

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Praha 2007

Mgr. BATÁRIOVÁ Andrea



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav centra preventivního lékařství

Andrea Batářiová

**Studium koncentrace vybraných
toxických a benefičních stopových prvků
v lidském organismu**

*Study of levels of selected toxic and benefit trace
elements in human organism*

Dizertační práce

Praha 2007

Autor práce: Andrea Batářiová
Studijní obor: PDSB – Preventivní medicína
Pracoviště: Státní zdravotní ústav Praha, Centrum hygieny
životního prostředí, oddělení genetické toxikologie

Školitel: **Prof. MUDr. Milena Černá, DrSc.**
Pracoviště školitele: **Ústav centra preventivního lékařství 3. LF,
Oddělení hygieny obecné / Státní zdravotní ústav**

Konzultant: Ing. Jiří Šmíd, Ing. Věra Spěváčková, CSc.

Datum a rok obhajoby:

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval/a samostatně a použil/a jen uvedené prameny a literaturu.

V Praze dne

Andrea Batáříová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce prof. MUDr. Mileně Černé, DrSc. za pomoc, odborné a metodické vedení, cenné rady a připomínky v průběhu celého mého doktorského studia a při vypracování mé disertační práce.

Děkuji konzultantovi Ing. Jiřímu Šmídovi a Ing. Věře Spěváčkové, CSc. za odbornou pomoc v oblasti statistické a analytické.

Děkuji všem pracovníkům Centra hygieny životního prostředí – oddělení genetické toxikologie za všestrannou pomoc a podporu.

Obsah

A Obecná část

| | | |
|---|--|----|
| 1 | Význam stopových prvků, expozice a saturace populace | 7 |
| 2 | Biologický monitoring – definice a význam | 10 |
| 3 | Důležitá kritéria | 15 |
| 4 | Rizikové populační skupiny | 16 |

B Metodická část

| | | |
|-------|------------------------------------|----|
| 5 | Materiál a metodika | 18 |
| 5.1 | Populační skupiny | 18 |
| 5.2 | Informovanost a dokumentace | 19 |
| 5.3 | Dotazník | 20 |
| 5.4 | Odběr vzorků | 20 |
| 5.5 | Analýza vzorků | 20 |
| 5.6 | Statistické vyhodnocení | 21 |
| 6 | Výsledky a diskuse | 23 |
| 6.1 | Výsledky analýzy toxických prvků | 23 |
| 6.1.1 | Kadmium | 23 |
| 6.1.2 | Olovo | 28 |
| 6.1.3 | Rtuť | 33 |
| 6.2 | Výsledky analýzy benefitních prvků | 39 |
| 6.2.1 | Měď | 39 |
| 6.2.2 | Selen | 42 |
| 6.2.3 | Zinek | 46 |
| 6.3 | Referenční hodnoty | 49 |
| 7 | Závěr | 54 |
| 8 | Literatura | 56 |
| 9 | Příloha I – publikace | 72 |
| 10 | Příloha II – postery | 76 |

| | | |
|------|--|----|
| 11 | Příloha III | 79 |
| 11.1 | Informační dopis a informovaný souhlas – dospělí | 80 |
| 11.2 | Informační dopis a informovaný souhlas – děti | 81 |
| 11.3 | Dotazník – dospělí | 83 |
| 11.4 | Dotazník – děti | 84 |
| 12 | Seznam obrázků, tabulek a grafů | 85 |
| 13 | Doplněk – publikované práce | 86 |

A Obecná část

1 Význam stopových prvků, expozice a saturace populace

Stopové prvky (resp. jejich ionty) vázané v anorganických i organických sloučeninách, jsou součástí přírody a doprovázejí člověka po celou dobu jeho existence. V biotických složkách prostředí včetně lidského organismu se nacházejí ve velmi nízkých koncentracích.

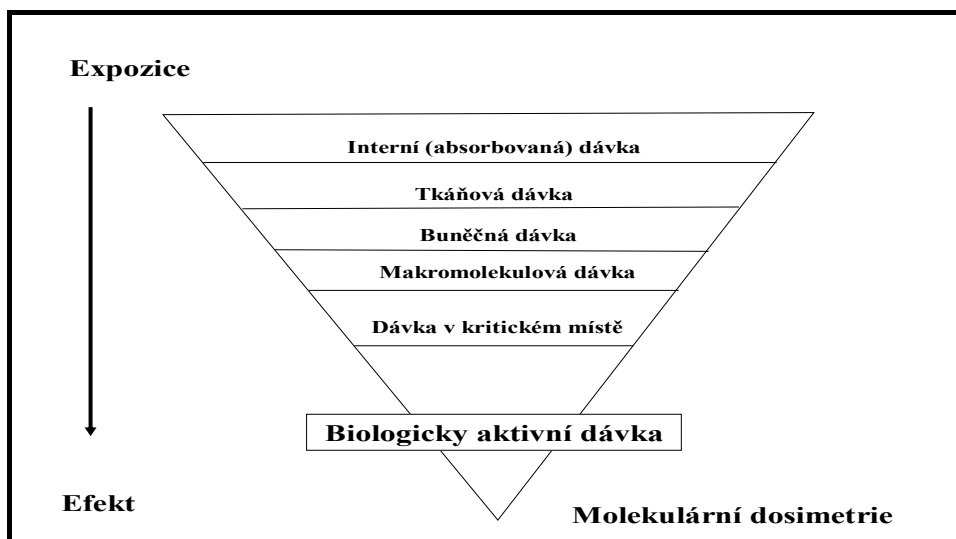
Stopové prvky lze arbitrárně definovat jako prvky, které jsou přítomny ve většině tkání organismu v koncentracích menších než 300 µg/g, či prvky, jejichž doporučený přívod potravou se pohybuje v mikrogramových nebo miligramových koncentracích. Mohou se také rozlišovat prvky ultrastopové, jejichž koncentrace jsou ve tkáních organismu ≤ 1 µg/kg. Stopové prvky mají obecně výrazný zdravotní význam, ať již pro jejich toxické nebo karcinogenní působení (např. kadmium, olovo, rtuť), nebo pro jejich benefiční účinky v řadě funkcí lidského organismu. Některé stopové prvky mohou mít – v závislosti na přijímaném množství – esenciální i toxické působení (např. selen, chrom, měď) a jak jejich nedostatek, tak i nadbytek, může nežádoucím způsobem ovlivňovat zdravotní stav jedince (populačních skupin). Důležitý je i optimální vzájemný poměr dvou či více prvků.

Stopové prvky lze rozdělit do 4 skupin na *esenciální* – nezbytné pro funkci metabolismu člověka (např. zinek, selen); *pravděpodobně esenciální* – prvky, u kterých esencialita nebyla plně prokázána, ale o kterých je známo, že mají na organismus jednoznačně pozitivní vliv (např. fluor); *neesenciální* – vyskytují se v různých koncentracích v živých tkáních, avšak znalosti o jejich působení nedovolují rozhodnout, zda patří mezi esenciální nebo pravděpodobně esenciální (např. křemík, titan) a *toxické* (např. arzen, kadmium, olovo, rtuť), u nichž nejsou zatím žádné důkazy esenciality¹⁴.

Z pragmatického hlediska lze ve vztahu k lidskému zdraví pro zjednodušení uvažovat o dvou skupinách: prvky esenciální a toxické. Přítomnost esenciálních prvků v lidském organismu v určitém optimálním rozsahu koncentrací je nezbytná pro správný průběh celé řady fyziologických funkcí a jejich nedostatek ve stravě je – v závislosti na druhu esenciálního prvku a na závažnosti nedostatku – doprovázena řadou patofyziologických projevů, např.

poruchami růstu a vývoje (nedostatek zinku), krvetvorby (nedostatek mědi), činnosti srdce (nedostatek selenu) a dalších. Nežádoucí zdravotní důsledky jsou tak spojeny jak s jejich deficitem, tak s jejich nadměrnou, toxickou koncentrací (Obr. 1). Benefitní prvky jsou prvky jak esenciální, tak i prvky, u nichž nebyla esencialita zatím dostatečně prokázána, ale které mají na organismus příznivý vliv. Naopak přítomnost toxických prvků v organismu nemá žádný prokázaný benefit pro organismus. Spektrum a rozsah toxických účinků, které vyvolávají v organismu, se mění a stoupá s dávkou.

Obr. 1 Cesta od expozice k efektu³⁹



Expozice

Při hodnocení expozice je nutno rozlišovat profesionálně a neprofesionálně exponovanou populaci. Expozice stopovým prvkům je významným faktorem pro vlastní zdravotní efekt a je rozdílná pro profesionálně exponovanou a neexponovanou (běžnou) populaci (Tab. 1). Expozice může být inhalační, perorální, kůží a sliznicemi. Specifickou expoziční cestu představuje průchod placentou.

Tab. 1 Rozdíly v expozici³⁹

| Profesionálně exponovaná populace | Neprofesionálně exponovaná populace |
|--|---|
| Expozice vyšší; zejména inhalačně a dermálně. | Expozice nižším koncentracím; zejména potravou. |
| Expozice známá, relativně dobře definovaná. | Expozice komplexním, obtížně definovaným směsím. |
| Expozice zdravé dospělé populace. | Expozice celé populace, včetně zvýšeně vnímavých populačních skupin. |
| Expozice (částečně) akceptovaná. | Expozice většinou nedobrovolná a nevědomá. |
| Ochrana zdraví legislativně daná – zdravotní preventivní prohlídky (závodní preventivní péče). | Ochrana zdraví legislativně daná, ale závisí značně na poznání rizika a ochotě společnosti situaci řešit. |

Hlavním zdrojem přívodu esenciálních i toxických stopových prvků u běžné populace je potrava. Na obsah stopových prvků v potravě má vliv např. geochemické složení půdy, průmyslová i zemědělská výroba v dané oblasti, dopravní zátěž, ale i způsob zpracování, skladování a uchovávání potravin. Dochází k přechodu prvků mezi médii prostředí do biotických složek konzumovaných živočichy (hospodářskými zvířaty, rybami), ve kterých se postupně koncentrují (potravní řetězec)¹⁴. Některé toxické prvky jako je arsen, metylrtuť a kadmium se ukládají v sedimentech vodních toků a ploch a do potravního řetězce se začleňují postupnou bioakumulací a biokoncentrací ve vodních organismech, především v dravých rybách. Pro obsah stopových prvků v organismu je důležitá i jejich biodostupnost, která je závislá na celé řadě faktorů – např. na resorpci nebo valenčním stavu (např. kovový chrom je pro organismus nevyužitelný, trojmocný je biologicky vysoce aktivní a šestimocný je toxický). Některé organické složky potravy, např. vláknina, mohou výrazně ovlivňovat utilizaci některých prvků v organismu (snižovat jejich vstřebávání). Významný vliv mají také interakce mezi stopovými prvky v organismu člověka^{54, 69}.

Expozici (event. saturaci) běžné populace stopovými prvky lze sledovat následujícími postupy: (1) měřením koncentrací znečišťující látky v médiích

prostředí či obsahu benefičního prvku v konzumované potravě, (2) použitím metod biologického monitoringu či (3) využitím matematických modelů popisujících osud látky v prostředí⁹⁵. Z uvedených postupů je právě biologický monitoring považován za nejvýznamnější cestu.

2 Biologický monitoring – definice a význam

Biologický monitoring lze definovat jako průkaz a systematické sledování hladin biologických ukazatelů – biomarkerů v tělních tekutinách a tkáních lidského organismu, prokazatelně souvisejících s expozicí. Biomarker (Obr. 2) lze definovat jako samotnou látku, její metabolity, produkty interakce mezi xenobiotikem a cílovou molekulou, i obecně jako biochemickou/fyziologickou reverzibilní odpověď organismu snižující expozici³⁹. Podle charakteru sledovaných změn poskytuje informaci o vnitřní dávce (celkové expozici jedince, která je důsledkem vstupu látky do organismu různými expozičními cestami), biologicky účinné dávce, časných nežádoucích účincích expozice či zvýšené vnímavosti sledované populační skupiny.

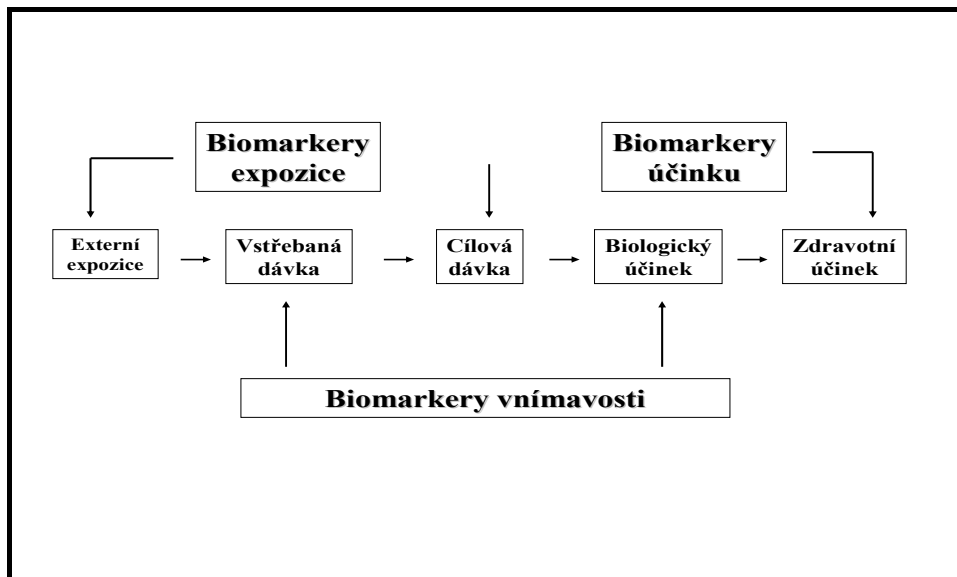
Biomarkery lze rámcově rozdělit do 3 skupin:

- (1) *biomarkery expozice* (v tekutinách/tkáních organismu se stanovuje původní látka/její metabolit/adukty s DNA či proteiny. Indikují současnou i minulou zátěž, popř. informují o vnitřní/biologicky aktivní dávce).
- (2) *biomarkery účinku* (měřitelné biochemické, fyziologické nebo jiné změny, ke kterým dochází v důsledku expozice organismu xenobiotiku. Signalizují možný vznik onemocnění nebo nežádoucí účinky na organismus).
- (3) *biomarkery vnímavosti* (detekují vrozenou nebo získanou změněnou schopnost organismu vyrovnat se s expozicí specifické látky, např. genetický polymorfismus u enzymů I. či II. fáze metabolické přeměny, nebo poruchy reparačních enzymů).

Biomarkery mohou odrážet expozici v minulosti, expozici nedávnou nebo současnou a do určité míry i budoucí endogenní expozici (v důsledku látek

dlouhodobě kumulovaných v organismu – např. v kostech, ledvinách, tukové tkáni).

Obr. 2 Biomarkery²⁷



Vzhledem k pestré paletě toxikologicky významných chemických látek, které se mohou vyskytovat v lidském organismu, nelze očekávat, že by pro jejich analýzu mohl být použit jediný typ matrice. Výběr vhodné matrice vychází ze znalostí toxikodynamiky, toxikokinetiky a afinity daných chemických látek k jednotlivým orgánům a tkáním.

Mezi nejvyužívanější tělní tekutiny patří *krev* a *moč*. Jejich analýza má největší význam pro sledování aktuální expozice xenobiotikům. Jsou ale využívány i pro sledování dlouhodobé zátěže organismu látkami, které se dostávají do krevního oběhu uvolňováním z tkání, kde mohou být dlouhodobě kumulovány (např. v kostech). V krvi jsou prvky obvykle vázány na erythrocyty nebo bílkoviny krevní plazmy. Některé kovy jsou vázány na specifický transportní protein (např. u mědi – ceruloplazmin). Mnoho neesenciálních a toxických kovů se přednostně váže na erythrocyty (např. kadmium, olovo)¹⁴. Výhodou odběru vzorků moče je neinvazivní odběr a snadnější odběr většího množství vzorku. Tento odběr může být ovlivněn mnoha faktory, např. dobou odběru, funkcí ledvin, problematictější analýzou, atd.²⁴.

Z kožních derivátů jsou používány *vlasy* a *nehty*. Výhodou těchto biologických materiálů je snadná dostupnost, schopnost integrovat expozici xenobiotikům a neinvazivní odběr^{13, 52}. Interpretace výsledků látek ve vlasech nebo nehtech ale není jednoduchá a vyžaduje zevrubné znalosti expozičních podmínek (např. kontaminaci ze zevního prostředí).

V cílených studiích mohou být stopové prvky sledovány i v jiných tělních tekutinách orgánech a tkáních, např. *v mateřském mléce, v pupečnickové krvi a placentě, v ledvinách a játrech, mozku, kostech a zubech*.

Biologický monitoring se stal důležitým a užitečným nástrojem pro sledování zátěže lidského organismu plynoucího ze životního prostředí. Cílem biologického monitoringu obecně je:

- sledování expozice toxickým látkám z prostředí, popř. saturace populace vybranými esenciálními prvky,
- sledování dlouhodobých časových trendů,
- detekce lokalit s vyšší expozicí a populačních skupin s vyšším expozičním rizikem,
- odhad referenčních hodnot sledovaných analytů pro danou populaci,
- podíl na hodnocení celkového přívodu toxických látek do organismu z různých mediálních zdrojů,
- porovnávání zjištěných údajů se zahraničními a využít je pro plnění mezinárodních dohod (např. Stockholmská úmluva pro POPs),
- získání odborných podkladů pro aplikaci nápravných opatření a ověřování jejich účinků či poskytování podkladů pro preventivní programy.

Referenční hodnoty

Jeden z významných výstupů biologického monitoringu představují referenční hodnoty. Charakterizují horní hranici aktuální expoziční zátěže běžné populace vybranému xenobiotiku v daném čase. Jsou odvozeny z populačních studií (profesionálně neexponované populace) zaměřených na stanovení koncentrací xenobiotik (popř. jiných biomarkerů) v krvi, moči nebo jiných biologických materiálech. Za referenční hodnoty je považován 90 % nebo 95 %

kvantil koncentrace dané látky. Pro stanovení referenčních hodnot se počítá i 95 % konfidenční interval těchto kvantilů a referenční hodnota je stanovena v rámci tohoto intervalu²⁶. V případě esenciálních prvků je vhodné stanovit i 5 % kvantil.

Referenční populace musí být dostatečně velká, aby pokryla reprezentativní část neprofesionálně zatížené populace a umožňovala zhodnocení matoucích a zavádějících faktorů (např. věk, pohlaví, kouření, amalgamové výplně, nutriční návyky, atd.).

Referenční hodnoty by měly být stanoveny pro jednotlivé populační skupiny (např. děti, dospělí, muži, ženy, nekuřáci, kuřáci, apod.) a podskupiny (např. věkové)²⁶. Jsou platné pouze pro danou populační skupinu či podskupinu pro kterou byly vytvořeny a pouze pro dané období⁴⁷. Referují o expozici sledované populace v době studia této populace^{26, 83}. Současně by měly být revidovány podle změn v expozici populace sledovanému xenobiotiku²⁶.

Hlavním smyslem referenčních hodnot je vymezení koncentračního rozmezí charakteristického pro danou populaci či populační skupinu, které může být použito pro identifikaci osob s vyšší interní expozicí danému environmentálnímu xenobiotiku²⁶. Znalost referenčních hodnot koncentrací stopových prvků ve zvolených lidských tekutinách a tkáních je předpokladem pro zjišťování zdravotních rizik expozice toxickým kovům a pro sledování saturace benefičními prvky⁵². Mohou být základem pro stanovení zákonných limitů expozice stopovým prvkům.

Referenční hodnoty nejsou totožné se zdravotně významnými hodnotami. Liší se i od tzv. *normálních hodnot*, které nejsou jednoznačně definované (jsou to hodnoty nesignalizující onemocnění, nepatologické), které se běžně nacházejí v populaci².

Zdravotně významné (limitní) hodnoty

Zdravotně významné (limitní) hodnoty jsou hodnoty, které (podle výsledků toxikologických a epidemiologických studií) již mohou signalizovat nežádoucí zdravotní efekt. Komise pro Biologický monitoring v SRN definovala dva stupně těchto hodnot^{26, 47}.

Zdravotně významné hodnoty I. typu (tzv. varovné hodnoty, „alert values“)

Pokud jsou hladiny xenobiotik nižší než zdravotně významné hodnoty I. typu, je riziko vzniku nežádoucích zdravotních účinků velmi nízké a nevyžadující další vyšetření a opatření. Hodnoty nižší než zdravotně významné hodnoty I. typu a vyšší než stanovené referenční hodnoty, mohou být podnětem pro tvorbu preventivních opatření.

Zdravotně významné hodnoty II. typu (tzv. akční hodnoty, „action values“)

Pokud jsou hladiny xenobiotik vyšší než zdravotně významné hodnoty II. typu, signalizuje to zvýšené riziko vzniku nežádoucích zdravotních důsledků u vnímavých jedinců všeobecné populace. Signalizují nutnost dalších kontrolních měření. Pokud nalezené hladiny xenobiotik opakovaně překračují zdravotně významné hodnoty II. typu, je nutno provést příslušná preventivní opatření pro snížení expozice.

Hodnoty pohybující se mezi zdravotně významnými hodnotami I. a II. typu

U těchto koncentrací xenobiotik se nepředpokládá, že by mohly mít negativní zdravotní účinky na organismus. Tyto nalezené hodnoty jsou důvodem pro tvorbu preventivních opatření, zaměřených na kontrolu sledovaných xenobiotik v biologickém materiálu (např. v krvi nebo moči) a pro bližší vyšetření jedinců i skupin, pohybujících se ve stejných podmínkách. Pokud opakované měření znovu prokáže, že nalezené hodnoty jsou vyšší než zdravotně významné hodnoty I. typu, měla by být učiněna příslušná preventivní opatření zaměřená na snížení expozice.

Biologický monitoring je v poslední dekádě celosvětově rozšířen, je aplikován i v mnoha zemích Evropské Unie (např. v Německu – Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environmental Agency^{26, 109}, nebo v Itálii – Italian Society of Reference Values⁶³), kde má dlouhou tradici.

V České republice je biologický monitoring (dále CZ-HBM) jedním ze subsystémů, které jsou součástí Systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k prostředí (dále MZSO). Tento systém vychází z usnesení

vlády České republiky č. 369/1991. V rutinním provozu je od roku 1994. Do roku 2002 byl realizován ve spolupráci s příslušnými krajskými a okresními hygienickými stanicemi, od roku 2003, po rozdělení hygienické služby, je ve spolupráci s příslušnými Zdravotními ústavy. V rámci CZ-HBM se u různých populačních skupin v různých časových intervalech sleduje celá řada biomarkerů významných z toxikologického hlediska a relevantních pro českou populaci: stopové prvky, dusičnany a fluoridy, mykotoxiny, indikátorové kongenery PCB a chlorované pesticidy, polychlorované dioxiny a dibenzofurany a provádí se cytogenetická analýza²². V letech 1994 – 2003 biologický monitoring probíhal u městské populace v okresech Benešov, Plzeň, Ústí nad Labem a Žďár nad Sázavou. V roce 2005 došlo ke změně sledovaných měst na Prahu, Liberec, Ostravu a Zlín (Kroměříž, Uherské Hradiště). Mezi sledované populační skupiny v rámci biologického monitoringu patří dospělí (18 – 58 let), děti (8 – 10 let), ženy po porodu a vybrané tkáně a orgány zemřelých. Počet osob zařazených do sledování bylo při zahájení monitorovacích aktivit určeno statistikem na 100/lokalitu/rok, tedy celkem 400 osob/rok.

3 Důležitá kritéria

Pro správné stanovení referenčních, normálních i zdravotně významných (limitních) hodnot je důležité splnění následujících kritérií:

Oblast analytických metod a postupů – správný odběr vzorků; vhodný biologický materiál a vhodná analytická metoda⁶⁶; adekvátní zacházení se vzorky a zabránění jeho znehodnocení; analýza vzorků (např. vhodné nástroje pro odběr vzorků, analýza nekontaminovaných vzorků⁵²; odběry a analýzy vzorků v dostatečně čistém prostředí; používání nádob s nedetekovatelným nebo nevýznamným (ale známým) obsahem stanovovaných prvků apod.); vhodnost a dostupnost metody (používání dostatečně citlivých analytických metod¹⁰³. Měření některých toxických stopových prvků, např. kadmia v biologickém materiálu je velmi obtížné již vzhledem k tomu, že se v biologickém materiálu běžné populace vyskytují v nízkých koncentracích. U některých široce se vyskytujících látek (např. hliník) existuje riziko kontaminace vzorku ze zevního (i laboratorního)

prostředí, např. z ovzduší¹⁰¹. Nezbytné je používání standardních postupů a dodržování pravidel správné laboratorní praxe²².

Metabolismus sledovaných prvků – dostatečná znalost toxikokinetiky a metabolismu sledovaných prvků.

Referenční populace – vhodně zvolený a dostatečně dokumentovaný výběr populace; zvážení faktorů demografických, geografických, fyziologických, faktorů životního stylu či jiných možných faktorů souvisejících s neprofesionální expozicí.

Zhodnocení a interpretace výsledků – přesné statistické vyhodnocení; zpracování hodnot pod mezí detekce; odhad náhodných a systematických chyb v analytických metodách; používání standardizovaných metod; stanovení spolehlivých normálních, referenčních a jiných biologicky významných hodnot sledovaných prvků pro neprofesionálně exponovanou populaci^{52, 73}; stanovení spolehlivých referenčních intervalů dle pohlaví a věku³⁰.

4 Rizikové populační skupiny

Mezi jednotlivci vystavenými obdobným podmínkám existují velké interindividuální rozdíly, které vznikají na základě vyšší vnímavosti jedinců vůči působení určitého agens nebo v důsledku rozdílů v expozici (např. stravovací zvyklosti, zájmová činnost). Nejvíce vnímavé k nežádoucím účinkům faktorů prostředí (tedy i k toxickému působení těžkých kovů), jsou malé děti a staří lidé.

Děti jako takové ovšem nejsou homogenní skupinou, protože v různých věkových stádiích reagují různě citlivě na expozici xenobiotikům z prostředí. V různých vývojových stádiích mohou být více (ale i méně) citlivé na nežádoucí látky z prostředí. Od dospělých se liší zejména vyšší expozicí toxickým látkám z prostředí, dosud ne zcela vyvinutých biotransformačních schopností a vyšší zranitelností svých orgánů a funkcí. Spotřeba potravin v přepočtu na kg hmotnosti je u dětí vyšší než u dospělých. Děti mohou konzumovat jiný sortiment potravin nebo potraviny v odlišném množství v relaci k tělesné hmotnosti, jejich potřeba

tekutin v poměru k tělesné hmotnosti je větší. K vyšší expozici dochází také v důsledku rozdílného způsobu života dětí (vyšší pohybová aktivita a tím i vyšší expozice látkám přítomným ve venkovním nebo vnitřním ovzduší, větší kontakt s povrchem ploch, expoziční cesta ruka-ústa)²⁵. Je nutno zohlednit např. vyšší plicní minutový objem a větší povrch kůže ve vztahu k tělesné hmotnosti srovnání s dospělými nebo negativní vliv určitých látek (např. olovo, rtuť) na mozkové funkce dětí v průběhu prenatálního či časného postnatálního vývoje³⁷.

Pro jednotlivé populační skupiny, tedy i děti, lze orientačně vypočítat modelovou expozici z doporučených dávek potravin (potravinové pyramidy) a ze znalosti spotřebního koše pro průměrnou osobu⁸⁶.

B Metodická část

Tato práce je zaměřena na studium variability koncentrací a stanovení referenčních hodnot vybraných toxických a benefitních stopových prvků v lidském organismu, které jsou sledovány v rámci CZ-HBM (kadmium, olovo rtuť, měď, selen a zinek).

Výsledky zde uvedené jsou založeny na koncentracích vybraných stopových prvků v krvi a moči dospělých a dětí z lokality Benešov, Plzeň, Ústí nad Labem a Žďár nad Sázavou za období 1996 – 2003. Tato data byla každoročně zpracována deskriptivní statistikou. Cílem práce bylo podrobit je detailní statistické analýze se zohledněním údajů o dárcích a dětech získaných dotazníkem (věk, pohlaví, lokalita, kuřáctví), posoudit vývoj dlouhodobých časových řad a stanovit referenční hodnoty platné pro populační skupiny v daném časovém období.

5 Materiál a metodika

5.1 Populační skupiny

Dospělí

Jako referenční skupina dospělé populace byli zvoleni dárce krve. Odběry vzorků krve a moče probíhaly na transfúzních stanicích za podmínek stanovených Standardním operačním postupem. V letech 1996 – 2003 byl odběr uskutečněn u celkem 3245 dospělých osob (Tab. 2) s minimální délkou bydliště ve sledované lokalitě 3 roky. Délka pobytu v lokalitě činila v průměru 25 let. Průměrný věk dospělých osob byl 33.1 let (rozmezí 18 – 58 let). Soubor se vyznačoval převahou mužů nad ženami (73 % vs. 27 %).

Děti

Monitorovanou populační skupinu představovaly děti ve věku 8 – 10 let (průměrný věk 9.6 let) s bydlištěm ve sledované lokalitě minimálně 1 rok. Průměrná délka pobytu v lokalitě činila 8.1 let. Odběry vzorků krve a moče dětí probíhaly ve školách. V letech 1996 – 2003 byl odběr uskutečněn u celkem 3075 dětí (Tab. 2). Ve skupině dětí bylo rovnoměrné zastoupení dle pohlaví (51 % chlapců a 49 % dívek).

Tab. 2 Charakteristika studované populace

| Populační sk./Rok | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | Celkem |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| Dospělí | 439 | 402 | 405 | 400 | 400 | 402 | 400 | 397 | 3245 |
| Muži | 300 | 297 | 320 | 298 | 301 | 288 | 293 | 291 | 2388 |
| Ženy | 139 | 105 | 85 | 102 | 99 | 114 | 107 | 106 | 857 |
| Kuřáci | 158 | 154 | 151 | 145 | 143 | 140 | 123 | 116 | 1130 |
| Nekuřáci | 281 | 248 | 254 | 255 | 257 | 262 | 277 | 281 | 2115 |
| Děti | 440 | 397 | 401 | 395 | 388 | 377 | 382 | 295 | 3075 |
| Chlapci | 231 | 200 | 212 | 199 | 204 | 181 | 188 | 146 | 1561 |
| Dívky | 209 | 197 | 179 | 196 | 184 | 196 | 194 | 149 | 1502 |

5.2 Informovanost a dokumentace

Dospělé osoby byly na transfúzních stanicích informovány o významu monitoringu písemně informačním dopisem a ústním vysvětlením a byly požádány o podpis informovaného souhlasu (Příloha III, kap. 11.1) s odběrem a použitím daného množství krve a moče pro účely monitoringu.

Při organizaci odběrů vzorků krve, moče a vlasů u dětí bylo nutno získat ke spolupráci ředitele školy, učitele a rodiče dětí. Bylo nutno vysvětlit význam akce a získat písemný souhlas rodičů (nebo zákonných zástupců dětí) (Příloha III, kap. 11.2).

Informovaný souhlas předcházel odběru biologického materiálu. Každá osoba (rodič/zákonný zástupce dětí) vyjádřila písemně souhlas s odběrem biologického materiálu a jeho použitím pro biologický monitoring. Text informačního dopisu a informovaného souhlasu byl schválen etickou komisí Státního zdravotního ústavu. Ochrana osobních dat byla Státním zdravotním ústavem garantována ve smyslu zákona č. 101/2000 Sb.

Každé osobě zařazené do monitoringu byl přiřazen kód charakterizující oblast, populační skupinu, rok a pořadí odběru. Pod stejným kódem byly vedeny i výsledky analýz. Veškerá data byla uložena v databázi MS Access pouze pod daným kódem.

5.3 Dotazník

Dospělí i děti, resp. rodiče nebo zákonní zástupci dětí, byly požádáni o vyplnění dotazníku (Příloha III, kap. 11.3 a 11.4), který zaznamenal věk, délku pobytu v lokalitě, medikaci, rtg vyšetření, virovou infekci a očkování v minulých třech měsících, suplementaci potravními doplňky či profesionální expozici.

5.4 Odběr vzorků

Odběr vzorků pro analýzu stopových prvků probíhal každoročně (dospělí) nebo v intervalu dvou let (děti), vždy v období března – června. Postup odběru vzorků je definován *Standardním operačním postupem*. Ten podrobně popisuje populační skupiny, počet vzorků, dobu odběru, odběrové nádoby, jejich přípravu před odběrem, odběr matric, značení vzorků, manipulaci s biologickým materiálem po odběru, teplotní požadavky na skladování vzorků, způsob předávání vzorků k analýzám a zodpovědnost jednotlivých osob za správné provedení.

Krev (5 ml) se odebírala do sterilních Monovet s obsahem heparinu. Monovety jsou specifikované pro vzorky určené pro analýzu kovů.

Moč byla odebírána do polyethylenových lahvíček v objemu cca 50 ml⁸⁷.

5.5 Analýza vzorků

U všech vzorků moče byla stanovena hladina kreatininu, která umožňuje standardizovat koncentraci prvků v moči díky svému konstantnímu vylučování z organismu. Kreatinin byl stanoven modifikovanou Jaffého reakcí⁹⁰.

Stanovení prvků v krvi a moči bylo prováděno v mineralizátech nebo přímo bez úpravy vzorku (stanovení rtuti).

Mineralizace – vzorek krve nebo moče (1 ml) byl mineralizován s 5 ml koncentrované HNO₃ a 1 ml 30 % H₂O₂ (Suprapure Merck, Německo) v mikrovlnné troubě Milestone 1200 s rotorem FAM 40. Po mineralizaci byl vzorek odpařen na objem cca 0.1 ml a zředěn mineralizovanou vodou do objemu 5 ml.

*Vlastní analýza*⁸⁷ – pro stanovení prvků byly použity metody atomové absorpční spektrofotometrie (AAS) v bezplamenovém nebo plamenovém

uspořádání (ETAAS, FAAS) – měď a zinek byly stanoveny pomocí FAAS, selen pomocí ETAAS nebo ve spojení s hydridovou technikou (HGAAS). Kadmium a olovo byly stanoveny pomocí ETAAS a rtuť přímo pomocí jednoúčelového analyzátoru AMA 254. Tab. 3 uvádí meze detekce jednotlivých prvků. Laboratoře analyzující stopové prvky v krvi a moči dospělých a dětí v letech 1996 – 2003 jsou uvedeny v Tab. 4. Laboratoře jsou akreditovány u ČIA.

Tab. 3 Meze detekce ($\mu\text{g/l}$)

| | Cu | Zn | Se | Cd | Pb | Hg |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Krev | 50 | 100 | 4.0 | 0.3 | 7.0 | 0.2 |
| Moč | 5 | 50 | 1.0 | 0.2 | 7.0 | 0.2 |

Tab. 4 Analyzující laboratoře

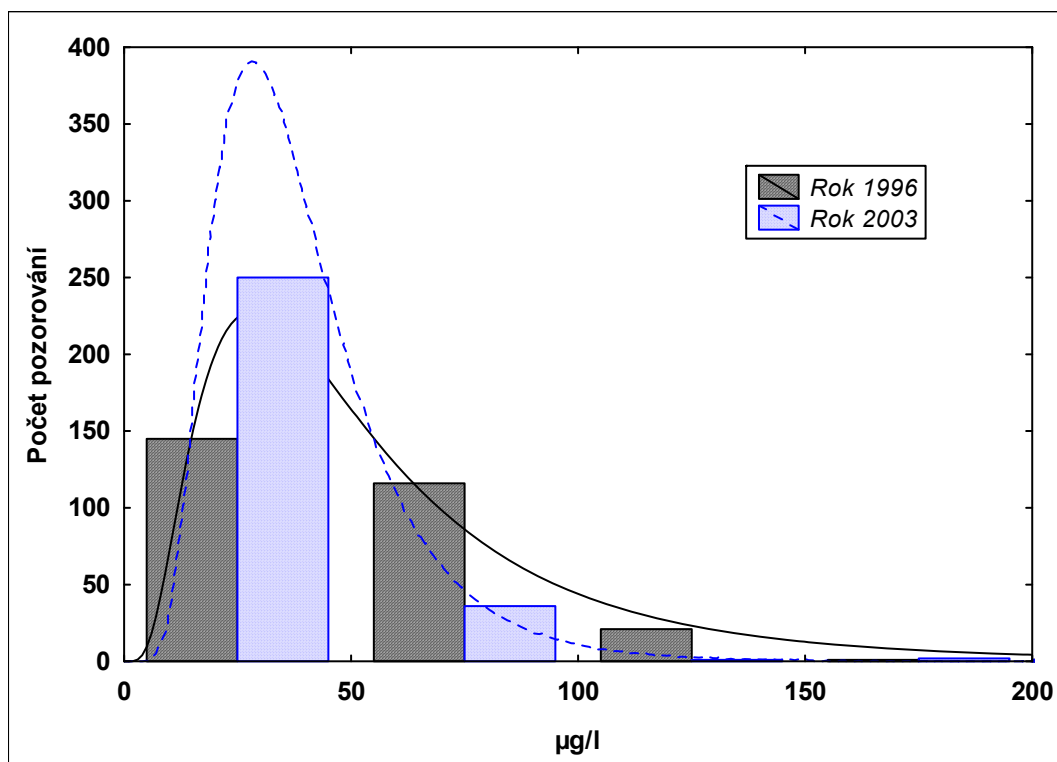
| Matrice | Krev | | Moč | |
|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| | Dospělí | Děti | Dospělí | Děti |
| Rok | | | | |
| 1996 | SZÚ (CHŽP) | KHS Ústí n. L. | KHS Stč. | OHS Žďár n. S. |
| 1997 | SZÚ (CHŽP) | --- | --- | KHS Stč. |
| 1998 | SZÚ (CHŽP) | KHS Ústí n. L. | OHS Žďár n. S. | KHS Stč. |
| 1999 | SZÚ (CHŽP) | KHS Ústí n. L. | --- | KHS Stč. |
| 2000 | SZÚ (CHŽP) | --- | OHS Žďár n. S. | KHS Stč. |
| 2001 | SZÚ (CHŽP) | KHS Ústí n. L. | --- | --- |
| 2002 | SZÚ (CHŽP) | --- | SZÚ (CHŽP) | SZÚ (CHŽP) |
| 2003 | SZÚ (CHŽP) | --- | ZÚ Jihlava, pob. Žďár n. S. | SZÚ (CHŽP) |

5.6 Statistické vyhodnocení

Pro statistické vyhodnocení byly použity statistické programy Statistica verze 7, Unistat 5.1 a QCExpert. Většina dat získaných v CZ-HBM nemá normální rozložení vzhledem k tomu, že jde o stopovou analýzu s jednostrannou deformací. K rozlišení významnosti rozdílů byl proto použit Kruskal-Wallisův test. Tento test patří mezi neparametrické metody, které nepředpokládají normální

rozdělení. Graf 1 ukazuje příklad log-normálního rozdělení, které se u sledovaných stopových prvků vyskytuje. Grafy obsažené v této práci byly vytvořeny pomocí statistického programu Statistica, verze 7. Koncentrace prvků v krvi dospělých osob i dětí jsou uvedeny v $\mu\text{g/l}$, koncentrace prvků v moči v $\mu\text{g/g}$ kreatininu.

Graf 1 Koncentrace olova v krvi mužů v letech 1996 a 2003 (příklad log-normálního rozložení)



6 Výsledky a diskuze

V této části práce jsou uvedené koncentrace vybraných toxických a benefitních prvků v krvi a moči dospělých a dětí sledovaných v rámci CZ-HBM v letech 1996 – 2003.

6.1 Výsledky analýzy toxických prvků

6.1.1 Kadmium

Hlavním zdrojem kadmia u neprofesionálně exponované populace je potrava a kouření.

Koncentrace kadmia v krvi reflektují nedávnou expozici, vyšší koncentrace se nacházejí u kuřáků; zvyšují se s věkem a počtem vykouřených cigaret^{10, 24, 28}. Obvyklé hodnoty kadmia v krvi nekuřáků se pohybují v rozmezí 0.2 – 0.8 µg/l, v krvi kuřáků mezi 1.4 – 4.5 µg/l²⁴.

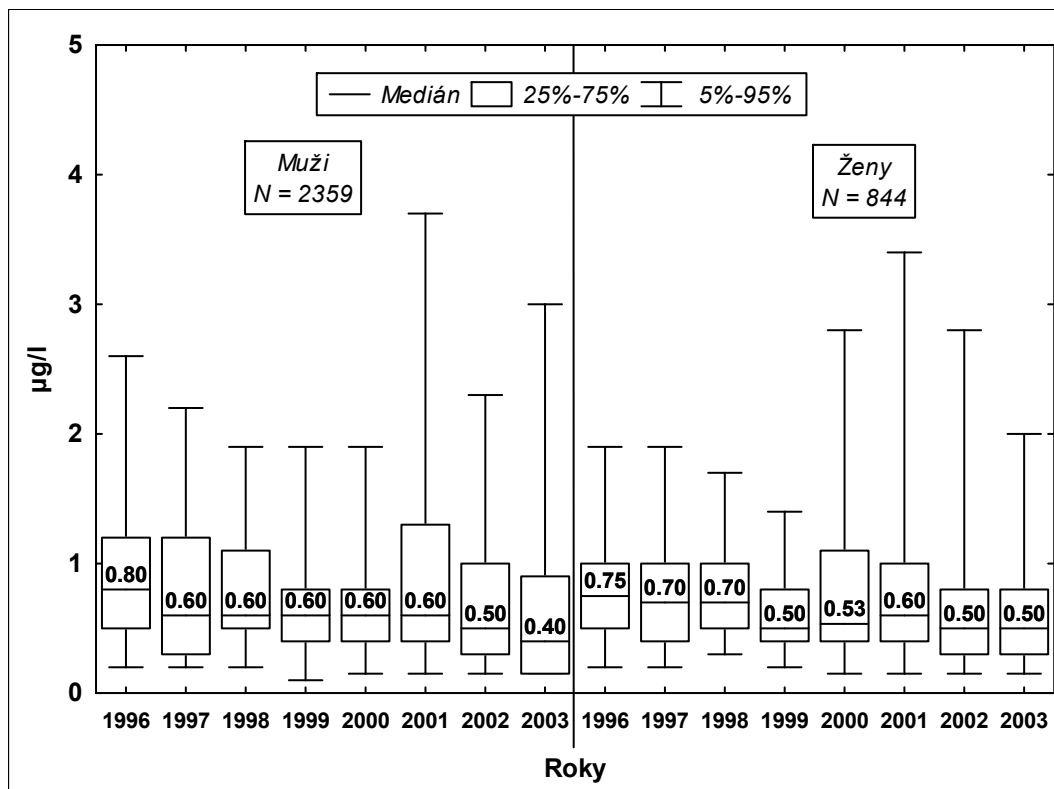
Koncentrace kadmia v moči vyjadřují celkovou tělesnou zátěž²⁴, poukazují na dlouhodobou (chronickou) expozici a také reflektují hladiny v játrech a ledvinách¹, zvyšují se s věkem¹⁰⁸. U žen se obvykle nacházejí vyšší hodnoty než u mužů. Vyšší hodnoty (2 – 3x) jsou prokazovány u kuřáků ve srovnání s nekuřáky (obvyklé hodnoty kadmia v moči nekuřáků jsou 0.1 – 0.7 µg/g kreatininu)²⁴.

Výsledky analýzy kadmia v krvi

Dospělí

Koncentrace kadmia v krvi dospělých v letech 1996 – 2003 vykazovala sestupný trend (Graf 2). U sledované české populace nebyly ve shodě s výsledky jiných autorů^{7, 42, 67} nalezeny statisticky významné rozdíly v hladinách kadmia v krvi mezi muži a ženami. V polovině 80tých let ve studii MONICA¹⁰⁶ bylo nalezeno poměrně široké rozpětí koncentrace kadmia v krvi dospělých osob (< 1.8 – 86.3 nmol/l, tj. < 0.2 – 9.7 µg/l krve). Nižší koncentrace kadmia v krvi byly zjištěny u neexponované německé mužské populace (Avg 0.42 µg/l)³².

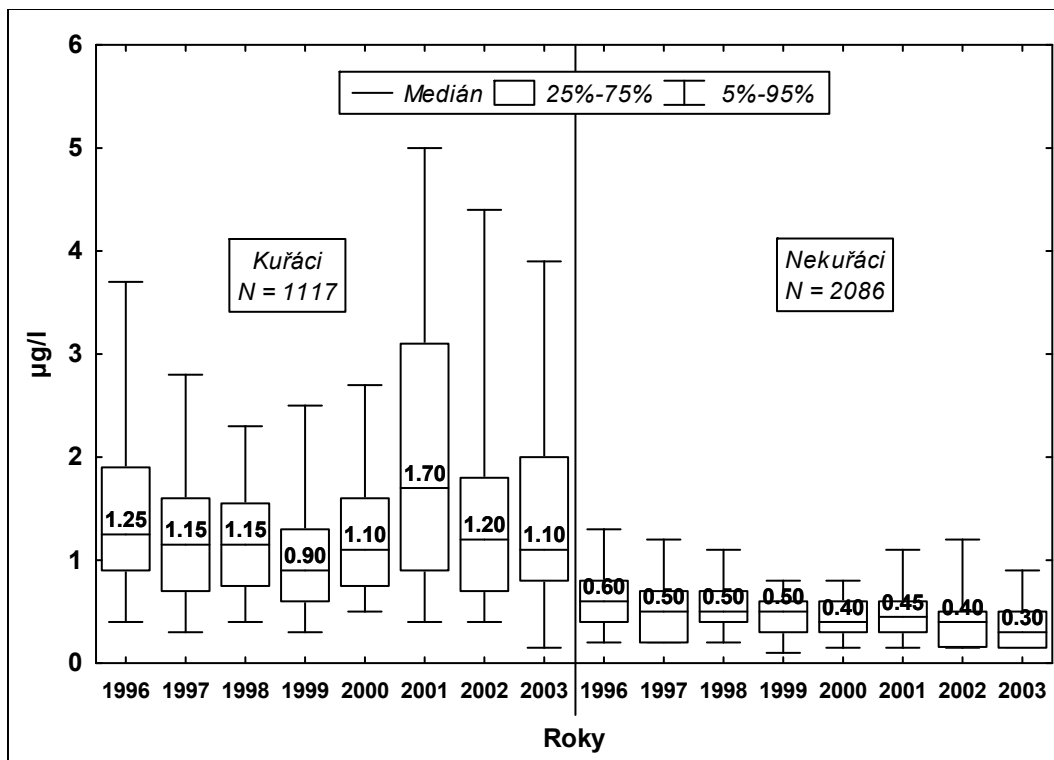
Graf 2 Koncentrace kadmia v krvi mužů a žen (1996 – 2003)



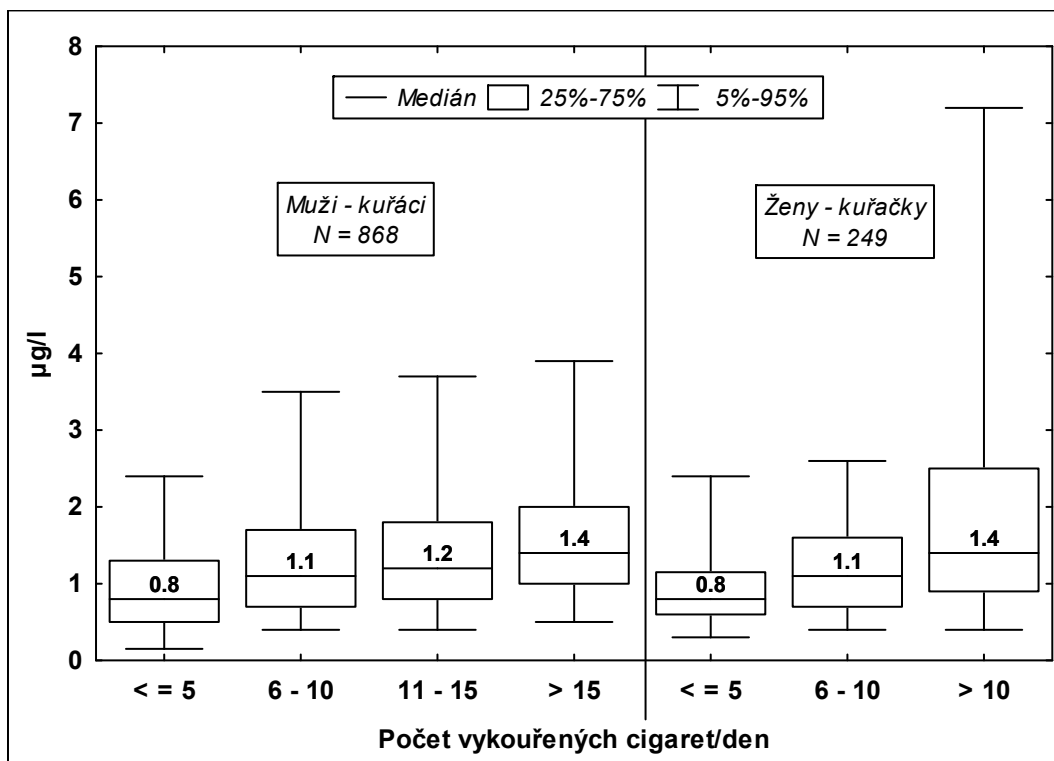
Kouření je jedním z hlavních zdrojů expozice kadmiumu u profesionálně neexponované populace. Zvyšuje hladinu kadmia v krvi kuřáků až 4 – 5x ve srovnání s nekuřáky⁹⁷. Vliv kouření i počtu vykouřených cigaret na koncentraci kadmia v krvi byl prokázán v jiných studiích ($0.40 \pm 0.47 \mu\text{g/l}$ v krvi nekuřáků vs. $1.32 - 2.55 \mu\text{g/l}$ v krvi kuřáků)^{23, 49, 106} a také v rámci biologického monitoringu v SRN (German Environmental Study, GerES I (1985/1986), GerES II (1990/1992) a GerES III (1998)^{11, 48} a dalších¹⁰⁵. Ve studii MONICA¹⁰⁶ byla pro kadmium v krvi nekuřáků bez rozlišení pohlaví odvozena střední hodnota 3.6 nmol/l (tj. $0.4 \mu\text{g/l}$ krve).

Z výsledků CZ-HBM z let 1996 – 2003 vyplývá, že koncentrace kadmia nalezené v krvi kuřáků byly cca 3 x vyšší než v krvi nekuřáků (Graf 3; Příloha II) a současně byly ovlivněny i počtem vykouřených cigaret (Graf 4 a 5). U skupiny nekuřáků byl pozorován signifikantně sestupný trend koncentrace kadmia v krvi (Graf 3). Mediánové koncentrace kadmia v krvi nekuřáků se ve sledovaných letech pohybovaly v rozmezí $0.3 - 0.6 \mu\text{g/l}$. Pasivní kuřáci měli nesignifikantně vyšší koncentrace kadmia v krvi ve srovnání s nekuřáky (Graf 6).

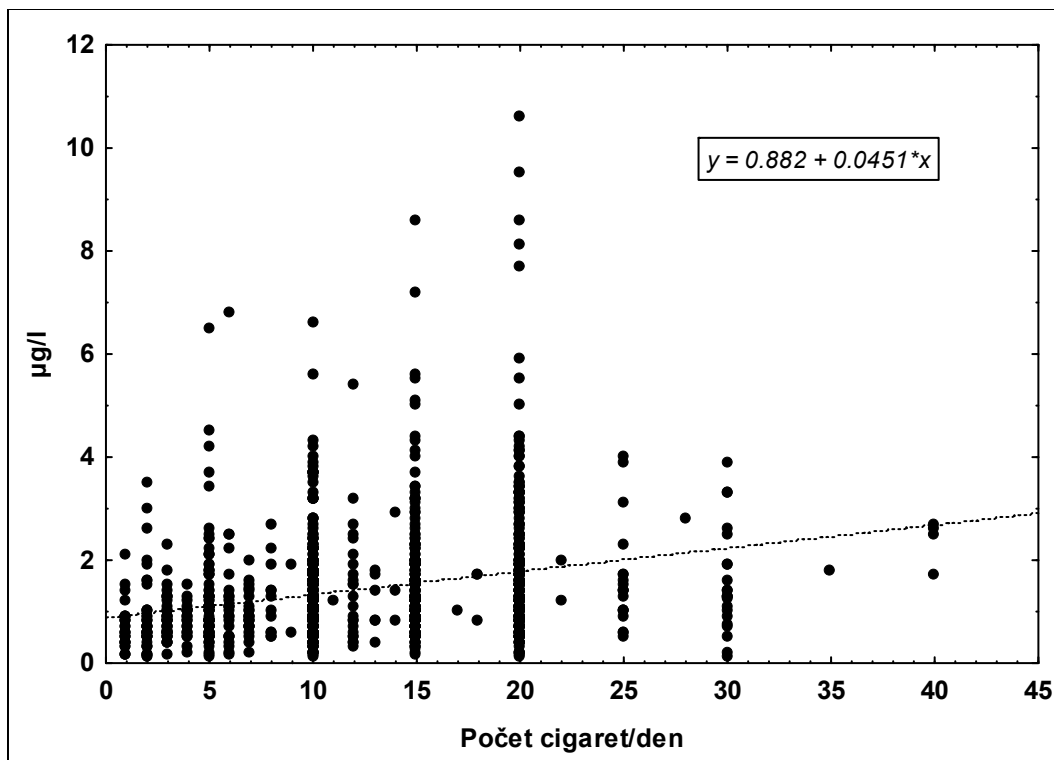
Graf 3 Koncentrace kadmia v krvi kuřáků a nekuřáků (1996 – 2003)



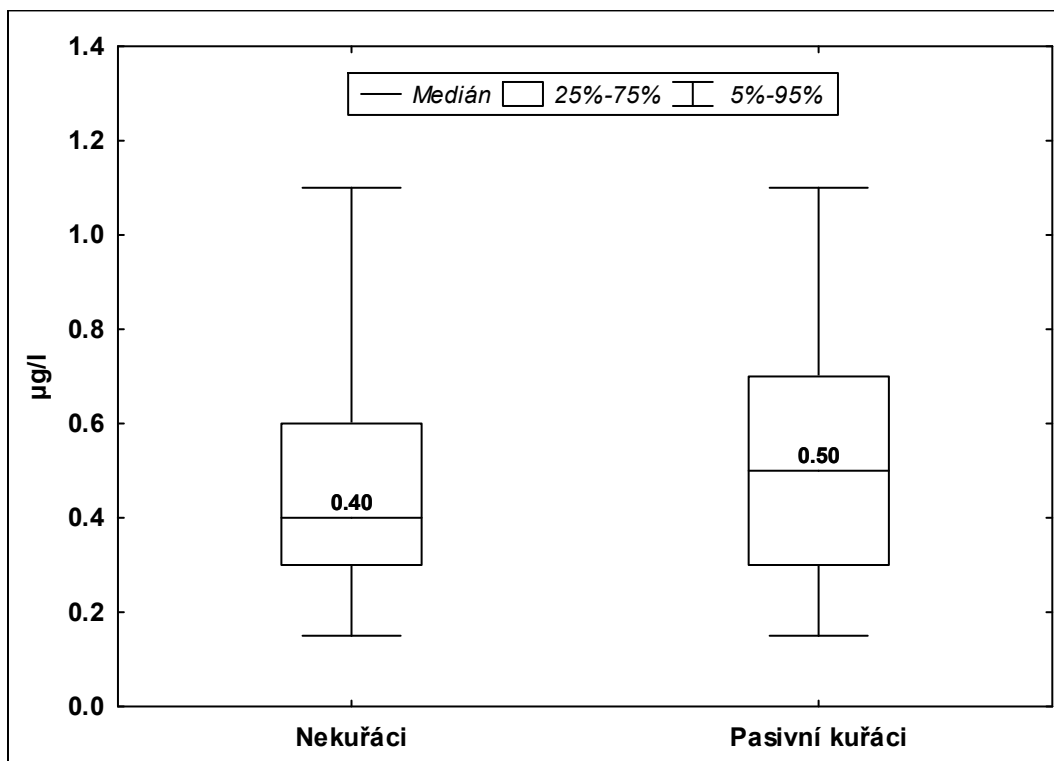
Graf 4 Koncentrace kadmia v krvi kuřáků dle počtu vykouřených cigaret



Graf 5 Počet vykouřených cigaret za den vs. koncentrace kadmia v krvi kuřáků



Graf 6 Koncentrace kadmia v krvi nekuřáků a pasivních kuřáků (1996 – 2003)



Děti

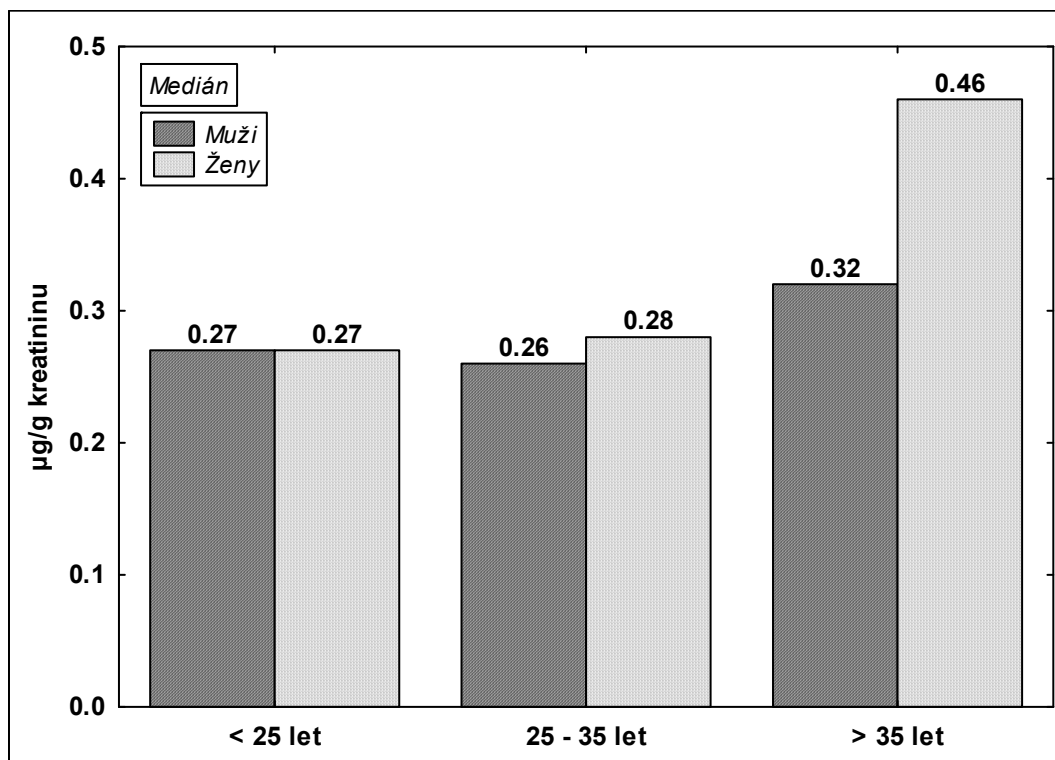
Koncentrace kadmia v krvi dětí byla u více než 50 % vzorků pod detekčním limitem použité metody (detekční limit 0.3 µg/l).

Výsledky analýzy kadmia v moči

Koncentrace kadmia v moči žen jsou obecně vyšší ve srovnání s muži^{7, 42, 67, 89}. Předpokládá se zvýšená absorpce kadmia u žen a rozdíly v dalších toxikokinetických parametrech (transport, retence a vylučování kadmia z organismu)⁴² a také nižší zásoba železa v organismu žen^{7, 42, 67}. **Satarug (2004)** poukazuje na nepřímou korelaci kadmia v moči a koncentrace ferritinu v séru žen.

V rámci CZ-HBM byly u žen nalezeny nesignifikantně vyšší koncentrace kadmia v moči žen ve srovnání s muži. Mediánové koncentrace kadmia v moči žen se pohybovaly v rozmezí 0.35 – 0.49 µg/g kreatininu, u mužů mezi 0.27 – 0.41 µg/g kreatininu. Byl nalezen snižující se trend koncentrace kadmia v moči ve skupině mužů v letech 1996 – 2003. Koncentrace kadmia v moči mužů i žen signifikantně stoupala s věkem (Graf 7).

Graf 7 Koncentrace kadmia v moči nekuřáků podle věku (2001 – 2003)¹⁰



Děti

Koncentrace kadmia v moči dětí byla u více než 50 % vzorků pod detekčním limitem použité metody (detekční limit – 0.2 µg/l).

6.1.2 Olovo

K neprofesionální expozici olova dochází zejména inhalací a ingescí. U malých dětí připadá v úvahu také ingesce kontaminované půdy, půdního prachu a vyšší dietární expozice^{39, 87, 91}.

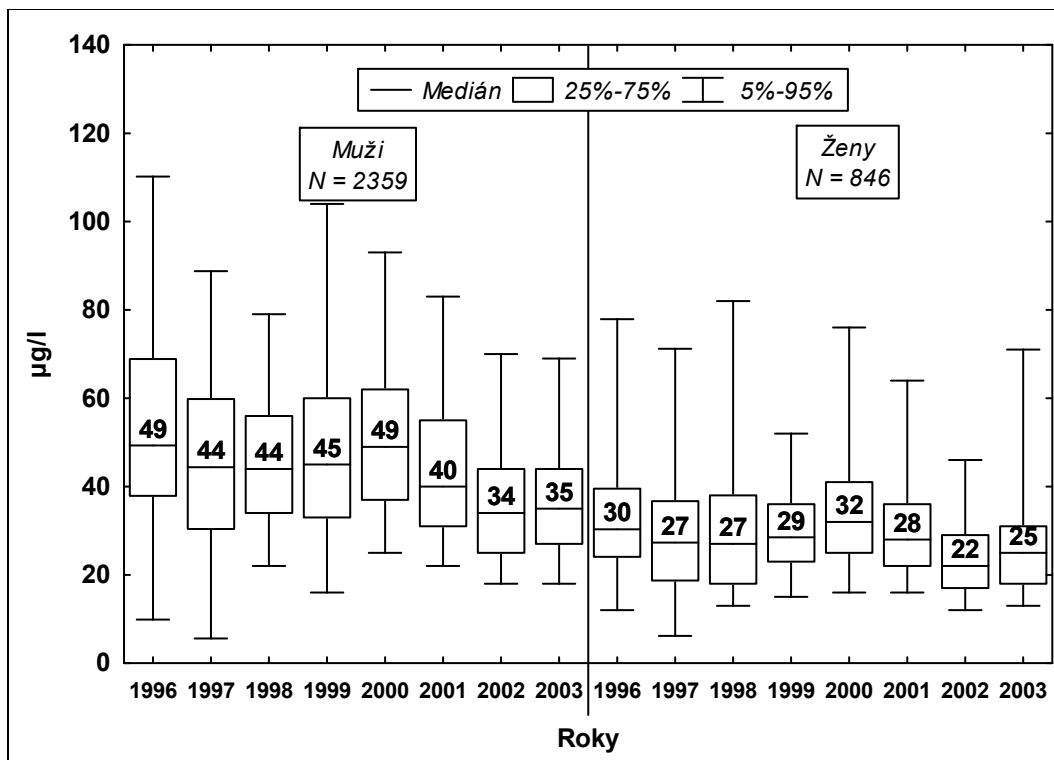
Ověřeným biomarkerem pro sledování profesionální i neprofesionální expozice je koncentrace olova v krvi (plumbémie)^{75, 110}. Poločas olova v krvi je cca 3 – 4 týdny. Vyšší koncentrace olova v krvi jsou u osob žijících v průmyslových oblastech. Vyšší hodnoty jsou obvykle nacházeny u mužů ve srovnání se ženami¹¹⁰. V posledních letech dochází ke snižování koncentrace olova v krvi neprofesionálně exponované populace⁹¹. Důvodem je s nejvyšší pravděpodobností zavedení a používání bezolovnatého benzínu.

Výsledky analýzy olova v krvi

Dospělí

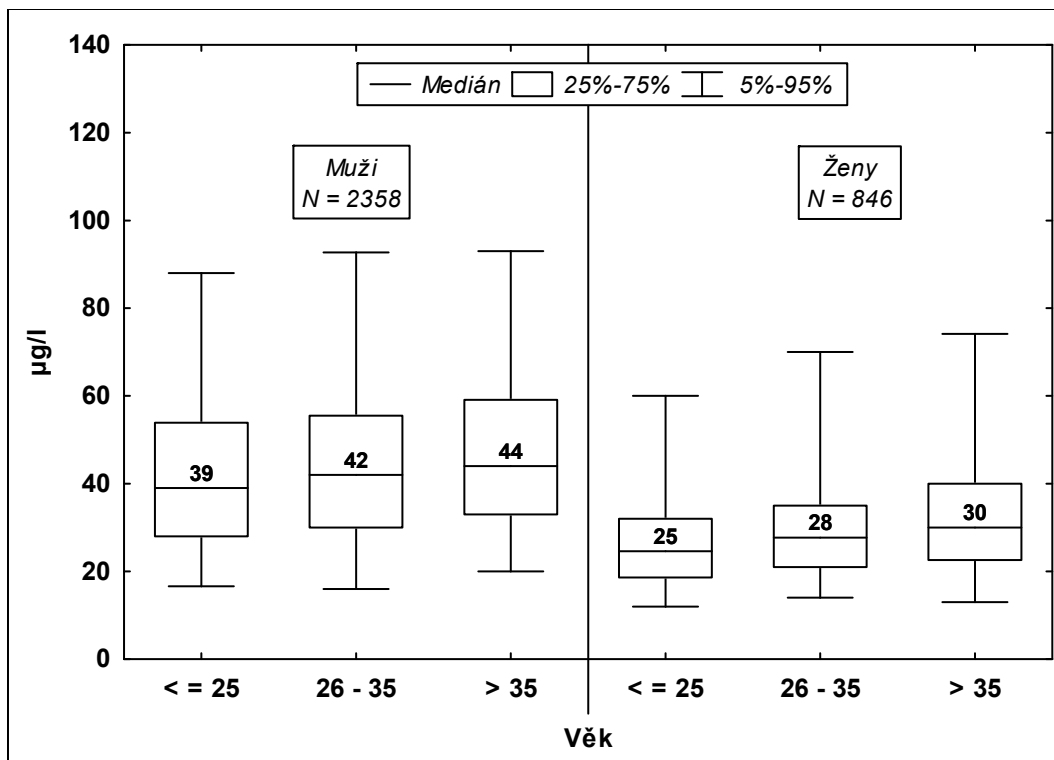
V letech 1996 – 2003 vykazovala hladina olova v krvi ve skupině dospělých (Příloha II), mužů i žen (Graf 8) signifikantně sestupný trend, který byl výrazný zejména od roku 2001. Hladiny olova v krvi mužů byly vyšší než u žen. Tato skutečnost je obecně známá a je doložena v již publikovaných pracích^{70, 84, 104}. V souladu s literaturou¹⁰⁴ se obsah olova v krvi mužů i žen statisticky signifikantně zvyšoval s věkem (¹⁰; Graf 9).

Graf 8 Koncentrace olova v krvi mužů a žen (1996 – 2003)



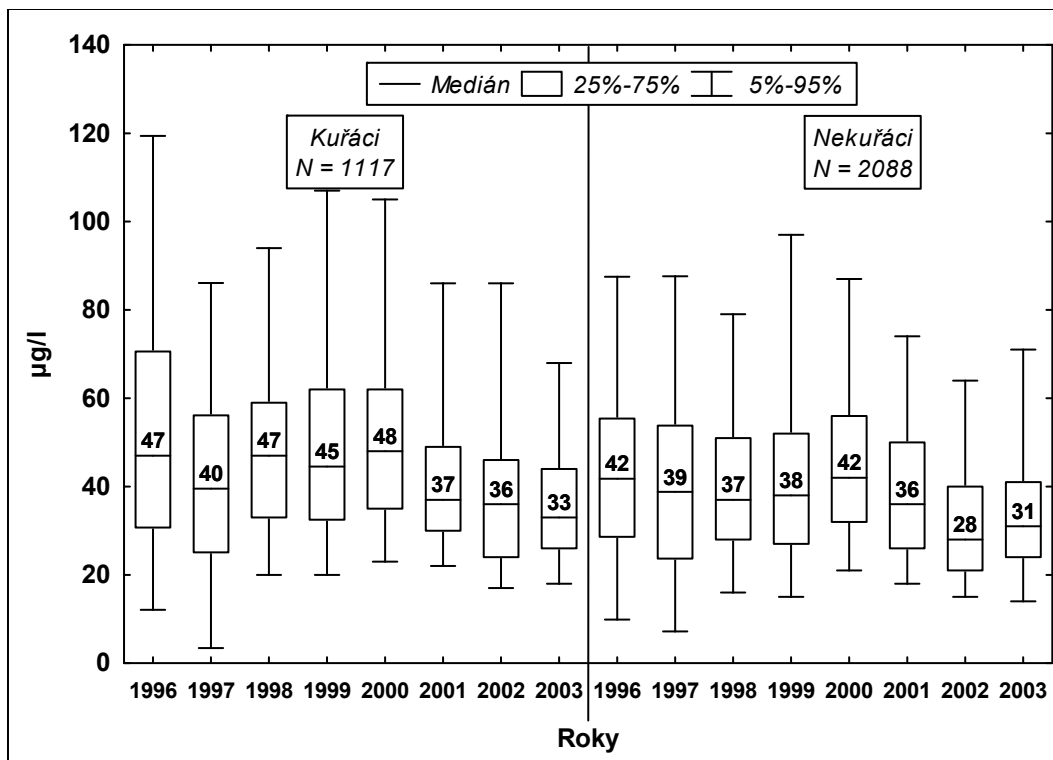
Vyšší koncentrace olova v krvi než v těchto prezentovaných výsledcích byly nalezeny u skupiny mužů a žen žijících v nezatížené oblasti Polska (GM 42.5 – 76.8 µg/l krve u mužů a 23.8 – 48.3 µg/l krve u žen)⁴¹. V krvi mužů a žen pocházejících z Itálie³ byly hladiny olova (AM 45.1 µg/l a 30.6 µg/l) nalezeny téměř srovnatelné s českou populací. Podobně je tomu v letech 1990, 1994 a 1999 ve Švédsku u skupiny mužů (86, 62 a 49 µg/l krve) a žen (54, 46 a 33 µg/l krve)¹⁰⁴.

Graf 9 Koncentrace olova v krvi mužů a žen dle věku (2001 – 2003)



Koncentrace olova v krvi dospělých byla ovlivněna i kouřením (⁷⁴; Graf 10). U kuřáků i nekuřáků byl v letech 1996 – 2003 pozorován signifikantně sestupný trend. Signifikantně vyšší koncentrace olova v krvi kuřáků ve srovnání s nekuřáky byly nalezeny i v jiných studiích, např. ve Švédsku¹⁰⁴ a Itálii³.

Graf 10 Koncentrace olova v krvi kuřáků a nekuřáků (1996 – 2003)



Tabulka 5 ukazuje rozdílnou distribuci olova v krvi dospělých ve prospěch procentuálního zastoupení nižších koncentrací v roce 2003 ve srovnání s rokem 1996.

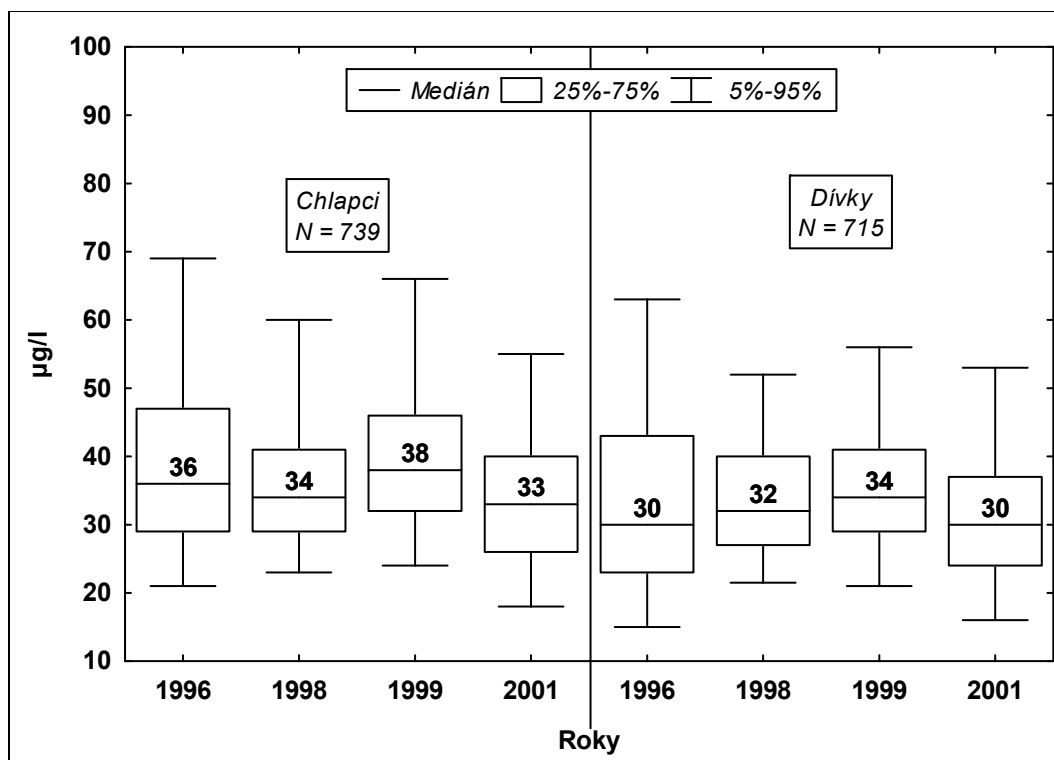
Tab. 5 Distribuce koncentrace olova v krvi dospělých (%) – roky 1996 a 2003

| Olovo µg/l | <= 20 | 21 – 40 | 41 – 60 | 61 – 80 | 81 – 100 | 101 – 149 | >= 150 |
|------------|-------|---------|---------|---------|----------|-----------|--------|
| Rok 1996 | 12 | 33 | 31 | 12 | 5.9 | 5.4 | 0.7 |
| Rok 2003 | 14.9 | 56.8 | 20.5 | 4.3 | 2 | 0.5 | 1 |

Děti

Hladiny olova v krvi dětí nevykazovaly statisticky významnou časovou závislost a pohybují se v hodnotách mezi 38 a 30 µg/l (Příloha II). Obdobně jako u dospělé populace měli chlapci signifikantně vyšší hladiny olova v krvi než dívky (Graf 11).

Graf 11 Koncentrace olova v krvi chlapců a dívek (1996 – 2001)



Ve srovnání s CZ-HBM se koncentrace olova v krvi dětí žijících v nezatížené oblasti Polska pohybovala v rozsahu 29.9 – 62.5 µg/l (GM)⁴¹. Nižší koncentrace olova v krvi dětí ve byly nalezeny např. v Německu¹⁰⁷ (GM 25 µg/l, rozmezí 8 – 154 µg/l), Helsinkách (Avg 26 µg/l, rozmezí 17 – 37 µg/l)⁷² a Švédsku (GM 21 µg/l, rozmezí 6 – 80 µg/l)⁸⁸. Naopak vyšší koncentrace olova v krvi byly zjištěny u 7letých dětí z Polska – GM 7.94 ± 1.48 µg/dl (tj. 79.4 ± 14.8 µg/l) s rozmezím 4 – 38 µg/dl (tj. 40 – 380 µg/l)¹¹².

Koncentrace olova ≥ 100 µg/l (event. i nižší) v krvi dětí je považována za kritickou z hlediska neurobehaviorálních a vývojových změn^{24, 85}. V roce 1996 i 2001 se ve skupině sledovaných dětí vyskytovaly 3 děti s koncentrací olova v krvi > = 100 µg/l (rok 1996: 148, 179 a 247 µg/l; rok 2001: 118, 151 a 197 µg/l). V roce 2001 jsou koncentrace olova v krvi dětí posunuty směrem k nižším hodnotám ve srovnání s rokem 1996 (Tab. 6).

Tab. 6 Distribuce koncentrace olova v krvi dětí (v %) – roky 1996 a 2001

| Olovo $\mu\text{g/l}$ | ≤ 20 | 21 – 40 | 41 – 60 | 61 – 80 | 81 – 99 | ≥ 100 |
|-----------------------|-----------|---------|---------|---------|---------|------------|
| Rok 1996 | 8 | 59 | 25.6 | 5.8 | 1 | 0.8 |
| Rok 2001 | 11.2 | 68.6 | 16.3 | 3 | 0 | 0.9 |

6.1.3 Rtuť

Z hlediska expozice běžné populace jsou v centru pozornosti a) expozice organických sloučenin rtuti (metylrтуť) potravou, zejména některých druhů ryb a mořských plodů, v jejichž organismu dochází k biokoncentraci¹⁴ a b) expozice anorganické rtuti z amalgamových výplní. Amalgamové výplně statisticky signifikantně zvyšují obsah rtuti v krvi i moči, což dokazuje řada publikovaných prací^{11, 34, 64, 71}. EFSA (Evropská komise pro bezpečnost potravin) věnuje obsahu metylrtuti v rybách a jeho zdravotnímu významu ve vztahu ke konzumaci ryb výraznou pozornost. Metylrтуť se absorbuje z 90% z gastrointestinálního traktu, kumuluje se v mozku a u těhotných žen prochází placentou. Hlavní riziko expozice představuje neurotoxické působení metylrtuti. Toxikologické příznaky u chronické expozice se mohou projevit především postižením mozku (neurastenie, třes, motorické a mentální poruchy a pod.). Rizikovou skupinu představují těhotné ženy pro možnost poškození plodu a následné neuropsychické poruchy u dětí.

Z hlediska biologického monitoringu jsou za vhodné matrice pro sledování hladiny rtuti v lidském organismu považovány krev, moč a vlasy.

Koncentrace v krvi má vztah především k organickým formám rtuti (metylrтuti). Byl však popsán i vztah mezi počtem amalgamových výplní a koncentrací rtuti v krvi a moči⁹⁶. Koncentrace v moči se vztahuje především k expozici kovové rtuti či jejím anorganickým formám a její hodnoty jsou ovlivněny počtem amalgamových zubních výplní. Hladina rtuti ve vlasech odráží především zátěž organickou formou, která představuje zhruba 80% celkově naměřených hodnot²⁹. Výsledky analýzy metylrtuti ve vlasech je možno užít k retrospektivnímu odhadu expozice matky během těhotenství. Obsah 10 – 20 $\mu\text{g/g}$ rtuti ve vlasech (odpovídá koncentraci v krvi 40 – 80 $\mu\text{g/l}$) signalizuje zvýšené riziko psychomotorické retardace pro plod.

V rámci monitorovacích aktivit CZ-HBM je sledována celková rtuť v krvi a moči dospělých osob, u dětské populace pak v krvi, moči i vlasech.

Koncentrace rtuti v krvi poukazuje na nedávnou expozici, vztahuje se především k metylrtuti a – jak již bylo zmíněno - je ovlivněna konzumací ryb²⁴. U neprofesionálně exponované populace se hladiny pohybuje do 10 µg/l⁹² (0.1 – 0.7 µg/l)²⁴.

Vylučování rtuti močí poukazuje spíše na dlouhodobou chronickou expozici⁹² a má vztah i počtu amalgamových výplní²⁴. Hodnoty nalézané u osob profesionální neexponovaných se pohybují do 10 µg/l²⁴ (3 – 7 µg/l⁹²). Časné nežádoucí projevy nervového systému lze pozorovat již při koncentracích mezi 25 – 35 µg/g kreatininu.

Výsledky analýzy rtuti v krvi

Dospělí

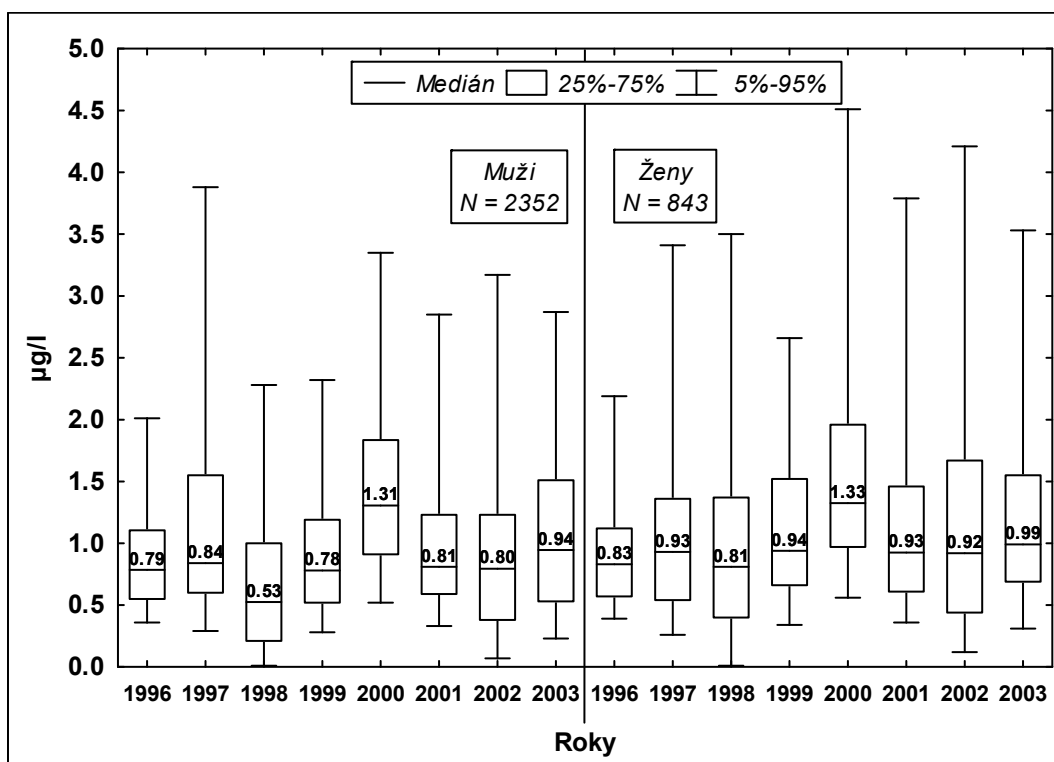
V krvi dospělých sledovaných v rámci CZ-HBM byly nalezeny vyšší koncentrace rtuti u žen než u mužů (Graf 12). Pro vysvětlení této skutečnosti existuje několik, zatím neproověřených hypotéz, zejména rozdílné stravovací zvyklosti s vyšší konzumací ryb u žen, lepší péče o chrup a tedy i větší počet amalgamových výplní u žen či snad i používání kosmetiky a krémů s obsahem rtuti. Údaje o počtu amalgamových výplní a frekvence konzumace ryb však nejsou obsahem dotazníku, který je s participanty vyplňován. V souvislosti s vyšším obsahem rtuti v krvi žen spekulují někteří autoři o tom, že určité druhy kosmetických výrobků (např. bělicí krémy)⁶² nebo bylinných přípravků⁵⁵ mohou také obsahovat rtuť.

Koncentrace rtuti v krvi německé populace nalezené v rámci GerES III byla 0.58 µg/l (GM)¹¹ tedy nižší než u české populace, s jejímiž výsledky se rámcově shodují výsledky nalezené u populace Velké Británie (1.08 µg/l krve)¹⁰⁵. U švédské populace se mediánové koncentrace rtuti v krvi v letech 1990, 1994 a 1999 pohybovaly v rozsahu 3.8, 2.8 a 2.1 µg/l (muži), 3.6, 2.6 a 2.2 µg/l (ženy), bez rozdílu mezi muži a ženami nalezeny¹⁰⁴. Vyšší koncentrace rtuti v krvi žen ve srovnání s muži byla prokázány u populace Francie (0.28 vs. 0.26 µg/l)³¹.

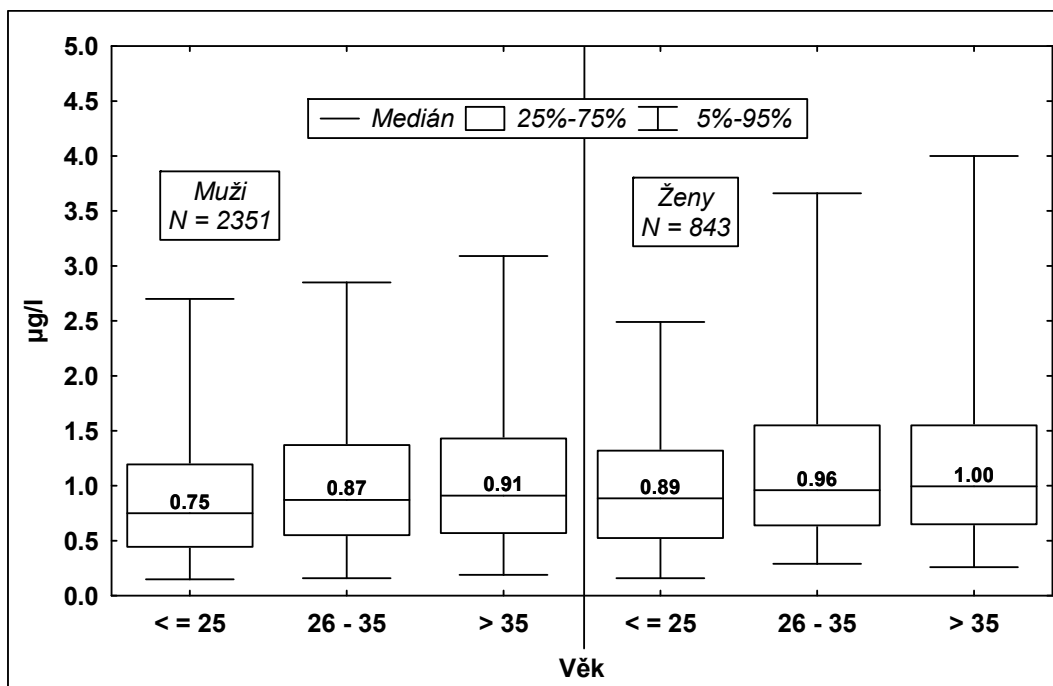
Obsah rtuti v krvi mužů i žen CZ-HBM signifikantně stoupal s věkem (¹⁰; Graf 13).

Zajímavým zjištěním byla skutečnost, že ve skupině nekuřáků byly zjištěny vyšší koncentrace rtuti (více u žen) než u kuřáků (Graf 14). U kuřáků se pohybovaly v rozmezí 0.58 – 1.24 $\mu\text{g/l}$ krve, u nekuřáků mezi 0.58 – 1.36 $\mu\text{g/l}$ krve¹⁰. Vysvětlení pro toto zjištění zatím není známo, spekuluje se o rozdílném uvolňování rtuti z amalgamových výplní u kuřáků a nekuřáků.

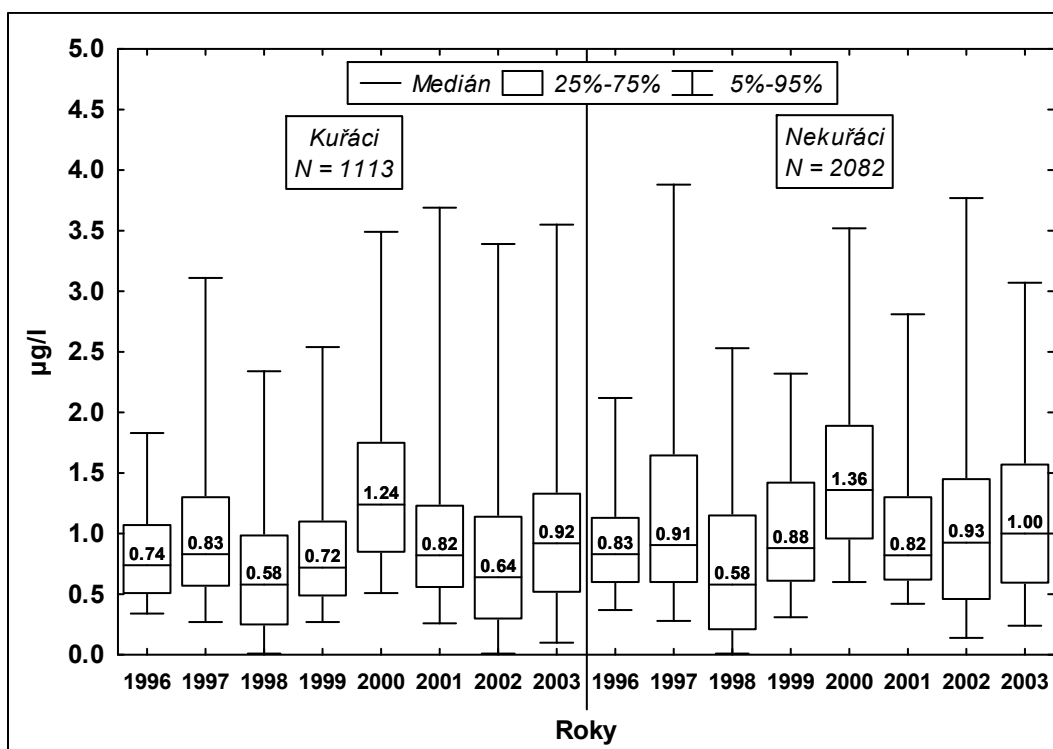
Graf 12 Koncentrace rtuti v krvi mužů a žen (1996 – 2003)



Graf 13 Koncentrace rtuti v krvi mužů a žen dle věku (1996 – 2003)



Graf 14 Koncentrace rtuti v krvi kuřáků a nekuřáků (1996 – 2003)

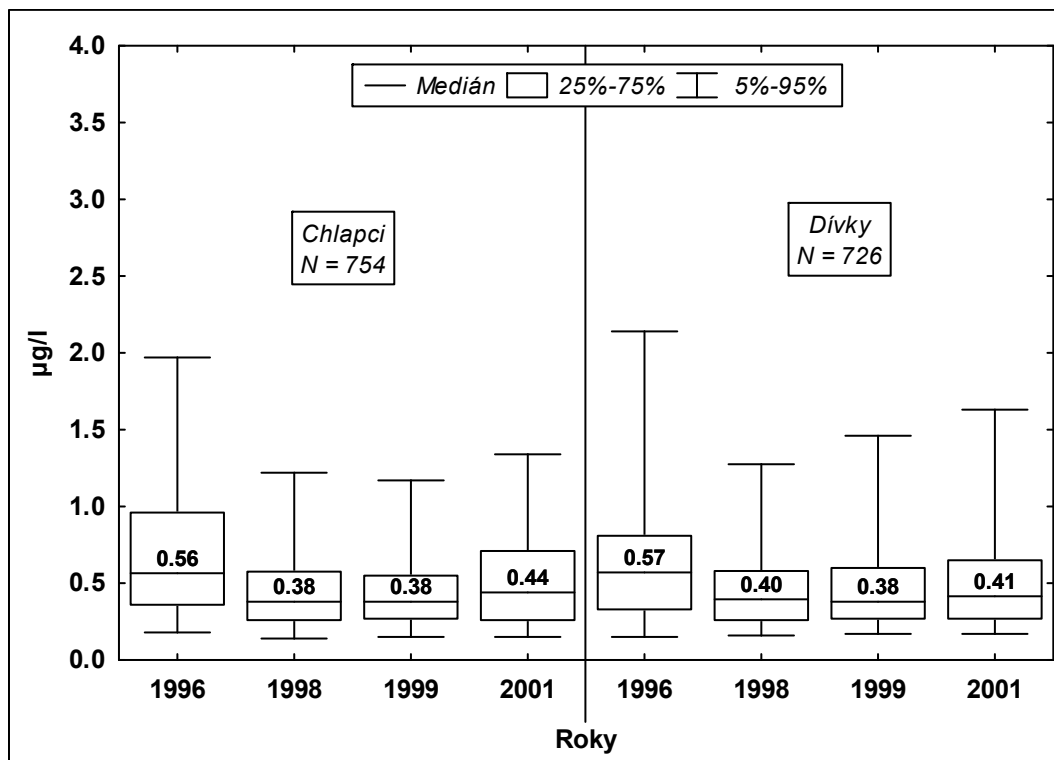


Děti

V krvi dětí byly nalezeny nižší koncentrace rtuti než u skupiny dospělých (Graf 15). U chlapců se mediány koncentrace rtuti v krvi pohybovaly v rozmezí

0.38 – 0.56 $\mu\text{g/l}$, u dívek mezi 0.38 – 0.57 $\mu\text{g/l}$. O něco nižší hodnoty byly zjištěny v krvi 6 – 12letých dětí sledovaných v rámci GerES IV (0.20 $\mu\text{g/l}$)¹⁰⁹. Mediánové koncentrace rtuti v krvi švédských adolescentů byla 1.1 $\mu\text{g/l}$ ⁸.

Graf 15 Koncentrace rtuti v krvi chlapců a dívek (1996 – 2001)



Výsledky analýzy rtuti v moči

Dospělí

Vyšší koncentrace rtuti v moči, obdobně jako u výsledků analýzy krve, byly nalezeny u žen (Tab. 7).

Tab. 7 Koncentrace rtuti v moči mužů a žen (1996 – 2003, medián, $\mu\text{g/g}$ kreatininu)

| Rok/populace | 1996 | 1998 | 2000 | 2002 | 2003 |
|--------------|------|------|------|------|------|
| Muži | 0.62 | 0.50 | 0.62 | 0.43 | 0.63 |
| Ženy | 1.30 | 1.04 | 0.87 | 1.05 | 1.09 |

U italské populace nalezena mediánová koncentrace rtuti v moči 0.78 µg/g kreatininu bez statisticky významného rozdílu mezi muži a ženami (0.75 vs. 0.83 µg/g kreatininu)⁴. Koncentrace rtuti v moči populace sledované v rámci GerES III byla 0.34 µg/g kreatininu¹², tedy téměř o polovinu nižší ve srovnání s výsledky CZ-HBM. Střední hodnota koncentrace rtuti v moči dárců krve ze dvou oblastí Slovenska byla 0.015 ± 0.02 µmol/l (tj. 3.09 ± 4 µg/l moče) a 0.021 ± 0.007 µmol/l (tj. 4.2 ± 1.4 µg/l moče)¹⁷.

Děti

Vliv pohlaví na koncentraci rtuti v moči se projevil i u dětí. Vyšší hodnoty byly nalezeny u dívek než u chlapců (Tab. 8). Mediánové koncentrace dětí ze studie GerES IV byla < 0.20 µg/g kreatininu¹⁰⁹.

Tab. 8 Koncentrace rtuti v moči chlapců a dívek (1996 – 2003, medián, µg/g kreatininu)

| Rok/populace | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2002 | 2003 |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Chlapci | 0.24 | 0.32 | 0.23 | 0.23 | 0.30 | 0.41 | 0.26 |
| Dívky | 0.26 | 0.44 | 0.30 | 0.36 | 0.40 | 0.44 | 0.32 |

6.2 Výsledky analýzy benefičních prvků

6.2.1 Měď

Patří mezi prvky s působením esenciálním, je zařazována mezi mikroelementy. Tvoří součást mnoha enzymů s antioxidačním působením a tím zasahuje do různých, životně důležitých metabolických procesů. Jako součást některých proteinů má význam pro krvetvorbu, tvorbu kolagenních bílkovin a má vliv na funkci CNS.

Do organismu u běžné populace vstupuje nejčastěji ingescí (potrava, pitná voda), méně inhalací a cestou dermální⁵.

Za nízké hladiny mědi v krvi lze považovat koncentrace 800 µg/l a nižší⁹⁴. Ženy mají cca o 10 % vyšší hodnoty mědi v krvi než muži¹¹¹.

Močí se denně vylučuje cca 0.5 – 3 % denního přívodu mědi¹⁹, obsah v mědi v moči se pohybuje v rozmezí 6.1 – 30 µg/l⁶⁸.

Výsledky analýzy mědi v krvi

Dospělí

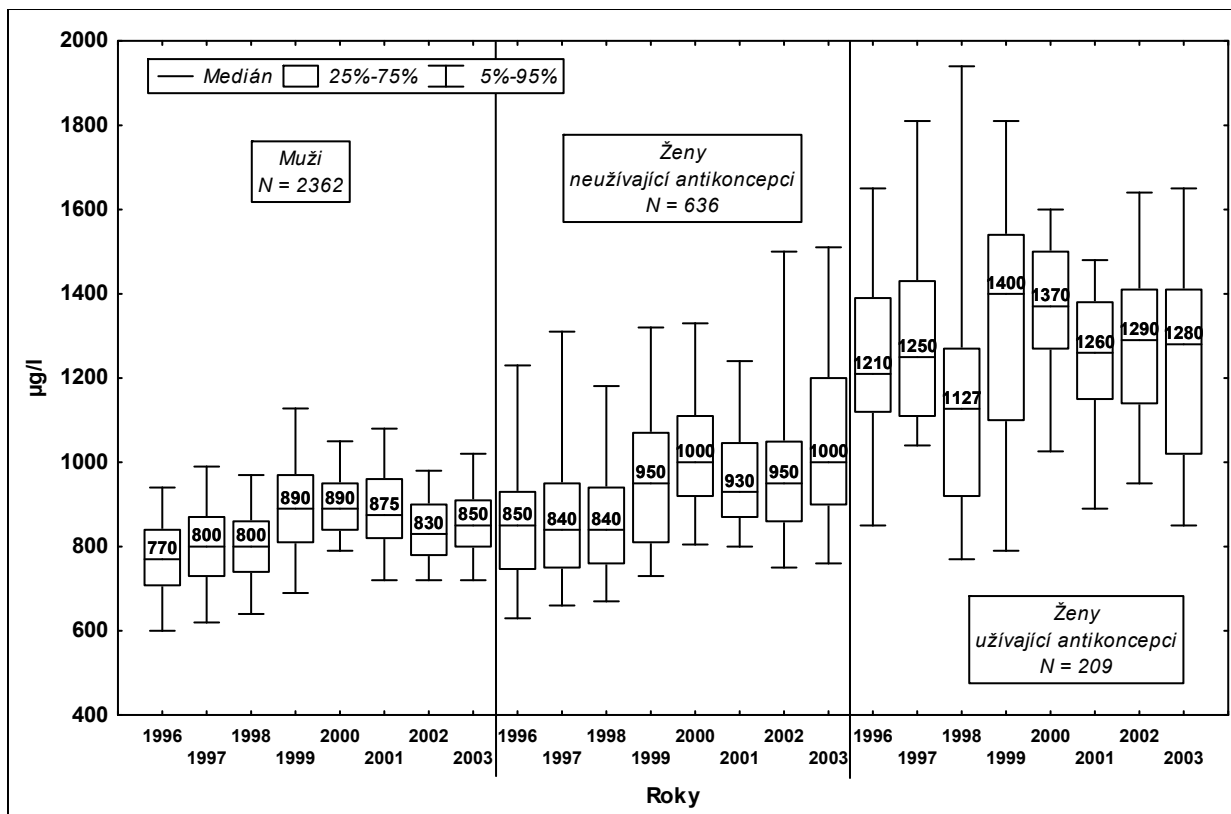
Pozvolný nárůst koncentrace mědi v krvi dospělé české populace lze pozorovat od roku 1996 do roku 2000, od roku 2001 se pak hodnoty prakticky nemění. Mezi skupinou mužů, žen neužívajících orální antikoncepci a žen užívajících orální antikoncepci byl nalezen statisticky významný rozdíl (Graf 16; Příloha II).

Ženy užívající orální antikoncepci měly signifikantně vyšší hladiny mědi v krvi než ženy, které ji neužívaly. Souvislost mezi užíváním orální antikoncepce a hladiny mědi v krvi žen byla prokázána i v jiných studiích^{59,94}. Koncentrace mědi v séru slovenské populace naznačují rovněž vyšší hodnoty mědi v séru žen ve srovnání s muži¹⁵.

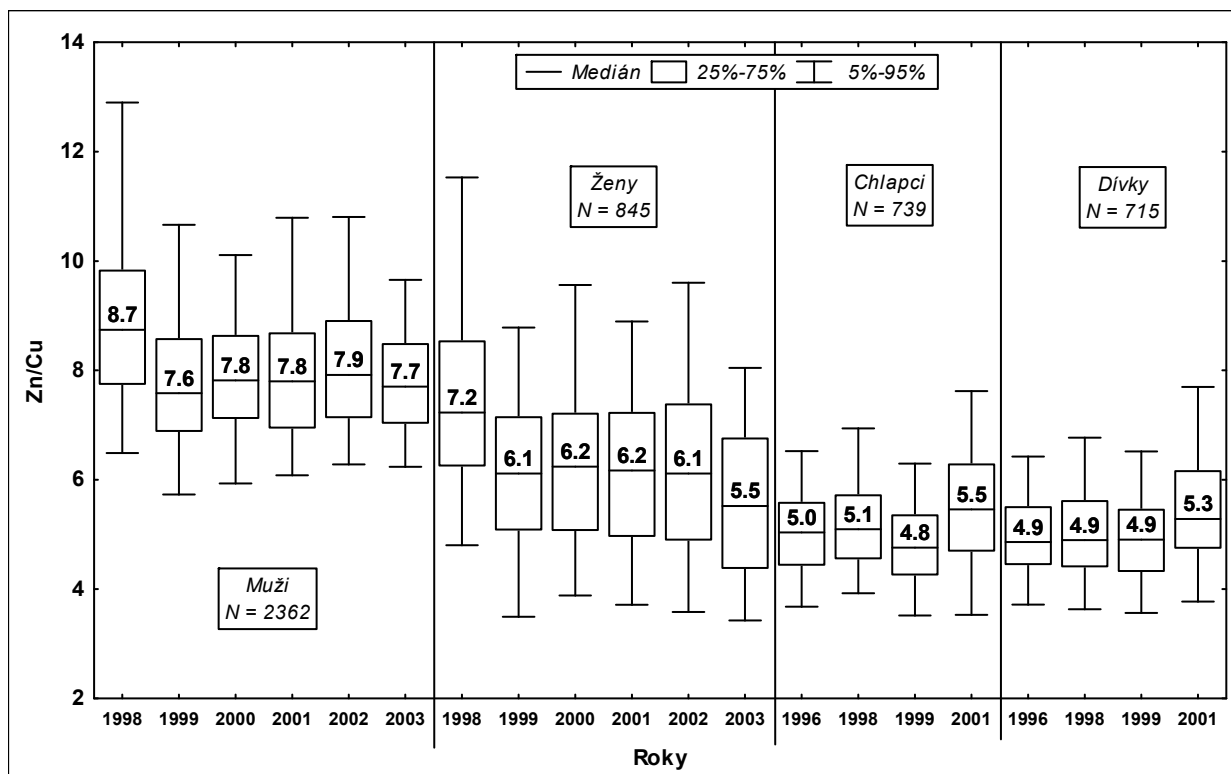
Příznaky deficitu mědi mohou vyvolat vysoké dietární dávky zinku¹⁰². Ve vhodném poměru těchto dvou prvků v potravě dochází k synergickému působení, narušení tohoto poměru vede ke snížení aktivity těchto prvků⁹³. Proto by měl být poměr zinku a mědi vyrovnán a měl by se blížit optimálnímu (8.0⁶¹). Tento byl nalezen u skupiny mužů (Graf 17; Příloha II). Signifikantně nižší poměr zinek/měď byl nalezen u žen užívajících orální antikoncepci ve srovnání se

ženami, které ji neužívají (Graf 18; Příloha II). Toto koresponduje s vyššími hladinami mědi v krvi žen užívajících orální antikoncepci.

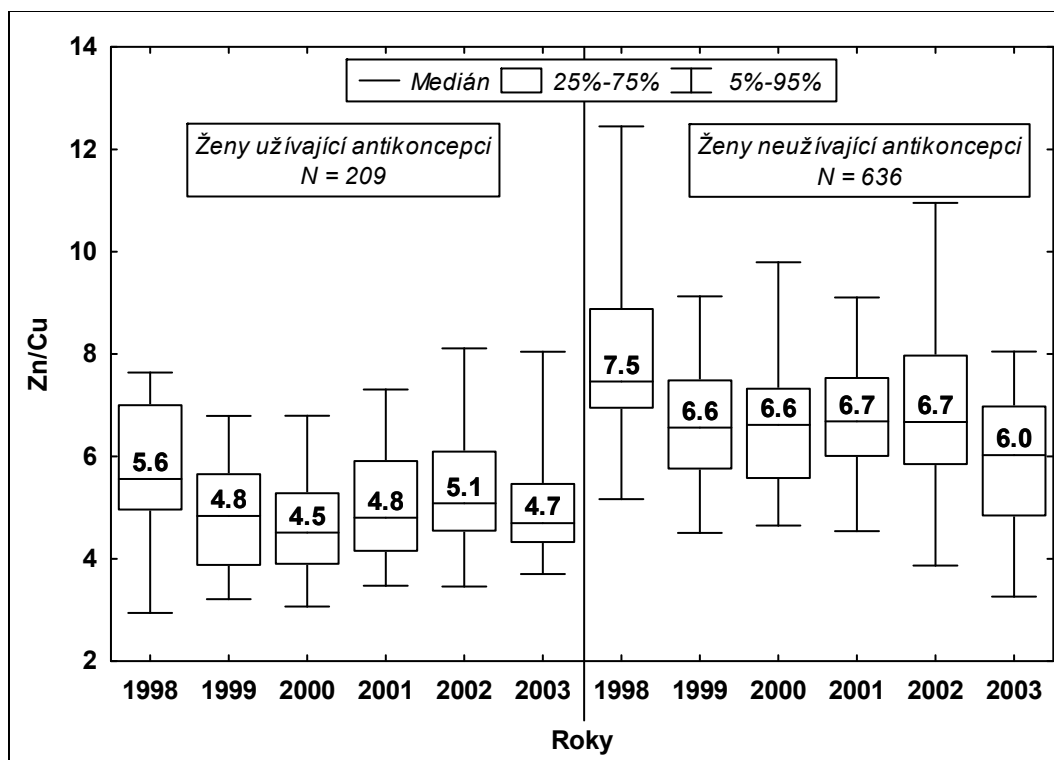
Graf 16 Koncentrace mědi v krvi mužů a žen (1996 – 2003)



Graf 17 Poměr zinek/měď v krvi mužů, žen, chlapců a dívek (1998 – 2003)



Graf 18 Poměr zinek/měď v krvi žen (1998 – 2003)



Děti

Koncentrace mědi v krvi chlapců a dívek se od roku 1996 vyznačuje mírně se snižujícím trendem (Příloha II). Chlapci měli vyšší hladiny mědi v krvi než dívky. U chlapců se hladiny mědi v krvi pohybovaly v rozmezí 980 – 1081 $\mu\text{g/l}$ (mediány), u dívek mezi 968 a 1046 $\mu\text{g/l}$ (mediány). Mediánová hodnota koncentrace mědi v séru dětí z Německa byla 20.8 $\mu\text{mol/l}$ (tj. 1320 $\mu\text{g/l}$)⁷⁸. U skupiny dětí ze Slovenska byly nalezeny střední hodnoty mědi v séru 17.4 $\mu\text{mol/l}$ (tj. 1104 $\mu\text{g/l}$ séra) u chlapců a 17.1 $\mu\text{mol/l}$ u dívek (tj. 1085 $\mu\text{g/l}$ séra)¹⁵.

6.2.2 Selen

Selen hraje významnou roli v metabolismu štítné žlázy, imunitním systému; má antivirové a protizánětlivé účinky. Současně se uplatňuje jako antagonistka kadmia, či i dalších toxických prvků⁶. Je součástí enzymů (selenoenzymy)^{53, 80}. Do organismu vstupuje selen především potravou (obilné produkty, maso, mléčné výrobky; nápoje), méně inhalací⁵.

Sledování hladin selenu v krvi se provádí zejména z důvodů detekce možné deficiencie. Mezi nejznámější onemocnění, která jsou způsobena nedostatkem selenu patří Keshan disease (kardiomyopatie) a Keshan (Kashin) Beck Disease (osteoartropatie)⁵.

Koncentrace selenu v krvi a moči informují o úrovni saturace organismu^{24, 60}.

Hladinu selenu lze sledovat v séru, plasmě či plné krvi. Koncentrace selenu v krvi je vyšší než v séru/plasmě, protože je obsažen i v erythrocytech. Pokud je selen měřen v plné krvi, je z důvodu srovnání dat možno použít faktor pro přepočítání koncentrace selenu v séru/plasmě na koncentraci selenu v krvi. Ten byl na základě literárních poznatků odhadnut na 0.8^{40, 100}, tzn. koncentrace selenu v séru nebo plasmě/0.8 = koncentrace selenu v krvi a naopak. Obsah selenu v krvi je ukazatelem příjmu selenu v období zhruba 3 předcházejících měsíců. Hladiny selenu nižší než 0.05 mg/l (tj. 50 µg/l) indikují jeho deficitní stav⁴⁶, přičemž hladiny selenu v krvi < 45 µg/l jsou spojovány s vyšším rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality (Tab. 9).

Tab. 9 Udávané optimální rozmezí selenu v séru (upraveno)⁵³

| Hodnocení saturace selenem | µg/l séra | µg/l krve |
|-----------------------------------|------------------|------------------|
| optimum | 100 – 140 | 125 – 175 |
| hraniční nedostatek | 70 – 100 | 88 – 125 |
| mírný nedostatek | 55 – 70 | 69 – 88 |
| vážný nedostatek | 45 – 55 | 56 – 69 |
| hraniční hodnota | 45 | 56 |
| silný deficit | 20 – 45 | 25 – 56 |
| kritická koncentrace | < 20 | < 25 |

Močí se vylučuje se až 50 % selenu přijatého potravou⁵⁶ (cca 10 – 600 µg/den, v závislosti na charakteru přijímané stravy)²⁴. Vylučování je rychlé s maximem v prvních 4 hodinách. Biologický poločas je cca 1 – 2 dny³⁶. Osoby s normálním příjmem selenu a bez pracovní expozice mají hladiny selenu v moči < 0.03 mg/l, tj. tj. 30 µg/l⁷⁶.

Výsledky analýzy selenu v krvi

Dospělí

Koncentrace selenu v krvi dospělých v monitorovaných letech 1996 – 2003 naznačují vzestupný trend (⁹; Graf 19; Příloha II).

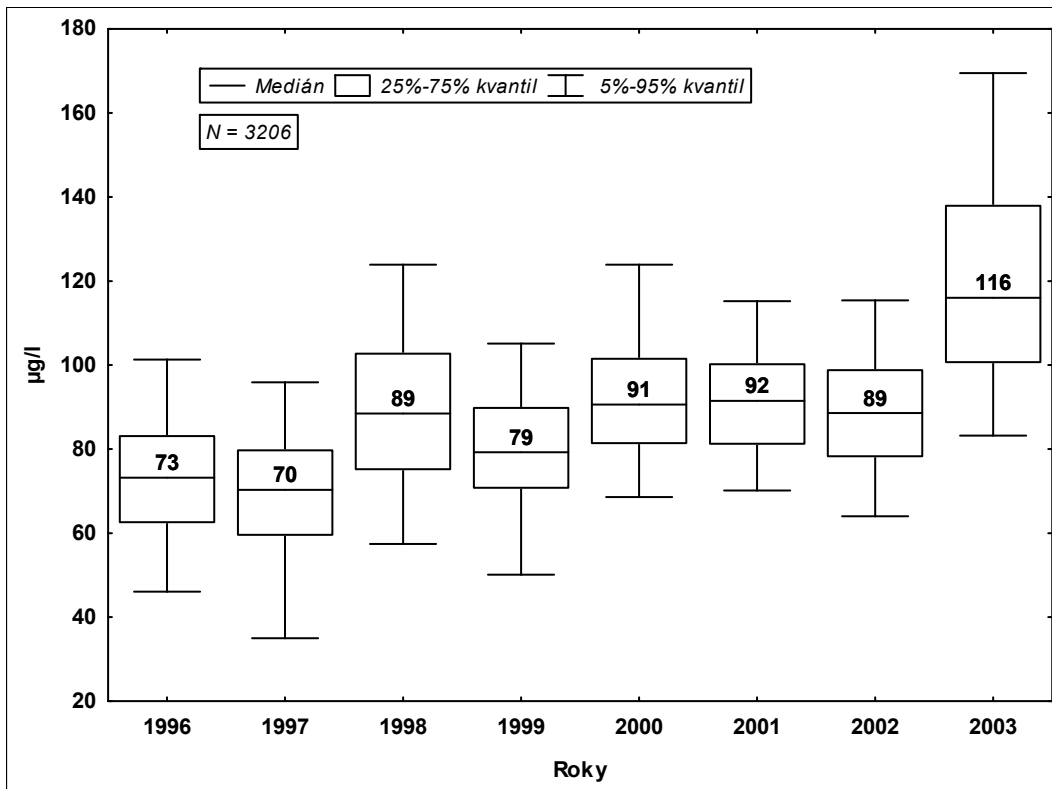
Při srovnání roku 1996 a 2003 lze konstatovat, že došlo k posunu hladin selenu v krvi dospělých směrem k vyšším hodnotám (⁹; Graf 19; Příloha II) a současně se zvýšilo procento osob s vyššími koncentracemi selenu v krvi (Graf 20). Saturace české populace však stále neodpovídá hodnotám optimálním, které jsou 100 – 140 µg/l séra⁵³ (tj. 125 – 175 µg/l krve).

Obdobné výsledky ukázala i studie z r. 1998 sledující koncentrace selenu v séru české populace s průměrnou hodnotou 74 µg/l (tj. 92.5 µg/l krve)⁵⁰. Střední hodnoty koncentrace selenu v séru mužů (70.7 µg/l séra, tj. 88.4 µg/l krve) a žen (64.9 µg/l séra, tj. 81.1 µg/l krve) v Řecku¹⁰⁰ byly téměř srovnatelné s výsledky nalezenými u české populace. Koncentrace selenu u populace Kanárských ostrovů byla 74.7 ± 25.2 µg/l séra (Avg)⁷⁷ (tj. 93.3 ± 31.5 µg/l krve). Vyšší hodnoty selenu v krvi byly nalezeny u populace Dánska (115.9 ± 15.4 µg/l a 102.5 ± 9.6 µg/l)⁹⁹ a zejména u populace USA⁴³ – 124.5 ng/ml u mužů (tj. 156 µg/l krve) a 122.0 ng/ml u žen (tj. 153 µg/l krve).

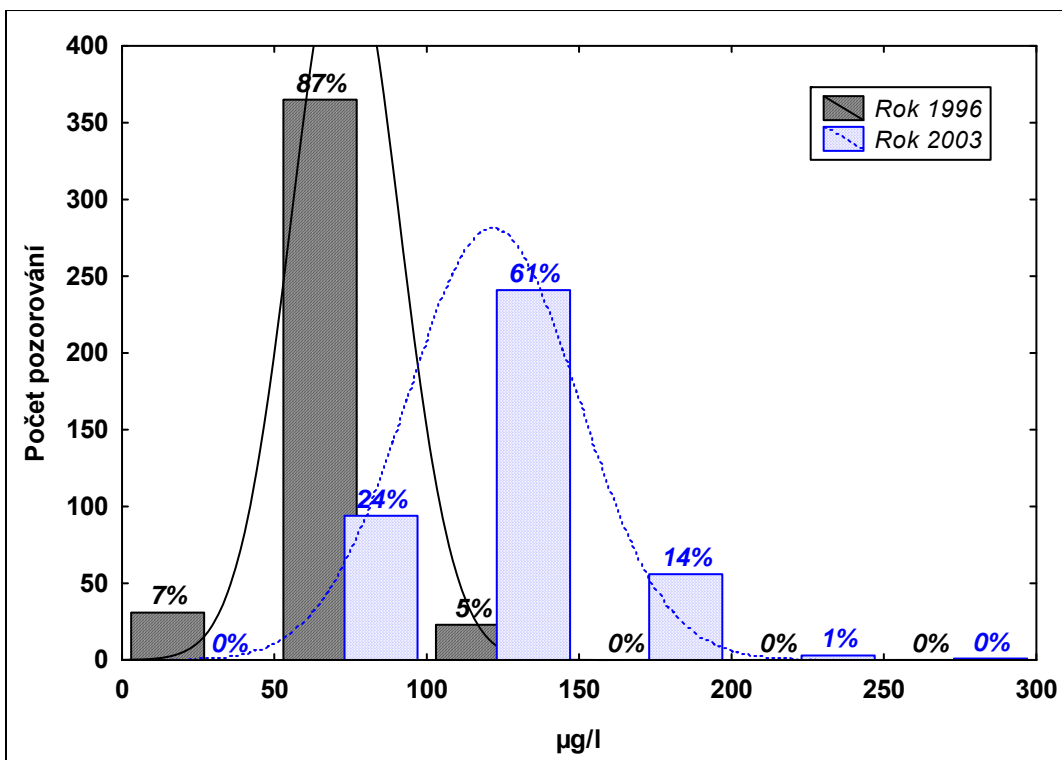
V souladu s výsledky jiných autorů^{15, 16, 35, 50, 58, 65, 78} nebyl ani v naší studii nalezen statisticky významný rozdíl mezi muži (Me 69 – 116 µg/l) a ženami (Me 61 – 103 µg/l). Naopak vyšší koncentrace selenu u žen ve srovnání s muži byly prokázány v Barceloně (83 µg/l a 80 µg/l plazmy⁷⁹, tj. 104 µg/l a 100 µg/l krve).

Nekuřáci mají v porovnání s kuřáky signifikantně vyšší hladiny selenu v krvi (⁹; Graf 21). Vyšší koncentrace selenu v krvi nekuřáků byly pozorovány i v jiných studiích, např. u sledované populace Barcelony⁷⁹, Polska⁵⁷ i v rámci studie NHANES III⁴³.

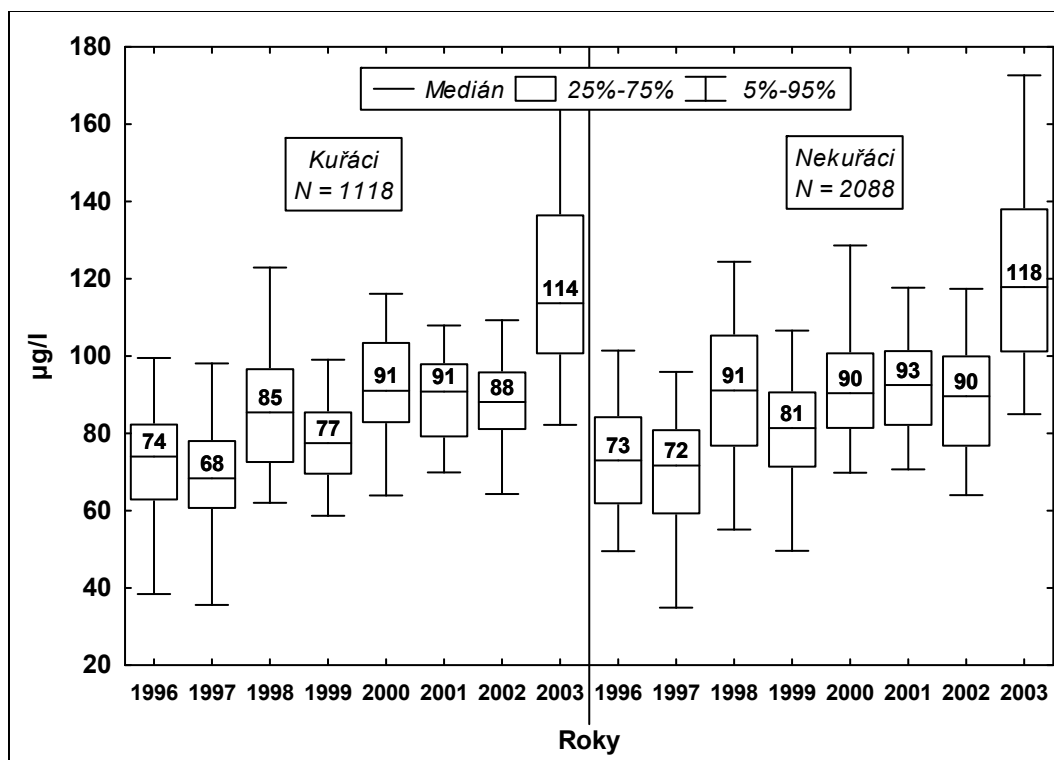
Graf 19 Koncentrace selenu v krvi dospělých (1996 – 2003)



Graf 20 Distribuce koncentrace selenu v krvi dospělých (roky 1996 a 2003)



Graf 21 Koncentrace selenu v krvi kuřáků a nekuřáků (1996 – 2003)



Děti

Hladiny selenu v krvi dětí byly nižší než u dospělých a – na rozdíl od dospělé populace – nebyl pozorován vzestupný trend (Příloha II). Mediány koncentrace selenu v krvi chlapců se pohybovaly v rozmezí 66 – 72 µg/l, u dívek mezi 65 – 72 µg/l.

Nižší hodnoty selenu v krvi byly nalezeny rovněž u dětské populace v Maďarsku – Avg 0.81 µmol/l (tj. 64 µg/l)²⁰. Vyšší koncentrace selenu v plazmě byla nalezena u dětské populace v Německu (Avg 0.77 ± 0.68 µmol/l)⁷⁸ (tj. 75 ± 66 µg/l krve).

Mezi chlapci a dívkami CZ-HBM nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl.

6.2.3 Zinek

Význam tohoto prvku je u profesionálně neexponované populace především benefiční. Zinek je součástí více než 200 důležitých enzymů, podílí se na syntéze proteinů, je obsažen v insulinu. Spolu s mědí je zastoupen v antioxidantním enzymu superoxidismutáze, který patří mezi ochranné

mechanismy aterogenních a onkogenních procesů. Do organismu vstupuje především ingescí (potrava, pitná voda)^{5, 14}.

Hladinu zinku lze sledovat v krvi či séru, v moči i vlasech. Vzhledem k přítomnosti zinku převážně v erytrocytech jsou koncentrace v plné krvi asi 3x vyšší než v séru či plasmě⁴⁵.

Ztráty zinku močí jsou malé (pohybují se v rozmezí 8 – 10 $\mu\text{mol}/\text{den}$, tj. 0.522 – 0.653 mg/den) a zůstávají relativně konstantní při různém příjmu zinku ve stravě⁴⁴.

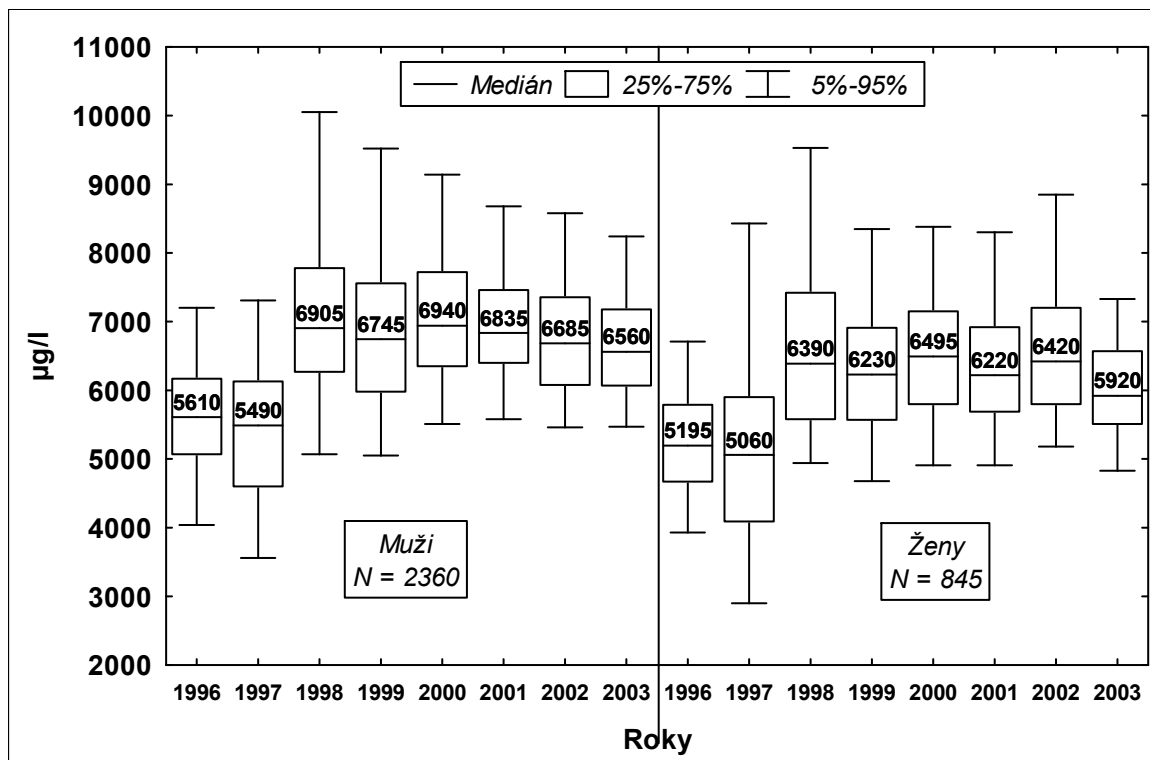
Výsledky analýzy zinku v krvi

Dospělí

Koncentrace zinku v krvi monitorované populace vykazovala v začátku monitorovaného období vzestupný trend, který byl v období 2001-2003 vystřídán mírným poklesem u mužů. Ženy měly ve srovnání s muži nižší koncentrace zinku v krvi (Graf 22). Tyto rozdíly dokládají i jiné publikované práce^{18, 33, 38, 59, 81}.

Vzestup koncentrace zinku v krvi dospělých (Příloha II) byl pozorován na začátku monitorovacího období v roce 1998. V letech 1997 – 2003 byly hladiny zinku v krvi dospělých stabilizované s hodnotami a letech 2001 – 2003 byl u mužů pozorován mírný pokles koncentrace zinku v krvi.

Graf 22 Koncentrace zinku v krvi mužů a žen (1996 – 2003)



Děti

U dětí se koncentrace zinku v krvi v jednotlivých letech monitorování příliš neměnily (Příloha II). U dívek byly koncentrace zinku v krvi nesignifikantně nižší než u chlapců.

Mediány koncentrace zinku v séru belgických dětí byly 12.24 µmol/l (tj. 800 µg/l séra)⁹⁸ bez významných rozdílů mezi pohlavím. Koncentrace zinku v séru polských dětí byla 920 µg/l⁵¹.

Výsledky analýzy zinku v moči

Dospělí

Koncentrace zinku v moči za období 1996 – 2003 byly opět signifikantně vyšší u mužů než u žen (muži 394 µg/g kreatininu, ženy 353 µg/g kreatininu). Nesignifikantně vyšší hodnoty byly zjištěny u kuřáků (397 µg/g kreatininu) ve srovnání s nekuřáky (376 µg/g kreatininu).

Děti

Koncentrace zinku v moči chlapců se pohybovaly v rozmezí 324 – 603 $\mu\text{g/g}$ kreatininu, u dívek mezi 315 a 530 $\mu\text{g/g}$ kreatininu. U chlapců (od roku 2000) a u dívek (od roku 1999) můžeme pozorovat vzestupný trend koncentrace zinku v moči.

6.3 Referenční hodnoty

Stanovení referenčních hodnot platných pro populaci či populační skupiny v určitém časovém období představuje jeden z nejvýznamnějších výstupů biologického monitorování (Kap. 2, str. 12).

Výsledky CZ-HBM ve sledovaných letech 1996 – 2003 poskytly dostatečné množství relevantních dat k tvorbě referenčních hodnot pro hladiny kadmia a olova v krvi dětí a dospělých (období 1996 – 1998) a jejich revizi v období 2001 – 2003. Referenční hodnoty pro koncentrace kadmia, olova a rtuti v moči dospělých a dětí jsou založeny na sledování v období 2001 – 2003.

CZ-HBM: Referenční hodnoty pro kadmium

Referenční hodnota pro kadmium v krvi dospělých-nekuřáků pro období 1996-1998 byla stanovena na 1.2 $\mu\text{g/l}$ (Tab. 10). V průběhu monitorovacích aktivit v letech 1996 – 2003 postupně docházelo ke snižování hladin kadmia v krvi dospělých-nekuřáků (viz Graf 3 na str. 25). Proto byla referenční hodnota přehodnocena a pro období 2001 – 2003 byla pro tuto populační skupinu snížena na 1.1 $\mu\text{g/l}$. Z rozdílných referenčních hodnot na začátku (1996 – 1998) a na konci monitorovacího období (2001 – 2003) vyplývá, že postupně dochází ke snižování zátěže kadmiiem z prostředí a tím i zátěže lidského organismu. Přesto jsou zmíněné referenční hodnoty u české populace o něco vyšší než referenční hodnoty kadmia v krvi platné pro dětskou i dospělou nekuřáckou populaci v SRN, kde byly referenční hodnoty u dospělých stanoveny na 1.0 $\mu\text{g/l}$ v r. 1999 – 2003, v r. 2005 pak u dětí i dospělých přehodnoceny dokonce na 0.5 $\mu\text{g/l}$. Důvodem tohoto rozdílu může být nejen vyšší expozice české populace potravou či v důsledku kuřáctví, ale (zejména u dětí) i poněkud nižší citlivost použité metody, kdy

hodnoty pod mezí stanovitelnosti jsou arbitrárně nahrazeny polovinou této hodnoty.

Referenční hodnota pro kadmium v moči dospělých – nekuřáků je 1.2 µg/g kreatininu, ve shodě s literaturou je i referenční hodnota o něco vyšší u žen než u mužů (Tab. 11). Rovněž pro hladinu kadmia v moči jsou referenční hodnoty CZ-HBM o něco vyšší než pro dospělou nekuřáckou populaci v SRN, kde byly stanoveny hodnoty v r. 1999 – 1.0 µg/g kreatininu, v r. 2003 – 0.8 µg/l a v r. rok 2005 – 0.5 µg/l. Ani výsledky CZ-HBM, ani výsledky německého biomonitoringu nedosahují zdravotně významných hodnot I. a II. typu (Tab. 11).

Tab. 10 Referenční hodnoty pro kadmium v krvi (µg/l)

| Populační skupina | CZ-HBM | | Německo | | |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| | 1996 – 1998 ²¹ | 2001 – 2003 ¹⁰ | 1999 ²⁶ | 2003 ¹⁰⁸ | 2005 ¹⁰⁹ |
| Dospělí – celkem | | 3 | | | |
| Dospělí – nekuřáci | 1.2 | 1.1 | 1.0 | 1.0 | 0.5 |
| Dospělí – kuřáci | | 4.5 | | | |
| Muži | | 3.5 | | | |
| Ženy | | 3 | | | |
| Děti | 0.8 | | 0.5 | | |

Tab. 11 Referenční hodnoty pro kadmium v moči (µg/g kreatininu, není-li uvedeno jinak)

| Populační skupina | CZ-HBM | Německo | | | HBM hodnoty ²⁶ | |
|--------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------|
| | 2001 – 2003 ¹⁰ | 1999 ²⁶ | 2003 ¹⁰⁸ | 2005 ¹⁰⁹ | HBM I. | HBM II. |
| Dospělí – celkem | 1.3 | | | | 2 * | 5 * |
| Dospělí – nekuřáci | 1.2 | 1.0 | 0.8 µg/l | 0.5 µg/l | | |
| Dospělí – kuřáci | 1.8 | | | | | |
| Muži | 1.3 | | | | 1 ** | 3 ** |
| Ženy | 1.5 | | | | 1 ** | 3 ** |
| Děti | | 0.5 | | | 1 | 3 |

* > 25 let; ** < 25 let

CZ-HBM: Referenční hodnoty pro olovo

V rámci CZ-HBM byly navrženy referenční hodnoty pro olovo v krvi dospělých i dětí pro počáteční i závěrečném období I. etapy monitorování (1996 – 1998 a 2001 – 2003). Environmentální zátěž olovem postupně klesá, což je doloženo jak dlouhodobými sestupnými trendy plumbemie (Graf 8, str. 29), tak i poklesem referenčního hodnot v období 2001 – 2003 vs. 1996 – 1998 (muži 80 vs. 95 µg/l; ženy 65 vs. 80 µg/l a děti 55 vs. 65 µg/l). Referenční hodnoty jsou podrobněji uvedeny v Tab. 12. Referenční hodnoty pro olovo v krvi české populace nedosahují zdravotně významných hodnot I. a II. typu (viz tab. 12). Na základě výsledků biomonitoringu populace v SRN byly stanoveny obdobné referenční hodnoty pro olovo v krvi mužů v roce 1999 (120 µg/l), žen (90 µg/l) a dětí (60 µg/l); v roce 2003 (muži 90 µg/l, ženy 70 µg/l) a v roce 2005 (dětí 50 µg/l). I v tomto případě je patrný výrazný pokles, který je připisován především zákazem používání benzínu s přídavkem tetraethylolova jako antidetonačního přídavku.

Tab. 12 Referenční hodnoty pro olovo v krvi (µg/l)

| Populační skupina | CZ-HBM | | Německo | | | HBM hodnoty ²⁶ | |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|-------------|
| | 1996 – 1998 ²¹ | 2001 – 2003 ¹⁰ | 1999 ²⁶ | 2003 ¹⁰⁸ | 2005 ¹⁰⁹ | HBM I. | HBM II. |
| Dospělí-celkem | | 75 | | | | | |
| Dospělí-nekuřáci | | 75 | | | | | |
| Dospělí-kuřáci | | 80 | | | | | |
| Muži | 95 | 80 | 120 | 90 | | 150 | 250 |
| Ženy | 80 | 65 | 90 | 70 | | 150 (100 *) | 250 (150 *) |
| Děti | 65 | 55 | 60 | | 50 | 100 | 150 |
| Chlapci | | 55 | | | | | |
| Dívky | | 55 | | | | | |

* ženy v reprodukčním věku

Referenční hodnoty pro rtuť

Tab. 13 uvádí referenční hodnoty rtuti v krvi dospělých a dětí. Referenční hodnota pro dospělou populaci pro období 2001 – 2003 byla stanovena na 3.5 µg/l. Jelikož u naší populace nebyla sledována ani konzumace ryb ani počet amalgamových výplní, nelze referenční hodnotu pro českou populaci jednoznačně srovnat s referenční hodnotou platnou pro populaci SRN, která byla pro dospělou populaci limitována konzumací ryb ≤ 3x měsíčně a stanovena na 2.0 µg/l pro r. 1999 i 2003.

Pro dětskou populaci byla navržena referenční hodnota pro rtuť v krvi 1.5 µg/l. Výsledky biologického monitoringu SRN uvádějí obdobnou referenční hodnotu pro rtuť v krvi dětí 1.5 µg/l (rok 1999) a 1.0 µg/l (rok 2005).

Referenční hodnoty rtuti v moči dospělých i dětí uvádí Tab. 14. Ve srovnání s jinými státy jsou námi nalezené referenční hodnoty pro dospělé – celkem (6.8 µg/g kreatininu) vyšší ve srovnání s výsledky biologického monitoringu SRN (rok 1999 – 1.0 µg/g kreatininu; rok 2003 – 1.0 µg/g kreatininu) a s referenčními hodnotami pro italskou populaci (3.66 µg/g kreatininu⁴). V našem případě nebyl brán v úvahu počet amalgamových výplní jako u populace SRN. Obdobná situace byla nalezena i u české dětské populace (4.2 µg/g kreatininu). Referenční hodnoty rtuti v moči německé dětské populace byly 1.4 µg/l (rok 1999) a 0.7 µg/g kreatininu (rok 2005).

Tab. 13 Referenční hodnoty pro rtuť v krvi (µg/l)

| Populační skupina | CZ-HBM | Německo | | | HBM hodnoty ²⁶ | |
|--------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------|
| | 2001 – 2003 ¹⁰ | 1999 ²⁶ | 2003 ¹⁰⁸ | 2005 ¹⁰⁹ | HBM I. | HBM II. |
| Dospělí – celkem | 3.5 | 2.0 * | 2.0 * | | 5 | 15 |
| Dospělí – nekuřáci | 3.4 | | | | | |
| Dospělí – kuřáci | 3.6 | | | | | |
| Muži | 3.1 | | | | | |
| Ženy | 4 | | | | | |
| Děti | 1.5 | 1.5 * | | 1.0 * | 5 | 15 |
| Chlapci | 1.3 | | | | | |
| Dívky | 1.7 | | | | | |

* konzumace ryb ≤ 3x měsíčně

Tab. 14 Referenční hodnoty pro rtuť v moči (µg/g kreatininu, není-li uvedeno jinak)

| Populační skupina | CZ-HBM | Německo | | | Itálie | HBM hodnoty ²⁶ | |
|--------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|---------|
| | 2001 – 2003 ¹⁰ | 1999 ²⁶ | 2003 ¹⁰⁸ | 2005 ¹⁰⁹ | 2002 ⁴ | HBM I. | HBM II. |
| Dospělí – celkem | 6.8 | 1.0 * | 1.0 * | | 3.66 | 5 | 20 |
| Dospělí – nekuřáci | 6.8 | | | | | | |
| Dospělí – kuřáci | 8.8 | | | | | | |
| Muži | 5.4 | | | | | | |
| Ženy | 12 | | | | | | |
| Děti | 4.2 | 1.4 µg/l | | 0.7 * | | 5 | 20 |
| Chlapci | 3.7 | | | | | | |
| Dívky | 5.5 | | | | | | |

* bez amalgamových výplní

7 Závěr

Cílem předložené práce bylo (1) souhrnně zpracovat a vyhodnotit existující data týkající se koncentrací stopových prvků v tělních tekutinách české populace získaná v rámci biologického monitoringu Systému monitorování zdravotního stavu české populace ve vztahu k prostředí a (2) za použití sofistikovaných statistických metod vytěžit z existujících dat biologického monitorování co nejvíce informací o (a) současné úrovni expozice české populace vybraným toxickým a benefičním prvkům, (b) dlouhodobých časových trendech, (c) rozdílné expoziční úrovni populačních skupin z hlediska geografie, věku, pohlaví a životního stylu (aktivní i pasivní kuřáctví).

Výsledky shrnuté v předložené práci upozornily na následující skutečnosti:

1. Koncentrace olova v krvi se zvyšuje s věkem a je vyšší u mužů a chlapců než u žen a dívek; koncentrace u dětí jsou přitom nižší než u dospělých.
2. Hladina olova v krvi dospělé, ne však u dětské populace vykazuje signifikantní sestupný trend, koncentrace v posledních letech nepřesahují limitní hodnotu 150 $\mu\text{g/l}$, jejíž překročení představuje první varovný signál možných nežádoucích zdravotních účinků. Výsledky zjištěné u dětí i u dospělých odpovídají i požadavku WHO, že medián koncentrace olova v krvi by neměl překročit hodnotu 54 $\mu\text{g/l}$.
3. Hladina kadmia v krvi je významně (cca 3x) zvýšena u kuřáků a nesignifikantně vyšší je i u pasivních kuřáků ve srovnání s nekuřáky. U nekuřácké populace byl prokázán signifikantně sestupný trend. Hladina kadmia byla signifikantně (v moči) a nesignifikantně (v krvi) vyšší u žen. Koncentrace kadmia v krvi i moči dětí byly u více než 50% pod mezí stanovitelnosti použité metody.
4. Koncentrace rtuti v krvi i moči dospělé populace se zvyšovaly s věkem a byly významně vyšší u žen i u děvčat ve srovnání s muži či chlapci. Paradoxně vyšší hodnoty u nekuřáček ve srovnání s kuřáčkami vyžadují další sledování a hledání vysvětlení.

5. Hladina mědi v krvi je významně vyšší u žen než u mužů; ženy užívající hormonální antikoncepci měly významně vyšší hodnoty než ženy, které jí neužívaly.
6. Hladina selenu v krvi vykazuje u dospělé populace, ne u dětí, vzestupný trend. Koncentrace však stále nedosahuje hodnot považovaných z hlediska saturace organismu za optimální. Nižší hodnoty byly nalezeny u kuřáků.
7. Koncentrace zinku v krvi i v moči jsou vyšší u mužů než u žen.
8. U žádného ze sledovaných toxických ani benefitních prvků nebyly prokázány významné rozdíly ve vztahu k místě bydliště. Lze tedy usuzovat, že výsledky zde prezentované charakterizují celkovou úroveň expozice profesionálně neexponované české populace.
9. Stanovení referenčních hodnot představuje významnou základní informaci pro srovnání dat dalších studií na národní i mezinárodní úrovni.

8 **Literatura**

1. ALESSIO, L., APOSTOLI, P., FORNI, A., TOFFOLETTO, F. Biological monitoring of cadmium exposure – an Italian experience. *Scand. J. Work. Environ. Health*, 1993, vol. 19, suppl. 1, p. 27-33.
2. APOSTOLI, P. Application of reference values in occupational health. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1999, vol. 72, no. 4, p. 191-194.
3. APOSTOLI, P., BAJ, A., BAVAZZANO, P., GANZI, A., NERI G., RONCHI, A., SOLEO, L., DI LORENZO, L., SPINELLI, P., VALENTE, T., MINOIA, C. Blood lead reference values: the results of an Italian polycentric study. *Science of the Total Environment*, 2002, vol. 287, no. 1-2, p. 1-11.
4. APOSTOLI, P., CORTESI, I., MANGILI, A., ELIA, G., DRAGO, I., GAGLIARDI, T., SOLEO, L., VALENTE, T., SCIARRA, G. F., APREA, C. Assessment of reference values for mercury in urine: the results of an Italian polycentric study. *Science of the Total Environment*, 2002, vol. 289, no. 1-3, p. 13-24.
5. ATSDR Tox Profiles, Atlanta, 2002, <http://www.atsdr.cdc.gov>
6. BADIELLO, R., FEROCI, G., FINI, A. Interaction between trace elements: selenium and cadmium ions. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 1996, vol. 10, no. 3, p. 156-162.
7. BAECKLUND, M., PEDERSEN, N. L., BJORKMAN, L., VAHTER, M. Variation in blood concentrations of cadmium and lead in the elderly. *Environ. Res.*, 1999, vol. 80, no. 3, p. 222-230.

8. BÁRÁNY, E., BERGDAHL, I. A., BRATTEBY, L. E., LUNDH, T., SAMUELSON, G., SCHUTZ, A., SKERFVING, S., OSKARSSON, A. Relationship between trace element concentrations in human blood and serum. *Toxicology Letters*, 2002, vol. 134, no. 1-3, p. 177-184.
9. BATÁRIOVÁ, A., ČERNÁ, M., SPĚVÁČKOVÁ, V., ČEJCHANOVÁ, M., BENEŠ, B., ŠMÍD, J. Whole blood selenium content in healthy adults in the Czech Republic. . *Science of the Total Environment*, 2005, vol. 338, no.3, p. 183-188.
10. BATÁRIOVÁ, A., SPĚVÁČKOVÁ, V., BENEŠ, B., ČEJCHANOVÁ, M., ŠMÍD, J., ČERNÁ, M. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2006, vol. 209, no. 4, p. 359-366.
11. BECKER, K., KAUS, S., KRAUSE, CH., LEPOM, P., SCHULZ, CH., SEIWERT, M., SEIFERT, B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2002, vol. 205, no. 4, p. 297-308.
12. BECKER, K., SCHULZ, C., KAUS, S., SEIWERT, M., SEIFERT, B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2003, vol. 206, no. 1, p. 15-24.
13. BENCKO, V. Use of human hair as a biomarker in the assessment of exposure to pollutants in occupational and environmental settings. *Toxicology*, 1995, vol. 101, no. 1-2, p. 29-39.
14. BENCKO, V., CIKRT, M., LENER, J. *Toxické kovy v životním a pracovním prostředí*. 1. vyd., Praha: Grada Publishing, 1995. 282 s. ISBN 8-7169-15-X.

15. BRTKOVÁ, A., MAGÁLOVÁ, T., BÉDEROVÁ, A., BABINSKÁ, K., BARTEKOVÁ, S. Serum selenium, copper and zinc levels in selected Slovak populaion. *Metal Ions in Biology and Medicine*, 1998, 5, s. 737-742.
16. BRTKOVÁ, A., MAGÁLOVÁ, T., BÉDEROVÁ, A., BABINSKÁ, K., BARTEKOVÁ, S. Serum selenium levels in healthy Slovak children and adolescents. *Biol. Trace Element Res.*, 1999, vol. 67, no. 1, p. 49-54.
17. BUCHANCOVÁ, J., KNÍŽKOVÁ, M., HYLLOVÁ, D., VRLÍK, M., MESKO, D., KLIMENTOVÁ, G., GALÍKOVÁ, E. Content of the selected trace elements (Al, As, Cd, Cu, Fe, Hg, Mn, Ni, Pb, Zn) in blood, urine and hair of blood donors without occupational exposure to these metals. *Cent. J. Eur. Publ. Health*, 1994, vol. 2, no. 2, p. 82-87.
18. BUXADERAS, S. C., FARRÉ-ROVIRA, R. Whole blood and serum zinc levels in relation to sex and age. *Rev. Esp. Fisiol.*, 1985, vol. 41, no. 4, p. 463-470.
19. CARTWRIGHT, G. E., WINTROBE, M. M. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1964, vol. 14, no. 4, p. 224-232.
20. CSER, M. À., SZIKLAI-LÁSZLÓ, I., MENZEL, H., LOMBECK, I. Selenium and Glutathione Peroxidase Activity in Hungarian Children. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 1996, vol. 10, no. 3, p. 167-173.
21. ČERNÁ, M., SPĚVÁČKOVÁ, V., BENEŠ, B., ČEJCHANOVÁ, M., ŠMÍD, J. Reference values for lead and cadmium in blood of Czech population. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 1997, vol. 14, no. 2, p. 189-192.

22. ČERNÁ, M., SPĚVÁČKOVÁ, V. Biomonitoring – II. Odběr biologických vzorků. *Hygiena*, 1998, roč. 43, č. 4, s. 227-231.
23. DELL'OMO, M., MUZI, G., PICCININI, R., GAMBELUNGHE, A., MORUCCI, P., FIORDI, T., AMBROGI, M., ABBRITTI, G. Blood cadmium concentrations in the general population of Umbria, Central Italy. *Science of the Total Environment*, 1999, vol. 226, no. 1, p. 57-64.
24. ELINDER, C. G., FRIBERG, L., KJELLSTRÖM, T., NORDBERG, G., OBERDOESTER, G. Biological monitoring of metals. In *Chemical Safety Monographs*. International Programme on Chemical Safety. Geneva: WHO, 1994. p. 1-79.
25. Environmental Health Risk – what are the differences between children and adults? Umweltbundesamt, Federal Environmental Agency. Germany, 2004, p. 1-28. Dostupné z www.apug.de, www.umweltbundesamt.de.
26. EWERS, U. , KRAUSE, C., SCHULZ, C., WILHELM, M. Reference values and human biological monitoring values for environmental toxins. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1999, vol. 72, no. 4, p. 255-260.
27. FOWLE, J. R., SEXTON, K. EPA Priorities for Biologic Markers Research in Environmental Health. *Environ. Health Perspect.*, 1992, vol. 98, p. 235-241.
28. FRIBERG, L. et al. Cadmium and health. Vols. I & II. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1985 & 1986.
29. GRANDJEAN, P., ANDERSEN, O., NEILSEN, G. D. *Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals*. Luxembourg: Joint Research Centre Ispra Establishment, Directorate-

General for Science Research and Development, Commission of the European Communities. EUR 11478 EN. 1988. p. 55-75.

30. GRANDJEAN, P., NIELSEN, G. D., JØRGENSEN, P. J., HORDER, M. Reference intervals for trace elements in blood: significance of risk factors. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1992, vol. 52, no. 4, p. 321-337.
31. GRASMICK, C., HUEL, G. Interindividual variations of blood total mercury levels according to sex, age and area of residence. *Science of the Total Environment*, 1985, vol. 44, no. 2, p. 101-109.
32. HEINRICH-RAMM, R., WEGNER, R., MINDT-PRÜFERT, S., SZADKOWSKI, S. Reference values for selected metals in body fluids of male employees in Northern Germany. *Metal Ions in Biology and Medicine*, 1998, 5, p. 753-757.
33. HELGELAND, K., HAIDER, T., JONSEN, J. Copper and zinc in human serum in Norway. Relationship to geography, sex and age. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1982, vol. 42, no. 1, p. 35-39.
34. HIGHTOWER, J. M., MOORE, D. Mercury Levels in High-End Consumers of Fish. *Environ. Health Perspect.*, 2003, vol. 111, no. 4, p. 604-608.
35. HINCAL, F., BASARAN, N., YETGIN, S., GÖKMEN, O. Selenium status in Turkey. II Serum selenium concentration in healthy residents of different ages in Ankara. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 1994, vol. 8, no. 1, p. 9-12.
36. HUSUNUMA, R., TSUDA M., OGAWA, T., KAWANISHI, Y. Selenium metabolite levels in human urine after dosing selenium in different

- chemical forms. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1993, vol. 51, no. 5, p. 756-763.
37. Chemical safety and children's health. Protecting the world's children from harmful chemical exposures. A global guide to resources. IFCS, 2005, 22 p.
 38. CHEN, M. D., LIN, P. Y., LIN, W. H., CHENG, V. Zinc in hair and serum of obese individuals in Taiwan. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1988, vol. 48, no. 5, p. 1307-1308.
 39. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 155. Biomarkers and Risk Assessment: Concept and Principles. WHO: Geneva, 1993, 82 p. ISBN 92-4-157155-1.
 40. IYENGAR, G. V., WOITTIEZ, J. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values. *Clin. Chem.*, 1988, vol. 34, no. 3, p. 474-481.
 41. JAKUBOWSKI, M., TRZCINKA-OCHOCKA, M., RAZNIEWSKA, G., CHRISTENSEN, J. M., STAREK, A. Blood lead in the general population in Poland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1996, vol. 68, no. 3, p. 193-198.
 42. JÄRUP, L., BERGLUND, M., ELINDER, C. G., NORDBERG, G., VAHTER M. Health effects of cadmium exposure – A review of the literature and risk estimate. *Scand. J. Work. Environ. Health*, 1998, vol. 24, suppl. 1, p. 1-51.
 43. KAFAI, M. R., GANJI, V. Sex, age, geographical location, smoking, and alcohol consumption influence serum selenium concentrations in the

- USA: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998 – 1994. *J. Trace Elements Med. Biol.*, 2003, vol. 17, no. 1, p. 13-18.
44. KING, J. C., DAVID, M. S., LESLIE, R. W. Zinc Homeostasis in Humans. *J. Nutritional*, 2000, vol. 130, no. 5S (suppl.), p. 1360S-1366S.
45. KIRCHGESSEN, M. Underwood Memorial Lecture: Homeostasis and homeorhesis in trace element metabolism. In ANKE, M., MEISSNER, D., MILLS, C. F., eds. *Trace Elements in Man and Animals-TEMA 8*. Germany: Verlag Media Touristik, Dresden, 1993, p. 4-21.
46. KOLLER, L. D., EXON, J. H. The two faces of selenium – deficiency and toxicity – are similar in animals and man. *Can. J. Vet. Res.*, 1989, vol. 50, no. 3, p. 297-306.
47. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes: Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte in der Umweltmedizin. *BGBI*, 1996, vol. 39, p. 221-224.
48. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes: Aktualisierung der Referenzwerte für Blei, Cadmium und Quecksilber im Blut und im Urin. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz*, in press. 2003.
49. KOREČKOVÁ-SYSALOVÁ, J. Determination of cadmium and lead levels in human blood of a general Czech population by GFAAS. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1997, vol. 56, no. 3, p. 321-329.
50. KORUNOVÁ, V., ŠKODOVÁ, Z., DĚDINA, J., VALENTA, Z., PAŘÍZEK, J., PÍŠA, Z., STÝBLO, M. Serum Selenium in Adult Czechoslovak (Central Bohemia) Population. *Biological Trace Element Research*, 1993, vol. 37, no. 2-3, p. 91-99.

51. KOZIELEC, T., KASZCZYK-KAZCMAREK, K., KOTKOWIAK, L., POZNIAK, J., NOCEN, I. The level of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood serum in children and young people between 5 and 18 years of age. *Przegl. Lek.*, 1994, vol. 51, no. 9, p. 401-405.
52. KUČERA, J., BENCKO, V. Normální koncentrace stopových prvků u české a slovenské populace pro účely biomonitoringu. Část I.: Al, As, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, F, Mn a Ni v krvi, séru a moči. *Pracovní lékařství*, 1997, roč. 137, č. 2, s. 68-78.
53. KVÍČALA, J. Zvýšení příjmu mikronutrientu selenu – utopie, fikce, prozřetelnost nebo nutnost? – I. část. *Interní medicína pro praxi* [on-line]. 2003, č. 6 [cit 2006-11-30], s. 295-300. Dostupné z: <http://www.solen.cz>. ISSN 1212-7299.
54. LENER, J., BÍBR, B. Proc. Int. Congr. SIRMCE, Budapest, 1985, s. 140.
55. LI, A. M., CHAN, M. H., LEUNG, T. F., CHEUNG, R. C., LAM, C. W., FOK, T. F. Mercury intoxication presenting with tics. *Arch. Dis. Child.*, 2000, vol. 83, no. 2, p. 174-175.
56. LO, M. T., SANDI, E.: Selenium: occurrence in foods and its toxicological significance – a review. *J. Environ. Patho. Toxicol.*, 1980, vol. 4, no. 1, p. 193-218.
57. LUTY-FRĄCKIEWITZ, A., JETHON, Z., JANUSZEWSKA, L. Effect of smoking and alcohol consumption on the serum selenium level of Lower Silesian population. *Science of the Total Environment*, 2002, vol. 285, no. 1-3, p. 89-95.

58. MADARIC, A., KADRABOVÁ, J., GINTER, E. Selenium concentration in plasma and erythrocytes in a healthy Slovak population. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 1994, vol. 8, no. 1, p. 43-47.
59. MAGÁLOVÁ, T., BRŤKOVÁ, A., KAJABA, I., BÉDEROVÁ, A., KARVAŠOVÁ, I. Meď a zinok u vybraných skupín obyvateľstva. *Čs. Gastroenterologie*, 1990, 44, s. 53-59.
60. MAGOS, L., BERG, G. G. Selenium. In: Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR, eds. *Biological Monitoring of Toxic Metals*. New York, NY: Plenum Press, 1988, 383-405.
61. MALTER, R. Preventing post partum depression. *J. of Orthomolecular Medicine*, 2001, vol. 16, no. 4, p. 213-217.
62. McRILL, C., BOYER, L. V., FLOOD, T. J., ORTEGA, L. Mercury toxicity due to use of a cosmetic cream. *Occup. Environ. Med.*, 2000, vol. 42, no. 1, p. 4-7.
63. MINOIA, C., APOSTOLI, P. Activity of the Italian Society of Reference Values. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1999, vol. 72, no. 4 p. 268-270.
64. MORTADA, W. I., SOBH, M. A., EL-DEFRAWI, M. M., FARAHAT, S. E. Reference Intervals of Cadmium, Lead, and Mercury in Blood, Urine, Hair, and Nails among Residents in Mansoura City, Nile Delta, Egypt. *Environ. Res.*, 2002, vol. 90, no. 2, p. 104-110.
65. NAVARRO, M., LÓPEZ, H., RUIZ, M. L., GONZÁLES, S., PÉREZ, V., LÓPEZ, M. C. Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. *Science of the Total Environment*, 1995, vol. 175, no. 3, p. 245-252.

66. NORDBERG, G., BRUNE, D., GERHARDSSON, L., GRANDJEAN, P., VESTERBERG, O., WESTER, O. P. The ICOH and IUPAC international programme for establishment reference values for metals. *Science of the Total Environment*, 1992, vol. 120, no. 1-2 p. 21-31.
67. OLSSON, I. M., BENSRYD, I., LUNDH, T., OTTOSSON, H., SKERFVING, S., OSKARSSON, A. Cadmium in blood and urine-impact of sex, age, dietary intake, iron status and former smoking-association with renal effects. *Environ. Health Perspect.*, 2002, vol. 110, no. 12, p. 1185-1190.
68. PAIS, I., BENTON JONES, J. Jr. *The Handbook of Trace Elements*. St. Lucie Press, 2000. 223 s. ISBN 1-884015-34-4.
69. PAŘÍZEK, J. Interactions determining the character of reaction in the organism to various trace elements. *Čs. Fyziol.*, 1975, roč. 24, č. 4, s. 325-330.
70. PIRKLE, J. L., KAUFMANN, R., B., BRODY, D. J., HICKMAN, T., GUNTER, E. W., PASCHAL, D. C. Exposure of the U. S. population to lead, 1991 – 1994. *Environ. Health Perspect.*, 1998, vol. 106, no. 11, p. 745-750.
71. PIZZICHINI, M., FONZI, M., GIANNERINI, F., MENCARELLI, M., GASPARONI, A., ROCCHI, G., KAITASAS, V., FONZI, L. Influence of amalgam fillings in Hg levels and total antioxidant activity in plasma of healthy donors. *Science of the Total Environment*, 2003, vol. 301, no. 1-3, p. 43-50.
72. PÖNKA, A. Lead in the ambient air and blood of children in Helsinki. *Science of the Total Environment*, 1998, vol. 219, no. 1, p. 1-5.

73. POULSEN, O. M., CHRISTENSEN, J. M., SABBIONI, E., VAN DER VENNE, M. T. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. V. Review of trace elements in blood, serum and urine and critical evaluation of reference values for the Danish population. *Science of the Total Environment*, 1994, vol. 141, no. 1-3, p. 197-215.
74. PUKLOVÁ, V., BATÁRIOVÁ, A., ČERNÁ, M., KOTLÍK, B., KRATZER, K., MELICHERČÍK, J., RUPRICH, J., ŘEHŮŘKOVÁ, I., SPĚVÁČKOVÁ, V. Cadmium exposure pathways in the Czech urban population. *Cent. Eur. J. Publ. Health*, 2005, vol. 13, no. 1, p. 11-19.
75. RASMUSSEN, K., LUNDE-JENSEN, P., SVANE, O. Biological monitoring and medical screening at workplace in the EC countries. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1991, vol. 63, no. 5, p. 347-352.
76. ROBBERECHT, H. J., DEELSTA, H. A. P. Selenium in human urine: concentration levels and medical implications. *Clin. Chim. Acta*, 1984, vol. 136, no. 2-3, p. 107-120.
77. ROMERO, C. D., BLANCO, F. L., SÁNCHEZ, P. H., RODRÍGUEZ, E., MAJEM, L. S. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canarian population. *Science of the Total Environment*, 2001, vol. 269, no. 1.3, p. 65-73.
78. RÜKGAUER, M., KLEIN, J., KRUSE-JARRES, J. D. Reference Values for the Trace Elements Copper, Manganese, Selenium, and Zinc in the Serum/Plasma of Children, Adolescents, and Adults. *J. Trace Elements Med. Biol.*, 1997, vol. 11, no. 2, p. 92-98.
79. SABÉ, R., RUBIO, R., GARCÍA-BELTRÁN, L. Reference values of selenium in plasma in population from Barcelona. Comparison with

- several pathologies. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2002, vol. 16, no. 4, p. 231-237.
80. SAITO, Y., TAKAHASHI, K. Selenoprotein P: Its structure and functions. *Journal of Health Science*, 2000, vol. 46, no. 6, p. 409-413.
81. SAMMAN, S., ROBERTS, D. C. K. The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. *Med. J. Aust.*, 1987, vol. 146, no. 5, p. 246-249.
82. SATARUG, S., UJJIN, P., VANAVANITKUN, Y., BAKER, J. R., MOORE, M. R. Influence of body iron store status and cigarette smoking on cadmium body burden of healthy Thai women and men. *Toxicology Letters*, 2004, vol. 148, no. 3, p. 177-185.
83. SCHALLER, K. H., ANGERER, J. Biomonitoring in der Umweltmedizin, Uebersicht zur Durchfuehrung und Bewertung von umweltmedizinisch-toxikologischen Untersuchungen. *Umweltmed. Forsch. Prax.*, 1998, vol. 3, no. 3, p. 168-175.
84. SIRIVARASAI, J., KAOJAREN, S., WANANUKUL, W., SRISOMERANG, P. Non-occupational determinants of cadmium and lead in blood and urine among a general population in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2002, vol. 33, no. 1, p. 180-187.
85. SKERFVING, S. *Biological monitoring of exposure to inorganic lead*. In: CLARKSON, T. W., FRIBERG, T., NORDBERG, G. F., et al., eds. *Biological monitoring of toxic metals*. New York, NY: Plenum Press, 1988, p. 169-197.

86. Státní zdravotní ústav Praha. Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva České republiky ve vztahu k životnímu prostředí. Souhrnná zpráva za rok 2004. Červenec 2005, 135 s. ISBN 80-7071-255-4.
87. Státní zdravotní ústav Praha. Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí. Subsystem 5. Zdravotní důsledky expozice lidského organismu toxickým látkám ze zevního prostředí (biologický monitoring). Odborná zpráva za rok 2003. Červen 2004, 41 s. ISBN 80-7071-239-2.
88. STRÖMBERG, U., LUNDH, T., SCHUTZ, A., SKERFVING, S. Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update focusing on the petrol lead free period 1995 – 2001. *Occup. Environ. Med.*, 2003, vol. 60, no. 5, p. 370-372.
89. SUWAZONO, Y., KOBAYASHI, E., OKUBO, Y., NOGAWA, K., KIDO, T, NAKAGAWA, H. Renal Effects of Cadmium Exposure in Cadmium Nonpolluted Areas in Japan. *Environ. Res.*, section A, 2000, vol. 84, no. 1, p. 44-55.
90. SZADKOWSKI, D. et al. Die kreatinine Liminationsrate als Bezugsgrösse für Analysen aus Harnproben. *Z. Klin. Biochem.*, 1970, 8, p. 529-533.
91. THOMAS, V. M., SOCOLOW, R. H., FANELLI, J. J., SPIRO, T. G. Effects of reducing lead in gasoline: An Analysis of the international experience. *Environ. Sci. Technol.*, 1999, vol. 33, no. 22, p. 3942-3948. ISSN 0013-936X.
92. TUČEK, M., CIKRT, M., PELCLOVÁ, D. *Pracovní lékařství pro praxi*. 1. vyd., Praha: Grada Publishing, 2005. 344 s. ISBN 80-247-0927-9.

93. TUREK, B., HRUBÝ, S., ČERNÁ, M. *Nutriční toxikologie*. 1. vyd., IPVZ Brno, 1994, 123 s. ISBN 80-7013-177-2.
94. UNDERWOOD, E. J. *Trace elements in human and animal nutrition*. 4. ed., New York, London: Academic Press, 1977.
95. Univerzita Karlova – 3. lékařská fakulta a Státní zdravotní ústav Praha. *Manuál prevence v lékařské praxi, díl 7. [CD-ROM]*. Souborné vydání. Národní program zdraví, 1994 – 2004. Fortuna, 2003, 2004. s. 494-624. ISBN 80-7168-942-4.
96. VAHTER, M., ÅKESSON, A., LIND, B., BJÖRS, U., SCHÜTZ, A., BERGLUND, M. Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ. Res.*, 2000, vol. 84, no. 2, s. 186-194.
97. VAHTER, M., BERGLUND, M., ÅKESSON, A., LIDEN, C. Metals and Women's Health. *Environ. Res.*, 2002, vol. 88, no. 3, p. 145-155.
98. VAN BIERVLIET, S., VAN BIERVLIET, J.-P., BERNARD, D., VERCAEMST, R., BLATON, V. Serum Zinc in Healthy Belgian Children. *Biological Trace Element Research*, 2003, vol. 94, no. 1, p. 33-40.
99. VAN CAUWENBERGH, R., ROBBERECHT, H., DEELSTRA, H. Selenium Concentration Levels in Whole Blood of Belgian Blood Bank Donors, as Determined by Direct Graphite Furnance Atomic Absorption Spectrometry. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 1990, vol. 4, no. 4, p. 215-224.
100. VAN CAUWENBERGH, R., ROBBERECHT, H., DEELSTRA, H., PICRAMOS, D., KOSTAKOPOULOS, A. Selenium concentration in

- serum of healthy greek adults. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 1994, vol. 8, no 2, p. 99-109.
101. VEILLON, C. Trace element analysis of biological samples. *Anal. Chem.*, 1986, vol. 58, no. 8, p. 851A-866A.
 102. VELÍŠEK, J. *Chemie potravin 2*. 1 vyd., Tábor: Osis, 1999. 328 s. ISBN 80-902391-4-5.
 103. VERSIECK, J. Trace elements in human body fluids and tissues. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 1985, vol. 22, no. 2, p. 97-184.
 104. WENNBERG, M., LUNDH, T., BERGDAHL, I. A., HALLMANS, G., JANSSON, J. H., STEGMAYR, B., CUSTODIO, H. M., SKERFVING, S. Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern Sweden. *Environ. Res.*, 2006, vol. 100, no. 3, p. 330-338.
 105. WHITE, M. A., SABBIONI, E. Trace elements reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Science of the Total Environment*, 1998, vol. 216, no. 3, p. 253-270.
 106. WHO MONICA Project: Risk factors. *Int. J. Epidemiol.*, 1989, vol. 18, suppl. 1, p. 46-55.
 107. WILHELM, M., PESCH, A., ROSTEK, U., BEGEROW, J., SCHMITZ, N., IDEL, H., RANFT, U. Concentrations of lead in blood, hair and saliva of German children living in three different areas of traffic density. *Science of the Total Environment*, 2002, vol. 297, no. 1-3, p. 109-118.
 108. WILHELM, M., EWERS, U., SCHULZ, CH. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human

biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2004, vol. 207, no. 1, p. 69-73.

109. WILHELM, M., SCHULZ, CH., SCHWENK, M. Revised and new reference values for arsenic, cadmium, lead, and mercury in blood or urine of children: Basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2006, vol. 209, no. 3, p. 301-305.
110. World Health Organization. Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead.: Geneva. 1995. ISBN 92-4-157165-9.
111. World Health Organization: *Trace elements in human nutrition and health*. Geneva: World Health Organization, 1996, 343 p. ISBN 92-4-156173-4.
112. ZEJDA, J. E., SOKAL, A., GRABECKI, J., PANASIUK, Z., JARKOWSKI, M., SKIBA, M. Blood lead concentrations in school children of upper Silesian industrial zone, Poland. *Cent. Eur. J. Publ. Health*, 1995, vol. 3, no. 2, p. 92-96.

9 Příloha I – publikace

1. Časopisy s impakt faktorem

BATÁRIOVÁ, A., SPĚVÁČKOVÁ, V., BENEŠ, B., ČEJCHANOVÁ, M., ŠMÍD, J., ČERNÁ, M.: Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **2006**, vol. 209, no. 4, p. 359-366. **IF 1.421**

BATÁRIOVÁ, A., ČERNÁ, M., SPĚVÁČKOVÁ, V., ČEJCHANOVÁ, M., BENEŠ, B., ŠMÍD, J.: Whole blood selenium content in healthy adults in the Czech Republic. *Science of the Total Environment*, **2005**, vol. 338, no. 3, p. 183-188. **IF 2.224**

2. Časopisy recenzované

ČERNÁ, M., BATÁRIOVÁ, A.: 4. mezinárodní studie koordinovaná WHO: mateřské mléko jako indikátor hladiny chemických kontaminantů z prostředí. *Hygiena*, **2006**, r. 51, č. 1, s. 29-30.

BENEŠ, B., SPĚVÁČKOVÁ, V., ŠMÍD, J., BATÁRIOVÁ, A., ČEJCHANOVÁ, M., ZÍTKOVÁ, L.: Effects of age, BMI, smoking and contraception on levels of Cu, Se and Zn in the blood of the population in the Czech Republic. *Cent. Eur. J. Publ. Health*, **2005**, vol. 13, no. 4, p. 202-207.

PUKLOVÁ, V., BATÁRIOVÁ, A., ČERNÁ, M., KOTLÍK, B., KRATZER, K., MELICHERČÍK, J., RUPRICH, J., ŘEHŮRKOVÁ, I., SPĚVÁČKOVÁ, V.: Cadmium exposure pathways in the Czech urban population. *Cent. Eur. J. Publ. Health*, **2005**, vol. 13, no. 1, p. 11-19.

ČERNÁ, M., SPĚVÁČKOVÁ, V., BENEŠ, B., ČEJCHANOVÁ, M., BATÁRIOVÁ, A., ŠMÍD, J.: Biomonitoring III. Výsledky analýzy vybraných

toxických stopových prvků (Pb, Cd, Hg) v krvi české populace. *Česká a slovenská hygiena*, **2004**, č.1, s. 4-7.

BATÁRIOVÁ, A., ČERNÁ, M., SPĚVÁČKOVÁ, V., BENEŠ, B., ŠMÍD, J.: Saturace populace vybranými benefítními prvky (průběžné výsledky doktorandské práce). Lišutínovy dny, Hradec Králové, 2003, 11. – 12. 6. *Česká a slovenská hygiena*, souhrny přednášek, **2004**, č.1, s. 19-20.

BENEŠ, B., ČERNÁ, M., **BATÁRIOVÁ, A.**, ŠMÍD, J.: Monitorování zdravotního stavu populace ve vztahu k prostředí: Jodurie u české populace v období 1995 – 2000. *Hygiena*, **2002**, roč. 47, č. 3, s. 157-161.

3. Abstrakta a souhrny

BATÁRIOVÁ, A., ČERNÁ, M., ŠMÍD, J., SPĚVÁČKOVÁ, V., BENEŠ, B., ČEJCHANOVÁ, M.: Monitoring of selected trace elements in body fluids in the Czech population. 5th International Symposium on Trace Element in Humans: New Perspectives. Athens, Greece, **2005**, October 13 – 15. *Abstracts*, p. 21.

ČEJCHANOVÁ, M., SPĚVÁČKOVÁ, V., ČERNÁ, M., **BATÁRIOVÁ, A.**, ŠMÍD, J., BENEŠ, B.: Hladiny vybraných stopových prvků u nezátížené populace v ČR – 10 let biologického monitoringu. Mikroelementy 2004. Česká společnost chemická, Odborná skupina pro potravinářskou a agrikulturní chemii, Ústav chemie a analýzy potravin a Ústav analytické chemie VŠCHT v Praze, 2 THETA Česká Těšín/, XXXVIII. seminář o metodice stanovení a významu stopových prvků v biologickém materiálu a v životním prostředí. Neslov, **2004**, 1. – 3. září. *Sborník přednášek*, s. 83-91, ISBN 80-86380-24-6.

BATÁRIOVÁ, A., ČERNÁ, M., ŠMÍD, J., BENEŠ, B., SPĚVÁČKOVÁ, V., ČEJCHANOVÁ, M.: Levels of selected elements in blood of the population in the Czech Republic. Central and Eastern European Environmental Health Conference.

Obecní dům, Prague, Czech Republic, **2004**, October 24 – 27. *Abstracts*, p. 106-107.

BATÁRIOVÁ, A., ČERNÁ, M., ŠMÍD, J., BENEŠ, B., SPĚVÁČKOVÁ, V., ČEJCHANOVÁ, M.: Změny ve vývoji referenčních hodnot vybraných prvků v průběhu let. 9. konference systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí a konference zdraví a životní prostředí společnosti hygieny a komunitní medicíny ČSL JEP, Milovy, 2004, 5. – 7. 10. *Sborník sdělení*, s. 45.

ČERNÁ, M., **BATÁRIOVÁ, A.:** 3. LF UK, SZÚ Praha: Specifika dětské populace v expozici toxickým látkám z prostředí. Přednáška na celostátní konferenci s mezinárodní účastí Výživa a zdraví, Teplice, **2004**. *Sborník přednášek (na CD)*.

BATÁRIOVÁ, A.: Význam a interpretace referenčních hodnot. 7. konference systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí a konference zdraví a životní prostředí společnosti hygieny a komunitní medicíny ČSL JEP, Milovy, **2002**, 1. – 3. 10. *Sborník sdělení*, s. 9.

ČERNÁ, M., BENEŠ, B., SPĚVÁČKOVÁ, V., ČEJCHANOVÁ, M., **BATÁRIOVÁ, A., ŠMÍD, J., KUBÍNOVÁ, R.:** Hladiny vybraných benefitních prvků v tělních tekutinách české populace. Přednáška na celostátní konferenci s mezinárodní účastí Výživa a zdraví, Teplice, **2002**. *Sborník přednášek (na CD)*.

4. Ostatní

BATÁRIOVÁ, A., ČERNÁ, M., ŠMÍD, J., BENEŠ, B., SPĚVÁČKOVÁ, V., ČEJCHANOVÁ, M.: Biologický monitoring – změny ve vývoji referenčních hodnot vybraných prvků v průběhu let. *Zpravodaj Ústředí Monitoringu a Centra hygieny životního prostředí*, **2005**, 12, 1, s. 1-2.

ČERNÁ, M., SPĚVÁČKOVÁ, V., BENEŠ, B., RÖSSNER, P., BAVOROVÁ, H., ČEJCHANOVÁ, M., OČADLÍKOVÁ, D., **BATÁRIOVÁ, A.**, ŠMÍD, J., KUBÍNOVÁ, R.: Expozice české populace vybraným polutantům prostředí – výsledky 10 let biologického monitorování v ČR. 8. mezioborová česko – slovenská toxikologická konference, Praha, Lékařský dům, **2003**, 3. – 5. září. *Sborník přednášek*, s. 11.

Postery

- 11.1 Informační dopis a informovaný souhlas –
dospělí**
- 11.2 Informační dopis a informovaný souhlas – děti**
- 11.3 Dotazník – dospělí**
- 11.4 Dotazník – děti**

11.1 Informační dopis a informovaný souhlas – dospělí

Vážená paní, vážený pane,

lokalita, ve které bydlíte, byla zařazena mezi čtyři lokality, které se účastní rozsáhlého preventivního programu zřízeného vládním usnesením č. 369 z r. 1991 s názvem „Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí“. Úkolem tohoto programu, řízeného Státním zdravotním ústavem v Praze, je zjistit a průběžně sledovat, do jaké míry je naše populace zatížena škodlivými látkami z prostředí a ze stravy.

Je známou skutečností, že chemické látky, které znečišťují životní prostředí, mohou prostřednictvím vzduchu, vody a především potravy ovlivňovat i organismus člověka. Aby bylo možné tento problém řešit, je důležité vědět, o jaké chemické látky se jedná, zda skutečně tyto látky pronikly do našeho těla a hlavně v jakém množství. Tyto důležité informace je možné zjistit nejlépe průkazem těchto látek v tělních tekutinách člověka. Pomocí citlivých analytických metod mohou být zjištěny tyto látky již v množství, které bezprostředně ani dlouhodobě neohrožuje Vaše zdraví, ale může signalizovat stav zátěže populace v dané lokalitě období. Informace takto získané jsou důležitá pro sledování dlouhodobých časových trendů a v případě potřeby k prosazení postupů pro snížení případných rizik.

Co to pro Vás bude znamenat: pokud projevíte svůj souhlas na tomto letáčku, budete požádán o vzorek krve a moče. Ve vzorcích krve a moče budou analyzovány vybrané kovy i stopové prvky s benefičním účinkem na zdraví. Součástí vyšetření krve je i cytogenetická analýza informující o případné zátěži látkami s genotoxickým účinkem. K těmto vzorkům bude vyplněna krátká průvodka s údaji nezbytnými pro posouzení výsledků.

S případným vybočujícím nálezem ve vzorku budete seznámen(a) prostřednictvím Vašeho ošetřujícího lékaře. Státní zdravotní ústav v Praze garantuje ochranu veškerých osobních dat ve smyslu zákona č. 101/2000 Sb.

Děkujeme za spolupráci

Prof. MUDr. Milena Černá
Státní zdravotní ústav Praha

.....

Informovaný souhlas

Souhlasím s odběrem vzorku krve a moče a s použitím mnou uvedených dat pro účely programu „Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí“.

S údaji bude nakládáno ve smyslu zákona č. 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů.

Jméno, příjmení.....

Jméno praktického lékaře.....

V dne.....

Podpis.....

11.2 Informační dopis a informovaný souhlas – děti

Vážení rodiče,

obracíme se na Vás s prosbou o spolupráci. V rámci Systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí se Státní zdravotní ústav v Praze spolu s regionálními zdravotními ústavy zabývá výzkumným úkolem, který zjišťuje, do jaké míry je naše populace zatížena chemickými látkami z prostředí včetně potravy, a na druhé straně, zda má naše populace dostatek stopových prvků s ochranným účinkem.

Chemické látky mohou znečišťovat životní prostředí a prostřednictvím vzduchu, vody a především potravy vstupují do organismu člověka. Přítomnost těchto látek lze zjišťovat v tělních tekutinách člověka, nejčastěji v krvi a moči a podle jejich koncentrace můžeme odhadovat jaká je zátěž organismu z prostředí. Na druhé straně lze tímto způsobem zjistit také přítomnost prvků s příznivým účinkem, jako je selen či jód, tedy ověřit, zda je organismus jimi dostatečně zásoben. Bez analýz vzorků biologického materiálu (krve, moče a vlasů) toto nelze provést.

Zjistit přítomnost mnohých škodlivin v těle je velmi náročné laboratorně i finančně, a proto se běžně neprovádí. Současné laboratorní postupy umožňují přitom zachytit i tak nepatrná množství, která nemají nežádoucí zdravotní účinek, signalizují však určitou úroveň zátěže z prostředí, kterou je nutno systematicky snižovat.

Proč je toto sledování zaměřeno na děti? Dětská populační skupina je zvýšeně vnímavá k působení faktorů prostředí a k nedostatkům ve stravovacích zvyklostech. Na druhé straně není dosud zatížena zlozvyky dospělých (alkohol, kouření, léky, nesprávný životní styl).

Pro Vás je to pak jedinečná příležitost ověřit, do jaké míry je Vaše dítě vystaveno působení konkrétních škodlivin a zda má dostatek látek s ochranným účinkem.

Vyšetření zahrnuje následující úkony: vyplnění stručného jednostránkového dotazníku, odběr malého množství krve (max. 3 ml), vzorku ranní moče (cca 50 ml) a vlasů (0.5 g) a jejich vyšetření na cizorodé látky (toxické kovy – olovo, kadmium, rtuť) a vybrané stopové prvky (selen, jód, zinek, měď). Součástí vyšetření je i vyšetření krevních buněk, jehož výsledek upozorňuje na působení látek s genotoxickým účinkem. V moči bude stanovena i hladina kotininu, která informuje o „pasivním kuřáctví“ dítěte.

Zabezpečení studie: Odběr vzorků bude probíhat ve škole. Pro odběr krve jsou zajištěny bezpečné jednorázové pomůcky a odběr bude proveden školeným zdravotnickým personálem zkušeným v odebírání dětské žilní krve. Vzorek ranní moče prosíme odebrat do přidělené, speciálně vymyté nádoby. Vzorek vlasů bude získán odstřížením malého pramínku vlasů v šijové oblasti hlavy. Údaje o dítěti i výsledky budou zcela anonymizovány, zakódovány a vedeny pouze pod tímto kódem. Pro děti bude zajištěna malá odměna.

S výsledky budete seznámeni po zhodnocení výsledků z celé republiky, s případnými vybočujícími nálezy budete seznámeni co nejdříve po zjištění prostřednictvím ošetřujícího lékaře vašeho dítěte. Státní zdravotní ústav Praha garantuje ochranu veškerých osobních údajů ve smyslu zák.č.101/2000Sb.

Pokud souhlasíte s uvedenými odběry, oddělte prosím dolní část letáku a vyplněnou ji odevzdejte ve škole. Termín odběru bude oznámen s dostatečným předstihem.

Děkujeme Vám za porozumění a spolupráci.

Prof. MUDr. Milena Černá
Státní zdravotní ústav, Praha

Informovaný souhlas

Souhlasím s odběrem **vzorků moče, krve a vlasů** a s použitím mnou uvedených **dat** pro účely programu "Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí" za podmínek stanovených zákonem č.101/2000Sb. o ochraně osobních údajů

u mého dítěte (jméno a příjmení).....
narozeného dne.....bydlištěm.....
ošetřující lékař.....
ZŠ.....třída.....
V.....dne..... Podpis rodiče.....

12 Seznam obrázků, tabulek a grafů

| | |
|---------------|----------------------------|
| Obr. 1 | Cesta od expozice k efektu |
| Obr. 2 | Biomarkery |

| | |
|----------------|--|
| Tab. 1 | Rozdíly v expozici |
| Tab. 2 | Charakteristika studované populace |
| Tab. 3 | Meze detekce ($\mu\text{g/l}$) |
| Tab. 4 | Analyzující laboratoře |
| Tab. 5 | Distribuce koncentrace olova v krvi dospělých (%) – roky 1996 a 2003 |
| Tab. 6 | Distribuce koncentrace olova v krvi dětí (v %) – roky 1996 a 2001 |
| Tab. 7 | Koncentrace rtuti v moči mužů a žen (1996 – 2003, medián, $\mu\text{g/g}$ kreatininu) |
| Tab. 8 | Koncentrace rtuti v moči chlapců a dívek (1996 – 2003, medián, $\mu\text{g/g}$ kreatininu) |
| Tab. 9 | Udávané optimální rozmezí selenu v séru (upraveno) |
| Tab. 10 | Referenční hodnoty pro kadmium v krvi ($\mu\text{g/l}$) |
| Tab. 11 | Referenční hodnoty pro kadmium v moči ($\mu\text{g/g}$ kreatininu, není-li uvedeno jinak) |
| Tab. 12 | Referenční hodnoty pro olovo v krvi ($\mu\text{g/l}$) |
| Tab. 13 | Referenční hodnoty pro rtuť v krvi ($\mu\text{g/l}$) |
| Tab. 14 | Referenční hodnoty pro rtuť v moči ($\mu\text{g/g}$ kreatininu, není-li uvedeno jinak) |

| | |
|----------------|---|
| Graf 1 | Koncentrace olova v krvi mužů v letech 1996 a 2003 (příklad log-normálního rozložení) |
| Graf 2 | Koncentrace kadmia v krvi mužů a žen (1996 – 2003) |
| Graf 3 | Koncentrace kadmia v krvi kuřáků a nekuřáků (1996 – 2003) |
| Graf 4 | Koncentrace kadmia v krvi kuřáků dle počtu vykouřených cigaret |
| Graf 5 | Počet vykouřených cigaret za den vs. koncentrace kadmia v krvi kuřáků |
| Graf 6 | Koncentrace kadmia v krvi nekuřáků a pasivních kuřáků (1996 – 2003) |
| Graf 7 | Koncentrace kadmia v moči nekuřáků podle věku (2001 – 2003) |
| Graf 8 | Koncentrace olova v krvi mužů a žen (1996 – 2003) |
| Graf 9 | Koncentrace olova v krvi mužů a žen dle věku (2001 – 2003) |
| Graf 10 | Koncentrace olova v krvi kuřáků a nekuřáků (1996 – 2003) |
| Graf 11 | Koncentrace olova v krvi chlapců a dívek (1996 – 2001) |
| Graf 12 | Koncentrace rtuti v krvi mužů a žen (1996 – 2003) |
| Graf 13 | Koncentrace rtuti v krvi mužů a žen dle věku (1996 – 2003) |
| Graf 14 | Koncentrace rtuti v krvi kuřáků a nekuřáků (1996 – 2003) |
| Graf 15 | Koncentrace rtuti v krvi chlapců a dívek (1996 – 2001) |
| Graf 16 | Koncentrace mědi v krvi mužů a žen (1996 – 2003) |
| Graf 17 | Poměr zinek/měď v krvi mužů, žen, chlapců a dívek (1998 – 2003) |
| Graf 18 | Poměr zinek/měď v krvi žen (1998 – 2003) |
| Graf 19 | Koncentrace selenu v krvi dospělých (1996 – 2003) |
| Graf 20 | Distribuce koncentrace selenu v krvi dospělých (roky 1996 a 2003) |
| Graf 21 | Koncentrace selenu v krvi kuřáků a nekuřáků (1996 – 2003) |
| Graf 22 | Koncentrace zinku v krvi mužů a žen (1996 – 2003) |

Publikované práce

CADMIUM EXPOSURE PATHWAYS IN THE CZECH URBAN POPULATION

Puklová V., Batáříová A., Černá M., Kotlík B., Kratzer K., Melicherčík J., Ruprich J., Řehůřková I., Spěváčková V.
National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

Devoted to the 80th anniversary of the National Institute of Public Health foundation.

SUMMARY

The article describes the exposure pathways of cadmium in the Czech urban population. The data on Cd concentrations originated from the Environmental Health Monitoring System, which has been realized in 30 cities since 1994. The data on cadmium content in particular exposure pathways – diet, drinking water, ambient air and soil – were processed for the period 1994–2003. The estimate of the daily dietary intake for an average adult population amounted to 11–19 µg/d, i.e. 0.17–0.30 µg/kg bw/d, which represents 17%–30% of the PTWI (provisional tolerable weekly intake). The contribution from drinking water to the oral exposure is low; on average 0.5 µg/d. Potential exposure to airborne Cd was estimated at about 0.02 µg/d. The additional Cd intake from urban soil ingestion probable in small children was found to be insignificant based on Cd concentrations in the soil of kindergarten playgrounds.

Biomonitoring outputs characterize the recent and life-long cadmium burden of the Czech population from general environment. In 1994–2003, the median blood Cd levels ranged in the interval 0.9–0.4 µg/l blood, in smokers being more than double that in non-smokers. Blood Cd levels detected indicate slightly decreasing trend as well as urine Cd levels (range of median values 0.44–0.28 µg/g creatinine). Since 1996 the levels in children have been found in more than 50% cases below the detection limit of the methods used.

The estimated total cadmium intake in the Czech urban population does not signalize any increased risk of health impairment considering non-carcinogenic effects.

Key words: cadmium, pathways of exposure, exposure estimate, biomonitoring

Address for correspondence: V. Puklová, National Institute of Public Health, Centre of Environmental Health, Šrobárova 48, 100 42, Prague 10, Czech Republic.
E-mail: puklova@szu.cz

INTRODUCTION

Average Background Intake

Humans are exposed to various doses of cadmium depending on the pathway of exposure, dose amount and the exposure duration. For the general population the dominant pathway is ingestion, excepting the smoking habit. In professional exposure the respiratory tract is the most important way of entry (1). Human dietary exposure has been described in the recent opinion published by EFSA (2). Cadmium exposure intake via food commodities is of public health concern, as long-term exposure to cadmium gives rise to accumulation of cadmium in organism. Daily cadmium intake with food of 0.14–0.26 mg per day for more than 50 years, or a cumulative intake of > 2000 mg cadmium may result in below described adverse effects, such as renal tubular dysfunction (3). Drinking water contains very low concentrations of cadmium in non-polluted areas, usually in the range of 0.01–1 µg/l (4). Therefore, the share of drinking water in the oral intake of Cd is minor in general. An increased intake from drinking water may be caused by release of cadmium from galvanized piping, fittings, faucets or heaters. The cadmium content in drinking water can be higher in regions supplied with soft water of a low pH that is aggressive against the piping materials.

At present, for inhalatory exposure in cities and in the vicinity of traffic lanes the greatest Cd source represents fuel and oil combustion, and secondarily airborne particulate matter. In the ambient air most of the cadmium is bound to the respirable fraction

of particulate matter. In the urban environment the daily inhalatory exposure to cadmium should not exceed 0.2 µg (5). Deposition of Cd in the lungs, which varies between 10 and 50%, depends on the size distribution of airborne particulate matter. A significant factor influencing the cadmium intake is the smoking habit. Depending on the origin of the tobacco, cigarettes produced in Europe and North America contain 0.5 to 2 µg Cd per g (dry weight). Bláha et al. (6) investigated the Cd content in the cigarettes sold in 1980s in the former Czechoslovakia; it amounted to 0.7–1.97 µg per cigarette. According to (6), 30–70% of the Cd content was released by smoking; that represents the theoretical Cd amount that could be inhaled. Dermal exposure is generally not regarded to be of significance (7, cited in 8).

Toxicity and Adverse Effects

Cadmium has an exceedingly long biological half-life (15–30 years) resulting in its great capacity to accumulate in the organism. Critical target organs in long-term exposure to low concentrations of cadmium are the liver and namely the kidneys (kidney cortex) where 30–60% of ingested Cd is deposited. The higher exposure to Cd may result in renal tubular dysfunction with defective re-absorption, e.g. of proteins and amino acids manifested by proteinuria (3). Chronic renal effects have been observed not only in certain professions but also in the general population (3). Another effect of cadmium accumulation in the organism is a defect in calcium metabolism and the appearance of kidney calculi, which in combination with e.g. nutritional deficiency leads to the

development of osteomalacia and osteoporosis. Experimental data as well as data from the surveys (9, cited in 8) point to a possible relation between exposure to cadmium and hypertension, a risk factor of cardiovascular diseases. From the point of view of carcinogenic properties, the IARC classifies cadmium and its compounds as a class 1 human carcinogen, US EPA considers it to be a probable human carcinogen in group B1, as based on the limited evidence of increased lung cancer in humans and on the sufficient evidence in experimental animals. Quantitative estimate of carcinogenic risk from oral exposure was not made due to lack of evidentiary data.

Aim of the Study

The aim of the presented study was to make an estimate of the exposure to cadmium in the Czech urban population using relevant data on cadmium concentrations in various components of the environment such as foodstuffs, drinking water and airborne particulate matter. The data come from an integrated Environmental Health Monitoring System that includes the systematic collection of data on environmental pollutants, population exposure estimates as well as health outcomes and risks assessments. Within the framework of the study the estimates of possible additional cadmium intake from unintentional soil ingestion in preschool children has also been included. An integral part of the cadmium burden estimate in the Czech Republic is the information on Cd levels in human body fluids.

MATERIAL AND METHODS

For the estimation of cadmium population exposure the generally used approach was applied assessing the possible pathways of exposure and their contribution to the total intake. More sophisticated methods, like a probabilistic exposure estimate, would admittedly provide more precise risk assessment, nevertheless such principle is out of the scope of presented study. Cadmium concentrations in various environmental component parts have been followed up in the framework of Environmental Health (EH) Monitoring System, set by a respective governmental resolution (10). It has been realized within eight projects in 30 participant cities and in 2 associated ones since 1994. For the purpose of this study, the data on airborne cadmium from another 12 cities were included. Data come from the period 1994–2003.

Besides a certain number of drinking water samplings, no systematic data are available on levels of cadmium in the rural environment with all its specific traits (individual sources of drinking water, modes of heating, partial home production of foodstuffs, etc.). Therefore, the estimate of cadmium burden does not implicate the rural population.

Sampling

The estimate of the cadmium population intake from food is based on the hypothesis that all food is provided from the community distribution network. The cadmium concentrations in foodstuffs were monitored in 12 cities within the EH Monitoring System. In the first period of the program (1994–1998), the total of 160 most frequently consumed foodstuffs had been sampled and mixed resulting in 46 composite samples from each of 12 cities. The food consumption was derived from the consumption survey performed

in 1991 (11). In the second period of monitoring (1999–2003), the sampling mode was changed based on knowledge of statistical insignificance of Cd content in the commercially available foodstuffs from particular cities.

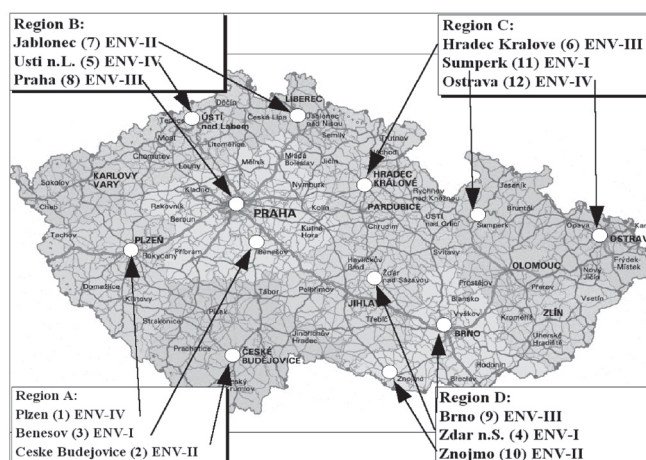
The number of analyzed food commodities increased up to 195. They were combined to 108 composite samples. The samples were taken in identical 12 cities, but for analyses they were mixed to 4 regional samples A–D (Fig. 1), thereby 432 composite samples were made. The average food consumption for the second period was estimated from the survey performed in 1994 (12). In both periods, samplings were carried out in five sampling time intervals over the year taking into consideration the seasonal character of the sale regarding certain foodstuffs.

Data on the cadmium content in drinking water in the public water mains of cities under monitoring come from the period 1994 through 2003. The selection of sampling points was made to meet the conditions of randomized selection and of stable sites characterizing critical points in the water supply network. The methodology of sampling was based on the respective ISO standards.

The scope of cadmium concentrations monitoring in the ambient air gradually dropped off from 120 sampling points in 44 cities at the beginning of the 1990s to 69 points in 38 cities in 2003. The number of sampling sites in a city ranged from 1 up to 10. Samples were taken in the form of 14-day summation samples of airborne particulate matter. There are no systematic data available on cadmium concentrations in the indoor environment so far. The inhalatory exposure scenario is therefore “conservative”, i.e. it is assumed that the indoor concentrations (non-smokers) are equal to those in the outdoor environment.

For the purpose of estimate the potential additional exposure in children, the data on Cd soil concentrations obtained on playgrounds (out of sandpits) in a total of 117 kindergartens in 5 cities differing in size and pollution level were used. Soil samples were taken to the depth of 5–10 cm from five sampling points. Chemical analyses were carried out after homogenizing to a mixed sample of each playground.

The exposure factors applied for exposure estimation are presented in Table 1.



Plzeň = name of sampling place, (1) – number of sampling place used in database, ENV-IV = level of environmental pollution

Fig. 1. The network of sampling places divided into regions in the Czech Republic.

Table 1. Exposure factors

| Exposure factor | Value used | Ref. |
|---|----------------------|------|
| Body weight (integral of lifetime weight) | 64 kg | 11 |
| Ingested drinking water | 1 l/d | 14 |
| Inhaled air | 20 m ³ /d | 5 |
| Ingested soil by children | 200 mg/d | 15 |
| Body weight – children | 15 kg | 16 |

The blood and urine cadmium levels are the most often used biomarkers for assessment the total cadmium burden of humans regardless of the exposure pathway. While the blood cadmium level foremost expresses the current overall exposure, the urine Cd level reflects the life-long load of the organism with this element with its accumulation in the kidney cortex as its target organ. The biomonitoring data from Environmental Health Monitoring System were embraced for a comprehensive view of the Czech population burden with cadmium. Since 1994, a regular follow-up of blood and urine Cd levels in adult blood donors and school children has been running in 4 cities. The adults are 20 to 55 years of age numbering 100 subjects per city annually; school children are 8–10 years of age numbering 100 subjects per city at one- to two-year intervals. For the blood sampling, commercially available polypropylene heparinized monovettes for trace element analysis (Sarstedt) were used.

ANALYSES, QA/QC

Analyses of food samples were preceded by culinary treatment the procedure being established for each commodity on the basis of a questionnaire survey of current ways of cooking preparation. In exposure calculations a correction factor for the culinary processing of foodstuffs is included, which expresses the change in mass of the samples by culinary processing (13).

Cadmium was analyzed after microwave mineralization of samples (except for water samples which were only stabilized with 1% HNO₃), with the atomic absorption spectrometric techniques (FAAS, ETAAS, HGAAS) or by optical emission spectrometry with induction coupled plasma (OES ICP). Soil samples were analyzed by X-ray spectrometry.

Limits of quantification of the methods used are presented in Table 2. In every case there are applied chemicals of high purity (Suprapur, Analpur) and demineralized water (Millipore).

The accuracy of results has been verified with the aid of certified and/or control materials (RM, CRM). All laboratories participate in interlaboratory comparison tests on a national as well as international scale. Most laboratories are accredited at the Czech Institute for Accreditation.

RESULTS AND DISCUSSION

Cadmium Concentration Levels in Particular Exposure Sources

Concentration in Foodstuffs

Within the whole country, the concentrations of cadmium in commercially sold foodstuffs did not differ statistically among

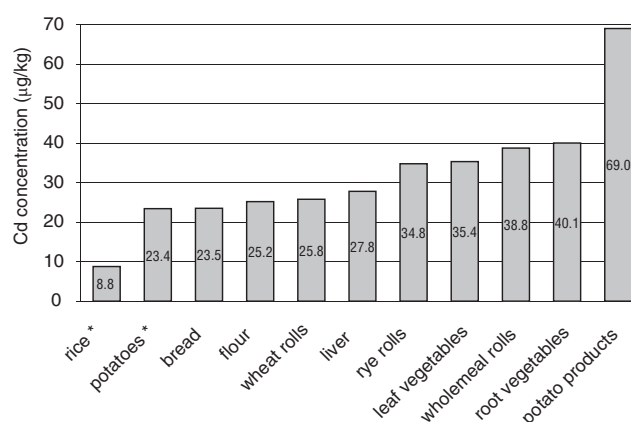
Table 2. Limits of quantification/detection

| Medium | Limit of quantification/detection |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| Foodstuffs | 0.1–2.0 µg/kg |
| Drinking water | ≤1 µg/l * |
| Airborne particulate matter | 0.0001–0.003 µg/m ³ |
| Soil (dry weight) | 0.3 mg/kg |
| Blood | 0.3 µg/l * |
| Urine | 0.2 µg/l * |
| Hair | 2.5 µg/kg (0.5 g analyzed) * |

* In human biomonitoring and drinking water monitoring the detection limit is used due to the majority of analyses being under the limit of quantification

12 cities that were originally selected for sampling according to the different quality of the environment (17). All the commodities were handled according to the habits of Czech customers and underwent a common cooking treatment (peeling, stewing, boiling, roasting, etc.) based on questionnaire surveys (11–13). The data presented come from the monitoring period 1999–2003 due to methodology changes in the course of monitoring described in “Material and Methods”.

Cd concentrations in meat ranged in the interval 0.3–2 µg/kg with a few higher levels in hen and rabbit meat (3–5 µg/kg). Fish meat contained 1–3 µg/kg, even less in freshwater fish. However, smoked fish contained much more Cd (30–70 µg/kg). The representative Cd content in fruit is 3 µg/kg with about twice higher levels in berry fruit. Plant-based foodstuffs contain higher Cd concentrations. Both root and leaf vegetables contain similar Cd concentrations, 20–60 µg/kg. Values of flour Cd ranged in interval 20–30 µg/kg, similar concentrations were found in bread. This concentration range is representative also for potatoes. Rye and wholemeal rolls had Cd content in the range of 30–40 µg/kg, wheat rolls containing about two thirds of those levels. Liver cadmium levels were found not to be anyhow excessive, amounting to 30 µg/kg. The average cadmium concentrations in selected food commodities that represent important exposure sources are presented in Fig. 2.



* average Cd concentrations in rice and potatoes from the period 1994–2003

Fig. 2. Average cadmium concentrations in selected composite food samples in the period 1999–2003.

Table 3. Cadmium concentrations ($\mu\text{g/l}$) in drinking water from water supply networks in the total of 32 cities, 1994–2003

| | n | Min–Max | Arithmetic mean | Geometric mean | Median | 90 th percentile |
|---|-------|-----------|-----------------|----------------|-----------|-----------------------------|
| Water supply networks in the monitored cities | 4,173 | <1.0–11.0 | 0.07–1.70 | 0.04–0.59 | 0.05–1.00 | 0.10–5.00 |

Table 4. Airborne cadmium concentrations ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) in the total of 40 cities, 1994–2003

| | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Arithmetic mean | 2.1E-03 | 2.2E-03 | 2.4E-03 | 1.6E-03 | 1.7E-03 | 1.4E-03 | 1.2E-03 | 1.2E-03 | 1.1E-03 | 1.5E-03 |
| Geometric mean | 5.6E-04 | 4.0E-04 | 6.8E-04 | 7.7E-04 | 6.7E-04 | 6.6E-04 | 5.8E-04 | 6.0E-04 | 5.9E-04 | 6.0E-04 |
| Median | 6.7E-04 | 3.7E-04 | 6.5E-04 | 7.2E-04 | 5.9E-04 | 6.5E-04 | 5.2E-04 | 5.2E-04 | 5.5E-04 | 5.0E-04 |
| Max. annual mean | 7.1E-03 | 4.8E-03 | 4.9E-03 | 4.4E-03 | 4.6E-03 | 4.7E-03 | 4.6E-03 | 4.5E-03 | 4.7E-03 | 4.7E-03 |

Concentration in Drinking Water

Drinking water from the urban public supply network contains very small amounts of cadmium. Cadmium concentrations in water supply networks in the monitored cities (3.3 mil. inhabitants) ranged between the values below $1 \mu\text{g/l}$ to $5 \mu\text{g/l}$ in the years 1994 through 2003 ($n = 4,173$), with five isolated findings up to $11 \mu\text{g/l}$. Since no samples taken at waterworks outlets ($n = 539$) exceeded the limit value, the source of cadmium and the reason for the excess findings at consumer probably consists in a combination of inappropriate material at the end distribution point and longer stagnation of the water in the piping.

The median values of Cd concentration over the period 1994–2003 in water from the individual urban water supply networks were in the range of 0.05 to $0.5 \mu\text{g/l}$. In cases of determinations falling below the limit of quantification, one-half of these limits were assumed for calculations. In each city under monitoring the proportion of findings below the limit of quantification (i.e. below $1 \mu\text{g/l}$) was at least 50%. From the total number of drinking water samples from all of the cities, 75% fell below the value of the limit of quantification in the period 1994–2003. Only in five water samplings (0.1%) did the Cd content exceed the maximum limit value ($5 \mu\text{g/l}$) set in Decree on Drinking Water Quality No. 376/2000 Dig. The range of Cd concentrations in drinking water from the water supply networks of 32 cities is presented in Table 3.

The findings of drinking water cadmium concentrations in the period 1994–2003 are in agreement with those from the 1980s when out of 2,628 results of Cd determinations only 2 isolated findings exceeded $10 \mu\text{g/l}$, 1,945 findings (i.e. 74%) being below the $1 \mu\text{g/l}$ limit.

As regards the cadmium content in drinking water from wells which supply about 14% of the population in the Czech Republic, more consistent information is available about the public and commercial ones. From the cadmium content survey performed in the 1990s ($n = 985$) resulted that 90% of cases were below the limit of quantification. A half of the findings over the limit of quantification did not exceed the value of $1 \mu\text{g/l}$. The limit value of $5 \mu\text{g/l}$ was exceeded in 1% of the samplings. Based on recent information it is not possible to rule out a singular cadmium contamination of a well of the order of micrograms per liter. However, a lasting general exceeding of the limit value is not probable.

Concentration in Urban Air

In the first half of the 1990s, high annual mean concentrations of cadmium in particulate matter up to tens of ng/m^3 have been

detected. In the period 1994–2003, the mean annual concentrations ranged from values below the detection limit (in Hodonín, 2002) up to $0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (AVG) and $0.007 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (GEOM) (in Ostrava, 1994). In most urban localities the annual Cd concentrations were found to be below $0.003 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Long-term mean concentrations of airborne cadmium air are close to lower end of the 0.003 – $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ interval usually found in urban ambient air (3).

Higher polluted city is Ostrava (steel industry, coking plants) and Příbram (smelting plants) where the mean annual values lie close to the limit. The concentration time trends can be considered as stable at most cities, concentrations varying around relatively low values or decreasing moderately. The inter-annual course of the mean airborne cadmium concentrations in selected cities, and the weighted mean of Cd concentration (potential exposure) in a total of 40 monitored cities (over 3.5 mil. inhabitants total) are presented in Fig. 3. In Table 4, the concentration characteristics of Cd in urban air are described.

Concentration in Soil

Results of Cd concentration samplings in the top layer of soil in kindergartens ($n = 117$) in five cities were in the range of $0.3 \text{ mg}/\text{kg}$ to $1.32 \text{ mg}/\text{kg}$. Statistical characteristics of Cd concentrations in the soil of kindergartens are presented in Table 5. The draft limit for Cd content in uncontaminated soil included in the amendment of the Decree of the Czech Ministry of Health amounting to $0.3 \text{ mg}/\text{kg}$ was exceeded in the large majority of kindergartens. There have not been found any significant differences between

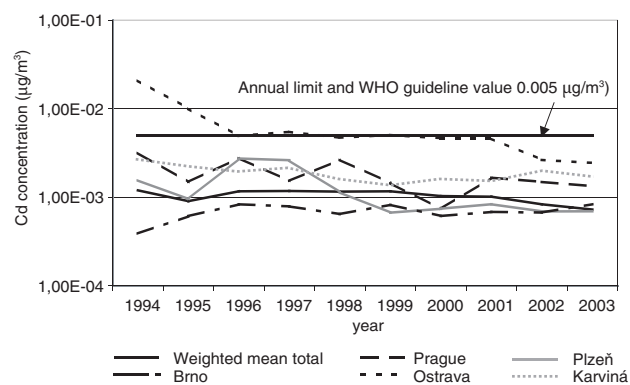


Fig. 3. Trend in airborne cadmium mean concentrations in selected cities, the weighted mean of Cd concentration (potential exposure) in a total of 40 monitored cities.

Table 5. Cadmium concentrations (mg/kg) in the soil of kindergartens in 5 cities, 2001-2002

| | Number of kindergartens | Min | Max | Median | Aritmetic mean | Standard deviation |
|----------------|-------------------------|--------|------|--------|----------------|--------------------|
| Hradec Králové | 27 | 0.15 | 0.61 | 0.40 | 0.38 | 0.11 |
| Kroměříž | 10 | 0.41 | 1.18 | 0.50 | 0.53 | 0.24 |
| Klatovy | 10 | 0.40 | 0.71 | 0.48 | 0.51 | 0.10 |
| Olomouc | 45 | < 0.30 | 0.66 | 0.41 | 0.39 | 0.12 |
| Karviná | 25 | 0.40 | 1.32 | 0.61 | 0.68 | 0.24 |

the group of kindergartens situated in industrial areas and the group in areas of the usual “background” urban environment. Likewise, there was found no relation between the magnitude of Cd pollution and detailed localization (downtown or suburbs, vicinity of a heavy-traffic lane).

Estimate of the Total Intake

Oral Intake

At its fifty-fifth meeting, the JECFA evaluated the dietary intake of cadmium using data from a number of countries. Estimates of the mean national intake of cadmium ranged from 0.7–6.3 µg/kg bw/week. Mean dietary intakes, derived from GEMS/Food regional diets (average per capita food consumption based on food balance sheets) and average concentrations of cadmium in these regions, range from 2.8–4.2 µg/kg bw/week. For some individuals, the estimated total intake of cadmium might exceed the PTWI of 7 µg/kg bw because total food consumption for high consumers is estimated to be about twice the mean.

Regarding the major dietary sources of cadmium, the following foods contributed 10% or more to the PTWI in at least one of the GEMS/Food regions: rice, wheat, starchy roots/tubers, and mollusks. Vegetables (excluding leafy vegetables) contribute > 5% to the PTWI in two regions. In a recent SCOOP report (18), thirteen Member States of the EU submitted data based on some of the 16 food categories, relevant for the estimation of cadmium intake. The resulting mean intake was around 100 µg/week (range 2.7–176 µg/week) or 1.6 µg/kg bw for a 60 kg adult. It was noted that none of the Member States reported intake data for all food categories (range 2/16–13/16). Since children have a lower body mass, their body burden per kg body weight will generally be larger than that for adults, but remained below the PTWI.

The estimate of the daily dietary intake in the Czech Republic is based on food consumption data derived from the household budget surveys and the Cd content in particular components of the food basket containing commercially available foods. This estimate for an average person (64 kg) ranged in 1994–2003 in the interval 11–19 µg/d, i.e. 0.17–0.30 µg/kg bw/d, that represents 17–30% of the PTWI value WHO 7 µg/kg bw/w, or RfD US EPA 1 µg/kg bw/d. The US EPA exposure limit value (19) relates to the cadmium intake from foodstuffs with an expected 2.5% biological availability, and is based on the highest level of Cd in the human renal cortex not associated with significant proteinuria, with NOAEL being 10 µg/kg bw/d (with uncertainty factor 10 for interindividual variability). The intake estimated for the Czech population can be also compared with a stricter criterion, which has been determined by the Agency for Toxic Substances

and Disease Registry (ATSDR) in Atlanta. The minimum risk level (MRL) of chronic oral exposure according to that source is 0.2 µg/kg bw/d (20, cited in 8) on the basis of the NOAEL 2.1 kg/bw/d for renal damage as the critical effect with the same uncertainty factor as used US EPA.

A similar estimate of the daily intake is given by Vermeire *et al.* (21, cited in 8) for the Dutch population 0.28 µg/kg bw/d. Another estimate for the Dutch population (1988–1989) was 0.22 µg/kg bw/d for males and 0.17 µg/kg bw/d for females (8). Järup *et al.* (9, cited in 8) estimates the average daily intake for Swedish population at 0.22 µg/kg bw/d.

Exposure data obtained within monitoring the consumer food basket represents an estimated exposure for the average individual. The values of foodstuff availability found by the method of representative structured survey of household budgets were used for calculations reflecting the social distribution of the population in the years 1991 and 1994. Data on individual consumption are not available yet. Important Cd exposure sources for the Czech population are potatoes, pastry and other cereal products and flour, somewhat less vegetables. The share of foodstuffs of animal origin on exposure to Cd is low in comparison with that of plant one.

The trend in dietary exposure doses (Fig. 4) has been calculated with the aid of the model of standardized foodstuff consumption for 5 type-population groups – children 4–6 years old; adult males over 18 years of age; adult females over 18; pregnant and breast-feeding females; and the elderly over 60 years of age (22). For calculations of exposure doses the recommended doses of foodstuffs for those specified population groups according to (23–26) have been implemented. The recommended dose has a standard value for the whole monitoring period unlike the

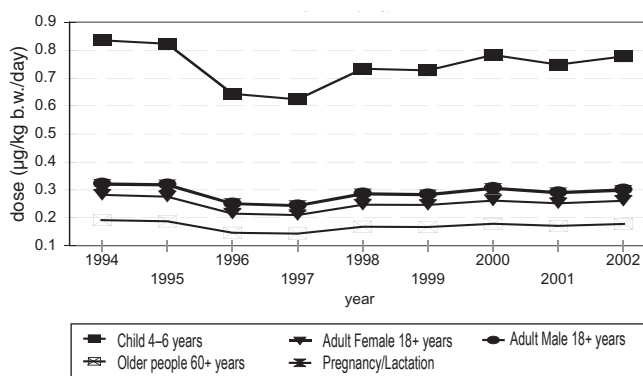


Fig. 4. Trend in dietary exposure to cadmium based on consumption model of recommended foodstuffs doses.

Table 6. Daily cadmium intake ($\mu\text{g}/\text{person}/\text{d}$) by the Mean Adult Population from various foods in European countries

| Food group | BE* | DK* | FI* | FR* | DE* | HE* | IR* | IT* | NL* | NO* | PT* | SE* | UK* | Mean | CZ* |
|---|-------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Milk, milk products | 0.10 | 0.35 | 0.42 | 0.05 | | 0.11 | | 0.26 | 0.42 | | | 0.17 | 0.06 | 0.22 | 0.09 |
| Condensed, powder milk, cheese, yoghurt | 0.03 | 0.00 | | | 0.12 | | | 1.47 | | | | 0.055 | 0.07 | 0.29 | 0.06 |
| Fats and oils | | 0.10 | | | 0.12 | | | 0.01 | | | 0.11 | | 0.07 | 0.08 | 0.04 |
| Fruit and vegetables | 7.91 | 4.21 | 1.80 | 5.73 | 8.77 | 1.17 | | 15.00 | 9.49 | 3.09 | 14.1 | 1.8 | 5.32 | 6.54 | 4.10 |
| Confectionary | | 0.30 | 0.03 | | 0.42 | | | | 0.17 | 0.18 | | | | 0.22 | 0.30 |
| Cereals & bakery wares | 4.57 | 8.25 | 6.36 | 1.69 | 5.45 | 1.34 | | 3.41 | 4.34 | 7.45 | 0.39 | 3.9 | 5.00 | 4.35 | 6.24 |
| Meat | 3.30 | 0.29 | 0.09 | 0.66 | 2.07 | 0.27 | | | 7.14 | 0.75 | | 0.35 | 0.53 | 1.54 | 0.33 |
| Offal | 0.03 | | 0.10 | 0.24 | 0.20 | 0.43 | | | | | 0.03 | | 0.08 | 0.16 | 0.04 |
| Fish meat | | 0.29 | 0.32 | 0.20 | 0.18 | 13.9 | 0.07 | 0.11 | 0.10 | 3.56 | 0.20 | 0.10 | 0.18 | 1.62 | 0.12 |
| Bivalve, crustaceans and cephalopods | 0.34 | | 0.15 | 0.68 | 0.09 | 2.14 | 0.32 | | | | 1.05 | | | 0.68 | |
| Eggs | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.02 | 0.10 | | | | | 0.085 | | 0.005 | 0.01 | 0.03 | 0.015 |
| Sweeteners | | | 0.00 | 0.05 | 0.06 | | | | | 0.01 | 0.47 | 0.001 | 0.45 | 0.13 | 0.006 |
| Salts and spice | | | | 0.43 | 0.08 | | | | 1.17 | | | | | 0.56 | 0.29 |
| Beverages | | 1.85 | 0.01 | 0.85 | 1.59* | | | | 0.97 | 0.47 | 0.11 | | 0.19 | 0.74 | 0.06 |
| Ready to eat | | | | | | | | | 0.33 | 0.18 | | | 0.11 | 0.21 | 0.25 |
| Composite food | | | | | | | | | 0.99 | | | | | 0.99 | |
| Sum | 16.30 | 16 | 9.30 | 10.60 | 19.20 | 19.30 | 0.39 | 20.20 | 25.10 | 15.80 | 16.50 | 6.40 | 12.10 | 14.40 | 11.92 |

*Including drinking water. *The acronyms of states: BE = Belgium, DK = Denmark, FI = Finland, FR = France, DE = Germany, HE = Switzerland, IR = Ireland, IT = Italy, NL = The Netherlands, NO = Norway, PT = Portugal, SE = Sweden, UK = United Kingdom, CZ = Czech Republic. Source: European Commission, 2004(2)

actual food consumption. The result in fact reflects the trend in the concentration of Cd in the whole consumer food basket. The estimate of the development of the population burden according to this method has a tendency to vary without any marked trend. The exposure in children is greater in view of the relatively greater food intake per unit of body mass.

Information on the daily Cd intake from various food by the mean adult population in several European countries in comparison with the Czech data is presented in Table 6.

The estimate of the contribution to the total oral intake from drinking water is based on the median Cd concentration in all monitored public water networks weighted by the number of the inhabitants supplied from the respective water network. With the common consumption of about 1 liter drinking water per day, as found in the Health, Life Style and Environment survey (HELEN) in the Czech urban population (14), the mean value of Cd intake from drinking water amounted to 0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$. This value represents 1.5% of the reference dose set by IRIS US EPA (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$) considering the supposed Cd absorption from drinking water to be 5% (19). The share of drinking water in the oral intake 2–3% is in compliance with the WHO guideline value for this proportion to be at most 10% of the total oral intake (4).

Inhalatory Exposure

For the Cd exposure assessment from inhalation, there has been applied the value of $1.04\text{E}-3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ over the period under study at 40 cities. That potential exposure – “supply” – was calculated

as the mean value of annual concentrations in all monitored cities over the period 1994–2003, weighted by the number of potentially exposed inhabitants in the respective city. Assumed a contemplated daily consumption of air amounting to 20 m^3 , the estimated inhalatory intake of cadmium amounted to $3.25\text{E}-4 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$, i.e. $2.08\text{E}-02 \mu\text{g}$ per person and day. Considering the retention in the lungs to be 25% (5), the deposition could amount $5.2\text{E}-3 \mu\text{g}/\text{d}$.

The smoking habit represents a significant but avoidable source of exposure to cadmium. In smokers one cigarette represents a substantial additional intake of about 0.1–0.2 μg of cadmium (5). It has been estimated that with each cigarette smoked the blood Cd level increases by 1.6% (27). According to a recent survey on the smoking habit (28), 25% of the Czech population were regular smokers in 2002. About 50% of the Czech smokers consume more than 10 cigarettes daily, it means further contribution of at least 1–2 μg Cd per day.

Additional Cadmium Intake from the Topsoil in Preschool Children

In consequence of the environmental pollution the soil in urban agglomerations can take a share in an increased exposure to toxic substances by ingestion of soil and dust namely in small children. Results of surveys have confirmed a correlation between the soil contamination with toxic metals and the increased exposure of urban children (e.g. 29). For the potential additional exposure estimate in the child population, the soil Cd concentrations in the

playgrounds in 117 kindergartens in five cities have been used. For this rough estimate the ordinary ingestion of soil (contrary either to a pica episode or to geophagy) was contemplated. The conservative value of the mean soil ingestion according to US EPA (15), 200 mg/d has been used.

The mean daily exposure to cadmium through unintentional soil ingestion was obtained by the mathematical model calculating the mean daily dose for non-carcinogenic substances according to (30). Calculations were based on the median value of soil Cd concentration and the exposure factors presented in Table 1, with use of the probable exposure duration of 210 days/year for the central European conditions. The estimated exposure dose amounted at most to about 0.5% of the oral intake limit. Expressed by the Hazard Index of 0.004, no importance for the urban child population is resulting as for non-carcinogenic effect. However, the bioavailability of Cd bound in the soil was not considered. The results obtained have to be rated as little representative owing also to limited number of investigated localities.

Human Cd Levels in Body Fluids and Tissues

In the period 1996–2003, the median blood cadmium levels in adults ranged from 0.4 $\mu\text{g/l}$ to 0.9 $\mu\text{g/l}$ blood with a decreasing tendency in time. Part of the results has been published already (31, 32). Since the blood cadmium level is markedly influenced by the smoking habit and there were 36% of smokers in the surveys, the summary results (Fig. 5) are presented separately for smokers and for non-smokers. The median values in non-smokers are not influenced by gender or locality. The Cd level in smokers, in comparison with non-smokers, is more than twice as high. The insignificant difference between males and females corresponds with less cigarettes smoked by females.

The presented results correspond with values obtained in the 1990s within the framework of project MONICA. In a group of 406 non-smokers the values (mean and SD) of $0.40 \pm 0.47 \mu\text{g/l}$ have been measured, while in smokers ($n = 205$) the mean values ranged from 1.32 to 2.55 depending on the number of cigarettes smoked (33). Cadmium blood levels monitored within the framework of a WHO project in three urban localities of the Czech Republic in 1984 revealed in non-smokers GM values in

the range of 0.81–1.54 $\mu\text{g/l}$, depending on the locality monitored (34). The burden of the Czech population in the past decades and the decreasing trend over time reflect results of a retrospective study of the Cd content in deep-frozen sera from the period of 1970–1999 (35).

Results of monitoring the blood cadmium concentration in the Czech population correspond with the usual values given for non-smokers in the range of 0.2–0.8 $\mu\text{g/l}$ (36). Comparing the results in the Czech Republic with similar data in European countries, the largest data series represents the German Environmental Survey (GerES III). The median blood Cd levels in the German adult population in 1998, including a total of 4,646 participants, were 0.28 $\mu\text{g/l}$ in non-smokers and 1.17 $\mu\text{g/l}$ in smokers (37). Similar values with those in the Czech Republic were found in the nonsmoking population in Umbria (central Italy) (38) and in Spain (39).

For the evaluation of temporal trends and reference values computing the results obtained in non-smokers have been applied. The blood cadmium levels in non-smokers in particular monitoring years presented in Fig. 6 (males) and Fig. 7 (females) show a decreasing tendency in both genders.

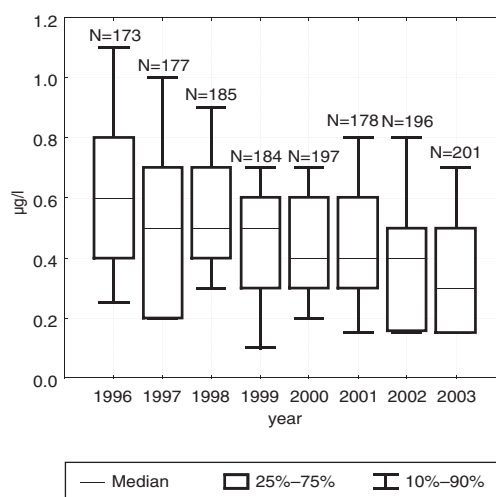


Fig. 6. Blood cadmium levels in non-smoking men.

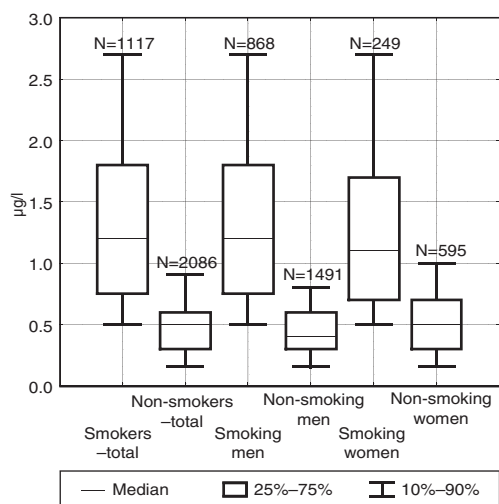


Fig. 5. Blood cadmium levels in adults in 1996–2003 (smokers vs. non-smokers).

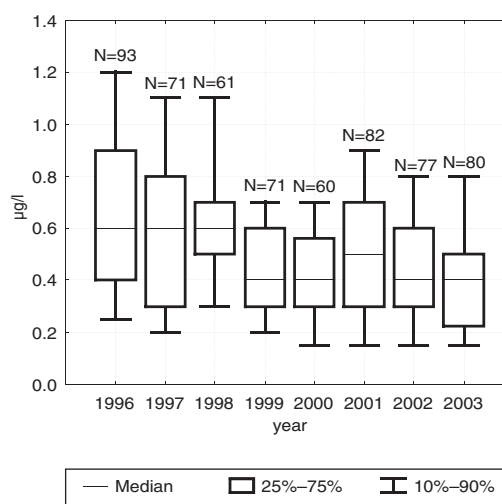


Fig. 7. Blood cadmium levels in non-smoking women.

Urine cadmium levels in adults were monitored at two-year intervals. The values (median, $\mu\text{g/g}$ creatinine) are presented in Fig. 8. Part of the results was already published in the form of descriptive statistics (40). Contrary to blood Cd levels, no significant differences have been demonstrated in the urine of smokers and non-smokers. The urine levels reflect cumulative exposure, and the effect of smoking does not have to be evident. Similar results have already been presented in a study (34). In the group of non-smokers insignificantly higher values have been observed in females (Fig. 9). That is probably related to the higher resorption rate of Cd in females (41). Median urine Cd levels ranged 0.28–0.44 $\mu\text{g/g}$ creatinine in the period 1996–2003, indicating a decreasing trend. Somewhat lower values found in the German population (42) in the GerES III study (median 0.18 $\mu\text{g/g}$ creatinine) can be partly explained by a lower detection limit, partly by a higher exposure of the Czech population in the past. The latter reason has been also evidenced by results from the mid 1980s (34) when the mean cadmium levels in the urine were in the range of 0.45 to 1.33 $\mu\text{g/g}$ creatinine in non-smokers.

Blood cadmium levels in the child population monitored since

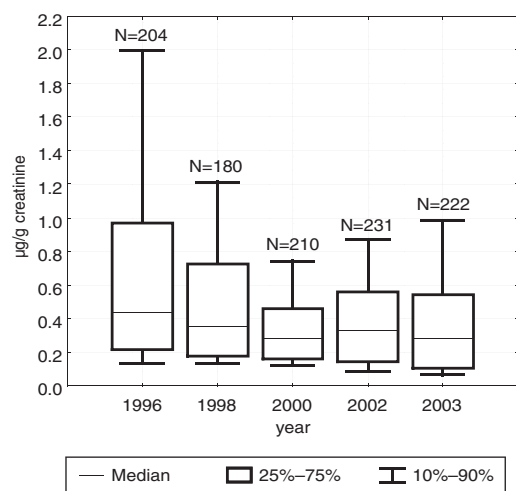


Fig. 8. Urine cadmium levels in adults (non-smokers).

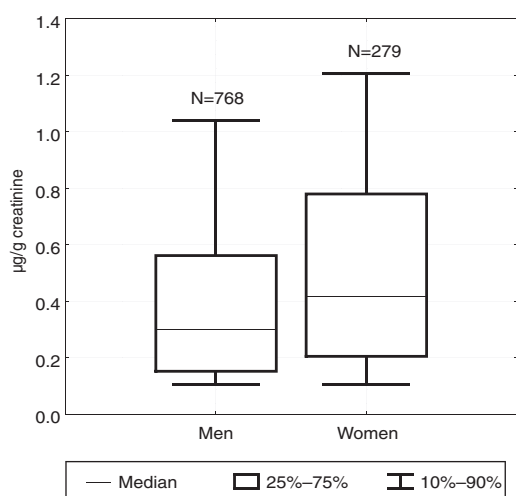


Fig. 9. Urine cadmium levels in men and women (non-smokers).

1996 were in more than 50% of cases below the detection limit of the method used ($< 0.3 \mu\text{g/l}$ blood). Urine cadmium levels in children reached the median value of 0.24 $\mu\text{g/g}$ creatinine in 1996, in 1997 and 1998 that was 0.1 $\mu\text{g/g}$ creatinine. In the following years of monitoring the values have been found below the detection limit in more than 50% of samples.

Cadmium concentrations were also measured in children's hair. Results from the period 1994–2001 were published in the form of descriptive statistics (43). The cadmium values in children's hair, 0.14 $\mu\text{g/g}$ (median) and 0.47 $\mu\text{g/g}$ (90th percentile), do not signalize any marked exposure in children. Senft et al. (44) consider normal levels in the child population to be in the range of 0.3–1.5 $\mu\text{g/g}$. Nevertheless, the Cd level in hair is not considered to be an entirely reliable indicator of exposure from the general environment (45).

CONCLUSIONS

On the basis of systematic monitoring of cadmium concentrations in foodstuffs, drinking water and the ambient air an estimate of the overall cadmium intake in an average urban adult population in the Czech Republic has been made. This estimation was performed within the framework of the integrated Environmental Health Monitoring System (46) in the period 1994–2003. The oral Cd intake from food and drinking water was estimated to range in an interval of 0.18 $\mu\text{g/kg}$ bw/d – 0.30 $\mu\text{g/kg}$ bw/d, which represents 18%–30% of the PTWI WHO. This oral Cd intake does not differ from the range of the most frequently reported intakes in other European countries. The estimated exposure dose 12.7 $\mu\text{g/d}$ found in 2003 is in agreement with WHO conclusions that exposure to cadmium in the European population ranges mostly close to the lower end of the interval 10–25 $\mu\text{g/d}$.

Higher dietary Cd intake is naturally expected in children due to the relatively greater food consumption per unit of body mass. Additional exposure of preschool children from unintentional ingestion of soil on children's playgrounds in the ordinary urban environment was assessed to be marginal, and does not represent any significant health risk (for non-carcinogenic effects).

Exposure to cadmium from the ambient air of 0.021 $\mu\text{g/d}$ cannot be by current knowledge considered to be significant.

Results of biological monitoring in the period 1996–2003 characterize the recent and long-term cadmium burden of the Czech population from the general environment. The data obtained indicate a moderate decreasing trend in the exposure to cadmium and confirm the importance of smoking in relation to higher cadmium levels in the blood. Low values in the blood, urine and hair of children compared to the adult population reflect the functionality of the placental barrier for cadmium.

The estimated cadmium intake in the urban population of the Czech Republic at the present time does not signalize any increased risk of health impairment considering non-carcinogenic effects. Differences in human susceptibility given by physiological conditions make it otherwise difficult to speak of any unambiguous link between Cd intake and health effects. Nevertheless, also human cadmium bio-levels do not signalize any serious public health problem in general. However, population groups under risk and residents in spot-contaminated localities need to be investigated further.

REFERENCES

- Bencko V, Cikrt M, Lener J: Toxic metals in environment and occupational environment (in Czech): Grada Publishing, Prague, 1995.
- Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to cadmium as undesirable substance in animal feed (Question N° EFSA-Q-2003-033), The EFSA Journal (2004) 72, 1–24
- Integrated Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 134, Cadmium. WHO Geneva 1992.
- Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition: WHO Geneva, 1997.
- Air Quality Guidelines, Second Edition: WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000.
- Bláha K jr, Kašparová L, Čábelková Z, Cikrt M: Smoking as a source of Cd, Ni, Hg, and Mn intake. Čs Hyg 1989; 34(2):103–110.
- Wester RC, Maibach HI, Sedik L, Melendres J, DiZio S, Wade M: In vitro percutaneous absorption of cadmium from water and soil into human skin. Fund Appl Toxicol 1992; 19: 1–5.
- Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, Apeldoorn ME van, Meijerink MCM, Verdram L, Zeilmaker MJ: Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM Report 711 701 025 2001: 297.
- Järup L et al.: Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate. Scand J Work Environm Health 1998; 24, suppl 1:1–52.
- The Resolution of the Czech Government No. 369/1991 to the Proposal of the System of Environmental Impact on Population Health of the Czech Republic (in Czech).
- Ruprich J, Dofková M, Kleinwachterová H, Kopřiva V, Resová D, Řehůrková I: Food basket for the Czech Republic, Exposure factors – CZ 1991. Prague: National Institute of Public Health; 1993 (in Czech).
- Ruprich J, Dofková M, Kleinwachterová H, Kopřiva V, Resová D, Řehůrková I: Food basket for the Czech Republic, Exposure factors – CZ 1994. Prague: National Institute of Public Health; 1997 (in Czech).
- Ruprich J, Dofková M, Kopřiva V, Resová D, Řehůrková I: Food basket for the Czech Republic, Exposure factors – CZ 1997. Prague: National Institute of Public Health; 2000 (in Czech).
- Žejglicová K, Malý M, Krýsllová S, Švandová E: Evaluation of health status – project HELEN. Technical Report from Environmental Health Monitoring System. Prague: National Institute of Public Health; 2003 (In Czech).
- Exposure Factors Handbook. US EPA 600/8–89/043; 1990.
- Soil Screening Guidance: Technical Background Document, Second Edition. EPA/540/R95/128; May 1996.
- Řehůrková I: Monitoring of the dietary exposure of the population to chemical substances in the Czech Republic: Design and history. Cent Eur J Publ Health 2002;10 (4):174–179.
- European Commission SCOOP 2004, task 3.2.11. Assessment of the dietary exposure to arsenic, cadmium, lead and mercury of the population of the EU Member States. European Commission, Directorate-General Health and Consumer Protection. Reports on tasks for scientific co-operation March. http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/contaminants/scoop_3-2-11_heavy_metals_report_en.pdf
- Integrated Risk Information System: Substance file – Cadmium, CASNR 7440-439 (update May 1999), US EPA, DC Washington, USA.
- Toxicological profile for cadmium, draft for public comment (update). US Dept of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta (GA), USA, 1997.
- Vermeire TG, Apeldoorn ME van, Fouw JC de, Janssen PJ: Voortel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden. RIVM Report no. 725201005, Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment;1991.
- Ruprich J et al.: Health effects from burden by chemicals in food chains. Technical Report from Environmental Health Monitoring System. Brno: National Institute of Public Health; 2003 (in Czech).
- Brázdová Z: Nutrition recommendations for the Czech Republic. Rega Brno 1995; 5–22 (in Czech).
- Brázdová Z, Ruprich J, Hrubá D, Petránková A: Dietary Guidelines in the Czech Republic III: Challenge for the 3rd Millennium. Cent Eur J Publ Health 2001;9(1): 30–34.
- Ralph J: Appendix 2: Dietary reference values. In: Garrow JS, James WPT: Human Nutrition and Dietetics. Churchill Livingstone, 9th edition. Edinburgh 1993; 792.
- Ralph J: Appendix 2: Dietary reference values. In: Garrow JS, James WPT: Human Nutrition and Dietetics. Churchill Livingstone, 9th edition. Edinburgh 1993; 793.
- Herber RFM, Christensen JM, Sabbioni E: Critical evaluation and review of cadmium concentrations in blood for use in occupational health according to the TRACY protocol. Int Arch Occup Environ Health 1997;69:373–378.
- Sovinová H, Sadílek P, Czémy L: Trend in smoking habit prevalence in Czech adult population and attitudes to tobacco products and their use in 1997–2002. Prague: National Institute of Public Health;2003.
- Mielke HW, Gonzales CR, Smith MK, Mielke PW: The urban environment and children's health: soil as an integrator of lead, zinc and cadmium in New Orleans, Louisiana, USA. Environ res (US) 1999; 81 (2):117–129.
- Risk Assessment Information System RAIS, http://risk.lsd.onml.gov/homepage/tm/for_res_so.shtml.
- Beneš B, Spěváčková V, Šmíd J, Čejchanová M, Černá M, Šubrt P, Mareček J: The concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn and Se in blood of the population in the Czech Republic. Cent Eur J Publ Health 2000; 8:117–119.
- Černá M, Spěváčková V, Čejchanová M, Beneš B, Rössner P, Bavorová H, Očadlíková D, Šmíd J, Kubínová R: Population-based biomonitoring in the Czech Republic – the system and selected results. Sci Total Environ 1996; 204:263–270.
- Korečková-Sysalová J: Determination of cadmium and lead levels in human blood of a general Czech population by GFAAS. Biol Trace Element Res 1997;56:321–329.
- Cikrt M, Tichý M, Bláha K, Bittnerová D, Havrdová J, Lepší P, Šperlingová I, Němeček R, Roth Z, Vít M, Herber RFM: The study of exposure to cadmium in the general population. II Morbidity studies. Pol J Occupat Med Environ Health 1992; 5 (4): 345–356.
- Beneš B, Spěváčková V, Čejchanová M, Šmíd J, Švandová E: Retrospective study of concentration levels of Pb, Cd, Cu and Se in serum of the Czech population in time period 1970–1999. Cent Eur J Publ Health 2001; 9 (4): 190–195.
- Elinder CG, Friberg L, Kjellström T, Nordberg G, Oberdoerster G: Biological monitoring of metals. IPCS, WHO, Geneva;1994.
- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B: German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. Int. J Environ Health 2002; 205: 297–308.
- dell'Orto M, Muzi G, Piccinini R, Gambelunghe A, Morucci P, Fiordi T, Ambrogio M, Abbriti G: Blood cadmium concentrations in the general population of Umbria, Central Italy. Sci Total Environ 1999; 226:57–64.
- Moreno MA, Marin C, Vinagre F, Ostapczuk P: Trace element levels in whole blood samples from residents of the city Bajadoz, Spain. Sci Total Environ 1999; 229:209–215.
- Beneš B, Spěváčková V, Šmíd J, Čejchanová M, Kaplanová E, Černá M, Gajewská V, Blatný J: Determination of normal concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn and Se in urine of the population in the Czech Republic. Cent Eur J Publ Health 2002;10(1–2):3–5.
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claves F, Ducoffre G, DePlaen P, Staessen J, Amery A, Lijnen P, Thijs L, Rondia D, Sartor F, Saint Remy A, Nick L: Renal effects of cadmium body burden of the general population. The Lancet 336 1990; 699–702.
- Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B: German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. Int J Hyg Environ Health 2003; 206:15–24.
- Beneš B, Sladká J, Spěváčková V, Šmíd J: Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic. Cent Eur J Publ Health 2003; 11(4): 184–186.
- Senft V, Soukupová H, Čechová M, Bílek M, Kohout J, Tuček M: Monitoring of the influence of a chemical plant on the environment by an assessment of nickel and cadmium content in childrens' hair. Čs Hyg 1992; 37 (6): 337–347 (in Czech).
- Wilhelm M, Idel H: Hair analysis in environmental medicine. Zbl Hyg 1996; 198:485–501.
- Environmental Health Monitoring System in the Czech Republic. Summary Report 2003. Prague: National Institute of Public Health; 2004. www.szu.cz/chzpa/sumrep.htm.

Received July 26, 2004

Received in revised form and accepted October 4, 2004



Whole blood selenium content in healthy adults in the Czech Republic

Andrea Batáriová^{a,b,*}, Milena Černá^{a,b}, Věra Spěváčková^a, Mája Čejchanová^a,
Bohuslav Beneš^a, Jiří Šmíd^a

^aNational Institute of Public Health, Šrobárova 48, 100 42 Prague 10, Czech Republic

^b3rd Medical Faculty of Charles University, Prague

Received 24 March 2003; received in revised form 6 January 2004; accepted 2 June 2004

Abstract

Over a 5-year period, from 1996 to 2001, blood selenium levels were recorded in a set of 2414 healthy blood donors (1781 men and 633 women; 880 smokers and 1534 nonsmokers) living in four selected areas of the Czech Republic. About 100 blood samples per year and region were analyzed using the HGA method. The internal and external quality controls of this method were performed throughout the duration of the study. In general, blood selenium concentrations (81.9 and 106.7 $\mu\text{g/l}$ for median and 90th percentile, respectively) did not reach optimum values; in approximately 10% of the population sample, values lower than 60 $\mu\text{g/l}$ were detected. Nonetheless, the values obtained increased significantly, with median concentrations of 73.2 $\mu\text{g/l}$ in 1996 and 91.5 $\mu\text{g/l}$ in 2001. The percentage of subjects with a whole blood selenium level of less than 60 $\mu\text{g/l}$ also decreased from nearly 20% in 1996 to 0.2% in 2001. No substantial regional or gender-related differences were observed, but significantly lower blood selenium levels were found in smokers as opposed to nonsmokers. Although mild selenium deficiency continues to be observed, the data presented do not indicate extremely low selenium levels in the population sample.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Biological monitoring; Blood selenium level; Selenium status

1. Introduction

Selenium (Se) is an essential trace element with well-defined values of deficiency and toxicity. Since

the 1950s, when its vital role was discovered, a large number of its biological functions have been studied (Rayman, 2002; Levander and Burk, 1994). Selenium, functioning as part of glutathione peroxidase, is recognized as not only a cellular antioxidant, but possesses other antioxidant functions as well (Xia et al., 1989). Selenium plays an important role in the thyroid hormone metabolism and affects the immune system; it also has apparent antiin-

* Corresponding author. Tel.: +420 2670 82268, +420 2670 82378; fax: +420267082378.

E-mail address: mcerna@szu.cz (M. Černá).

flammatory and antiviral effects. Selenium is also known to have prophylactic effects against the adverse effects of cadmium (Wilber, 1980; Badiello et al., 1996).

It is generally recognized that selenium status may reflect population health (Bates et al., 2002a). Selenium deficiency is associated with several pathological symptoms. To assess nutritional selenium status, a number of human fluids and tissues (blood serum/plasma, hair, and toenails) were analyzed for their selenium content. One of the most useful parameters for revealing selenium intake is the selenium serum/plasma level. Selenium serum concentrations below 45 µg/l (0.57 µmol/l) may be implicated in increased risk of oncological and cardiovascular disease (Salonen et al., 1982, 1984, 1988; Virtamo et al., 1985).

The former Czechoslovakian state had the highest premature mortality rate for men from cardiovascular and oncological disease in the world (WHO, 1990). Several studies carried out in Czechoslovakia in the late 1980s and early 1990s determined the selenium status of the Czech population as relatively low, with mean serum values ranging from 53 to 77 µg/l (Kalousková et al., 1987; Korunová et al., 1993; Kvíčala et al., 1995; Beneš et al., 2000) compared with about 80 µg/l, as commonly detected in healthy western European populations (Thorling et al., 1986). Since 1994, monitoring blood and urine Se levels in the Czech population has been included in the Biological Monitoring Project, a part of the nationwide Environmental Health Monitoring System in the Czech Republic (Kliment et al., 1997, Černá et al., 1997). Selenium concentrations were measured in whole blood, to establish lead, cadmium, and mercury levels, as well as chromosomal aberrations.

This paper presents data on blood selenium levels and trends in the Czech population from 1996 to 2001.

2. Subjects and methods

2.1. Population sample

Blood samples were obtained from healthy adult blood donors aged 20–45 years, resident for a period of not less than 2 years in four selected urban areas.

Two of these cities (Plzeň, Ústí nad Labem) are characterized by high levels of industrialization and traffic load; the remainder (Benešov, Žd'ár nad Sázavou) represent more rural areas with lower levels of industrial and commercial activity. About 100 blood samples were collected annually in each area from March to May (to avoid the effect of seasonality); altogether, 2414 blood samples were analyzed during 1996–2001. Informed consent was obtained from each subject. A short questionnaire was completed by each blood donor, recording data pertaining to age, weight, height, and individual lifestyle (smoking habits, duration of residency in each location, medication, employment, and supplement intake). The population sampled received no specific dietary instructions or supplements.

2.2. Sample collection and analysis

A detailed standard operation protocol for the sampling, storage, and transport of biological samples was devised. Blood samples of approximately 5 ml were collected through silicone-coated needles into Monovettes containing heparin as an anticoagulant for trace element analysis (Sarstedt 02.1064.400).

The same blood samples were used for the analysis of other beneficial and toxic elements (cadmium, lead, mercury, copper, and zinc) and for cytogenetic analysis as well.

Blood selenium concentrations were determined using hydride generation atomic absorption spectrometry (HGAAS). A volume of 1 ml of whole blood was mineralized in a Milestone MEGA 1200 microwave oven with a mixture of 5 ml 65% of concentrated nitric acid and 1 ml 30% hydrogen peroxide. The mineralisate was evaporated to a volume of about 0.1 ml using an evaporation rotor and microwave oven. The sample was then adjusted with demineralized water (Millipore) to a volume of 5 ml. Aliquots of 2.5 ml were used for the determination of Se by HGAAS (reduction with NaBH₄ in HCl) using a Perkin Elmer 3300 AA spectrometer and FIAS 400 instrument.

The internal quality control of the analytic procedure was conducted throughout the duration of the study. Control reference materials supplied by NYCOMED (Norway), *Seronorm Whole Blood OK 336 (404 107)—level 1* and *Serum 704 121*, were

Table 1
Quantity and structure of the population under study in 1996–2001

| | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | Total (N) | Total (%) |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|--------------|--------------|
| N | 419 | 402 | 395 | 399 | 399 | 400 | 2414 | 100 |
| Men | 285 | 297 | 314 | 298 | 301 | 286 | 1781 | 74 |
| Women | 134 | 105 | 81 | 101 | 98 | 114 | 633 | 26 |
| Smokers | 153 | 154 | 148 | 144 | 142 | 139 | 880 | 36 |
| Nonsmokers | 266 | 248 | 247 | 255 | 257 | 261 | 1534 | 64 |
| Male smokers | 112 | 120 | 129 | 114 | 104 | 108 | 687 | 39 |
| Male nonsmokers | 173 | 177 | 185 | 184 | 197 | 178 | 1094 | 61 |
| Female smokers | 41 | 34 | 19 | 30 | 38 | 31 | 193 | 30 |
| Female nonsmokers | 93 | 71 | 62 | 71 | 60 | 83 | 440 | 70 |

analyzed simultaneously with each series of samples. External quality control for the determination of selenium in plasma has been applied since 1996; the laboratory was partially successful in the annual International Interlaboratory Testing (EQUAS) organized by the German Society for Occupational and Environmental Medicine (Erlangen, Germany).

2.3. Statistical analysis

Statistical analyses were undertaken using the Statistica Version 5 software, with ANOVA and the Kruskal–Wallis test. Differences were considered significant at levels of $P < 0.01$ and < 0.05 .

3. Results

The characteristics of the population groups studied for each year of monitoring are shown in

Table 1. About 74% of the study population were men and 26% were women. A total of 36% were smokers (39% smoking men, 30% smoking women) and 64% were nonsmokers (61% nonsmoking men, 70% nonsmoking women). The mean age of the monitored population group was 33 years (age range 18–55 years). The mean duration of residence in the area was 25 years (range 2–54 years).

Table 2 shows the descriptive statistics of blood selenium concentrations (expressed in $\mu\text{g/l}$) for the study population throughout the monitoring period. Significantly lower levels of blood selenium ($P < 0.05$) were found in smokers than in nonsmokers. This significant decline in blood selenium levels ($P < 0.01$) was only evident among the male smokers (median, 79.3 vs. 83.5 $\mu\text{g/l}$ in nonsmokers). No statistical difference was recorded between female smokers and nonsmokers.

The blood selenium levels in individual years presented in Fig. 1 show a significant upward trend in time ($P < 0.05$), with median concentrations of 73.2 $\mu\text{g/l}$ blood in 1996 and 91.5 $\mu\text{g/l}$ in 2001, respectively. No significant differences in blood selenium levels were apparent if broken down by gender or area.

The frequency distribution of blood selenium levels in the whole series presented in Fig. 2 reveals that 10.4% (252 adults) of the study population has blood selenium concentrations lower than 60 $\mu\text{g/l}$. Most of the donors (73.1% = 1768 adults) had blood selenium levels between 60 and 100 $\mu\text{g/l}$; 16.3% of the study population (394 adults) had blood selenium levels 100 $\mu\text{g/l}$ or higher.

The proportion of the subjects with blood selenium concentrations under 60 $\mu\text{g/l}$ declined from almost 20% in 1996 to only 0.2% in 2001. The percentage of healthy adults with blood selenium

Table 2
Blood selenium concentration ($\mu\text{g/l}$) according to gender and smoking habits

| | N | Median | Kv _{0.25} –Kv _{0.75} | Kv _{0.10} –Kv _{0.90} | Average \pm S.D. | GM (95% CI) |
|-------------------|------|--------|--|--|--------------------|------------------|
| Total | 2414 | 81.9 | 70.4–94.4 | 59.6–106.7 | 82.4 \pm 20.2 | 79.6 (78.7–80.5) |
| Smokers | 880 | 80.0 | 69.5–92.7 | 60.7–104.5 | 80.9 \pm 19.3 | 78.3 (76.9–79.7) |
| Nonsmokers | 1534 | 82.8* | 71.7–95.8 | 59.3–107.6 | 83.4 \pm 20.6 | 80.3 (79.2–81.5) |
| Male smokers | 687 | 79.3 | 69.2–92.7 | 60.0–104.0 | 80.6 \pm 19.5 | 78.0 (76.4–79.6) |
| Male nonsmokers | 1094 | 83.5** | 71.5–96.5 | 59.0–108.6 | 83.8 \pm 21.7 | 80.5 (79.1–82.0) |
| Female smokers | 193 | 82.5 | 70.3–92.9 | 60.8–105.1 | 81.8 \pm 18.7 | 79.3 (76.4–82.3) |
| Female nonsmokers | 440 | 81.5 | 72.0–94.4 | 60.1–105.7 | 82.4 \pm 18.6 | 79.9 (78.0–81.9) |

* $P < 0.05$ (smokers vs. nonsmokers).

** $P < 0.01$ (male smokers vs. male nonsmokers).

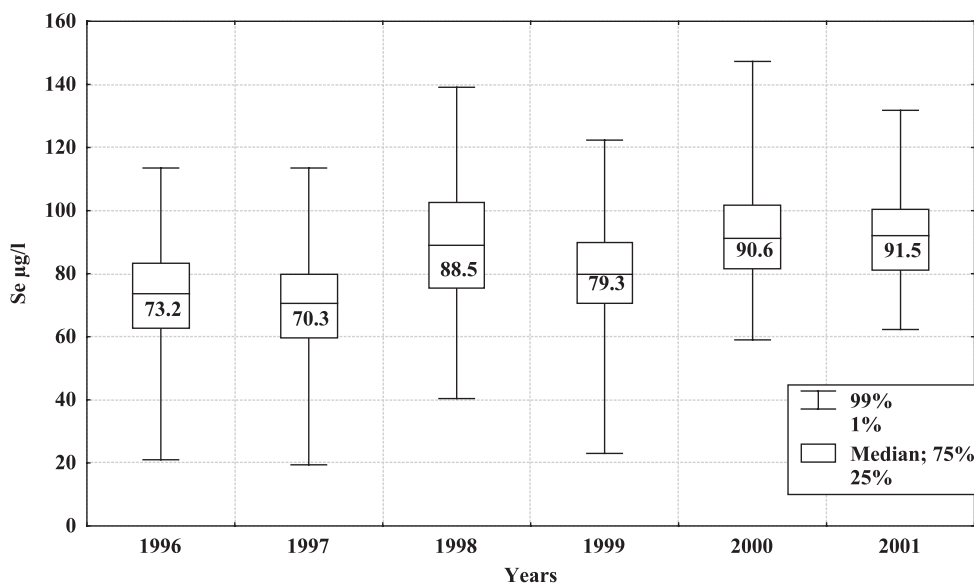


Fig. 1. Blood selenium concentrations in healthy adult blood donors (1996–2001).

concentrations over 80 and 100 $\mu\text{g/l}$ had an increasing trend (Table 3).

4. Discussion

Selenium status is most often expressed as the concentration of Se in serum (plasma) and reflects recent dietary intake. In our study, selenium concentrations were determined in whole blood because other monitored parameters could also be examined in the same blood sample. Moreover, the whole blood selenium level represents a longer-term indi-

cator of selenium status. However, as selenium accumulates in erythrocytes, its levels are higher in whole blood than in serum. That is why a conversion factor of approximately 0.8, as deduced from the literature (Hansson et al., 1989; Minoia et al., 1990; Alftan et al., 1991; Longnecker et al., 1996), was used for comparison of whole blood and serum results. This means that the limit concentration of 45 $\mu\text{g/l}$ for selenium in serum corresponds to approximately 60 $\mu\text{g/l}$ of the whole blood selenium concentration, used in our study as the cutoff value for the detection of a population group at risk from selenium deficiency.

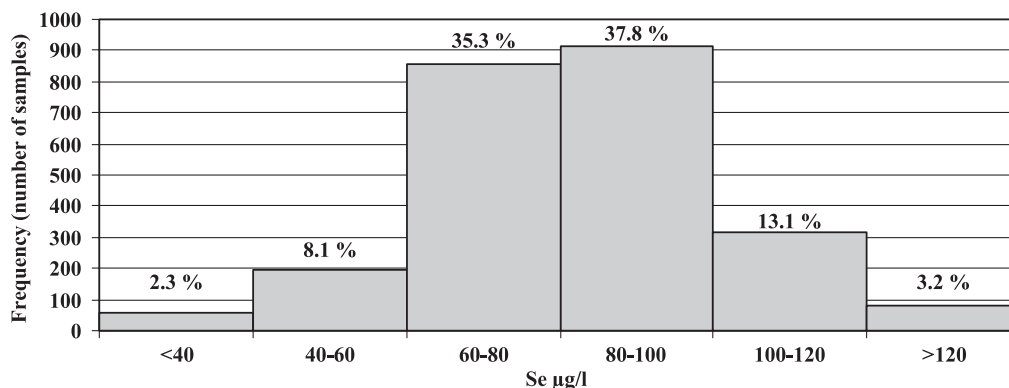


Fig. 2. Frequency distribution of blood selenium concentrations among healthy adult blood donors during the monitoring period 1996–2001.

Table 3
Blood selenium concentrations below 60 µg/l, between 60–80 µg/l, 80–100 µg/l, and above 100 µg/l in healthy adult blood donors during the monitoring period 1996–2001 (in %)

| Years | Se Below 60 µg/l (%) | Se Between 60– 80 µg/l (%) | Se Between 80– 100 µg/l (%) | Se Above 100 µg/l (%) |
|-------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 1996 | 19.5 | 48.0 | 27.0 | 5.5 |
| 1997 | 26.3 | 48.7 | 21.0 | 4.0 |
| 1998 | 6.3 | 28.0 | 37.5 | 28.0 |
| 1999 | 8.0 | 43.9 | 40.0 | 8.3 |
| 2000 | 1.2 | 21.6 | 50.4 | 27.0 |
| 2001 | 0.2 | 21.5 | 52.5 | 25.8 |

The present study has revealed that blood selenium levels in the Czech population were relatively low. This particularly applies to the period at the start of the study (in 1996), when the median blood selenium level was 73.2 µg/l. Similar results were found in the adult Slovak population, with mean serum selenium levels of about 65 µg/l (Brtková et al., 1997; Brtková et al., 1999). However, in our study, the blood selenium content rose significantly with time, and in 2001, the median value reached 91.5 µg/l. Our data correlate with those obtained from dietary exposure monitoring, which likewise have a rising tendency (Environmental Health Monitoring System in the Czech Republic, 2001). In spite of this, the selenium status of the healthy Czech adult population continues to be lower than its European counterparts; for example, the mean selenium concentration in the whole blood of Belgian blood bank donors exceeded 100 µg/l (Van Cauwenberg et al., 1990).

Smoking is one of the factors that may cause changes in selenium levels in human tissue. One of the possible explanations for this is the suppressant effect of cadmium in cigarettes on selenium levels in blood (Ellingsen et al., 1997). In some (but not all) studies, significantly lower blood selenium has been noted among smokers (Lloyd et al., 1983; Ellis et al., 1984; Korunová et al., 1993; Èerná et al., 1997; Bates et al., 2002b; Luty-Frackiewicz et al., 2002). Similar results were obtained in this study: We found a statistically significant decrease of blood selenium levels in smokers than in nonsmokers. In terms of gender-related differences, significantly lower values of blood selenium levels were found in male smokers, whereas no difference was detected between female

smokers and nonsmokers. Possible explanations for the latter are that the number of female study participants was four times lower than the number of male subjects and that the women were mostly light or moderate smokers.

In conclusion, our presented data do not suggest that the population of the Czech Republic is endangered by an extremely low-selenium status. The increasing trend in blood selenium levels and decline in population numbers with a blood selenium level under 60 µg/l, as observed in our study, constitute a promising development. It is recommended that the long-term monitoring of selenium status in the Czech population be continued, as it has not as yet reached optimum levels.

Acknowledgments

This study was supported by the Government of the Czech Republic, by Research Project No. III (Health Risk of Environment) of the National Institute of Public Health in Prague, and by Research Project No. I (Initial Stage of Diabetes, Metabolic, Endocrine and Environmental Damage to the Organism) of the 3rd Medical Faculty of Charles University in Prague.

The authors appreciate the contribution of the field coordinators and technicians from the Institutes of Public Health in Benešov, Plzeň, Ždár nad Sázavou, and Ústí nad Labem.

References

- Alfthan G, Aro A, Arvilommi H, Huttunen JK. Selenium metabolism and glutathione peroxidase activity in healthy Finnish men: effects of selenium yeast, selenite, and selenate. *Am J Clin Nutr* 1991;53:120–5.
- Badiello R, Feroci G, Fini A. Interaction between trace elements: selenium and cadmium ions. *J Trace Elem Med Biol* 1996; 10:156–62.
- Bates CJ, Thane CW, Prentice A, Delves HT, Gregory J. Selenium status and associated factors in a British National Diet and Nutrition survey: young people aged 4–18 y. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:873–81.
- Bates CJ, Thane CW, Prentice A, Delves HT. Selenium status and its correlates in a British National Diet and Nutrition survey: people aged 65 years and over. *J Trace Elem Med Biol* 2002; 16:1–8.
- Beneš B, Spěváčková V, Šmíd J, Čejchanová M, Černá M, Šubrt P, Mareček J. The concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn and

- Se in blood of the population in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2000;8:117–9.
- Brtková A, Magálová T, Béderová A, Babinská K. Selenium status in selected population from different regions of Slovakia. *Biomarkers Environ* 1997;2:48–52.
- Brtková A, Magálová T, Béderová A, Babinská K, Barteková S. Serum selenium levels in healthy Slovak children and adolescents. *Biol Trace Elem Res* 1999;67:49–53.
- Černá M, Spěváčková V, Čejchanová M, Beneš B, Rössner P, Bavorová H, Očadlíková D, Šmíd J, Kubínová R. Population-based biomonitoring in the Czech Republic—the system and selected results. *Sci Total Environ* 1997;204:263–70.
- Ellingsen DC, Thomassen Y, Aaseth J, Alexander J. Cadmium and selenium in blood and urine related to smoking habits and previous exposure to mercury vapour. *J Appl Toxicol* 1997;17(5):337–43.
- Ellis N, Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE. Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease. *J Clin Pathol* 1984;37:200–6.
- Environmental Health Monitoring System in the Czech Republic. Summary Report—2001. National Institute of Public Health, Prague, August 2002.
- Food and Health Indicators in Europe. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 1990.
- Hansson L, Pettersson J, Eriksson L, Olin A. Atomic absorption spectrometric determination of selenium in human blood components. *Clin Chem* 1989;35:537–40.
- Kaloušková J, Dědina J, Pavlík L, Beneš J. Selenium blood concentration of Czech population. *Čas Lék Čes* 1987;126:277–81.
- Kliment V, Kubínová R, Kazmarová H, Havlík B, Šišma J, Ruprich M, Černá M, Kodl M. System of monitoring the environmental impact on the population health of the Czech Republic. *Centr Eur J Public Health* 1997;5(3):107–16.
- Korunová V, Škodová Z, Dědina J, Valenta Z, Pařízek J, Piša M, Stýblo M. Serum selenium in adult Czechoslovak (Central Bohemia) population. *Biol Trace Elem Res* 1993;37:91–9.
- Kvičala J, Zamrazil V, Cerovska J, Bednář J, Janda J. Evaluation of selenium supply and status of inhabitants in three selected rural and urban regions of the Czech Republic. *Biol Trace Elem Res* 1995;47:365–75.
- Levander OA, Burk RF. Selenium. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 8th ed. Philadelphia: Lea and Febinger; 1994. p. 242–51.
- Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE. Effect of smoking, alcohol and other factors on the selenium status of a healthy population. *J Epidemiol Community Health* 1983;37:213–7.
- Longnecker MP, Stram DO, Taylor PR, Levander OA, Howe M, Veillon C, McAdam PA, Patterson KY, Holden JM, Morris JS, Swanson Ch A, Willett WC. Use of selenium concentration in whole blood, serum, toenails, or urine as a surrogate measure of selenium intake. *Epidemiology* 1996;7(4):384–90.
- Luty-Frackiewicz A, Jethon Z, Januszewska L. Effect of smoking and alcohol consumption on the serum selenium level of Lower Silesian population. *Sci Total Environ* 2002;285:89–95.
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community: I A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 1990;95:89–105.
- Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc* 2002;61:203–15.
- Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkariainen JK, Puska P. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 1982;2:175–9.
- Salonen JT, Alfthan G, Huttunen KK, Puska P. Association between serum selenium and the risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1984;120:342–9.
- Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, Kantola M, Parvianen M, Alfthan G, Maenpaa RH, Taskien E, Rauramaa R. Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prevalent ischemic heart disease in eastern Finnish men. *Atherosclerosis* 1988;70:155–160.
- Thorling EB, Overvad K, Geboers J. Selenium status in Europe: human data A multicentre study. *Ann Clin Res* 1986;18:3–7.
- Van Cauwenbergh R, Robberecht H, Deelstra H. Selenium concentration levels in whole blood of Belgian blood bank donors, as determined by direct graphite furnace atomic absorption spectrometry. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1990;4:215–24.
- Virtamo J, Valkeila E, Alfthan G, Punsar G, Huttunen JK, Karvonen MJ. Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *Am J Epidemiol* 1985;122:176–282.
- Wilber CG. Toxicology of selenium A review. *Clin Toxicol* 1980;17:171–230.
- Xia J, Hill KE, Burk RF. Biochemical studies of a selenium-deficient population in China: measurement of selenium, glutathione peroxidase and other oxidant defense indices in blood. *J Nutr* 1989;119:1318–26.

Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values

Andrea Batáříová^{a,b,*}, Věra Spěváčková^a, Bohuslav Beneš^a, Mája Čejchanová^a, Jiří Šmíd^a, Milena Černá^{a,b}

^aNational Institute of Public Health, Centre of Environmental Health, Šrobárova 48, 10042 Prague 10, Czech Republic

^b3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Received 3 October 2005; received in revised form 9 February 2006; accepted 25 February 2006

Abstract

The Human Biological Monitoring (HBM) project was launched in the Czech Republic in 1994 as a part of the nationwide Environmental Health Monitoring System to assess the exposure of the Czech general population to a broad spectrum of environmental contaminants. Over the years 2001–2003, the concentrations of lead (Pb), cadmium (Cd), and mercury (Hg) were determined in whole blood of 1188 adults (blood donors) and 333 children and in urine of 657 adults and 619 children. In adults, the median blood lead (B-Pb) level was 33 µg/l. Men had higher B-Pb levels than women (medians 37 µg/l vs. 25 µg/l). Significantly higher B-Pb levels were observed in smokers compared to non-smokers (36 µg/l vs. 31 µg/l). In children, no sex-dependent differences were observed (median 31 µg/l). In total, the median blood Cd level (B-Cd) in adults was 0.5 µg/l. Smokers showed a median B-Cd level about 3 times as high as non-smokers (1.3 µg/l vs. 0.40 µg/l). Neither sex- nor age-related differences were observed in B-Cd levels. In 65% of children, B-Cd levels were below the limit of detection (LOD). The overall median urinary cadmium level (U-Cd) in adults was 0.31 µg/g creatinine. Significantly higher U-Cd levels were found in women (median 0.39 µg/g creatinine) compared to men (0.29 µg/g creatinine). No significant differences were found between smokers and non-smokers. In more than 50% of children, the U-Cd level was below the LOD (=0.2 µg/l). The median blood mercury (B-Hg) level in adults was 0.89 µg/l. Significant differences were found between smokers (0.80 µg/l) and non-smokers (0.92 µg/l), and between men and women (0.86 µg/l vs. 0.94 µg/l). The median B-Hg level in children was 0.42 µg/l and no sex-related differences were observed. The median urinary mercury (U-Hg) levels were 0.63 µg/g creatinine in adults and 0.37 µg/g creatinine in children. Significantly higher U-Hg levels were obtained in women and non-smokers compared to men and smokers, respectively. The B-Pb, B-Hg, U-Cd, and U-Hg levels significantly correlated with age. The following reference values were recommended for the period 2001–2003: 80, 65 and 55 µg/l for B-Pb and 3.1, 4.0 and 1.5 µg/l for B-Hg in men, women and children, respectively; 1.1 µg/l and 1.2 µg/g creatinine for B-Cd and U-Cd, respectively, in adult non-smokers; 5.4 and 12.0 µg/g creatinine for U-Hg in men and women, respectively, and 3.7 and 5.5 µg/g creatinine for U-Hg in boys and girls, respectively. The previous reference values for B-Pb and B-Cd needed revision and were reduced.

© 2006 Elsevier GmbH. All rights reserved.

Keywords: Biological monitoring; Blood; Urine; Cadmium; Lead; Mercury; Reference values

*Corresponding author. National Institute of Public Health, Centre of Environmental Health, Šrobárova 48, 10042 Prague 10, Czech Republic. Tel.: +420267082268; fax: +420267082378.

E-mail address: a.bat@szu.cz (A. Batáříová).

Introduction

The Human Biological Monitoring (HBM) project was launched in the Czech Republic in 1994 as a part of the national-wide Environmental Health Monitoring System (Kliment et al., 1997) with the aim to determine the exposure of the Czech general population to environmental contaminants. HBM results are reliable indicators of total exposure irrespective of the way of exposure and enable evaluation of internal doses of environmental pollutants and of the resulting health risks to the general population (Pirkle et al., 1995).

The selection of pollutant classes that are included in the Czech HBM project is based on their potential influences on human health, on the availability of sampling procedures, and on analytical methods that are well-proven and suitable to analyse a large number of samples. The broad spectrum of pollutants analysed in human body fluids and tissues of the Czech general population (Kliment et al., 1997) included also selected heavy metals – lead, cadmium, and mercury.

Historically, the levels of trace elements in blood and urine of the Czech and Slovak population determined in the 1980s and the early 1990s were reviewed by Kučera et al. (1995). The results obtained within the Czech HBM project in the period of 1996–1998 were already reported (Beneš et al., 2000, 2002) and the reference values for blood lead and cadmium levels for the same period were established (Černá et al., 2001). For the interpretation of biomonitoring data, knowledge of reference values is critical (Apostoli et al., 1998). They refer to the exposure of a reference population (or reference population groups) at the time the population was studied (Ewers et al., 1999) and serve as an appropriate comparison. Reference values are usually defined as the 95th percentile (or upper confidence interval of the 95th percentile) of the concentration values (Ewers et al., 1999; Wilhelm et al., 2004).

In this paper, we present the data of the HBM project obtained in 2001–2003 and the proposed reference values for Pb, Cd, and Hg in blood and Cd and Hg in urine of the Czech adults and children.

Materials and methods

Sampling

Blood and urine samples were obtained from healthy adult blood donors aged 18 to 58 years and children aged 8 to 10 years, residents for a period of not less than 2 years in four selected urban areas. Two of these, Plzeň and Ústí nad Labem, are industrial, and the other two, Benešov and Ždár nad Sázavou, are rather agricultural and recreational. The population under study is described in Table 1.

In adults, blood samples were collected each of the three years from March through June, urine samples were collected only in 2002 and 2003. In children, blood was collected only in 2001; urine was collected in 2002 and 2003. Approximately 100 samples per locality per year were obtained in each population group.

Informed consent was obtained from each donor and/or children's parents. For each subject, the information on age, gender, place of residence, length of stay in the area, medication, health status, and for the adults smoking habits and occupational exposure were recorded in a questionnaire.

Collection was done according to the Standard Protocol design. For blood, S-Monovette Sarsted (Metall Analytik) tubes containing heparin as anticoagulant and appropriate siliconized needles were used. Specimens were frozen at -18°C until analyzed.

Spot morning urine samples were collected in polyethylene containers prewashed with 10% nitric acid and demineralized water and stored at -18°C until analyzed.

Table 1. Characteristics of the population under study

| Groups/Year | 2001 | | 2002 | | 2003 | | Total n | | Total % | |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Blood <i>n</i> | Urine <i>n</i> | Blood <i>n</i> | Urine <i>n</i> | Blood <i>n</i> | Urine <i>n</i> | Blood <i>n</i> | Urine <i>n</i> | Blood <i>n</i> | Urine <i>n</i> |
| Adults total | 397 | ns | 396 | 335 | 395 | 322 | 1188 | 657 | 100 | 100 |
| Men | 284 | | 289 | 251 | 290 | 246 | 863 | 497 | 73 | 76 |
| Women | 113 | | 107 | 84 | 105 | 76 | 325 | 160 | 27 | 24 |
| Smokers | 137 | | 123 | 104 | 115 | 100 | 375 | 204 | 32 | 31 |
| Non-smokers | 260 | | 273 | 231 | 280 | 222 | 813 | 453 | 68 | 69 |
| Children total | 333 | ns | ns | 349 | ns | 270 | 333 | 619 | 100 | 100 |
| Boys | 161 | | | 172 | | 136 | 161 | 308 | 48 | 49 |
| Girls | 172 | | | 177 | | 134 | 172 | 311 | 52 | 51 |

n – number of samples.

ns – not sampled.

Analysis

Blood

Each blood sample (1 ml) was mineralized with 5 ml concentrated HNO₃ and 1 ml of 30% H₂O₂ (Suprapure Merck) in a microwave oven Milestone 1200 equipped with an evaporation rotor FAM 40. After mineralization, the solution was evaporated to a volume of approximately 0.1 ml and diluted with demineralized water (18.2 MΩ cm⁻¹) to a final volume of 5 ml. Lead and cadmium in blood were determined by electrothermal atomic absorption spectrometry (ETAAS).

Total mercury concentrations were determined directly, without mineralization, using a single-purpose atomic absorption spectrometer AMA 254 (Altec, Czech Republic).

Urine

Each urine sample was diluted with demineralised water (1+3); cadmium and lead were determined by ETAAS. Mercury was determined using a single purpose instrument AMA 254.

Creatinine was determined by means of the modified Jaffé reaction (Szadkowski et al., 1970).

For the internal quality control of the analytical procedure, the reference materials (Seronom OK 0336 level-1 whole blood, Biorad 69061 – level 1 urine) were analyzed simultaneously with each series of samples. External quality control for the determination of metals has been carried out since 1996; the laboratories took part in the annual International Interlaboratory Testing (EQUAS) organized by the German Society for Occupational and Environmental Medicine (Erlangen, Germany).

Statistics

Data were processed using the statistical software packages Unistat 5.1 and Statistica version 7. The results in the form of descriptive statistics are expressed in µg/l (blood) and µg/g creatinine (urine). Geometric mean (GM) and median levels are presented because the distributions of values are non-normal. The 95th percentile levels and appropriate confidence intervals are used for reference values proposal. Non-parametric Kruskal–Wallis test was used for statistical analysis. A probability value (*p*) less than 0.05 was regarded as significant. For statistical calculation, the data below the limit of detection (LOD) of the method used were replaced by a value equal to half of the LOD. If the proportion of results below the LOD was greater than 50%, the descriptive statistics was not calculated.

LOD were calculated as 3σ of the reagent blank. Relative standard deviation values for all analytes and matrices were in the range of 2–6%.

To evaluate age-related differences, subjects were classified into terciles.

Results

In 2001–2003, a total of 1188 blood samples and 657 urine samples of adults and 333 blood samples and 619 urine samples of children were analyzed (Table 1).

As no local-related significant differences were observed, the results are presented as geometric means (GM), medians and selected percentiles for each overall population group studied, as well as being stratified according to sex, age, and smoking habits. Concentrations of Pb, Cd, and Hg in blood are given in Table 2, and concentrations of Cd and Hg in urine are shown in Table 3. Concentrations of Pb, Cd, and Hg in blood and urine of adults by age are given in Figs. 1 to 4.

Levels in blood

In adults, blood lead (B-Pb) levels were 33 µg/l and 72 µg/l (median and 95th percentile), respectively (Table 2). LOD for B-Pb was 7 µg/l. Gender, smoking, and age were significant influencing factors. Men had higher B-Pb levels (*p*<0.05) than women (median 37 µg/l vs. 25 µg/l). Slightly (but significantly) higher values were also observed in smokers than in non-smokers (36 µg/l vs. 31 µg/l). B-Pb levels increased with age (Fig. 1). In children, B-Pb levels (median and 95th percentile) were 31 µg/l and 54 µg/l, respectively; no sex-dependent differences were observed.

Blood cadmium levels (B-Cd) in adults are summarized in Table 2. The values were mainly influenced by smoking habits. The median B-Cd level in smokers was about 3 times as high (1.30 µg/l) than in non-smokers (0.40 µg/l). Neither sex- nor age-related differences were observed. In children, altogether 65% of the B-Cd levels were below the LOD (LOD=0.20 µg/l); therefore descriptive statistics was not calculated.

Blood mercury levels (B-Hg) in adults (median and 95th percentile) were 0.89 and 3.45 µg/l, respectively (Table 2). LOD for B-Hg was 0.20 µg/l. Statistically significant differences (*p*<0.05) were observed between smokers (0.80 µg/l) and non-smokers (0.92 µg/l), and between men and women (0.86 µg/l vs. 0.94 µg/l). B-Hg levels showed an upward trend with increasing age (Fig. 2). In children, B-Hg levels (median and 95th percentile) were 0.42 µg/l and 1.44 µg/l, respectively; no sex-related differences were observed.

Levels in urine

Overall, the median urine cadmium level (U-Cd) in adults was 0.31 µg/g creatinine (Table 3). No significant differences were found between smokers and

Table 2. Blood lead, cadmium, and mercury levels in adults and children under study ($\mu\text{g/l}$)

| Substance/Groups | <i>n</i> | P 25 | P 50 | GM | P 75 | P 95 | CI P 95 | Reference value |
|------------------|----------|------|-------|------|------|------|-----------|-----------------|
| Lead | | | | | | | | |
| Adults Total | 1188 | 24 | 33 | 33 | 44 | 72 | 69–80 | 75 |
| Men | 863 | 27 | 37* | 37 | 47 | 76 | 70–85 | 80 |
| Women | 325 | 19 | 25 | 26 | 33 | 64 | 50–74 | 65 |
| Smokers | 375 | 27 | 36* | 36 | 47 | 78 | 68–98 | 80 |
| Non-smokers | 813 | 23 | 31 | 32 | 43 | 71 | 68–78 | 75 |
| Children Total | 333 | 25 | 31 | 31 | 38 | 54 | 50–64 | 55 |
| Boys | 161 | 26 | 33 | 32 | 40 | 55 | 50–74 | 55 |
| Girls | 172 | 24 | 30 | 30 | 36 | 53 | 46–68 | 55 |
| Cadmium | | | | | | | | |
| Adults Total | 1188 | 0.3 | 0.5 | 0.6 | 1.0 | 3.0 | 2.7–3.3 | 3 |
| Men | 863 | 0.3 | 0.5 | 0.6 | 1.1 | 3.2 | 2.7–3.6 | 3.5 |
| Women | 325 | 0.3 | 0.5 | 0.5 | 0.9 | 2.7 | 2.2–3.4 | 3 |
| Smokers | 375 | 0.8 | 1.3* | 1.3 | 2.3 | 4.3 | 3.9–5.4 | 4.5 |
| Non-smokers | 813 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.6 | 1.1 | 1.0–1.3 | 1.1 |
| Mercury | | | | | | | | |
| Adults Total | 1188 | 0.55 | 0.89 | 0.82 | 1.40 | 3.45 | 3.06–3.69 | 3.5 |
| Men | 863 | 0.52 | 0.86* | 0.78 | 1.31 | 3.07 | 2.68–3.47 | 3.1 |
| Women | 325 | 0.59 | 0.94 | 0.94 | 1.60 | 3.94 | 3.52–5.22 | 4 |
| Smokers | 375 | 0.43 | 0.80* | 0.71 | 1.22 | 3.60 | 2.90–4.70 | 3.6 |
| Non-smokers | 813 | 0.58 | 0.92 | 0.88 | 1.46 | 3.36 | 2.87–3.77 | 3.4 |
| Children Total | 333 | 0.26 | 0.42 | 0.43 | 0.66 | 1.44 | 1.19–2.02 | 1.5 |
| Boys | 161 | 0.25 | 0.41 | 0.41 | 0.69 | 1.24 | 1.07–2.03 | 1.3 |
| Girls | 172 | 0.27 | 0.42 | 0.44 | 0.65 | 1.63 | 1.19–2.49 | 1.7 |

* $p < 0.05$ (smokers vs. non-smokers and men vs. women for Pb and Hg; smokers vs. non-smokers for Cd).

n – number of samples; P 25 – 25th percentile; P 50 – median; GM – geometric mean.

P 75 – 75th percentile; P 95 – 95th percentile; CI P 95 – confidence interval of P 95.

Table 3. Urine cadmium and mercury levels in adults and children under study ($\mu\text{g/g}$ creatinine)

| Substance/Groups | <i>n</i> | P 25 | P 50 | GM | P 75 | P 95 | CI P 95 | Reference value |
|------------------|----------|------|-------|------|------|------|-----------|-----------------|
| Cadmium | | | | | | | | |
| Adults Total | 657 | 0.13 | 0.31 | 0.29 | 0.56 | 1.29 | 1.14–1.45 | 1.3 |
| Men | 497 | 0.12 | 0.29* | 0.27 | 0.55 | 1.24 | 1.10–1.43 | 1.3 |
| Women | 160 | 0.17 | 0.39 | 0.33 | 0.64 | 1.48 | 1.22–1.46 | 1.5 |
| Smokers | 204 | 0.13 | 0.31 | 0.30 | 0.62 | 1.78 | 1.27–2.36 | 1.8 |
| Non-smokers | 453 | 0.12 | 0.31 | 0.28 | 0.56 | 1.20 | 1.04–1.38 | 1.2 |
| Mercury | | | | | | | | |
| Adults Total | 657 | 0.20 | 0.63 | 0.61 | 1.78 | 6.80 | 5.59–9.09 | 6.8 |
| Men | 497 | 0.18 | 0.52* | 0.52 | 1.56 | 5.35 | 4.51–6.97 | 5.4 |
| Women | 160 | 0.35 | 1.07 | 0.96 | 2.72 | 11.8 | 8.81–29.5 | 12 |
| Smokers | 204 | 0.17 | 0.55* | 0.58 | 1.77 | 8.73 | 5.87–18 | 8.8 |
| Non-smokers | 453 | 0.20 | 0.65 | 0.62 | 1.78 | 6.74 | 5.06–8.56 | 6.8 |
| Children Total | 619 | 0.16 | 0.37 | 0.45 | 1.12 | 4.18 | 3.64–6.09 | 4.2 |
| Boys | 308 | 0.17 | 0.36 | 0.42 | 1.05 | 3.64 | 2.06–4.65 | 3.7 |
| Girls | 311 | 0.15 | 0.39 | 0.48 | 1.19 | 5.47 | 3.56–8.24 | 5.5 |

* $p < 0.05$ (men vs. women for Cd and smokers vs. non-smokers and men vs. women for Hg).

non-smokers. Significantly higher levels ($p < 0.05$) were recorded in women (median 0.39 $\mu\text{g/g}$ creatinine) than in men (0.29 $\mu\text{g/g}$ creatinine). The U-Cd levels significantly increased with age (Fig. 3). In children, altogether 60%

of the U-Cd levels were below the LOD (LOD = 0.20 $\mu\text{g/l}$).

The median U-Hg levels in adults were 0.63 $\mu\text{g/g}$ creatinine (LOD for U-Hg was 0.20 $\mu\text{g/l}$). Significantly

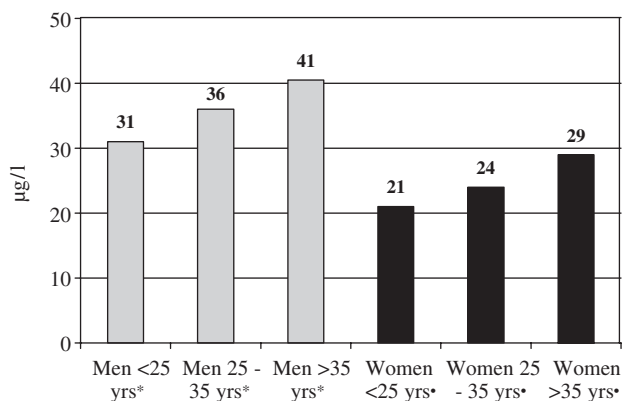


Fig. 1. Blood lead levels in adults by age (median). * $p < 0.05$, Kruskal–Wallis test, (for men). * $p < 0.05$, Kruskal–Wallis test, (for women).

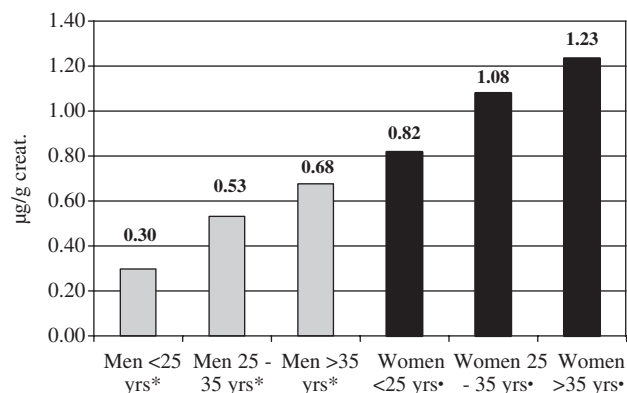


Fig. 4. Urine mercury levels in adults by age (median). * $p < 0.05$, Kruskal–Wallis test, (for men). * $p < 0.05$, Kruskal–Wallis test, (for women).

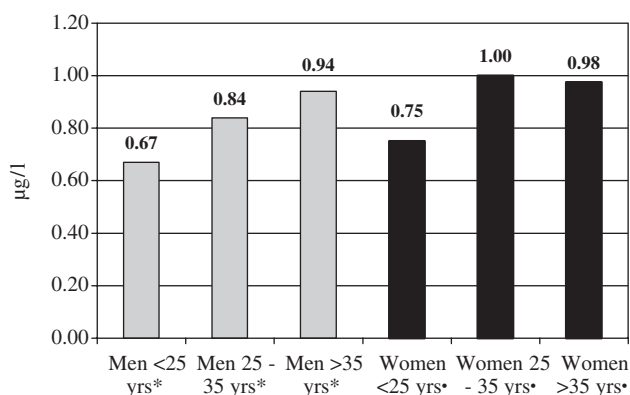


Fig. 2. Blood mercury levels in adults by age (median). * $p < 0.05$, Kruskal–Wallis test, (for men). * $p < 0.05$, Kruskal–Wallis test, (for women).

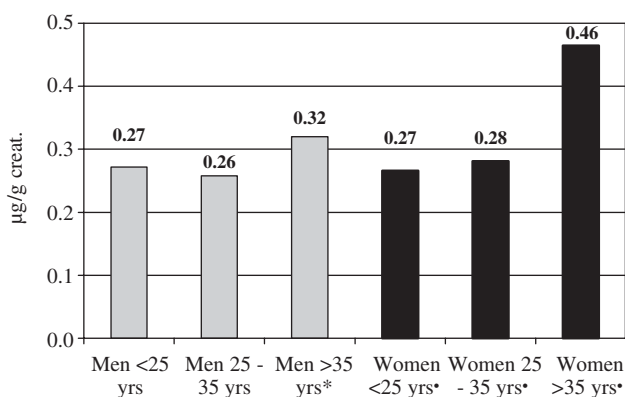


Fig. 3. Urine cadmium levels in adults (non-smokers) by age (median). * $p < 0.05$, Kruskal–Wallis test, (for men > 35 yrs). * $p < 0.05$, Kruskal–Wallis test, (for women).

higher levels ($p < 0.05$) were detected in women than in men and in non-smokers than in smokers (Table 3). The U-Hg levels increased with age (Fig. 4). In children, the median U-Hg levels were $0.37 \mu\text{g/g}$ creatinine with no significant sex-related difference.

Reference values

On the basis of the presented results, new and revised reference values for the Czech general population or for population groups were proposed on the basis of the 95th percentile and are within the range of the 95th confidence interval. When appropriate, reference values for subgroups are given (see Tables 2 and 3).

Discussion

The monitoring of xenobiotics in blood and urine of the general population yields information about (a) current background exposure levels and their upper margins (reference values), (b) long-term time trends, (c) area-, age-, sex- and lifestyle-dependent differences among the population subgroups, and (d) proportion of the population with concentrations above the HBM values derived on the basis of toxicological and epidemiological studies (if any) (Ewers et al., 1999). Indeed, the HBM project run in the Czech Republic since 1994 has provided relevant data on the levels and time trends of heavy metals in occupationally non-exposed groups of the Czech population. Generally speaking, no significant locality-related differences were found for any of the metals analyzed. The differences in exposure levels for particular toxic elements and population groups are specified below.

Lead

The B-Pb level is a widely used parameter for the evaluation of both occupationally and environmentally exposed population groups. An extensive study of B-Pb levels in Czech adults was carried out within the MONICA project in the late 1980s (Korečková-Sysalová and Škopková, 1994), the median levels in men

($n = 138$) and women ($n = 128$) being $51.6 \mu\text{g/l}$ and $41.6 \mu\text{g/l}$, respectively. The first data obtained within the nationwide environmental health monitoring system in 1995 were similar to those from the MONICA project, with median levels of $51.5 \mu\text{g/l}$ in men ($n = 515$) and $40.0 \mu\text{g/l}$ in women ($n = 153$). A slightly lower median level ($39.7 \mu\text{g/l}$) was found in 8–10 year-old children ($n = 599$) (Černá et al., 1997).

It is known that environmental exposure to lead has decreased considerably in countries that have banned leaded gasoline (Thomas et al., 1999). The gradual reduction of Pb in gasoline was repeatedly reflected in decreased B-Pb levels in the general population of industrialized countries (Bono et al., 1995; Becker et al., 2002; Strömberg et al., 2003). A similar descending trend was also observed among Czech population groups in a study done in 1996–1998, with median B-Pb levels of $46.0 \mu\text{g/l}$ for men, $29.0 \mu\text{g/l}$ for women, and $34.0 \mu\text{g/l}$ for children of both sexes (Černá et al., 2001). A further downtrend was confirmed in this study with the respective median B-Pb levels of $37.0 \mu\text{g/l}$, $25.0 \mu\text{g/l}$ and $31.0 \mu\text{g/l}$. The downward trend was also reflected in the updated B-Pb reference values for the period 2001–2003, i.e. $80 \mu\text{g/l}$ and $65 \mu\text{g/l}$ for men and women, respectively, when compared with the respective values of $95 \mu\text{g/l}$ and $80 \mu\text{g/l}$ established for the period 1996–1998 (Černá et al., 2001).

Generally, the B-Pb concentrations are linked to sex, age, and smoking habits. Women generally have lower B-Pb levels than men do, mainly because of lower exposure, lower haematocrit (WHO, 1995) and differences in the metabolism of lead (Popovic et al., 2005). The increase of B-Pb levels with age observed in this study was previously reported (Solé et al., 1998) as well as higher B-Pb levels in smokers than in non-smokers (Jakubowski et al., 1996; Mortada et al., 2004; Qu et al., 1993; Yang et al., 1996).

Cadmium

B-Cd concentrations reflect recent exposure to cadmium. In the general population, the B-Cd level is markedly influenced by smoking habits (ATSDR, 2002; Shaham et al., 1996). In non-smokers it usually ranges between 0.2 and $0.8 \mu\text{g/l}$ (Elinder et al., 1994). The results obtained in the 1990s for the Czech population in the MONICA project showed the B-Cd level (mean and SD) to be $0.40 \pm 0.47 \mu\text{g/l}$ in non-smokers, while the mean values in smokers ranged from 1.32 to $2.55 \mu\text{g/l}$, depending on the number of cigarettes smoked (Korčáková-Sysalová, 1997). Based on the data from 1995 collected in the first year of the nationwide environmental health monitoring system, the median B-Cd level for adult non-smokers was $0.65 \mu\text{g/l}$ (Černá et al., 1997). A significantly lower median B-Cd level ($0.5 \mu\text{g/l}$) was

reported for the period 1996–1998, and a further decrease (median level of $0.4 \mu\text{g/l}$) was observed in this study.

The Czech non-smoker median B-Cd level was slightly higher ($0.4 \mu\text{g/l}$) than the median B-Cd level of $0.28 \mu\text{g/l}$ established for the German non-smoking population in the German Environmental Survey (GerES III) of 1998. However, a more sensitive method was used in the GerES III, with the limit of quantification (LOQ) of $0.12 \mu\text{g/l}$ (Becker et al., 2002) being lower than the LOD applied in the Czech study ($0.20 \mu\text{g/l}$).

In contrast to B-Cd levels, U-Cd concentrations in Czech adults were not influenced by smoking habits. Our results, consistent with the data previously obtained, do not indicate any substantial effect of smoking on the level of urinary cadmium in the Czech population (Cikrt et al., 1992). However, some studies in other countries reported higher U-Cd concentrations in smokers than in non-smokers (Mortada et al., 2002). Women are reported to have higher U-Cd levels (Kido et al., 2004; Sirivarasai et al. 2002), and we found the same in our study. A declining time-related trend in U-Cd levels has been observed in the Czech population.

The reference values currently proposed for B-Cd and U-Cd levels in Czech non-smokers are $1.1 \mu\text{g/l}$ and $1.2 \mu\text{g/g}$ creatinine, respectively. For German non-smokers, the reference value for B-Cd is $1.0 \mu\text{g/l}$ and for U-Cd is $0.8 \mu\text{g/g}$ creatinine (Wilhelm et al., 2004).

Mercury

The blood and urine concentrations of Hg are linked to sex and smoking habits. Surprisingly, significantly higher B-Hg and U-Hg concentrations were found in women than in men. We can only speculate that differences are related to different nutritional habits (increased consumption of fish in women) and effects of better teeth care with more amalgam fillings or removals in women, but, unfortunately, no such information about the subjects under study is available. Some authors also mentioned women's use of skin lightening creams and soaps (McRill et al., 2000) or herbal drugs (Li et al., 2000) possibly contaminated with mercury. Another unexplainable finding was higher B-Hg and U-Hg concentrations in non-smokers than in smokers.

The reference values for B-Hg levels currently proposed for the Czech population are $3.1 \mu\text{g/l}$ for men and $4.0 \mu\text{g/l}$ for women. This means that our reference values are lower than the value $5.8 \mu\text{g/l}$ which is considered to be safe (Rice et al., 2003). The reference value for B-Hg levels reported for the German population is $2.0 \mu\text{g/l}$ (Wilhelm et al., 2004). No values above $58 \mu\text{g/l}$ (National Research Council, 2000) were found in any adult and child.

In conclusion, the Czech HBM project provides representative data on populations' internal exposure to Pb, Cd, and Hg. On the basis of these data reference values have already been defined for lead and cadmium in blood. The now available results will lead to a revision of these values and to an estimation of new reference values for mercury in blood and for lead, cadmium and mercury in urine.

Acknowledgements

The authors thank the field co-workers and technicians from the Public Health Institutes of Benešov, Plzeň, Ústí nad Labem and Žďár nad Sázavou for the organization of sampling. Special thanks are due to J. Blatný, V. Gajewská, P. Šubrt, and J. Mareček for measurements of some urine and children's blood samples. We are grateful to V. Fischerova-Bergrova Thomas for her invaluable help.

The study was supported by the Government of the Czech Republic.

References

- Apostoli, P., Minoia, C., Hamilton, E.I., 1998. Significance and utility of reference values in occupational medicine. *Sci. Total Environ.* 209, 69–77.
- ATSDR Tox Profiles, Atlanta, 2002. <http://www.atsdr.cdc.gov>
- Becker, K., Kaus, S., Krause, Ch., Lepom, P., Schulz, Ch., Seiwert, M., Seifert, B., 2002. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 205, 297–308.
- Beneš, B., Spěváčková, V., Šmíd, J., Čejchanová, M., Černá, M., Šubrt, P., Mareček, J., 2000. The concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn and Se in blood of the population in the Czech Republic. *Cent. Eur. J. Public Health* 8 (2), 117–119.
- Beneš, B., Spěváčková, V., Šmíd, J., Čejchanová, M., Kaplanová, E., Černá, M., Gajewská, V., Blatný, J., 2002. Determination of normal concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn, and Se in urine of the population in the Czech Republic. *Cent. Eur. J. Public Health* 10 (1–2), 3–5.
- Bono, R., Pignata, C., Scursatone, E., Rovere, R., Natale, P., Gilli, G., 1995. Updating about reductions of air and blood lead concentrations in Turin, Italy, following reductions in the lead content of gasoline. *Environ. Res.* 70, 30–34.
- Černá, M., Spěváčková, V., Čejchanová, M., Beneš, B., Rössner, P., Bavorová, H., Očadlíková, D., Šmíd, J., Kubínová, R., 1997. Population-based biomonitoring in the Czech Republic – the system and selected results. *Sci. Total Environ.* 204, 263–270.
- Černá, M., Spěváčková, V., Beneš, B., Čejchanová, M., Šmíd, J., 2001. Reference values for lead and cadmium in blood of Czech population. *Int. Arch. Occup. Med. Environ. Health* 14 (2), 189–192.
- Cikrt, M., Tichý, M., Bláha, K., Bittnerová, D., Havrdová, J., Lepší, P., Sperlingová, I., Němeček, R., Roth, Z., Vít, M., et al., 1992. The study of exposure to cadmium in the general population. II. Morbidity studies. *Pol. J. Occup. Med. Environ. Health* 5 (4), 345–356.
- Elinder, C.G., Friberg, L., Kjellström, T., Nordberg, G., Oberdoester, G., 1994. Biological monitoring of metals. Chemical safety monographs. IPCS. World Health Organization, Geneva.
- Ewers, U., Krause, C., Schulz, Ch., Wilhelm, M., 1999. Reference values and human biological monitoring values for environmental toxins. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72, 255–260.
- Jakubowski, M., Trzcinka-Ochocka, M., Raźniewska, G., Christensen, J.M., Starek, A., 1996. Blood lead in the general population in Poland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 68, 193–198.
- Kido, T., Sunaga, K., Nishijo, M., Nakagawa, H., Kobayashi, E., Nogawa, K., 2004. The relation of individual cadmium concentration in urine with total cadmium intake Kakehashi River Basin, Japan. *Toxicol. Lett.* 152, 57–61.
- Kliment, V., Kubínová, R., Kazmarová, H., Havlík, B., Šišma, P., Ruprich, J., Černá, M., Kodl, M., 1997. System of monitoring the environmental impact on population health of the Czech Republic. *Cent. Eur. J. Public Health* 5 (3), 107–116.
- Korečková-Sysalová, J., Škopková, I., 1994. Determination of lead in human blood from populations of differently exposed regions of Bohemia using GF-AAS. Programme and Book of Abstracts, Eastern European Furnace Symposium, 4–7 September 1994, University of Warsaw, 0/6, Warsaw.
- Korečková-Sysalová, J., 1997. Determination of cadmium and lead levels in human blood of a general Czech population by GFAAS. *Biol. Trace Elem. Res.* 56 (3), 321–329.
- Kučera, J., Bencko, V., Sabbioni, E., Van der Venne, M.T., 1995. Review of trace elements in blood, serum and urine of the Czech and Slovak populations and critical evaluation of their possible use as reference values. *Sci. Total Environ.* 166, 211–234.
- Li, A.M., Chan, M.H.M., Leung, T.F., Cheung, R.C.K., Lam, C.W.K., Fok, T.F., 2000. Mercury intoxication presenting with tics. *Arch. Dis. Child.* 83, 174–175.
- McRill, C., Boyer, L.V., Flood, T.J., Ortega, L., 2000. Mercury toxicity due to use of a cosmetic cream. *J. Occup. Environ. Med.* 42 (1), 4–7.
- Mortada, W.I., Sobh, M.A., El-Defrawy, M.M., Farahat, S.E., 2002. Reference intervals of cadmium, lead, and mercury in blood, urine, hair, and nails among residents in Mansoura City, Nile Delta, Egypt. *Environ. Res. Sect. A* 90, 104–110.
- Mortada, W.I., Sobh, M.A., El-Defrawy, M.M., 2004. The exposure to cadmium, lead and mercury from smoking and its impact on renal integrity. *Med. Sci. Monit.* 10 (3), 112–116.
- National Research Council, 2000. Toxicological effects of methylmercury. National Academic Press, Washington, DC.
- Pirkle, L.J., Sampson, E.J., Needham, L.L., Patterson, D.G., Ashley, D.L., 1995. Using biological monitoring to assess human exposure to priority toxicants. *Environ. Health Perspect.* 103 (Suppl. 3), 45–48.

- Popovic, M., McNeill, F.E., Chettle, D.R., Webber, C.E., Lee, V., Kaye, W.E., 2005. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ. Health Perspect.* 113 (4), 478–484.
- Qu, J.B., Xin, X.F., Li, S.X., Ikeda, M., 1993. Blood lead and cadmium in a general population in Jinan City, China. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65, S201–S204.
- Rice, D.E., Schoeny, R., Mahaffey, K., 2003. Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the US Environmental Protection Agency. *Risk Anal.* 23, 107–115.
- Shaham, J., Meltzer, A., Ashkenazi, R., Ribak, J., 1996. Biological monitoring of exposure to cadmium, and human carcinogen, as a result of active and passive smoking. *Occup. Environ. Med.* 38 (12), 1220–1228.
- Srivarasai, J., Kaojaren, S., Wananukul, W., Srisomerang, P., 2002. Non-occupational determinants of cadmium and lead in blood and urine among a general population in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 33 (1), 180–187.
- Solé, E., Ballabriga, A., Dominiguez, C., 1998. Lead exposure in the general population of the metropolitan area of Barcelona: blood lead levels and related factors. *Sci. Total Environ.* 224, 19–27.
- Strömberg, U., Lundth, T., Schütz, A., Skerfving, S., 2003. Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update focusing on the petrol lead free period 1995–2001. *Occup. Environ. Med.* 60, 370–372.
- Szadkowski, D., Jörgensen, A., Essing, H.G., Schaller, K.H., 1970. Die kreatinine Liminationsrate als Bezugsgröße für Analysen aus Harnproben. *Z. Klin. Biochem.* 8, 529–533.
- Thomas, V.M., Socolow, R.H., Fanelli, J.J., Spiro, T.G., 1999. Effects of reducing lead in gasoline: An analysis of the international experience. *Environ. Sci. Technol.* 33, 3942–3948.
- WHO, 1995. Environmental health criteria 165: inorganic lead. World Health Organization, Geneva.
- Wilhelm, M., Ewers, U., Schulz, Ch., 2004. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207, 69–73.
- Yang, J.S., Kang, S.K., Park, I.J., Rhee, K.Y., Moon, Y.H., Sohn, D.H., 1996. Lead concentrations in blood among the general population of Korea. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 68 (3), 199–202.