



# Vědecký výbor pro potraviny

Klasifikace:	Draft	<input type="checkbox"/>	<i>Pro vnitřní potřebu VVP</i>
	Oponovaný draft	<input type="checkbox"/>	<i>Pro vnitřní potřebu VVP</i>
	Finální dokument	<input type="checkbox"/>	<i>Pro oficiální použití</i>
	Deklasifikovaný dokument	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Pro veřejné použití</i>

## Název dokumentu:

INFORMACE VĚDECKÉHO VÝBORU PRO POTRAVINY VE VĚCI:

## Ochratoxin A v potravinách

## Poznámka:

Informaci Výboru připravil: F. Malíř a V. Ostrý

Informaci Výboru redigoval: členové přítomní na 15. a 16.zasedání VVP

**Státní zdravotní ústav, Palackého 3a, 612 42 Brno**  
tel/fax +420541211764, URL: <http://www.chpr.szu.cz/vedvybor/vvp.htm>

**Preambule**

Informace Výboru byla připravena v souladu s „Procedurálním manuálem Vědeckého výboru pro potraviny“. Informace je přehledný nebo technický dokument, pokud není uvedeno jinak. Tato informace je určena pro odborníky pracující v oblasti potravinářství a hodnocení zdravotních rizik. Připomínky a názory k tomuto dokumentu je možné zasílat na sekretariát Výboru.

**Seznam členů Vědeckého výboru pro potraviny v abecedním pořadí:**

J. Drápal, K. Ettlerová, J. Hajšlová, M. Jechová, M. Kozáková, F. Malíř, D. Müllerová, V. Ostrý, J. Ruprich, J. Sosnovcová, V. Špelina, D. Winklerová.

**Seznam osob / institucí, které se podílely na přípravě podkladů:**

F. Malíř, V. Ostrý, J. Ruprich, J. Drápal, M. Kozáková

**Právní odpovědnost**

Podle článku 1, odstavec 2, Statutu, Výbor nemá právní subjektivitu. Jeho závěry a usnesení mají charakter doporučení a signálních informací pro členy a sekretariát KS. Výbor sám proto nenese právní odpovědnost za jakékoli škody způsobené jako důsledek použití jeho závěrů a usnesení.

**© Vědecký výbor pro potraviny (reprezentovaný majoritou členů)**

Všechna práva rezervována. Tento dokument Vědeckého výboru pro potraviny může být jako celek nebo jeho část reprodukován nebo překládán, pro nekomerční nebo komerční použití, pouze se souhlasem Vědeckého výboru pro potraviny (Státní zdravotní ústav, Palackého 3a, 612 42 Brno, tel/fax +420541211764, email: sekretariat@chpr.szu.cz). Další využití dokumentu není omezeno. Při citaci dokumentu by měl být vždy uveden kód publikace ze záhlaví tiskové strany. Za autory dokumentu se považují všichni členové Výboru bez určení prvního autora. Proto by měli být citováni všichni členové Výboru.

**Klíčová slova:**

Potraviny, ochratoxin A, dietární expozice, biomarkery, zdravotní riziko.

**Obsah:**

<b>Kapitola:</b>	<b>str.</b>
Seznam použitých zkratk	3
1. Vymezení úkolu a charakteristika problému	5
2. Přehled o stavu problému	5
3. Stanovení ochratoxinu A v potravinách	7
4. Odhad dietární expozice ochratoxinu A	9
5. Stanovení ochratoxinu A v lidském krevním séru a ledvinách	10
6. Závěry	12
7. Doporučení VVP	13
8. Základní literatura	14

**Seznam použitých zkratk:**

ATP	Adenozintrifosfát
BEN	Balkan endemic nephropathy (Balkánská endemická neuropatie)
ČR	Česká republika
DNA	Kyselina deoxyribonukleová
EFSA	European Food Safety Agency (Evropský úřad pro bezpečnost potravin)
EK	Evropská komise
EU	Evropská unie
FAO	Food and Agriculture Organization (Organizace pro potraviny a zemědělství při WHO)
FDA	Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)
GAP	Good Agriculture Practice (správná zemědělská praxe)
GEMS-Food Euro	Global Environment Monitoring System-Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (Komplexní systém monitorování životního prostředí - program monitoringu a hodnocení kontaminantů v potravinách)
GMP	Good Manufacturing Practice (správná výrobní praxe)
GP IGA MZ ČR	Grantový projekt interní grantové agentury při Ministerstvu zdravotnictví ČR
GRAS	Generally recognized as safe (všeobecně považované za bezpečné)
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point (systém kritických kontrolních bodů)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (vysokoúčinná kapalinová chromatografie)
HPTLC	High Performance Thin Layer Chromatography (vysokoúčinná tenkovrstvá chromatografie)

CHRI	Chronic renal insufficiency (chronická renální insuficience (nedostatečnost))
IARC	International Agency for Research of Cancer (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny)
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Společný výbor expertů FAO/WHO pro potravinářská krmiva)
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect- level (nejnižší úroveň dávky, při které je ještě pozorována nepříznivá odpověď na statisticky významné úrovni ve srovnání s kontrolní skupinou)
LoQ	Limit of quantification (mez stanovitelnosti metody)
NTP	National Toxicology Program USA (Národní toxikologický program USA)
OTA	Ochratoxin A
OTB	Ochratoxin B
PTDI	Provisional tolerable daily intake (provizorní tolerovatelný denní přívod)
PTWI	Provisional tolerable weekly intake (provizorní tolerovatelný týdenní přívod)
RASFF	Rapid Alert System for Food and Feed (Systém rychlého varování pro potraviny a krmiva)
RDT	Regular dialysis treatment (pravidelná dialyzační léčba)
SCF EC	Scientific Committee for Food of European Commission (Vědecký výbor pro potraviny Evropské komise)
SVS	Státní veterinární správa
SZPI	Státní zemědělská a potravinářská inspekce
SZÚ-CHPŘ	Státní zdravotní ústav – Centrum hygieny potravinových řetězců
TWI	Tolerable weekly intake (tolerovatelný týdenní přívod)
t. hm.	tělesná hmotnost
USA	United States of America (Spojené Státy Americké)
VVP	Vědecký výbor pro potraviny
WHO	World Health Organisation (Světová zdravotní organizace)
ZÚ HK	Zdravotní ústav se sídlem v Hradci Králové

## 1. VYMEZENÍ ÚKOLU A CHARAKTERISTIKA PROBLÉMU

1.

Dne 4. května 2006 rozhodlo plenární zasedání Vědeckého výboru pro potraviny (VVP) o účelnosti zpracování informace VVP k problematice mykotoxinu ochratoxinu A v potravinách.

2.

Rozhodnutí VVP o zpracování informace předcházela diskuse o možných rizicích spojených s výskytem ochratoxinu A v potravinách v ČR.

VVP v uvedeném materiálu:

**A. Shrnuje základní informace o ochratoxinu A a jeho výskytu v potravinách a v biologickém materiálu z člověka v ČR**

**B. Zabývá se možným zdravotním rizikem ochratoxinu A u populace v ČR**

## 2. PŘEHLED O STAVU PROBLÉMU

3.

Ochratoxin A (dále **OTA**) patří mezi významné mykotoxiny. Byl objeven a chemicky charakterizován při testování toxinogenity kmenů vláknitých mikroskopických hub *Aspergillus ochraceus* v Jihoafrické republice v roce 1965. Patří do skupiny ochratoxinů, kam ještě řadíme další ochratoxiny (B, C, D a  $\alpha$ ). V této skupině je OTA dominantní. Z hlediska způsobu biosyntézy patří OTA mezi pentaketidy. Lze ho obecně charakterizovat jako derivát 7 izokumarinu vázaný na aminoskupinu L- $\beta$ -fenylalaninu [1, 2].

4.

### Producenti OTA

Při produkci OTA se dosud uplatňují především dva rody, *Aspergillus* (*A. ochraceus*, *A. melleus*) a *Penicillium* (*P. verrucosum*, *P. nordicum*). V tropických a subtropických oblastech je OTA v potravinách produkován zejména vláknitými mikroskopickými houbami rodu *Aspergillus*. Teplotní rozsah pro produkci OTA např. u *Aspergillus ochraceus* byl zjištěn v rozmezí 15-37 °C, optimální teplota se pohybuje okolo 28 °C. V chladnějších oblastech je OTA produkován vláknitými mikroskopickými houbami rodu *Penicillium*. Kmeny *Penicillium verrucosum* jsou schopny produkovat OTA již v rozmezí od 4 - 30 °C [3-5]. Mnoho z těchto vláknitých mikroskopických hub produkuje i další ochratoxiny, např. OTB [2].

5.

Další významný producent OTA *Aspergillus niger* byl poprvé identifikován v roce 1994 [6]. Toto zjištění bylo překvapující, protože do té doby byly mikroskopické houby *Aspergillus niger* považovány z hlediska produkce významných mykotoxinů za bezpečné. FDA v USA zařadila *Aspergillus niger* mezi mikroorganismy se statutem GRAS. Kmeny *Aspergillus niger* jsou běžně využívány v biotechnologiích při produkci různých hydrolytických enzymů a organických kyselin, např. kyseliny citrónové. Z hlediska taxonomie je *Aspergillus niger* řazen do *Aspergillus* sekce *Nigri*. Následně bylo prokázáno, že řada dalších zástupců *Aspergillus* sekce *Nigri* produkuje OTA [7, 8].

6.

**Toxické účinky OTA**

Akutní i chronická toxicita OTA je odvozena od jeho schopnosti inhibovat syntézu proteinů na základě kompetice s fenylalaninem v reakcích katalyzovaných fenylalanin-t RNA syntetázou. Toxický účinek OTA může být vázán i na buněčné oxidativní působení (poškození DNA, popřípadě genotoxicita), inhibici mitochondriální respirace (poškození mitochondriálních funkcí) a tvorby ATP [9]. Při studiu mechanismů účinku OTA bylo dále prokázáno zvýšení peroxidace lipidů, poškození metabolismu cukrů a vápníku. Mezi hlavní toxické účinky OTA patří nefrotoxicita, imunotoxicita, genotoxicita, karcinogenita, teratogenita a neurotoxicita [10-13]. Toxikokinetický profil se mění v závislosti na živočišném druhu. OTA vstupuje do enterohepatálního cyklu, který je zčásti odpovědný za dlouhý biologický poločas toxinu v organismu. Poločas vylučování OTA u člověka činí pravděpodobně 35 dní. OTA se chová jako kumulativní jed s rychlou absorpcí a pomalým vylučováním. Krevní cestou je OTA distribuován v organismu. Hlavními místy retence jsou ledviny, játra, varlata, střevo, rezervu pak tvoří svaly a tuková tkáň [2, 11].

7.

K významným toxickým účinkům OTA patří nefrotoxicita, kdy cílovým orgánem jsou ledviny a vylučovací systém. OTA narušuje *in vitro* a *in vivo* intracelulární metabolické pochody. [2,11,14]. Rozsah renálního poškození je závislý na dávce, délce expozice a akumulaci OTA ve tkáni ledvin [14]. Uvádí se, že nálezy koncentrací OTA v krevním séru člověka vyšší než 10 ug.kg<sup>-1</sup> mohou vyvolat nefropatii [11]. Bylo prokázáno, že OTA by mohl hrát velkou roli v etiologii nefropatie prasat. Podobnost mezi patofyziologickým obrazem nefropatie u prasat a projevy BEN u člověka vedla k úvaze o společné příčině těchto onemocnění [9, 11-13, 15], nicméně epidemiologická data u lidí z oblasti výskytu BEN (část Bulharska, bývalé Jugoslávie a Rumunska) nejsou kompletní a ucelená [14]. OTA je dále spojován s nádory ledvin a nádorovým onemocněním varlat [12,13]. IARC FAO/WHO klasifikuje OTA jako možný karcinogen pro člověka (kategorie 2B) [16]. V USA v dřívějších studiích prováděných v rámci programu NTP bylo také prokázáno, že vysoké dávky OTA u hlodavců způsobují renální tumory [14], ale mechanismus karcinogenity OTA není zatím dostatečně objasněn [14,17].

8.

**Charakterizace nebezpečnosti OTA**

V roce 1998 SCF EC stanovil PTDI pro OTA 5 ng. kg<sup>-1</sup> t. hm. den<sup>-1</sup>. JECFA FAO/WHO v roce 1991 stanovila PTWI 112 ng. kg<sup>-1</sup>t. hm. týden<sup>-1</sup> a v roce 1995 přehodnotila PTWI na 100 ng. kg<sup>-1</sup>t. hm.týden<sup>-1</sup>, což potvrdila i v roce 2001 [2, 14]. EFSA dne 4.dubna 2006 stanovil TWI 120 ng. kg<sup>-1</sup> t. hm. týden<sup>-1</sup> [14]. Experti EFSA připouštějí nedostatečný průkaz OTA-DNA adduktů a TWI proto stanovili na základě nejnížší hodnoty toxické dávky pro nefrotoxicitu (LOAEL = 8 ug.kg<sup>-1</sup>t. hm.den<sup>-1</sup> s faktorem nejistoty 450 na základě dat extrapolovaných ze zvířat na člověka, jakož i mezidruhovou specifitu) [17].

Naproti tomu ve Francii bylo opakovaně prokázáno, že OTA po metabolizaci vytváří DNA addukty [15,18], proto uvedený bezpečnostní faktor navržený EFSA je francouzskými odborníky pokládán za nepřiměřený.

9.

Expozici člověka OTA lze hodnotit buď přímo, na základě jeho nálezů v lidské krvi, moči a tkáních nebo nepřímo, stanovením OTA v potravinových surovinách a potravinách a ze znalosti spotřeby potravin pro populaci nebo jednotlivce (vyjádřeno např. v g. kg<sup>-1</sup> t. hm. den<sup>-1</sup>) [2, 19-28].

10.

**Výskyt OTA v potravinách**

OTA se vyskytuje v řadě potravin jak rostlinného, tak i živočišného původu. Za hlavní zdroje OTA v potravinovém řetězci jsou pokládány obiloviny, produkty z obilovin, vepřové maso, krev a vnitřnosti (játra, ledviny, výrobky z krve). Dále se OTA nachází v kávě, kakau a výrobcích z něho, pivu, luštěninách, koření, zeleném čaji, sušeném ovoci, např. fíkách či rozinkách, koření, lékořici a grapefruitové šťávě, hroznové šťávě a ve vínech [2, 11]. Kontaminace masa, mléka a vajec OTA je považována za zanedbatelnou, i když po přívodu krmiva s obsahem OTA se mohou rezidua OTA vyskytovat v krevním séru a vnitřnostech. Nedávné studie hodnocení dietární expozice u dospělých konzumentů v Evropě prokázaly kolísání týdenní dietární expozice OTA mezi 15 až 60 ng. kg<sup>-1</sup> t. hm. den<sup>-1</sup> v závislosti na množství konzumovaných potravin s obsahem OTA. Pro skupinu dětí a kojenců však data dosud chybějí [14]. Snížení obsahu OTA v potravinách je dosud pokládáno za problematické [14]. Z dalších ochratoxinů se nachází v potravinách OTB. Ve srovnání s OTA se jedná o mnohem nižší koncentrace a podle nedávno provedených *in vitro* studií, také o menší toxicitu [14].

11.

**Hygienické limity OTA**

Nařízením Komise (ES) č. 1881/2006 je OTA limitován v:

- nezpracovaných obilovinách ..... **5 ug. kg<sup>-1</sup>**
  - všech produktech pocházejících z nezpracovaných obilovin, včetně zpracovaných výrobků z obilovin a obilovin určených k přímé lidské spotřebě ..... **3 ug. kg<sup>-1</sup>**
  - sušených hroznech révy vinné (korintky, rozinky a sultánky)..... **10 ug. kg<sup>-1</sup>**
  - pražených kávových zrnech a mleté pražené kávy kromě rozpustné kávy ..... **5 ug. kg<sup>-1</sup>**
  - rozpustné kávy (instantní kávy) ..... **10 ug. kg<sup>-1</sup>**
  - víně (včetně šumivého vína, s výjimkou likérového vína a vína s obsahem alkoholu nejméně 15 % objemových) a ovocném víně ..... **2 ug. kg<sup>-1</sup>**
  - aromatizovaném víně, aromatizovaných vinných nápojích a koktejlech ..... **2 ug. kg<sup>-1</sup>**
  - hroznové šťávě, rekonstituované koncentrované hroznové šťávě, hroznovém nektaru, rekonstituovaném hroznovém moštu a rekonstituovaném koncentrovaném hroznovém moštu určeném pro lidskou spotřebu ..... **2 ug. kg<sup>-1</sup>**
  - obilných příkrmech a ostatních příkrmech určených pro kojenče a malé děti ..... **0,5 ug. kg<sup>-1</sup>**
  - dietních potravinách pro zvláštní léčebné účely určené speciálně pro kojenče..... **0,5 ug. kg<sup>-1</sup>**
- [29].

### 3. STANOVENÍ OCHRATOXINU A V POTRAVINÁCH

12.

Sumární výsledky stanovení OTA v potravinách v ČR provedené v rámci úřední kontroly (SZPI, SVS) a expertizní činnosti (ZÚ HK) jsou uvedeny v tab. č. 1.

**Tab. 1** Výskyt OTA v potravinách v ČR

Komodita	SZPI 2004 - 2005			ZÚ HK 2000 - 2005			SVS 2004 - 2005		
	n/ n+	x (ug.kg <sup>-1</sup> )	LoQ (ug.kg <sup>-1</sup> )	n/ n+	x (ug.kg <sup>-1</sup> )	LoQ (ug.kg <sup>-1</sup> )	n/ n+	x (ug.kg <sup>-1</sup> )	LoQ (ug.kg <sup>-1</sup> )
Obilniny a výrobky	43/3	0,5	0,5	138/14	0,45	0,35	-	-	-
Pivo	15/11	0,02	0,01	-	-	-	-	-	-
Víno	-	-	-	12/2	0,03	0,02	-	-	-
Hroznová šťáva a mošt	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kakao	25/21	0,95	0,5	-	-	-	-	-	-
Vepřové maso a ledviny	-	-	-	-	-	-	278/ 45	0,11	0,1 (0,5)*
Pražená káva	34/4	0,64	1,0	11/0	-	0,35	-	-	-
Instantní káva	2/1	0,8	1,0	-	-	-	-	-	-
Rozinky	44/26	8,53	0,5	-	-	-	-	-	-
Dětská výživa	16/0	-	0,5	115/0	-	0,1	-	-	-

*Vysvětlivky:*

n = celkový počet vzorků

n+ = celkový počet pozitivních vzorků

x = aritmetický průměr

\* vzorky byly vyšetřeny metodami se dvěma různými LoQ

13.

V roce 1999-2002 byla v ČR, v rámci Systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí, projektu Monitoringu dietární expozice chemickým látkám, provedena studie MYCOMON (stanovení a identifikace toxinogenních vláknitých mikroskopických hub v rozinkách včetně stanovení OTA). Analýzy 48 vzorků rozinek zakoupených na 12 místech v ČR a dostupných na našem trhu prokázaly, že celkem 18 vzorků bylo pozitivních na OTA. Celkově koncentrace OTA kolísaly v rozsahu od 1,9 do 63,6 ug.kg<sup>-1</sup>. Bylo zjištěno, že rozinky s vysokými koncentracemi OTA byly kontaminovány vláknitými mikroskopickými houbami *Aspergillus* sekce *Nigri* a byly původem z Turecka [30].

14.

V roce 2005 byla na SZÚ-CHPŘ v Brně provedena studie stanovení a identifikace toxinogenních vláknitých mikroskopických hub v hroznech révy vinné a stanovení OTA ve 22 druzích vín z 5 vinic Znojemska. Analýzy vína na OTA neprokázaly žádné pozitivní vzorky, což bylo i v souladu se zjištěním, že ve vzorcích nebyly izolovány žádné toxinogenní vláknité mikroskopické houby *Aspergillus carbonarius*, další zástupci *A.* sekce *Nigri*, *A. ochraceus*, *Penicillium verrucosum* a *P. nordicum* [31].



15.

**OTA a systém rychlého varování pro potraviny a krmiva (RASFF).**

Systém RASFF slouží od roku 2002 pro ohlašování rizikových potravin a krmiv za účelem zamezení jejich uvádění do oběhu nebo za účelem jejich stažení ze společného evropského trhu [32].

Základním kritériem pro oznámení zasílané prostřednictvím systému RASFF je poznatek, že daný výrobek (potravina) představuje přímé nebo nepřímé riziko pro zdraví a bezpečnost spotřebitele. V případě výskytu OTA v potravinách se jedná především o překročení limitů stanovených v současné době platném Nařízení Komise (ES) č. 1881/2006 [29].

16.

V rámci systému RASFF existují tři kategorie oznámení:

- a) Varování (Alert notification):
- b) Informace (Information notification):
- c) Novinka (News):

V případě „Varování“ se jedná o záchyt OTA v potravinách, které se vyskytují na trhu (v obchodní síti) a tudíž je zapotřebí okamžitě zajistit návazné kroky v souladu s příslušnými právními předpisy a závaznými normami. Příklad originálních oznámení - varování (Alert notification) členských států EU, týkající se OTA hlášených v systému RASFF v 1.- 42. týdnu roku 2006 je uveden v tabulce č. 2.

**Tabulka č. 2** Originální oznámení (Alert notification) členských států EU hlášená v systému v RASFF v 1.- 42. týdnu roku 2006

Datum	Oznámeno z:	Důvod oznámení	Země původu
14. 2. 2006	SRN	Ochratoxin A v pohance	Litva
27. 2. 2006	Itálie	Ochratoxin A v tvrdé pšenici	Kanada
22. 3. 2006	Holandsko	Ochratoxin A v mleté červené paprice	Španělsko
23. 3. 2006	Velká Británie	Ochratoxin A v mletém hřebíčku	Komorské ostrovy cestou Holandska
12.4. 2006	Slovensko	Ochratoxin A v instantní kávě	Slovensko, ČR
12.4.2006	ČR	Ochratoxin A v rozinkách	Uzbekistán
11.5. 2006	Maďarsko	Ochratoxin A v paprice	Španělsko cestou Maďarska
24.5. 2006	ČR	Ochratoxin A v instantní kávě	Brazílie
24.5. 2006	ČR	Ochratoxin A v instantní kávě	Brazílie
15.6. 2006	Dánsko	Ochratoxin A v celozrnné žitné mouce	Dánsko
21.6.2006	Dánsko	Ochratoxin A v žitné mouce	Dánsko
22.6. 2006	Dánsko	Ochratoxin A v žitě a žitné mouce	Dánsko
23.6.2006	ČR	Ochratoxin A v rozinkách	Afganistan
29.6. 2006	Dánsko	Ochratoxin A v celých zrnech v žitných výrobcích	Dánsko
17.10.2006	Belgie	Ochratoxin A v pšeničném lepku	Belgie

17.

V případě "Informace" se jedná o záchyt OTA v potravinách, které byly zadrženy na hranicích, případně v celním skladu před proclením nebo byly zachyceny náhodně a bylo nutno zabránit jejich vyvezení do jiného členského státu EU. ČR přispěla do systému RASFF např. v průběhu 1.- 42. týdnu roku 2006 jedenácti oznámeními. Všech 11 oznámení se týkalo nálezů OTA v rozinkách (9 x byla země původu Uzbekistán, 2 x Afganistán). Ve stejném období roku 2006 bylo zasláno z ostatních členských států EU 17 informací o záchytu OTA v potravinách (ve fíkách, rozinkách, sultánkách, /tvrdé/ pšenici, zelené kávě, případně v zrnech zelené kávy, žitné mouce a žitných zrnech).

18.

Jako „Novinka“ jsou oznamovány všechny druhy informací vztahující se k bezpečnosti potravin, které nebyly klasifikovány EK jako "varování" nebo "informace", ale které jsou považovány za důležité pro dozorové orgány členských států. Může se jednat i o informace organizačního rázu.

#### **4. ODHAD DIETÁRNÍ EXPOZICE OCHRATOXINU A**

19.

Na základě pilotních studií v 90. letech, v rámci projektu Monitoringu dietární expozice chemickým látkám (MZSO), byl proveden odhad dietární expozice OTA z obilovin a kávy u dospělé populace U obilovin a výrobků z nich bylo vypočteno čerpání ve výši 58 % PTDI (EU SCF 1998) (výchozím údajem byl odhad dietární expozice pro "průměrnou osobu" ve výši 2,9 ng.kg<sup>-1</sup>t.hm.den<sup>-1</sup>). U pražené kávy bylo čerpání 3 % PTDI (dietární expozice pro "průměrnou osobu" ve výši 0,14 ng.kg<sup>-1</sup>t.hm.den<sup>-1</sup>) [33].

20.

Na SZÚ-CHPŘ v Brně byla dále provedena modelová studie odhadu dietární expozice po přívodu rozinek u dospělé populace (65 kg t.hm.) a dětské populace (25 kg t.hm.) v ČR. Výsledky modelové dietární expoziční dávky OTA byly porovnány s PTDI = 5 ng.kg<sup>-1</sup> t.hm den<sup>-1</sup> (EU SCF 1998). V případě konzumace 30 g rozinek a průměrné koncentraci OTA 4,6 ug/kg rozinek by děti čerpaly cca 111 % PTDI a dospělí cca 42 % PTDI [30].

#### **5. STANOVENÍ OCHRATOXINU A V LIDSKÉM KREVNÍM SÉRU A LEDVINÁCH**

21.

Dietární expozice OTA byla potvrzena analýzou OTA v krvi, moči a mléce u náhodně vybraných lidských dobrovolníků. Např. OTA byl detekován ve vzorcích lidské krve v mnoha evropských zemích, v rozsahu koncentrací od 0,1 do 14,4 ug.l<sup>-1</sup> krevního séra nebo plazmy [2, 19-20]. Podobně byly realizovány studie stanovení OTA v lidské krvi a ledvinách i v ČR [21-26].

22.

Na SZÚ-CHPŘ v Brně byly zrealizovány dvě pilotní studie týkající se OTA a jeho distribuce ve vzorcích krevních sér. Vzorky krevních sér byly získány od "zdravých" osob ve spolupráci s transfúzními stanicemi. První studie byla zaměřena na studium lidské expozice OTA v okrese Uherské Hradiště a odhad jeho možných zdrojů. V březnu a dubnu 1990 bylo odebráno 644 vzorků krevního séra, získaných od dospělých osob starších 18 let. Vzorky krevních sér byly vyšetřeny metodou HPTLC. 75 % všech nálezů obsahovalo OTA méně než 0,5 ug.l<sup>-1</sup> krevního séra. Ve 12,4 % vzorků krevních sér byly zjištěny koncentrace OTA vyšší než 1 ug.l<sup>-1</sup> krevního

séra s maximální koncentrací 12 ug.l<sup>-1</sup> a geometrickým průměrem 0,37 ug.l<sup>-1</sup> séra [26]. V druhé studii bylo odebráno (od října 1991 do října 1992) 594 vzorků krevních sér od dárců krve z oblasti Brna ve věku 18 – 58 let. Vzorky krevních sér byly vyšetřeny metodou HPTLC. Ve vzorcích sér byla zjištěna průměrná koncentrace 0,63 ug.l<sup>-1</sup> séra (geometrický průměr byl 0,30 ug.l<sup>-1</sup>). Byl odhadnut kontinuální průměrný denní přívod OTA u člověka (o hmotnosti 70 kg s přívodem cca 1,5 kg potravin) okolo 0,74 ng.kg<sup>-1</sup>/den [21].

23.

OTA v krevním séru je v ČR systematicky sledován v rámci Systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí, projektu „Biologického monitoringu“ od roku 1994 [37]. V letech 1994-2002 bylo odebráno 2 206 vzorků krevních sér od dárců krve okresů Benešov, Plzeň, Ústí nad Labem a Žďár nad Sázavou. Stanovení OTA v krevním séru bylo provedeno metodou HPLC s fluorescenční detekcí. Nálezy OTA > 0,9 ug.l<sup>-1</sup> byly potvrzeny rozkladem karboxypeptidázou nebo methylderivací. 2 077 vzorků (94 %) bylo pozitivních na OTA (≥ 0,1ug.l<sup>-1</sup>). Aritmetický průměr činil 0,28 ug.l<sup>-1</sup>, medián 0,2 ug.l<sup>-1</sup> a 90 % percentil 0,5 ug.l<sup>-1</sup>. Koncentrace OTA se pohybovaly v rozsahu 0,1-13,7 ug.l<sup>-1</sup> séra [21-23, 34, 38, 39].

V roce 2005, kdy došlo ke změnám v organizaci „Biologického monitoringu“, bylo odebráno 202 vzorků krevních sér dárců krve z Ostravy, Zlínska, Liberce a Prahy. Z tohoto počtu vzorků bylo 169 pozitivních (83,7 %) (≥ 0,1ug.l<sup>-1</sup>). Aritmetický průměr činil 0,21 ug.l<sup>-1</sup>, medián 0,2 ug.l<sup>-1</sup> a 90 % percentil 0,3 ug.l<sup>-1</sup>. Koncentrace OTA se pohybovaly v rozsahu 0,1-2,3 ug.l<sup>-1</sup> séra [34]. Získané výsledky OTA v krevním séru odpovídají koncentracím zjištěným v obdobných studiích v Evropě [9, 17, 19, 25].

24.

Přehled získaných souhrnných výsledků výskytu OTA ve vzorcích krevních sér je uveden v tabulce č. 3.

**Tab. 3** Výskyt OTA v krevních sérech dárců krve v ČR

Oblast	Rok	n / n+ (%)	LoQ (ug. l <sup>-1</sup> )	Průměrná koncentrace (ug. l <sup>-1</sup> )	Citace
Uherské Hradiště	1990	644/142 (22)	0,5	0,37 <sup>a</sup>	26
Brno	1991-1992	594/240 (40,4)	0,5	0,63	21
Benešov Plzeň Ústí nad Labem Žďár nad Sázavou	1994 -2002	2 206/2 077 (94,2)	0,1	0,28 <sup>b</sup>	34
Ostrava Uherské Hradiště Kroměříž Liberec Praha	2005	202/169 (83,7)	0,1	0,21 <sup>b</sup>	35

*Vysvětlivky:*

n= celkový počet vzorků ; n+ = počet pozitivních vzorků, (%) = procento pozitivních vzorků

<sup>a</sup> geometrický průměr

<sup>b</sup> koncentrace OTA < 0.1 ug l<sup>-1</sup> kalkulovány jako polovina LoQ 0.05 ug l<sup>-1</sup>

25.

V posledních letech se u dárců krve snižují počty nálezů OTA v krevních sérech v rozsahu koncentrací OTA 0,1-0,2 ug.l<sup>-1</sup>. Naopak se zvyšují nálezy OTA v rozsahu koncentrací 0,2-1 ug.l<sup>-1</sup> séra, např. v r. 2005 to představovalo cca 65 % všech pozitivních nálezů, což by mohlo svědčit o mírném vzestupu expozice OTA u populace v ČR [35].

26.

Na základě řešení GP IGA MZ ČR NK/4576-2 (1998-1999) s názvem: „Studium kumulace ochratoxinu A u nemocných s CHRI“, bylo prokázáno, že u stabilizované CHRI (delší než 2 roky a nevyžadující hospitalizaci z jakýchkoliv příčin) na podkladě chronického poškození ledvin a u nemocných v pravidelné dialyzační léčbě byly zjištěny statisticky signifikantně zvýšené sérové koncentrace OTA (na hladině významnosti  $p < 0,001$ ) v porovnání se skupinou dárců krve. U těchto pacientů standardně prováděná dialýza nevedla k signifikantnímu snížení sérových koncentrací OTA (v důsledku jeho pevné vazby na bílkoviny krevní plazmy, vedoucí k nedostatečnému přestupu přes dialyzační membránu). Příčinu tendence k akumulaci OTA lze zvažovat buď v poruchách biotransformace OTA při CHRI, případně v neadekvátním, nadměrném přívodu OTA potravinami, nebo v kombinaci obou těchto příčin. Prokázanou tendenci akumulace OTA lze však považovat za faktor, který u těchto nemocných může akcelarovat progresi stávající nefropatie, případně může mít další biologicky nežádoucí účinky. Pro pacienty v těchto stádiích CHRI představuje OTA zvýšené zdravotní riziko [11].

27.

OTA byl sledován také v lidských ledvinách v rámci Systému monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí, projektu Biologického monitoringu v roce 2001 [23, 35]. Výsledky vyšetření ledvin osob zemřelých ne z důvodů chronické renální insuficience jsou uvedeny v tabulce č. 4.

**Tab. 4** Koncentrace OTA v lidských ledvinách

Rok	OTA Incidence v lidských ledvinách		Rozsah (ug.kg <sup>-1</sup> )		Průměr <sup>b</sup>	Medián <sup>b</sup>
	pozitivní <sup>a</sup> (%)	celkem (%)	minimum	maximum	(ug.kg <sup>-1</sup> )	(ug.kg <sup>-1</sup> )
2001	12 (40)	30 (100)	0,1	0,2	0,07	0,05

*Vysvětlivky:*

<sup>a</sup> Všechny nálezy  $\geq 0,1$  ug. kg<sup>-1</sup> zahrnuty jako pozitivní

<sup>b</sup> OTA  $< 0,1$  ug.kg<sup>-1</sup> dohodou kalkulovány jako 1/2 LoQ = 0,05 ug.kg<sup>-1</sup>

## 6. ZÁVĚRY

28.

Nedávno provedené studie dietární expozice u dospělé populace v Evropě prokázaly kolísání týdenní dietární expozice OTA v závislosti na přívodu OTA. Dietární expozice OTA může být vyšší zejména u kojenců a dětí v závislosti na lokalitě a zde produkovaných potravinových specialit kontaminovaných vyššími koncentracemi OTA nebo po konzumaci kontaminovaných potravin s vysokým obsahem OTA (např. konzumace rozinek původem z Uzbekistánu, Afganistánu, Turecka). Navíc OTA není kompletně destruován v procesu vaření a technologické úpravy potravin [14,17].

29.

Expozice OTA u náhodně vybraných dobrovolníků byly potvrzeny analýzami vzorků jejich biologického materiálu, např. krve, moče a mléka.

30.

Podobnost mezi patofyziologickým obrazem nefropatie u prasat a projevy Balkánské endemické nefropatie u člověka vedla k úvaze o možném podílu OTA na vzniku uvedených onemocnění. Nicméně epidemiologická data u lidí z oblasti BEN jsou stále považována za nekompletní.

31.

OTA je nefrotoxický pro všechny testované druhy živočichů. S podáním vysokých dávek OTA souvisí imunotoxicita, neurotoxická a teratogenita. Renální poškození jsou charakterizována karyomegáliemi a nekrozou tubulárních buněk. Pozorované účinky závisejí na velikosti dávky a čase. Renální toxicita OTA (podobně i poškození DNA a genotoxické účinky OTA) by mohla být spojena s buněčným oxidativním poškozením. OTA se akumuluje zejména v ledvinách, které jsou necitlivějším cílovým orgánem. Po chronické expozici nefrotoxickým dávkám OTA byly u hlodavců prokázány nádory ledvin a jater.

32.

Panel EFSA na základě dostupných závěrů provedených studií navrhl a doporučil TWI pro OTA ve výši  $120 \text{ ng.kg}^{-1} \cdot \text{t.hm. týden}^{-1}$  [14], kdy při jeho výpočtu byla zohledněna nefrotoxická, což je však francouzskými odborníky pokládáno za nedostačující pro lidské zdraví [36].

33.

V souladu s uvedenými závěry můžeme pokládat zdravotní riziko akutních toxických účinků OTA pro populaci v ČR za minimální. Je však nutné upozornit, že vzhledem ke globalizaci potravinového trhu se situace může změnit. Častěji se zatím v našich podmínkách může spíše uplatnit chronická toxicita OTA, ke které dochází po přívodu nízkých a opakovaných dávek OTA v potravinách.

34.

V posledních letech se v ČR u dárců krve zvyšují nálezy OTA v sérech (viz odst. 26), což by mohlo svědčit o mírném vzestupu expozice OTA u běžné populace.

## 7. DOPORUČENÍ VVP

35.

Vědecký výbor pro potraviny vyzdvihl pro současné období následující doporučení:

### **Výrobcům, dovozcům, a distributorům potravin**

36.

- Věnovat zvýšenou pozornost výběru surovin a vstupní kontrole z hlediska obsahu mykotoxinů.

### **Státním organizacím**

37.

- V ČR je třeba neustále sledovat významné zdroje OTA v potravinovém řetězci, zejména obiloviny (např.: ječmen, pšenici, žito, oves, pohanku aj.), produkty z obilovin (včetně sladu), koření (např.: papriku, hřebíček aj.), kávu, kakao a výrobky z něho, dále rozinky, fíky, pivo, víno, hroznový mošt.

38.

- Kromě potravin, krmiv a surovin rostlinného původu by bylo vhodné také sledovat obsah OTA v potravinách živočišného původu, především ve vepřových ledvinách a krevních sérech prasat.

#### **V oblasti Monitoringu zdravotního stavu obyvatelstva organizovaného MZ ČR**

39.

- V ČR je potřebné provést odhad dietární expozice a charakterizaci zdravotního rizika pro kojence, děti a případně pro populaci konzumující místní krajové potravinové speciality.

40.

- Je nutné získat data o expozici OTA u kojících matek, tj. o koncentracích OTA ve vzorcích mateřského mléka.

#### **V oblasti výzkumu**

41.

- Výsledky studií genotoxicity jsou zatím pokládány za protichůdné, ale je třeba v nich pokračovat a jednoznačně konfirmovat sdělení [36], že po biotransformaci OTA vznikají OTA-DNA addukty.

42.

- Je také žádoucí nadále pokračovat ve sledování OTA v ostatních biologických vzorcích (sérum, moč, ledviny aj.) a zaměřit pozornost, kromě dárců krve, také na další skupiny populace s možným vyšším rizikem (kojenci, děti, nemocní s chronickou renální insuficiencí nebo případně s nádory ledvin a varlat atd.).

## **8. ZÁKLADNÍ LITERATURA**

1. BAUDRIMONT, I.: Variation de la nephrotoxicité de l'ochratoxine A sous l'effet de facteurs métaboliques et non métaboliques. Thèse pour le doctorat. Université de Bordeaux II, 1995
2. MALÍŘ, F., OSTRÝ, V. (Eds.): Vlákňité mikromycety (plísňe), mykotoxiny a zdraví člověka. NCONZO, Brno, 2003.
3. PITT, J.I., HOCKING, A.D.: Fungi and Food Spoilage. Chapman & Hall, Blackie Academic and Professional, London, UK, 1997.
4. SAMSON, R.A., PITT, J.I.: Integration of Modern Taxonomic Methods for *Penicillium* and *Aspergillus* Classification. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands, 2000.
5. SAMSON, R.A., REENEN-HOEKSTRA, E.S.: Introduction to Food-Borne Fungi. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn, The Netherlands, 1988.
6. ABARCA, M.L., BRAGULAT, M.R., CASTELLA, G., CABAÑES, F.J. Ochratoxin A production by strains of *Aspergillus niger* var. *niger*. *Appl Environ Microbiol*, 1994, 60, s. 2650-2652.
7. ABARCA, M.L., ACCENSI, F., BRAGULAT, M.R., CASTELLA, G., CABAÑES, F.J. *Aspergillus carbonarius* as the main source of ochratoxin A contamination in dried vine fruits from the Spanish market. *J Food Prot*, 2003, 66, s. 504-506.

8. SAGE, L., GARON, D., SEIGLE-MURANDI, F.. Fungal microflora and ochratoxin a risk in French vineyards. *J Agric Food Chem*, 2004, 52, s. 5764-5768.
9. MALÍŘ, F., ČERNÁ, M., SEVERA, J., JERGEOVÁ, Z.: Ochratoxin A-toxikologický význam, expozice člověka a zdravotní riziko. *Hygiena*, 1998, 43 , s.49-62
10. DIRHEIMER, G. Mechanistic approaches to ochratoxin toxicity. *Food Addit Contam*, 1996, 13, s. 45-48.
11. MALÍŘ, F.: Studium kumulace mykotoxinu ochratoxinu A u nemocných s chronickou renální insuficiencí. *Disertační práce.VLA JEP*, 2000, 26.května, s.1-68
12. SCHLATTER, C.H., STRUDER-ROHR, J., RÁSONYI, T.H. Carcinogenicity and kinetic aspects of ochratoxin A. *Food Addit Contam* , 1996, 13, s. 43-44.
13. PETZINGER, E, WEIDENBACH, A. Mycotoxins in the food chain: the role of ochratoxins. *Livestock Prod Sci* , 2002, 76, s. 245-251.
14. OPINION of the Scientific panel on Contaminants in the Food Chain on a Request from the Commission Related to Ochratoxin A in Food, *The EFSA Journal*, 2006, 365, s.1-56
15. CASTEGNARO, M., CANADAS, D., VRABCHEVA, T., PETKOVA-BOCHAROVA,T., CHERNOZEMSKY, I.N., PFOHL-LESZKOWICZ, A. Balkan endemic nephropathy: Role of ochratoxins A through biomarkers. *Mol.Nutr.Food Res.*, 2006, 50, s. 519-529.
16. IARC (International Agency for Research on Cancer/World Health Organization): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 56: Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC, Lyon, France,1993.
17. OPINION of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA) on a request from the Commission related to ochratoxin A (OTA) as undesirable substance in animal feed. (Request No EFSA-Q-2003-039), Brussel, 22 September 2004, 36 s.
18. FAUCET,V., PFOHL-LESZKOWICZ,A., DAI, J., CASTEGNARO, M., MANDERVILLE, R.A. Evidence for Covalent DNA Adduction by Ochratoxin A Following Chronic Exposure to Rat and Subacute Exposure to Pig. *Chem. Res. Toxicol.* 2004, 17, s. 1289-1296.
19. ZIMMERLI, B. DICK, R. Determination of ochratoxin A at the ppt level in human blood, serum, milk and some foodsuffs by HPLC with enhanced fluorescence detection and immunoaffinity column cleanup: methodology and Swiss data. *J Chromatogr. B*, 1995, 666, s. 85-99.
20. GILBERT, J., BRERETON, P., MACDONALD, S. Assessment of dietary exposure to ochratoxin A in the UK using a duplicate diet approach and analysis of urine and plasma samples. *Food Addit. Contam.*, 2001, s. 1088-1093.
21. RUPRICH, J., OSTRY, V. Health risk assessment of the mycotoxin ochratoxin A to humans: Czech Republic- Brno - 1991/92. *Cent Eur J Public Health* , 1993, 1, s. 86-93.
22. MALÍŘ, F., JERGEOVÁ, Z. , SEVERA, J., ČERNÁ, M., ŠMÍD, J., BETBEDER, A. M., BAUDRIMONT, I., CREPPY, E.E. The level of ochratoxin A in blood serum of adults in the Czech Republic. *Revue Méd. Vét.*, 1998,149, 6, s. 710.

23. MALIR, F., OSTRY, V., CERNA, M., KACEROVSKY, J., ROUBAL, T., SKARKOVA, J., BRNDIAR, M., FIXA, P. Monitoring the important mycotoxin biomarkers (ochratoxin A, aflatoxin M1) in the Czech population, *Cas. Lek. Cesk.*, 2004,143, 691-696. (in Czech)
24. OSTRY, V., MALIR, F., ROUBAL T., SKARKOVA, J., RUPRICH J., CERNA M., CREPPY E. E. Monitoring of mycotoxins biomarkers in the Czech Republic. *Mycotoxin res.*, 21, 1, 2005, s. 49-52.
25. KOLLER, G., ROLLE-KAMPCZYK, U., LEHMANN, I., POPP, P., HERBARTH, O. Determination of Ochratoxin A in small volumes of human blood serum. *J Chromatogr. B Analyt Technol. Biomed. Life Sci.*, 2004, 804, s. 313-317.
26. RUPRICH, J., OSTRY, V. Study of Human Exposure to Ochratoxin A and Assessment of possible sources. *Cent Eur J Public Health*, 1993, 1, s. 46-48.
27. ZIMMERLI, B., DICK, R. Ochratoxin A in table wine and grape –juice: occurrence and risk assessment. *Food Addit. Contam.*, 1996, 13, s.655-668.
28. BATTILANI, P., PIETRI, A., LOGRIECO, A. Risk assessment and management in practice: ochratoxin in grapes and wine. In MAGAN, N., OLSEN, M. (Eds.) *Mycotoxins in Food*. CRC Press, Cambridge, England, 2004, s. 244-261.
29. Nařízení Komise (ES) č. 1881/2006 ze dne 19. prosince 2006 , kterým se stanoví maximální limity některých kontaminujících látek v potravinách (Text s významem pro EHP) Úř. věst. L 364, 20.12.2006, s. 5-24.
30. OSTRY, V., RUPRICH, J., SKARKOVA, J. Raisins, Ochratoxin A and Human Health, *Mycotoxin Research*. 2002, 18, 178 - 182.
31. SKARKOVA, J., OSTRY, V., PROCHAZKOVA, I., RUPRICH, J. Development of HPTLC method for determination of OTA in must and wine. In *The XXIX<sup>th</sup> Symposium „Chromatographic Methods of Investigating the Organic Compounds“*, Katowice Szczyrk, June 8<sup>th</sup>-10<sup>th</sup>, 2005, s.153.
32. [http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/index_en.htm);  
[http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/archive\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/archive_en.htm)
33. OSTRY, V., RUPRICH, J., SKARKOVA, J., The Mycotoxin Research in Foodstuffs in the Czech Republic in the 90<sup>th</sup> Years. *Mycotoxin Research*. 2001, 17, 39- 44.
34. MALIR,F., OSTRY, V., GROSSE, Y., ROUBAL, T., SKARKOVA, J., RUPRICH, J. Monitoring the mycotoxins in Food and their biomarkers in the Czech Republic. *Mol.Nutr.Food Res.*, 2006, 50, s. 513-518
35. MALIR,F.,OSTRY, V., MELICHAR, B.,CERNA,M., BRNDIAR, M., ROUBAL, T. SKARKOVA,J., KACEROVSKY, J., RUPRICH, J., HRADEK, O. Evaluation of Biomarkers of Mycotoxin Exposure in Biological Fluids and Kidneys in the Czech Population, *Journal of Environmental Health Research*, připraveno do tisku.
36. LESZKOWICZ, A., písemné vyjádření v e-mailu pro F. Malíře, 2006, 22.6.
37. Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí, Souhrnná zpráva za rok 1994, říjen 1995, SZÚ Praha, 104 s.
38. Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí, Souhrnná zpráva za rok 1995, červenec 1996, SZÚ Praha, 126 s.
39. Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí, Souhrnná zpráva za rok 1996, červenec 1997, SZÚ Praha, 124 s.