwit in spotmonster urine in $\mu$ g/l
SEKSE	: man of vrouw
STDEV	: standaard deviatie
SYSM	: gemiddelde systolische bloeddruk in mm Hg
TOTAAL	: allen in de betreffende categorie
ZPPM	: zink-protoporfyrine concentratie in mmol/l bloed



TABEL 7.1.A  
OVERZICHT PER PLAATS EN GESLACHT

PLAATS	SEKSE	TOTAAL	CREAR	CGTPKJ	CDM	ZPPM	B2MG
ZEELAND	MAN	N	149	150	141	149	119
		MEAN	8.76	16.44	3.97	.55	125.57
		STDEV	3.83	14.64	3.34	.17	133.24
		MIN	1.54	-0	.44	.17	10.00
		MAX	18.79	65	17.53	1.46	870.00
		MEDIAN	8.0	13.7	2.7	.51	94.0
		TOTAAL					
ZEELAND	VROUW	N	151	156	125	152	89
		MEAN	6.85	4.39	3.36	.64	90.28
		STDEV	3.99	7.75	3.14	.23	98.10
		MIN	.82	-0	.44	.34	10.00
		MAX	22.84	45	16.73	1.67	789.00
		MEDIAN	5.8	.3	2.2	.58	64.0
		TOTAAL					
ZEELAND	TOTAAL	N	300	306	266	301	208
		MEAN	7.80	10.30	3.69	.60	110.47
		STDEV	4.02	13.10	3.26	.20	120.49
		MIN	.82	-0	.44	.17	10.00
		MAX	22.84	65	17.53	1.67	870.00
		MEDIAN	7.0	5.3	2.4	.55	81.5
		TOTAAL					
LUYKSGESTEL	MAN	N	141	143	134	140	94
		MEAN	10.18	18.01	6.37	.59	122.02
		STDEV	5.29	15.45	5.24	.18	166.36
		MIN	1.10	-0	.44	.26	10.00
		MAX	34.35	75	40.13	1.42	1331.0
		MEDIAN	8.9	16.0	5.0	.56	80.0
		TOTAAL					
LUYKSGESTEL	VROUW	N	160	163	142	160	91
		MEAN	7.63	5.40	5.48	.61	96.28
		STDEV	4.70	8.65	6.22	.20	115.93
		MIN	1.29	-0	.44	.23	10.00
		MAX	27.28	45	47.78	1.40	702.00
		MEDIAN	6.3	.4	3.8	.58	63.0
		TOTAAL					
LUYKSGESTEL	TOTAAL	N	301	306	276	300	185
		MEAN	8.82	11.29	5.91	.60	109.36
		STDEV	5.14	13.80	5.77	.19	143.97
		MIN	1.10	-0	.44	.23	10.00
		MAX	34.35	75	47.78	1.42	1331.0
		MEDIAN	7.5	6.4	4.4	.57	69.3
		TOTAAL					
TOTAAL	TOTAAL	N	601	612	542	601	393
		MEAN	8.31	10.79	4.82	.60	109.95
		STDEV	4.64	13.46	4.83	.20	131.90
		MIN	.82	-0	.44	.17	10.00
		MAX	34.35	75	47.78	1.67	1331.0
		MEDIAN	7.2	6.1	3.3	.56	74.2

TABEL 7.1.B  
OVERZICHT PER PLAATS EN GESLACHT

PLAATS	SEKSE		RBP	NAG	AAP	ALB	CRCLR
ZEELAND	MAN	TOTAAL					
		N	134	140	139	149	142
		MEAN	35.90	57.87	2.81	11.02	6.46
		STDEV	31.73	41.12	1.88	27.28	2.07
		MIN	10.00	9.00	.10	.20	1.90
		MAX	184.00	402.00	9.60	218.80	17.56
	MEDIAN	25.7	50.8	1.9	4.6	5.8	
ZEELAND	VROUW	TOTAAL					
		N	117	133	132	145	138
		MEAN	28.35	38.21	1.77	8.47	5.20
		STDEV	28.47	22.03	1.17	21.80	1.95
		MIN	10.00	6.00	.10	.30	1.12
		MAX	186.00	138.00	8.00	244.50	15.96
	MEDIAN	17.0	35.7	1.2	3.9	4.5	
ZEELAND	TOTAAL	N	251	273	271	294	280
		MEAN	32.38	48.30	2.30	9.76	5.84
		STDEV	30.43	34.59	1.65	24.72	2.10
		MIN	10.00	6.00	.10	.20	1.12
		MAX	186.00	402.00	9.60	244.50	17.56
		MEDIAN	22.2	42.0	1.5	4.3	5.3
LUYKSGESTEL	MAN	TOTAAL					
		N	129	127	125	139	136
		MEAN	39.58	62.11	3.58	9.48	6.97
		STDEV	37.38	40.03	3.70	12.52	3.09
		MIN	10.00	12.00	.30	.40	1.04
		MAX	242.00	354.00	35.60	95.40	25.44
	MEDIAN	30.6	54.0	2.4	5.6	6.0	
LUYKSGESTEL	VROUW	TOTAAL					
		N	126	134	133	158	158
		MEAN	31.88	45.95	1.98	16.97	5.49
		STDEV	47.91	25.92	1.60	62.20	2.02
		MIN	10.00	12.00	.30	.70	1.26
		MAX	351.00	168.00	14.20	708.10	17.87
	MEDIAN	14.0	39.1	1.2	5.0	4.8	
LUYKSGESTEL	TOTAAL	N	255	261	258	297	294
		MEAN	35.78	53.81	2.75	13.47	6.18
		STDEV	42.99	34.43	2.92	46.25	2.67
		MIN	10.00	12.00	.30	.40	1.04
		MAX	351.00	354.00	35.60	708.10	25.44
		MEDIAN	21.7	45.0	1.7	5.3	5.2
TOTAAL		N	506	534	529	591	574
		MEAN	34.09	50.99	2.52	11.62	6.01
		STDEV	37.30	34.59	2.37	37.15	2.41
		MIN	10.00	6.00	.10	.20	1.04
		MAX	351.00	402.00	35.60	708.10	25.44
		MEDIAN	22.0	44.5	1.6	4.9	5.3

TABEL 7.1.C  
OVERZICHT PER PLAATS EN GESLACHT

PLAATS	SEKSE		CAU	FOSFU	NAU	DIASM	SYSM
ZEELAND	MAN	TOTAAL					
		N	145	145	145	139	139
		MEAN	.16	1.59	5.62	87.07	128.44
		STDEV	.10	.61	3.01	16.44	16.91
		MIN	.01	.34	.72	53.15	92.55
		MAX	.57	4.29	18.44	162.50	186.90
		MEDIAN	.14	1.0	4.6	84.9	126.0
ZEELAND	VROUW	TOTAAL					
		N	141	141	141	153	152
		MEAN	.15	1.12	4.37	84.34	123.52
		STDEV	.09	.43	2.55	16.14	18.20
		MIN	.01	.17	.56	48.75	91.30
		MAX	.54	3.16	18.16	163.15	185.65
		MEDIAN	.14	.6	3.3	81.4	120.7
ZEELAND	TOTAAL	N	286	286	286	292	291
		MEAN	.15	1.36	5.00	85.64	125.87
		STDEV	.09	.58	2.85	16.32	17.74
		MIN	.01	.17	.56	48.75	91.30
		MAX	.57	4.29	18.44	163.15	186.90
		MEDIAN	.14	.8	3.9	82.7	122.2
		LUYKSGESTEL	MAN	TOTAAL			
N	137			137	137	138	139
MEAN	.20			1.71	6.74	85.94	128.94
STDEV	.13			.70	4.05	14.49	15.30
MIN	.02			.29	.50	56.90	101.30
MAX	.84			6.24	32.03	133.75	173.15
MEDIAN	.17			1.1	5.5	84.8	125.4
LUYKSGESTEL	VROUW	TOTAAL					
		N	159	159	159	160	161
		MEAN	.15	1.18	4.57	83.92	127.83
		STDEV	.10	.38	2.52	16.15	23.22
		MIN	.01	.33	.42	43.75	88.15
		MAX	.70	2.54	13.29	146.25	193.15
		MEDIAN	.13	.8	3.6	82.8	125.3
LUYKSGESTEL	TOTAAL	N	296	296	296	298	300
		MEAN	.17	1.43	5.57	84.86	128.35
		STDEV	.12	.61	3.48	15.41	19.92
		MIN	.01	.29	.42	43.75	88.15
		MAX	.84	6.24	32.03	146.25	193.15
		MEDIAN	.15	.9	4.3	84.1	125.4
		TOTAAL		N	582	582	582
MEAN	.16			1.39	5.29	85.24	127.13
STDEV	.11			.60	3.20	15.85	18.90
MIN	.01			.17	.42	43.75	88.15
MAX	.84			6.24	32.03	163.15	193.15
MEDIAN	.14			.9	4.1	83.3	123.9

LEGENDA

£	: niet statistisch significant ( $p > 0.05$ )
-0.1-5	: een notering voor -0.000001
*-DIAB+GLUCU	: zonder diegenen met glucosurie en bekende diabetes mellitus
*-GENEESM	: zonder diegenen die geneesmiddelen met effect op nierfunctie gebruiken (diuretica en/of antihypertensiva)
*PH>6.0	: zonder de resultaten voor urinemonsters met een pH onder 6.0
*TUINDERS	: vergelijking geldt voor diegenen die lokale groente gebruiken
AAP	: alanine-amino-peptidase in U/l
ALBUMINE	: in mg/l
ANTIMOON NAGELS	: in ppm
ARSEEN NAGELS	: in ppm
B	: regressie coefficient
B2MG	: $\beta$ -2-microglobuline in $\mu$ g/l
CADMIUM NAGELS	: in ppm
CADMIUM URINE	: in nmol/l
CALCIUMUITSCH.	: in mmol/uur gemeten gedurende de nacht
CivanB	: 95% betrouwbaarheids-interval van B, 2 getallen onder elkaar zijn de grenzen
CONSTANTE	: intercept
CREAT. CLEARANCE	: creatinine clearance in l plasma/uur gemeten gedurende nacht
CREATINE	: van de spoturine in mmol/l
DIASM	: in mm Hg, gemiddelde van de 2e en 3e meting, onderdruk
FOSFAATUITSCH.	: in mmol/uur gemeten gedurende de nacht
GLUC	: glucose in spotmonsterurine in mmol/l
HB	: hemoglobine in mmol/l
HT	: hematocriet in l/l
KWIK NAGELS	: in ppm
LEEFTIJD	: leeftijd op 1 januari 1984 in jaren
MCH	: GEM. cel hemoglobine ( $HB*(10**3)/E$ )
MCHC	: GEM. cel hemoglobine concentr. ( $HB/HT$ )
MCV	: GEM. cel volume ( $HT*(10**3)/E$ )
MSE	: GEM. standaard afwijking rond de lijn
N	: aantal metingen dat aan de vergelijking heeft bijgedragen
NAAMOV	: naam van de andere variabele
NAG	: N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase in nmol/l/h
NATRIUMUITSCH.	: in mmol/uur gemeten gedurende de nacht
OVERIG	: andere variabele
PARAMETER	: identiek aan variabele, meestal de afhankelijke
PH	: pH van de urine-spotmonsters
PLAATS	: codering woonplaats, Zeeland 0; Luyksgestel 1
PLEEFTIJD	: extra leeftijdseffect voor Luyksgestel door LEEFTIJD vermenigvuldigd met de codering PLAATS
PLK	: score 1 geen stolsels, score 0 wel (kleine) stolsels
POLSFR	: polsfrequentie per minuut
QI	: Quetelet index ( $kg/m**2$ )
R2	: regressie correlatie coefficient in kwadraat
RBP	: retinolbindendeiwit in urine in $\mu$ g/l
ROKEN	: nooit-rokers een score 0, ex-rokers 1, nu-rokers 2
SEKSE	: mannen een score van 1, vrouwen een score van 2
SELEEN NAGELS	: in ppm
SYM	: in mm Hg, gemiddelde van de 2e en 3e meting, bovendruk
TABAK	: totale hoeveelheid tabak welke ooit is gerookt in eenheden van 20 sigaretten per dag gedurende een jaar
TOTAAL EIWIT	: in mg/l urine
VERH.EIW. HG/LG ELFRS	: verhouding tussen de gehalten hoog en laag moleculaire eiwitten gemeten m.b.v. elektroforese
VERH.EIW. HG/LG HPLC	: idem maar m.b.v. HPLC (hogedruk chromatografie)
VOEG	: score in positieve antwoorden op Vragenlijst
ZINK NAGELS	: in ppm
ZINK PLASMA	: in mmol/l plasma
ZPP BLOED	: zink-protoporfyrine in mmol/l bloed

TABEL 7.2

## OVERZICHT VAN ENKELE REGRESSIE-VERGELIJKINGEN VAN DE METALEN EN ELEMENTEN

PARAMETER		CADMIUM URINE	ZINK PLASMA	ZPP BLOED	CADMIUM NAGELS	ZINK NAGELS	SELEEN NAGELS
CONS- TANTE	B	-3.13	0.009	0.27	1.79	62.85	0.69
	CIvanB	-1.10	0.010	0.38	2.69	85.09	0.82
		-5.16	0.008	0.16	0.89	40.61	0.56
PLAATS	B	-2.74	-0.1-5£	0.0008£	-0.41	3.07£	-0.02£
	CIvanB	-0.41	0.3-3	0.020	-0.08	11.36	0.01
		-5.07	-0.2-3	-0.018	-0.74	-5.22	-0.05
LEEF- TIJD	B	0.04	0.6-5£	0.001	-0.003£	0.20££	0.001£
	CIvanB	0.05	0.16-4	0.0011	0.01	0.55	0.0029
		0.03	-0.04-4	0.0009	-0.016	-0.15	-0.0009
SEKSE	B	0.26£	-0.3-3£	0.05	0.23£	14.16	0.03£
	CIvanB	0.84	0.5-4	0.06	0.56	22.47	0.07
		-0.32	-0.6-3	0.04	-0.10	5.85	-0.004
CREATI- NINE	B	0.42					
	CIvanB	0.47					
		0.37					
PLEEF- TIJD	B	0.08					
	CIvanB	0.11					
		0.05					
ROKEN	B						-0.05
	CIvanB						-0.04
TABAK	B	0.04					
	CIvanB	0.05					
		0.03					
PH	B						
	CIvanB						
QI	B			0.006			
	CIvanB			0.009			
					0.002		
CD	B						
	CIvanB						
OVERIG	B		-0.001				
	CIvanB		-0.0007				
				-0.0013			
NAAMOV			PLK				
N		500	587	593	579	579	579
R2		0.38	0.02	0.21	0.01	0.02	0.04
MSE		8.9871	0.00001	0.039	4.2049	2594.81	0.0771

TABEL 7.3.a  
OVERZICHT VAN ENKELE REGRESSIE-VERGELIJKINGEN VAN DE VOORNAAMSTE  
EFFECT-PARAMETERS VOOR PROXIMALE TUBULUS-FUNCTIE

PARA- METER		B2MG	RBP *PH>6.0	NAG *TUINDERS *-GENEESM	NAG	AAP	AAP
CONS- TANTE	B	-218.78	-4.41£	-18.42	4.80£	1.38£	1.50£
	CIvanB	- 36.28	31.14	- 3.60	21.55	3.49	3.77
		-401.27	- 39.96	- 33.15	-11.95	-0.73	-0.77
PLAATS	B	6.65£	-40.79	4.88	-0.68£	0.09£	0.03£
	CIvanB	32.12	- 0.26	8.99	4.55	0.42	0.38
		-18.83	-82.32	0.77	-5.91	-0.24	-0.32
LEEF- TIJD	B	2.30	0.49£	0.62	0.38	0.02	0.02
	CIvanB	3.43	1.03	0.79	0.61	0.03	0.03
		1.17	-0.03	0.45	0.15	0.01	0.01
SEKSE	B	-28.34	-1.46£	0.01£	-4.36£	-0.42	-0.48
	CIvanB	- 1.28	9.20	4.65	1.40	-0.05	-0.09
		-55.40	-11.12	-4.63	-10.12	-0.79	-0.87
CREATI- NINE	B	8.25	2.46	3.80	2.69	0.25	0.22
	CIvanB	11.30	3.91	4.29	3.39	0.26	0.25
		5.20	1.05	3.31	1.99	0.24	0.19
PLEEF- TIJD	B		1.05				
	CIvanB		1.91				
			0.79				
ROKEN	B	-19.35		4.38			
	CIvanB	- 3.99		6.96			
		-34.71		1.80			
TABAK	B		-0.41		0.31	0.02	0.019
	CIvanB		-0.02		0.50	0.03	0.032
			-0.80		0.12	0.01	0.006
PH	B	32.51				-0.32	-0.28
	CIvanB	56.20				-0.07	-0.01
		8.82				-0.57	-0.55
QI	B						
	CIvanB						
CD	B				2.20		0.09
	CIvanB				3.06		0.14
					1.34		0.04
OVERIG	B						
	CIvanB						
NAAMOV							
N		388	263	523	470	523	469
R2		0.12	0.12	0.35	0.34	0.35	.35
MSE		15562.72	1552.47	3.675	784.22	3.675	3.816

TABEL 7.3.b

VERVOLG EFFECT-PARAMETERS VOOR PROXIMALE TUBULUS-FUNCTIE

PARAMETER		GLUC *-DIAB+ GLUCU	GLUC	VERH.EIW. HG/LG HPLC	VERH.EIW. HG/LG ELFRS
CONSTANTE	B	-16.45£	- 5.91£	1.10	2.23
	CIvanB	2.48	21.66	1.41	3.54
		-35.48	-33.48	0.79	0.92
PLAATS	B	1.92£	-1.13£	-0.005£	-0.59
	CIvanB	8.93	7.76	0.025	-0.16
		-6.91	-10.02	-0.035	-1.02
LEEF- TIJD	B	0.33	0.19£	-0.0008£	-0.01£
	CIvanB	0.48	0.60	0.0002	0.009
		0.18	-0.22	-0.0018	-0.019
SEKSE	B	1.59£	4.35£	0.06	0.10£
	CIvanB	8.60	13.22	0.09	0.53
		-6.58	-4.52	0.03	-0.33
CREATI- NINE	B		-1.62	0.01	
	CIvanB		0.42	0.015	
			-2.81	0.005	
PLEEF- TIJD	B				
	CIvanB				
ROKEN	B				
	CIvanB				
TABAK	B				
	CIvanB				
PH	B			-0.09	
	CIvanB			-0.06	
				-0.12	
QI	B				
	CIvanB				
CD	B		2.21		
	CIvanB		0.80		
			3.62		
OVERIG	B				
	CIvanB				
NAAMOV					
N		553	498	541	113
R2		0.00	0.03	0.08	0.08
MSE		1772.36	2413.46	0.094	1.401

TABEL 7.4

OVERZICHT VAN ENKELE REGRESSIE-VERGELIJKINGEN VAN DE VOORNAAMSTE EFFECT-PARAMETERS VOOR GLOMERULUS-FUNCTIE

PARA-METER		ALBUMINE	ALBUMINE	CREAT. CLEARANCE *TUINDERS	TOTAAL EIWIT *-GENEESM	TOTAAL EIWIT
CONS-TANTE	B	-35.43	-48.08	7.82	-67.73	-59.46
	Ci van B	-10.05	-19.25	9.42	-12.68	- 5.31
		-60.81	-76.91	6.22	-123.78	-113.61
PLAATS	B	3.02£	1.11£	0.41	-57.24	1.58£
	Ci van B	9.25	-5.88	0.80	- 4.58	14.75
		-4.38	8.10	0.02	-109.90	-11.59
LEEF-TIJD	B	0.34	0.31£	-0.05	0.15£	0.44£
	Ci van B	0.61	0.623	-0.04	0.89	1.02
		0.07	-0.003	-0.06	-0.59	-0.14
SEKSE	B	1.85£	4.49£	-1.37	11.33£	3.40£
	Ci van B	8.08	11.36	-0.98	23.56	16.35
		-4.38	-2.38	-1.76	-1.10	-9.55
CREATININE	B				3.80	
	Ci van B				5.13	
					2.47	
PLEEF-TIJD	B				1.43	
	Ci van B				5.50	
					0.36	
ROKEN	B Ci van B					
TABAK	B Ci van B					
PH	B Ci van B					
QI	B	0.94	1.21	0.10	1.92	2.20
	Ci van B	1.76	2.13	0.13	3.52	3.92
		0.12	0.28	0.07	0.32	0.47
CD	B		1.15			4.87
	Ci van B		6.67			
			0.20			3.07
OVERIG	B Ci van B					
NAAMOV						
N		549	498	427	509	500
R2		0.02	0.03	0.15	0.10	0.08
MSE		1387.88	1511.23	4.64	4570.56	5322.11



TABEL 7.5  
 OVERZICHT VAN ENKELE REGRESSIE-VERGELIJKINGEN VOOR  
 EFFECT-PARAMETERS VAN ANDERE NIERFUNCTIES

PARA- METER		CALCIUM- UITSCH. *-GENEESM	FOSFAAT- UITSCH.
CONS- TANTE	B	0.06£	1.50
	CIvanB	0.13	1.88
		-0.01	1.17
PLAATS	B	0.02	0.07£
	CIvanB	0.04	0.14
		0.003	-0.006
LEEF- TIJD	B	0.0008£	-0.01
	CIvanB	0.0015	-0.009
		0.0001	-0.011
SEKSE	B	-0.03	-0.51
	CIvanB	-0.02	-0.42
		-0.04	-0.58
CREATI- NINE	B CIvanB		
PLEEF- TIJD	B CIvanB		
ROKEN	B CIvanB		
TABAK	B CIvanB		
PH	B CIvanB		
QI	B	0.004	0.04
	CIvanB	0.005	0.05
		0.003	0.03
CD	B CIvanB		
OVERIG	B CIvanB		
NAAMOV			
N		519	575
R2		0.25	0.26
MSE		0.012	8.9812

TABEL 7.6  
OVERZICHT VAN REGRESSIE-VERGELIJKINGEN  
VOOR DE BLOEDDRUK

- 69 -

PARA- METER		DIASM	SYSM *-GENEESM	NATRIUM- UITSCH.
CONS- TANTE	B	36.19	62.47	3.67
	CivanB	48.18	76.79	5.70
		24.20	48.15	1.64
PLAATS	B	-1.79£	-11.32£	0.64
	CivanB	0.62	0.69	1.13
		-3.20	-23.33	0.15
LEEF- TIJD	B	0.32	0.49	0.04
	CivanB	0.41	0.64	0.05
		0.23	0.34	0.02
SEKSE	B	-3.22	-4.21	-2.07
	CivanB	-0.89	-1.48	-1.53
		-5.75	-6.93	-2.61
CREATI- NINE	B CivanB			
PLEEF- TIJD	B		0.26	
	CivanB		0.49	
				0.03
ROKEN	B CivanB			
TABA- K	B			-0.02
	CivanB			-0.01
PH	B CivanB			
QI	B	0.86	0.92	0.09
	CivanB	1.17	1.27	0.14
		0.55	0.57	0.04
CD	B CivanB			
OVERIG	B	0.20	0.27	
	CivanB	0.29	0.38	
		0.11	0.16	
NAAMOV		POLSFR	POLSFR	
N		531	531	575
R2		0.17	0.27	0.13
MSE		207.37	250.51	8.9812

TABEL 7.7  
 EEN REGRESSIE-VERGELIJKING  
 VOOR DE VOEG

- 70 -

PARA- METER		VOEG
CONS- TANTE	B	-0.10£
	CivanB	1.42
		-0.62
PLAATS	B	0.14£
	CivanB	0.66
		-0.38
LEEF- TIJD	B	0.03
	CivanB	0.04
		0.02
SEKSE	B	0.41£
	CivanB	0.66
		-0.38
CREATI- NINE	B CivanB	
LEEF- TIJD +	B CivanB	
ROKEN	B CivanB	
TABAK	B	0.04
	CivanB	0.05
		0.03
PH	B CivanB	
QI	B CivanB	
CD	B CivanB	
OVERIG	B CivanB	
NAAMOV		
N		604
R2		0.04
MSE		11.10

TABEL 7.8

OVERZICHT VAN ENKELE REGRESSIE-VERGELIJKINGEN VOOR ANEAMIE-MATEN

PARA- METER		HB	HT	MCH	MCHC	MCV
CONS- TANTE	B	9.19	0.43	1994.99	21.12	92.60
	CIvanB	9.62	0.44	2051.32	21.41	95.20
		8.76	0.42	1938.66	20.83	90.00
PLAATS	B	0.16	0.01	6.94£	-0.10	0.78£
	CIvanB	0.25	0.013	24.79	-0.05	1.60
		0.07	0.007	-10.91	-0.15	-0.04
LEEF- TIJD	B	-0.6-3£	-0.0001£	-0.37£	-0.009	0.01£
	CIvanB	0.0024	0.0001	0.43	-0.008	0.029
		-0.0036	-0.0003	-1.17	-0.010	-0.009
SEKSE	B	- 0.91	- 0.03	-20.22	- 0.23	0.05£
	CIvanB	- 0.82	- 0.027	- 1.08	- 0.17	0.93
		- 1.00	- 0.033	-39.40	- 0.27	- 0.83
CREATI- NINE	B CIvanB					
PLEEF- TIJD	B CIvanB					
ROKEN	B	0.12	0.005	24.68	- 0.07	1.58
	CIvanB	0.17	0.006	35.75	- 0.04	2.08
		0.07	0.004	13.61	- 0.10	1.08
TABAK	B		0.0002			
	CIvanB		0.0003			
			0.0001			
PH	B CIvanB					
QI	B	0.03	0.001		0.01	
	CIvanB	0.04	0.0015		0.017	
		0.02	0.0005		0.003	
CD	B CIvanB					
OVERIG	B CIvanB					
NAAMOV						
N		595	595	595	595	595
R2		0.42	0.42	0.06	0.12	0.07
MSE		0.373	0.0007	12283.38	0.1874	26.39

TABEL 7.9

LEGENDA BIJ:

OVERZICHT VAN ENIGE ANTWOORDEN OP DE VRAGENLIJST

N	: aantal individuen
$\chi^2$	: Chi-kwadraat toets zonder correctie
P	: significantie niveau
NOOIT	: nooit gerookt hebben
VROEGER	: vroeger gerookt hebben
NU	: nu nog roken
TOTAAL	: totaal aantal individuen in de kolom
DIEETEN	: als zodanig benoemde voedingsgewoonten
VEGETA	: vegetariërs
ZOUT-	: zoutarm of zoutloos dieet
SUIKER-	: suikervrij dieet
CALORI-	: calorie-arm dieet
EIWIT-	: eiwit-arm dieet
MEDISH OV	: andere dieeten op voorschrift arts
(VET+ZOUT)-	: vet- en zoutarm dieet
(ZOUT+SUIKER)-	: zout- en suikervrij dieet
MV	: geen antwoord
AAND TRACT.RESP	: aandoeningen van de luchtwegen en longen
AAND TRACT CIRC	: aandoeningen van hart- en vaatstelsel zonder hypertensie
HYPERTENSIE	: verhoogde bloeddruk (ooit)
TRACT.ENDO	: aandoeningen van de stofwisseling
GEEN AFW	: geen afwijkingen
DIAB.MEL.	: suikerziekte
THYROID	: een aandoening van de schildklier
ONBEK	: wel een aandoening in die groep maar onbekend wat precies
OVERIG	: andere aandoeningen in die groep
ZWNGD.M.	: zwangerschaps suikerziekte
D.M+THYROID	: suikerziekte met aandoening schildklier
TRACT.URO.	: aandoeningen van nieren en urinewegen
STENEN	: nierstenen
INFECTIES	: infecties van urinewegen en blaas
TUMOREN(M+B)	: tumoren van urinewegen, blaas en nier (maligne + benigne)
GENEESM.	: gebruik geneesmiddelen (voorschrift arts)
ANTIHYPERTENSIVA	: i.v.m. verhoogde bloeddruk
DIURETICA	: ontwateringsmiddelen
PIJNSTILLERS	: pijnstillers op voorschrift arts

TABEL 7.9  
OVERZICHT VAN ENIGE ANTWOORDEN OP DE VRAGENLIJST

KENMERK	ZEELAND	LUYKSGESTEL	ALLEN	
<b>ROKEN</b>				
NOOIT N	124	100	224	
VROEGER N	56	79	135	
NU N	126	127	253	
TOTAAL N	306	306	612	$\chi^{**2}=6.49 \quad 0.01 < p < 0.05$
<b>DIEETEN</b>				
GEEN	275	264	539	
VEGETA	4	1	5	
ZOUT-	9	18	27	
SUIKER-	6	6	12	
CALORI-	5	5	10	
EIWIT-	0	0	0	
MEDISH OV	5	6	11	
(VET+ZOUT)-	2	2	4	
(ZOUT+SUIKER)-	0	3	3	
MV	0	1	1	
TOTAAL	306	306	612	$\chi^{**2}=7.48 \quad p > 0.10$
<b>AAND TRACT. RESP</b>				
GEEN	268	258	526	
WEL	38	48	86	
TOTAAL	306	306	612	$\chi^{**2}=1.34 \quad p > 0.10$
<b>AAND TRACT CIRC</b>				
GEEN	278	260	538	
WEL	28	46	74	
TOTAAL	306	306	612	$\chi^{**2}=4.97 \quad 0.01 < p < 0.05$
<b>HYPERTENSIE</b>				
NOOIT	254	246	500	
OOIT	52	60	112	
TOTAAL	306	306	612	$\chi^{**2}=0.69 \quad p > 0.10$
<b>TRACT. ENDO</b>				
GEEN AFW	283	281	564	
DIAB. MEL.	12	10	22	
THYROID	7	12	19	
ONBEK	1	0	1	
OVERIG	0	1	1	
ZWNGD.M.	3	1	4	
D.M+THYROID	0	1	1	
TOTAAL	306	306	612	$\chi^{**2}=5.48 \quad p > 0.10$
<b>TRACT. URO.</b>				
GEEN AFW	278	259	537	
STENEN	11	26	37	
INFECTIES	7	6	13	
TUMOREN(M+B)	2	2	4	
ONBEKEND	5	11	16	
OVERIG	3	2	5	
TOTAAL	306	306	612	$\chi^{**2}=9.24 \quad p = 0.10$
<b>GENEESM.</b>				
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>				
GEEN	291	288	579	
JA	15	18	33	
TOTAAL	306	306	612	$\chi^{**2}=0.28 \quad p > 0.10$
<b>DIURETICA</b>				
GEEN	290	280	570	
JA	16	26	42	
TOTAAL	306	306	612	$\chi^{**2}=2.54 \quad p > 0.10$
<b>PIJNSTILLERS</b>				
GEEN	300	291	591	
JA	6	15	21	
TOTAAL	306	306	612	$\chi^{**2}=3.97 \quad 0.05 < p < 0.10$

TABEL 8.1

VERGELIJKING GEMIDDELDE CADMIUMGEHALTES IN URINEMONSTERS UIT DIVERSE ONDERZOEKEN (VOOR CREATININE GECORRIGEERD)

			µg/g	KENMERKEN
<u>KEMPEN</u>				
MANNEN	GEM		0.60	Aselecte steekproef, 30 tm 69 jaar, minimaal 15 jaar verblijf, dit onderzoek en rapport
	SD		0.40	
	N		134	
VROUWEN	GEM		0.65	
	SD		0.51	
	N		142	
<u>REFERENTIE</u>				
MANNEN	GEM		0.44	
	SD		0.34	
	N		141	
VROUWEN	GEM		0.47	
	SD		0.55	
	N		125	
<u>STADSKANAAL, NIETROKERS ROKERS</u>				
MANNEN	GEM		0.37	Medisch bevolkingsonderzoek, 5 tm 94 jaar, zie RIVM rapport 348203001/2 (zie 47,48)
	SD		0.24	
	N		38	
VROUWEN	GEM		0.71	
	SD		0.51	
	N		84	
<u>VRIJWILLIGERS</u>				
MANNEN	GEM		0.37	Afkomstig uit onderzoeksinstituut, school en bejaardenhuis
	SD		0.20	
	N		81	
VROUWEN	GEM		0.66	
	SD		0.62	
	N		92	
<u>OVERPELT, NEERPELT (NOORD LIMBURG, BELGIE)</u>				
MANNEN	GEM		0.61	Steekproef huishoudend verhoogd blootgesteld (drinkwater, groentetuin), > 20 jaar oud, min 5 jaar verblijf, pilotstudie, Vyncke ('85) (zie 49)
	SD		0.48	
	N		10	
VROUWEN	GEM		1.17	
	SD		0.98	
	N		25	
<u>STOLBERG, BDR DUISBURG</u>				
VROUWEN	GEOM		1.15	65 of 66 jaar, langdurig verblijf > 20 jaar, steekproef, Ewers ('85) (zie 50)
	SD		1.7	
	N		99	
<u>DUSSELDORF, BDR: REFERENTIE</u>				
VROUWEN	GEOM		0.63	
	SD		1.7	
	N		86	
<u>JAPAN, JINZU RIVER BASIN</u>				
MANNEN	GEM		25.6	alle (?) inwoners van 2 dorpen, > 40 jaar, in deze tabel alleen > 50 jaar oud, Nogawa ('80) (zie 51)
	SE(!)		2.57	
	N		34	
VROUWEN	GEM		36.7	
	SD		3.42	
	N		38	
<u>JAPAN, REFERENTIE</u>				
MANNEN	GEM		4.8	Ishikawa prefecture, steekproef, > 50 jaar oud.
	SE(!)		0.50	
	N		22	
VROUWEN	GEM		10.0	
	SE(!)		1.93	
	N		20	
<u>LEGENDA:</u>				
	GEM			: gemiddelde
	GEOM			: geometrisch gemiddelde
	SD			: standaard deviatie
	SE			: standaard fout gemiddelde
	N			: aantal individuen

## 12. FIGUREN

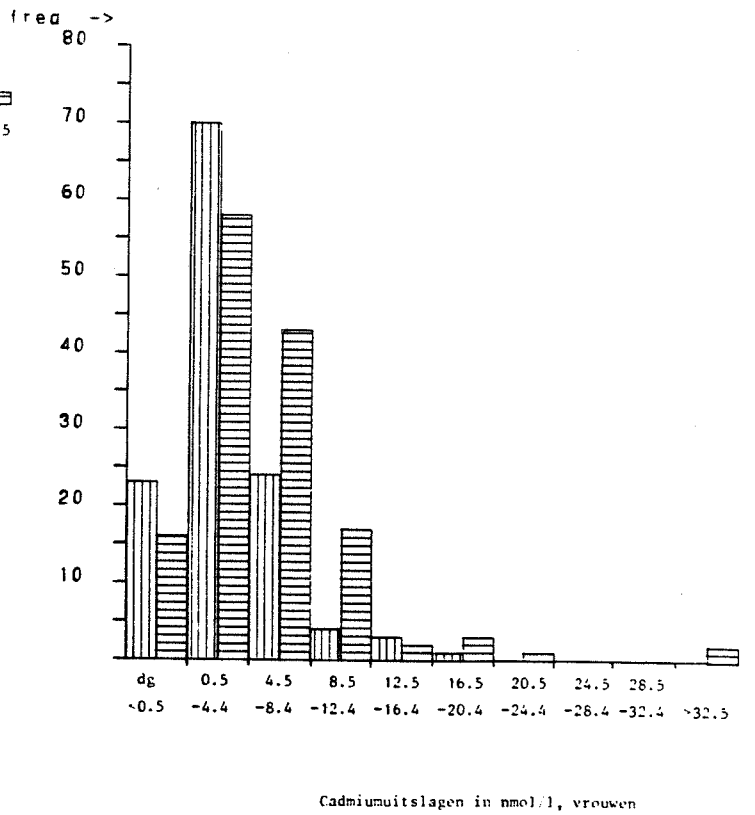
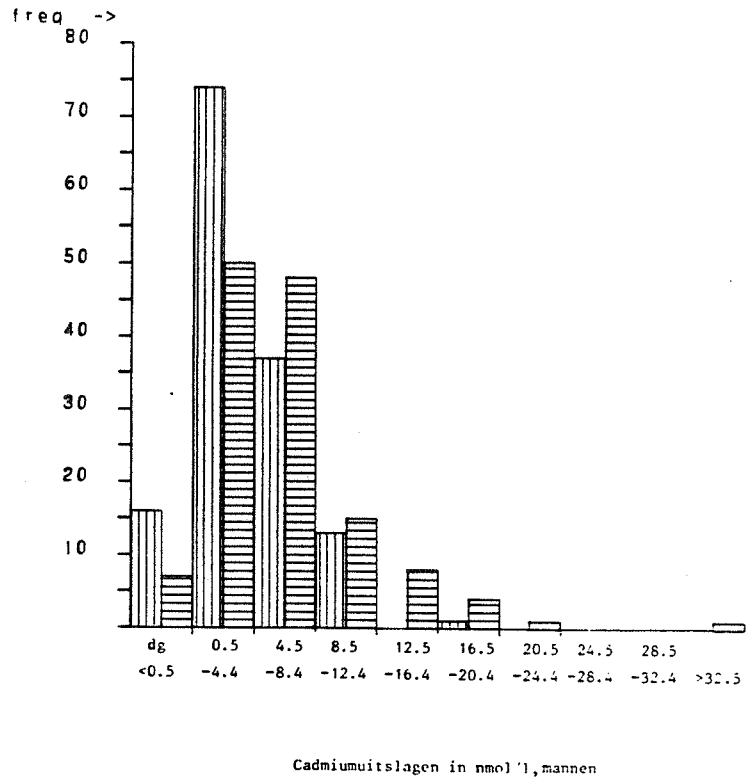
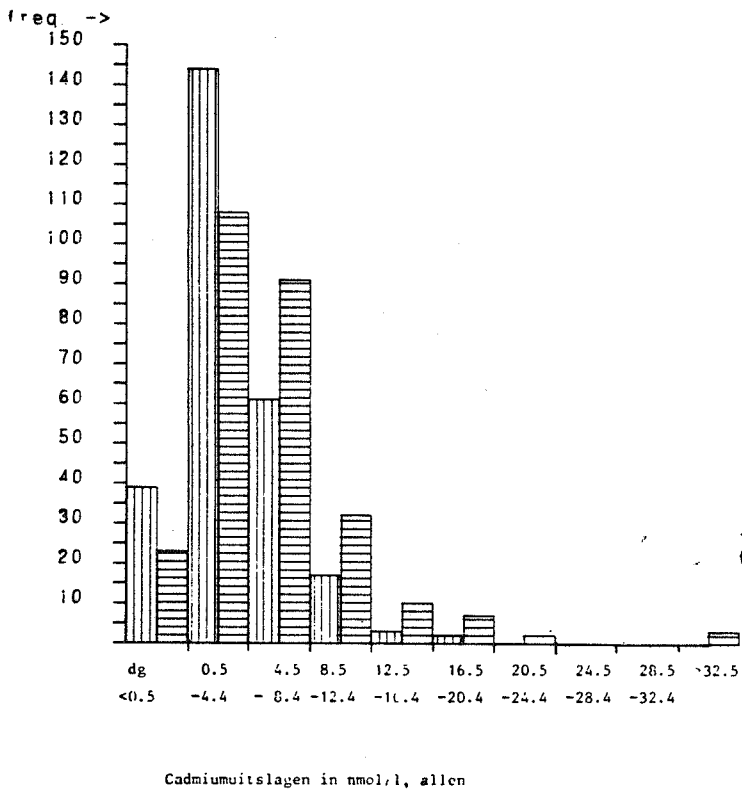
### 12.1. Legenda bij figuren 7.1 tot en met 7.9

dg : detectiegrens  
CREAR : creatinineconcentratie van spoturinemonster in mmol/l  
GESL : geslacht waarbij man=1, vrouw=2  
LA : Luyksgestel, nooitrokers  
LFTD : leeftijd in jaren  
LM : Luyksgestel, mannen  
LMA : Luyksgestel, mannen, nooitrokers  
LMR : Luyksgestel, mannen, ex- en nurokers  
LNR : Luyksgestel, nurokers  
LOR : Luyksgestel, exrokers  
LV : Luyksgestel, vrouwen  
LVA : Luyksgestel, vrouwen, nooitrokers  
LVR : Luyksgestel, vrouwen, ex- en nurokers  
PLFTD : plaats en leeftijd vermenigvuldigd  
PLS : polsfrequentie per minuut  
PLTS : code voor plaats waarbij Zeeland=1, Luyksgestel=2  
QI : Quetelet index in  $\text{kg/m}^2$   
ROKEN : nooitrokers=0, exrokers=1, nurokers=2  
TABAK : tabaksgebruik in pakjesjaren  
ZA : Zeeland, nooitrokers  
ZM : Zeeland, mannen  
ZMA : Zeeland, mannen, nooitrokers  
ZMR : Zeeland, mannen, ex- en nurokers  
ZNR : Zeeland, nurokers  
ZOR : Zeeland, exrokers  
ZV : Zeeland, vrouwen  
ZVA : Zeeland, vrouwen, nooitrokers  
ZVR : Zeeland, vrouwen, ex- en nurokers

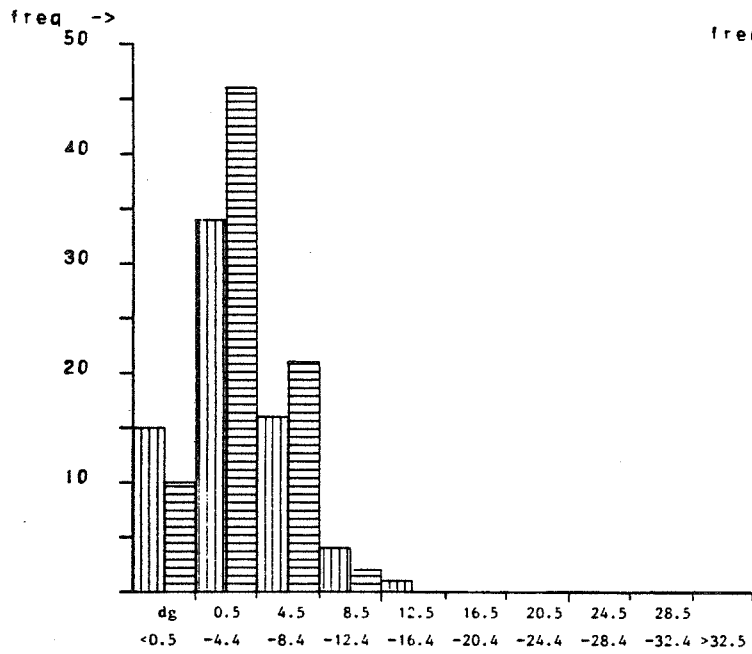


Figuur 7.1.a

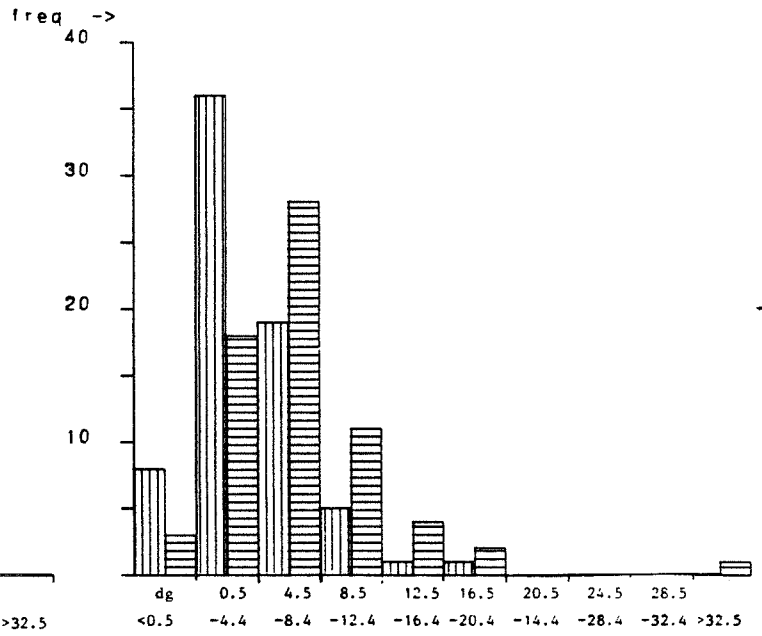
Zeeland  
Luyksgesied



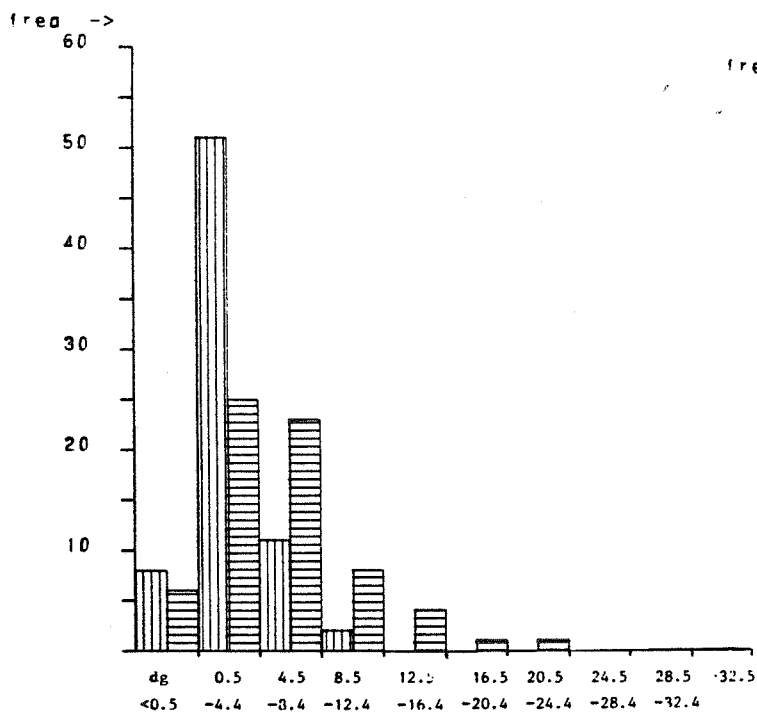
Figuur 7.1.b



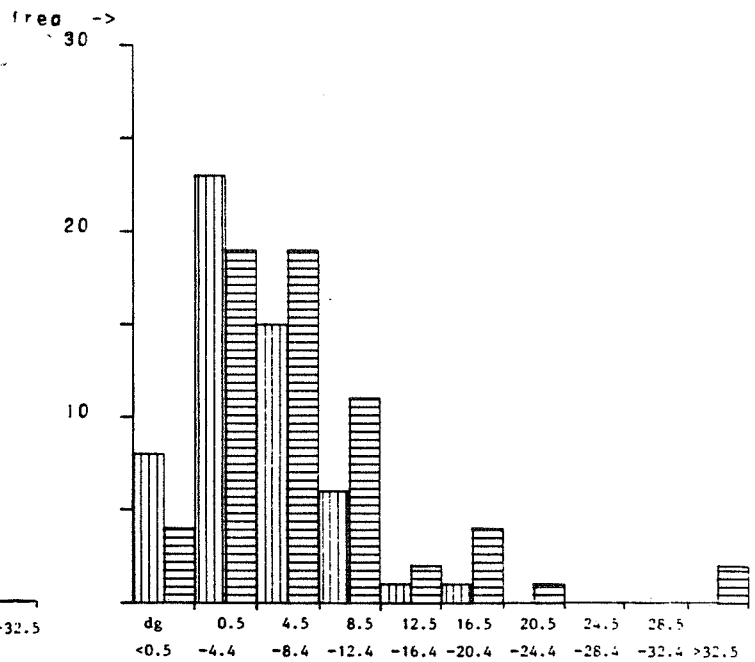
Cadmiumuitslagen in nmol/l, 30-39 jaar



Cadmiumuitslagen in nmol/l, 50-59 jaar



Cadmiumuitslagen in nmol/l, 40-49 jaar

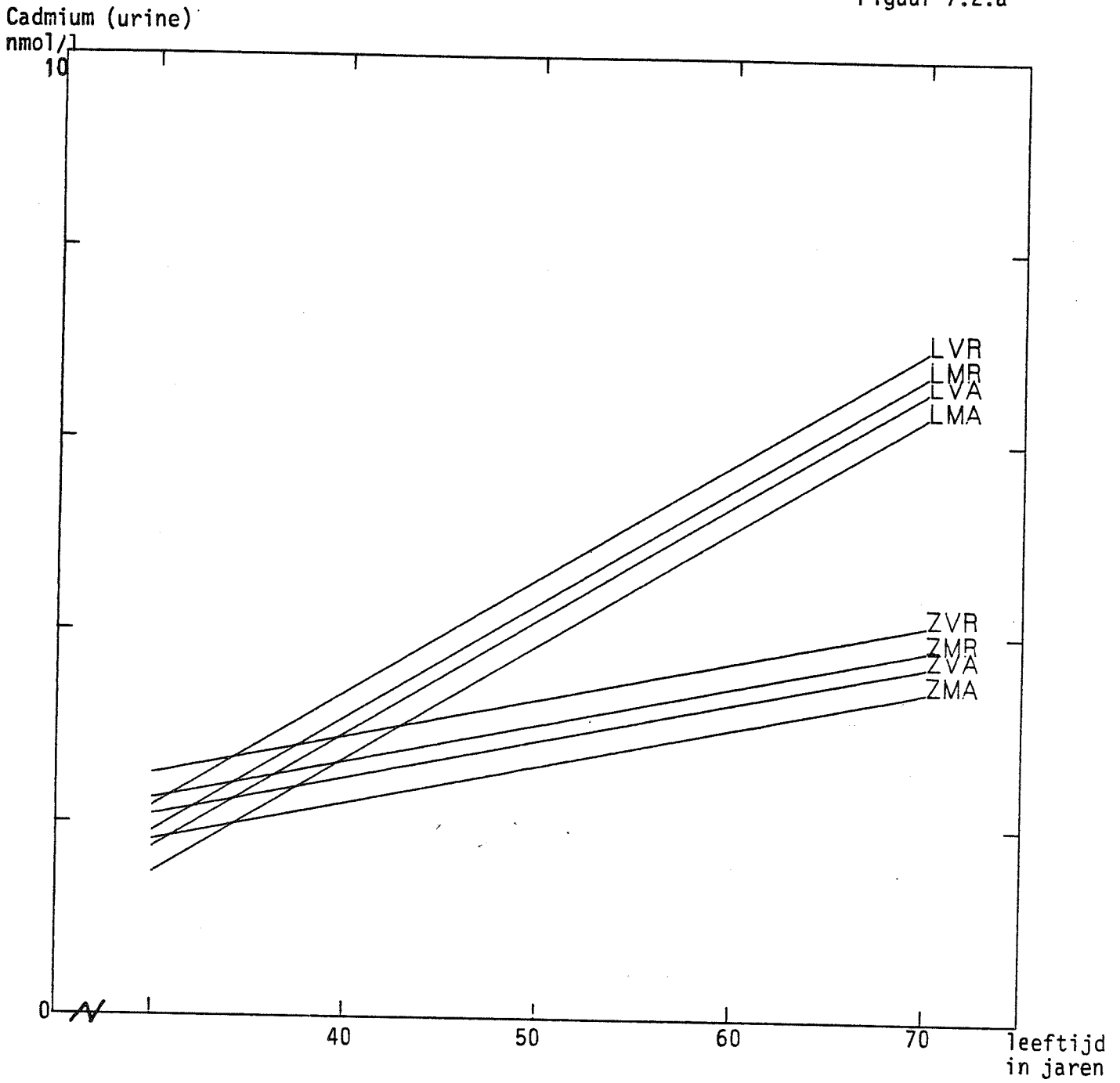


Cadmiumuitslagen in nmol/l, 60-69 jaar

▨ Zeeland

▨ Luyksgestel

Figuur 7.2.a



Titel:

Regressielijnen voor cadmium uitgezet tegen leeftijd

Lijnen volgens:

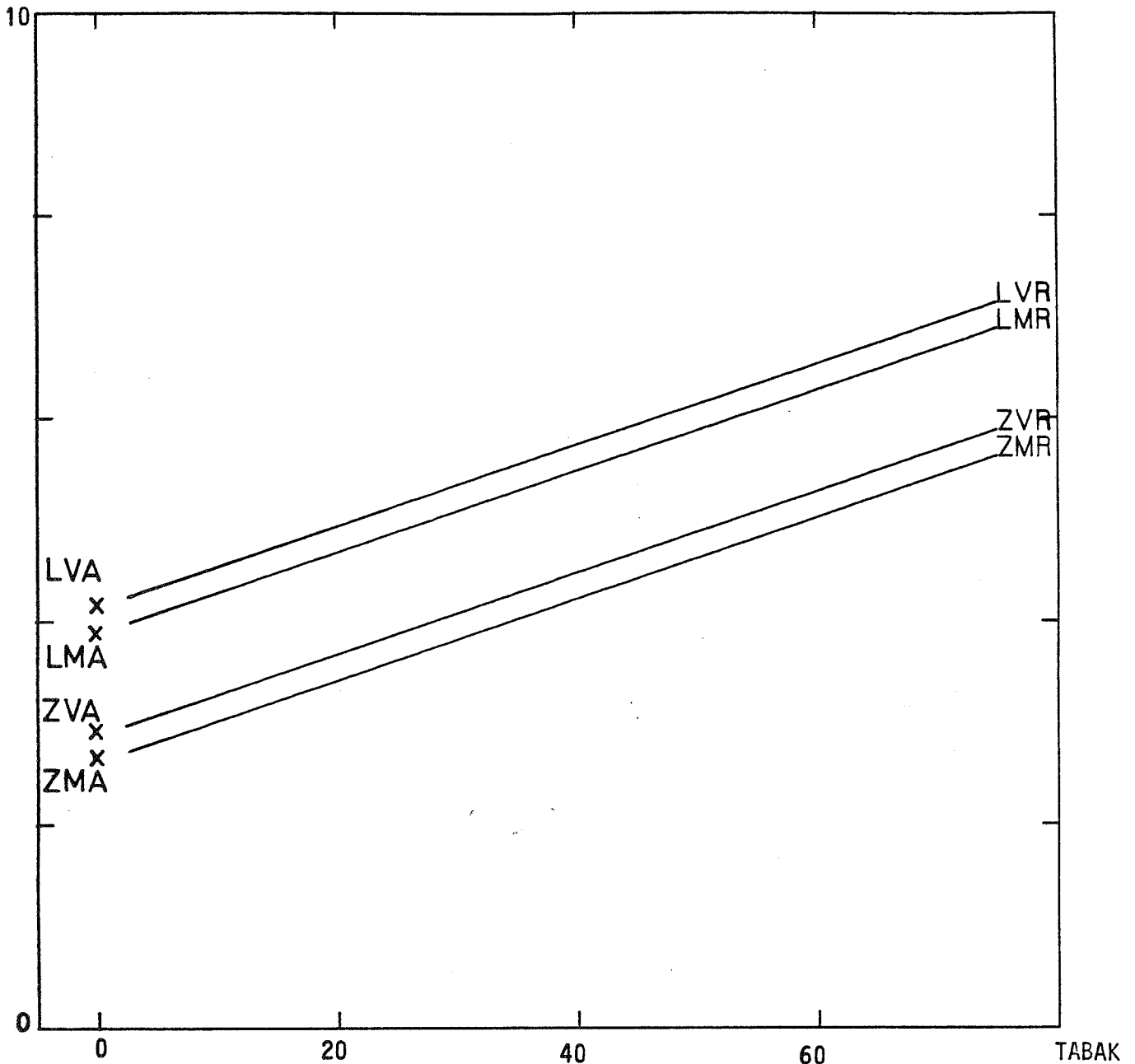
$$-3.13 -2.74 \times \text{PLTS} +0.04 \times \text{LFTD} +0.26 \times \text{GESL} +0.42 \times \text{CREAR} +0.08 \times \text{PLFTD} +0.04 \times \text{TABAK}$$

waarbij: CREAR= 8.31

TABAK=10.79

Cadmium (urine)  
nmol/l

Figuur 7.2.b



Titel:

Regressielijnen voor cadmium uitgezet tegen tabaksgebruik in pakjesjaren.

Lijnen volgens:

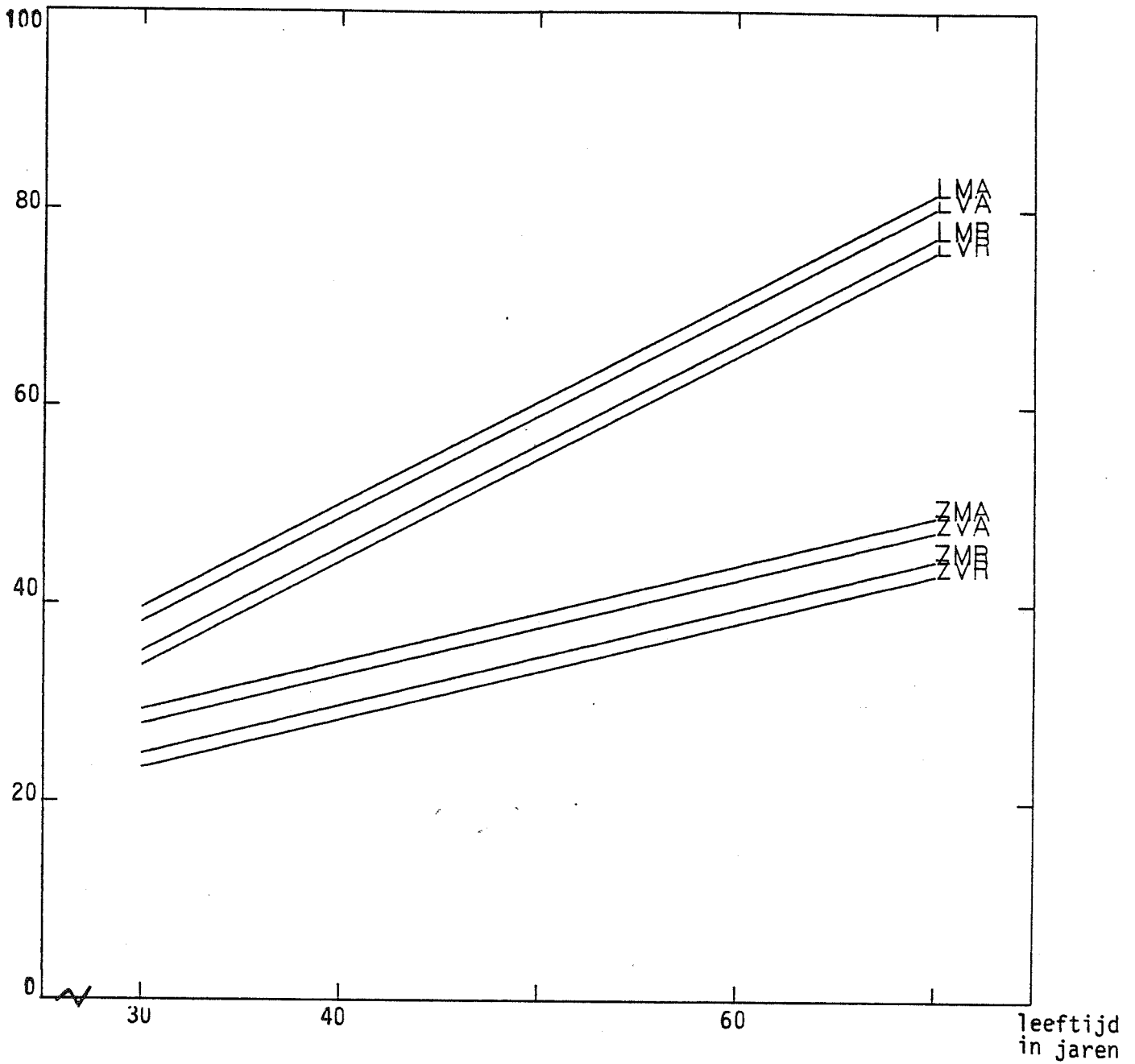
$-3.13 -2.74 \times \text{PLTS} +0.04 \times \text{LFTD} +0.26 \times \text{GESL} +0.42 \times \text{CREAR} +0.08 \times \text{PLFTD} +0.04 \times \text{TABAK}$

waarbij: LFTD = 50

CREAR= 8.31

RBP in  
µg/l

Figuur 7.3



Titel:

Regressielijnen voor retinol bindend eiwit uitgezet tegen leeftijd

Lijnen volgens:

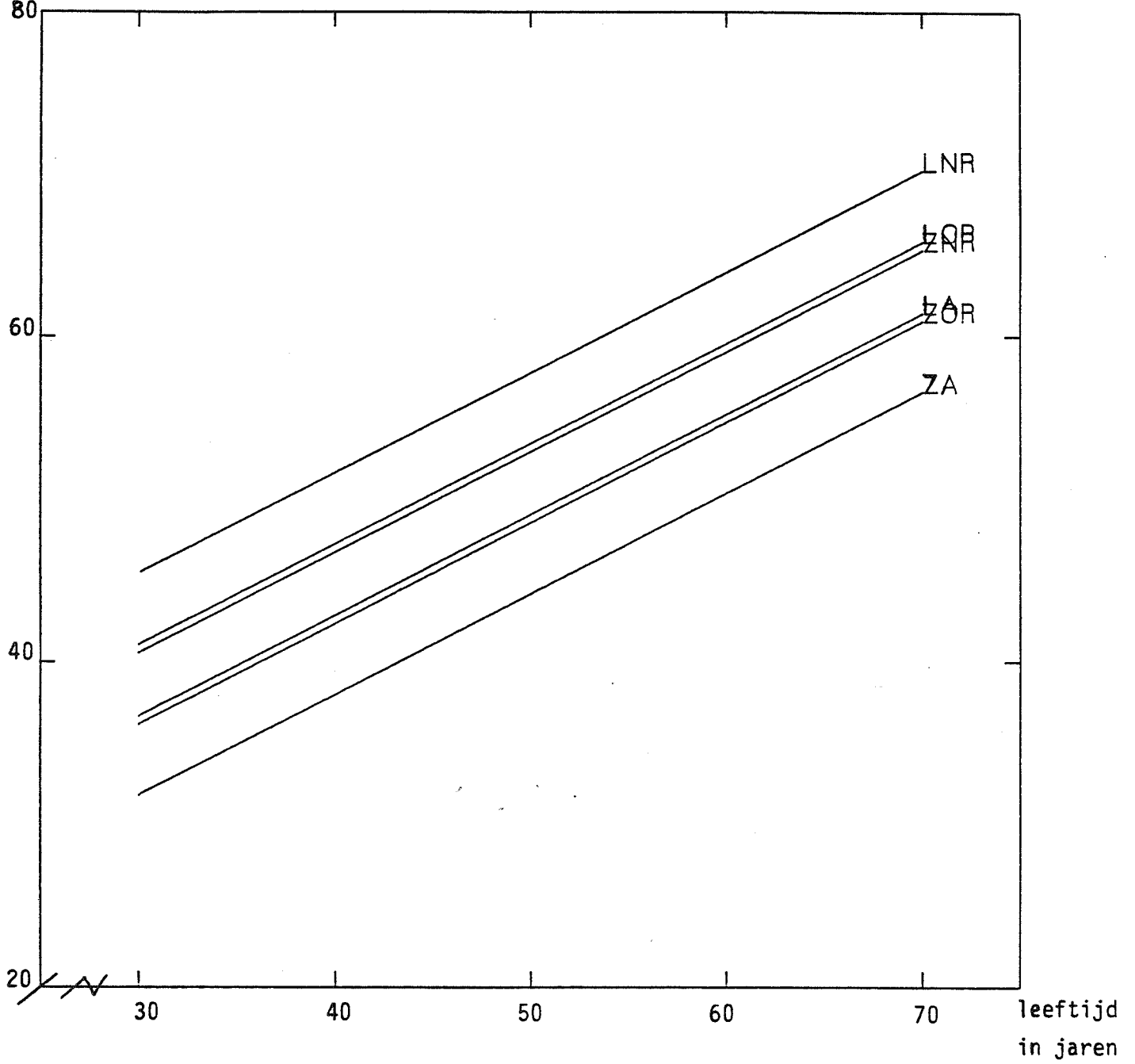
$-4.41 -40.79 \times \text{PLTS} -1.46 \times \text{GESL} +2.46 \times \text{CREAR} +0.49 \times \text{LFTD} +1.05 \times \text{PLFTD} -0.41 \times \text{TABAK}$

waarbij: CREAR = 8.31

TABAK = 10.79

Figuur 7.4

NAG  
nmol/l/h



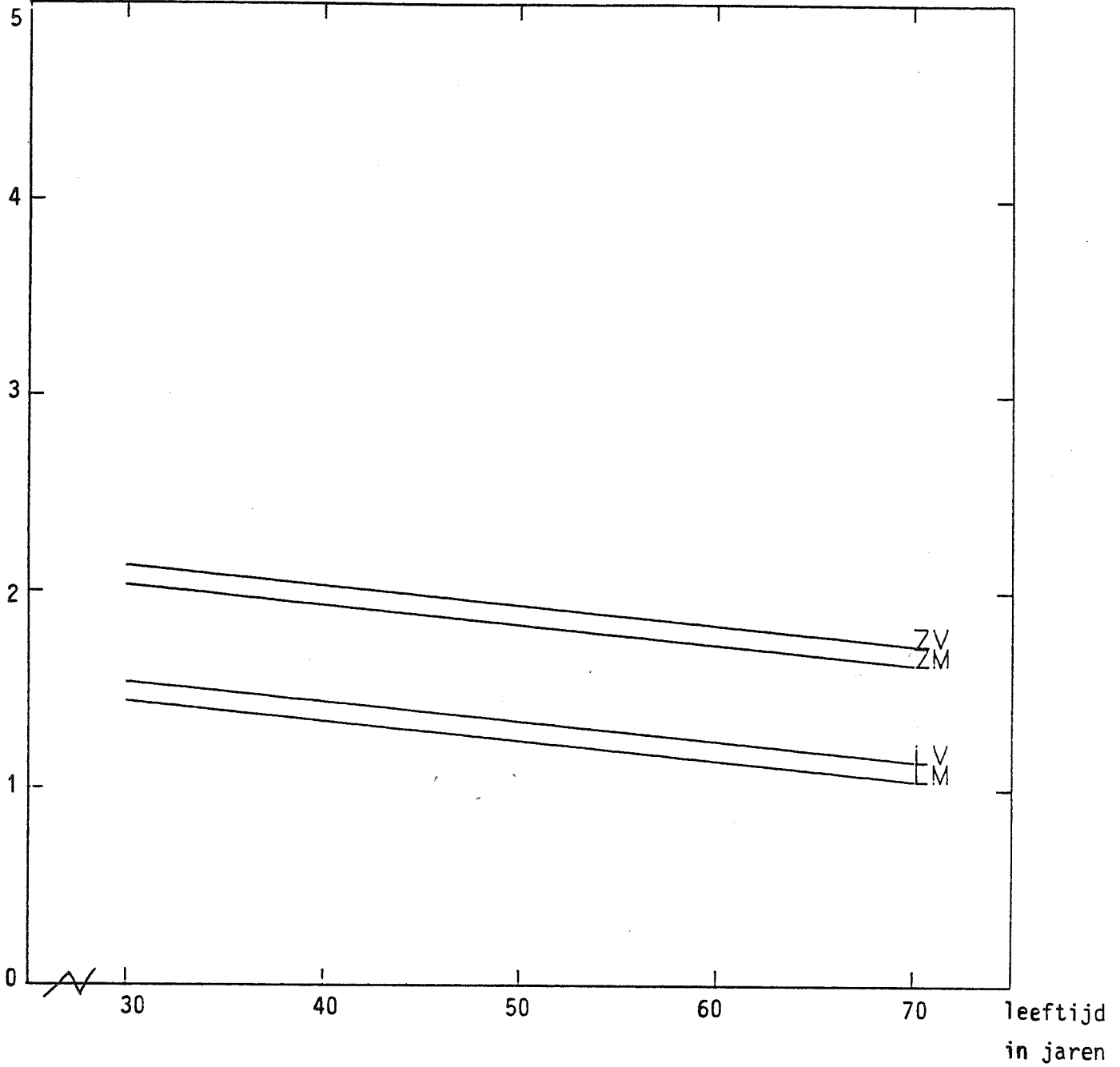
Titel:  
Regressielijnen voor NAG uitgezet tegen leeftijd, mannen

Lijnen volgens:  
 $-18.42 + 4.88 \times \text{PLTS} + 0.62 \times \text{LFTD} + 0.01 \times \text{GESL} + 3.80 \times \text{CREAR} + 4.38 \times \text{ROKEN}$

waarbij: CREAR = 8.31

Verhouding hoog/  
laag moleculaire  
eiwitten

Figuur 7.5



Titel:

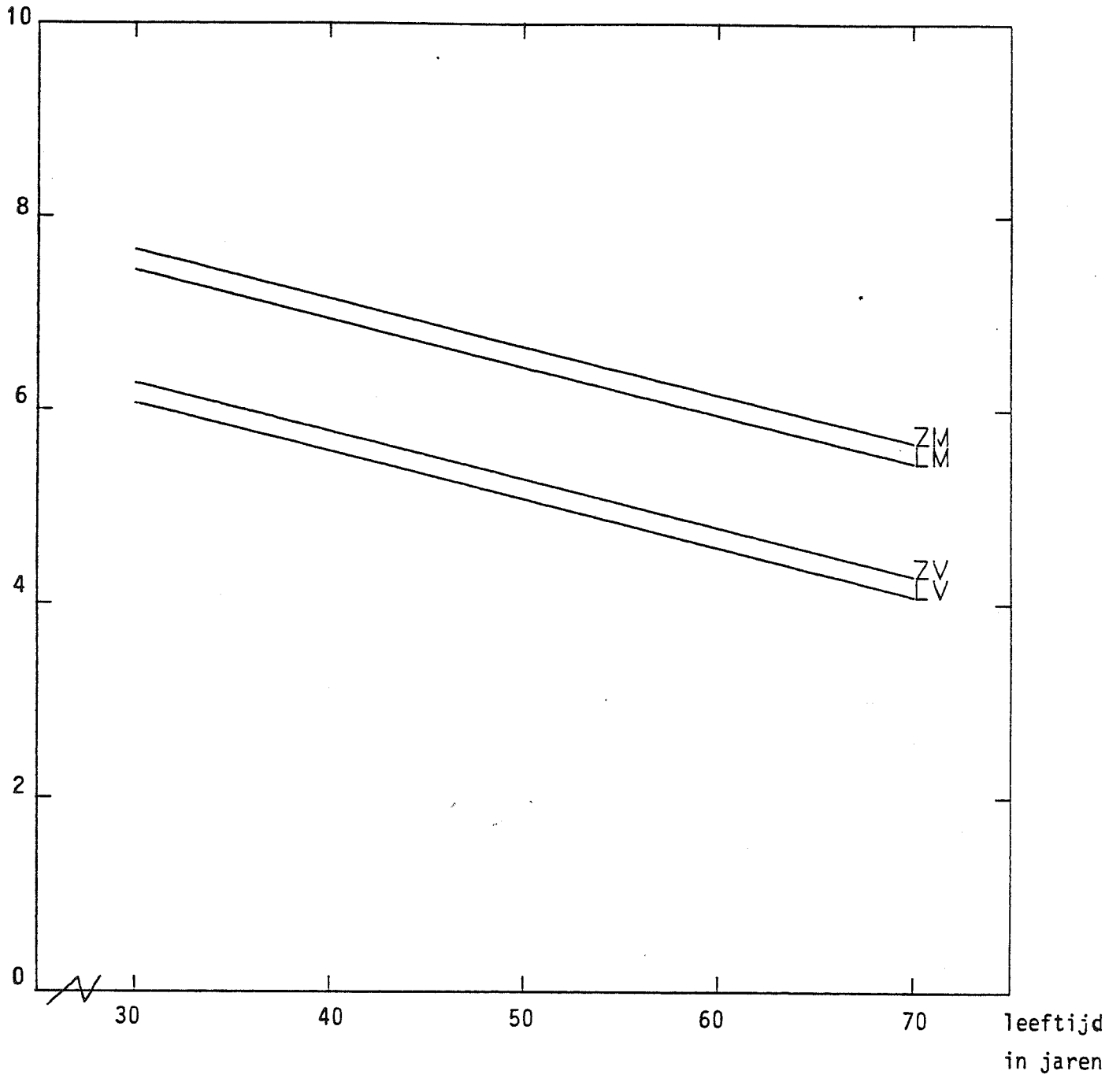
Regressielijnen voor verhouding hoog/laag moleculaire eiwitten d.m.v. electroforese uitgezet tegen leeftijd.

Lijnen volgens:

$$2.23 - 0.59 \times \text{PLTS} - 0.01 \times \text{LFTD} + 0.10 \times \text{GESL}$$

Creatinine clearance  
in nmol/l plasma

Figuur 7.6



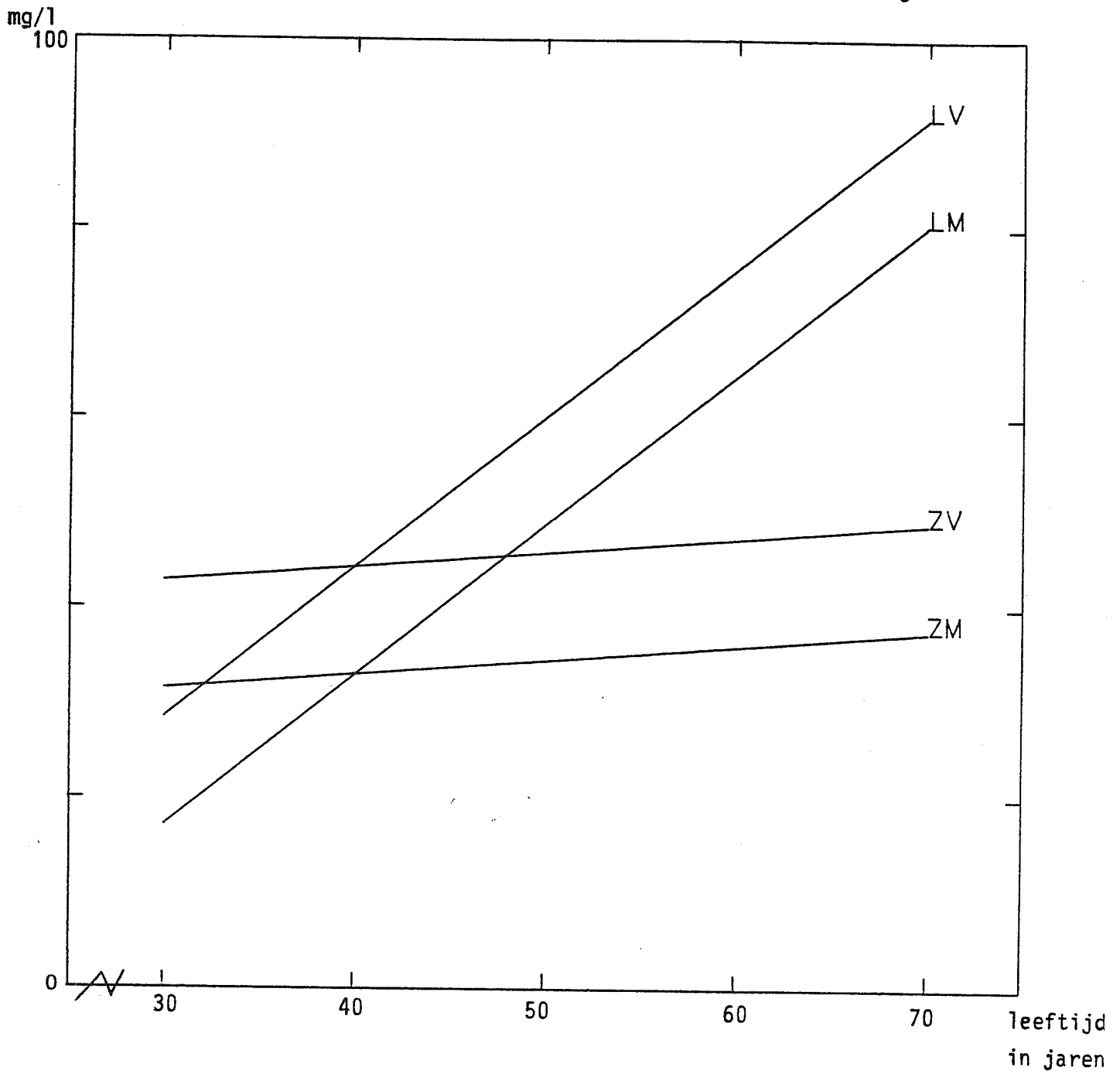
Titel:  
Regressielijnen voor creatinine clearance uitgezet tegen leeftijd.

Lijnen volgens:  
 $7.82 + 0.41 \times \text{PLTS} - 0.05 \times \text{LFTD} - 1.37 \times \text{GESL} + 0.10 \times \text{QI}$   
waarbij:  $\text{QI} = 26.99$



Totaal eiwit in

Figuur 7.7



Titel:

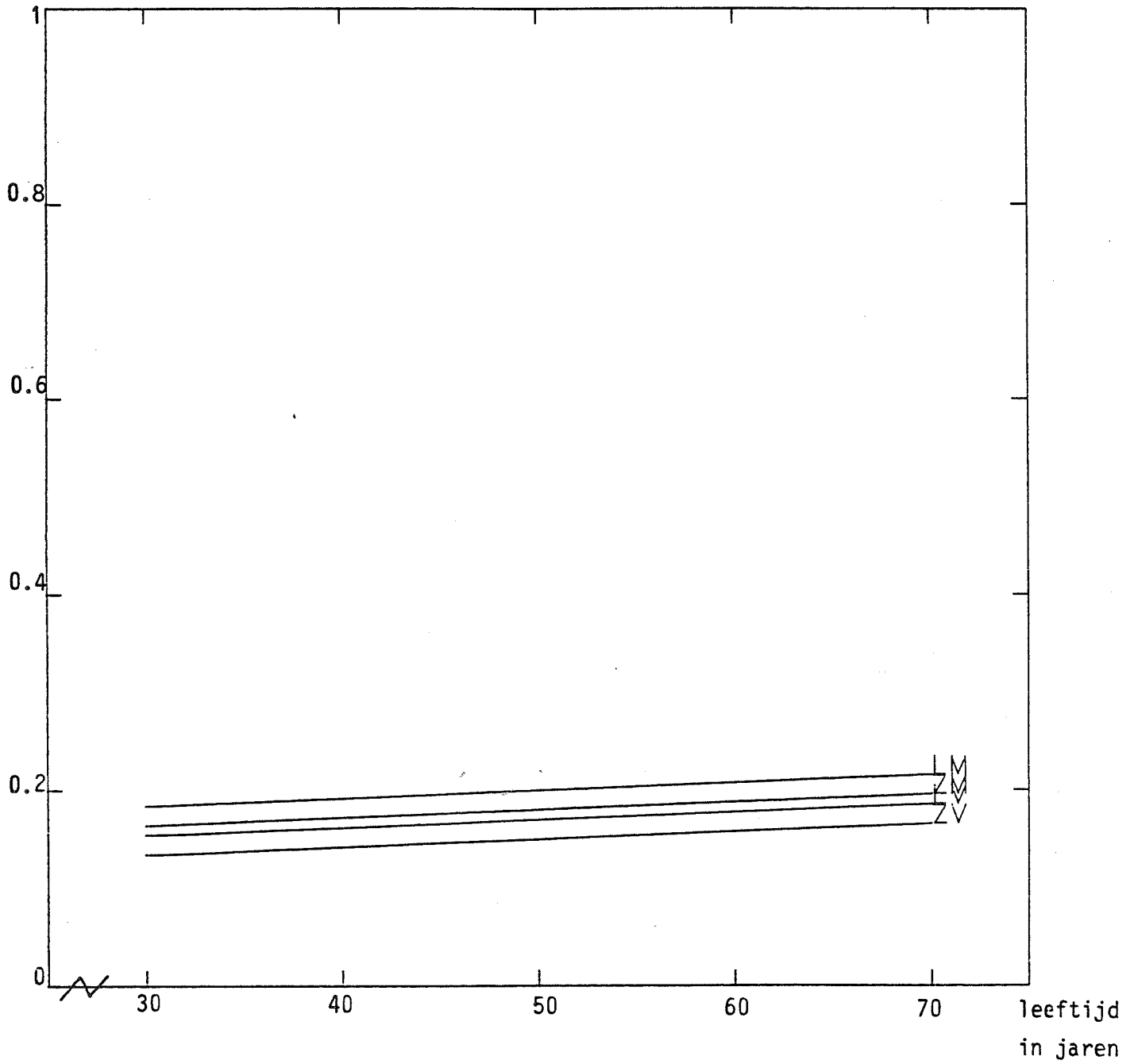
Regressielijnen voor totaal eiwit in de urine uitgezet tegen leeftijd.

Lijnen volgens:

$-67.73 -57.24 \times \text{PLTS} +0.15 \times \text{LFTD} +11.33 \times \text{GESL} +3.80 \times \text{CREAR} +1.43 \times \text{PLFTD} +1.92 \times \text{QI}$

waarbij: CREAR = 8.31; QI = 26.99

Calciumuitscheiding  
in mmol/uur



Titel

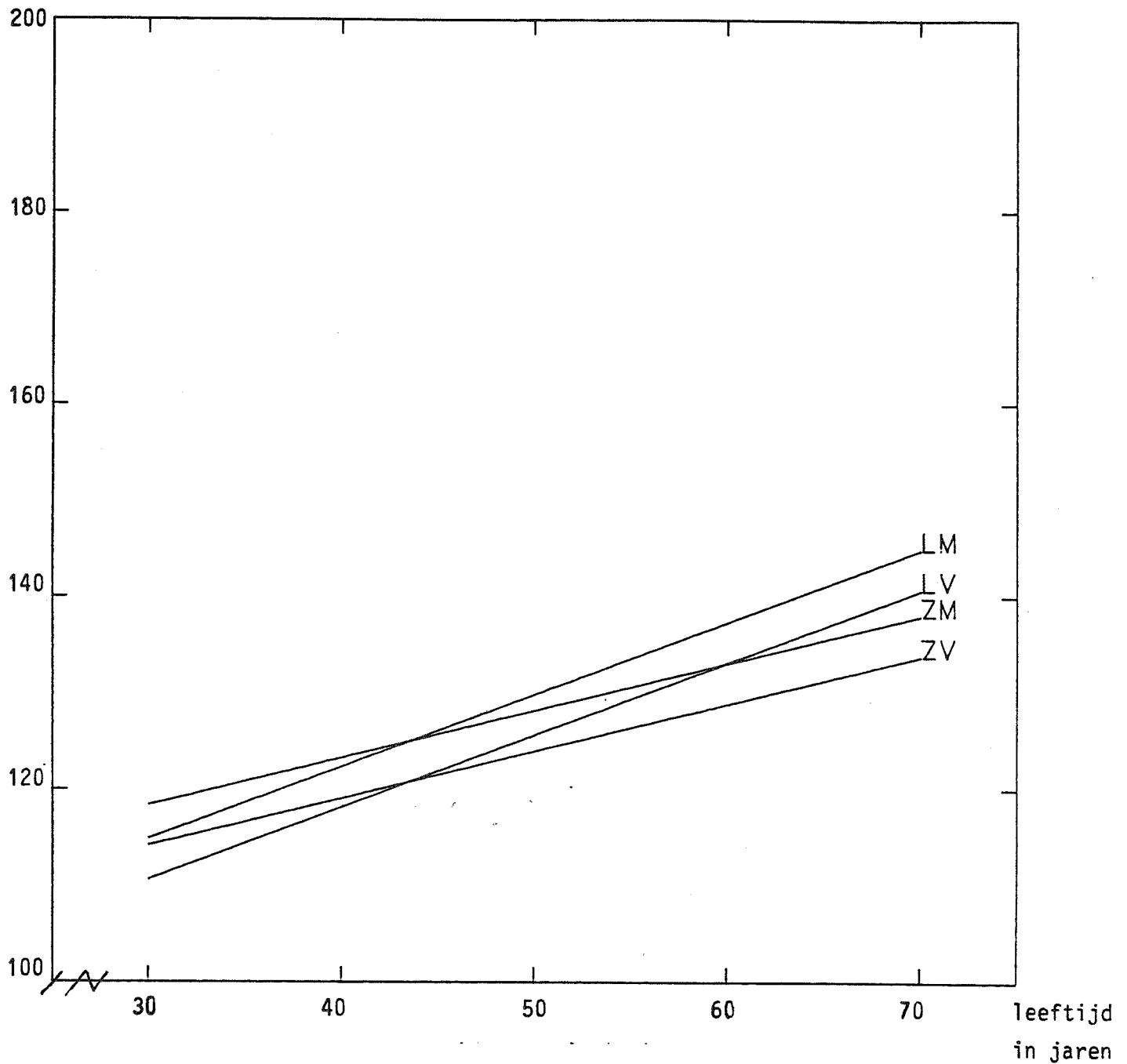
Regressielijnen calciumuitscheiding uitgezet tegen leeftijd.

Lijnen volgens:

$$0.06 + 0.02 \times \text{PLTS} + 0.0008 \times \text{LFTD} - 0.03 \times \text{GESL} + 0.004 \times \text{QI}$$

waarbij: QI = 26.99

mmHg



Titel:

Regressielijnen voor gemiddelde systolische bloeddruk uitgezet tegen leeftijd.

Lijnen volgens:

$$62.47 - 11.32 \times \text{PLTS} + 0.49 \times \text{LFTD} - 4.21 \times \text{GESL} + 0.26 \times \text{PLFTD} + 0.92 \times \text{QI} + 0.27 \times \text{PLS}$$

waarbij: QI = 26.99; PLS = 76.22

13. BIJLAGEN



L 425/03 epd w 20/7

 STAATSTOEZICHT OP DE VOLKSGEZONDHEID

Geneeskundige hoofdinspectie van de volksgezondheid

Dokter Reijersstraat 8  
 Leidschendam  
 Telefoon (070) 209260  
 Telex 32362 v m nl  
 of 32347 v m nl  
 Correspondentie uitsluitend:  
 Postbus 439  
 2260 AK Leidschendam

Aan het Rijksinstituut voor de  
 Volksgezondheid  
 T.a.v. dr. H.H. Cohen  
 Postbus 1  
 3720 BA BILTHOVEN

bereikbaar van station Den Haag HS met buslijn 44 en van station  
 Den Haag CS en Voorburg met de buslijnen 26, 45 en 46

Lw brief :

Lw kenmerk :

Ond kenmerk :

**244531**

LEIDSCHENDAM 26 juli 1983

Onderwerp : Bevolkingsonderzoek de Kempen

Onder verwijzing naar het op ons verzoek door mevr. Kreis opgestelde projectvoorstel voor een onderzoek naar de cadmiumbelasting van de bevolking in de Kempen, verzoek ik u bij deze tot operationalisatie van het onderzoeksprotocol over te gaan.

Zoals in de voorbereidingsfase reeds werd overeengekomen, zal de coördinatie van het onderzoek berusten bij het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, in casu mevr. Kreis van de Sector Epidemiologie. Voor het verkrijgen van de gegevens te velde zullen medewerkers van de betreffende gezondheidsdiensten worden ingezet.

Voor wat de analyse van bloed- en urinemonsters betreft, is nog overleg gaande met het Coronel laboratorium in Amsterdam (Prof. R.L. Zielhuis). De door dit instituut te maken kosten zullen worden verhaald op de medische paragraaf in het provinciaal saneringsprogramma krachtens de Interimwet Bodemsanering.

Gaarne zie ik binnenkort een uitgewerkt onderzoeksvorstel tegemoet.

Hoogachtend,

De Geneeskundig Hoofdinspecteur  
 van de Volksgezondheid,

*W.J. Chr. van Gestel*  
 W.J. Chr. van Gestel, arts.

Bijlagen:

