

# **Biszfenol A kockázatának bizonytalanságai**

*Zentai Andrea*

Magyar Élelmiszer-biztonsági Hivatal

Érkezett: 2010.május 17.

A biszfenol A (BPA) kockázatára világszerte fokozott figyelem irányul, élelmiszerbiztonsági szempontból napjainkban az egyik legellentmondásosabb vegyület. Bár több tanulmány szerint a humán BPA expozíció jelenlegi szintje biztonságos, egyes állatkísérletes tanulmányok szerint már ilyen alacsony dózisban is toxikus hatásai lehetnek. Ezek közül több foglalkozott az egyedfejlődési és viselkedési hatásokkal.

A biszfenol A az iparban széles körben alkalmazott szintetikus vegyszer. A legnagyobb mennyiségeket polikarbonát műanyagok és epoxigyanták gyártására használják, melyekből többek között élelmiszerekkel érintkezésben használt eszközök, edények, védőbevonatok, ragasztóanyagok készülnek. Élelmiszerekbe a polikarbonát műanyagból készült étel- és italtárolókból (pl. cumisüveg, üdítőitalos és ásványvizes palack, ételhordó, műanyag tányérok, mikrohullámú készülékekben használt edények, vízvezeték csövek stb.) kerülhet. A BPA megtalálható az epoxigyantákban is, melyeket a fém konzervdobozok, tárolóedények (pl. ivóvíz- és bortartályok) belső felületének bevonására használnak.

Az Európai Unióban a BPA felhasználása az élelmiszerekkel érintkező anyagokban engedélyezett (2002/72/EK irányelv, módosítása: 2004/19/EK), amennyiben kioldódása nem éri el a 0,6 mg/kg határértéket [MÉBiH].

## **Hogyan kerül BPA az emberi szervezetbe?**

A BPA több forrásból is bekerülhet a szervezetbe. Az élelmiszerekkel közvetlen érintkezésben használt edényekből, eszközökből használat során (pl. az ételek készítése, tárolása során) kioldódhat, az ételek és italok elfogyasztásával az emberi szervezetbe juthat. Kisebb mennyiségben fogtömésre használt anyagokból, nyomtatásra használt tintákból, speciális papírokból is származhat. Biszfenol A „terhelés” érheti a dolgozókat, akik pl. a szóban forgó műanyag eszközök gyártásával foglalkoznak, vagy a fogyasztókat, de a terhelés a környezetből is származhat [MÉBiH].

## Hogyan csökkenthető a BPA-bevitel?

A BPA kioldódását a magas hőmérséklet, az erősen savanyú vagy lúgos pH, és a hosszú ideig tartó tárolás egyaránt elősegíti. Ezért a polikarbonátból készült edényekbe, cumisüvegekbe forró ételt, italt nem javasolt beletölteni. A cumisüveget célszerű csak addig használni, amíg a csecsemő eszik vagy iszik. Az Európai Élelmiszer-biztonsági Hivatal (EFSA) állásfoglalása szerint ugyanakkor, a jelenlegi BPA-bevitel mellett sem a felnőttek, sem a gyermekek egészsége nincs veszélyben [MÉBiH].

## Tudományos értékelések a vegyület kockázatáról

### Európai Bizottság

Az Európai Bizottság Scientific Committee on Food (SCF) bizottsága 2002-ben értékelt a műanyagokban és élelmiszerekkel érintkezésben használt anyagokban lévő BPA-t. A figyelembe vett, káros hatást még nem kiváltó orális dózis (NOAEL) 5 mg/ttkg/nap volt, amit egy átfogó, három generációs patkány kísérletre alapoztak. A tanulmányban a legkisebb alkalmazott dózis 1  $\mu$ g/ttkg/nap volt, hatások viszont (felnőtt és kölyök testsúly, valamint szervi súlycsökkenés) csak 50 mg/ttkg/nap dózis adagolásakor jelentkeztek. A NOAEL érték alapján, 500-as bizonytalansági faktort alkalmazva (10 a fajok közti, 10 az egyedek közti eltérések, 5 az egyéb, BPA adatbázisban fennmaradó bizonytalanságok miatt), ideiglenesen 0,01 mg/ttkg/nap lett a megállapított tolerálható napi bevitel [SCF, 2002].

Értékelték a vegyületet az uniós vegyi anyagok értékelése keretében is (793/93 rendelet), mely során összegezték az addig rendelkezésre álló tanulmányokat. Az átfogó kockázatbecslési jelentést (Risk Assessment Report, RAR) 2003-ban tették közzé [EU RAR, 2003, 2008].

### Európai Élelmiszer-biztonsági Hivatal

Az EFSA élelmiszer adalékanyagokkal, aromákkal, technológiai segédanyagokkal és élelmiszerekkel érintkező anyagokkal foglalkozó szakbizottsága (AFC Panel) 2006-ban – a 2002 óta megjelent új tudományos eredményeket (melyek többek között a toxicitást és toxikokinetikát – valamint az alacsony dózisok hatásait nézték) figyelembe véve értékelt az anyagot [EFSA, 2006]. A BPA-nak enyhe ösztrogén aktivitása is ismert. A tanulmány ezért a leginkább vitatott, szaporodási és a hormonrendszert érintő hatásokat értékelt.

A Panel megjegyezte, hogy az új adatok szerint a rágsálók és emberek között jelentős különbség van a BPA toxikokinetikájában. Emberekben és egyéb főemlősökben az orálisan bevitt BPA gyorsan BPA-glükuroniddá alakul a bélfalban és a májban. Ennek nincs endokrin aktivitása, és gyorsan kiválasztódik a vizeletben; felezési ideje 6 óránál kevesebb. Emiatt a BPA maximális koncentrációja orális bevitel után nagyon alacsony marad még a legrosszabb esetben is. Patkányoknál azonban, a glükuronidációt követően, a májból az epével a bélbe kerül a vegyület, ahol hasadás után BPA és glükuronsav keletkezik, majd a BPA a véráramba jut. Míg a patkányok esetén ez a folyamat a meghatározó, egereknél alacsony dózis beadását követően a BPA oxidációs termékei jelentek meg, ami magasabb ösztrogén hatású metabolitok keletkezésére utalhat. A Panel azt is megjegyezte, hogy az egerek és emberek között mind a vemhesség fiziológiája, mind a toxikodinamikai ösztrogén érzékenység tekintetében jelentős faji különbségek vannak. Az egér az ösztrogénre különösen érzékeny.

A rendelkezésre álló toxicitási tanulmányok némelyike a viselkedési és szaporodási tulajdonságok változására utalt 5 mg/ttkg/nap NOAEL alatti dózisokban is. Az alacsony dózisban megfigyelt hatások a következők voltak: a szervek súlybeli, szövetek felépítésbeli kismértékű változása, változások a receptorok megnyilvánulásának mértékében, hormonkoncentráció változása a vérben vagy szövetekben, apró időbeli változások a pubertás tüneteinek jelentkezésében, valamint viselkedésbeli változások. A Panelnek azonban mind a megfigyelések biológiai jelentőségében, mind a tanulmányok robusztusságában fenntartásai voltak.

A tanulmányok további hiányosságaként merült fel, hogy nem lehetett belőlük egyértelmű dózis-válasz összefüggésre következtetni. A kockázatbecslés céljára folytatott toxicitási vizsgálatoknál az alkalmazott dózisok között legfeljebb 10-szeres eltérés javasolt. A tanulmányok eredményei ellentétben álltak olyan korábbi, szerkezetre és a szaporodásra irányuló vizsgálatok eredményeivel, melyeket nemzetközileg elfogadott útmutatók alapján végeztek.

Egy – ösztrogén-érzékeny egereken, több BPA dózis mellett végzett – kétgenerációs szaporodási toxicitásvizsgálat alacsony dózisban nem mutatott a szaporítószervekben vagy a teljesítményben elváltozást, a NOAEL 5 mg/ttkg/nap volt a legérzékenyebbnek számító májtoxicitás alapján. Több egyéb tanulmány sem mutatott alacsony dózisban fejlődési vagy szaporodásbeli rendellenességet, ezért a szakirodalom továbbra is ellentmondásos maradt e tekintetben.

A Panel megállapítása szerint az alacsony dózis hatásait vizsgáló tanulmányokat, robusztusságuk és reprodukálhatóságuk hiánya miatt nem lehet alapul venni a kockázatértékeléshez. Tovább nehezíti az értékelést, hogy a BPA jobban hozzáférhető a patkányokban, valamint az egerek ösztrogén érzékenysége nagyobb, mint az emberé.

Az EFSA panelje fenntartotta ezért a korábbi, SCF értékelésben alkalmazott NOAEL (5 mg/ttkg/nap) értéket, melyet az újabb, egereken végzett szaporodásra irányuló kétgenerációs vizsgálat is megerősített. A rendelkezésre álló tanulmányok lefedik a relevánsnak tartott szaporodási és egyéb toxicitási végpontok többségét, és 50 mg/ttkg/nap alatt nem jeleztek szaporodási vagy fejlődési hatást. A legalacsonyabb NOAEL (5 mg/ttkg/nap) a legújabb, kétgenerációs egértesztben májtoxicitáson alapult. Egerekben korábban 120 mg/ttkg/nap legalacsonyabb dózisban tapasztaltak máj toxikus hatásokat, mely azt sugallta, hogy a vegyületnek legalább annyira jelentős hatása a májtoxicitás, mint a fejlődési és szaporodási hatások.

Mivel az új tanulmányok csökkentették a szaporodási és fejlődési toxicitás tekintetében fennálló korábbi bizonytalanságokat, a Panel a korábban alkalmazott 5-ös bizonytalansági szorzót már nem tartotta szükségesnek. A fajok közti eltérések miatt pedig egy konzervatív 100-as bizonytalansági faktort vett alapul. Az 5 mg/ttkg/nap NOAEL értékből így 0,05 mg/ttkg/nap tolerálható napi bevitt (TDI) állapított meg.

Az értékelés során megbecsülték a felnőttek, gyermekek és csecsemők étrendi BPA expozícióját. A csecsemők becsült expozíciója 0,2  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{nap}$  (3 hónapos szopó csecsemő esetén) és 13  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{nap}$  (6-12 hónapos csecsemő esetén) között változott. Fialal gyermekek és felnőttek esetén a becsült expozíció rendre 5,3 és 1,5  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{nap}$  volt. A becsült értékek egyik fogyasztói csoport esetén sem érték el a TDI 30%-át. Az expozíció értékelése során figyelembe vették a BPA konzervekbe, polikarbonát edényekbe és evőeszközökbe, valamint tárolókba történő kioldódását. Nem vették figyelembe azonban a mikrohullámú melegítés során fellépő vagy a vízvezetékben és tartályokban a polikarbonát és epoxifenol gyanták használatából származó lehetséges kiáramlást. Ezekben a kérdésekben további kutatásokra van szükség [EFSA, 2006].

2008-ban az EFSA újabb szakvéleményt adott ki a Bizottság felkérésére, miután a tengerentúlon több szervezet hangot adott aggályainak. 2008 áprilisában az amerikai Nemzeti Toxikológiai Program (NTP, National Toxicology Program), a Health Canada és az

Environment Canada is jelentettek meg beszámoló-tervezeteket a BPA hatásairól, ideértve a fejlődési (idegi és viselkedési) hatásokat, és a magzat, csecsemők, valamint kisgyermekes esetén, a jelen expozíció mellett bizonyos mértékig aggályosnak („some concern”) minősítették a vegyületet. Kanadában felmerült a biszfenol A elővigyázatosságból történő betiltása cumisüvegekben. Különböző élelmiszerekben a BPA szintek rendszeres felmérését tartották szükségesnek. Az EFSA-t ekkor felkérte az Európai Bizottság a BPA lehetséges korfüggő toxikokinetikájának értékelésére állatokban és emberekben [VKM, 2008].

Az EFSA 2008. júliusi véleménye szerint a humán magzat expozíciója elhanyagolható, mivel a vegyület az anya szervezetében konjugálódik (átalakul BPA-glükuroniddá). A csecsemő szervezete az 1 mg/ttkg alatti mennyiségeket hasonlóan képes konjugálni, a TDI pedig ennél 20-szor alacsonyabb (0,05 mg/ttkg/nap). A korábbi véleményben megállapított expozíció mellett így hormonálisan inaktív vegyületekké alakul a BPA a csecsemőkben. Patkányok esetén azonban, mind a magzat, mind az újszülött, mind a felnőtt egyed expozíciója magasabb, így nagyobb a fogékonyosságuk a BPA toxikus hatásaira. Az EFSA paneljének konklúziója ezért, hogy a patkánykísérletek alapján korábban megállapított TDI az emberek esetére konzervatív (nagy biztonsággal alkalmazható), és változtatása nem indokolt [EFSA, 2008].

## Norvég álláspont

2008-ban a Norvég Élelmiszer-biztonsági Tudományos Bizottság négy újabb, a fejlődési neurotoxicitást alacsony BPA dózisban vizsgáló tanulmányt elemzett, mivel a norvég, svéd és dán környezeti ügynökségek szerint bizonytalanságok merültek fel. A kérdés az volt, hogy az új információk alapján megalapozott-e a korábbi NOAEL csökkentése, valamint szükségesnek tartották megbecsülni a norvég lakosság expozícióját. Bár a kérdéses négy tanulmánynak voltak hiányosságai, a norvég intézet szerint némi aggodalomra okot adhatnak az eredmények. Mindazonáltal nem nyújtanak elegendő bizonyítékot egy, az 5 mg/ttkg/nap-nál alacsonyabb NOAEL érték megállapítására. A BPA alacsony dózisban jelentkező, lehetséges fejlődési hatásait illetően számos bizonytalanság állt fenn, melynek kiküszöböléséhez mindenképpen a jó laboratóriumi gyakorlatnak (GLP) megfelelő, és OECD 426 (nemzetközileg elfogadott) útmutatóra alapozott vizsgálat lebonyolítása ajánlott, ahol az alkalmazott koncentrációk az igen alacsonytól a már ismert anyai hatásokat kiváltó szintekig terjednének.

Az eddigi alacsony dózisok mellett tapasztalt hatásokat közlő vizsgálatok nem feleltek meg a fenti feltételeknek.

Az élelmiszerek, italok fogyasztásából, valamint a környezetből származó BPA bevitelének becslése szerint a norvég átlag lakosság expozíciója alacsony. Csecsemők és gyermekek kitettsége 3,5-13,2  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{nap}$  értékek között változott, felnőttek esetén ez az érték 1,5  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{nap}$  volt. A BPA élelmiszerekkel érintkező anyagokban és egyéb fogyasztói termékekben való jelenlegi felhasználása miatt a csecsemők és gyermekek testtömegre vonatkoztatott expozíciója magasabb, mint a lakosság többi tagjáé [VKM, 2008].

Norvégia a szkeptikus álláspontot képviselte az Európai Unió korábbi RAR (Risk Assessment Report) jelentésének 2008-as újraértékelése során is, amikor a javasolt NOAEL érték az új adatok fényében 50  $\text{mg}/\text{ttkg}/\text{nap}$  volt. A fent említett norvég, svéd és dán szervezetek ekkor elleneztek, hogy ez a NOAEL a fejlődési toxicitásra is vonatkozna, mivel a négy új tanulmány igen alacsony dózisban (0,1-0,25  $\text{mg}/\text{ttkg}/\text{nap}$ ) jelentett ilyen hatásokat [VKM, 2008].

### **Újabb európai vélemények**

2010 elején meglepő kijelentést tett az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA, Food and Drug Administration), amikor bizonyos mértékig aggályosnak minősítette a biszfenol A-t [EU Food Law, 2010.01.22]. Az aggályokra világszerte nagy figyelem irányul, melyet fokoz egy 2009-ben megjelent, nemzetközi útmutatóknak megfelelően végzett fejlődési neurotoxicitási tanulmány [Stump, 2009]. A Francia Élelmiszer-biztonsági Hivatal (AFSSA) felülvizsgálta a BPA-ról alkotott véleményét, a WHO a FAO-val közösen pedig 2010 novemberére ülést szervez Kanadában. Az EFSA ismételt felkérést kapott a Bizottságtól, hogy az új adatok fényében értékelje a biszfenol A kockázatát.

Az EFSA kockázatbecslése várhatóan 2010. május végén jelenik meg. E munka elősegítésére 2010. március 26-án szakértői ülést szerveztek, melyre minden tagországból 1-1 szakembert hívtak meg, és bemutatásra került a vélemény tervezete, valamint a dán és francia értékelések. A Panel véleményében figyelembe veszi a már említett patkányfejlődési neurotoxicitással foglalkozó tanulmányt, valamint egy, februárban kapott felkérés alapján az újabb, BPA-val kapcsolatos releváns tanulmányokat is. Emellett követi az FDA kutatási eredményeit. Az

eddiggi tanulmányok alapján egyelőre nem tartják megalapozottnak a 2006-ban megállapított TDI (0,05 mg/kg) megváltoztatását, és a jelenlegi expozíció az összes fogyasztói csoport esetén jóval ez alatt marad. Az Egyesült Államokban most folyó kutatások eredményének megfelelően fogják változtatni az álláspontjukat, ha szükséges. A vegyületet újabb kutatások szívbetegséggel is összefüggésbe hozták, amit szintén figyelembe fog venni az EFSA a BPA területén végzett munkájában [EU Food Law, 2010.01.22].

A francia AFSSA 2010 februárjában adta ki véleményét, melyben előzetes becslést végzett a csecsemők expozíciójára vonatkozóan. 174 ml/ttkg tejfogyasztásra, és amerikai, kanadai, valamint japán adatokra alapozva, az anyatejből 0,33-1,27  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{nap}$ , csecsemő tejből 0,20-2,1  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{nap}$ , cumisüvegből 0,017-0,12  $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{nap}$  a becsült expozíció, tehát jóval a TDI alatt marad. Az AFSSA szükségesnek tartotta a NOAEL alatti dózisban tapasztalt ún. figyelmeztető jelek jelentőségét meghatározni. Amíg ez a bizonytalanság fennáll, a TDI-hez alkalmazott bizonytalansági faktor növelésének, valamint az egyéb forrásból származó BPA expozíció megfontolását javasolta. A toxicitási vizsgálatokban egyes fontos paraméterek (pl. plazma koncentráció, táplálék vagy polikarbonát ketrec hatása) figyelembe vételét, több dózis vizsgálatát a megfelelő dózis-hatás összefüggés megállapításához, valamint az endokrin diszruptorok nagyon alacsony dózisban fellépő kockázatának becsléséhez módszer fejlesztését ajánlották. Ennek hiányában egyelőre az expozíciós küszöbök (margin of exposure, MOE) kiszámítására kell alapozni a kockázatbecslést (melyben figyelembe kell venni az egyes életszakaszokban jelentkező különleges érzékenységet), így mellőzhető a bizonytalansági faktor használata. Az AFSSA végül javasolta az anyatejben, csecsemőkben és csecsemőformulákban lévő BPA szintek franciaországi adatgyűjtését, valamint tanácsokat fogalmazott meg a fogyasztóknak a BPA expozíció alacsony szinten tartásához [AFSSA 2010, EU Food Law, 2010.02.11].

A német BfR (amely intézmény a francia hivatallal együttműködési szerződést írt alá) álláspontja is közel áll az AFSSA-hoz. A BfR az endokrin diszruptorok értékelésével kapcsolatos kérdésekről 2010 áprilisában fórumot rendezett. Korábban a BfR is értékelte a BPA kockázatát [BfR, 2008].

Dániában már az EFSA-kockázatbecslés megjelenése előtt külön értékelést végeztek, mely során az új, EFSA által is vizsgált átfogó állat tanulmányt [Stump, 2009] figyelembe véve mérték fel, hogy az alacsony

dózis gyakorol-e hatást a fejlődő idegrendszerre és a viselkedésre. Eredetileg az eredménytől tették volna függővé a BPA tudományos alapon történő betiltását az országban, mivel az uniós szabályozás ezt lehetővé teszi a tagállamoknak. A dán parlament azonban, az értékelést megelőzve, 2010. február 9-én megszavazta a vegyület betiltását minden olyan termékben, melyeket csecsemők vagy 3 évnél fiatalabb gyermekek számára készült [EU Food Law, 2010.02.19]. Felhívta továbbá a dán kormány figyelmét egy európai szintű moratórium elkészítésére a BPA-t tartalmazó, élelmiszerekkel közvetlenül érintkező termékek felhasználásának és értékesítésének szabályairól. Végső céljuk egy uniós szintű tilalom kiterjesztése lenne. Dániában a vita eddig a csecsemők cumisüvegeiben lévő biszfenol A betiltásáról szólt (ami egyébként az iparral történt megállapodás alapján gyakorlatilag már tavaly óta nem is volt a piacon), a mostani szavazás azonban sokkal szélesebb körben, lényegében minden élelmiszerekkel érintkező csomagolóanyagra kiterjesztette a korlátozást (az anyatej-helyettesítő tápszerektől a bébiitalokon át az összes, gyermekek részére előállított élelmiszer-csomagolásig). Egyes képviselők még ennél is tovább mentek. Minden (nemcsak a 3 év alatti gyermekeket érintő) BPA-t tartalmazó csomagolóanyag tiltását szerették volna elérni (pl. élelmiszer konzervdobozok bevonata). A dán fejleményeket kissé aggódva szemléli az Európai Bizottság, ahol egységes európai hozzáállást szeretnének kialakítani [EU Food Law, 2010.02.19].

A dán Nemzeti Élelmiszer Intézet március végén Parma-ban bemutatott értékelése szerint a Stump tanulmány nem oszlatta el a BPA alacsony dózisban az agy fejlődésére és viselkedésre kifejtett hatásait illető bizonytalanságokat, ezért az ellentmondó tanulmányok miatt a bizonytalansági faktor megnövelését javasolták [Member States Consultation, 2010].

## **FDA állásfoglalása**

Az előzőek során említésre került, hogy az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA, Food and Drug Administration) bizonyos mértékig aggályosnak („some concern”) minősítette az élelmiszerekkel érintkező anyagokban használt BPA-t [EU Food Law, 2010.01.22], mivel az a magzati, csecsemő és kisgyermeki életkorban károsan befolyásolhatja az agyat, a viselkedést és fiúknál a prosztatát. Az FDA megkérdőjelezte a cumisüvegekben, csecsemőformulák dobozainak és egyéb konzervek belső falában



található BPA biztonságosságát. Az FDA így lényegében a Nemzeti Toxikológiai Program (NTP) 2008-as véleményével értett egyet. Az NTP az aggály mértékének kifejezésére 5 fogalmat használ: „elhanyagolható”, „minimális”, „bizonyos mértékű” aggály, „aggály” és „komoly” aggály. A program az emlőmirigyeket érő hatásokat és a magzati, csecsemő és kisgyerekkori expozíció korai pubertást okozó hatását a lányokban minimálisan aggályosnak, az egyéb hatásokat elhanyagolhatóan aggályosnak nyilvánította. Az FDA 2008-ban még nem tartotta a BPA-t aggályosnak, azt a kijelentést viszont állítólag csak két, az ipar által támogatott tanulmányra alapozták, miközben figyelmen kívül hagytak több száz, alacsony expozíciót vizsgáló független tanulmányt. Az FDA szerint a tanulmányok értelmezésében jelentős bizonytalanságok vannak, az expozíció útjait, az alkalmazott végpontok és eredmények konzisztenciáját, egyes állatmodellek relevanciáját, a különböző életkorok és fajok metabolizmusának és reakciójának eltéréseit, valamint egyes tanulmányok hiányos dózis-válasz összefüggéseit illetően. Megjegyezték, hogy az EFSA 2008-as értékelése alapján a standard toxicitás tesztek a jelenlegi alacsony BPA expozíció biztonságosságára utaltak. Újabb tanulmányok azonban az ilyen kis dózis okozta hatásokra mutatnak rá.

## **Folyamatban lévő amerikai kutatások**

Az FDA a tudományos bizonytalanságok csökkentése érdekében kiegészítő vizsgálatokat folytat. Tavaszra várhatók a rágcsálókban és nem humán főemlősökben végzett fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezés (physiologically based pharmacokinetic modelling, PBPK) vizsgálatok eredményei, melyek a BPA szabad és konjugált formáinak való belső kitettségről és az egyének közti eltérésekről adnak majd információt. Ennek fényében az orális és intravénás bevitt követő belső dózisok összehasonlíthatók, és értékelhetők lesznek az új végpontokat, különösen a nem orális bevitt a rágcsálókban vizsgáló tanulmányok. Az adatok lehetővé teszik majd a csecsemők lehetséges eltérő expozíciójának és kockázatának értékelését. 2012-re lesz eredménye azoknak a szubkrónikus rágcsáló kísérleteknek, melyek szájon át adagolt BPA prosztatára és emlőmirigyekre gyakorolt hatását vizsgálják, kiegészítve egyéb hatásokkal (pl. metabolikus változások, szív és érrendszeri végpontok), és figyelembe veszik a méhen belüli szakaszt és alacsony, valamint az ösztrogénhatást okozó nagyobb dózisokat is. Ugyanekkor várható egy, a BPA-nak az egyedfejlődés közben a

rágcsálók viselkedésére/idegrendszerére gyakorolt hatását vizsgáló tanulmány eredménye is. Az amerikai The National Institute of Environmental Health Sciences a közelmúltban bejelentette, hogy 30 millió dollárt fordít a BPA-val kapcsolatos kutatásokra [FDA, 2010].

## **Átmeneti tanácsok az iparnak**

Amíg a kulcskérdéseket és a bizonytalanságokat tisztázó további vizsgálatok folynak, az FDA ideiglenesen azt tanácsolta az iparnak, hogy hagyjanak fel a vegyület alkalmazásával a csecsemőkészítmények palackjaiban, és igyekezzenek helyettesítőket találni, valamint a konzervdobozok falának bevonatában csökkentsék minimálisra a alkalmazását. Az FDA hangsúlyozta, hogy nem javasolja a fogyasztóknak a csecsemőformulák és konzervek mellőzését az étrendből, mivel táplálkozási előnyeik jelentősebbek, mint a BPA által okozott esetleges kockázat.

Az Egyesült Államokban a BPA-t felhasználás előtt közvetett élelmiszer-adalékanyagként vagy élelmiszerrel érintkező anyagként előzetesen az FDA-val engedélyeztetni kell. Az eredeti engedélyek még az 1960-as években, az élelmiszer-adalékanyag szabályozás keretében születtek. Az FDA most a gyártóktól önkéntes alapon információt vár az élelmiszerrel érintkező anyagokban való felhasználásáról, így a konkrét adatok fényében többek között gyorsabb intézkedésekre is sor kerülhet.

Az FDA kijelentése több visszhangot keltett. Többen támogatják, hogy a korábbi évekkel ellentétben a szervezet független, és nem az ipar által lebonyolított tanulmányokra alapozva fog véleményt alkotni. Másrészt a „bizonyos mértékig” aggályos anyag veszélyessége nem bizonyított, ezért az ipar képviselői nem értenek egyet az FDA azon szándékával, hogy a BPA 40 éve tartó szabályozása megváltozzon.

Az ipar az FDA véleményt követően továbbra is tervezi a vegyület használatát. A CIAA (Confederation of the European Food and Drink Industries) szerint a BPA egy alaposan vizsgált kémiai anyag, melynek évek óta nem változtattak a tolerálható beviteli értékén. Az időközben megjelent újabb, a humán hatásokat alacsony dózisban vizsgáló tanulmányokból nem vonható le egyértelmű következtetés. Arra a kérdésre, hogy mivel lehetne a BPA-t helyettesíteni, az üveg jöhet szóba, ami viszont eltörhet, valamint a poliéter-szulfon palackok, melyeket nem tanulmányoztak annyira behatóan, mint a biszfenol A-t. A bébiétel

és -tej vállalatokat tömörítő IDACE szervezet pedig úgy véli, hogy az EFSA véleményét alapul véve, a napi fogyasztáshoz képest 4-szeres mennyiségű palack jelentene kockázatot, valamint a kioldódás a vizsgálatok szerint igen alacsony. Az EFSA kockázatbecslését és az új tudományos eredményeket az ipar is figyelemmel kíséri [EU Food Law, 2010.01.22].

## Tanácsok a szülőknek

Az Egyesült Államokban a US Department of Health and Human Services tanácsokat fogalmazott meg a szülőknek. Állításuk szerint a konzerv poralakú csecsemőformulákban a biszfenol A nem kimutatható, folyékony csecsemőformulában viszont kis mennyiségei találhatóak. A sérült palackok kerülendőek, mert felszabadulhat belőlük a vegyület. Szintén óvatosságra kell lenniük a szülőknek az anyatej vagy tápszer felmelegítésekor. Vízet forralni BPA-mentes edényben javasolt [EU Food Law, 2010.01.22].

## Következtetések

A fenti, nem teljes körű összegzésből kitűnik, hogy számos érv szól a BPA mellett és ellen. A nemzetközi kockázatértékelő szervek nem tudják sem kizárni, sem megerősíteni a biszfenol A alacsony dózisokban jelentkező idegrendszeri fejlődési és szaporodási hatásának kockázatát. Az aggodalomra okot adó tanulmányoknak hiányosságai vannak, egyértelmű következtetéseket nem lehet belőlük levonni. A kockázatkezelés szintjén felmerült a vegyület korlátozása, sőt betiltása. Ez történik pl. Dánia esetében, aminek hatása lesz az Unió piacára is. Bár számos tanulmány és értékelés született, a fennálló bizonytalanságok csökkentésére további, célzott és megalapozott tanulmányokra mindenképpen szükség van.

### Tudományos értékelések a vegyület kockázatáról

Scientific Committee for Food (SCF), 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NOAEL 5 mg/ttkg/nap,</li> <li>• bizonytalansági faktor 500,</li> <li>• ideiglenes tolerálható napi bevitel 0,01 mg/ttkg/nap</li> </ul>
Európai Unió Kockázatbecslési Jelentése (Risk Assessment Report, RAR), 2003, 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BPA átfogó értékelése</li> </ul>

EFSA (AFC Panel), 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NOAEL 5 mg/ttkg/nap,</li> <li>• bizonytalansági faktor 100,</li> <li>• tolerálható napi bevitel 0,05 mg/ttkg/nap,</li> <li>• étrendi expozíció nem éri el a TDI 30%-át</li> </ul>
Nemzeti Toxikológiai Program (NTP, National Toxicology Program), Health Canada, Environment Canada 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bizonyos mértékű aggály („some concern”)</li> </ul>
Norvég Élelmiszer-biztonsági Tudományos Bizottság, 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aggodalomra okot adhatnak az eredmények,</li> <li>• norvég lakosság expozíciója alacsony</li> </ul>
EFSA vélemény a toxikokinetikáról, 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a vegyület az anya szervezetében hormonálisan inaktívvá válik,</li> <li>• a humán magzat (később a csecsemő) expozíciója is elhanyagolható,</li> <li>• TDI változtatása nem indokolt</li> </ul>
FDA (Food and Drug Administration), 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bizonyos mértékű aggály („some concern”)</li> </ul>
Dánia, 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bizonytalanságok továbbra is fennállnak</li> <li>• tilalom</li> </ul>
Francia Élelmiszer-biztonsági Hivatal (AFSSA) 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• expozíció alacsony,</li> <li>• endokrin diszruptorok értékelésének kérdése,</li> <li>• ajánlások</li> </ul>
EFSA, 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• májusban várható az értékelés</li> </ul>

## Források

AFSSA (2010): Opinion of the French Food Safety Agency on the critical analysis of the results of a study of the toxicity of bisphenol A on the development of the nervous system together with other recently-published data on its toxic effects, <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir2925/mcda2009sa0270en.pdf>

BfR (2008): Neue Studien zu Bisphenol A stellen die bisherige Risikobewertung nicht in Frage, [http://www.bfr.bund.de/cm/216/neue\\_studien\\_zu\\_bisphenol\\_a\\_stellen\\_die\\_bisherige\\_risikobewertung\\_nicht\\_in\\_frage.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/216/neue_studien_zu_bisphenol_a_stellen_die_bisherige_risikobewertung_nicht_in_frage.pdf)

EFSA (2006): Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE (Bisphenol A), <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/428.pdf>

- EFSA (2008): Toxicokinetics of Bisphenol A – Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/759.pdf>
- EU Food Law, 2010. január 22.
- EU Food Law, 2010. február 11.
- EU Food Law, 2010. február 19.
- EU RAR (2003): European Union Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidene-diphenol (Bisphenol-A), [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Existing-Chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf)
- EU RAR (2008): European Union Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidene diphenol (Bisphenol-A), [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Existing-Chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf)
- FDA honlap:  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm197739.htm#studies>
- MÉBiH: Az Európai Élelmiszer-biztonsági Hivatal állásfoglalása a biszfenol A egészségi kockázatáról (2008), MÉBiH honlap,  
<http://www.mebih.gov.hu/index.php/hu/szakmai-rovat/kemiai-veszelyek/archivum/245-efsabpa.html>
- Member States Consultation on BPA (2010), EFSA, Parma (részvétel hallgatóként)
- SCF (2002): Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A, [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf)
- Stump D. G, Beck M. J, Radovsky A, Garman R. H, Freshwater L. L, Sheets L. P, Marty M. S, Waechter J. M, Dimond S. S, Van Miller J. P, Shiotsuka R. N, Beyer D, Chapelle A. H, Hentges S. G (2009): Developmental Neurotoxicity Study of Dietary Bisphenol A in Sprague-Dawley Rats. *Toxicological Sciences*, 115(1), 167–182 (2010)
- VKM (2008): Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids, Materials in Contact with Food and Cosmetics of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety: Assessment of four studies on developmental neurotoxicity of bisphenol A, <http://www.vkm.no/dav/55ac9fb6ae.pdf>

## **Biszfenol A kockázatának bizonytalanságai**

### **Összefoglalás**

A biszfenol A az emberi szervezetbe elsősorban az élelmiszerek útján, azok polikarbonát csomagolóanyagaiból, palackokból valamint konzervdobozok belső bevonatából kerülhet. A vegyület kockázatára világszerte fokozott figyelem irányul, mivel élelmiszerbiztonsági szempontból napjainkban az egyik legellentmondásosabb vegyület. Értékelésével számos nemzetközi szervezet foglalkozott, a humán

hormonrendszert érő hatásának kockázata jelenleg is vitatott téma. Az EFSA 2006-ban 0,05 mg/ttkg/nap tolerálható napi beviteli értéket állapított meg, és becslése szerint az európai lakosság expozíciója nem éri el ennek 30%-át. Egyes állatkísérletről szóló tanulmányok azonban a TDI-nél jóval alacsonyabb expozíció mellett is fejlődési rendellenességekről számoltak be.

A közleményből kitűnik, hogy számos érv szól a BPA mellett és ellen. A kockázatértékelő szervek nem tudják sem kizárni, sem megerősíteni a bisfenol A alacsony dózisokban jelentkező idegrendszeri fejlődési és szaporodási hatásának kockázatát. Az aggodalomra okot adó tanulmányok hiányosságokkal rendelkeznek, egyértelmű következtetéseket nem lehet belőlük levonni. A kockázatkezelés szintjén felmerült a vegyület használatának korlátozása, sőt betiltása. Ez történt pl. Dánia esetében, aminek hatása lesz az Unió piacára is. Bár számos tanulmány és értékelés született, a fennálló bizonytalanságok csökkentésére további, célzott és megalapozott tanulmányok végzésére mindenképpen szükség van.

## **Uncertainties of Health Risks of BPA**

### **Abstract**

Bisphenol A gets into the human body primarily from food, originating from polycarbonate packaging material, bottles and the inner coating of cans. The issue of BPA's risk receives increased interest worldwide, looking at the food safety concerns, currently it's among the most controversial substances. Several international bodies have evaluated it, however, the risks to human endocrine system are debated yet. A 0,05 mg/kgbw/day tolerable daily intake value (TDI) was set by EFSA in 2006. According to its assessment, exposure of Europeans is under 30% of TDI. However, several animal studies refer to developmental disorders at far lower doses than the TDI.

Concluding from the above summarized information, there are many arguments for and against bisphenol A. There is no evidence to exclude or confirm the neurodevelopmental and reproductive risk of BPA occurring at low doses. The alarming studies have shortcomings, clear conclusions can't be drawn from them. On risk management level, the issues of restriction or even banning the use of the substance have emerged. This is the case in Denmark, which will obviously have an effect on European markets. Although there are several studies dealing with bisphenol A, reasoned and well-founded studies are necessary to mitigate the existing uncertainties.