

Regulatorisk toksikologi 2004. Tore Aune, NVH

- MATVARESikkerhet
- Fremmedstoffer i næringsmidler:
 - Tilsetningsstoffer
 - Kontaminanter
- Naturlige toksiner

Matvaresikkerhet

- Det vil alltid være en viss risiko forbundet med konsum av næringsmidler.
- Målet må være å oppnå størst mulig grad av sikkerhet for konsumentene.
- Sikre næringsmidler fra jord og fjord til bord, er avhengig av:
 - Produktene (innholdsstoffer)
 - Produsentene (innsatsfaktorer)
 - Tilberedningen
 - Kostens sammensetning

Fremmedstoffer i næringsmidler

- Definisjon: Alle stoffer som ikke naturlig hører hjemme i, eller er karakteristiske for, vedkommende næringsmiddel (som er tilkommet før eller under tilberedningen).
- Følgelig omfatter fremmedstoffer både tilsetningsstoffer (med hensikt) og kontaminanter (utilsiktet).

Norske og nordiske aktører, fremmedstoffer

- Mattilsynet, tidligere Statens næringsmiddeltilsyn (SNT), forvaltningsansvar.
- Mattilsynets vitenskapelige komité
 - Nyetablert (2004) med arbeidsgrupper
- Nordisk arbeidsgruppe for næringsmiddel toksikologi og risikovurdering (NNT), under Nordisk ministerråd.

Internasjonale aktører

- FAO/WHO's Joint Codex Alimentarius Commission (Codex Alimentarius).
- The Joint FAO/WHO Codex Committee on Food Additives (CCFA).
- The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives and Contaminants (JECFA).
- EUs European Food Safety Authority, EFSA (tidligere SCF).

Prinsipper for bruk av tilsetningsstoffer

- Helsemessig vurdering
- Har en teknologisk funksjon
- Skal brukes kun til bestemte næringsmidler.
- Skal brukes i lavest mulig mengde
- Skal ta hensyn til "Acceptable Daily Intake" (ADI).

"Acceptable Daily Intak" (ADI)

- Høyeste dose av et stoff som ikke gir noen skade på forsøksdyr (NOAEL).
- Denne mengden divideres med en usikkerhetsfaktor (vanligvis 100) ved ekstrapolering fra dyr til mennesker.
- ADI-verdien skal tåles hver dag, hele livet, uten skade.

ADI - usikkerhetsfaktoren

- Faktoren 100 er basert på faktoren 10 ved ekstrapolering fra dyr til mennesker, og 10 for variasjoner mellom mennesker.
- De to 10er faktorene er basert på forskjeller i toksikokinetikk og toksikodynamikk, både hos dyr og mennesker.
- Når man kjenner de "sanne" faktorene erstatter disse de stipulerte faktorene.

Kjernestudier for evaluering av nye tilsetningsstoffer

- Toksikokinetikk (single og gjentatte doser på dyr).
- Subkronisk toksisitet (to dyrearter, derav en gnager, via diett, 90 dager).
- Gentoksisitet (batteri på 3 tester, genmutasjoner og kromosomaberrasjoner).
- Kronisk toksisitet og karsinogenitet (rotter og mus, meste av livstiden).
- Reproduksjons- og utviklings-toksisitet (rotter, 2 generasjoner).

Mengdebegrensning

- Utgangspunktet er ADI-verdien.
- Ta hensyn til "ekstreme" grupper mht konsum.
- Beregn maksimal tillatt mengde tilsetningsstoff.
- Ved eventuelle overskridelser av ADI må man huske den betydelige usikkerhetsfaktoren.
- ADI beskytter ikke mot overfølsomhetsreaksjoner.

EUs indre marked

- Næringsmidler er blant de prioriterte sektorer for harmonisering mellom medlemslandene.
- EU-kommisjonen går inn for prinsippet om at en vare som omsettes lovlig i ett EU-land, skal tillates markedsført i alle EU-land (med få unntak).
- Dette kan innebære konflikt mellom fri varehandel og beskyttelse av konsumenter.

EU og EØS-avtalen, tilsetningsstoffer

- Ved inngåelse av EØS-avtalen er Norge i utgangspunktet underlagt EUs regler.
- Generelt er EUs regler mer liberale enn våre har vært:
 - De tillater ofte høyere konsentrasjoner (f. eks. for nitrat/nitritt).
 - De godtar azo-fargestoffer i stort omfang.
 - De tillater tilsetningsstoffer i flere produkter.
 - De norske reglene er nå tilpasset EUs.

OVERFØLSOMHETS-REAKSJONER

- Problemet ser ut til å øke
- To hovedformer:
 - Allergi (immunapparatet).
 - Intoleranse (biokjemiske reaksjoner og lignende).
- Symptomene er stort sett de samme:
 - Hudforandringer (kløe, eksem, utslett, "elveblest"..).
 - Irriterte slimhinner (rennende øyne, høysnue, astmaanfall..).
 - Muskelreaksjoner (kramper, smerter...).
 - Væskeutsivning fra blodkar (blodtrykksfall, sjokk..).

Næringsmidler som gir overfølsomhet (eks.)

- Kumelk: melkeproteinallergi og laktoseintoleranse.
- Egg: allergi
- Fisk: allergi og intoleranse
- Skaldyr: allergi og intoleranse
- Nøtter: allergi og intoleranse
- Erter og bønner: allergi
- Soya: allergi
- Grønnsaker: intoleranse
- Fukt og bær: intoleranse

Tilsetningsstoffer og overfølsomhet

- Konsistensgivere: allergi (erterplantefamilien)
- Konserveringsmidler: intoleranse
- Fargestoffer: intoleranse
- Antioksidanter: intoleranse
- Syrer, baser: intoleranse

KONTAMINANTER, Innledning

- Definisjon: Stoffer som ikke er tilsatt næringsmidlene med hensikt, men som er tilstede i varene som resultat av bl.a.:
 - Produksjon
 - Tillaging
 - Pakking
 - Transport
 - Oppbevaring
 - Miljøforurensning

Eksempler på kontaminanter i næringsmidler

- Pesticidrester
- Metaller
- Legemiddelrester
- Halogenerte hydrokarboner
- PAH
- Radioaktive isotoper
- Prosessfremkalt forbindelser
- Emballasjekomponenter....

Miljøgifter

- Samlebetegnelse på et stort antall kontaminanter som kan forurense miljøet.
- Karakterisert som miljøgifter fordi de kan ha skadeeffekt ved til dels meget lave konsentrasjoner, og at mange av dem er langsomt nedbrytbare i biologiske systemet og derved kan bioakkumulere.

Eksempler på miljøgifter

- PAH
- Dioksiner og PCB.
- Andre halogenerte forbindelser.
- Metaller (Hg, Pb, Cd, As, Cu, Sn, Cr...).
- Med moderne analysemetoder finner man et bredt spektrum av dem i næringsmidler.
- Viktig å etablere toksikologisk baserte grenseverdier for miljøgiftene i varene.

Grenseverdier for kontaminanter

- De foreslås av samme organer som tilsetningsstoffer, nemlig FAO/WHO's JECFA, samt EUs EFSA.
- Kontaminanter skal tåles hver dag, hele livet, uten å gi skade innenfor grenseverdiene.
- Kontaminanter med terskelverdi:
- Etablere toleransegrenser (TDI/TWI) basert på NOAEL, med en usikkerhetsfaktor, normalt 100 fra dyreforsøk, i mg/kg kroppsvekt.

Kontaminanter uten terskelverdi

- For mutagener og karsinogener antas at det ikke finnes sikre nedre dosegrenser for mulig skadelig eksponering.
- For slike kontaminanter forsøker man å angi "akseptable/tolerable" risikonivåer:
 - Livstidsrisiko for kreft m.m. på 1 per 10^6 eller 1 per 10^5 .

Helserisikovurdering

- Vurderingen av helserisiko vedrørende eksponering for kontaminanter krever kunnskaper om daglig/ukentlig inntak av hver enkelt kontaminant:
 - Må kjenne inntaket av næringsmidlene hvor de forekommer.
 - Gjennomsnittskonsentrasjonen av alle kontaminantene.
- Eksponeringsdataene må så sammenholdes med stoffenes toksiske egenskaper.

Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH)

- De er bygget opp av sammensatte benzenringer.
- Dannes ved ufullstendig forbrenning av organisk materiale.
- Man eksponeres for komplekse blandinger av PAH.
- De er upolare og fettløselige.
- Mer enn 200 forskjellige PAH er påvist i miljøprøver.

Forekomst av PAH i matvarer

- PAH kan dannes under produksjon og tilberedning, som røyking, tørking, baking, steking og grilling.
- Grønnsaker kan bli kontaminert fra luft eller forurenset jord.
- Noen marine organismer kan akkumulere PAH fra forurenset vann, som oljesøl.
- Kjøtt, melk, fjørfé og egg inneholder lite PAH (hurtig nedbrytning).

Kreft av PAH ved oral eksponering

- Bare et begrenset antall studier foreligger av oral eksponering for PAH.
- BaP oralt har gitt svulster i GI-traktus, lever, lunger og brystkjertel hos rotter og mus.
- *PAH har betydelig større karsinogent potensiale ved inhalasjon.*

Helseeffekter av PAH

- I alt er ca. 15 PAH er klassifisert som kreftfremkallende.
- Man har ikke kunnet påvise at PAH i næringsmidler har gitt kreft hos mennesker ved epidemiologiske studier.
- Det er gitt kostholdsråd mht PAH i marine næringsmidler fra forurensede lokaliteter langs kysten.

Dioksiner og PCB

- Pga felles egenskaper, er det naturlig å behandle følgende gruppe kontaminanter sammen:
 - Polyklorerte dibenzo-p-dioksiner
 - Polyklorerte dibenzo-furaner
 - Polyklorerte bifenyler
- De to første gruppene, PCDD og PCDF, slås oftest sammen til "dioksiner".

Felles egenskaper, dioksiner og PCB

- Høy fettløselighet (akkumulerer i fettvev).
- Svært motstandsdyktige mot nedbrytning (klor-karbon-bindinger).
- Jo større kloreringsgrad, jo langsommere nedbrytning.

Toksiske effekter, dioksiner og plane PCB

- Forutsetning for toksiske effekter er binding til Ah- reseptoren i celler.
- Spektrum av mulige effekter:
 - Hudforandringer (klorakne)
 - Organskade (lever, lunger..)
 - Enzyminduksjon (høyere doser)
 - Immunsuppresjon
 - Nevrotoksisitet
 - Kreft (ikke gentoksisk)
 - Fostermisdannelse

Toksiske ekvivalenter, TEF-konseptet

- Det toksiske potensialet av dioksiner og planare PCB uttrykkes relativt til toksisiteten av 2,3,7,8-TCDD.
- Forutsetninger:
 - Binding til aryl hydrokarbon (Ah) reseptoren i cellene er en initial begivenhet.
 - De kombinerte effektene av ulike kongenerer er additive.

Toleransegrense, dioksiner, WHO, 2002

- Beskyttelse mot andre toksiske effekter beskytter også mot kreft (høyere doser).
- Opererer med *månedlige* inntak pga dominans av langtids-eksponering og effekter.
- PTMI 70 pg/kg kroppsvekt.
- Dette gjelder ikke bare TCDD, men alle "dioksiner" og plane PCB med dioksin-effekt.

EUs SCF, 2001

- Fremmet grenseverdi for 17 "dioksiner" og 12 plane PCB:
- TWI = 14 pg/kg kroppsvekt, regnet som TE(Q) av TCDD.
- EU har foreløpig bare fastsatt maksimumsgrenser for "dioksiner" i visse matvarer.
- PCB med dioksin-effekt skal inkluderes fra 2006.
- Mattilsynet vil følge EUs grenseverdier.

Eksponering i Norge

- Samlet vurdering av "dioksiner" og plane PCB.
- Fete marine næringsmidler (torskelever og krabbe) har høyest konsentrasjon.
- Konsum av marine produkter fra sterkt forurensede områder kan føre til betydelig overskridelse av TWI (EUs grense tilvarer kun 980 pg/uke for voksen på 70 kg).

Dioksiner og plane PCB i vill og oppdrettslaks

- I 1994 lå nivået av dioksiner i begge grupper på 1 pg/g filét.
- Reduksjon av dioksiner i fôret har ført til nedgang i oppdretts-laks, slik at nivået i 1999 var ca. 0,6 pg/g.
- Plane PCBer bidrar mer, slik at summen i oppdrettslaks er ca. 2 pg TEQ/g.
- 5% av befolkningen spiser laks en gang/uke eller mer (70% er oppdrettslaks).
- Middels ukeinntak, 50g, gir ca. 100 pg TEQ, som er ca. 10% av TWI.

Sensasjonsartikkel i Science, januar 2004

- Man sammenlignet dioksiner + plane PCB i oppdrettslaks i Norge/Europa med villaks fra Stillehavet. I Europa er nivåene svært like.
- Man vurderte kreftisiko ved lineær ekstrapolering fra høye doser.
- Dioksiner/PCB er ikke gentoksiske; det er nedre terskel for effekt.
- Kreftisiko foreligger ved høyere eksponering enn de man får etter inntak av oppdrettslaks ifølge eksperter fra Europa og WHO.

TUNGMETALLER og andre elementer

- Felles toksiske egenskaper for tungmetaller:
 - Stor affinitet for ladde grupper på enzymer (hemming).
 - Kan skade cellemembraner (sete for biokjemiske reaksjoner og transport).
 - Kan akkumulere i organismen (nå toksisk nivå etter lengre tid).
- Beskyttelsesmekanisme:
 - Metallothionein (protein med mange SH-grupper).

Oppsummering, tungmetaller og helse

- Kritiske effekter:
 - Hjerneskader (Hg, Pb)
 - Nyreskade (Cd)
- Mest følsomme grupper
 - Foster/gravide (Hg, Pb)

Eksposering (gjennomsnitt):

Pb: ca. 15% av TWI

Me-Hg: ca. 15-40% av TWI

Cd: ca. 20% av TWI

Kostholdsrad: Til utsatte grupper pga særlig kontaminerte næringsmidler.

Naturlige toksiner

- Alle toksiner som dannes av levende organismer.
- Praktisk inndeling:
 - "Intrinsic toxins": Toksiner som dannes av/i selve matplanten og forekommer der.
 - Toksiner som dannes av visse organismer, men som akkumulerer i andre organismer (mykotoksiner, marine algetoksiner..).

Naturlige toksiner i matplanter

- Sentralt tema for NNT som har publisert en rekke rapporter om utvalgte toksiner.
- EU-prosjektet NETTOX:
Europeisk forsker-nettverk som samlet og evaluerte data om naturlige toksiner i matplanter, og gjennomførte risikovurderinger av disse (rapportert i 1998).

Sikkerhetsmarginer

- Når det gjelder naturlig forekommende komponenter i matvarer eller essensielle næringsstoffer (sporelementer, vitaminer), kan differansen mellom NOEL fra dyrestudier og humant inntak av potensielt toksiske stoffer være liten eller fraværende.
- I slike tilfeller må man basere seg på risikovurderinger, som bygger på kunnskaper om toksikologiske mekanismer, og ikke tradisjonelle sikkerhetsfaktorer.

Eksempler på grupper av "intrinsic toxins"

- Glykoalkaloider
- Fenylhydraziner
- Hydrazoner
- Lectiner
- Glycyrrizin
- Pyrrolizidin-alkaloider
- Furocoumariner
- Cyanogene glykosider
- Uretan
- Nitrat

Glykoalkaloider – solanin i potet

- Alkaloidene i potet:
 - α -solanin
 - α -chaconin (ca. 60%)
- Forekomst: Mest i blomster, skudd og groer. Mest i/nær skallet i uskadde poteter. Anrikt i grønne poteter, skadde, små og umodne poteter.
- Tåler koking/steking.
- Effektiv fjerning ved skrelling før koking, mindre effektiv etter koking (tynnere skall).

Toksikologiske effekter

- Solanin hemmer acetylcholin-esteraser, reversibelt.
- Kan forstyrre hjerterytmen.
- Usikker teratogen effekt.
- Symptomene opptrer etter 2-20 timer:
 - GI-traktus; kvalme, oppkast, diaré, smerter.
 - Hodepine
 - Feber
 - Sirkulasjonsforstyrrelser
 - Halusinasjoner...

Toksikologiske effekter

- Mennesker er mye mer mottagelige enn forsøksdyr.
- Ved humane forsøk opptrer klassiske symptomer ved doser > 2 mg/kg kroppsvekt (fanger).
- Forgiftninger:
 - Usikker doseangivelse
 - Letal dose estimert helt nede i 3-6 mg/kg kroppsvekt.
 - Kjenner ca. 2.000 tilfeller fra litteraturen (30 dødsfall), antas grovt underrapportert.

Anbefalt toleransegrense

- Første symptomer: 1-2 mg/kg.
- Laveste letal dose: 3-6 mg/kg.
- Barn mer utsatt enn voksne.
- Nordisk anbefaling (NNT):
 - < 200 mg solanin/kg potet
 - Nye sorter < 100 mg solanin/kg
- Regneeksempel: 300 g potet med 200 mg solanin/kg gir ca. 1 mg solanin/kg kroppsvekt hos voksen.
- Dog, skrelte poteter inneholder betydelig mindre solanin.

Fenylhydraziner i sjampinjong

- Den dyrkede sjampinjong, *Agaricus bisporus*, inneholder minst 5 fenylhydraziner.
- Agaritin er desidert dominerende, men konsentrasjonen varierer betydelig. Mest i unge sopp.
- Antagelig spaltes agaritin til andre toksiske metabolitter under modningen.

Toksikologi

- De fleste fenylhydrazinene er mutagene.
- De er direktevirkende mutagener (krever ikke metabolsk aktivering).
- De er "frameshift"-mutagener.
- Metabolitter av agaritin er mer mutagene enn agaritin.


Kreftstudier med mus

- Samtlige forsøk er gjort med en musestamme (Swiss albino).
- Flere av studiene viser at både sjampinjong og innholdsstoffene utløser kreft hos musene.
- Dosene som er brukt er flere hundre ganger over gjennomsnittsinntaket i Norden.
- NNT (1998) anser at det foreligger begrensede holdepunkter for at sjampinjong kan gi kreft hos mennesker.



NNTs råd til konsumentene (1998)

- Unngå ekstremt inntak av sjampinjong.
- Reduser inntaket av rå sjampinjong.
- Koking reduserer toksinnivået.
- Hermetisk sjampinjong har lavt toksinnivå.
- Generelt inneholder ville sjampinjongarter like mye fenyldraziner som den dyrkede.



Naturlige toksiner som akkumulerer i andre organismer

- Marine algetoksiner
- Mykotoksiner
- Toksiner fra cyanobakterier (blågrønnalger)