

Kemenczei Ágnes^{1,2}, Szilvássy Blanka³, Páldy Anna^{1,4}

¹Semmelweis Egyetem Patológiai Tudományok Doktori iskola, Budapest/*Schools of PhD Studies Semmelweis University Pathological Sciences, Budapest*

²Agrárminisztérium Élelmiszerlánc-felügyeleti Főosztály, Budapest/*Ministry of Agriculture Department of Food Chain Inspection, Budapest*

³Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal, Budapest/*National Food Chain Safety Office, Budapest*

⁴Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Budapest/*National Center for Public Health and Pharmacy, Budapest*

DOI: <https://doi.org/10.29179/EgTud.2022.3-4.66-76>

Az élelmiszer-csomagolóanyagokból eredő humán endokrin diszruptor kockázat

Health risks originating from food contact materials

Összefoglalás

A humán homeosztázis fenntartásában szerepet játszó endokrin rendszer működését számos, a környezetünkből bekerülő anyag befolyásolja. Az endokrin rendszerrel kölcsönhatásba lépő, annak működését megzavaró anyagokat összefoglaló néven endokrin diszruptoroknak nevezzük. Az endokrin diszruptorként azonosított vegyületeket két fő csoportra oszthatjuk: természetes vegyületek (pl.: fitoösztrogének, egyes mikotoxinok) és a mesterséges körülmények között szintetizált vegyületek (pl.: ipari oldószerek, műanyagok, lágyítók, peszticidek, fungicidek, számos gyógyszerhatóanyag).

Az élelmiszerrel érintkező (FCM) anyagok közül az elmúlt évtizedben számos, eddig biztonságosnak ismert kémiai anyagról derült ki, hogy károsan befolyásolja a szervezet hormonális egyensúlyát. Ezek közé tartozik a biszfenol-A, a ftalátok, a benzofenon és származékai, valamint az ön szerves vegyületei, amelyek az FCM-ből az élelmiszerekbe vándorolnak. A biszfenol-A kölcsönhatásba lép az ösztrogénreceptorokkal, ezért szerepet játszik számos endokrin rendellenesség patogenezisében (meddőség, korai pubertás, hormonfüggő daganatok, anyagcserezavarok, policisztás petefészekszindróma). A ftalát vegyületeket a fokozott elhízással és inzulinrezisztenciával, a nemi hormonok szintjének csökkenésével, valamint az emberi reproduktív rendszerre gyakorolt egyéb következményekkel hozzák összefüggésbe. A benzofenon befolyásolhatja a gonádok fejlődését. A papírból és kartonból készült élelmiszer-csomagolóanyagokban használt polifluoralkil-anyagok endokrinkárosító potenciállal rendelkeznek, és mind a pajzsmirigy-, mind a szteroidhormon-rendszerbe beavatkoznak.

Az endokrin diszruptorok jelentős egészségkárosító hatással rendelkeznek, így kiemelten fontos az általuk okozott expozíció folyamatos becslése és a szükséges kockázatcsökkentő intézkedések meghozatala. Ezt a célt szolgálja például a HBM4EU projekt. Ezen felül az Európai Unió tagállamainak illetékes hatóságai folyamatosan monitorozzák az FCM anyagokat és az esetleges kioldódásokat. Amennyiben az ellenőrzéseik során egészségre káros vegyi anyag kioldódást állapítanak meg, haladéktalanul jelentik az Európai Unió élelmiszer- és takarmánybiztonsági riasztási rendszerén (RASFF) keresztül. A fogyasztók FCM-ek káros vegyi anyagaival szembeni védelmének elősegítése a közegészségügy fontos feladata.

Kulcsszavak: endokrin diszruptorok, élelmiszerrel érintkező anyagok, biszfenol-A, ftalátok, policisztás ovárium szindróma

Abstract

The functioning of the endocrine system, which plays a role in maintaining human homeostasis, is influenced by a number of substances from our environment. Substances that interact with the endocrine system to disrupt its function are collectively known as endocrine disruptors. Compounds identified as endocrine disruptors can be divided into two main groups: natural compounds (e.g. phytoestrogens, some mycotoxins) and artificially synthesised compounds (e.g. industrial solvents, plastics, plasticisers, pesticides, fungicides, many pharmaceuticals).

Over the past decade, a number of food contact materials (FCMs), which had been recognised as safe before, were found to have adverse effects on the body's hormonal balance. These include bisphenol-A, phthalates, benzophenone and its derivatives, and organic compounds of tin that migrate from FCM into food. Bisphenol-A interacts with oestrogen receptors and therefore plays a role in the pathogenesis of many endocrine disorders (infertility, precocious puberty, hormone-dependent tumours, metabolic disorders, polycystic ovary syndrome). Phthalate compounds have been associated with increased obesity and insulin resistance, reduced levels of sex hormones and other consequences for the human reproductive system. Benzophenone can affect gonadal development. Polyfluoroalkyl substances used in paper and cardboard food packaging have endocrine disrupting potential and interfere with both the thyroid and steroid hormone systems.

Endocrine disruptors have significant adverse health effects, so it is of paramount importance to continuously assess their exposure and take the necessary risk reduction measures. This is the aim of the HBM4EU project. In addition, the competent authorities in the EU Member States continuously monitor FCM substances and possible leaching. If a release of a chemical that is harmful to health is detected during their inspections, it is immediately reported through the European Union's Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF). It is clear that promoting consumer protection from harmful chemicals in FCMs must be in the interest of public health.

Keywords: endocrine disruptors, food contact materials, bisphenol-A, phthalates, polycystic ovarian syndrome

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY

2022;66(3-4): 66-76

HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett: 2022.december 30.

Submitted: 30 December 2022

Elfogadva: 2023. február 28.

Accepted: 28 February 2023

Levelezési cím/Correspondence:

Kemenczei Ágnes

Semmelweis Egyetem Patológiai Tudományok
Doktori iskola, Budapest;Agrárminisztérium Élelmiszerlánc-felügyeleti
Főosztály, Budapest

E-mail: kemenczei.agnes@gmail.com

Rövidítések: IPCS = Nemzetközi Kémiai Biztonsági Program; FCM-ek = Élelmiszerekkel érintkezésbe kerülő anyagok; BPA = biszefenol-A; PCB-k = poliklórozott bifenilek; PBB-k = polibrómozott bifenilek; PAH = policiklikus aromás szénhidrogén; PFAS = polifluoralkil-anyagok; PCDD = Poliklór-dibenzodioxin; TCDD = tetraklór-dibenzo-p-dioxin; PCDF = poliklórozott dibenzofurán; PPAR = preoxiszóma proliferátor aktiváló receptor; PPAR α = alfa preoxiszóma proliferátor aktiváló receptor; PPAR γ = gamma preoxiszóma proliferátor aktiváló receptor; PCOS = policisztás ovárium szindróma; DDT = diklór-difenil-triklórétán; NIAS = Non-intentionally added substances, azaz nem szándékosan hozzáadott anyagok, bomlás- vagy reakciótermékek; DEP = diethyl phthalate ; DBP = di(n-butyl) phthalate; BBP = butyl benzyl phthalate ; DEHP = bis(2-ethylhexyl) phthalate; PAP-ok = polifluorozott alkilfoszfát-észterek; PFCA = perfluor-karboxil savak

Bevezetés

Az endokrin rendszer kritikus szerepet játszik az emberi homeosztázis fenntartásában, azaz a belső környezet állandóságát biztosítja, alkalmazkodva a külső és belső változó körülményekhez. A fiziológiás külső ingereken kívül működésében kisebb-nagyobb elváltozást okozhatnak a környezetünkből - levegőből, ivóvízből, élelmiszerekből, élelmiszerekkel érintkezésbe kerülő anyagokból, gyógyszerekből, növényvédőszer maradványokból - bekerülő szennyező vegyületek. Az elmúlt évtizedekben természetes és mesterséges vegyületek, illetve keverékek széles köre került azonosításra, mint az endokrin rendszerrel kölcsönhatásba lépő anyag. Amennyiben ezek az exogén anyagok endokrin rendszerrel történő kölcsönhatása egészségkárosító hatást eredményez az emberi vagy állati szervezetben, annak utódaiban, vagy egy populáció részében, endokrin diszruptornak nevezzük őket (ED-k)¹.

Az élelmiszerekkel érintkezésbe kerülő anyagokat és tárgyakat (azaz a Food Contact Materials elnevezésből fakadóan az FCM-eket) sokan még mindig nem tekintik olyan jelentős veszélyforrásnak, mint pl. a peszticideket, az állatgyógyászati készítményeket, a nehézfémeket vagy mikotoxinokat, amelyek jól ismert, a mezőgazdasági gyakorlatból, a környezetből vagy a helytelen élelmiszer-tárolásból származó élelmiszer-szennyezők. Azonban egyre több bizonyíték van arra nézve, hogy az FCM-ek jelentősen hozzájárulnak az emberi xenobiotikum-expozícióhoz. Ezen változásokhoz nagyban hozzájárult a biszfenol-A endokrin rendszerre gyakorolt hatásáról szóló világméretű vita². E tanulmányban az eddigieken túl szeretnénk felhívni a figyelmet ezekre az anyagokra is, mint a hormonrendszer potenciális veszélyforrásaira.

Az endokrin diszruptorok csoportosítása

Az endokrin diszruptor meghatározást 2002-ben írta le az Egészségügyi Világszervezettel (WHO) szorosan együttműködő Nemzetközi Kémiai Biztonsági Program (IPCS)¹. Nincs egységes osztályozásuk, kémiai anyagok, vegyületek és keverékek széles köre nevezhető endokrin diszruptornak. A legáltalánosabb megközelítés alapján két fő kategóriába sorolhatók³.

Az emberi és az állati táplálékban is megtalálható természetes vegyületek (pl. fitoösztrogének: genistein és coumestrol) és a mesterséges körülmények között szintetizált vegyületek, melyekből további alcsoportok képezhetők⁴:

1. Ipari oldószerként vagy kenőanyagként használt szintetikus vegyszerek és melléktermékeik (pl.: poliklórozott bifenilek (PCB-k), polibrómozott bifenilek (PBB-k), dioxinok);
2. Műanyagok (pl.: biszfenol - A (BPA));
3. Lágyítók;
4. Peszticidek (rovarirtó szerek);
5. Fungicidek (gombaölő szerek pl.: vinklozolin);
6. Számos gyógyszer hatóanyag (pl.: dietil-stilbösztrol)

Más megközelítések szerint az endokrin diszruptorok származásuk szerint is csoportosíthatók⁵

1. Természetes és mesterséges hormonok (pl. Fitoösztrogének, 3-omega zsírsavak, fogamzásgátló tabletták és pajzsmirigy-gyógyszerek).
2. Hormonális mellékhatásokkal rendelkező gyógyszerek (pl. Naproxen, metoprololand klobifrátt).
3. Ipari és háztartási vegyszerek (pl. Ftalátok, alkil-fenol-oxilát-detergensek, tűzgátlók, plasztik-csillapítók, oldószerek, 1,4-diklór-benzol és PCB-k).
4. Ipari és háztartási folyamatok melléktermékei (pl.: policiklikus aromás szénhidrogének (PAH), dioxinok, pentaklór-benzol).

Az elmúlt évtizedekben széles körben elterjedt a különféle műanyag származékok élelmiszer csomagolóanyagként történő felhasználása. Gyorsan, viszonylag alacsony költségvonzattal nagy mennyiségben előállíthatók, felhasználásuk egyszerű és praktikus mind az ipar, mind a lakosság számára. A tömeges mindennapi felhasználás során azonban megfigyelhető különböző vegyületek fizikai, kémiai hatásra történő kioldódása ezen termékekből, melyek az élelmiszerekkel együtt bekerülnek az emberi szervezetbe. Ezen megfigyelés következményeként az endokrin diszruptorok újabb kategóriájaként megjelent az élelmiszerekkel érintkezésbe kerülő anyagok csoportja⁶.

A mindennapi életünkben számos endokrin rendszert károsító vegyi anyag vesz körül bennünket. Jelen vannak ivóvizünkben, a levegőben, a talajban és az élelmiszerekben. Az élővilágban bekövetkezett változások egy része is endokrin diszruptorokra vezethető vissza. A környezeti expozícióbecslés azonban nehéz feladat, tekintve, hogy egyes endokrin diszruptor vegyületek tartósan nem maradnak fenn, más endokrin diszruptorok viszont perzisztálnak a táplálékban és a környezetben. Ezen felül sohasem egyféle, hanem az endokrin rendszert károsító anyagok komplex keverékével kell számolnunk³.

Expozíciós lehetőségek:

Az endokrin diszruptorok több ponton keresztül is bejuthatnak az emberi szervezetbe.

Orális expozíció élelmiszer és víz közvetítésével. A peszticidekben található, valamint az élelmiszerrel érintkező anyagokból kioldódó endokrin diszruptorok elsősorban a szennyezett táplálékkal, valamint ivóvízzel jutnak be a szervezetbe.

Inhaláció útján, valamint bőrön keresztül. A mezőgazdaságban felhasznált növényvédő szerek az élelmiszerek mellett belélegzés útján, valamint bőrrel érintkezve is bekerülhetnek az emberi szervezetbe. A háztartási bútorokban általánosan használt égésgátlók (brómozott égésgátlók), valamint a kozmetikumokban, testápolási szerekben megtalálható vegyi anyagok szintén a bőrön át szívódhatnak fel.

Placentán és az anyatejen keresztül: Terhesség alatt, vagy azt megelőzően történt expozíció esetén az endokrin rendszert károsító anyagok az anya szervezetéből a méhlepényen keresztül, vagy anyatej közvetítésével bejuthatnak a magzat vagy az újszülött szervezetébe³.

Hatásmechanizmus:

Az endokrin rendszer felelős a szervezetben lejátszódó számos folyamat szabályozásáért, amelyek a sejtdifferenciálódás kezdetétől egészen a felnőttkori szöveti és szervi funkciók szabályozásáig tartanak. A rendszer hormonok közvetítésével fejti ki hatását, amelyek a vér útján, távoli sejtekre és szövetekre integrált, összetett, kölcsönhatásban lévő jelátviteli utakon keresztül, hormonreceptorok segítségével fejti ki hatásukat. Az emberben számos (száznál is több) különböző hormon és hormonokkal kapcsolatos molekula (citokinek és neurotranszmitterek) van, amelyek a normális funkciókat szabályozzák a szövetekben és szervekben⁷. Az endokrin diszruptorok egy része a hormonokkal megegyező, vagy nagyon hasonló tulajdonságokat mutat, így egyesek hormonreceptorok működésére hatnak, míg mások bizonyos jelátviteli utak molekuláihoz kapcsolódva, vagy epigenetikai módosításokkal befolyásolják a hormonok termelését, szállítását, valamint a hormon-célszerv működését.

Az endokrin rendszert károsító anyagok hatásmechanizmusát több tényező befolyásolja. Az egyik legfontosabb szempont, hogy az expozíció a fejlődés mely szakaszában, illetve milyen hormonális státuszban éri az adott egyént. Az endokrin rendszert károsító anyagok eltérő hatást válthatnak ki felnőttek, illetve fejlődő magzatok, csecsemők, és gyermekek esetében. A

magzati korban jelentkező expozíció során fejlődési zavarok léphetnek fel, illetve olyan elváltozások, melyek a későbbi életszakaszokban akár betegségek kialakulásához vezethetnek. Több kutatás is kimutatta, hogy az endokrin diszruptorok káros hatásai átöröklődhetnek a következő generációkra a DNS-szekvencia megváltoztatása nélkül is, a génfunkció megváltoztatásával³ (epigenetikai elváltozások). Az endokrin diszruptorok okozta megbetegedésekre általában jellemző a hosszú, évekig is eltartó lappangási idő, mely megnehezíti az adott tényező és a betegség közötti kapcsolat igazolását. Mivel a különböző endokrin diszruptorok számos formában egyszerre vannak jelen a környezetünkben, az általuk okozott hatás is összetett. Egyes endokrin diszruptorok egymásra gyakorolt hatása az emberi szervezetben additív, vagy szinergisztikus is lehet.

Az endokrin diszruptorok fő célszervei

Az endokrin diszruptorok támadáspontja más és más, és ezzel együtt az általuk okozott megbetegedések, klinikai kórképek is eltérőek, a szervezet fiziológiás hormonális folyamatainak számtalan ponton történő módosítása által. A módosítások érinthetik számos szerv magzatkori, csecsemő- és kisdedkori fejlődését, és későbbi funkcióit, így elváltozásokat okozhatnak az idegrendszer, az immunrendszer, a reprodukciós rendszer működésében és az anyagcsere folyamatokban⁸.

Pajzsmirigy: Számos olyan endokrin rendszert károsító anyag létezik, amely megzavarhatja a pajzsmirigy élettani működését. Ide tartoznak a műanyagok és élelmiszer csomagolóanyagok adalékanyagaként használt vegyületek (PCB-k, biszfenol-A, perklorát), gyomirtószerek alapanyagai (tetraklór-dibenzo-p-dioxin - TCDD, poliklórozott dibenzofurán - PCDF), peszticidek és fertőtlenítőszer vegyületei (pentaklórfenol, triklozán), égésgátlók (polibrómozott-difenil-éterek - PBDE és tetrabromozott difenil-éterek), valamint egyes természetesen előforduló anyagok is, mint például a szója izoflavonok, a keresztvirágú zöldegekben (pl. fejeskáposzta) található tiocianát stb³. A pajzsmirigyműködésre ily módon ható vegyületek a jódfelvétel, a pajzsmirigyhormon-termelés, a pajzsmirigy hormonreceptorok aktivitásának, valamint a hormon lebontásának és eliminációjának összetett rendszerét zavarhatják meg több ponton is.

Anyagcsere folyamatokra kifejtett hatások: Egyes ED vegyületek a glükokortikoid hormonális funkcióra hatást gyakorolva megváltoztathatják a cukor- és lipidanyagcsere bizonyos folyamatait, ezáltal más

hajlamosító, illetve környezeti tényezőkkel együtt hozzájárulhatnak egyes anyagcsere elváltozások kialakulásához (például cukorbetegség, elhízás, porfíria). A peroxiszóma proliferátor aktiváló receptorok (PPAR) melyek fontos szerepet játszanak a sejtdifferenciálódás szabályozásában, valamint a lipid- és szénhidrát-anyagcsere transzkripciós szabályozásában⁹, endokrin diszruptor vegyületekkel társulva szintén anyagcsere-elváltozásokat okozhatnak.

A hormonális visszacsatolási mechanizmusok és a neuroendokrin sejtek zavarása: A központi idegrendszer és a perifériás endokrin rendszer közötti összekötő kapocsként működő neuroendokrin rendszer szabályozza a homeosztatikus folyamatokat, beleértve a reprodukciót, a növekedést, az anyagcserét, az energiaegyensúlyt és a stresszre adott választ. Több endokrin diszruptor vegyület is képes kismértékben változtatni a perifériás hormonok fiziológiás működésén oly módon, hogy a hormonokat stimuláló vagy gátló hipotalamusz- és hipofízis-hormonok szintjét változtatják meg³.

Idegrendszerre gyakorolt hatás: Egyes endokrin vegyületek többféle támadásponton keresztül kisebb-nagyobb mértékben befolyásolhatják az idegrendszer magzatkori, csecsemőkori és kisdedkori fejlődését, ezáltal egyes hajlamosító tényezőkkel, illetve egyéb környezeti tényezőkkel együtt hozzájárulhatnak autizmus spektrum zavar, figyelemzavar, hiperaktivitás, egyéb viselkedési zavarok vagy tanulási nehézség kialakulásához. Egyes időskori degeneratív idegrendszeri betegségek kialakulásához is hozzájárulhatnak³.

Reprodukciós képességre gyakorolt hatás: Az endokrin diszruptorok különböző zavarokat okozhatnak a férfiaknál és a nőknél, ahol ösztrogén és/vagy androgén agonistaként illetve antagonistaként hathatnak⁴. Az endokrin diszruptorokkal összefüggésbe hozható női reprodukciós megbetegedések közé tartozik a korai pubertás, a policisztás ovárium szindróma (PCOS) és a korai petefészek-elégtelenség. A betegséget anovuláció és hiperandrogenizmus jellemzi, elhízás, az inzulinrezisztencia és a metabolikus rendellenességek gyakran társulnak a kórképhez¹⁰. Nők esetében felléphet ezen túlmenően a méhnyálkahártya fokozott növekedése, valamint bizonyos típusú mellrák kockázata is emelkedhet.

Biotranszformáció

Az endokrin diszruptorok biotranszformációjáról (szervezetben való átalakulásáról, lebomlásáról) még hiányosak ismereteink. Egyes vegyi anyagok metabolitjai akár erősebb endokrin diszruptor tulajdonságokkal is

rendelkezhetnek, mint az alapvegyületek, és akár tartósabban is felhalmozódnak a szövetekben³. Kiválasztásuk nagymértékben függ a kémiai anyag jellegétől. A nem perzisztens vegyületek általában a májban metabolizálódnak, és a széklettel, illetve a vizelettel ürülnek ki a szervezetből. A perzisztens endokrin diszruptorok elsősorban a zsírszövetben halmozódnak fel, ahonnan nagyon lassan ürülnek ki. Ezen zsírban felhalmozódó vegyületek kiválasztásának egyik módja az anyatejfel történő kiválasztás³.

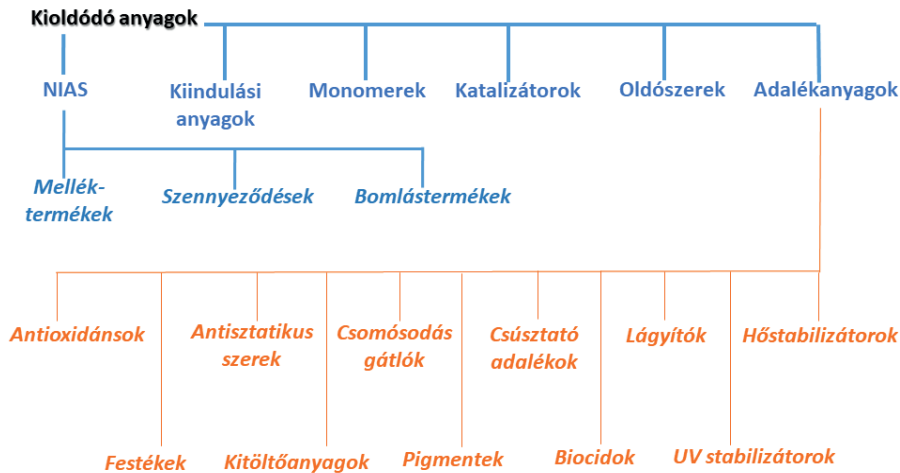
FCM-ek mint endokrin diszruptorok

Az FCM anyagok közül az elmúlt évtizedben számos, eddig biztonságosnak ismert kémiai anyagról derült ki, hogy károsan befolyásolja a szervezet hormonális egyensúlyát. Ezek közé tartoznak a BPA, a ftalátok, a benzofenon és származékai¹¹, valamint az ön szerves vegyületei¹², amelyek az FCM-ből az élelmiszerekbe vándorolnak. Muncke¹³ 50 olyan vegyi anyagot sorolt fel, amelyek az élelmiszerekkel érintkezésbe kerülő anyagokban engedélyezettek, és amelyek ismert vagy potenciális endokrin károsítók.

Az élelmiszerekkel érintkezésbe kerülő anyagok nagyon sokfélék, mely abból adódik, hogy számos funkcióra tervezték őket. Ez a problémák sokféleségét is eredményezi annak értékelésében, hogy egy adott anyag biztonságosan használható-e és milyen körülmények között érintkezhet az élelmiszerekkel, illetve, hogy mikor válik egy adott kockázat már elfogadhatatlanná, azaz az emberi egészséget veszélyeztetővé. Az élelmiszerek csomagolásának egyik fő célja a megfelelő védelem biztosítása olyan külső tényezőkkel szemben, mint a kémiai és biológiai szennyeződések, a légköri oxigén, a fény, az italok gázvesztése, a nedvesség és az aroma elvesztése vagy elnyelése stb. elleni védelem. Bizonyos esetekben azonban maga a csomagolóanyag is hátrányosan befolyásolhatja a csomagolt termék biztonságát².

Az élelmiszerek kölcsönhatásba léphetnek a csomagolás belső felületével, így a csomagolóanyagban lévő összetevők élelmiszerekbe való migrációja várható. A migráló anyagok közé tartozhatnak a monomerek, polimerizációs iniciátorok, katalizátorok és számos más kémiai összetevő, valamint a polimer bomlástermékek és más, a gyártás és az élelmiszer-feldolgozás során szándékosan hozzáadott anyagok². Az anyagok sokféleségéről az 1. ábra nyújt szemléletes képet. Fontos megemlíteni, hogy az anyagok élelmiszerbe történő migrációja nem kizárólag a folyékony állagú termé-

kekben valósulhat meg, hiszen, számos olyan illékony vegyület van a csomagolóanyagokban, melyek a száraz áruk belsejébe is képesek behatolni és szennyezni őket. Néhány példát kiemeltünk az FCM-ek előállításához használt, és így potenciálisan kioldódó vegyületek közül.



1. ábra: Az élelmiszer csomagolóanyagokból lehetségesen kioldódó vegyületek csoportosítása (NIAS: Non-intentionally added substances, azaz nem szándékosan hozzáadott anyagok, bomlás- vagy reakciótermékek) ábra alapja¹⁴

A **biszfenol-A (BPA)** a világszerte nagy mennyiségben előállított vegyi anyagok közé tartozik. Általában monomerként használják a polikarbonát szintézisben, lágyítószer az epoxigyanták gyártásában, valamint adalékanyag a polivinil-klorid (PVC) gyártása során. A BPA-t nem csak a műanyag csomagolások és konyhai eszközök, hanem egyes konzervdobozok és a befőttesüvegek kupakjainak belső bevonatában is felhasználják. A BPA-nak való kitettség fő forrásai közé tartoznak az élelmiszercsomagolások, de ugyanúgy veszélyforrások egyes fogászati anyagok és egészségügyi berendezések, a régebben gyártott hőpapírok, egyes gyermekek és csecsemők számára készült (nem Európában gyártott) műanyag játékok és egyéb használati cikkek is.

A BPA a májban metabolizálódik biszfenol-A-glükuroniddá és főként ebben a formában ürül ki a vizelettel. Fenolos szerkezetének köszönhetően a BPA kölcsönhatásba lép az ösztrogénreceptorokkal és agonistaként vagy antagonistaként hat az ösztrogénreceptor (ER) függő jelátviteli utakon keresztül. A BPA-

ról kimutatták, hogy szerepet játszik számos endokrin rendellenesség patogenezisében, beleértve az agy fejlődésére és funkcionalitására kifejtett káros hatását, a női és férfi meddőséget, a korai pubertást, hormonfüggő daganatokat, mint például az emlő- és prosztatadaganatot, valamint számos anyagcserezavart, beleértve a policisztás petefészek szindrómát is (PCOS)¹⁵.

Az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) 2012-ben felkérte az élelmiszerekkel érintkezésbe kerülő anyagok, enzimek, aromaanyagok és technológiai segédanyagok tudományos testületét, hogy készítsen új tudományos szakvéleményt az élelmiszerben előforduló BPA közegészségügyi kockázatairól. Az új tudományos értékelés¹⁶ eredményeképpen született meg 2018-ban a 2018/213/EU rendelet a BPA-nak az élelmiszerekkel rendeltetésszerűen érintkezésbe kerülő lakkokban és bevonatokban való felhasználásáról, valamint a 10/2011/EU rendeletnek a szóban forgó anyagnak az élelmiszerekkel érintkezésbe kerülő műanyagokban való használata tekintetében történő módosításáról. A rendelet a specifikus kioldódási határértéket

0,05 mg/kg BPA koncentrációban állapította meg az azt megelőző 0,6 mg/kg határérték helyett. Emellett, az elővigyázatosság elvét követve, továbbra is tilos a BPA-t csecsemőknek szánt polikarbonát cumisüvegek gyártásához felhasználni^{17,18}.

A BPA fejlődési immunotoxicitásáról szóló két új tanulmány tekintetében az EFSA megállapította, hogy az említett tanulmányokban bemutatott új bizonyítékok tovább erősítik a BPA fejlődési immunotoxicitásának kockázatait. Felhívta a figyelmet, hogy a tudományos bizonytalanság mértékét és a lehetséges káros hatásokat, különösen a fejlődésre gyakorolt hatások jellegét figyelembe véve, további óvintézkedésekre van szükség a lakosság veszélyeztetettebb csoportjai, különösen a csecsemők és kisgyermekek tekintetében, mivel a BPA visszafordíthatatlan, egész életre szóló hatást gyakorolhat a fejlődésükre.

A „**ftalátok**” kifejezés az 1,2-benzol-dikarbonsav, ismertebb nevén a ftalinsav diésztereit jelenti. A ftalátokat általában lágyítószerként használják a műanyagok hajlékonyságának és rugalmasságának növelésére. Széles körben használják kozmetikumokban, testápolási termékekben, élelmiszer-csomagolásokban és gyógyászati termékekben. Az évi 6,0 millió tonnás termelés mellett a ftalátokat kimutatták a vízben, levegőben, üledékekben, talajban, élelmiszerekben, emberi vérplazmában, anyatejben, vizeletben és így tovább¹⁹.

Egyre több szakirodalom hoz összefüggésbe ftalát vegyületeket számos káros hatással, beleértve a fokozott elhízást és inzulinrezisztenciát, a fiú csecsemők anogenitális távolságának csökkenését, a nemi hormonok szintjének csökkenését, valamint az emberi reprodukív rendszerre gyakorolt egyéb következményeket mind a nők, mind a férfiak esetében, mint például a csökkent heresúlyt és a herecsatornácskák atrófiáját, vagy akár fokozott DNS-károsodások létrejöttét a férfi spermiumokban, illetve korai mellfejlődést a lányoknál és koraszülést. A csecsemők és a gyermekek különösen érzékenyek lehetnek a ftalátok toxikus hatásaira²⁰.

Ezek a reprodukciós rendellenességek valószínűleg egyes ftalátok ösztrogénbontó hatásából erednek. Bár végeztek vizsgálatokat a különböző ftalátok ösztrogén endokrin rendszert károsító hatásának értékelésére, és egyes ftalátok, például a DEP, DBP, BBP és DEHP in vitro ösztrogén hatásának bizonyultak, azonban egyes ftalátok és ftalátkeverékek toxicitása és ösztrogén endokrin rendszert károsító hatása in vivo rendszerekben még mindig nem tisztázott¹⁹.

Ausztráliában, Kanadában, az Európai Unióban és az Egyesült Államokban már vannak hatályos jogsza-

bályok a ftalátok fogyasztási cikkekben való felhasználásának korlátozásáról vagy betiltásáról²¹. Az Európai Unióban az élelmiszerekkel rendeltetésszerűen érintkezésbe kerülő műanyagokról és műanyag tárgyokról szóló, a Bizottság 10/2011/EK rendelete tartalmazza a műanyagokban felhasználható vegyületek, így a ftalátokra vonatkozó specifikus kioldódási határértékeket 1 kg élelmiszerben található anyag milligrammjában kifejezve (mg/kg). A rendelet értelmében az olyan anyagok esetében, amelyekre vonatkozóan a rendelet melléklete nem ír elő specifikus kioldódási határértéket vagy más korlátozást, az általános 60 mg/kg specifikus kioldódási határértéket kell alkalmazni. A rendelet ezen felül meghatározza az összkiválasztási határértéket, mely értelmében a műanyagok és műanyag tárgyak összes összetevőiből az élelmiszer-utánzó modellanyagokba átkerülő mennyiség nem haladhatja meg a 10 milligrammot az élelmiszerekkel érintkezésbe kerülő felszín egy négyzetdeciméterére számítva (mg/dm²)¹⁸.

A ftalátok a nem megfelelően tárolt, napsugárzásnak vagy hőhatásnak kitett PET palackokból is kioldódhatnak²⁰. A ftalátokkal kapcsolatos aggodalmakat támasztja alá, hogy az Európai Unió döntéshozatali szervei, valamint az EFSA ismét vizsgálják ezen anyagokat és várható, hogy a közeljövőben szigorúbb határértékek bevezetésére kerül sor.

A **benzofenont** nyomdafestékek adalékanyagaként használják. A benzofenon és származékainak hormonutánzó potenciáljára irányuló toxikológiai vizsgálatok nem egyértelműek, de az MCF7 sejteken (hormonreceptort tartalmazó daganatsejtek) végzett proliferációs vizsgálatokban megerősítették az ösztrogénhatást. Azt is megállapították, hogy a benzofenon-1 szinte teljesen blokkolta a 17 β -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz enzim aktivitását, amely a tesztoszteron szintéziséért felelős a Leydig sejtekben. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a benzofenon befolyásolhatja a gonádok fejlődését².

Az egyes élelmiszerekben található benzofenonból eredő potenciális egészségkockázatok értékelésében Muncke¹³ hangsúlyozta, hogy e vegyület jelenlétét igazolták a többrétegű kartoncsomagolásban tartott élelmiszerekben. Benzofenont találtak az olasz kiskereskedelemről származó összes vizsgált italmintában, ahol valamennyi minta csomagolása többrétegű laminált kartonpapír volt. A kartonpapír nyomdafestékekben használt benzofenon-származékok élelmiszerbe történő átjutását különböző élelmiszerek esetében vizsgálták, a legmagasabb szinteket a süteményekben mutatták ki, majd a kenyér, a reggeli gabonafélék és

a rizs következett. Tésztában volt a legalacsonyabb a megfigyelt benzofenon-szennyeződés²².

A papírból és kartonból készült élelmiszer-csomagolóanyagokban használt vegyi anyagok közé tartoznak a **polifluoralkil-anyagok (PFAS)**. Ezeket a bevonatokhoz vagy az enyvezőanyagokhoz használt technológiai keverékekhez adják, hogy víz- és zsírállóságot kölcsönözzenek az anyagnak. A PFAS-ok egyik csoportját a polifluorozott alkilfoszfát-észterek (PAP-ok) alkotják, amelyek technológiai keverékekben, élelmiszercsomagolásokban és élelmiszerekben is megtalálhatóak, de más PFAS-okat tartalmazó technológiai keverékek is kaphatóak a piacon. A sok technológiai keverékben található PFAS-ok specifikus szerkezete még nem teljesen feltárt, ami kihívást jelent a toxicitás, az expozíció, és az emberre gyakorolt kockázatuk értékelése szempontjából²³. A papír és karton élelmiszercsomagolás nem tartozik külön szabályozás hatálya alá Európában, azonban létezik egy általános szabályozás, amely kimondja, hogy egyik vegyület sem kerülhet olyan mennyiségben az élelmiszerbe, amely károsan befolyásolhatja az emberi egészséget²⁴. Érdekes, hogy a papírban és kartonban használt néhány PFAS pl. az Egyesült Államokban és Németországban rendelet hatálya alá tartozik^{25,26}. Egyes PFAS-okról azt jelentették, hogy endokrin károsító potenciállal rendelkeznek, és mind a pajzsmirigy-, mind a szteroidhormon-rendszerbe beavatkoznak²⁷. A szteroid hormonokra gyakorolt hatások közé tartozik a 17 β -ösztadiolszint emelkedése a vérben és a tesztoszteronszint csökkenése egyes perfluor-karboxil savaknak (PFCA) való in vivo kitettséget követően. Továbbá, számos PFCA zavarja a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor (PPAR α) aktivitását, amely mechanizmus a májban, a hasnyálmirigyben és a herékben kialakuló daganatokkal hozható összefüggésbe. A PFCA-k aktiválják továbbá a PPAR γ -t, ami ennek befolyásolásán keresztül részt vehet az elhízás kialakulásában. Fontos megemlíteni, hogy a fent említett tanulmányok jellemzően a hosszú láncú PFAS-okat vizsgálták, míg a rövid láncú PFAS-ok továbbra is kevésbé jellemzettek a hormonrendszerbe való beavatkozási képességük tekintetében. Ez azért különösen aggasztó, mert az ipar a hosszúláncú vegyületekről áttért a rövidláncúakra, ami azt jelenti, hogy az emberek egyre inkább ki lesznek téve a rövidláncú PFAS-oknak²³.

Megbeszélés

Mint láthatjuk, az endokrin diszruptorok komoly hatást gyakorolnak az emberi szervezetre. Rengeteg

endokrin diszruptor vegyület van jelen a környezetünkben, melyek száma az ipari folyamatoknak köszönhetően folyamatosan növekszik. Egyetlen szteroid hormon egyszerre több sejtre is hatást gyakorolhat, így az endokrin diszruptorok komplex, bonyolult hatást válthatnak ki a szervezetben. Mivel egy-egy receptorhoz egyszerre több endokrin diszruptor vegyület képes kapcsolódni, a hatásuk kombinálódhat²⁸.

Tekintettel arra, hogy az endokrin diszruptorok jelentős és tartós egészségkárosító hatással rendelkeznek, kiemelten fontos az általuk okozott expozíció folyamatos becslése, és a szükséges kockázatsökkentő intézkedések meghozatala. Ezt a célt szolgálja a Német Környezetvédelmi Ügynökség által koordinált HBM4EU projekt is. A konzorcium a humán biomonitorozás terén vezető európai szakértőket tömöríti az Európai Unió 24 tagállamából, valamint Norvégiából, Izlandról, Izraelből és Svájcban, valamint az Európai Környezetvédelmi Ügynökség is partner a konzorciumban. Magyarország részéről a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyászati Központ (NNGYK) konzorciumi partnerként vesz részt a projektben²⁹. A projekt célja, hogy adatokat gyűjtsön az Európai Unió lakosainak vegyi anyagokkal történő expozíciójáról, azáltal, hogy méri ezeknek a kémiai anyagoknak, illetve anyagcseretermékeinek, vagy reakciótermékeiknek (expozíciós biomarkerek) koncentrációját a különböző humán biológiai mintákban (vér, vizelet, anyatej) továbbá szintén adatokat gyűjt az egyes expozíciók lehetséges egészségügyi hatásairól a szakpolitikai döntések támogatása érdekében. A fő cél az expozíciós-, illetve emellett a hatás-biomarkerek jegyzékének létrehozása^{30,31}.

Ahogy a fenti példákban is látszik, az endokrin diszruptorokkal történő számos expozíciós lehetőség közül nem elhanyagolhatók az élelmiszerek FCM-ekből kioldódó anyagokkal történő szennyeződése. Az Európai Unió tagállamainak illetékes hatóságai folyamatosan monitorozzák azokat az FCM anyagokat és az esetleges kioldódásokat, melyekre Uniós jogszabályi határértékek rendelkezésre állnak. Amennyiben az ellenőrzéseik során egészségre káros vegyi anyag kioldódást állapítanak meg olyan FCM anyag tekintetében, melyet a nyomonkövetési adatok alapján más Európai Uniós tagországban is forgalomba hoztak, haladéktalanul jelentik az Európai Unió élelmiszer- és takarmánybiztonsági riasztási rendszerén (Rapid Alert System for Food and Feed, **RASFF**) keresztül. A RASFF rendszer 1979-ben jött létre, célja az élelmiszer és takarmánybiztonsággal kapcsolatos információk gyors és hatékony megosztása a tagjai (EU-tagállala-

mok nemzeti élelmiszer-biztonsági hatóságai, Európai Bizottság, EFSA, ESA, Norvégia, Liechtenstein, Izland és Svájc) között. A rendszer tagjai 0-24 órás ügyeletet látnak el az információk hatékony megosztása, és a globális, több országra kiterjedő élelmiszerlánc-események megelőzése érdekében. Magyarországon a RASFF rendszer nemzeti kapcsolattartó pontja a Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal (Nébih)³². 2020-ban összesen 90, 2021-ben pedig 178 esetben érkezett FCM anyaggal kapcsolatos bejelentés a RASFF rendszeren keresztül³³.

2020-ban a legtöbb bejelentést Németország (23 db) és Belgium (17) tette. 2021-ben a belga hatóság tárta fel és jelentette a legtöbb FCM-el kapcsolatos nem megfelelőséget (34 esetben), de Lengyelország (24), Finnország (22), Németország (21) és Spanyolország (21) is nagy számban jelentett eseteket³³.

Más államok által tett bejelentések között 2020-ban 6 esetben, 2021-ben 19 esetben érkezett a kifogásolt termékből Magyarországra. Ezeket az eseteket a magyar hatóságok haladéktalanul kivizsgálták, és megtették a szükséges intézkedéseket. A már értékesített termékeket visszahívták a fogyasztóktól, a még készleten lévő mennyiséggel kapcsolatban forgalomból kivonást rendeltek el. Az esetek döntő többségében a kifogásolt FCM anyagok harmadik országból származtak³³.

Következtetés

Természetesen a fenti példák nem merítik ki az FCM-ekben lévő, endokrin rendszert károsító vegyi anyagok kérdését. Egyértelműen látszik azonban, hogy a fogyasztók az FCM-ek káros vegyi anyagaival szembeni védelmének elősegítése a közegészségügy érdekében kell, hogy álljon. Éppen ezért kiemelt jelentőségű feladatként kell kezelni az FCM-ekből kioldódó vegyületek vizsgálatát, ami Magyarországon még mindig gyerekcipőben jár, miközben egyre nagyobb mértékű a hormonális problémákból adódó férfi és női meddőség, melynek hátterében sok esetben pont az előzőekben említett hormonális elváltozások állnak, mint pl. az inzulin rezisztencia vagy a PCOS, melyek szinte már népbetegségnek számítanak. Kiemelten fontos ezen túlmenően a lakosság megfelelő tájékoztatása, a tudatos fogyasztói attitűd kialakítása annak érdekében, hogy vásárlásaik során megfelelő döntést hozhassanak és tudatosan kerülhessék az endokrin diszruptor hatással rendelkező összetevőket tartalmazó élelmiszer-csomagolóanyagokat.

Anyagi támogatás

A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzők hozzájárulása

KÁ és SzB irodalmazás, kézirat elkészítése, PA a kézirat koncepciójának elkészítése

Érdekeltségek

A szerzőknek nincsenek a tartalmat érintő érdekelt-ségeik.

A cikk végleges változatát valamennyi szerző elol-vasta és jóváhagyta.

Irodalomjegyzék

1. EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. EFSA J;11. Epub ahead of print 0 2013. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3132>
2. Cwiek-Ludwicka K, Ludwicki JK. Endocrine disruptors in food contact materials; is there a health threat? Roczniki Państwowego Zakładu Higieny 2014;65:169-177.
3. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environ Toxicol Pharmacol 2015;40:241-258. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>
4. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev 2009;30:293-342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>
5. Caliman FA, Gavrilescu M. Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment - A Review. CLEAN - Soil Air Water 2009;37:277-303. <https://doi.org/10.1002/clean.200900038>
6. Gore AC, Crews D, Doan LL, et al. INTRODUCTION TO ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs). 76.

7. Bergman Ake, United Nations Environment Programme, World Health Organization. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors. Geneva: WHO: UNEP Available from: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>. 2013. Accessed April 24, 2022.
8. Preda C, Ungureanu MC, Vulpoi C. ENDOCRINE DISRUPTORS IN THE ENVIRONMENT AND THEIR IMPACT ON HUMAN HEALTH. *Environ Eng Manag J* 2012;11:1697–1706. <https://doi.org/10.30638/eej.2012.210>
9. Casals-Casas C, Feige JN, Desvergne B. Interference of pollutants with PPARs: endocrine disruption meets metabolism. *Int J Obes* 2008;32:S53–S61. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.207>
10. Costa EMF, Spritzer PM, Hohl A, et al. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:153–161. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003031>
11. Anderson W a. C, Castle L. Benzophenone in cartonboard packaging materials and the factors that influence its migration into food. *Food Addit Contam* 2003;20:607–618. <https://doi.org/10.1080/0265203031000109486>
12. Nakanishi T, Hiromori Y, Yokoyama H, et al. Organotin compounds enhance 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I activity in human choriocarcinoma JAr cells: potential promotion of 17beta-estradiol biosynthesis in human placenta. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1349–1357. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.01.014>
13. Muncke J. Endocrine disrupting chemicals and other substances of concern in food contact materials: an updated review of exposure, effect and risk assessment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127:118–127. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.10.004>
14. Muncke J. Exposure to endocrine disrupting compounds via the food chain: Is packaging a relevant source? *Sci Total Environ* 2009;407:4549–4559. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.05.006>
15. Konieczna A, Rutkowska A, Rachoń D. Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Rocz Panstw Zakl Hig* 2015;66:5–11.
16. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA J* 2015;13:3978.
17. Commission Regulation (EU) 2018/213 of 12 February 2018 on the use of bisphenol A in varnishes and coatings intended to come into contact with food and amending Regulation (EU) No 10/2011 as regards the use of that substance in plastic food contact materials (Text with EEA relevance.) Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/213/oj/eng>. 2018. Accessed February 27, 2023.
18. Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food Text with EEA relevance Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/10/oj/eng>. 2011. Accessed February 27, 2023.
19. Chen X, Xu S, Tan T, et al. Toxicity and Estrogenic Endocrine Disrupting Activity of Phthalates and Their Mixtures. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:3156–3168. <https://doi.org/10.3390/ijer-ph110303156>
20. Sax L. Polyethylene Terephthalate May Yield Endocrine Disruptors. *Environ Health Perspect* 2010;118:445–448. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901253>
21. Government of Canada PS and PC. Information archivée dans le Web Available from: https://publications.gc.ca/site/archivee-archived.html?url=https://publications.gc.ca/collections/collection_2009/canadagazette/SP2-1-143-25.pdf. Accessed August 22, 2022.
22. Rodríguez-Bernaldo de Quirós A, Paseiro-Cerato R, Pastorelli S, et al. Migration of photoinitiators by gas phase into dry foods. *J Agric Food Chem* 2009;57:10211–10215. <https://doi.org/10.1021/jf9026603>
23. Rosenmai AK, Taxvig C, Svingen T, et al. Fluorinated alkyl substances and technical mixtures used in food paper-packaging exhibit endocrine-related activity in vitro. *Andrology* 2016;4:662–672. <https://doi.org/10.1111/andr.12190>
24. Regulation (EC) No 1935/2004 of the European Parliament and of the Council of 27 October 2004 on materials and articles intended to come into contact with food and repealing Directives 80/590/EEC and 89/109/EEC Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/1935/oj/eng>. 2004. Accessed August 22, 2022.
25. 362-english.pdf Available from: <https://bfr.ble.de/kse/faces/resources/pdf/362-english.pdf>. Accessed August 22, 2022.

26. Indirect Food Additives: Paper and Paperboard Components. Federal Register Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/01/04/2015-33026/indirect-food-additives-paper-and-paperboard-components>. 2016. Accessed August 22, 2022.
27. Lau C. Perfluorinated Compounds. In: Luch A (ed) Molecular, Clinical and Environmental Toxicology: Volume 3: Environmental Toxicology. Basel: Springer:47–86. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_3
28. Csaba G. The crisis of the hormonal system: the health-effects of endocrine disruptors [A hormonális rendszer válsága: az endokrin diszruptorok egészségügyi hatásai.] Orv Hetil. 2017;158:1443–1451. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30855>
29. About us. HBM4EU Available from: <https://www.hbm4eu.eu/about-us/>. Accessed September 1, 2022.
30. Gundacker C, Forsthuber M, Szigeti T, et al. Lead (Pb) and neurodevelopment: A review on exposure and biomarkers of effect (BDNF, HDL) and susceptibility. Int J Hyg Environ Health 2021;238:113855. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113855>
31. Gilles L, Govarts E, Rodriguez Martin L, et al. Harmonization of Human Biomonitoring Studies in Europe: Characteristics of the HBM4EU-Aligned Studies Participants. Int J Environ Res Public Health 2022;19:6787. <https://doi.org/10.3390/ijer-ph19116787>
32. RASFF - food and feed safety alerts Available from: https://food.ec.europa.eu/safety/rasff-food-and-feed-safety-alerts_en. Accessed August 22, 2022.
33. RASFF Window - Search Available from: <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/screen/search>. Accessed August 22, 2022.