

RAKOTVORNE KEMIKALIJE V HRANI

Urška Blaznik, Mojca Fuart Gatnik

Povzetek. Kemijske snovi, ki so zaradi različnih razlogov v hrani, lahko škodujejo zdravju. Nekatere učinkujejo takoj po zaužitju, pri nekaterih pa se neželeni učinki izrazijo šele po dalj časa trajajoči izpostavljenosti, tudi zelo majhnim, komaj zaznavnim količinam. V prispevku prikazujemo razvoj pristopov k razumevanju in k obvladovanju genotoksičnih in rakotvornih kemijskih snovi v živilih in predstavljamo najbolj izpostavljene primere. Pri rakotvornih (ne-genotoksičnih) kemijskih snoveh, ki imajo prag učinkovanja, so obravnavani nekateri aditivi za živila (saharin, butiliran hidroksianizol, rdeče 2G, nitriti/nitrati), arome (arome dima), nekatera onesnaževala (dioksini, furani in poliklorirani bifenili) ter mikotoksin ohratoksin A. Za genotoksične in rakotvorne snovi v hrani je obvladovanje tveganja še posebej zahtevno in v Evropi temelji na pristopu ocenjene vrednosti meje izpostavljenosti (pristop MOE). Med slednje sodijo aflatoksin, akrilamid, etil karbamat, poliaromatski ogljikovodiki in anorganski arzen. V splošnem velja, da kemikalije v hrani, katerih vrednosti MOE so večje od 10.000, izredno malo ogrožajo zdravje. Obvladovanje pesticidnih snovi in njihovih mešanic zahteva kompleksne pristope, vključujoč vse dostopne vire podatkov, kar je prikazano na aktualnem primeru glifosata. Ko so rakotvorne kemikalije v živilih prepoznane, ocena tveganja narekuje najbolj primerne načine zmanjševanja izpostavljenosti in s tem ogroženosti zdravja (prepoved, zakonodajne mejne vrednosti, dobra kmetijska in proizvodna praksa, priporočila).

UVOD

Hrano gradijo kemijske snovi, ki so v pretežni meri nujne in zaželene, in vključujejo osnovna makrohranila – ogljikove hidrate, maščobe, beljakovine, vlaknine, mikrohranila, elemente v sledovih, vodo – in zaščitne snovi, kot npr. karotenoide, fitosterole, flavonoide. Večina hranil v uravnoteženi prehrani prispeva k optimalnemu delovanju organizma v vseh življenjskih obdobjih.

Kemijske snovi, ki so zaradi različnih razlogov v hrani, imajo lahko tudi neželene lastnosti in so lahko celo zdravju škodljive. Kemikalije imajo širok spekter delovanja. Glede na neželene učinke za zdravje nekatere učinkujejo takoj po zaužitju, pri nekaterih pa se neželeni učinki izrazijo šele po dalj časa trajajoči izpostavljenosti, tudi zelo majhnim, komaj zaznavnim količinam.

Med kemijske snovi, ki niso običajne sestavine živil, vendar so v njih, uvrščamo snovi, ki jih uporabljamo med pridelavo in predelavo živil in jih z različnimi postopki in presojami v pretežni meri v živilih že obvladujemo [1]. Take snovi so ostanki pesticidov, aditivi v živilih, migracijski ostanki nekaterih materialov v stiku z živilom in ostanki veterinarskih zdravil. Težje obvladljive pa so kemikalije, ki so v živilih kot naravni toksini, kot posledica onesnažene okolja ali procesov priprave hrane. O nekaterih od teh lahko vemo še zelo malo. Med manj proučevane snovi, ki se jim v zadnjem času posveča večja skrb, sodijo ostanki materialov, ki so v stiku z živilom ter snovi, ki

nastajajo v procesih priprave hrane. Tako je bilo na primer šele v letu 2002 odkrito, da pri povsem običajni pripravi hrane pri visokih temperaturah lahko nastajajo znatne količine akrilamida, ki je genotoksična in rakotvorna snov [2].

Prehrana in določeni prehranski vzorci so lahko povezani z nastankom ali preventivo raka, kar je pokazalo več epidemioloških raziskav [3]. Posamezne kemikalije in njihove mešanice in njihov pomen pri nastanku raka so še vedno predmet številnih raziskav in ocen tveganja. Prehranjujemo se vsi in vsak dan, zato se nekaterim snovem, četudi so dokazano nevarne, ne moremo povsem izogniti. Prav zato je obvladovanje tveganja za snovi, za katere obstaja sum, do so rakotvorne, še posebej zahtevno.

Za uspešno obvladovanje rakotvornih kemikalij je nujna postavitev prioritet, ki so v pristojnosti upravljalcev s tveganji. Eno od možnih meril za odločanje je v nadaljevanju predstavljena ocena vrednosti mejne izpostavljenosti (pristop MOE). Na drugo so opozorili danski raziskovalci z izračunom DALY – izgubljena zdrava leta življenja ang. *Disability Adjusted Life Years*. Izračunali so, da na Danskem izgubijo 1,8 zdravih let na 100.000 prebivalcev zaradi izpostavljenosti akrilamidu v hrani [4].

V prispevku prikazujemo razvoj različnih pristopov k razumevanju in k obvladovanju rakotvornih kemijskih snovi v živilih, kar predstavljamo z najbolj izpostavljenimi primeri.

RAKOTVORNE KEMIJSKE SNOVI S PRAGOM UČINKOVANJA V ŽIVILIH

S spoznavanjem nastajanja raka se je spreminjal tudi pristop k obravnavi rakotvornih kemikalij. Weisburger in Williams sta bila prva, ki sta rakotvorne kemikalije razdelila v dve široki kategoriji po mehanizmu delovanja, in sicer na rakotvorne kemikalije z genotoksičnim (deluje na genetski material) in z negenotoksičnim mehanizmom delovanja [5]. Negenotoksične rakotvorne snovi (v nadaljevanju rakotvorne) ne povzročajo neposrednih sprememb v sami deoksiribonukleinski kislini (DNK), pač pa ustvarjajo pogoje za nastanek in razvoj tumorjev; delujejo kot spodbujevalci rasti tumorjev, hormonski motilci, zaviralci imunskega sistema, lahko izzovejo tkivno specifično strupenost in vnetje [6]. Empirična opazovanja na poskusnih živalih so pokazala, da so rakotvorne kemikalije največkrat povezane s tumorji v enem od organov ali tkiv, ki so specifični za posamezno vrsto ali spol in se pojavijo šele pri višjih, znatnih odmerkih. To pomeni, da obstaja prag, pod katerim se tumorji ne pojavijo, in učinki takih snovi so do neke mere reverzibilni [7]. Starejša primera prepoznanih rakotvornih kemikalij v hrani sta dovoljena aditiva za živila – sladilo saharin in antioksidant butilirani hidroksianizol (BHA). Nekatero rakotvorne kemikalije s pragom učinkovanja in načini obvladovanja v hrani opisujemo v nadaljevanju in prikazujemo v Tabeli 1.

Rakotvorne kemikalije z genotoksičnim mehanizmom delovanja, ki neposredno delujejo na DNA, pogosto prizadenejo več organov ali tkiv, so aktivne pri več vrstah in obeh spolih, lahko že pri zelo nizkih odmerkih, zato praga varnosti, drugače kot pri negenotoksičnih kemikalijah – ni mogoče empirično določiti [8] (Tabela 1).

Tabela 1. Nekatere rakotvorne kemikalije s pragom učinkovanja in načini obvladovanja v hrani

<i>Kemikalija</i>	<i>Vloga v živilu</i>	<i>Tarčni organ/testna vrsta</i>	<i>Prag učinkovanja [mg/kg telesne mase]</i>	<i>Način obvladovanja</i>
Saharin	aditiv/sladilo E 954	mehur/samci podgan	0–5*	najvišje dovoljene vsebnosti v kategorijah živil
Butilhidroksi-anizol	aditiv/antioksidant E 320	požiralnik/ podgane	0–0,5*	najvišje dovoljene vsebnosti v kategorijah živil
Rdeče 2G	aditiv/barvilo E 128	vranica/glodavci	/	previdnostno načelo; uporaba ni več dovoljena
Nitriti/nitrati	aditivi/ konzervansi E 249–E252	želodec/sesalci, ljudje	za NO ₂ 0–0,07 za NO ₃ 0–3,70	najvišje dovoljene vsebnosti v kategorijah živil
Furfural	aroma	jetra/miši	0–0,5	seznam dovoljenih arom v živilih
Dioksini in poliklorirani bifenili	onesnaževala iz skupine obstojnih organskih onesnaževal	številna mesta tumorjev/številne vrste živali	še ni določen	spremljanje in mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil
Ohratoksin A	onesnaževalo iz skupine miktotoksinov	ledvice/sesalci, ljudje	0,0012**	spremljanje in mejne vrednosti v kategorijah živil

*ADI – sprejemljivi dnevni vnos

**TDI – dopustni tedenski vnos

Saharin (E 954)

Aditivi za živila so v EU snovi, ki jih namensko uporabljamo pri predelavi živil. Njihova uporaba mora biti varna in ne sme zavajati potrošnikov. Preden se pojavijo v živilih, morajo pridobiti dovoljenje za uporabo, ki navaja tudi ovrednoteni nabor toksikoloških testov. V Evropi je znanstvena mnenja in presoje varnosti glede dejavnikov tveganja v hrani od leta 1974 pripravljala Znanstveni odbor za hrano (*Scientific Committee for Food, SCF*), po letu 2003 pa je to nalogo prevzela novoustanovljena Evropska agencija za varnost hrane (*European Food Safety Authority, EFSA*). Kemijske snovi, ki se uporabljajo kot aditivi za živila in so rakotvorna, lahko dobijo dovoljenje za uporabo, le če se izključi genotoksično delovanje in je možna postavitev sprejemljivega dnevnega vnosa (*Acceptable Daily Intake, ADI*). Ena prvih obravnavanih rakotvornih kemikalij v živilih je bil saharin, za katerega je bilo v letu 1970 ugotovljeno, da v visokih koncentracijah povzroča raka mehurja pri samcih podgan. Zato je bil v Združenih državah Amerike dalj časa prepovedan. Danes vemo, da je saharin rakotvoren, specifičen za mesto delovanja, spol in vrsto. Njegov mehanizem delovanja je povezan z visoko koncentracijo natrija (saharin je v obliki natrijevih soli), ki z več drugimi faktorji pospešuje tvorbo kristalov in nastanek tumorja v mehurju podganjih samcev. Za saharin in njegove natrijeve, kalijeve in kalcijeve soli je bil postavljen ADI 0–5 mg/kg tm (tm = telesna masa) in ima dovoljenje za uporabo v živilih do mejnih vrednosti, a le v določenih kategorijah živil [9].

Butilirani hidroksianizol (BHA, E 320)

Za antioksidant BHA je bilo v zgodnjih osemdesetih letih prejšnjega stoletja ugotovljeno, da lahko povzroča tumorje v požiralniku pri podganah. Evropski SCF je na podlagi raziskav zaključil, da mehanizem, po katerem nastajajo ti tumorji pri samcih podgan, ni relevanten za človeka, vendar je na podlagi previdnostnega načela določil začasni ADI 0–0,5 mg/kg tm. Kasnejše raziskave so pokazale, da v visokih odmerkih blago spodbuja čezmerno rast tumorskih celic v požiralniku opic, kar bi lahko bilo pomembno tudi za človeka. BHA je bil zato visoko na prednostnem seznamu EFSA za ponovno presojo varnosti; leta 2011 je bilo po več raziskavah na glodavcih sprejeto mnenje, da BHA dokazano ni genotoksična snov, hiperplazija v požiralniku pa ni najbolj kritičen učinek. Postavljen je bil ADI 0–1 mg/kg tm [10]. BHA je do mejnih vrednosti dovoljen aditiv v živilih; uporablja se za preprečevanje avtooksidacije maščob, vendar se v Evropi le malo uporablja.

Barvilo rdeče 2G (E 128)

V zadnjem desetletju je bila odmevna ponovna presoja varnosti barvila rdeče 2G, ki se je v Evropi uporabljalo le za barvanje tradicionalnih mesnih

izdelkov iz Velike Britanije (t.i. *breakfast sausages*). Barvilo se v telesu presnovi do anilina, za katerega je dokazana rakotvornost, poleg tega ni možno izključiti potenciala za genotoksičnost. Kljub rezultatom raziskav na glodavcih, kjer se barvilo E 128 ni izkazalo kot rakotvorno, je EFSA upoštevala presnovo do anilina pri človeku in zavrnila uporabo barvila E 128 v živilih. Barvilo se v EU ne sme več uporabljati [11, 12].

Nitriti/nitrati (E 249–E 252)

Nitrati so naravno v zelenjavi, v višjih koncentracijah predvsem v zelenolistni. Poleg naravnim smo v prehrani izpostavljeni tudi nitratom v mesnih izdelkih, kjer se natrijeve ali kalijeve nitratne/nitritne soli uporabljajo kot sol za razsol. Na ta način se ščitijo mesni izdelki pred rastjo bakterij, med njimi *Clostridium botulinum*, ki izdeluje smrtno nevarni toksin botulin. Prvo poročilo, da se v konzerviranih mesnih izdelkih v določenih okoliščinah lahko tvorijo rakotvorne N-nitrozo snovi, kot so nitrozamini, je iz leta 1970. Nitrozamini nastajajo tudi v želodcu iz endogenega nitrata, ki se sprošča s slino in ga ustne bakterije reducirajo do nitrita, ki potem reagira z amini iz hrane [13]. S poskusi so dokazali, da je veliko N-nitrozaminov rakotvornih za živali, medtem ko so dokazi o rakotvornosti prehranskih nitratov/nitritov pri ljudeh še vedno prešibki. V letu 2006 je Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC) odločila, da so nitriti v hrani povezani z večjo pojavnostjo raka želodca, vendar hkrati nitrite v hrani uvrstila med snovi, ki so verjetno rakotvorne za ljudi (skupina 2A) [14].

V EU so nitriti in nitrati (v obliki natrijevih ali kalijevih soli) dovoljeni za pravo mesnih izdelkov, nekaterih sirov in vloženi rib. Zaradi znanih koristi in tveganj za zdravje so jih večkrat obravnavali razni znanstveni odbori, agencije in inštituti. Njihovo skupno priporočilo je, naj bo uporaba nitritov/nitratov čim manjša; samo taka, da se zagotovi mikrobiološka varnost izdelkov. Zato v EU vsebnost teh onesnaževal v hrani določajo zakonske mejne vrednosti, ki se upoštevajo pri pripravi prehranskih izdelkov.

Grožnja zdravju pa niso le nitrati sami, pomemben je tudi način prehranjevanja z živil, ki jih vsebujejo. Koliko nitratov je v zelenjavi, je odvisno od kmetijskih dejavnikov (gnojenje) in dejavnikov okolja (letni čas). EFSA je raziskovala ogroženost zdravja zaradi živil, v katerih je lahko zelo veliko nitratov. Ugotovila je, da je ogroženost za splošno populacijo majhna, ker v povprečju zaužije premalo zelenjave; koristi večjih količin zaužite zelenjave bi celo precej prevladale nad tveganji. Pri ljudeh, ki se pretežno hranijo z izdelki, ki glede nitratov niso skladni z zakonodajo ali dobro kmetijsko prakso (lokalno tveganje, domača pridelava), ali uživajo izjemne količine zelenolistne zelenjave, npr. rukvice, špinače, pa je mogoče, da bi presegli ADI za nitrate [15].

Arome, primer furfurala in arom dima

Arome so kemijsko zelo heterogene snovi. Zaradi svoje intenzivnosti večinoma zadostijo vonju in okusu že v majhnih količinah; zato jih navadno zaužijemo zelo malo. Vendar pa tudi o njihovi varnosti vemo še zelo malo. Ker se arome in snovi z aromatičnimi lastnostmi namenoma dodajajo živilom, bi načeloma morala zanje veljati podobna merila kot za aditive. Vendar se je izkazalo, da je arom in aromatičnih pripravkov toliko, da ni mogoče pričakovati, da bi za vse opravili vsa toksikološka testiranja. Na ravni EU je bilo dogovorjeno, da se za kemijsko definirane arome uporablja pristop praga toksikološkega tveganja (*Threshold of Toxicological Concern*, TTC): z računskimi modeli za napovedovanje genotoksičnosti se identificirajo arome, ki so potencialno genotoksične, na osnovi ocenjene izpostavljenosti pa se nato ovrednoti sprejemljivost za uporabo v živilih. Pristop TTC predpisuje prag izpostavljenosti 0,15 µg/osebo/dan; pod njim je tveganje za razvoj raka po genotoksičnem mehanizmu izredno majhno [16]. Zaradi tega pristopa je bilo kar nekaj aromatičnih substanc po letu 2012 umaknjenih s seznama dovoljenih arom v živilih v EU.

Furfural in furfuralni alkohol sta naravni aromatični snovi. Sta v sadju, čaju, kavi in kakavu. Furfural je dovoljena aromatična snov v Registru EU [17], ima vonj po mandljih in je ena od komponent arome vanilje. Sprva je bil zaradi povezanosti z induciranjem benignih in malignih tumorjev jeter pri miših uvrščen v kategorijo nesprejemljivih aromatičnih substanc [18], desetletje kasneje pa so bili na voljo rezultati novejših raziskav mehanizma delovanja, ki so dokazovali, da je indukcija tumorjev sekundarna in da jim je zato mogoče postaviti prag učinkovanja. EFSA je leta 2004 določila, da je sprejemljivi dnevni vnos 0–0,5 mg/kg tm [19].

Dimljenje se je stoletja uporabljalo za konzerviranje nekaterih živil iz mesa, mleka in rib. V sodobnem času se ta pomen manjša, želeno je predvsem zaradi arome. Vendar pri tradicionalnih metodah dimljenja z nadzorovanim gorenjem raznih vrst lesa nastajajo poliaromatski ogljikovodiki (PAH), od katerih so nekateri znano genotoksični in rakotvorni. Da bi se izognili tveganju za zdravje ljudi, se uporablja aromatiziranje s tekočimi aromami dima. Gre za kemijsko kompleksne in nedefinirane zmesi, pridobljene z uvajanjem dima pirolize lesa v vodo ali druga topila. Z njimi površinsko aromatizirajo živila s potapljanjem, dodajajo pa jih tudi živilom, ki tradicionalno nikoli niso bila dimljena (pijače, pivo, pecivo, prigrizki). Za presojo njihove varnosti je zahtevan niz testov, med njimi tudi 90-dnevni subkronični test strupenosti in testi genotoksičnosti *in vitro*. S seznama dovoljenih arom dima je bilo po letu 2013 zaradi ugotovljene genotoksičnosti odstranjenih že nekaj pripravkov – arom dima [20].

Obstojna organska onesnaževala – dioksini in poliklorirani bifenili

Analiza epidemioloških raziskav je nedavno pokazala povezanost med uživanjem rdečega mesa in nekaterimi vrstami raka [21]. Poleg nezdravega življenjskega sloga se predpostavlja, da je ta povezanost tudi posledica nekaterih onesnaževal v mesu, med katerimi so glede dolgoročne izpostavljenosti pomembna obstojna organska onesnaževala. Mednje prištevamo dioksine, furane, poliklorirane bifenile in druge kompleksne, težje razgradljive substance. Zaradi lipofilnosti se kopičijo v živilih in organizmih. Obstojna organska onesnaževala so del okolja, v katerem pridelujemo hrano, zato tudi ni pričakovati, da bi bila celo ekološko pridelana hrana povsem brez njih [22].

Dioksini – poliklorirani dibenzo-p-dioksini (PCDD) – in poliklorirani dibenzofurani (PCDF) so ploskovne kemijske spojine, ki nastajajo v raznih industrijskih in energetskih procesih. V odvisnosti od števila in pozicije atomov klora na ogrodju dibenzo-p-dioksina ali dibenzofurana razlikujemo v skupini PCDD 75 spojin, v skupini PCDF pa 135 spojin. Število atomov klora in njihova pozicija določa tudi razgradljivost v okolju in strupenost za žive organizme. Zaradi stabilnosti in težje razgradljivosti so v vseh segmentih okolja in zelo obstojni (sedimenti, zemlja, zrak, voda, živi organizmi) [23].

Poliklorirani bifenili (PCB) so skupina več kot 200 substanc, ki jih glede na njihovo strupenost delimo v dve skupini. Prva skupina, ki ima planarno strukturo, kaže podobne toksikološke značilnosti kot dioksini in jih označujemo kot *dioksinom podobni PCB*, medtem ko so druga skupina *dioksinom nepodobni PCB* in so zaradi vezave klorovih atomov na orto-mestih enega ali obeh obročev, neplanarni. PCB so bili široko uporabljani v industriji, tehnične mešanice so običajno vsebovale substance iz obeh imenovanih skupin PCB. Kljub prepovedi uporabe konec osemdesetih let prejšnjega stoletja so PCB prišli v okolje in iz njega v prehransko verigo, kjer jih še vedno zaznavamo.

Dioksini in PCB so strupene snovi, ki imajo škodljive učinke na koži, na imunskem sistemu, so reproduktivno toksične in teratogene, motijo hormonsko ravnovesje in so rakotvorne. Dioksin 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-para-dioksin (TCDD) je bil leta 1997 in ponovno 2012 pri IARC na podlagi raziskav na živalih in humanih epidemioloških raziskav uvrščen med snovi, dokazano rakotvorne za ljudi (skupina 1). Ker pa TCDD nima učinka na DNK, mu je mogoče določiti prag, pod katerim je grožnja raka zanemarljiva [24].

Zaradi lipofilnosti se dioksini in PCB kopičijo v prehranski verigi. Prehajajo skozi kožo, dihala in prebavila. S hrano jih pride v telo kar 90–95 % celotne količine. V človeku se večinoma z vezavo na lipoproteine prenašajo neposredno v maščobno tkivo, organe z veliko maščobe, tkiva, kri in materino mleko. Večina se jih zelo počasi presnavlja, razpolovna doba niha od več

mesecev do več let. Zaznali so jih v vseh vrstah hrane, posebno v živilih živalskega izvora, ki so bogata z maščobo. V okolju se običajno pojavlja kompleksna mešanica PCDD, PCDF, dioksinom podobnih PCB in dioksinom nepodobnih PCB. Splošno zmanjšanje izpustov dioksinov, furanov in polikloriranih bifenilov v okolje ter izpostavljenosti ljudi je bilo doseženo zlasti z obsežnim nadzorovanjem virov industrijskih emisij in s strategijami, katerih namen je zmanjšanje teh snovi v krmi in hrani. Za nekatere kategorije živil (meso kopenskih živali, mišičnina rib, drobovina, živalske maščobe, rastlinska olja) so postavljene zakonske mejne vrednosti, ki jih upoštevajo pridelovalci in proizvajalci hrane in se spremljajo pod uradnim nadzorom držav članic. Na podlagi večletnega intenzivnega spremljanja v Evropi lahko pričakujemo v bližnji prihodnosti novo kvantitativno oceno tveganja. Dioksini in PCB so predmet raziskovanja tudi na drugih celinah, saj so globalni in rezultati lahko pomembno spremenijo prehranska priporočila. Nedavna raziskava ogroženosti z rakom zaradi dioksinov v hrani v Koreji je pokazala, da splošni populaciji k sreči ni treba omejiti uživanja rib, ki so tam pomemben prehranski vir beljakovin. Proučevali so kar 37 vrst rib, ki so na voljo na korejskem trgu, pa tudi meso kita [25].

Mikotoksini – ohratoksin A

Med rakotvorne snovi, ki se jim v prehrani ne moremo v celoti izogniti, sodijo tudi mikotoksini. Proizvajajo jih različne vrste žitnih plesni, pretežno iz rodov *Aspergillus*, *Penicillium* in *Fusarium*. Ker so žita in izdelki iz njih zelo pomembni v prehrani prebivalcev Slovenije, so bistveni vir mikotoksinov. Nekatere raziskave kažejo možno povezanost stopnje onesaženja živil tudi z metodo pridelave/predelave (konvencionalna, ekološka) [26].

Mikotoksini so akutno in kronično strupeni, nekateri od njih so dokazano genotoksični in rakotvorni [30]. V EU so za nekatere mikotoksine v živilih zakonodajno predpisane najvišje dovoljene vsebnosti [27]. Vsebnost mikotoksinov v žitnih proizvodih še posebej večajo podnebne spremembe z izrazitejšimi sušnimi in mokrimi obdobji. Mikotoksin ohratoksin A (OTA) najdemo v zelo širokem naboru živil, od žit in žitnih proizvodov do vina, kave, piva, kakava, začimb. Starejše epidemiološke raziskave so nakazovale vlogo OTA pri boleznih ledvic in redkih tumorjih na ledvicah, o čemer so poročali predvsem z Balkana; ker so bili dokazi nezanesljivi, ga je IARC uvrstila med verjetno rakotvorne za ljudi (skupina 2). Kasnejše raziskave so potrdile, da je OTA strupen za ledvice, pri čemer pa je njegova strupenost odvisna od odmerka, saj se v tkivih ledvic kopiči. Genotoksičnost OTA je bila kasneje izključena in EFSA je leta 2006 za OTA določila varni odmerek – dopustni tedenski vnos 120 ng/ kg tm [28].

GENOTOKSIČNE IN RAKOTVORNE SNOVI

Pri presoji varnosti kemikalij, ki so potencialno rakotvorne, se na področju živil sledi pristopom, ki veljajo za kemikalije v okolju. Evropa je svoj pristop razvijala vzporedno z Združenimi državami Amerike (ZDA), kjer je pred nekaj desetletji za vse snovi z rakotvornim potencialom ne glede na mehanizem delovanja v živilih še veljala ničelna toleranca (že omenjeni primer saharina) [29]. Doslednost ni mogla obveljati, saj so v živilih vedno dokazljive nekatere snovi, ki so genotoksične in rakotvorne.

Za genotoksične in rakotvorne snovi se je v istem obdobju pri evropskem SCF uporabljala presoja varnosti od primera do primera. Učinkov pri nizkih odmerkih niso matematično modelirali in linearno ekstrapolirali iz raziskav na živalih ali ljudeh z višjimi odmerki, kot je veljalo v ZDA za kemikalije v okolju (US EPA; Agencija ZDA za zaščito okolja) in v Evropi za industrijske kemikalije [29]. Odtlej za te snovi še vedno velja priporočilo ALARA (ang. *as low as reasonable achievable*) – izpostavljenost naj bo tako majhna, kot jo je razumno pričakovati glede na pojavnost kemikalije v okolju. Vzporedno, od leta 1991 dalje, je tudi IARC v sistem razvrščanja rakotvornih kemikalij že vključevala mehanizem delovanja (negenotoksični ali genotoksični). Sama razvrstitev kemikalij v razrede rakotvornosti pa ni zadostna osnova za kvantitativne ocene tveganja, ki so nujne za postavitve prioritete za obvladovanje takih snovi [29]. US EPA je zato razvila model za kvantifikacijo tveganja za razvoj raka, in sicer se tveganje izraža kot ocena verjetnosti, da posameznik v populaciji v svojem življenju zbolí za rakom. Tveganje raka (*Cancer Risk*, CR) je produkt izpostavljenosti in izbranih toksikoloških parametrov. Vrednosti, ki so večje od 1, kažejo na verjetnost raka v populaciji [30]. V Evropi so znanstveniki na področju genotoksičnih in rakotvornih snovi razvili pristop ocene *meje izpostavljenosti* (*Margin Of Exposure*, MOE), ki je definirana kot količnik med izbrano izhodiščno referenčno točko na krivulji odmerek-učinek in oceno izpostavljenosti pri ljudeh ($MOE = IRT/izpostavljenost$) [31]. Izhodiščna referenčna točka krivulje odmerek-učinek je najpogosteje pridobljena z raziskavami na živalih in je odmerek, ki ustreza najnižjemu, vendar opaznemu učinku. Interpretacija velikosti izračunane vrednosti MOE je v splošnem taka, da je za vrednosti MOE, večje od 10.000, tveganje za zdravje izredno majhno. Pristop MOE je od leta 2005 v evropskem prostoru na področju hrane priporočen za ocenjevanje tveganja genotoksičnih in rakotvornih substanc, sprejela pa ga je tudi Svetovna zdravstvena organizacija [32] in znanstvena odbora, ki delujeta pod njenim okriljem – JECFA (Združeni odbor ekspertov za aditive v živilih) in JMPR (Združeni odbor za ostanke pesticidov).

S pristopom MOE so bila ocenjena tveganja za aflatoksine, akrilamid, etilkarbamit in poliaromatske ogljikovodike, skupaj z anorganskim arzenom jih

opisujemo v nadaljevanju in njihove učinke ter načine obvladovanja v hrani prikazujemo v Tabeli 2.

Tabela 2. Nekateri genotoksični in rakotvorne kemikalije z oceno meje izpostavljenosti in načinom obvladovanja v hrani

<i>Kemikalija</i>	<i>Vloga v živilu</i>	<i>Navzočnost v hrani</i>	<i>Tarčni organ</i>	<i>Meja izpostavljenosti za splošno populacijo (MOE)*</i>	<i>Način obvladovanja</i>
Aflatoksin B1, M1	onesnaževali iz skupine mikotoksinov	žita, oreščki, suho sadje krma, mleko	jetra	<100	spremljanje in mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil
Akrilamid	procesno onesnaževalo	krompirjeve ocvrte jedi, kruh in pekovski izdelki, kava, žita za zajtrk fermentirana hrana in	ledvica, maternica, jajčniki	300	spremljanje, nižanje v postopkih priprave hrane, ozaveščanje spremljanje in mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil
Etilkarbammat	naravno onesnaževalo	žgane pijače iz koščičastega sadja	pljuča	20.000 (3.800 za bolj ogrožene populacijske skupine)	spremljanje in mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil
Polciklični aromatski ogljikovodiki (PAH)	onesnaževalo iz skupine obstojnih organskih onesnaževal in procesno onesnaževalo	pražena žita, morska hrana ter hrana, pripravljena na žaru	jetra, pljuča, mlečne žleze	17.000 (brez upoštevanja procesnih onesnaževal)	spremljanje in mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil, ozaveščanje spremljanje, mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil
Anorganska oblika arzena	naravno navzoče onesnaževalo	ribe, morski sadeži, mineralne vode	koža, mehur, pljuča	za splošno populacijo še ni ocenjen, lahko <10 za nekatere populacijske skupine	spremljanje, mejne vrednosti v nekaterih kategorijah živil

*V splošnem velja, da je za MOE >10.000 tveganje za zdravje izredno majhno.

Mikotoksini – aflatoksini

Aflatoksini so skupina mikotoksinov, ki jih sproščata glivi vrst *Aspergillus* (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*) in se kot posledica onesnaženja in rasti gliv na delih hranilnih rastlin (v času rasti, pred žetvijo ali obiranjem ali kasneje) pojavljajo v hrani, predvsem na oreščkih, pa tudi na koruzi, rižu,

figah in drugih vrstah suhega sadja, v začimbah in surovih rastlinskih oljih ter na kakavovih zrnih.

IARC jih razvršča v skupino 1, torej med dokazano rakotvorne za človeka. Med aflatoksini ima aflatoksin B1 največji rakotvorni in genotoksični potencial, sledi mu aflatoksin M1, ki je glavni presnovek aflatoksina B1 pri ljudeh in živalih in ga lahko zasledimo v mleku živali, ki je bila krmljena z onesnaženo krmo [33]. Za splošno populacijo, bolj občutljive populacijske skupine in tiste, ki pogosto in v večjih količinah uživajo kategorije živil, bolj onesnaženih z aflatoksini, so ocenjene vrednosti MOE nižje od 100 [33]. Zato so glede vsebnosti aflatoksinov živila stalno in bolj nadzorovana. V letu 2015 je bilo v Sloveniji pregledanih 213 vzorcev iz kategorij koruze, žit, suhega sadja, semen oljnic, oreškov in začimb [34]. Neskladni vzorci so bili umaknjeni iz prometa z živil in krmo. Spremljanje aflatoksinov in tudi drugih mikotoksinov v hrani je zaradi podnebnih sprememb v zadnjem času še posebej aktualno.

Akrilamid

Nastanek akrilamida v živilu je posledica t.i. Maillardovih reakcij rjavenja, ki tečejo med aminokislinami. Pri akrilamidu potekajo med asparaginom in reducirajočimi sladkorji (glukoza, fruktoza). Proces poteka pri višjih temperaturah in nizki vlažnosti. Količina akrilamida se v živilu veča s temperaturo, višjo od 120 °C, in časom; tvorjenje akrilamida pri pečenju zmanjša dodajanje vlage [35]. Taki postopki priprave hrane so povsem običajni. Na ogrožanje zdravja z njimi so prvi opozorili švedski znanstveniki v letu 2002, ko so akrilamid ocenjevali kot okoljsko onesnaževalo (monomer poliakrilamida), ugotovili pa veliko izpostavljenost akrilamidu s hrano [36]. Vir akrilamida v prehrani odraslih so predvsem krompirjeve ocvrte jedi, nekatere vrste kruha, sladka žita za zajtrk, žitni in krompirjevi prigrizki ter pražena kava. Raziskave pri glodavcih so poleg ostalih strupenosti pokazale, da je akrilamid genotoksičen in rakotvoren. Epidemiološke raziskave pri ljudeh pa za povezavo med akrilamidom iz prehrane in nekaterimi raki niso našle jasnih znamenj. Nekaj raziskav kaže, da nekoliko večja grožnja z rakom ledvic, maternice in jajčnikov (predvsem nekadilk), a so dokazi omejeni in neusklajeni. Glede na veliko pojavnost in posledično veliko izpostavljenost je EFSA v letu 2015 sporočila, da akrilamid še vedno povzroča zaskrbljenost glede javnega zdravja. Iz povprečnega dnevnega vnosa akrilamida so ocenili mejo izpostavljenosti MOE 300, ki pa je lahko še precej manjša pri tistih, ki zaužijejo veliko živil, ki so vir akrilamida [37].

Etilkarbamat

Fermentirana hrana in alkoholne pijače (nekateri vrste kruha, sojina omaka, jogurt, vino, pivo, žgane pijače, predvsem iz koščičastega sadja) so naraven vir etil karbamata. Vodikov cianid, sečnina in etanol pa so spojine, ki lahko vodijo do tvorbe etilkarbamata med predelavo hrane in skladiščenjem. Etilkarbamat je genotoksična in rakotvorna snov pri živalih in verjeten karcinogen tudi pri ljudeh. S pristopom MOE je bilo ugotovljeno, da je zaradi majhne izpostavljenosti etilkarbamatu v prehrani grožnja zdravju majhna (MOE 20.000); večja je pri ljudeh, ki uživajo večje količine alkoholnih pijač, predvsem narejenih iz koščičastega sadja (MOE 3.800) [38].

Policiklični aromatski ogljikovodiki

Policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH) so skupina spojin, ki nastajajo med nepopolnim izgorevanjem organskih snovi, kar se dogaja tudi med pripravo hrane. Pojavljajo se kot mešanice in ocenjuje se, da so v Evropi pri nekadilcih glavni vir PAH zlasti žita in žitni izdelki ter morska hrana [39]. Nezanemarljiv vir PAH je uživanje (mesnih) živil, pripravljenih na žaru, pri čemer je vodilni dejavnik nastanka PAH dim, ki je posledica nepopolne pirolize maščob, ki padajo na ogenj [40]. Na podlagi dostopnih informacij je skupni odbor Svetovne zdravstvene organizacije in Organizacije za prehrano in poljedelstvo Združenih narodov (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, JECFA) v letu 2006 določil 15 PAH, ki so vsi del mešanice ogljenega katrana (ostanka po nepopolnem izgorenju organskih snovi) in za katere je genotoksičnost jasno potrjena *in vitro* in *in vivo*: benzo[a]antracen, benzo[a]piren, benzo[b]fluoranten, benzo[ghi]perilen, benzo[j]fluoranten, benzo[k]fluoranten, krizen, ciklopenta[cd]pirene, dibenz[a,h]antracen, dibenzo[a,e]piren, dibenzo[a,h]piren, dibenzo[a,i]piren, dibenzo[a,l]piren, indeno[1,2,3-cd]piren in 5-metilkrizen. Benzo[a]piren je med njimi najbolj proučevana substanca. Raziskave rakotvornosti pri živalih so pokazale, da zaužitje povzroča tumorje prebavnega sistema, jeter, pljuč in mlečnih žlez [41]. Po razvrstitvi IARC spada benzo[a]piren v skupino 1, torej med dokazano rakotvorne snovi za človeka [42].

Pri ljudeh je večina podatkov o izpostavljenosti povezana z ugotovljenimi ravnmi biomarkerjev v krvi, ki pa niso posledica zgolj prehranske, pač pa skupne izpostavljenosti iz okolja, zato ti podatki niso primerni za kvantitativno oceno tveganja, ki jo prinaša hrana. S pristopom določitve meje izpostavljenosti je Odbor za onesnaževala pri EFSA na podlagi podatkov držav članic o vsebnosti PAH v nekaterih kategorijah živil določil MOE za skupino osmih PAH; za povprečnega potrošnika znaša 17.000, kar te PAH uvršča med manj ogrožajoča onesnaževala v živilih [43]. Taka ocena je

posledica nizkih ugotovljenih vsebnosti PAH v vzorcih živil, kar kažejo tudi podatki uradnega nadzora v Sloveniji. Strokovnjaki kljub temu menijo, da je omenjene rezultate treba jemati z zadržkom, saj bi za realnejšo oceno stanja potrebovali še več podatkov, predvsem v tistih kategorijah živil, za katere je znano, da lahko vsebujejo PAH v večjih koncentracijah (npr. hrana z žara, pražena živila, sušeno sadje, zelišča in začimbe, čaji in zeliščni čaji) [39]. Ozaveščanje prebivalcev o škodljivosti PAH in o načinih zmanjševanja izpostavljenosti ter spremljanje vsebnosti v hrani in okolju je pomembna javnozdravstvena naloga. Raziskovalci so nedavno pokazali, da se vsota štirih PAH v živilih v primerjavi z običajnim žarom bistveno zmanjša, če se pri pripravi svinjine na žaru prepreči kapljanje izločene maščobe na žareči les (48–89 %) in od 41–74 %, če se mehansko odstranjuje dim [40].

Kovine – primer arzena v anorganski obliki

Arzen je naravno v zemeljski skorji in razširjen v okolju, predvsem v zraku, vodi in zemlji. Nastopa v več organskih in anorganskih oblikah; v slednjih je močno strupen. Ljudje smo anorganskemu arzenu izpostavljeni predvsem z onesnaženo pitno vodo, z uporabo take vode pri pripravi hrane, z uživanjem pridelkov z onesnaženih polj ali živil iz onesnažene vode (ribe, morski sadeži). Najbolj značilni strupeni učinki dolgotrajne izpostavljenosti anorganskemu arzenu so rak kože, sečnega mehurja in pljuč ter trajne spremembe na koži [44]. IARC uvršča arzen in njegove anorganske spojine v skupino 1, torej med dokazano rakotvorne za ljudi. Anorganski arzen ne učinkuje neposredno na DNA, deluje pa z več mehanizmi, ki lahko vključujejo oksidativne poškodbe, epigenetske učinke, motenje popravljalnih mehanizmov DNA. Za vsakega od teh prepoznanih učinkov se lahko postavi prag delovanja, vendar se Odbor za onesnaževala pri EFSA ni odločil za postavitve dopustnega dnevnega vnosa, kot je to običajno pri rakotvornih kemikalijah, ki imajo prag učinkovanja, pač pa je zaradi številnih negotovosti pri modeliranju krivulje odmerka-učinek uporabil podoben pristop kot za genotoksične substance, pristop ocene vrednosti MOE na podlagi dostopnih podatkov. Ocenjene vrednosti MOE so pokazale, da za nekatere populacijske skupine ogroženosti ni mogoče izključiti: za velike porabnike riža in izdelkov iz riža (alergiki, občutljivi na gluten) in za velike porabnike alg in izdelkov iz alg (vegetarijanci, etnične skupine). Zaradi majhne telesne mase so lahko bolj izpostavljeni tudi dojenčki, hranjeni z mlečnimi formulami, pripravljenimi z onesnaženo pitno vodo, vendar zanje to ne pomeni večje ogroženosti z rakom, saj se škodljivi učinki izrazijo šele ob dolgotrajni izpostavljenosti, česar pa pri prehrani otrok z mlečnimi formulami ni pričakovati [45].

Pesticidi – primer glifosata

Pesticidi so snovi, ki jih tako kot aditive za živila ali veterinarska zdravila namensko uporabljamo za pridelavo hrane. V Evropi se pesticidne aktivne snovi zakonodajno urejajo kot sredstva za zaščito rastlin s predpisanimi postopki odobritve uporabe. Pestrost in številnost struktur pesticidnih aktivnih snovi, kompleksnost informacij, raziskav in podatkov ter nova znanja za presojo varnosti zahtevajo vedno bolj sistematične pristope z združevanjem vseh dostopnih virov podatkov. Enega njih je v letu 2016 predstavila Mednarodna agencija za raziskovanje raka; vključuje kemoinformatiko, integracijo zbirk podatkov in avtomatizirano testiranje mešanic. Z opisanim pristopom je delovna skupina znanstvenikov pregledala skoraj 6.000 relevantnih kemijskih struktur in pridobila podatke o 980 pesticidnih snoveh. Z rezultati analize je določila naslednje aktivne snovi, ki bi jim morali prednostno ponovno presoditi potencialno rakotvornost: glifosat, malation, paration, tetraklorvinfos, diazinon iz skupine organofosfornih pesticidov ter DDT, lindan in 2,4-D iz skupine organoklorinih pesticidov [46].

Glifosat je herbicid, ki se uporablja za zatiranje plevelov, njegovi ostanki so v velikem naboru živil in njegovi presnovki tudi v človeškem urinu. Potencialna rakotvornost glifosata je odprta znanstvena tema od jeseni 2015, ko je EFSA v postopku ponovne presoje varnosti uporabe pesticidnih pripravkov z glifosatom zaključila, da ni pričakovati, da bi glifosat pomenil nevarnost za razvoj raka ali mutagenost pri ljudeh [47]. Pri Evropskem uradu za kemikalije (ECHA), ki je pristojen za razvrščanje kemikalij glede na njihove nevarne lastnosti, glifosat tudi še ni bil predlagan za razvrstitev kot mutagen, rakotvoren, teratogen oziroma strupen za razmnoževanje [48]. V istem času pa je Delovna skupina pri IARC na podlagi zadostnih dokazov o rakotvornosti pri živalih, omejenih dokazov rakotvornosti pri ljudeh in zanesljivih podatkov o mehanizmu delovanja, uvrstila glifosat v skupino snovi, za katere velja sum rakotvornosti za ljudi (skupina 2A) [49]. Razlike pri presoji rakotvornosti so po mnenju EFSA nastale zaradi načina obravnave in razvrstitve kemikalij: medtem ko se v EU ocenjuje posamezna kemikalija, IARC upošteva strukturno in po delovanju podobne kemikalije in jih razvršča v skupine po oceni skupne izpostavljenosti iz okolja in poklica.

ZAKLJUČEK

Zbiranje zadostnih dokazov za povezavo med kemikalijo v hrani in grožnjo raka je zelo zahtevna naloga. Kot je predstavljeno v tem prispevku, je bilo že za kar nekaj kemijskih snovi ali skupin v hrani dokazano, da so rakotvorne za človeka. Postopek prepoznavanja se začne s raziskavami posameznih raziskovalcev, ki opozorijo na možne povezave, in nadaljuje z nizom testiranj na živalih, laboratorijskimi raziskavami *in vitro* in *in vivo*, in tudi z epidemio-

loškimi raziskavami. Ko so karcinogeni prepoznani in je znan njihov mehanizem delovanja, so na vrsti ukrepi, ki naj bi obvladali njihovo pojavljanje v hrani. Prikazani pristopi in načini obvladovanja rakotvornih kemikalij v živilih temeljijo na oceni tveganja, ki izhaja iz podatkov, ki so trenutno na voljo. Ti narekujejo najprimernejše načine zmanjševanja izpostavljenosti in s tem ogroženosti zdravja: prepoved uporabe, zakonodajne mejne vrednosti, dobra kmetijska in proizvodna praksa, priporočila ...

Kljub temu da so kemijski dejavniki v hrani pogosto predstavljeni in zaznani kot zelo pomemben vir ogroženosti z rakom, bi morali bolj zaupati sistemom prepoznavne in obvladovanj tveganj. Hrana je zelo pomemben vir zaščitnih snovi pred rakavimi boleznimi, zato v uravnoteženi prehrani koristi za zdravje velikokrat prevladajo nad tveganji.

LITERATURA

1. Uredba (ES) št. 178/2002 Evropskega parlamenta in sveta, z dne 28. januarja 2002, o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi Evropske agencije za varnost hrane in postopkih, ki zadevajo varnost hrane. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002R0178:20060428:SL:PDF>.
2. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnquist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 4998–5006.
3. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7: 187–200.
4. Jakobsen LS, Granby K, Knudsen VK, Nauta M, Pires SM, Poulsen M. Burden of disease of dietary exposure to acrylamide in Denmark. *Food Chem Toxicol* 2016; 90: 151–9.
5. Barlow S, Schlatter J. Risk assessment of carcinogens in food. *Toxicol Appl Pharm* 2010; 243: 180–90.
6. Hernandez GL, van Steeg H, Luijten M, van Benthem J. Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. *Mutat Res* 2009; 682: 94–109.
7. Purchase IFH. Current knowledge of mechanisms of carcinogenicity: genotoxins versus non-genotoxins. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 17–28.
8. Ashby J, Tennant RW. Definitive relationship among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the U.S.NTP. *Mutat Res* 1991; 257: 229–306.
9. Opinion on saccharin and its sodium, potassium and calcium salts (opinion expressed on 2 June 1995). Scientific Committee for Food. CS/ADD/EDUL 148-FINAL 1997. European Commission, Brussels. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani http://ec.europa.eu/food/fs/sc/oldcomm7/out26_en.pdf.
10. Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxyanisole–BHA (E 320) as a food additive. *EFSA J* 2011; 9 (10): 2392.
11. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on the food colour Red 2G (E128) based on a request from the Commission related to the re-evaluation of all permitted food additives. *EFSA J* 2007; 515, 1–28.
12. Commission regulation (EC) No. 884/2007 on emergency measures suspending the use of E 128 Red 2G as food colour. *OJ* 2007; 195: 8–9.

13. Walker R. Nitrates, nitrites and N-nitroso compounds: a review of the occurrence in food and diet, and toxicological implications. *Food Add Contam* 1990; 7: 717–68.
14. Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Coglianò V. WHO International agency for research on cancer. Monograph working group. Carcinogenicity of nitrate, nitrite and cyanobacterial peptide toxins. *Lancet Oncol* 2006; 7: 628–9.
15. Scientific opinion of the Panel on contaminants in the food chain. Nitrate in vegetables. *EFSA J* 2008; 689: 1–79.
16. Barlow S. Threshold of toxicological concern: A tool for assessing substances of unknown toxicity present at low levels in the diet. *ILSI Europe Concise Monograph Series* 2005; ILSI Europe, Brussels.
17. Commission decision 1999/217/EC as regards the register of flavouring substances used in or on foodstuffs. *C 2002/113/EC. OJ L49*: 1–160.
18. Extracts from first report on chemically defined flavouring substances. Annex 6 to the minutes of the 98th meeting of the Scientific Committee on Food, 1995.
19. 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 furfural and furfural diethylacetal. *EFSA J* 2004, 67: 1–27.
20. European commission. Food safety. Food improvement agents. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani: http://ec.europa.eu/food/safety/food_improvement_agents/flavourings/eu_lists_flavourings/index_en.htm.
21. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet* 2015; 16:1599–1600. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani: <http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045%2815%2900444-1.pdf>
22. Hernández ÁR, Boada LD, Mendoza Z, Ruiz-Suárez N, Valerón PF, Camacho M, et al. Consumption of organic meat does not diminish the carcinogenic potential associated with the intake of persistent organic pollutants (POPs). *Environ Sci Pollut Res Int* 2015; 19.
23. Kirinčič S, Blaznik U. Opredelitev nevarnosti kemijskih onesnaževal, ki se lahko nahajajo v ribah in školjkah = Hazard assessment of chemical contaminants that may be present in fish and bivalve molluscs. *Enboz*, 2016; 6: 16–28. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/enboz_junij_2016_0.pdf.
24. World health organization. Dioxins and their effects on human health. Pridobljeno 16. 8. 2016 spletne strani: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en/>.
25. Shin ES, Kim J, Choi SD, Kang YW, Chang YS. Estimated dietary intake and risk assessment of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls from fish consumption in the Korean general population. *Chemosphere* 2016; 146: 419–25.
26. Kirincic S, Škrjanc B, Kos N, Kozolc B, Pirnat N, Tavčar-Kalcher G. Mycotoxins in cereals and cereal products in Slovenia – Official control of foods in the years 2008–2012. *Food Control* 2015; 50: 157–65.
27. Commission regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *OJ* 2006, L 364, 5–24.
28. 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: 1–56.
29. Pratt I, Barlow S, Kleiner J, Larsen JC. The influence of thresholds on the risk assessment of carcinogens in food. *Mutat Res*. 2009; 678(2): 113–7.
30. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001, F. March 2005. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani https://www.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf.

31. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. EFSA J 2005; 282: 1–31.
32. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Chapter 7: Risk Characterisation. World Health Organization 2009.
33. Opinion of the Scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to the potential increase of consumer health risk by a possible increase of the existing maximum levels for aflatoxins in almonds, hazelnuts and pistachios and derived products. EFSA J 2007; 446: 1 – 127.
34. Ministrstvo za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano. Uprava za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. Poročilo o rezultatih programa spremljanja onesnaževal v živilih v letu 2015. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani http://www.uvhvvr.gov.si/si/delovna_podrocja/zivila/onesnazevala_v_zivilih/.
35. Biedermann M, Grob K. Model studies on acrylamide formation in potato, wheat flour and corn starch. *Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene* 2003; 94: 406–22.
36. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M. Analysis of acrylamide, carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 4998–5006.
37. Scientific opinion on acrylamide in food. EFSA J 2015;13 (6): 4104–425.
38. Ethyl carbamate and hydrocyanic acid in food and beverages. Scientific opinion of the Panel on Contaminants. EFSA J 2007; 551: 1–44.
39. Kirincic S. Policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH) in njihov vpliv na zdravje. eNBOZ 2015. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/enboz_pah_3.pdf.
40. Lee J-G, Kim S-Y, Moon J-S, Kim S-H, Kang D-H, Yoon H-J. Effect of grilling procedures on levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in grilled meats. *Food Chem* 2016; 199: 632–8.
41. Culp SJ, Gaylor DW, Sheldon WG, Goldstein LS, Beland FA. A comparison of the tumours induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis* 1998; 19: 117–24.
42. World health organization. International agency for research on cancer. Agents classified by the IARC monographs. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani <https://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>.
43. Scientific opinion of the Panel on contaminants in the food chain on a request from the European commission on polycyclic aromatic hydrocarbons in food. EFSA J 2008; 724: 1–114.
44. World health organization. Arsenic. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs372/en/>.
45. Scientific opinion on arsenic in food. EFSA J 2009; 7 (10): 1351–550.
46. Guha N, Guyton Z, Loomis D, Barupal DK. Prioritizing chemicals for risk assessment using chemoinformatics: Examples from the IARC Monographs on pesticides. *Environ Health Persp* 2016; advance publication.
47. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. EFSA J 2015; 13 (11): 4302–409.
48. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Ostanke herbicida glifosata v nemškem pivu. Pridobljeno 16. 8. 2016 s spletne strani <http://www.nijz.si/sl/ostanki-herbicida-glifosata-v-nemskem-pivu>.
49. Portier JC, Armstrong BK, Baguley B, Baur X, Belyaev I, Belle R, et al. Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for research on cancer (IARC) and the European food safety authority (EFSA). *J Epidemiol Community Health* doi:10.1136/jech-2015-207005.