

Råd om mat för barn 0-5 år

– vetenskapligt underlag med risk- eller
nyttovärderingar och kunskapsöversikter



**LIVSMEDELS
VERKET**

NATIONAL FOOD
AGENCY, Sweden

Förkortningar

Myndigheter och organisationer

AAP	American Association of Pediatrics
Efsa	Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (European Food Safety Authority)
EG Europeiska	Gemenskapen
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
EU Europeiska	Unionen
FAO	Food and Agriculture Organization
IMM	Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm
IPCS International	Programme on Chemical Substances
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
SCF	Scientific Committee for Food
WHO	World Health Organization; Världshälsoorganisationen

Riskvärderingsbegrepp

ADI	Acceptabelt dagligt intag; den mängd av ett ämne man kan inta dagligen hela livet utan risk för negativa hälsoeffekter
LD50	Letal Dos 50 %; den dos av ett ämne där 50 % av försöksdjuren dör
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level; den lägsta undersökta dos som ger oönskade effekter
LOEL	Lowest Observed Effect Level; den lägsta undersökta dos som ger effekter
MOE	Margin of Exposure; marginalen mellan den dos som orsakade en tioprocentig ökning i tumörfrekvens hos djur och den dos som människor vanligtvis utsätts för
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level; den högsta undersökta dos som inte ger några oönskade effekter
PTWI	Provisoriskt tolerabelt veckointag; provisoriskt värde på den mängd av ett ämne man kan inta varje vecka hela livet utan risk för negativa hälsoeffekter
TDI	Tolerabelt dagligt intag; den mängd av ett ämne man kan inta dagligen hela livet utan risk för negativa hälsoeffekter. Benämningen används för främmande ämnen, t.ex. substanser som oavsiktligt förorenar livsmedel. Den används istället för ADI, eftersom man egentligen inte accepterar sådana föroreningar.
tTDI	Temporärt tolerabelt dagligt intag
TMDI	Teoretiskt maximalt dagligt intag
TWI	Tolerabelt veckointag; den mängd av ett ämne man kan inta varje vecka hela livet utan risk för negativa hälsoeffekter
UL	Tolerable Upper Intake Level

Övriga

Bq	Bequerel
BVC	Barnvårdscentralen
BPA	Bisfenol A
CNS	Centrala nervsystemet
GMO	Genmodifierade organismer
Hb	Hemoglobin
PAH	Polycykliska aromatiska kolväten; skadliga ämnen som kan bildas vid tillagning, exv. vid stekning och rökning, av livsmedel

Innehåll

Förord.....	4
Akrylamid i mat	5
Allergi	8
Bekämpningsmedel.....	30
Bisfenol A (BPA)	42
Dricksvatten	45
Ej värmebehandlade köttprodukter	54
Fettsyran DHA	56
Glykoaloider (solanin och chakonin) i potatis	62
GMO-livsmedel	68
Honung.....	70
Hälsokostprodukter	72
Kanel och kumarin.....	73
Koffein	75
Kostfiber.....	79
Kökshygien	84
Lakrits och salmiak	85
Lektiner i baljväxter	93
Livsmedelstillsatser.....	113
Mangan	117
Matfett – kontroll och lagstiftning	124
Modersmjölksersättning – tillredning och förvaring	133
Muskotnöt	135
Mögelgifter i mat	137
Nitrat och nitrit.....	141
Nutrition – amning och tillvänjning, fett, frukt och grönsaker, hälsoeffekter på lång sikt, kolhydrater.....	147
Nya livsmedel och livsmedelsingredienser.....	149
Oorganisk arsenik	170
Opastöriserad mjölk och produkter därav	176
Oxalsyra	179
Probiotika.....	185
Efsas vetenskapliga granskning av hälsopåståenden om probiotika	189
Nyttovärdering av probiotika.....	209
Riskvärdering probiotika	215
Rått kött.....	224
Saffran.....	227
Salt	229
Vitamin D.....	232
Vitaminer och mineraler – risker med höga intag.....	238
Vegetarisk kost.....	259
Vätecyanid från cyanogena glykosider	275

Förord

Livsmedelsverkets informationsmaterial ”Mat för spädbarn” och ”Mat för småbarn”, som riktar sig till småbarnsföräldrar och barnhälsovården, kom ut första gången 1999 respektive 2002. Sedan dess har bland annat ny forskning och Livsmedelsverkets undersökning av barns matvanor givit anledning att se över kostråden.

För en förnyad översyn av råden har därför ett vetenskapligt underlag tagits fram och samlats i denna rapport. Utgångspunkten i arbetet har varit att bedöma eventuella hälsoeffekter för spädbarn (0-1 år) och småbarn (1-5 år) av enskilda ämnen, livsmedel eller kosten. De nya risk- och nyttovärderingarna och kunskapsöversikt-erna har sammanställts av Livsmedelsverkets experter inom områdena mikrobiologi, nutrition och toxikologi. Ett av underlagen, vegetarisk kost, har sammanställts av en anlitad konsult och faktagranskats av Livsmedelsverkets vetenskapliga grupp för nutritionsfrågor. Det vetenskapliga underlaget för nutritionsområdet har huvudsakligen varit de Nordiska näringsrekommendationerna, NNR 2004, kompletterat med vetenskapliga kunskapssammanställningar publicerade senare än 2004. Referenslista för dessa återfinns i rapporten.

Riskvärderingarna är uppdelade i faroidentifiering, farokarakterisering, exponeringsuppskattning och riskkarakterisering, där sannolikheten för att barn i de aktuella åldrarna ska drabbas av eventuella hälsoeffekter bedöms. Riskvärderingarna omfattar inte förslag på åtgärder för hur eventuella risker kan hanteras. I beslutet om åtgärd kan även andra faktorer vägas in i bedömningen. Hur risk- och nyttovärderingar samt kunskapsöversikter tillsammans med andra faktorer har lett fram till Livsmedelsverkets råd redovisas i särskilda så kallade hanteringsrapporter.

Översynen av råden har pågått under 2009-2011. De flesta vetenskapliga underlag som har tagits fram under översynen gjordes under 2010. Om det kommer nya rön som på ett avgörande sätt skulle kunna förändra slutsatserna kommer nya bedömningar att göras inom de aktuella områdena.

Livsmedelsverket oktober 2011

Akrylamid i mat

av Lilianne Abramsson Zetterberg, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

I samband med att man upphettar maten ordentligt dör bakterier och virus, men det bildas också ibland onyttiga ämnen, s.k. maillardprodukter. De bildas framför allt vid temperaturer som uppnås vid grillning, stekning eller ugsnbakning. Några av dessa ämnen är akrylamid, stekytemutagener och PAH (1, 2, 3). Många av ämnena är kromosomskadande och ökar risken för cancer. Även om cancerrisken är mycket låg är det ändå bra om man undviker att steka hårt. Ett gott råd är att låta maten bli gyllengul snarare än gyllenbrun vid tillagning.

Faroidentifiering

I samband med att man upphettar maten ordentligt dör bakterier och virus, men det bildas ibland också onyttiga ämnen, s.k. maillardprodukter. De bildas framför allt vid höga temperaturer som uppnås vid grillning, stekning eller ugsnbakning. Vid kokning, när temperaturen vanligtvis inte överstiger 100°C och det finns vatten närvarande är bildningen av akrylamid långsam. Detta är förklaringen till att medelhalten av akrylamid är betydligt högre i stekt potatis än i kokt (4). Vid matlagning har man visat att akrylamid bildas genom en reaktion mellan en monosackarid, t.ex. glukos, och aminosyran asparagin. Akrylamid kan också förekomma inom plastindustrin, som en monomer till polyakrylamid. Detta har medfört att kunskapen om dess toxiska effekter är god. I samband med rening av dricksvatten kan akrylamid uppträda som en rest i vattnet. Här finns det ett gränsvärde, som är 0,1 µg/liter (5). Ytterligare en källa till akrylamid är tobaksrök.

Exponeringsuppskattning

I samtliga blodprov från människor som har analyserats med avseende på hemoglobinadukter har det visat sig att vi alla är exponerade för akrylamid (6). JECFA uppskattar att medelexponeringen via mat och dryck enligt nedan.

Sammanställning enligt JECFA, WHO, 2006, no.82

Land	Dos ($\mu\text{g}/\text{kg b.w.}$), medel för vuxna
Australien 0,	4–0,5
Belgien 0,	5–0,6 (13–18y)
Canada	0,4 (20–39y), 1 (10–19y)
China	1,1 (15 – 70y)
Hong Kong	0,4
Tjeckien 0,3	
Danmark	0,4 – 0,5
Frankrike 0,	5 (vuxna)
Tyskland	0,6 – 1,2 (4 – 79y)
Holland	0,5 – 1 (1 – 97y)
Nya Zeeland	0,4 – 0,5 (> 15y)
Norge	0,5 (16 – 79y)
Sverige	0,4 (18 – 74y)
Schweiz 0,5	
Arabemiraten	0,9 – 1,0 (> 20y)
UK	0,3 – 0,4 (19 – 65y)
USA	0,4 – 0,5 (> 2y)
Medel(hög-)intaget för barn och vuxna i världen	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvikt/4$\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvikt

Det kan tilläggas att intaget för vuxna individer i Sverige som äter mycket pommes frites och chips (95:e persentilen) uppgår till cirka 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvikt/dag (7). Medelintaget hos barn under 1 år i Sverige varierar, vilket beror på vilken kost barnet företrädesvis får. För barn som endast ammas beräknas akrylamidintaget vara lågt, cirka 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvikt/dag. När maten ändras från enbart bröstmjölks till gröt, välling etc., beräknas intaget hos små barn under ett år uppgå till drygt 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvikt och dag. Medelintaget för barn mellan 7 månader och 1 år beräknas vara ungefär lika stort som för vuxna, cirka 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvikt och dag (8).

Farokarakterisering

Akrylamid är både neurotoxiskt, genotoxiskt och cancerrisikförhöjande (4, 9, 10). När akrylamid kommer in i kroppen metaboliseras det till glycidamid (4). Akrylamid binder företrädesvis till olika proteiner och vid höga doser påverkas bl.a. nervceller. Ett vanligt tecken hos en person som har exponerats för mycket höga halter av akrylamid är domningar i fingrar och läppar (nervpåverkan) (4). Det är mycket osannolikt att en människa kan nå sådana exponeringsnivåer enbart genom att äta akrylamidrik mat. Ett stort antal s.k. genotoxiska tester har utförts, både in vitro och in vivo, och den samlade bilden är att akrylamid är genotoxiskt. När det gäller den kromosomskadande effekten är det framför allt förhöjda frekvenser av kromosombrott som uppmätts (9, 10). Det är metaboliten glycidamid som binder till DNA och orsakar dessa brott.

Resultatet från de cancerstudier som har utförts på råttor och mus visar att akrylamid bl.a. ökar risken för bröst- och testikelcancer. Eftersom akrylamid är genotoxiskt kan

inget TDI fastställas, det finns med andra ord ingen dos som är så låg att det inte innebär en förhöjd hälsorisk. Kvantifieringen av cancerrisken varierar beroende på vilket dos-effekt-samband man antar. Jecfa uttrycker risken för cancer orsakad av akrylamid till ett MOE motsvarande 75–300, där 300 motsvarar medelintaget av akrylamid (4). Om man översätter den siffran till en ”relativ” risk motsvarar ett akrylamidintag av 0,5 µg/kg kroppsvikt och dag en extra risk på $1.67 \cdot 10^{-4}$ (nästan 2 av 10 000). Detta innebär att akrylamid innebär en liten risk för den enskilde individen, men baserat på hela Sveriges befolkning kommer uppskattningsvis knappt 2 000 personer att drabbas av cancer på grund av vår exponering för akrylamid genom mat och dryck.

Det finns ett tiotal publikationer där man har studerat sambandet mellan högt intag av akrylamidrik mat (chips, pommes frites, hårt stekt potatis etc.) och cancer (11). De flesta resultat visar att det inte går att se något samband mellan cancer hos människa och akrylamidrik mat. Det bör dock framhållas att känsligheten i sådana humanstudier är relativt lågt och de relativt små risker som akrylamid innebär kan knappast upptäckas i sådana studier.

Referenser

1. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food [1] - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain, EFSA-Q-2007-136.
2. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human: some industrial chemicals, No 60, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994, pp. 389-433.
3. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins No 56, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1993, pp. 165-229.
4. JECFA, WHO Food additives series:55.
5. Council directive 98/83/EC On the quality of water intended for human consumption. Official Journal L 330, 05/12/1998 pp. 0032-0054.
6. Abramsson-Zetterberg L, Vikström AC, Törnqvist M, Hellenäs KE, 2008 Differences in the frequency of micronucleated erythrocytes in humans in relation to consumption of fried carbohydrate-rich food. *Mutat Res.* 31, 50-56.
7. Svensson K, Abramsson L, Becker W, Glynn A, Hellenäs K-E, Lind Y, Rosén J. 2003 Dietary intake of acrylamide in Sweden. *Food and Chemical Toxicology*, 41, 1581-1586.
8. Fohgelberg P, Rosén J, Hellenäs K-E, Abramsson-Zetterberg J*. 2005. The acrylamide intake via some common baby food for children in Sweden during their first year of life – (an improved method for analysis of acrylamide). *Food and Chemical Toxicology*, 43:951-959.
9. IARC Monographs, Vol 60, World Health Organization International Agency for Research on Cancer, on Acrylamide (Group 2A) For definition of Groups, see Preamble Evaluation. VOL.: 60 (1994) (p. 389).
10. Abramsson-Zetterberg L. 2003 The dose-response relationship at very low doses of acrylamide is linear in the flow cytometer-based mouse micronucleus assay. *Mutation Research* 535: 215-22.
11. Mucci L, Adami, H-O. 2009. The Plight of the Potato: Is Dietary Acrylamide a Risk Factor for Human Cancer? *J. Natl Cancer Inst.* 6;101(9):618-21.
12. Granath F, Törnqvist M. Who knows whether acrylamide in food is hazardous to humans? *J Natl Cancer Inst* (2003) 95(12):842–843.

Allergi och intolerans mot livsmedel

Är kostprevention möjlig?

av Ylva Sjögren Bolin och Ingrid Malmheden Yman, Livsmedelsverket

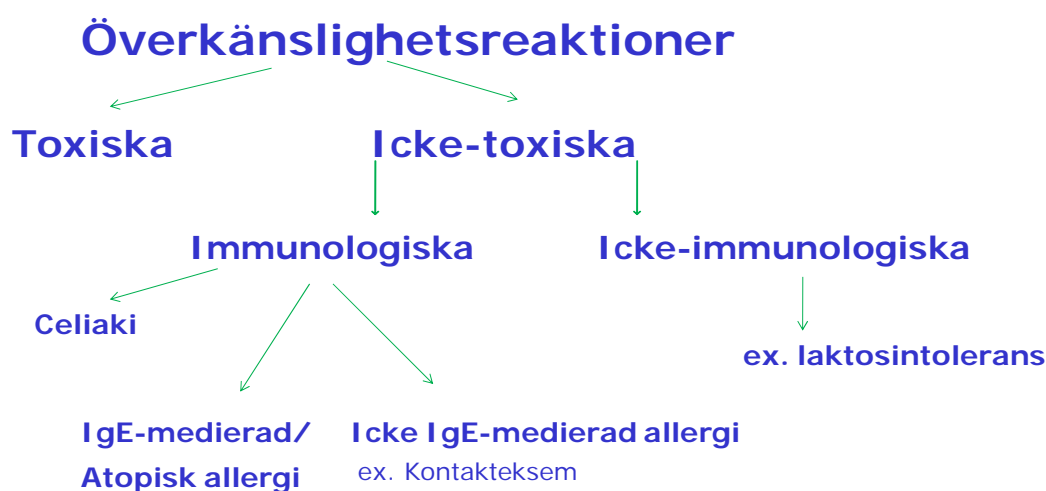
Livsmedelsverket har saknat en uppdaterad sammanställning av vetenskaplig litteratur om kosten i relation till utveckling av allergi hos barn. En genomgång av aktuell och relevant litteratur har därför gjorts. Sammanställningar finns från flera välkända organisationer som den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) (1), European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) (2-3) och American Association of Paediatrics (AAP) (4). Material från dessa organisationer har sammanfattats med tillägg från översiktsartiklar. När sammanställningar och översiktsartiklar har saknats har relevanta originalartiklar gått igenom. Originalartiklar som har publicerats efter sammanställningarna/översiktsartiklarna har även lagts till. Sökning efter litteratur har gjorts i databaser som Medline och Cochrane.

Livsmedelsallergi och annan överkänslighet

Både inom medicinen och hos allmänheten används ibland olika termer för att beskriva överkänslighetsreaktioner. Det vanligaste är att man använder ordet allergi för att beteckna en rad olika symtom. Symtom tros ibland felaktigt vara allergiska, men kan i stället vara toxiska, psykologiska, bero på infektioner eller vara bieffekter av läkemedel.

År 2001 reviderades nomenklaturen på allergiområdet av en arbetsgrupp inom European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (5). Allergisk överkänslighet orsakad av immunologiska mekanismer skiljdes från icke-immunologisk överkänslighet. Bland de immunologiska mekanismerna definierades dels IgE-medierade, dels icke IgE-medierade reaktioner. Den ovannämnda nomenklaturen och klassificeringen av överkänslighetsreaktioner överensstämde inte med den som användes i USA och problem uppstod när symtom skulle klassificeras och beskrivas. För att få en gemensam nomenklatur utarbetade en kommitté under World Allergy Organisation (WAO) en reviderad nomenklatur några år senare (6). Detta dokument slår fast att termen livsmedelsallergi är relevant när immunologiska reaktioner har demonstrerats och att termen IgE-medierad livsmedelsallergi ska användas om IgE deltar i reaktionen. Det finns även immunologiska reaktioner där inte IgE, utan andra typer av antikroppar, till exempel IgG och IgA, förekommer eller där vissa typer av celler är inblandade. Exempel på sådana reaktioner är celiaki och kontakteksem. Ytterligare ett exempel är den typ av komjölksproteinallergi som involverar immunologiska reaktioner men som inte är IgE-medierad (7). Mekanismen bakom den icke IgE-medierade typen av komjölksproteinallergi är något oklar. Troligen är en viss typ av T-celler inblandade (8). Oftast visar sig symtomen i mag- och tarmkanalen eller på huden i form av illamående, diarré respektive eksem. Symtomen uppträder oftast timmar till dagar efter intag av komjölksprotein och därför kallas reaktionen ofta för ”delayed type hypersensitivity”.

Laktosintolerans är ett exempel på icke-immunologisk överkänslighet mot mat. I USA använder man delvis en annan nomenklatur (9).



Figur 1. Indelning av överkänslighetsreaktioner på livsmedel.

IgE-medierad allergi går också under benämningen atopisk allergi. Definitionen av atopi är ”en personlig eller nedärvd tendens att producera IgE-antikroppar som svar på låga doser av allergener och att utveckla typiska symtom som astma, rhinoconjunctivit, eksem eller andra hud- och gastrointestinala reaktioner” (5). Typiska symtom på IgE-medierad allergi hos små barn är diarré och hudrodnader. Först när specifika IgE-antikroppar har påvisats bör termen atopi användas.

Celiaki, även kallad glutenintolerans, är ett autoimmunt tillstånd som karaktäriseras av en immunologisk reaktion i tunntarmens slemhinna (10). Sjukdomen är kopplad till vissa vävnadstyper (HLA-DQ2 och HLA-DQ8) och drabbar genetiskt disponerade individer vid intag av gluten och glutenliknande proteiner som förekommer i vete, råg och korn. Gluten/gliadin bryts ned till mindre peptider med hjälp av enzymer i magsäck och tunntarm. Ett fragment som består av 33 aminosyror står emot nedbrytning av både magsyra och enzymer. Fragmentet förändras av enzymet transglutaminas på så sätt att glutamin omvandlas till glutaminsyra genom deamidering. Peptiden passerar genom tarmslemhinnan och fångas upp av antigenpresenterande celler, som på sin yta bär vävnadsfaktorerna HLA-DQ2 eller HLA-DQ8. Dessa celler presenterar glutenfragmentet för T-celler och en försvarsmekanism utlöses, som leder till inflammation och skada på tarmluddet. Även IgA- och IgG-antikroppar, specifika mot bland annat transglutaminas, produceras.

Immunologiska reaktioner på ämnen som metallerna nickel, kobolt och krom orsakas av celler i huden och ger upphov till kontakteksem. Intag av livsmedel med högt innehåll av dessa metaller kan förvärra eksemen. Även vissa kryddor sätts i samband med kontakteksem. Laktosintolerans är den vanligaste icke-immunologiska överkänslighetsreaktionen och beror på brist på enzymet laktas (β -galaktosidas). Laktas behövs för att bryta ned laktosen (mjölksockret) i mjölk (inklusive bröstmjölk) till glukos och galaktos. Laktosintolerans förekommer i tre olika former – primär, sekundär (temporär) och medfödd (congenital) (11). Medfödd laktasbrist är extremt ovanlig och innebär ingen eller extremt låg laktasproduktion redan från födseln. Primär laktosintolerans beror på minskad mängd laktas och ärvs genetiskt. Barn föds dock inte med primär laktosinto-

lerans, utan laktasenzymets aktivitet nedregleras succesivt med åldern hos dem med ärftlighet för laktosintolerans (se nedan). Sekundär laktosintolerans orsakas av laktasbrist till följd av en skada i tarmslemhinnan. En sådan skada kan vara orsakad av exempelvis obehandlad celiaki, inflammation i tarmen eller uppstå efter bukoperationer. När tarmslemhinnan har läkt återkommer enzymet.

Ärftlighet

Risken för ett barn att utveckla IgE-medierad allergi är 40–70 procent om båda föräldrarna är allergiska, medan risken minskar till 5–10 procent om ingen förälder är allergisk (12). Högriskbarn definieras ofta som barn som har minst en förälder eller ett syskon med dokumenterad allergisk sjukdom (13).

Celiaki är en komplex sjukdom där bland annat ärftliga faktorer påverkar risken för att utveckla sjukdomen (14). Celiaki är tio gånger vanligare hos personer som redan har celiaki i släkten. Två varianter av gener på kromosom sex, som styr produktionen av de två vävnadsfaktorerna HLA-DQ2 och HLA-DQ8, är en förutsättning för utveckling av celiaki.

Primär laktosintolerans förekommer hos cirka 70 procent av världens vuxna befolkning (11). I Sverige är det uppskattningsvis 4–10 procent av de vuxna som är laktosintoleranta (105). Särskilt en genotyp, *C/C*₋₁₃₉₁₀, har kopplats till primär laktosintolerans (15). Vid genotypning visar det sig att denna genotyp förekommer i högre utsträckning hos svenskar födda på 1980-talet än hos svenskar födda på 1920-talet (16). Detta beror troligen på att andelen svenskar med utländsk bakgrund har ökat. Vid vilken ålder primär laktosintolerans uppträder verkar variera i olika befolkningsgrupper. När barn med genotypen *C/C*₋₁₃₉₁₀ jämfördes efter etnicitet framkom det att laktasaktiviteten minskade snabbare hos barn med afrikanskt ursprung än hos barn av finskt ursprung (15). Bland finska barn var det väldigt ovanligt med låg laktasaktivitet före fem års ålder. Däremot uppvisade ett fåtal barn med afrikanskt ursprung lägre laktasaktivitet från 2,5 års ålder. Det vanligaste är dock att laktasaktiviteten sjunker i skolåldern eller under tonåren hos dem med ärftlig benägenhet för laktosintolerans.

Sensibilisering, toleransutveckling och spädbarns immunförsvar

Förenklat kan immunförsvaret delas upp i det ospecifika och det specifika immunförsvaret (17). Fysiska barriärer, som hud och slemhinnor, som försvårar för patogener att infektera värden, räknas ibland till det ospecifika immunförsvaret. Även en del vita blodkroppar, som neutrofiler och makrofager, liksom vissa immunomodulerande ämnen (cytokiner) räknas till det ospecifika immunförsvaret. Särskilt kännetecknande för denna gren av immunförsvaret är att det reagerar snabbare än det specifika när värden utsätts för exempelvis patogener. Lymfocyter, T- och B-celler, utgör den specifika delen av immunförsvaret. De känner igen specifika antigen. Även de olika klasser av antikroppar, som produceras av B-celler, räknas till det specifika immunförsvaret. Det specifika immunförsvaret har, till skillnad från det ospecifika, ett immunologiskt minne, vilket betyder att det känner igen ett antigen som värden tidigare har utsatts för.

Immunförsvarets uppgift är att bekämpa patogener (17). Samtidigt ska immunförsvaret tolerera kroppsegna proteiner, tarmbakterier och ofarliga exogena (främmande) proteiner i exempelvis livsmedel. De flesta människor utvecklar tolerans när de utsätts för ofarliga exogena proteiner. När toleransutvecklingen däremot inte fungerar optimalt mot kroppsegna och främmande proteiner kan sjukdomar som autoimmunitet respektive IgE-

medierad allergi uppkomma (17). En person som producerar allergenspecifika IgE-antikroppar är sensibiliserad för allergenet och kan reagera med allergiska symtom vid upprepad kontakt med allergenet. Det är däremot inte säkert att individer som producerar IgE-antikroppar mot allergen faktiskt utvecklar symtom (se även nedan).

Orsakerna till att vissa personer blir sensibiliserade mot allergener har inte entydigt kunnat fastställas. Genetiska faktorer och livsstilsfaktorer samspelar troligtvis vilket orsakar en immunologisk miljö som främjar utvecklingen av allergenspecifika T-hjälpar 2 (Th2)-celler (18). Allergenspecifika Th2-celler påverkar produktionen av IgE-antikroppar från allergenspecifika B-celler. Dessa IgE-antikroppar binder sen till receptorer på mastceller, basofiler och eosinofiler. Individen anses då vara sensibiliserad. När individen återigen utsätts för allergenet frisätts olika mediatorer (ämnen) från bland annat mastceller. Exempel på ämnen som frisätts är histamin och leukotriener. De ger upphov till typiska allergiska symtom som astma, hösnuva och eksem.

Oral tolerans utvecklas förmodligen genom olika mekanismer (19). I dagsläget är mycket oklart och mekanismerna är komplicerade. Troligen orsakar högre doser av antigener att specifika T-celler dör (clonal deletion) eller inte reagerar på antigenet (clonal anergy). Upprepade doser av små mängder antigen inducerar i stället en aktiv suppression med hjälp av olika regulatoriska T-celler. Det mest troliga är att ett samspel mellan ”clonal deletion”, ”clonal anergy” och aktiv suppression krävs för att tolerans ska utvecklas och bibehållas. Det spekuleras mycket om vad som påverkar utvecklingen av olika T-regulatoriska celler. Celler från det ospecifika immunförsvaret påverkas av livsstilsfaktorer (till exempel exponering för mikroorganismer) och dessa celler kan sedan till exempel påverka utvecklingen av T-regulatoriska celler.

Tarmbarriären spelar förmodligen roll för utveckling av oral tolerans (7). Sekretoriskt IgA binder antigen från mikroorganismer och exogena proteiner och förhindrar därmed att dessa tar sig förbi tarmbarriären. Samtidigt kan IgA bundet till antigen tas upp av vissa celler i tarmbarriären, vilket gör att barnets immunceller aktivt presenteras för dessa antigen (7).

Vid födseln är den lymfatiske vävnaden något outvecklad, vilket gör att spädbarn har svårare att producera olika klasser av antikroppar (20–21). Detta kompenseras till stor del av de IgG-antikroppar som överförs till fostret under graviditeten och av de IgA-antikroppar som finns i bröstmjölken (22). Både de IgA- och IgG-antikroppar som överförs från modern speglar de antigen hon har varit utsatt för.

Allergiska symtom och ”den atopiska marschen”

Allergiska reaktioner kan drabba många olika organ och vilken åldersgrupp som helst. Typiska symtom på IgE-medierad allergi är astma, rhinoconjunctivit, gastrointestinala symtom och karakteristiska hudreaktioner, som atopiskt eksem och nässelutslag. En atopisk patient utvecklar ofta ett spektrum av atopiska sjukdomar med åldern. Under de första åren dominerar mag- och tarmbesvär, som kräkningar och diarré, och hudreaktioner som eksem (atopisk dermatit). Reaktionerna orsakas ofta av mat. Småbarn kan växa ifrån allergier mot vissa livsmedel. Det gäller till exempel mjölk, men till viss del också ägg. Astma och allergisk snuva uppträder senare som svar på luftburna allergen, till exempel pollen (23). Omkring 75 procent av de barn som har livsmedelsallergi och svår atopisk dermatit får ytterligare symtom som allergisk snuva och astma vid fyra års ålder (24). Nyligen visade en studie av mer än 2 000 barn att risken för mjölk-, ägg- och jordnötsallergi var dubbelt så hög om barnet hade eksem under sina första sex månader jämfört med under den andra halvan av första levnadsåret (25). Närvaro av IgE-antikroppar behöver inte nödvändigtvis innebära en klinisk sjukdom, men förekomst av sådana antikroppar

utgör risk för allergi. Det har visats att IgE-antikroppar mot äggviteproteiner hos små barn kan förutspå (prediktera) IgE-antikroppar mot luftburna allergen vid 12–15 års ålder och atopiska symtom vid denna ålder (26).

Klåda i munnen (oral allergy syndrom, OAS), drabbar ofta pollenallergiker som samtidigt reagerar på värmelabila allergener i livsmedel. I Sverige är OAS vanligt hos personer med björkpollenallergi. De reagerar ofta på hasselnötter, mandel, råa äpplen och morötter, men kan tåla livsmedlen i upphettad form. Även gräspollenallergiker reagerar på vissa livsmedel.

Vissa individer utvecklar IgE-medierad allergi mot livsmedelsallergen eller mot luftburna allergen senare i livet. Detta illustreras av många fall av yrkesallergi, till exempel mot laboratoriedjur, enzymer och krukväxter (27).

Anafylaxi är en akut reaktion som definieras som en svår, livshotande allmän eller systemisk reaktion som omfattar respiratoriska och/eller kardiovaskulära symtom. Om inte behandling sätts in, fortskrider reaktionen snabbt med ökande svårighetsgrad på symtomen och med risk för att utgången blir fatal (28). Astma tycks vara en betydande riskfaktor för livshotande anafylaktiska reaktioner mot mat. Anafylaxi anses troligt när minst ett av tre kriterier, som snabbt fallande blodtryck eller andningsproblem efter intag av allergen, uppfylls (29).

Diagnos

En allergidiagnos kan ställas på flera olika sätt (9). Det är vanligt att man tar anamnes och mäter specifika IgE-antikroppar och/eller gör hudtest (skin prick test, SPT) med allergenet eller livsmedlet. Det säkraste sättet att ställa diagnos vid allergi mot livsmedel anses vara att ge livsmedlet i ökande doser omväxlande med placebo (icke verksamt substans) till den allergiske under sådana förhållanden att innehållet inte är känt vare sig för den allergiske eller för den som gör provokationen. Detta kallas dubbelblind placebokontrollerad provokation eller Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge (DBPCFC) och är guldstandarden för allergidiagnostik. Risker förenade med svåra allergiska anafylaktiska reaktioner gör att provokation inte alltid är etiskt försvarbart. Med nyare diagnostiska tester som rekombinanta allergener kan resultat rörande specifika reaktioner mot individuella allergener erhållas. Det är viktigt att ha i åtanke att sensibilisering och uppträdande av IgE-antikroppar inte per automatik innebär klinisk allergi.

Celiaki debuterade tidigare vanligtvis redan under spädbarnsåren med typiska symtom som diarré och viktstillstånd. Diagnos ställs dock numera i alla åldrar. Vuxna som får diagnosen celiaki kan ha mer diffusa symtom som magproblem och järnbrist. Diagnos ställs genom att man analyserar specifika ”celiakantikroppar” och gör tunntarmsbiopsi.

Laktosintolerans ger besvär från magen med gaser, buller och smärtor genom att ospjälkad laktos fungerar som substrat för bakterier i tarmen. Den icke-absorberade laktosen orsakar också att elektrolyter och vatten lättare stannar kvar i tarmarna vilket orsakar diarré (11). Flera olika metoder, bland annat laktosbelastning och mätning av vätgas i utandningsluften, används vid diagnos av laktosintolerans. Numera kan också genetiska test komplettera diagnosen laktosintolerans.

Förekomst av IgE-medierad livsmedelsallergi och celiaki

Det finns ett stort antal publikationer om förekomsten av livsmedelsallergi, men det är oklart vilka slutsatser man kan dra från de skattningar och den information som finns i dem. Många prevalensstudier baseras på enskilda individers uppfattning om reaktioner

mot livsmedel och studierna har gjorts i form av frågeformulär eller telefonenkäter (30). Det är jämförelsevis få studier som har inkluderat dubbelblind provokation, trots att detta är guldstandarden för att ställa en korrekt diagnos.

Allergi mot luftburna allergen anses ha ökat under de senaste årtiondena men när det gäller livsmedelsallergi är det fortfarande oklart om en ökning har skett. När frågeformulär används rapporteras allergiska symtom hos svenska 6–7 åringar enligt följande: astma 10 procent, eksem 13 procent och hösnuva 10 procent (31). Mellan 25 och 30 procent av dem som tillfrågas via frågeformulär uppger att de är allergiska/överkänsliga mot livsmedel, vilket ger en överskattning av antalet allergiska/överkänsliga (32-35). När man gör diagnostiska test, med exempelvis analys av specifika IgE-antikroppar mot livsmedel eller pricktest (SPT), sjunker andelen allergiska till 4–6 procent. I en svensk studie rapporterade 11 procent av föräldrarna till fyraåringar att barnen hade livsmedelsallergi (36). Det var dock endast 1,6 procent som hade IgE-antikroppar i kombination med allergiska symtom.

Utveckling av livsmedelsallergi är relativt vanlig under de fyra första levnadsåren. Ett begränsat antal livsmedel svarar för majoriteten av de livsmedelsallergiska reaktionerna enligt en bedömning av Efsa. Livsmedlen är mjölk, ägg, fisk, skaldjur, jordnötter och andra baljväxter, nötter, spannmål, sesamfrö, selleri och senap (37). I Sverige är inte selleri och senap de vanligaste orsakerna till reaktioner. Bland småbarn dominerar reaktioner mot mjölk och ägg. Vissa studier tyder också på att allergi mot jordnötter är relativt vanligt bland barn (12). Bland barn i åldersgruppen 0-4 år förekommer IgE-medierad allergi mot mjölk hos 0,5–2,5 procent (38). I samma åldersgrupp förekommer IgE-medierad allergi mot ägg hos 0,3–2,5 procent och mot jordnötter hos 0,1–1 procent. Siffrorna är hämtade från en studie där både symtom och sensibilisering har påvisats. Siffrorna kan dock inte ses som absoluta utan fler studier med god metodik behövs för att förekomsten av IgE-medierad allergi mot olika livsmedel fullständigt ska kunna beskrivas.

Celiaki finns beskriven i nästan hela världen. Uppgifter om prevalensen har varierat, men nyare data från flera europeiska länder tyder på att den är en av 100 i befolkningen (39). I Sverige diagnosticerades celiaki hos ett ökande antal små barn åren 1985-1994. I samband med att kostrekommendationen ändrades till långsam introduktion av gluten under samtidig amning minskade antalet celiakidiagnoser hos småbarn markant.

Kostprevention av allergi, astma, eksem och celiaki

Epidemiologiska studier

Epidemiologiska studier studerar samband mellan exponering och utfall och utgör grunden för sammanställningar och översiktsartiklar. Epidemiologiska studier kan utföras experimentellt eller genom observation (40). Beroende på hur de utförs anses de ha olika grad av bevisning (styrka). Prospektiva dubbelblinda randomiserade placebokontrollerade interventionsstudier (DBRPT) är experimentella studier där den ena gruppen får aktivt ämne och den andra gruppen får placebo. Både deltagarna och undersökaren är ovetande om vem som får vad (= dubbelblind). Dessa studier har högst bevisstyrka. Inom områden som kost och allergiutveckling är det inte alltid etiskt rätt att genomföra DBRPT och inte heller alltid möjligt (3). Ett sådant exempel är amning, där modern själv måste få välja om hon ska amma och givetvis också vet om hon ammar eller inte. Ett annat sätt är att göra prospektiva kohortstudier (observationsstudier). Väldesignade prospektiva kohorter anses också ha relativt hög bevisgrad. I sådana kost- och allergistudier följer man barnen under

en längre tid och eventuella allergiska symtom diagnostiseras. Dessa sammanställs sedan med exempelvis amningens längd eller tidpunkten för introduktion av fast föda.

Det finns faktorer som påverkar både utfall och exponering (3). Vid statistiska analyser av utfall och exponering går det vanligtvis att justera för dessa faktorer (confounders). Exempel på sådana faktorer är allergihereditet (ärftlighet), föräldrars rökning och socialklass. När det gäller området kost och allergiutveckling kan ett omvänt orsakssamband (reverse causality) påverka utfallet. En mamma som själv är allergisk tenderar att amma sitt barn längre och kanske även introducerar viss mat senare. Detta påverkar utfallet och de slutsatser som kan dras av olika studier.

Världshälsoorganisationen (WHO) listar i sin rapport "Diet Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases" från 2003 olika grader av bevisstyrka för att en viss exponering ökar/minskar risken för ett utfall (41). De olika graderna av bevis är övertygande bevis (1), troliga bevis (2), möjliga bevis (3) och otillräckliga bevis (4). I Livsmedelsverkets rapport "Amning och tillvänjning" listas bevisstyrka ytterligare. Vidare är det viktigt att ha i åtanke att även om det finns övertygande bevis för att en viss exponering minskar/ ökar risken för ett utfall kan den ökade/minskade risken vara såväl stor som liten.

Moderns kost under graviditet och amning

Det har framförts att tidiga åtgärder när det gäller dieten kan påverka utvecklingen av atopiska sjukdomar. Det finns däremot inte tillräckliga belägg för att manipulering av kosten eller restriktioner i dieten till den gravida mamman förhindrar uppkomsten eller senarelägger utvecklingen av allergier hos barnet (42). I många länder, till exempel USA, Storbritannien och Sverige, rekommenderades tidigare mamman i högriskfamiljer att undvika jordnötter och eventuellt andra livsmedel under graviditet och amning. Syftet skulle vara att förhindra uppkomsten av allergi hos barnet. Det visade sig att jordnöttsallergi hos barn fördubblades från 0,4 procent 1997 till 0,8 procent 2002 i USA (30). En möjlig effekt av råden i Storbritannien var att jordnöttsallergi ökade till 1,8 procent hos skolbarn (43). Rekommendationerna har omvärderats under senare år och numera rekommenderar ingen organisation att modern ska undvika vissa livsmedel under graviditet och amning för att förebygga allergi hos barnet (4, 13, 44).

Det finns ett stort antal studier av varierande kvalitet av moderns kost under graviditet och amning. Vid en genomgång av litteraturen påvisades inga övertygande bevis för preventiv effekt av en diet för mamman under graviditet eller amning när det gällde utveckling av atopiska sjukdomar hos spädbarn och småbarn (45). En annan studie (46) fann inga belägg för prenatal sensibilisering av mammans diet. Hos mödrar som åt jordnötter påvisades inte heller jordnöttspecifika IgE-antikroppar i navelsträngsblod.

En stor studie (47) fann inga belägg för att risken för högriskbarn att utveckla allergi minskade om modern undvek vissa livsmedel (allergener) under graviditeten. Risken var möjligen något lägre för att barnet skulle utveckla atopisk dermatit om mamman undvek vissa livsmedel under amningen. Dock kan en diet som utesluter vissa livsmedel ha negativ inverkan på både mammans och barnets näringsintag (47).

Amning och utveckling av astma, eksem och allergi

De övervägande goda effekterna av amning för barnet har dokumenterats väl (se Livsmedelsverkets rapport "Amning och tillvänjning"), men dess roll för att förhindra IgE-medierad allergi är omdiskuterad (3). Bröstmjolk innehåller förutom näringsämnen även ett antal immunomodulerande ämnen, som till viss del kompenserar för det något utvecklade immunförsvaret hos spädbarn (48). Även låga koncentrationer av födoämnesallergener har detekterats i bröstmjolk (49). Enligt en djurstudie verkar allergener i bröstmjolk snarare främja tolerans än öka risken för allergi (50). I denna studie visades det också att utvecklingen av tolerans var beroende av cytokinen TGF β i bröstmjölken. Även IgA i bröstmjolk har föreslagits påverka toleransutvecklingen (7) (se ovan).

Nedan beskrivs exklusiv amning i relation till utveckling av eksem, astma och allergi. I flera studier har endast symtom fastställts och inte om individerna även är sensibiliserade, dvs har IgE-antikroppar. Både eksem och astma kan ha andra orsaker och är inte enbart symtom på allergi. I detta underlag diskuteras inte amning i relation till utveckling av "wheeze". Amning i relation till wheeze nämns istället i Livsmedelsverkets rapport "Amning och tillvänjning". Modersmjölksersättning och introduktion av fast föda i relation till utveckling av allergi diskuteras utförligare nedan.

Amning och astma

Det finns troliga bevis för att amning minskar risken att utveckla astma i tidig spädbarns- och småbarnsålder enligt en systematisk metaanalys (51). Det är dock oklart om amning minskar risken för astma i ett längre tidsperspektiv. Exklusiv amning i tre månader eller längre minskade risken för att utveckla astma vid sju års ålder hos barn med allergisk hereditet i en australiensisk studie. Däremot var sambandet motsatt vid högre åldrar (52). Mödrar med allergi ammade dock längre, vilket kan ha påverkat utfallet. En tvärsnittsstudie visade att amning minskade risken för icke-atopisk astma hos 8–12 åringar i mindre välbärgade länder (53). Däremot minskade inte amning risken för atopisk eller icke-atopisk astma i välbärgade länder. Kull *et al* visade att risken för astma var reducerad under de första åtta åren hos barn som hade ammat exklusivt i minst fyra månader jämfört med barn som hade ammat exklusivt en kortare period (54). Vid åtta års ålder var även risken för sensibilisering mot födoämnes- och luftburna allergen, liksom för astma i kombination med sensibilisering, reducerad hos de barn som ammat exklusivt i fyra månader eller mer. För att undvika omvänt orsakssamband uteslöts dock de barn som utvecklade symtom under pågående amning. Detta kan ha påverkat resultatet.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att forskningsresultaten är motstridiga vad gäller huruvida amning ökar eller minskar risken för utveckling av astma i ett längre tidsperspektiv. Bevisen för att amning minskar risken för infektionsutlöst astma under småbarnsåren kan däremot klassas som troliga (grad 2 i bevisstyrka) (2).

Amning och eksem

En systematisk översikt med en metaanalys av studier som värderade exklusiv amning under de första månaderna och utveckling av atopisk dermatit fann lägre incidens hos barn med ärftlig benägenhet av atopi (55). Hos barn utan hereditet påvisades inte detta. Kull *et al* visade att exklusiv amning i mer än fyra månader minskade risken för atopisk dermatit vid fyra års ålder (56). Däremot påvisades inte detta samband för eksem i kombination med sensibilisering. Den så kallade GINI-studien (German Infant Nutrition Inter-

vention study) visade att barn som ammadades hade lägre risk att utveckla atopisk dermatit jämfört med barn som fick modersmjölksersättning baserad på komjölk (57). En dansk studie visade att risken för eksem under de två första åren ökade med ökad duration av exklusiv amning (58). Sammanfattningsvis är det vetenskapliga underlaget även när det gäller eksem och amning motstridigt.

Amning och övriga allergiska sjukdomar

Forskningen visar ett oklart samband mellan amning och utveckling av allergi. Elliot *et al* fann inte att amning i längre än sex månader minskade risken för allergi vid 7–8 års ålder (59). En metaanalys som jämförde exklusiv amning i tre månader eller längre med kortare tid av exklusiv amning påvisade ingen signifikant skillnad mellan grupperna när det gäller utveckling av allergisk rhinit (60). En multidisciplinär översikt drog slutsatsen att amning skyddar mot atopi och att skyddet är något starkare hos högriskbarn (61). I en interventionsstudie där amning upp till ett år främjades i interventionsgruppen påvisades ingen minskad risk för allergi vid 6,5 års ålder (62).

Introduktion av fast föda och utveckling av allergi och celiaki

Tidigare rekommenderade ett flertal organisationer i Europa, Amerika och Australien att vissa allergena livsmedel inte skulle ges till högriskbarn under deras första 1–3 år (13). Senarelagd introduktion av vissa allergena livsmedel i kombination med att modern undvek samma livsmedel innebar nämligen lägre risk för utveckling av födoämnesallergi under de två första åren enligt en studie (63). I studier som har publicerats under de senaste åren har det inte påvisats att senarelagd introduktion av livsmedel minskar risken för allergi (64–66). En tysk studie med fler än 600 barn som följdes till 5,5 års ålder, påvisade inte någon skyddande effekt av sen introduktion av fast föda när det gällde väsningar, atopi eller eksem (64). Att senarelägga introduktion av fast föda efter sex månader minskade inte risken för atopisk dermatit eller sensibilisering enligt en annan stor studie av samma författare (65). Om introduktion av fast föda senarelades till efter fyra månaders ålder minskade dock risken för atopisk dermatit. I en översiktsartikel från 2006 vägdes ovanstående studie ihop med andra studier som undersökte risken för att utveckla allergi om fast föda introducerades före fyra månaders ålder (66). I ungefär hälften av studierna påvisades en något ökad risk för utveckling av eksem om fast föda gavs före fyra månaders ålder. Det har även visats att senarelagd introduktion av fast föda (från månad sju eller senare) ökade risken för eksem, atopisk dermatit, väsningar och sensibilisering (67).

På senare tid har en del studier uppmärksammat att det möjligen är av nytta, snarare än en risk, att spädbarn utsätts för flera olika livsmedel under det första levnadsåret. Spädbarn som åt fisk regelbundet under sitt första år hade lägre risk att utveckla allergisk sjukdom än de som undvek fisk under sitt första år (68). En finsk studie visade att senarelagd introduktion av vissa livsmedel (exempelvis potatis, vete, fisk och ägg) var associerad med högre risk för sensibilisering mot födoämnesallergener vid fem års ålder (69). Jordnötsallergi är mycket vanligare bland judiska barn i Storbritannien än i Israel. Orsaken föreslås vara att jordnötter ges senare till barnen i Storbritannien (70).

Det har visats att långsam introduktion av små mängder gluten under samtidig amning minskade risken för utveckling av celiaki under de första två åren (71). Även hos de barn som inte ammadades när gluten introducerades påvisades en något minskad risk för

utveckling av celiaki om introduktionen av gluten skedde med små mängder jämfört med om den skedde med större mängder (39).

Ärftligheten spelar stor roll för om tolerans eller allergi utvecklas (se ovan). På senare tid har det också spekulerats om det finns ett specifikt ”toleransfönster”, som bara är öppet under en tidig period i livet (72). När fönstret är öppet behövs troligen en kombination av olika stimuli, till exempel kolonisering med tarmbakterier, exponering för allergener och immunomodulerande ämnen i bröstmjolk, för att tolerans ska utvecklas (72). Det är dock inte utrett när detta fönster är öppet. I dagsläget pågår ett antal studier för att undersöka om intag av vissa födoämnesallergen under en viss tidsperiod tidigt i livet minskar risken för födoämnesallergi. Ett exempel på en sådan studie är ”the LEAP study (Learning Early About Peanut Allergy)”.

I dagsläget rekommenderar varken AAP (4) eller ESPGHAN (2) att senarelägga introduktionen av allergena livsmedel. ESPGHAN rekommenderar att fast föda introduceras tidigast vecka 17 och senast vecka 26. Råden från både ESPGHAN och Efsa för att minska risken för celiaki, veteallergi och typ 1-diabetes är att sädeslagen gradvis introduceras mellan fyra och sex månaders ålder under samtidig amning. Efsa understryker samtidigt att det i dagsläget inte går att uttala sig om vilken ålder som är optimal för introduktion av fast föda när det gäller att minska risken för utveckling av allergi (1).

En undersökning från norska Helsedirektoratet visade att 45 procent av norska föräldrar undvek att ge sina tolv månader gamla spädbarn vissa livsmedel, eftersom de var oroliga för att barnen skulle reagera allergiskt (Spedkost 2006-2007, Helsedirektoratet). De livsmedel som oftast undveks var nötter (35 procent), citrusfrukter (19 procent), komjolk (19 procent) och ägg (16 procent). Det finns anledning att tro att motsvarande gäller även i Sverige, särskilt i familjer där föräldrar eller syskon är allergiska.

Modersmjölksersättning och utveckling av allergi

Proteiner från komjolk (kasein och vassle) och soja är de enda tillåtna proteinkällorna i modersmjölksersättningar (73). Barn som får modersmjölksersättning baserad på komjölksprotein utsätts för högre exponering av antigener från komjolk än exklusivt ammade barn (74). För att minska allergeniciteten i modersmjölksersättning hydrolyseras (sönderdelas) proteinerna med exempelvis enzymer (49). Beroende på graden av hydrolys betecknas dessa modersmjölksersättningar som delvis (partiellt) eller höggradigt (extensivt) hydrolyserade (Tabell 1). Proteinerna ska vara nedbrutna till peptider, men det framgår inte i Livsmedelsverkets föreskrifter om modersmjölksersättning och tillskotts-näring, LIVSFS 2008:2, eller om livsmedel för speciella medicinska ändamål, LIVSFS 2000:15, hur stor del av proteinerna som ska vara nedbrutna för att ersättningen ska kallas delvis hydrolyserad jämfört med höggradigt hydrolyserad. Greer *et al* beskriver att industrin uppger att majoriteten av proteinerna (> 95 procent) i en höggradigt hydrolyserad formula är nedbrutna till peptider med en molmassa under 3 kDa (42). En delvis hydrolyserad formula består generellt av proteiner med en molmassa runt 5 kDa alternativt mellan 5 och 10 kDa (74). Molmassan hos de vanligaste allergena proteinerna i komjolk, kasein och β -laktoglobulin, är 18–25 kDa (75). De allergena epitoperna kan bara vara 12 till 14 aminosyror långa (molmassa 1–2 kDa) (76).

Hälsopåståenden på modersmjölksersättningar

Enligt Livsmedelsverkets föreskrift LIVSFS 2008:2 är det endast hälsopåståendet ”Minskad risk för allergi mot mjölkproteiner” som är tillåtet att använda om modersmjölksersättningar. Det är dock flera kriterier som måste vara uppfyllda för att påståendet ska få användas. Exempelvis ska mängden immunreaktivt protein, mätt med allmänt erkända metoder, vara mindre än en procent av de kväveinnehållande ämnen som finns i modersmjölksersättningen. Dessa produkter är inte avsedda att konsumeras av barn med redan utvecklad allergi mot de intakta proteinerna och detta måste tydligt anges i märkningen på produkterna. Märkningen behövs dock inte om produkten tolereras av minst 90 procent av spädbarn med komjölksproteinallergi i dubbelblinda placebokontrollerade studier. I USA tillåts beteckningen hypoallergen på hydrolyserade modersmjölksersättningar när de tolereras av minst 90 procent av spädbarn med komjölksproteinallergi (77). Enstaka känsliga komjölksproteinallergiska spädbarn kan reagera på hypoallergena modersmjölksersättningar (78). Modersmjölksersättning som enbart är baserad på aminosyror är den enda modersmjölksersättning som inte anses utlösa allergiska reaktioner (49). Sverige påpekade redan 1994 för EU-kommissionen att beteckningen hypoallergen är vilseledande, eftersom felaktig användning kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

Hydrolyserade jämfört med icke-hydrolyserade modersmjölksersättningar

Ett flertal interventionsstudier har jämfört risken för allergiutveckling hos spädbarn som har fått hydrolyserad modersmjölksersättning jämfört med spädbarn som har ätit icke-hydrolyserad modersmjölksersättning. Olika hydrolyseringsgrad (delvis, höggradigt) har jämförts med de icke-hydrolyserade modersmjölksersättningarna och har omfattat olika risk- och åldersgrupper av barn.

Slutsatsen av en sammanvägning av studierna är att det finns ett svagt samband för att hydrolyserade komjölksersättningar minskar risken för allergiutveckling och komjölksproteinallergi hos högriskbarn (79). Ytterligare stora och väldesignade studier eftersöktes dock av dessa författare. ”GINI-studien” som publicerades 2008 jämförde allergiutvecklingen hos barn som följts upp till sex år (80). Under sina första fyra månader fick dessa barn med allergisk hereditet en av fyra olika modersmjölksersättningar som antingen var baserade på komjolk, delvis hydrolyserad vassle, höggradigt hydrolyserad vassle eller höggradigt hydrolyserat kasein. Risken att barnen utvecklade atopiskt eksem under sina första sex år var signifikant lägre i de tre grupper som fått hydrolyserad modersmjölksersättning jämfört med gruppen som fått icke-hydrolyserad modersmjölksersättning när det i analysen togs hänsyn till hur väl studiepopulationerna hade följt protokollet. Ingen signifikant skillnad sågs i astma- eller hörsnuvefrekvens mellan de grupper som hade konsumerat hydrolyserad modersmjölksersättning jämfört med icke-hydrolyserad.

Att ge modersmjölksersättning baserad på sojaprotein istället för på komjolk minskar inte risken för utveckling av allergisk sjukdom eller eksem enligt en Cochrane-sammanställning (81).

Rekommendationer i andra länder

För att minska risken för utveckling av atopiskt eksem rekommenderar AAP hydrolyserad modersmjölksersättning framför komjölksbaserad formula till högriskbarn (4). En europeisk expertgrupp, EuroPrevall, anser att det inte finns tillräckligt underlag för att rekommendera hydrolyserad framför icke-hydrolyserad modersmjölksersättning, utan att ytterligare studier behövs (82). Ett flertal länder, exempelvis Tjeckien, Danmark, Australien

och Tyskland, rekommenderar även en specifik grad av hydrolys av proteinerna i den modersmjölksersättning som kan ges till högriskbarn om barnet inte ammas. Det är dock inte samma grad av hydrolys som rekommenderas i de olika länderna. Barnallergisektionen inom EAACI uttrycker att utvärderingen av hydrolyserade modersmjölksersättningar och deras effekt på allergiutveckling ska ske efter produkt och inte efter hydrolyseringsgrad. Detta eftersom proteinkällorna och hydrolyseringsgraden skiljer sig mellan olika hydrolyserade modersmjölksersättningar (44).

	Modersmjölksersättning (0-6 månader)				Tillskottsnäring (över 6 månader)	
	Modersmjölksersättning	Delvis (partiellt) hydrolyserad	Höggradigt (extensivt) hydrolyserad	Aminosyre-baserad	Tillskottsnäring	Höggradigt (extensivt) hydrolyserad
Alternativt namn som industrin använder		Hypoallergen	Hypoallergen	Hypoallergen		Hypoallergen
Avsedd för (enligt tillverkaren)	Spädbarn 0-6 månader	Spädbarn med ökad risk för allergiutveckling	Vid redan utvecklad komjölksproteinallergi (Spädbarn med ökad risk för allergiutveckling)	Vid redan utvecklad komjölksproteinallergi	Spädbarn över 6 månader	Komjölksproteinallergiska spädbarn över 6 månader.
Föreskrift	LIVSFS 2008:2	LIVSFS 2008:2	LIVSFS 2000:15	LIVSFS 2000:15	LIVSFS 2008:2	LIVSFS 2000:15
Proteinkälla	Komjölksprotein (kasein, vassle) (Sojaproteinisolat) Blandningar av ovanstående.	Delvis hydrolyserad vassle, molekylvikt cirka 5kDa*.	Kaseinhydrolysat Vasslehydrolysat Hydrolyserade till peptider med en molekylvikt under 3 kDa*.	Endast aminosyror	Komjölksprotein (kasein, vassle) (Sojaproteinisolat) Blandningar av ovanstående.	Kaseinhydrolysat Vasslehydrolysat Hydrolyserade till peptider med en molekylvikt under 3 kDa*

Tabell 1. Modersmjölksersättningar och tillskottsnärings. *= referens (42).

Probiotika och allergiutveckling

Den så kallade hygienhypotesen används för att förklara skillnader i allergifrekvens mellan till exempel öst och väst och stad och landsbygd. Ett flertal epidemiologiska studier visar att barn som växer upp med äldre syskon inte lika ofta utvecklar allergi (83). Att växa upp på bondgård jämfört med i stadsmiljö verkar också vara förknippat med lägre risk för att utveckla allergi (84). En orsak skulle kunna vara att barn med äldre syskon och i bondgårdsmiljö utsätts för fler bakteriekomponenter (85). Bakteriekomponenter inducerar utvecklingen av en viss typ av vita blodkroppar som balanserar utvecklingen av de Th2-celler (86) som behövs för produktionen av allergenspecifika IgE-antikroppar.

I människors mag- och tarmkanal finns ett stort antal mikroorganismer. Dessa påverkar utvecklingen av immunförsvaret (87). Mag- och tarmkanalen hos ett foster är steril. Etableringen av mikroorganismer påbörjas i samband med förlösningen genom kontakt med moderns normalflora och den omgivande miljön (88). De bakterier som först växer till är aeroba bakterier som konsumerar syre. Därefter sker tillväxt av olika anaeroba och fakultativt anaeroba bakterier, som bakteroider, bifidobakterier, klostridier och

laktobaciller. Enligt vissa studier förekommer det skillnader i den tidiga tarmfloran mellan barn som senare utvecklar allergi jämfört med dem som inte gör det (89-90).

En populär teori är att tillskott av vissa probiotiska bakterier skulle kunna balansera tarmfloran och även påverka mognaden av spädbarns immunförsvar, så att de inte utvecklar allergi. Probiotika ("för livet") definieras av FAO/WHO (91) som "levande mikroorganismer som, när de intas i tillräckliga mängder, ger värden en hälsofördel". Stammar av olika arter inom släktena *Lactobacillus* (*L.*) och *Bifidobacterium* (*B.*) är de bakterier som främst används som probiotika (92). De studier som hittills har utförts i syfte att undersöka om tillskott av probiotiska bakterier under spädbarnsåren minskar risken för allergiutveckling har rönt stort intresse. Studierna är dubbelblinda placebokontrollerade interventionsstudier, men de flesta är relativt små. Olika bakteriestammar har använts i de olika studierna. Studierna skiljer sig även delvis åt i övrig studiedesign. En skillnad är vid vilken tidpunkt (graviditet, födsel, introduktion av fast föda) interventionen har startats. I tabell 2 beskrivs ett flertal av dessa studier. I majoriteten av dem har studiepopulationen bestått endast av barn med allergisk hereditet.

Sammanfattningsvis är de studier som hittills har gjorts alltför heterogena i design och resultat för att några slutsatser ska kunna dras om tidig probiotikaadministrering till gravida mammor och deras spädbarn för att minska risken för utveckling av allergi.

	Interventionsstudier som har studerat sambandet mellan probiotika administrering och allergiutveckling.						
	Kalliomäki et al 2001, 2007	Kopp et al 2008	Taylor et al 2006	Abrahamsson et al 2007	Kukkonen et al 2007 Kuitunen et al 2009	Wickens et al 2008	West et al 2009
Bakteriestam/är	<i>L. rhamnosus</i> GG (LGG)	<i>L. rhamnosus</i> GG	<i>L. acidophilus</i> LAVRI-A1	<i>L. reuteri</i> 55730	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99, <i>P. freudenrichii</i> ssp <i>shermanii</i> JS	<i>B. animalis</i> ssp <i>lactis</i> HN019 eller <i>L. rhamnosus</i> HN001	<i>L. paracasei</i> F19
Tidpunkt för probiotika-/placeboadministrering	Modern från graviditetsv. 36 Till modern om barnet ammandes annars till barnet månad 0-6	Modern från graviditetsv. 34 Till modern månad 1-3 till barnet månad 4-6	Till barnet månad 0-6	Modern från graviditetsv. 36 Till barnet månad 0-12	Modern från graviditetsv. 36 Till barnet månad 0-6	Modern från graviditetsv. 35 Till barnet månad 0-24	Till barnet månad 4-13
Antal barn	159	105	231	232	1223	512	179
Ålder vid uppföljning (% som följdes)	2 (83%), 4, 7 år (73%)	2 år (90%)	1 år (77%)	2 år (81%)	2 år (76%) 5 år (73%)	2 år (93%)	13 mån (96%)
Utfall	Vid 2 år: 23% har eksem i LGG- mot 46% placebogruppen** Ingen skillnad sensibilisering. Kumulativt 7 år: Eksem 43% i LGG- mot 66% placebogruppen.	Ej skillnad i eksem- eller sensibiliseringsfrekvens.	Ej skillnad i eksemfrekvens. IgE-associerat eksem förekom hos 26% i probiotika- mot 14% i placebogruppen*. Även sensibilisering var vanligare i probiotika-gruppen.	Ej skillnad i eksemfrekvens. IgE-associerat eksem förekom hos 8% i probiotika- mot 20% i placebogruppen*.	Lägre risk för eksem (OR 0,74)* och IgE-associerat eksem (OR 0,66)* i probiotikagrupper vid 2 år. Ingen skillnad i allergifrekvens, sensibilisering eller eksem under första 5 åren.	Lägre risk för eksem och IgE associerat eksem (HR=0,51) hos de som fått <i>L. rhamnosus</i> HN001.* Ingen skillnad mellan de som fått <i>B. lactis</i> jämfört med placebo.	11% i probiotika- mot 22% i placebogruppen hade eksem*. Ingen skillnad i IgE-associerat eksem.
Subgrupp-analys					Kejsarsnittade barn som fått probiotika hade lägre risk för IgE-associerad allergi än kejsarsnittade barn som fått placebo*.		

Tabell 2. Sammanställning av olika interventionsstudier (referens (93-101)) som har undersökt probiotika i relation till allergiutveckling. * = p<0.05, ** = p<0.01.

Andra kostfaktorer i relation till allergiutveckling

Ett flertal näringsämnen har föreslagits påverka allergiutveckling genom sin direkta eller indirekta påverkan på immunförsvaret (102). De långa fleromättade n-3-fettsyrorna dokosaheksaensyra (DHA) och eikosapentaensyra (EPA) är exempel på sådana näringsämnen. En svensk studie visade att ettåringar, vars mödrar intog kapslar med dessa fettsyror under graviditet och amning, hade lägre risk att utveckla eksem och födoämnesallergi jämfört med ettåringar, vars mödrar erhöll placebo (103). Däremot påvisades inget samband mellan plasmanivåer av n-3- och n-6-fettsyror och utveckling av eksem eller sensibilisering vid fem års ålder i en annan studie (104). Det är svårt att dra några slutsatser om dessa fettsyror och deras påverkan på allergiutveckling. Som tidigare har nämnts har dock tidig fiskkonsumtion satts i samband med lägre risk för utveckling av allergisk sjukdom (68).

Högre intag av vitamin D och antioxidanter har föreslagits minska risken för allergiutveckling, men i dagsläget finns inte tillräckligt med data som tyder på att högre intag av dessa näringsämnen minskar risken för utveckling av allergi (102).

Intag av prebiotika (oligosackarider), som anses gynna tillväxten av specifika tarmbakterier, har också föreslagits påverka utvecklingen av allergi. I den hittills största studien om probiotika och allergiutveckling ingick prebiotika tillsammans med probiotika i de tillskott mödrarna och spädbarnen erhöll. Även om interventionsgruppen hade lägre risk än placebogrupperna att utveckla eksem vid två års ålder kvarstod inte denna effekt vid femårsuppföljningen (98-99). Det går i dagsläget inte att uttala sig om prebiotika minskar risken för utveckling av allergi (102).

Sammanfattning

Icke-toxisk överkänslighet mot livsmedel orsakas huvudsakligen av IgE-medierad allergi, celiaki eller laktosintolerans. Laktosintolerans beror på brist på enzymet laktas i tunn-tarmen. En nedreglering av laktasaktiviteten är dock mycket ovanlig under småbarnsåren. IgE-medierad allergi och celiaki orsakas av immunologiska reaktioner, där olika celler och klasser av antikroppar är involverade i respektive reaktion. Mjök och ägg svarar för majoriteten av de IgE-medierade allergiska reaktionerna mot livsmedel hos småbarn. Studier visar att fler tror att de är allergiska mot livsmedel än vad som visas vid diagnostik och föräldrar oroar sig för att introduktion av vissa livsmedel kan orsaka allergi. Både IgE-medierad allergi och celiaki är multifaktoriella sjukdomar där ärftlighet är en stor riskfaktor för utveckling av respektive sjukdom. Livsstilsfaktorer spelar också roll för utvecklingen av såväl IgE-medierad allergi som celiaki.

Det finns många teorier om hur IgE-medierad allergi skulle kunna förebyggas. I dagsläget visar dock forskningen att det är oklart om det går att förebygga IgE-medierad allergi. Dietrestriktioner hos mamman under graviditet och amning minskar inte risken för att barnet ska utveckla IgE-medierad allergi. Huruvida exklusiv amning minskar risken för utveckling av IgE-medierad allergi är oklart. Eftersom olika studier visar motstridiga resultat går det inte att uttala sig om huruvida exklusiv amning i tre månader eller längre minskar risken för allergi och sensibilisering hos barn, ungdomar eller vuxna. De teorier man tidigare har haft om att senarelägga introduktionen av vissa livsmedel för att förebygga IgE-medierad allergi har inte lett till någon minskning av förekomsten av livsmedelsallergi. Det spekuleras om man snarare borde göra tvärtom. Det skulle innebära att man introducerar livsmedel under en viss tidsperiod för att tolerans mot livsmedlet då

skulle utvecklas. Det är dock endast för celiaki, vars etiologi skiljer sig från IgE-medierad allergi, som det har visats att introduktion av små mängder gluten under samtidig amning minskar risken för celiaki under de första två åren.

ESPGHAN rekommenderar att fast föda introduceras tidigast vecka 17 och senast vecka 26. Efsa och ESPGHAN rekommenderar att sädeslag gradvis bör introduceras mellan fyra och sex månaders ålder under samtidig amning, för att minska risken för celiaki, veteallergi och typ 1-diabetes. Inga organisationer rekommenderar i dagsläget att senarelägga introduktionen av vissa livsmedel för att minska risken för allergiutveckling.

Det finns endast svaga bevis för att hydrolyserad modersmjölksersättning (baserad på delvis eller höggradigt hydrolyserat komjölkprotein) till viss del minskar risken för eksem och komjölkproteinallergi jämfört med icke-hydrolyserad. Dock går detta uttalande endast att göra för barn med allergisk ärftlighet. Det är nämligen generellt inte studerat huruvida hydrolyserad modersmjölksersättning minskar risken för komjölkproteinallergi jämfört med icke-hydrolyserad modersmjölksersättning hos barn som utan allergisk ärftlighet.

Det finns inte tillräckligt med underlag för att rekommendera probiotika, prebiotika, n-3-fettsyror eller olika vitaminer för att minska risken för utveckling av IgE-medierad allergi.

Referenser

1. EFSA. Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal*. 2009;7:1423.
2. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Jan;46(1):99-110.
3. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jul;49(1):112-25.
4. Thygarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr*. 2008 Dec;20(6):698-702.
5. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001 Sep;56(9):813-24.
6. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832-6.
7. Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul;7(7):380-400.
8. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr*. 2005 Dec;24(6 Suppl):582S-91S.
9. Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Jan;51(1):135-47.
10. Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:53-81.
11. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1279-86.
12. de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FE, Wahn U, et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):295-303.
13. Sicherer SH, Burks AW. Maternal and infant diets for prevention of allergic diseases: understanding menu changes in 2008. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jul;122(1):29-33.
14. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR. The immune recognition of gluten in coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 2005 Jun;140(3):408-16.
15. Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Totterman N, Lindahl H, et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1571-6.
16. Almon R, Engfeldt P, Tysk C, Sjostrom M, Nilsson TK. Prevalence and trends in adult-type hypolactasia in different age cohorts in Central Sweden diagnosed by genotyping for the adult-type hypolactasia-linked LCT -13910C > T mutation. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Feb;42(2):165-70.
17. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S3-23.
18. Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology*. 2007;212(6):441-52.

19. van Wijk F, Knippels L. Initiating mechanisms of food allergy: Oral tolerance versus allergic sensitization. *Biomed Pharmacother.* 2007 Jan;61(1):8-20.
20. Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol.* 2009 Mar;9(3):185-94.
21. Landers CD, Chelvarajan RL, Bondada S. The role of B cells and accessory cells in the neonatal response to TI-2 antigens. *Immunol Res.* 2005;31(1):25-36.
22. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy.* 2000 Aug;55(8):688-97.
23. Yman L. *Allergi et Immunologie.* 1987;19:348-54.
24. Patrizi A, Guerrini V, Ricci G, Neri I, Specchia F, Masi M. The natural history of sensitizations to food and aeroallergens in atopic dermatitis: a 4-year follow-Up. *Pediatr Dermatol.* 2000 Jul-Aug;17(4):261-5.
25. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy.* 2008 Jan;38(1):161-8.
26. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B, Kjellman NI, Nilsson L, Bjorksten B. Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol.* 1994 Oct;94(4):757-63.
27. Quirce S, Sastre J. Occupational asthma. *Allergy.* 1998 Jul;53(7):633-41.
28. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007 Aug;62(8):857-71.
29. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Mar;115(3):584-91.
30. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Dec;112(6):1203-7.
31. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
32. Eggesbo M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999 May;10(2):122-32.
33. Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjoberg O. Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996 Oct;77(4):327-32.
34. Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy.* 2005 Feb;35(2):167-72.
35. Kagan RS, Joseph L, Dufresne C, Gray-Donald K, Turnbull E, Pierre YS, et al. Prevalence of peanut allergy in primary-school children in Montreal, Canada. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Dec;112(6):1223-8.
36. Ostblom E, Wickman M, van Hage M, Lilja G. Reported symptoms of food hypersensitivity and sensitization to common foods in 4-year-old children. *Acta Paediatr.* 2008 Jan;97(1):85-90.

37. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes. *EFSA Journal*. 2004;32:1-197.
38. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):638-46.
39. Nordyke K, Olsson C, Hernell O, Ivarsson A. Epidemiological research drives a paradigm shift in complementary feeding - the celiac disease story and lessons learnt. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2010;66:65-79.
40. Beaglehole R BR, Kjellström T. Undersökningstyper. *Grundläggande epidemiologi, Studentlitteratur*. 1995.
41. WHO. WHO Technical Report Series 916. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2003.
42. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):183-91.
43. Hourihane JO, Aiken R, Briggs R, Gudgeon LA, Grimshaw KE, DunnGalvin A, et al. The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 May;119(5):1197-202.
44. Host A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Feb;19(1):1-4.
45. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Aug;15(4):291-307.
46. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):977-85.
47. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD000133.
48. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr*. 2005 Jan;135(1):1-4.
49. Host A, Halken S. Hypoallergenic formulas--when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy*. 2004 Aug;59 Suppl 78:45-52.
50. Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, Kanda A, Fleury S, Dombrowicz D, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med*. 2008 Feb;14(2):170-5.
51. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*. 2001 Aug;139(2):261-6.
52. Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang ML, et al. Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5):1051-7.
53. Nagel G, Buchele G, Weinmayr G, Bjorksten B, Chen YZ, Wang H, et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):993-1002.

54. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van Hage M, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young school children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Apr 13.
55. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Oct;45(4):520-7.
56. Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Sep;116(3):657-61.
57. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von Berg A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life--results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr*. 2004 May;144(5):602-7.
58. Giwercman C, Halkjaer LB, Jensen SM, Bonnelykke K, Lauritzen L, Bisgaard H. Increased risk of eczema but reduced risk of early wheezy disorder from exclusive breast-feeding in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Apr;125(4):866-71.
59. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jul;122(1):49-54, e1-3.
60. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr*. 2002;91(3):275-9.
61. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breast-feeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy*. 2003 Sep;58(9):833-43.
62. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ*. 2007 Oct 20;335(7624):815.
63. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Jun;95(6):1179-90.
64. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child*. 2004 Apr;89(4):303-8.
65. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):e44-52.
66. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006 May;160(5):502-7.
67. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):e115-22.

68. Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy*. 2006 Aug;61(8):1009-15.
69. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Haapala AM, Kronberg-Kippila C, et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):50-9.
70. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):984-91.
71. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 May;75(5):914-21.
72. Prescott SL, Smith P, Tang M, Palmer DJ, Sinn J, Huntley SJ, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Aug;19(5):375-80.
73. Food SCo. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. http://europeau.food/fs/sc/scf/out199_enpdf. 2003.
74. Berg Av. Modified proteins in allergy prevention. *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program*. 2009;64:239-50.
75. Farrell HM, Jr., Jimenez-Flores R, Bleck GT, Brown EM, Butler JE, Creamer LK, et al. Nomenclature of the proteins of cows' milk--sixth revision. *J Dairy Sci*. 2004 Jun;87(6): 1641-74.
76. Wal JM. Structure and function of milk allergens. *Allergy*. 2001;56 Suppl 67:35-8.
77. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2 Pt 1):346-9.
78. Businco L, Cantani A, Longhi MA, Giampietro PG. Anaphylactic reactions to a cow's milk whey protein hydrolysate (Alfa-Re, Nestle) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy*. 1989 Apr;62(4):333-5.
79. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4): CD003664.
80. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1442-7.
81. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD003741.
82. Grimshaw KE, Allen K, Edwards CA, Beyer K, Boulay A, van der Aa LB, et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1407-16.
83. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health*. 2002 Mar;56(3):209-17.
84. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Childhood farm environment and asthma and sensitization in young adulthood. *Allergy*. 2002 Dec;57(12):1130-5.
85. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*. 2002 Sep 19;347(12):869-77.

86. Romagnani S. Coming back to a missing immune deviation as the main explanatory mechanism for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jun;119(6):1511-3.
87. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009 May;9(5):313-23.
88. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr.* 2009 Feb;98(2):229-38.
89. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Oct;108(4):516-20.
90. Sjogren YM, Jenmalm MC, Bottcher MF, Bjorksten B, Sverremark-Ekstrom E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy.* 2009 Apr;39(4):518-26.
91. FAO/WHO. (Food and Agriculture Organization / World Health Organization), 2006. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition paper 85. FAO/WHO 2006. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512_e00.pdf>.
92. Saxelin M, Tynkkynen S, Mattila-Sandholm T, de Vos WM. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Curr Opin Biotechnol.* 2005 Apr;16(2):204-11.
93. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001 Apr 7;357(9262):1076-9.
94. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Apr;119(4):1019-21.
95. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics.* 2008 Apr;121(4):e850-6.
96. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Bjorksten B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 May;119(5):1174-80.
97. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jan;119(1):184-91.
98. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jan;119(1):192-8.
99. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Feb;123(2):335-41.
100. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Oct;122(4):788-94.

101. West CE, Hammarstrom ML, Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Aug;20(5):430-7.
102. West CE, Videky DJ, Prescott SL. Role of diet in the development of immune tolerance in the context of allergic disease. *Curr Opin Pediatr.* 2010 Oct;22(5):635-41.
103. Furuholm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, Bottcher MF, Falth-Magnusson K, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr.* 2009 Sep;98(9):1461-7.
104. Almqvist C, Garden F, Xuan W, Mirshahi S, Leeder SR, Oddy W, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jun;119(6):1438-44.
105. Ingram CJE, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet* 2009;124:579-91.

Bekämpningsmedel

av Anneli Widenfalk och Stina Wallin, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Detta underlag har tagits fram genom att sammanställa information om den gemensamma lagstiftningen rörande bekämpningsmedel i EU och genom sökning av vetenskapliga artiklar och rapporter via söktjänsterna PubMed, ScienceDirect, Google Scholar och Google. I de fall det har gått har uppgifter om svenska förhållanden tagits fram, men i brist på data har jämförelser gjorts med andra länder, främst inom EU.

Godkännande av bekämpningsmedel

Bekämpningsmedel är en kemisk eller biologisk produkt som är avsedd att förebygga eller motverka att djur, växter eller mikroorganismer förorsakar skada eller olägenhet för människors hälsa eller skada på egendom. Dessa produkter innehåller en eller flera biologiskt aktiva substanser och olika tillsatsmedel, t.ex. emulgeringsmedel, lösningsmedel, vidhäftningsmedel och aktiveringsmedel. Eftersom de aktiva substanserna är utvecklade för att påverka biologiska system är det oundvikligt att de även kan ge effekter, ofarliga eller skadliga, på organismer som inte är mål för bekämpningen. På grund av detta måste ett bekämpningsmedel vara godkänt för att få säljas och användas. I Sverige är det Kemikalieinspektionen som beslutar om godkännande av bekämpningsmedel.

Bekämpningsmedel indelas i växtskyddsmedel och biocidprodukter. Växtskyddsmedel används i huvudsak för att skydda växter och växtprodukter inom jordbruk, skogsbruk och trädgårdsbruk, mot t.ex. skadedjur, svampangrepp eller konkurrerande växter. Biocidprodukter används i en mängd övriga sammanhang för att motverka skadliga organismer, t.ex. i form av träskyddsmedel, desinfektionsmedel, myggmedel, råttbekämpningsmedel och båtbottnfärger. I detta underlag är det framför allt växtskyddsmedel som avses när termen bekämpningsmedel nämns.

De aktiva substanser som ingår i bekämpningsmedel har under de senaste tio åren utvärderats gemensamt inom EU i ett granskningsprogram enligt gemensamma riktlinjer i direktiv 91/414/EEG (1). Man har bedömt om substanserna kan uppfylla kraven i direktivet, både för människors hälsa och för miljön, för att få användas i bekämpningsmedel. Vid den toxikologiska utvärderingen fastställs även acceptabelt dagligt intag (ADI) för kroniska effekter och, för de substanser som har relevanta akuta effekter, även en akut referensdos (ARfD), vilka sedan används vid riskvärderingen för konsumenter. En svaghet med dessa toxikologiska referensvärden är att det idag saknas gemensamma riktlinjer för bedömning av relevanta effektnivåer för endokrinstörande egenskaper (dvs. påverkan på de hormonella systemen). De aktiva substanser som vid användning varken anses ha skadliga effekter på människors eller djurs hälsa eller oacceptabel inverkan på miljön har inkluderats på en så kallad positivlista, bilaga 1 (1). När en aktiv substans finns på positivlistan kan företag ansöka om godkännande av bekämpningsmedelsprodukter som innehåller det verksamma ämnet i medlemsstaterna. Under vissa förutsättningar kan dock tillfälliga produktgodkännanden tillåtas, även för växtskyddsmedel som innehåller ett ännu inte godkänt verksamt ämne. I dagsläget (mars 2010) finns 348 aktiva substanser på listan i bilaga 1, varav några är mikroorganismer och växtextrakt. En ny växtskydds-

medelsförordning (2), som ska ersätta direktiv 91/414/EEG, trädde i kraft i december 2009 och ska börja tillämpas från den 14 juni 2011. Den innebär bland annat införande av vissa stupstockskriterier för ämnen som är carcinogena, mutagena, reprotoxiska, hormonstörande (endocrine disruptor) och bioackumulerande. Den ställer också strängare krav på att farliga ämnen ska ersättas med mindre farliga.

För att få ett bekämpningsmedel godkänt i Sverige måste det företag som ansöker om godkännande skicka in dokumentation som rör användningen till Kemikalieinspektionen. Dokumentationen ska omfatta bland annat vilka grödor som ska behandlas och på vilket sätt - dos, antal behandlingar, PHI (pre harvest interval) etc. Dessutom studier eller rapporter ingå som rör den aktiva substansens och produktens toxicitet och hälsoeffekter, effektivitet, omvandling, spridning och fördelning i miljön, miljöeffekter och resthalter i grödor. I riskvärderingen vid en svensk ansökan om godkännande av användning av bekämpningsmedel bedömer Livsmedelsverket främst förekomsten av eventuella bekämpningsmedelsrester och hur dessa förhåller sig till fastställda gemensamma EU-gränsvärdena i olika grödor. Man bedömer även om det finns eventuella risker för konsumenter.

Fastställande av gränsvärden

Rester av bekämpningsmedel kan förekomma i livsmedelsprodukter, även om god jordbrukssed "Good Agricultural Practice" (GAP) för användning av medlet har följts. Ett gränsvärde, eller MRL (Maximum Residue Level), definieras som den övre lagliga gränsen för halten av bekämpningsmedelsrester i eller på livsmedel eller foder. Gränsvärden fastställs av tre huvudskäl - för att säkerställa konsumentens säkerhet, att bekämpningsmedel används i enlighet med GAP och för att förebygga handelshinder. Gränsvärdet återspeglar den minsta mängd bekämpningsmedel som krävs för att uppnå önskad skyddande effekt, när medlet används på sådant sätt att kvarvarande resthalter är så låga som är praktiskt möjligt och är toxikologiskt acceptabla. Gränsvärdet fastställs för råa livsmedel, dvs. färska eller frusna produkter utan bearbetning, och i många fall inkluderande icke ätliga delar, som skal. Innan ett gränsvärde fastställs måste en riskvärdering genomföras för att visa att gränsvärdet är säkert för konsumenter. Gränsvärden ska dock inte tolkas som den toxikologiskt säkra gränsen för ett bekämpningsmedel. I de flesta fall är gränsvärdena satta väl under de toxikologiskt acceptabla halterna. En gröda med resthalter vid eller under gränsvärdet kan alltså anses som säker för konsumenten. Om resthalter å andra sidan återfinns över ett MRL innebär det inte nödvändigtvis någon risk för konsumenter. I det senare fallet måste exponeringen och de toxikologiska referensvärdena för den aktuella substansen jämföras för att man ska kunna avgöra om någon risk för konsumenter föreligger (3).

Sedan den 1 september 2008 är gränsvärdena för bekämpningsmedelsrester i eller på livsmedel fullständigt harmoniserade inom EU genom förordning (EG) 396/2005 (4). Det innebär att samma gränsvärde ska gälla för en viss substans i en gröda, oavsett var den är odlad. Förordningen omfattar bekämpningsmedel som används eller tidigare har använts i jordbruket inom eller utanför EU (ungefär 1 100) och listar gränsvärden för dessa substanser i över 300 jordbruksprodukter (5). Om ett bekämpningsmedel inte nämns specifikt gäller ett generellt värde på 0,01 mg/kg. Enligt de nya reglerna för att fastställa gränsvärden ska hänsyn tas till säkerheten för alla konsumentgrupper, inklusive spädbarn, barn och vegetarianer. Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) är, tillsammans med medlemsstaterna, ansvarig för riskvärderingen som baseras på den aktiva substansens egenskaper, t.ex. toxiska effekter, den maximala halt som förväntas i livsmedel och på europeiska konsumenters olika dieter. För mat som är avsedd för spädbarn (under tolv

månaders ålder) och småbarn (1-3 år) har särskilda gränsvärden fastställt inom EU (6, 7). Resthalterna får här generellt inte överskrida 0,01 mg/kg och vissa aktiva substanser har specifika gränsvärden som är ännu lägre. Inom EU finns också ett gränsvärde för rester av bekämpningsmedel i dricksvatten på högst 0,1 mikrogram per liter för ett enskilt ämne och högst 0,5 mikrogram per liter om flera substanser förekommer samtidigt (8).

Faroidentifiering

Bekämpningsmedel används inom jordbruk och trädgårdsodling för att bekämpa eller kontrollera t.ex. ogräs, insekter och svampar. Rester kan förekomma i alla livsmedel som under odling, lagring eller transport har behandlats med bekämpningsmedel. Behandling av grödor som används som djurfoder kan innebära att rester av bekämpningsmedel förekommer även i animalieprodukter. Vissa bekämpningsmedel används tidigt under odlingen eller bryts ner så snabbt att man bara i undantagsfall kan hitta rester av dem i grödan efter skörd. Andra substanser används nära eller efter skörd och rester kan därför finnas kvar i livsmedlen när de konsumeras. Rester av bekämpningsmedel kan även påträffas i yt- och grundvatten.

Alla kemiska bekämpningsmedel har någon form av toxisk effekt för en annan levande organism. Även icke målorganismer riskerar att påverkas av bekämpningsmedel, eftersom de kan ha fysiologiska och eller biologiska system som liknar målorganismens.

Insekticider är ofta neurotoxiska och påverkar framför allt nervsystemet hos målorganismen. Vissa är dock utformade för att t.ex. störa cellens energiproduktion eller insekternas kitinproduktion, vilket leder till att insektslarverna inte kan utvecklas till vuxna insekter. Bland herbiciderna förekommer flera olika verkningsmekanismer och substanserna inom gruppen kan klassificeras på flera olika sätt. Åtskilliga verkar genom att hämma fotosyntesen, vilket gör skadliga effekter på människor och andra däggdjur mindre troliga. Men även andra verkningsmekanismer förekommer och vissa herbicider kan orsaka en rad olika akuta och kroniska effekter. Fungicider har många olika verkningsmekanismer, som ofta är riktade mot basala funktioner i svamparna. På grund av sin verkan mot vitala funktioner hos cellerna kan vissa fungicider ge upphov till allvarliga effekter även hos människa (9).

Exponeringsuppskattning

Inom EU finns både nationella och EU-koordinerade kontrollprogram för att analysera resthalter av bekämpningsmedel i t.ex. frukt, grönsaker och spannmål och kontrollera efterlevnaden av gränsvärden. De senaste rapporterna är baserade på data från 2006 (5) och 2007 (3). Under 2007 analyserades i EU inom de nationella och EU-koordinerade kontrollprogrammen totalt 74 305 prover från cirka 350 olika livsmedel för förekomst av cirka 870 olika bekämpningsmedel (inklusive metaboliter). Sammanlagt återfanns mätbara resthalter av 354 olika bekämpningsmedel i frukt och grönsaker, medan man i spannmål kunde identifiera 72 olika bekämpningsmedel (3).

I kontrollprogrammet 2006 ingick sammanlagt 8 livsmedel, varav apelsinjuice, banan, druvor, paprika, ärtor och vete är vanliga i barns kost i Sverige (10). Resultaten visade att resthalterna i vindruvor låg vid eller under gränsvärdet i 68 % av proverna, medan halter över gränsvärdet uppmättes i 3,2 % av proverna. I övriga prover uppmättes inga kvantifierbara rester. Även i banan och paprika uppmättes resthalter vid eller under gränsvärdet i 55 respektive 42 % av proverna och gränsvärden överskreds i 1,4 respektive 3,5 % av proverna. Apelsinjuice hade lägst andel prover med kvantifierbara resthalter (10 %) och bara i 1 av 684 prover (0,1 %) återfanns resthalter över gränsvärdet (11).

Även i det EU-koordinerade kontrollprogrammet 2007 ingick ett antal livsmedel som är intressanta ur barnkonsumtionsperspektiv, nämligen havre, äpplen, persikor/nectariner, jordgubbar och tomater. Äpplen och jordgubbar var de grödor som oftast hade kvantifierbara resthalter - 61 respektive 66 % av proverna låg vid eller under gränsvärdet och 2,7 respektive 2,9 % överskred gränsvärdet. För persikor var andelen prover som innehöll kvantifierbara resthalter vid eller under gränsvärdet lägre (47 %), men andelen som överskred gränsvärdet var högre (3,4 %). Cirka 31 % av tomatproverna hade resthalter vid eller under gränsvärdet och andelen prover där gränsvärdet överskreds var 0,9 % (3).

Resthaltsdata indikerade att gränsvärdena oftare överskreds i prover importerade från tredje land (6,8 %) än i produkter från EU (2,3 %) (3). Av de prover som togs från frukt och grönsaker odlade i Sverige 2007 hade bara 0,5 % resthalter över gränsvärdet (12).

Resultaten av analyserna 2006 av mat för spädbarn och småbarn visade att inga kvantifierbara resthalter hittades i 96 % av proverna. I 3,4 % av proverna var halterna under eller vid gränsvärdet (0,01 mg/kg eller lägre) och i bara 3 av 1 395 prover (0,2 %) överskred halterna gränsvärdet (11). För prover tagna 2007 ökade andelen av överskridanden till 0,6 %, medan 99,4 % av proverna rapporterades ha halter vid eller under MRL (3).

Det bör noteras att gränsvärdena har harmoniserats och i många fall ändrats sedan 2006/2007 och att man därför skulle kunna komma fram till ett annat resultat angående efterlevnaden av gränsvärden idag med samma resthaltsunderlag. Gränsvärdena för modersmjölksersättning och barnmat har dock inte ändrats.

Barns exponering för bekämpningsmedel skiljer sig från vuxnas på flera sätt, ex. ser konsumtionsmönstret annorlunda ut. Barn äter mer mat per kg kroppsvikt än vuxna och kan därför få högre exponering per kg kroppsvikt. Barn äter också färre enskilda livsmedel än vuxna, vilket gör att de kan konsumera betydligt mer av vissa livsmedel eller typer av livsmedel, särskilt bearbetade varor, än vuxna (13). En nyligen genomförd studie i Tyskland visade att exponeringen av barn för organiska fosforföreningar (OP-substanser) påverkades av ålder, konsumtion av färsk frukt och fruktjuice, om barnet bodde i stadsmiljö samt av säsong (14). För pyretroider visades i samma studie att barns exponering påverkades av ålder, plats för provtagning, konsumtion av kokta grönsaker och användning av biocider inomhus. I en översiktsartikel konstateras att kosten verkar vara den mest betydelsefulla faktorn för exponering av organiska fosforföreningar och pyretroider hos barn (15). Detta antagande baseras bl.a. på en studie med amerikanska barn, där man noterade att barn som huvudsakligen åt ekologisk mat hade signifikant lägre exponering för organiska fosforföreningar än barn med en kost som huvudsakligen bestod av konventionellt odlad mat (16).

Kan man minska exponeringen genom att skölja/skala?

Många försöker själva minska exponeringen för bekämpningsmedelsrester genom att skölja eller skala frukt och grönt innan konsumtion. Hur stor påverkan det har kan vara svårt att uttala sig om, eftersom resultaten ofta varierar. Vid undersökning av effekterna av sköljning på resthalterna har vissa studier inte kunnat visa någon signifikant minskning av resthalterna (17-22). I flera andra studier tycks sköljning/tvätt av grödan till viss del kunna minska halterna av vissa bekämpningsmedel (17-19, 23-27).

Resultaten av studierna på effekten av sköljning/tvättning är alltså inte entydiga, utan kan ofta verka motsägelsefulla. Till viss del kan detta förklaras av antalet faktorer som kan påverka den eventuella minskningen av bekämpningsmedel, dessa inkluderar bland annat:

- grödans specifika uppbyggnad och egenskaper (22, 23)

- hur behandlingen har genomförts, t.ex. vilken del av grödan som har behandlats (22, 23)
- var på grödan bekämpningsmedlet finns. Resterna måste finnas på ytan för att kunna tvättas bort (28)
- vattenlösligheten hos bekämpningsmedlet. Polära ämnen tvättas ofta lättare bort än opolära substanser (26, 28, 29). Detta motsägs dock av resultatet från flera studier, där man inte har sett sådana samband (17, 19)
- om ämnet är systemiskt eller inte. Vissa aktiva substanser har s.k. systemisk verkan, vilket innebär att de efter behandling tas upp och sprids i växten. Möjligheten att reducera halterna av bekämpningsmedel genom sköljning torde därför vara mindre för dessa substanser än för sådana som stannar på ytan efter behandling (19, 22)
- hur tvätten/sköljningen genomförs. Tvätt i varmt vatten kan vara mer effektivt än tvätt i kallt vatten och effekten kan i vissa fall ytterligare förhöjas av att man använder en detergent (24-26, 29)
- åldern på bekämpningsmedelsresterna. Det finns uppgifter som tyder på att andelen bekämpningsmedel som kan avlägsnas med hjälp av tvättning minskar med tiden (22-23, 27-29)

Ett mer effektivt sätt att minska halterna av bekämpningsmedel är att ta bort skalet. I vissa fall kan det medföra att nästan alla bekämpningsmedelsrester elimineras. Därmed inte sagt att så alltid är fallet (20, 22, 25, 27, 29).

Farokarakterisering

Eftersom bekämpningsmedel är en heterogen grupp med avseende på verkningsmekanism kan effekterna av exponering vara mycket varierande. Beroende på dos kan vissa bekämpningsmedel orsaka en rad skadliga effekter inklusive störningar av det endokrina systemet och immunsystemet, cancer, akuta och kroniska skador på nervsystemet, skador på lungor, liksom störningar i utveckling och reproduktion (13, 30-34).

Möjligheten att barn skulle vara mer känsliga än vuxna för kemiska substanser, inklusive bekämpningsmedel, har under senare tid stått i fokus. Barn skiljer sig från vuxna när det gäller exempelvis såväl andnings- och hjärtfrekvens som metabolism (35). Dessutom sker omfattande anatomiska, biokemiska och fysiologiska förändringar under spädbarnstiden, barndomen och ungdomsåren. Dessa mognadsförändringar kan på ett betydande vis påverka absorption, distribution, metabolism och utsöndring av kemikalier (36). Däremot kan det vara svårt att förutsäga konsekvenserna av detta, eftersom funktionella omogenheter både kan förstärka eller motverka varandra. Det kan dock finnas vissa perioder i utvecklingen, särskilt relaterade till utveckling och mognad av organ, t.ex. hjärnan och det endokrina systemet (37), när barn är mer känsliga än vuxna för toxiska ämnen. Skadorna kan dessutom bli bestående, medan en lika stor dos endast behöver ge marginell påverkan på den vuxna individen. Vidare finns data som indikerar att åldersrelaterade skillnader i känslighet kan vara dosberoende (38). De största skillnaderna i känslighet, jämfört med vuxna, kan förväntas hos nyfödda (36). Den metabola kapaciteten hos nyfödda mognar dock snabbt och når nästan full kapacitet vid 1 års ålder. Data indikerar att barn upp till 6 månader ofta, men inte alltid, är mer känsliga än vuxna. Barn över 6 månader kan vara mer känsliga än vuxna för kemisk toxicitet, men behöver inte vara det. I vissa fall är de mindre känsliga (39).

Sammantaget tycks åldersberoende känslighet påverkas av substans, observerad effekt, dos, längd på exponeringen och under vilken period av utvecklingen exponeringen sker (36, 39). Spädbarn och barn kan i vissa fall vara mer känsliga än vuxna beroende på

sårbarheten hos organ som utvecklas kombinerat med begränsad förmåga att enzymatiskt avgifta dessa substanser (34). I andra fall kan de dock vara mindre känsliga än vuxna (36, 39).

Riskkaraktärisering

Rester av bekämpningsmedel kan återfinnas i både vegetabilier och animalieprodukter. Sedan 2008 är alla gränsvärden för bekämpningsmedelsrester i eller på livsmedel fullständigt harmoniserade inom EU genom en förordning (4) och granskas för att säkerställa hög konsumentskyddsnivå. I förordningen står bl.a. att ”Genom denna förordning fastställs harmoniserade gemenskapsbestämmelser om gränsvärden för bekämpningsmedelsrester i eller på livsmedel och foder av vegetabiliskt och animaliskt ursprung i enlighet med de allmänna principerna i förordning (EG) nr 178/2002, i synnerhet behovet av att säkerställa en hög konsumentskyddsnivå”.

En fråga som ofta ställs är dock om gränsvärdena även tar hänsyn till de speciella risker som kan finnas för barn. Barn är inte nödvändigtvis mer känsliga än vuxna för kemiska substanser, men eftersom barn fortfarande utvecklas kan effekterna bli allvarliga, t.ex. om exponeringen äger rum vid vissa perioder eller fönster i utvecklingen, s.k. ”windows of vulnerability” (36, 9). I en rapport från NRC (13) drog man slutsatsen att olikheterna i diet, och därmed exponeringen för bekämpningsmedel via mat, var den största skillnaden i hälsorisker orsakade av bekämpningsmedel mellan vuxna och barn. Skillnaden i exponering var generellt sett en viktigare källa till differenser i risk än åldersrelaterade skillnader i toxikologisk känslighet (13), men så länge exponeringsnivån ligger under den som behövs för att resultera i toxiska effekter är barn inte utsatta för någon större risk än andra (39). Enligt gränsvärdesförordningen (4) ska särskild hänsyn tas till barn när man fastställer gränsvärden: *”Gränsvärdena för bekämpningsmedelsrester bör fastställas på den lägsta nivå som med beaktande av god jordbrukspraxis kan uppnås för varje enskilt bekämpningsmedel för att skydda känsliga grupper, till exempel barn och foster”*. Dessutom gäller särskilda gränsvärden för barnmat för spädbarn och småbarn. Resthalterna får i dessa produkter inte överskrida 0,01 mg/kg, oavsett vilken aktiv substans eller gröda/produkt det rör sig om. För några utpekade substanser gäller dessutom ännu lägre gränsvärden och andra får överhuvudtaget inte ha använts i råvaruproduktionen (6, 7). Spädbarns exponering för bekämpningsmedel begränsas därmed ytterligare.

I rapporterna för de årliga kontrollprogrammen inom EU uppskattas de kroniska och akuta riskerna för konsumenter baserat på de livsmedel som ingår i det koordinerade programmet. Den kroniska exponeringen baserades på det teoretiskt maximala dagliga intaget (TMDI) för de 27 dieter som ingår i Efsa:s modell PRIMo tillsammans med de resthaltsdata som hade genererats i programmet. I dessa 27 dieter ingår konsumtionsdata för spädbarn och/eller barn från fyra medlemsstater (Belgien, Tyskland, Nederländerna och Storbritannien). Enligt rapporterna från programmen 2006 (11) och 2007 (3) visade resultaten att den kroniska exponeringen för resthalter av bekämpningsmedel från de livsmedel som ingick i respektive program, inte bör ge upphov till någon hälsorisk, varken för vuxna eller barn. År 2007 kunde en potentiell hälsorisk inte uteslutas för diazinon, men sedan dess har gränsvärdet för denna aktiva substans sänkts och användning är inte längre tillåten inom EU.

Beräkningarna av den akuta risken vid exponering för resthalter av bekämpningsmedel, baseras på konsumtionsdata för konsumenter med stort intag (97,5 %) av ett livsmedel kombinerat med de högsta resthalterna som uppmätts i detta livsmedel. Med hjälp av s.k. variationsfaktorer tar man även hänsyn till att resthalterna kan vara ojämnt fördelade, och eventuellt ännu högre än den uppmätta halten. Baserat på resultat från 2006 års EU-

koordinerade kontrollprogram identifierades en potentiell risk för barn att överskrida ARfD i 23 kombinationer av livsmedel/aktiv substans. För de substanser där den potentiella risken var störst, upp mot 1000 % av ARfD, är antingen användning inom EU inte längre tillåten, eller så har gränsvärdena sänkts (11). Baserat på resultat från 2007 års kontrollprogram identifierades en potentiell risk för barn för 52 kombinationer av aktiv substans/gröda. Det bör noteras att för 51 av de 52 kombinationer av aktiv substans/gröda, där en teoretisk konsumentrisk inte kunde uteslutas, ansåg Efsa, att den potentiella identifierade risken var en exceptionell eller väldigt sällsynt händelse. Det var endast i ett fall, kombinationen oxamyl/tomat, som ARfD överskreds i fler än 1 % av de analyserade proverna. För många av kombinationerna av aktiv substans/gröda, där potentiell risk för konsumenten inte kunde uteslutas, har riskhanteringsåtgärder, som tillbakadragna godkännanden och sänkta gränsvärden genomförts (3).

I en italiensk studie analyserades resthalter av bekämpningsmedel i färdiga måltider bestående av förrätt, grönsakstillbehör från huvudrätten, frukt, bröd och vin. Det beräknade intaget jämfördes med acceptabelt dagligt intag (ADI) (40). Resultatet visade att av 50 kompletta mål innehöll 39 bekämpningsmedelsrester med ett medelantal på 2,4 aktiva substanser i varje mål och ett maximiantal på 10 olika aktiva substanser. För barn och tonåringar kom runt 91 % av intaget av rester från frukten, 3,6 % från förrätten, 3,2 % från brödet och 2,4 % från grönsakstillbehöret. Med antagandet att två mål konsumeras per dag beräknades det dagliga intaget av bekämpningsmedelsrester i relation till normal kroppsvikt (60 kg för vuxen, 40 kg för tonåringar och 20 kg för barn) och jämfördes med ADI-värden som fastställts inom EU. Det genomsnittliga dagliga intaget av bekämpningsmedel för barn i förhållande till ADI var 9,8 % (median 1,2 %) medan det maximala intaget var 220 % av ADI. I de tre fall när ADI för aktiva substanser överskreds för barn kom intaget från äpple, persika och vindruvor.

Intaget av bekämpningsmedel genom konsumtion av frukt studerades i den kvinnliga populationen i Spanien (41). Rester av minst en aktiv substans återfanns i 87 % av proverna från äpplen och 16 % av proverna från apelsinjuice, men alla halter låg under EU-gränsvärdena. Det uppskattade dagliga intaget (EDI = estimated daily intake) beräknades och jämfördes med ADI för alla detekterade aktiva substanser. Det högsta intaget i förhållande till ADI observerades i prepubertala flickor (6-10 år), men intaget låg ändå under det acceptabla dagliga intaget för samtliga substanser (< 1-13% av ADI).

Kombinationseffekter

För tillfället sker riskvärderingen av resthalter av bekämpningsmedel substans för substans. Om den potentiella exponeringen för konsumenter är lägre än det relevanta toxikologiska referensvärdet (ARfD och ADI) anses användningen av den aktiva substansen vara acceptabel. Ett problem, som också har uppmärksamats i media och av allmänheten, är att vi sällan exponeras för bekämpningsmedel ett och ett, utan snarare för flera olika substanser samtidigt. Dels kan vi exponeras för bekämpningsmedel från olika källor, som mat, dricksvatten, i hushållen etc., dels kan maten vi äter innehålla flera olika substanser.

Resultat från kontrollen av resthalter av bekämpningsmedel inom EU 2007 visade att, i cirka 26 % av proverna från frukt, grönsaker och spannmål, två eller flera aktiva substanser hittades i samma prov (3). Det var vanligast med rester av två olika substanser, men mer än 8 substanser hittades i 1 % av proverna och så många som 22 olika substanser påvisades i ett prov från päron. Olika grödor kan också innehålla rester av olika substanser, så att man från en måltid exponeras för flera olika substanser. Baserat på flera studier som hittills har gjorts och tillgängliga data verkar inte risken från en sammanlagd

exponering för resthalter av bekämpningsmedel med olika verkningsmekanismer vara märkbart större än risken från den enskilda aktiva substansen, när exponeringen är under respektive ADI eller ARfD (42). I dessa fall verkar den totala risken bestämmas av den substans som utgör den största risken. Det har därför inte ansetts nödvändigt att bedöma den kombinerade exponeringen för substanser med olika verkningsmekanismer och målorgan, när exponeringen sker via resthalter i mat.

En s.k. kumulativ riskbedömning är resurskrävande och komplicerad. Det finns för närvarande ingen internationellt vedertagen metod för att värdera risker från kombinerad exponering för resthalter av bekämpningsmedel, men ett antal internationella aktiviteter pågår inom området. Ett angreppssätt är att gruppera substanser i kumulativa riskbedömningsgrupper (Cumulative Assessment Groups, CAG) baserat på liknande verkningsmekanismer. De grupper av substanser som har studerats med avseende på kumulativ risk är organiska fosforföreningar, kloroacetanilider, triaziner och karbamater, antingen var för sig eller två grupper tillsammans. Dessa studier indikerar att det inte finns någon märkbar risk för konsumenter från kombinerad exponering för resthalter av dessa substanser (42). Det finns dock farhågor om att man inte kan utesluta kombinationseffekter från lågdosexponering av flera kemikalier (43) inklusive bekämpningsmedel med hormonell och neurotoxisk verkan (44-46). Däremot finns idag ingen enkel metod för att utvärdera potentiella interaktioner vid de låga doser som människor kan exponeras för via födan (47). I gränsvärdesförordningen (4) står att det är viktigt att fortsätta att utveckla metoder för att beakta kumulativa och synergistiska effekter och att gränsvärden bör fastställas efter samråd med Efsa. Inom Efsa har man i PPR-panelen (Panel on Plant Protection Products and their residues) de senaste åren arbetat med att utvärdera existerande metoder och ett stegvis tillvägagångssätt för värdering av kumulativa effekter av bekämpningsmedel (48).

Sammanfattning

Rester av bekämpningsmedel kan förekomma i alla livsmedel som under odling, lagring eller transport har behandlats med bekämpningsmedel, och även i animalieprodukter genom upptag från foder. Eftersom de aktiva substanserna i bekämpningsmedel är avsedda att ha effekt på biologiska system kan de även ge akuta eller kroniska effekter på människors hälsa. För att skydda konsumenten finns gränsvärden för bekämpningsmedelsrester som anger högsta tillåtna halt i livsmedel. Dessa gränsvärden är numera harmoniserade inom EU och fastställs för att säkerställa en hög konsumentskyddsnivå. För barnmat avsedd för spädbarn och småbarn och för modersmjölksersättning finns specifika gränsvärden, som är ännu lägre för att skydda denna grupp ytterligare. Resthaltsdata från kontrollprogram inom EU 2007 visade att halterna i omkring 96 % av proverna från frukt och grönsaker låg vid eller under då gällande gränsvärden, medan gränsvärdena överskreds i cirka 4 % av proverna. I barnmat efterlevdes gränsvärden ännu bättre; i 99,4 % av proverna låg halterna vid eller under de specifika gränsvärdena för barnmat.

Barn kan exponeras för bekämpningsmedel via flera olika källor. Flera studier pekar dock på att kosten är den mest betydelsefulla exponeringsvägen. Barn äter mer mat per kg kroppsvikt än vuxna, vilket ger högre exponering för bekämpningsmedel per kg kroppsvikt. Dessutom äter barn mindre varierat, vilket innebär att de äter mer av enskilda livsmedel eller typer av livsmedel. Undersökningar i andra EU-länder tyder på att barns ålder och konsumtion av färsk frukt, fruktjuice och grönsaker påverkar exponeringen för bekämpningsmedel. Av det totala intaget av bekämpningsmedelsrester från kosten för barn tyder data på att det största intaget kommer från frukt och grönsaker. Om man sköljer eller skalar frukten eller grönsaken innan konsumtion kan man i vissa fall minska resthal-

terna av bekämpningsmedel, men i hur stor omfattning beror på en rad faktorer, exv. vilken gröda det rör sig om och bekämpningsmedlets kemiska och fysikaliska egenskaper.

Bekämpningsmedel utgör en heterogen grupp när det gäller verkningsmekanism och effekterna av exponering kan variera och orsaka allt från cancer, akuta och kroniska skador på nervsystemet, lungskador och utvecklings- och reproduktionsstörningar. Effekterna är dock beroende av dosen och den relativt låga exponeringen för resthalter i livsmedel ger inte nödvändigtvis samma effekt som högre doser. När det gäller barns exponering för bekämpningsmedel och andra kemiska substanser kan tidpunkten för denna vara avgörande för vilka effekter exponeringen ger. Om exponeringen sker vid s.k. känsliga fönster i utvecklingen har oron funnits att substanser kan skada den känsliga utvecklingen av hjärnan eller orsaka obalans i det endokrina systemet och därigenom ge allvarliga och bestående skador. Det behövs fler studier för att klargöra sambanden mellan exponering för låga icke akuttoxiska doser av vissa aktiva substanser och hälsoeffekter.

Riskkaraktiseringar i vetenskapliga artiklar och rapporter från de årliga kontrollprogrammen tyder på att den kroniska exponeringen för resthalter av bekämpningsmedel via livsmedel inte bör ge upphov till någon hälsorisk, varken för vuxna eller barn. När det gäller den akuta exponeringen identifierade man i EU:s kontrollprogram 2006 och 2007 en potentiell konsumentrisk för vissa kombinationer av aktiv substans och gröda, framför allt för barn. Det bör dock beaktas att riskhanteringsåtgärder (tillbakadragande av godkännande eller sänkning av gränsvärden) redan har vidtagits i många fall. Dock saknas idag gemensamma riktlinjer för bedömning av relevanta effektnivåer för endokrinostörande egenskaper, dvs. påverkan på de hormonella systemen. Det finns även en osäkerhet om den kumulativa exponeringen för bekämpningsmedel som människor utsätts för kan innebära en hälsorisk. Resultat från tillgängliga studier av kumulativa effekter från intag av bekämpningsmedel via födan indikerar att det inte finns någon märkbar risk för konsumenter från kombinerad exponering för resthalter av dessa substanser. Det finns dock idag ingen enkel metod för att utvärdera potentiella interaktioner vid de låga doser som människor kan exponeras för via maten.

Slutsats

Baserat på aktuell kunskap och med dagens krav vid godkännande och fastställande av gränsvärden för bekämpningsmedel inom EU och under förutsättning att resthalterna inte överskrider gränsvärdena, bedöms inte barns exponering för resthalter av bekämpningsmedel i frukt och grönsaker utgöra någon hälsorisk. Däremot är det viktigt att arbetet med att ta fram metoder för bedömning av kumulativa effekter från bekämpningsmedel fortsätter.

Referenser

1. Rådets direktiv 91/414/EEG av den 15 juli 1991 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden. Europeiska gemenskapernas officiella tidning nr L 230. 19.08.1991.
2. Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 1107/2009 av den 21 oktober 2009 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden och om upphävande av rådets direktiv 79/117/EEG och 91/414/EEG. Europeiska unionens officiella tidning L309. 24.11.2009.
3. EFSA Reasoned opinion of EFSA prepared by the Pesticides Unit (PRAPeR) on the 2007 Annual report on pesticide residues (2009a). EFSA Scientific Report 2009;305:1-106.
4. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 396/2005 av den 23 februari 2005 om gränsvärden för bekämpningsmedelsrester i eller på livsmedel och foder av vegetabiliskt och animaliskt ursprung och om ändring av rådets direktiv 91/414/EEG. Europeiska unionens officiella tidning L70. 16.03.2005.
5. European Commission, Directorate-General for Health and Consumers (2008). Fact-sheet, New Rules on pesticide residues in food, September 2008.
6. Kommissionens direktiv 2006/125/EG av den 5 december 2006 om spannmålsbaserade livsmedel och barnmat för spädbarn och småbarn. Europeiska unionens officiella tidning L 339. 06.12.2006.
7. Kommissionens direktiv 2006/141/EG av den 22 december 2006 om modersmjölkersättning och tillskottsnäring och om ändring av direktiv 1999/21/EG. Europeiska unionens officiella tidning L401. 30.12.2006.
8. Rådets direktiv 98/83/EG av den 3 november 1998 om kvaliteten på dricksvatten. Europeiska gemenskapernas officiella tidning L330. 05.12.1998.
9. Nationalencyklopedin (2010), 2010-03-25, <http://www.ne.se/lang/insekticider>, <http://www.ne.se/lang/herbicides>, <http://www.ne.se/lang/fungicides>
10. Livsmedelsverket (2003). Riksmaten – barn. Livsmedels- och näringsintag bland barn i Sverige (opublicerade data).
11. Commission of the European Communities (2008). Monitoring of pesticide residues in products of plant origin in the European Union, Norway, Iceland and Liechtenstein 2006. SEC (2008) 2902 final
12. Andersson A, Broman F, Jansson A. The Swedish Monitoring of Pesticide Residues in Food of Plant Origin: 2007, Part 1 – National Report. Livsmedelsverkets rapport nr 5/2008.
13. National Research Council. Committee on Pesticides in the Diets of Infants and Children, Board on Agriculture and Board on Environmental Studies and Toxicology, Commission on Life Sciences. Pesticides in the diets of infants and children. 1993.
14. Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe H-W, Ball M, Schulz C, Thumulla J, Seifert B. (2006). GerES IV Pilot study: Assessment of the pesticide exposure of German children to organophosphorous and pyrethroid pesticides. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2006;209:221-233.
15. Garry VF. (2004) Pesticides and children. Toxicology and Applied Pharmacology 2004;198:152-163.
16. Curl CL, Fenske RA, Elgethun K. (2003) Organophosphorous pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. Environmental Health Perspectives 2003;111(3):377-382.

17. Cabras P, Angioni A, Garau VL, Pirisi FM, Brandolini V, Cabitza F, Cubeddu M. (1997). Persistence of insecticide residues in olives and olive oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1997;45:2244-2247.
18. Cabras P, Angioni A, Garau VL, Pirisi FM, Brandolini V, Cabitza F, Cubeddu M. (1998). Pesticide residues in prune processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1998;46: 3772-3774.
19. Krol W.J., Arsenault T.L., Pylypiw H.M. and Incorvia Mattina M.J. (2000). Reduction of pesticide residues on produce by rinsing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2000;48: 4666-4670.
20. Rasmussen RR, Poulsen ME, Hansen HCB. (2003). Distribution of multiple pesticide residues in apple segments after home processing. *Food Additives and Contaminants* 2003;20(11): 1044-1063.
21. Štěpán R, Tichá J, Hajšlová J, Kovalczuk T, Kocourek V. (2005). Baby food production chain: Pesticide residues in fresh apples and products. *Food Additives and Contaminants*, 2005;22(12):1231-1242.
22. Rawn DFK, Quade SC, Wing-Fung S, Smith M, Fouquet A, Bélanger A. (2008a). Effects of postharvest preparation on organophosphate insecticide residues in apples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2008;56: 916-921.
23. Burchat CS, Ripley BD, Leishman PD, Ritcey GM, Kakuda Y, Stephenson GR. (1998). The distribution of nine pesticides between the juice and pulp of carrots and tomatoes after home processing. *Food Additives and Contaminants: part A*: 1998;1: 61-71.
24. Abou-Arab AAK. (1999). Behaviour of pesticides in tomatoes during commercial and home processing. *Food Chemistry* 1999;65: 509-514.
25. Soliman KM. (2001). Changes in concentration of pesticide residues in potatoes during washing and home preparation. *Food and Chemical Toxicology* 2001;39:887-891.
26. Pugliese P, Moltó JC, Damiani P, Marín R, Cossignani L, Mañes J. (2004). Gas chromatographic evaluation of pesticide residue contents in nectarines after non-toxic washing treatments. *Journal of Chromatography A* 2004;1050:185-191.
27. Rawn DFK, Quade SC, Wing-Fung S, Fouquet A, Bélanger A, Smith M. (2008b). Capitan residue reduction in apples as a result of rinsing and peeling. *Food Chemistry* 2008;109:790-796.
28. Guardia-Rubio M, Ayora-Cañada MJ, Ruiz-Medina A. (2007). Effect of washing on pesticide residues in olives. *Food Chemistry and Toxicology* 2007;72(2):139-143.
29. Holland PT, Hamilton D, Ohlin B, Skidmore MW. (1994). IUPAC Reports on Pesticides (31) Effects of storage and processing on pesticide residues in plant products. *Pure and Applied Chemistry* Vol 66, No 2, pp 335-356.
30. Andersen HR, Vinggaard AM, Høj Rasmussen T, Gjermandsen IM, Bonefeld-Jørgensen EC. (2002). Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2002;179: 1-12.
31. Kojima H, Katasura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K. (2004). Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovarian cells. *Environmental Health Perspectives* Vol 112, No 5.
32. McKinlay R, Plant JA, Bell JNB, Voulvoulis N. (2008) Endocrine disrupting pesticides: Implications for risk assessment. *Environment International* 2008;34:168-183.
33. Blakley B, Brousseau P, Fournier M, Voccia I. (1999). Immunotoxicity of pesticides: a review. *Toxicology and Industrial Health* 1999;15(1):119-132.

34. Eskenazi B., Bradman A. and Castorina R. (1999). Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse effects. *Environmental Health Perspectives* Vol 107(Suppl 3):409-419.
35. Bearer CF. (1995) How are children different from adults? *Environmental Health Perspectives* 1995;103: 7-12.
36. Bruckner JV. (2000). Differences in sensitivity of children and adults to chemical toxicity: The NAS Panel report. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2000;31:280-285.
37. Schwenk M, Gundert-Remy U, Heinemeyer G, Olejniczak K, Stahlmann R, Kaufmann W, Bolt HM, Greim H, von Keutz E, Gelbke HP. (2003). Children as a sensitive subgroup and their role in regulatory toxicology: DGPT workshop report. *Archives of Toxicology* 2003;77: 2-6.
38. Pope CN, Liu J. (1997). Age-related differences in sensitivity to organophosphorus pesticides. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1997;4:309-314.
39. Scheuplein R, Charnley G, Dourson M. (2002). Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity, I. Biological basis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2002;35:429-447.
40. Lorenzin M. (2007) Pesticide residues in Italian ready-meals and dietary intake estimation. *Journal of Environmental Science and Health Part B*, 2007;42:823-833.
41. Iñigo-Nuñez S, Herreros MA, Encinas T, Gonzales-Bulnes A. (2010). Estimated intake of pesticides and xenoestrogenic exposure by fruit consumption in the female population from a Mediterranean country (Spain). *Food Control* 21:471-477.
42. Boobis AR, Ossendorp BC, Banasiak U, Hamey PY, Sebestyen I, Moretto A. (2008). Cumulative risk assessment of pesticide residues in food. *Toxicology Letters* 2008;180:137-150.
43. Kortenkamp A, Faust M, Scholze M, Backhaus T. (2007) Low-level exposure to multiple chemicals: reason for human health concerns? *Environmental Health Perspectives* 115 (suppl 1):106-114.
44. Birkhøj M, Nellemann C, Jarfelt K, Jacobsen H, Andersen HR, Dalgaard M, Vinggaard AM. (2004). The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2004;201:10-20.
45. Kortenkamp A. (2007). Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspectives* 115 (suppl 1): 98-105.
46. Wolansky MJ, Gennings C, DeVito M, Crofton KM. (2009). Evidence for dose-additive effects of pyrethroids on motor activity in rats. *Environmental health perspectives* 2009;117:1563-1570.
47. Reffstrup TK, Larsen JC, Meyer O. (2010). Risk assessment of mixtures of pesticides. Current approaches and future strategies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010;56:174-192.
48. EFSA Panel on Plant Protection Products and their residues (PPR Panel) (2009b). Scientific opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure through food from these pesticides on human health on request from EFSA. *EFSA Journal* 2009;7(9):1167.

Bisfenol A (BPA)

av Kettil Svensson, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Bisfenol A (BPA) används för att tillverka polykarbonatplast och epoxiharts till bl.a. plastlådor för matförvaring, mikrokärl, vattenflaskor och nappflaskor. BPA används också som skyddande epoxyfenolbeläggning (lack) på insidan av konservburkar och ibland inuti vattenreservoarer och i vissa tandfyllnadsmaterial. Majoriteten av befolkningen exponeras kontinuerligt för låga nivåer av BPA, troligen framför allt via mat eller dryck som är i kontakt med polykarbonatplast eller epoxiharts. BPA läcker från materialet i större utsträckning vid höga temperaturer och vid högt eller lågt pH.

Exponeringsuppskattning

BPA har påträffats i nästan alla urinprover från människor där man har gjort kemiska analyser. Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa, uppskattar att exponeringen via mat och dryck varierar mellan 0,2 och 13 µg/kg kroppsvikt/dag för olika åldersgrupper av den europeiska befolkningen (1). Enligt Efsa överskattar denna uppskattning sannolikt det genomsnittliga intaget. Public Health of Canada redovisar t.ex. upp till < 3 µg/kg kroppsvikt/dag och AFFSA (14) använder sig av halten 0,12 µg/kg kroppsvikt/dag). Små barn på sex månader som dricker modersmjölkersättning i nappflaskor av polykarbonat och äter burkmat, har enligt beräkningarna den högsta exponeringen per kilo kroppsvikt.

Farokarakterisering

BPA är ett hormonellt aktivt ämne med svagt östrogena egenskaper, men är inte genotoxiskt. Störd utveckling av hjärnan, effekter på beteende och reproduktionsorgan, liksom ökad risk för fetma och cancer efter exponering i fosterlivet, är några effekter som har rapporterats i djurförsök. Vilka effekter som är relevanta vad gäller risken för människors hälsa och vid vilka exponeringsnivåer skadliga effekter uppstår är dock omdebatterat. Riskvärderingar av BPA är för närvarande baserade på robusta 2- eller 3-generationers studier på råttor eller mus (1-4), där effekter på reproduktionsförmågan och på organ- och kroppsvikter efter exponering i fosterlivet har identifierats som de mest känsliga effekterna. De uppstod vid doser över 5 mg/kg kroppsvikt/dag. Det finns emellertid ett flertal studier på djur som har rapporterat effekter av BPA vid doser långt under 5 mg/kg kroppsvikt och dag, i vissa fall ner till runt 1 µg/kg kroppsvikt och dag (se bland annat Richter et al., 2007). Det är effekter framför allt på utvecklingen av reproduktionsorgan och hjärna och beteende efter exponering i fosterlivet. Resultaten från dessa s.k. ”lågdosstudier” har emellertid varit bristfälliga när det gäller t.ex. design och slutsatser. En del av dessa studier har t.ex. inte följt Good Laboratory Practise (GLP) eller OECD Guidelines, vilket har lett till att man inte har kunnat ta hänsyn till studierna i riskvärderingen av BPA. Norska Vitenskapskomiteen for mattrygghet (9) har gjort en bedömning av fyra sådana ”lågdosstudier” av utvecklingstoxikologiska effekter av bisfenol A, som särskilt uppmärksammats i ECB:s riskbedömning av bisfenol A, och redovisat detta i en rapport. VKM drar slutsatsen att studierna kan ge anledning till viss oro för utvecklingstoxikologiska effekter, men att de inte är tillräckligt robusta för att föranleda revidering av gällande TDI. De säger dock i sitt yttrande, att ytterligare studier på området behövs för utreda den osäkerhet som dessa fyra studier ger upphov till. Forskning om bisfenol A pågår ock-

så inom det stora EU-forskningsprojektet Cascade. Cascade-forskarna har nyligen i en review sammanfattat läget med att det fortfarande finns för stora vetenskapliga osäkerheter om bisfenol A:s egenskaper för att kunna utesluta att ämnet kan ha utvecklingstoxikologiska effekter (10). Food and Drug Administration, FDA, i USA har också nyligen uttryckt ”some concern” när det gäller påverkan på hjärna, beteende och prostatakörteln utifrån ”lågdosstudierna”.

Det finns också viktiga skillnader mellan människa och råtta (gnagare), när det gäller hur bisfenol A metaboliseras i kroppen (1). Detta har betydelse när man drar slutsatser kring hälsoriskerna för människa utifrån studier på försöksdjur. I människa bildas snabbt ett konjugat med glukuronsyra i tarmvägg och lever. Det utsöndras snabbt (frist pass metabolism) via urinen med en halveringstid på mindre än 6 timmar, vilket leder till låg biotillgänglighet. I råtta utsöndras bisfenolkonjugatet först via gallan till tarmen, klyvs där och återabsorberas från tarmen (enterohepatiskt förlopp), vilket leder till långsam utsöndring och högre biotillgänglighet. Bisfenol A ackumuleras inte heller i kroppen.

Endast ett fåtal studier har undersökt sambandet mellan exponering för BPA och hälsoeffekter hos människor. Ett signifikant samband mellan halter av BPA i urinen och ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom och diabetes rapporterades nyligen i den allmänna befolkningen i USA (12, 13). Sambandet var dock något svagare 2006 än 2003. Förklaringar till dessa samband saknas emellertid. Andra studier har till exempel gjort kopplingar mellan högre koncentrationer av BPA i blod och effekter på äggstockar samt ökad risk för missfall. Underlaget från studier i människor är dock inte tillräckligt omfattande eller tillförlitligt för att i dag kunna dra några säkra slutsatser vad gäller risken för olika hälsoeffekter.

Riskkaraktärisering

Efsa beräknade 2006 ett tolerabelt dagligt intag (TDI) för BPA, vilket är 50 µg BPA/kg kroppsvikt/dag (1; jfr ECHA) med en osäkerhetsfaktor på 100 utifrån djurförsök. Den allra högsta uppskattade exponeringen för BPA för små barn vid 6 månaders ålder (1) uppgick till 13 µg/kg kroppsvikt/dag, dvs. cirka 25 procent av det tolerabla intaget. Om man emellertid skulle ta hänsyn till de s.k. lågdosstudierna skulle säkerhetsmarginalerna krympa avsevärt eller försvinna helt, beroende på val av alternativt NOAEL eller om en ytterligare osäkerhetsfaktor (assessment factor) bedöms behövas för att väga in den osäkerhet som lågdosstudierna ger upphov till.

En ny utvärdering gjordes 2010 av Efsa. Utredningen kom fram till att det inte finns tillräckligt med data för att ändra nuvarande TDI (15).

Referenser

1. 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/afc_op_ej428_bpa_op_en,3.pdf
2. 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/afc_op_ej428_bpa_op_en,3.pdf

3. ECB (2003) Bisphenol-A: European Union Risk Assessment Report (CAS no. 80-05-7). Från European Chemicals Bureau (ECB). http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf
4. ECB (2008) Updated risk assessment of 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf
5. National Toxicology Program (2008) NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bisphenol/bisphenol.html>
6. FDA (2008) Draft assessment of Bisphenol A for use in food contact applications http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf
7. FDA (2008) FDA Science Board Subcommittee on Bisphenol A for use in food contact applications. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4386b1-05.pdf>
8. Statement of EFSA on a study associating bisphenol A with medical disorders; Prepared by the Unit on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF) and the Unit on Assessment Methodology (AMU); (Question No EFSA-Q-2008-702) Issued on 22 October 2008; http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902604706.htm
9. 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. Adopted on 18 June 2008. <http://www.vkm.no/dav/55ac9fb6ae.pdf>
10. Bondesson et al. (2009) A CASCADE of effects of bisphenol A. *Reprod Toxicol* 28 (4):563-7.
11. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, Vandenberg JG, Walser-Kuntz DR, vom Saal FS Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, Vandenberg JG, Walser-Kuntz DR, vom Saal FS. (2007) In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol* 2007 Aug-Sep;24(2):199-224.
12. Lang IA, Galloway TS, Scarletta A. (2008) Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 300(11): 1303-1310
13. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway T. (2009) Association of urinary bisphenol A with heart disease: evidence from NHANES 2006/06.
14. AFFSA (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, January 2010.
15. EFSA (2010) Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), European Commission Question number: EFSA-Q-2009-00864 , EFSA-Q-2010-01023, *EFSA Journal* 2010; 8(9):1829 .

Dricksvatten

Bakterier i dricksvatten

av Mats Lindblad, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Dricksvatten som har förorenats med avföring från människor eller djur kan innehålla mikroorganismer som kan orsaka sjukdom hos människa. I stort sett alla vattenburna utbrott orsakas av att fekalt förorenat (gödsel eller avloppspåverkat) vatten påverkar dricksvattnet, antingen från råvattentäkten eller genom korskoppling eller inträngning på ledningsnätet [1]. Många patogena mikroorganismer kan spridas med dricksvatten och utbrott orsakade av virus, bakterier och parasitära protozoer har förekommit i Sverige. Den vanligaste kända orsaken för rapporterade utbrott under de senaste årtiondena är campylobacter, medan norovirus är näst vanligast [1].

Det är svårt att bedöma hur vanligt det är att människor blir sjuka av vatten från egen brunn, eftersom dessa fall är svåra att fånga upp i matförgiftningsstatistiken. Grävda brunnar tar sitt vatten från ytliga grundvattenmagasin och är därför särskilt känsliga för förorening. Ett nationellt tillsynsprojekt av egna vattentäkter [2] visar att den mikrobiologiska dricksvattenkvaliteten bedömdes som otjänlig eller tjänlig med anmärkning i en tredjedel av de undersökta grävda brunnarna, medan kvaliteten bedömdes som tjänlig i endast en tredjedel av brunnarna. Borrade brunnar tar sitt vatten från större djup och är därför mindre känsliga för ytlig påverkan, men även dessa kan drabbas av föroreningar [2].

En normal vattenanalys omfattar bland annat *Escherichia coli*, som inte är någon sjukdomsframkallande bakterie, men som finns i avföring från människor och djur. Förekomst av *E. coli* i vattenprover innebär inte nödvändigtvis att man blir sjuk om man dricker vattnet, men indikerar att dricksvattnet har förorenats från avlopp eller gödsel och även kan innehålla sjukdomsframkallande bakterier.

Referenser

1. Lindberg, T. and R. Lindqvist, Riskprofil - dricksvatten och mikrobiologiska risker. Livsmedelsverkets rapport 28, 2005.
2. Socialstyrelsen, Dricksvatten från enskilda vattentäkter. Ett nationellt tillsynsprojekt 2007. 2008.

Fluorid i dricksvatten

av *Salomon Sand, Risk- och nyttovärderingsavdelningen*

Faroidentifiering

Fluorid finns naturligt i vissa mineraler i berggrunden och kan därför långsamt lösas ut till grundvattnet. Haltdata på fluorid från allmänna vattentäkter i Sverige är bristfälligt. Höga fluoridhalter är vanliga i bergborrade brunnar i stora delar av Sverige. Fluorid förekommer även i grävda brunnar. Fluor används i tandkräm och många tandvårdsprodukter. Barn under sex år kan svälja cirka 0,3 mg fluorid dagligen i samband med tandborstning (1). Man får också i sig fluorid från kosten, t.ex. från grönsaker, fisk och te.

Exponeringsuppskattning

Vuxna i Sverige beräknades 1981 få i sig i genomsnitt 0,4 mg fluorid/dag via maten. Intaget från vatten och andra drycker beräknades vara 0,3 mg/dag vid låga fluoridhalter ($\leq 0,2$ mg/l) och 1,5 mg/dag vid en fluoridhalt på 1 mg/l. Det sammanlagda intaget bedömdes ligga under 1 mg/dag för större delen av befolkningen (2).

I Sverige finns cirka 50 allmänna dricksvattenanläggningar med vatten som har halter som överstiger gränsvärdet på 1,5 mg/l. De flesta anläggningarna är små och försörjer mindre än 100 personer (3). Under 2007 rapporterades totalt 59 överskridanden vid allmänna vattentäkter omfattande cirka 34 000 personer.

I Irland, Schweiz och många stater i USA tillsätts fluor i det kommunala dricksvattnet i syfte att förebygga karies. Detta är inte tillåtet i Sverige. I Sverige beräknas cirka 195 000 personer ha brunnsvatten med halter över 1,3 mg/l, varav cirka 3 000 har vatten med en fluoridhalt över 6 mg/l.

Farokarakterisering

Fluorid i dricksvatten tas lätt upp i mag- och tarmkanalen. Hos vuxna stannar ungefär 60 procent kvar i kroppen och hos småbarn ännu mer. Fluorid byggs in i kristallstrukturen i benvävnad och tänder (4). Effekter på tänder och ben är därför de mest framträdande. Fluorid har en biologisk halveringstid på cirka 20 år (5).

Det är sedan länge känt att fluorid i dricksvatten förebygger karies. Hos barn som är i den ålder när tänderna anläggs (0-8 år) kan stora intag dock ge fläckar i tandemaljen, så kallad dental fluoros. I mild form är fläckarna vita, medan de i allvarligare form blir mörka och gropiga. Vissa studier tyder också på att allvarlig fluoros ökar risken för karies (5).

En sammanställning av många studier visar att risken för fluoros hos barn ökar med dosen fluorid. Vid fluoridhalter på 1 mg/l kan så många som 48 procent ha mild fluoros och 12 procent estetiskt störande fluoros (6). Det finns inga aktuella data över hur vanligt det är med fläckar på tänderna hos svenska barn och hur detta korrelerar till fluorid i dricksvatten (1).

Så kallad osteofluoros är ett sjukdomstillstånd som kan uppkomma efter lång tids exponering för förhöjda nivåer av fluorid. Fluorid inlagras i benvävnaden, vilket leder till ökad benmassa och benthät, smärta och stelhet i lederna, minskad rörlighet m.m. Osteo-

fluoros är känt från områden i t.ex. Kina, Indien och delar av Afrika, där exponeringen för fluorid är hög (> cirka 10-15 mg/l vatten) (4).

I flera studier har man undersökt om det finns något samband mellan fluoridintag och ökad risk för benbrott, men resultaten är inte samstämmiga. Ett par studier har dock visat en signifikant överrisk, särskilt för höftledsfrakturer, där fluoridhalten har varit 4–8 mg/l (4). Eftersom särskilt äldre kvinnor drabbas av frakturer kan de också antas vara känsliga för höga halter fluorid.

Det har gjorts många epidemiologiska undersökningar om sambandet mellan fluorid i dricksvatten och cancer, främst skelettcancer (osteosarkom). Jämförelser mellan olika geografiska områden visar sammantaget inget samband (4). Det har i epidemiologiska studier inte heller observerats något samband mellan fluorid i dricksvatten och effekter på utvecklingen (7).

Riskkaraktärisering

Det är endast en liten skillnad mellan de fluoridhalter i vatten som ger positiva respektive negativa hälsoeffekter. Hos barn överlappar det fluoridintag som skyddar mot karies det intag som ökar risken för fläckar på tandemaljen.

Riskvärderingen av fluorid har baserats på dental fluoros (fläckar på tandemaljen). Epidemiologiska studier visar att risken för denna effekt ökar vid halter över 1,5 mg/l och att halter mycket högre än detta ökar risken för osteofluoros. I en studie finns indikationer på att risken för skeletteffekter kan öka vid ett totalt intag av fluorid på över 6 mg/dag. Samma studie visar tydlig riskökning vid ett totalt intag på 14 mg/dag (7).

År 2007 inrapporterades 59 överskridanden vid allmänna vattentäkter omfattande cirka 34 000 personer. De potentiella hälsoeffekterna är främst dental fluoros (fläckar på tänderna) hos barn vid halter från 1 mg/l och uppåt (gränsvärdet är 1,5 mg/l).

Referenser

1. SBU (2002). Att förebygga karies. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering.
2. Becker W, Bruce Å (1981). Fluortillförsel från födan. *Vår Föda* 1981;33:suppl 3:197-261.
3. Rosling D (2007). Rapportering av dricksvattenkontrollen 2006. Livsmedelsverket. Rapport 17/2006.
4. WHO/IPCS (2002). Fluorides. *Environmental Health Criteria* 227. Geneva.
5. National Research Council (2007). Fluoride in drinking water. A scientific review of EPA's standards. Washington D.C: The National Academies press.
6. McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM et al. (2002). Systematic review of water fluoridation. *BMJ* 2002;321:855-9.
7. WHO (2004). Fluoride in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water quality. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/96).

Koppar i dricksvatten

av Salomon Sand, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Koppar ingår i oxidationsenzymer och deltar i omsättningen av järn och är därför livsnödvändigt för oss. Behovet av koppar är cirka 0,9-1,3 mg/dag för vuxna (1). Negativa hälsoeffekter av koppar är relaterade både till under- och överskott. Det finns således ett acceptabelt, eller idealt, intervall för kopparintag. Brist på koppar ger upphov till anemi och störd benbildning hos barn och störd hjärtfunktion hos vuxna. För högt intag av koppar har akut irriterande effekt på mag- och tarmkanalen och har tidigare använts för att framkalla kräkning vid förgiftningar. För stora kopparintag kan på sikt även ha leverskadande effekt. Normalt reglerar kroppen hur mycket koppar som tas upp och hur mycket som utsöndras. Denna reglering sker i levern. Foster ansamlar stora mängder koppar i levern under den sista tiden före födelsen. Denna depå används sedan under den tidiga nyföddhetsperioden, eftersom intaget av koppar via bröstmjolk är lågt. Det misstänks att nyfödda är speciellt känsliga för högt kopparintag, eftersom kroppens normala metabolism av koppar ännu inte har utvecklats. Vid vissa ärftliga sjukdomstillstånd fungerar inte den normala koppermetabolismen. Menkes syndrom leder till kopparbrist, medan Wilsons sjukdom leder till en ansamling av koppar i framför allt lever och hjärna.

Koppar finns i alla livsmedel och högst är halterna i lever, nötter, frön och kakao (omkring 10 mg/kg). Kött, fisk, grönsaker och spannmålsprodukter har lägre halter (0,5-2 mg/kg).

Exponeringsuppskattning

Intaget av koppar från maten ligger vanligen på 1-2 mg/dag hos vuxna och 0,6-0,8 mg/dag hos små barn. Mer än 90 procent av hushållens vattenledningsnät i Sverige består av kopparrör. Kopparhalten i dricksvatten varierar beroende på vattnets sammansättning och på uppehållstiden i ledningarna. Hur stort intaget av koppar via dricksvatten är varierar därför mycket, men kan uppgå till några mg per dag. I en svensk studie från 2003 på 430 barn studerades totalt 4 703 prover på kranvatten från barnens hem (2). En medianhalt i dricksvattnet på 0,61 mg/l uppmättes i studien och den 10:e och 90:e percentilen för kopparhalten var 0,04 respektive 1,57 mg/l.

Farokarakterisering

I ovannämnda studie från 2003 undersöktes dricksvattnets kopparhalt i hemmen hos 430 barn, som var 9 till 21 månader gamla (2). Förekomst av kräkningar och diarré studerades hos barnen under 12 veckor, men inga samband mellan detta och kopparhalten i dricksvattnet kunde konstateras. Medianhalten av koppar i dricksvattnet var 0,61 mg/l, och i 10 procent av proven var halten över 1,57 mg/l.

Under de senaste 30 åren har ett litet antal fall av allvarlig leversjukdom hos barn rapporterats från olika delar av världen. Sjukdomen kallas Idiopathic (utan känd orsak) Copper Toxicosis (ICT) och kännetecknas bl.a. av abnormt höga kopparhalter i levern. Orsaken till sjukdomen är sannolikt en kombination av ärftlighet och högt intag av koppar tidigt i livet. Studier, bl.a. från Tyskland, på barn på upp till 12 månader gamla, har visat

på att det inte skett någon leverpåverkan vid kopparhalter på upp till 2 mg/l (3).

Studier från Chile har visat att symptom på illamående hos vuxna börjat uppträda vid 4 mg/l hos kvinnor och 6 mg/l hos män. Inga symptom erhöles vid 2 mg/l (4).

En tolvveckorsstudie på 7 friska män, där 10 mg koppar per dag togs som tillskott (koppar gluconate) visade inte några skadliga effekter på leverfunktionen. Ett kopparintag på 10 mg/dag etablerades därför som en s.k. no-observed-adverse effekt level (5).

Riskkaraktärisering

För vuxna är den undre gränsen för acceptabelt kopparintag cirka 20 µg koppar/ kg kroppsvikt/dag (6). Detta är jämföra med de rekommenderade nivåerna på 0,9-1,3 mg per dag för vuxna (1). För barn är den undre gränsen ca 50 µg per kg kroppsvikt och dag (6).

När en övre gräns etablerades för tolerabelt intag beaktades koppars leverskadande potential, eftersom detta ansågs vara en bättre indikator på kronisk (långsiktig) exponering, medan mag- och tarmeffekter mer reflekterar akut påverkan. I USA har Institute of Medicine satt ett övre tolerabelt intag av koppar på 10 mg/dag för vuxna, baserat på levereffekter (1). Den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa, har satt ett värde på 5 mg/dag baserat på samma studie (5). Skillnaden är här att Efsa använder sig av en osäkerhetsfaktor på 2 (dvs. $10/2 = 5$) för att ta hänsyn till potentiell variation i populationen. Efsa har även tagit fram övre tolerabla intagsnivåer för barn, baserade på relativa kroppsvikter (standardkroppsvikter används här). Dessa värden är:

- 1 mg/dag för 1-3 åringar;
- 2 mg/dag för 4-6 åringar;
- 3 mg/dag för 7-10 åringar;
- 4 mg/dag för 11-17 åringar.

EU har tagit fram ett gemensamt gränsvärde för koppar i dricksvatten. Gränsvärdet är 2,0 mg koppar/liter och är satt för att skydda mot akuta mag- och tarmbesvär av övergående karaktär. WHO:s guideline ligger också på 2,0 mg/l (7). Enligt svenska föreskrifter är vattnet tjänligt med anmärkning vid kopparhalter över 0,20 mg/l. Kopparhalter över 1,0 mg/l kan missfärga sanitetsgoods och hår blågrönt.

Risken för hälsoeffekter till följd av förhöjda kopparhalter i dricksvatten bedöms vara låg. Spädbarn som ges bröstmjölk ersättning kan vara särskilt känsliga. Använd inte varmvatten ur kranen direkt till matlagning eller dryck, eftersom koppar löser ut lättare i varmt vatten. Kopparhalterna i dricksvatten kan normalt minskas om vattnet spolats någon minut. Koppar löser ut under tiden vattnet står stilla, så genom att spola ur kranen får man bort de högsta halterna.

Referenser

1. IOM (2001). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. A report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC, National Academy Press.
2. Pettersson R, Rasmussen F, Oskarsson A. (2003). Copper in drinking water: not a strong risk factor for diarrhoea among young children. A population-based study from Sweden. *Acta paediatr.* 2003;92:473-80.
3. Miljöhälsorapport (2005). Socialstyrelsen; Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet; Miljömedicin, Stockholms läns landsting. ISBN 91-7201-931-X.
4. Araya M, Olivares M, Pizarro F, Llanos A, Figueroa G, Uauy R. (2004). Community-Based Randomized Double-Blind Study of Gastrointestinal Effects and Copper Exposure in Drinking Water. *Environ Health Perspect* 2004;10:1068-1073.
5. EFSA (2006). Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals by the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies (NDA) and Scientific Committee on Food (SCF). European Food Safety Authority. ISBN: 92-9199-014-0.
6. IPCS (1998). Copper. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 200).
7. WHO (2003). Copper in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/88).

Mangan i dricksvatten

av Salomon Sand, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Mangan finns naturligt i många mineraler i berggrunden, och kan lösas ut till grundvattnet. Mangan är en essentiell metall, vilket innebär att kroppen behöver en viss mängd, ungefär 2 mg/dag). Tarmen har ett väl utvecklat reglersystem för att ta upp precis så mycket mangan som kroppen behöver. Därför innebär förhöjda halter mangan i dricksvatten i regel ingen hälsorisk. Reglersystemet är dock outvecklat hos nyfödda barn och det tar flera månader innan det ger fullgott skydd mot överintag. Därför kan spädbarn ta upp för mycket mangan från till exempel vatten, som används för att bereda modersmjölkserättning och välling. Små barn kan inte heller utsöndra mangan med gallan i samma utsträckning som större barn och vuxna.

Exponeringsuppskattning

Haltdata på mangan från allmänna vattentäkter i Sverige är bristfälligt. Elva anläggningar rapporterade 2007 överskridanden omfattande totalt cirka 10 000 personer. Av dessa försörjs 9 000 personer från två vattenverk. De högsta halterna av mangan i vatten finns i allmänhet i bergborrade brunnar, men höga halter kan också förekomma i grävda brunnar. För enskild vattentäkt beräknas cirka 9 procent (100 000 personer) ha brunnsvatten med manganhalter över 0,4 mg/l.

Farokarakterisering

Inandning av höga halter mangan vid yrkesmässig exponering har visat att mangan framför allt påverkar nervsystemet. Mangan har länge ansetts vara en av de minst toxiska metallerna vid intag via vatten eller föda, eftersom tarmen reglerar upptaget så strikt. Det finns dock studier som visar samband mellan intag av mangan via dricksvatten och effekter på barns nervsystem (1-4). Det är dock oklart om högt manganintag påverkar både yngre och äldre barn eller om symtom hos äldre barn beror på att de har fått i sig mangan tidigare i livet. Det finns behov av vidare forskning kring både små barns och äldres manganintag och eventuella samband med symtom från nervsystemet. Riskvärderingen av mangan är baserad på att den övre gränsen för totalt intag via födan har uppskattats till 11 mg/dag och att detta intag inte ansetts representera en överexponering.

Risikkaraktärisering

WHO har etablerat ett tolerabelt dagligt intag (TDI) av mangan på 0,06 mg/kg kroppsvikt (5). Detta värde har fastställts genom att den uppskattade övre gränsen på 11 mg/dag för intag via maten har dividerats med en säkerhetsfaktor på 3 och att en kroppsvikt på 60 kg har antagits. Säkerhetsfaktorn används för att ta hänsyn till att biotillgängligheten av mangan möjligen är större vid intag via vatten än via födan. När WHO etablerar ett rikt-

värde för dricksvatten allokeras 20 procent av TDI till dricksvatten, dvs. 20 % av TDI får komma från dricksvatten. Detta ger riktvärdet på 0,4 mg/l (5).

Scenario 1:

Barn som får bröstmjölk ersättning med manganhaltigt vatten löper störst risk att överexponeras för mangan. Bröstmjölk ersättning innehåller i sig ofta upp till 0,4 mg/l mangan (3,4). Det är därför viktigt att det vatten som mjölkpulvret blandas ut med har låg manganhalt, vilket generellt är fallet för kommunalt vatten. För enskild vattentäkt beräknas cirka 9 procent (100 000 personer) ha brunsvatten med manganhalter över WHO:s gränsvärde på 0,4 mg/l. Bröstmjölk ersättning som blandas med sådant vatten skulle kunna vara en riskfaktor. Både vatten och mjölk ersättning för spädbarn bör ha låga manganhalter.

Scenario 2:

Manganhalter i nivå med riktvärdet på 0,4 mg/l är ingen hälsorisk för vuxna och ungdomar. Det är troligen även lågt nog för att skydda barn över 1 års ålder från negativa effekter, eftersom det bara medför ett intag motsvarande 20 procent av ett barns totala dagliga manganintag (cirka 2 mg/dag). Foster och ammade spädbarn riskerar förmodligen inte heller att få några negativa hälsoeffekter vid dessa nivåer. Bröstmjolk innehåller cirka 0,01 mg mangan/l, trots att mammors intag via vatten och mat varierar stort (3).

Sammanfattning

Det tekniska gränsvärdet på 0,05 mg/l överskrider regelbundet. Elva anläggningar rapporterade 2007 överskridanden omfattande cirka 10 000 personer. Av dessa personer försörjs 9 000 från två vattenverk. Mangan är essentiellt. Den potentiella risken är påverkan på nervsystemet. Det är dock sannolikt inget problem annat än för barn som får bröstmjölk ersättning, som ofta innehåller mangan upp till 0,4 mg/l (WHO anger ett hälsomässigt riktvärde på 0,4 mg/l), i kombination med manganhaltigt vatten. Sådant vatten är betydligt vanligare om det kommer från en enskild vattentäkt. För enskild vattentäkt beräknas cirka 9 procent, cirka 100 000 personer, ha brunsvatten med manganhalter över WHO:s gränsvärde på 0,4 mg/l. (Jämför ovan att cirka 10 000 personer får allmänt dricksvatten med halter över 0,05 mg/l, om dock mycket osäker uppskattning).

Referenser

1. Hafeman D, Factor-Litvak P, Cheng Z, van Geen A, Ahsan H. (2007). Association between manganese exposure through drinking water and infant mortality in Bangladesh. *Environ Health Perspect.* Jul;2007;115(7):1107-12.
2. Erikson KM, Thompson K, Aschner J, Aschner M. (2007). Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate. *Pharmacol Ther.* Feb. 2007;113(2):369-77.
3. Ljung K, Berglund M, Vahter M. (2007). Manganese in drinking water. Stockholm, Sweden: Institute of Environmental Medicine. Karolinska Institutet, Stockholm.
4. Ljung K, Vahter M. (2007). Time to re-evaluate the guideline value for manganese in drinking water? *Environ Health Perspect.* Nov. 2007;115(11):1533-8.5.
5. WHO (2004). Manganese in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water quality. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/ 104).

Radon i dricksvatten

av Kjetil Svensson, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Riskkaraktärisering

Radon kan ge lungcancer. Risken är dock mycket marginell om radonet intas via dricksvatten. För en rökare är risken 10 gånger högre. Gränsvärdet för radon i dricksvatten är 1 000 Bq/l. I allmänt vatten överskrids detta sällan.

Citat från Strålsäkerhetsmyndigheten, SSM, 2010:

”Riskerna med att dricka radonhaltigt vatten är små. Det tas upp i magsäcken och transporteras ut i kroppen. Den största delen andas man ut inom en timme. Det som stannar kvar återfinns framför allt i fettvävnad. Radondöttrarna i vattnet tas inte upp av kroppen. En vuxen som dricker vatten som innehåller 1 000 Bq/l beräknas få ett tillskott på 0,2 mSv till den årliga stråldosen vid ett intag av två liter vatten per dygn. Tillskottet för barn beräknas vara 0,3 mSv”.

Det ska jämföras med den naturliga bakgrundsstrålningen som är cirka 2,4 mSv/år och som vi alla utsätts för.

Utifrån ovanstående riskvärdering av SSM anser Livsmedelsverket inte att det finns något behov av råd specifikt riktat till barn med avseende på radon i dricksvatten.

Ej värmebehandlade köttprodukter

av Mats Lindblad, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Exempel på icke värmebehandlad, fermenterad korv är traditionellt framställd salami och kallrökt medvurst. Under fermenteringsprocessen växer mjölksyrabakterier till och bildar syror. I och med att pH sjunker och halten mjölksyra stiger blir förhållandena i korven efter något dygn sådana att patogena (sjukdomsframkallande) bakterier inte kan växa, utan börjar avdödas. Avdödningshastigheten varierar mellan olika arter, men gemensamt är att det går fortare ju högre temperaturen är [1]. Halterna av patogena bakterier minskar således ju längre korven lagras, men en helt säker produkt uppnås i princip bara genom värmebehandling efter fermenteringen.

I Sverige tillämpas ofta en modifiering vid tillverkning av kallrökt medvurst som innebär att produkten värmebehandlas efter fermenteringen. För konsumenten är det svårt att avgöra om produkten är värmebehandlad eller ej, eftersom det inte alltid framgår av någon märkning. I andra länder värmebehandlas oftast inte kallrökta eller torkade korvar som salami efter fermentering av [2].

VTEC från en lokalt producerad kallrökt korv orsakade 2002 ett utbrott i Skåne. Trettio personer drabbades, varav knappt hälften var yngre än tio år. Nio personer utvecklade HUS. Inga dödsfall förekom, men två personer drabbades av svåra neurologiska skador [3]. VTEC-utbrott med korv som smittkälla har även förekommit i andra länder [2]. I ett utbrott i Norge 2006, där smittkällan var en korv gjord på lammkött, drabbades 17 personer, varav 15 barn. Tio barn utvecklade HUS och ett av dem avled [4].

Importerad salami har under 2000-talet utpekats som smittkälla till salmonella i två utbrott i Sverige (www.smi.se). Utbrott med salami som smittkälla har också rapporterats från andra länder [5].

Exponeringsuppskattning

Uppgifter om hur stor förekomsten av VTEC och salmonella är i icke värmebehandlad korv saknas. Förekomsten är svår att uppskatta, eftersom den beror på om råvaran är förorenad eller ej, hur höga halterna av eventuella bakterier är och i vilken grad de hunnit avdödas innan korven äts upp. Produktionen av kallrökt, icke värmebehandlad korv i Sverige är enligt Lindqvist et al (2003) begränsad till ett par tusen ton. Statistik över storleken på importen av icke värmebehandlad korv till Sverige saknas, men importerad salami är en vanlig produkt som finns i de flesta livsmedelsbutiker. Det faktum att dokumenterade utbrott av VTEC är ovanliga i Sverige och i andra länder indikerar att förekomsten av bakterien är låg. Utbrott av salmonella med icke värmebehandlad korv som smittkälla är något vanligare, men förekommer ändå i mycket mindre omfattning än salmonellautbrott kopplade till andra smittkällor.

Riskkaraktärisering

Utbrott av VTEC har i Sverige och andra länder i enstaka fall skett efter konsumtion av icke värmebehandlad, fermenterad korv. Utbrott av salmonella med fermenterad korv som smittkälla har förekommit i något större omfattning, men är också relativt ovanliga.

Sannolikheten för att konsumtion av icke värmebehandlad korv ska leda till infektionssjukdom orsakad av VTEC eller salmonella bedöms som mycket liten, respektive liten. De två utbrotten med VTEC i Sverige och Norge under 2000-talet visar dock tydligt att konsekvenserna av en infektion med VTEC kan bli mycket allvarliga och att små barn är speciellt utsatta.

Referenser

1. Lindqvist, R. and M. Lindblad, Inactivation of *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* and *Yersinia enterocolitica* in fermented sausages during maturation/storage. *Int J Food Microbiol*, 2009. 129(1): p. 59-67.
2. Lindqvist, R., et al., Kallrökta, icke värmebehandlade, fermenterade produkter som smittkälla för EHEC. Livsmedelsverkets rapport nr 20, 2003.
3. Sartz, L., et al., An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in southern Sweden associated with consumption of fermented sausage; aspects of sausage production that increase the risk of contamination. *Epidemiol Infect*, 2008. 136(3): p. 370-80.
4. Schimmer, B., et al., Outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Norway caused by stx₂-positive *Escherichia coli* O103:H25 traced to cured mutton sausages. *BMC Infect Dis*, 2008. 8: p. 41.
5. Moore, J.M., Gastrointestinal outbreaks associated with fermented meats. *Meat Science*, 2004: p. 565–568.

Fettsyran DHA

av Wulf Becker, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Föreliggande rapport sammanfattar större översikter och kunskapsunderlag som publicerats efter NNR 2004 om behov, rekommendationer och hälsoeffekter av fettsyran dokosaheksaensyra, DHA, (22:6, n-3) hos barn. I första hand fokuseras på de första fem levnadsåren.

Förekomst

I livsmedel förekommer DHA främst i fisk och andra marina livsmedel. DHA kan i däggdjur bildas från alfa-linolensyra (18:3, n-3) genom kedjeförlängning och desaturering i cellernas enzymssystem. Halterna av DHA är som regel låga i animaliska livsmedel. På samma sätt bildas arakidonsyra (AA) från linolsyra.

DHA ingår i strukturlipider i olika vävnader, särskilt i hjärnan och näthinnan. Fettsyran har visat sig ha betydelse för bl.a. kognitiv utveckling och synfunktion. De enzymssystem som krävs för bildning av DHA från alfa-linolensyra har påvisats hos foster och både fullgångna och prematura barn har visats kunna bilda DHA från alfa-linolensyra. Både AA och DHA förekommer i bröstmjolk och anses som essentiella för prematura barn (1). Däremot är det osäkert om detta är fallet för fullgångna barn.

NNR 2004

I den 4:e upplagan av NNR ges rekommendationer om intag av n-3-fettsyror för barn och vuxna. Rekommendationerna avser det totala intaget av n-3-fettsyror. Dessa fettsyror bör bidra med minst 1 procent av energiintaget (E%) för barn 6-11 månader och minst 0,5 E% för barn 12-23 månader. Den generella rekommendationen är dock 1 E% n-3-fettsyror och gäller även för äldre barn och vuxna. Inga specifika rekommendationer om intag av DHA ges till barn i den aktuella åldersgruppen, inte heller för vuxna.

För spädbarn upp till 6 månaders ålder rekommenderas exklusiv amning. För icke ammade spädbarn rekommenderas de värden för modersmjölkersättning som Europeiska kommissionens vetenskapliga kommitté för livsmedel, SCF, har föreslagit (2). Om vanlig mat introduceras vid 4-5 månaders ålder bör värden som rekommenderas för barn 6-11 månader användas. I SCF-rapporten ges rekommendationer om sammansättning av modersmjölkersättning för produkter med eller utan tillsats av långa fleromättade fettsyror (2). Dessa specifikationer har sedan införlivats i EU:s direktiv om modersmjölkersättning och tilläggsnäring 2006 och i Livsmedelsverkets föreskrifter 2008 (3).

Nyare översikter

I en rapport från FAO/WHO redovisas slutsatser och rekommendationer från en expertkonsultation rörande hälsoeffekter av fett och fettsyror för barn och vuxna (4). Bakgrundsdokumentationen är publicerad separat (5, 6). För spädbarn upp till 6 månaders ålder förordas amning. För icke ammade barn utgår man från fettsammansättningen i

bröstmjolk för att definiera ett acceptabelt intag av långa fleromättade fettsyror i n-3-serien (eikosapentaensyra, EPA, och DHA) och n-6-serien (aracidonsyra, AA).

För 6-12 månader gamla barn anges ett s.k. ”adekvat intag” (adequate intake, AI) av DHA till 10-12 mg/kg kroppsvikt. Som motiv anges studier som pekar på att långkedjiga fleromättade fettsyror kan behöva tillföras med kosten även efter 6 månaders ålder. Evidensnivån anges som ”probable”. Det föreslagna referensvärdet baseras på friska barns observerade genomsnittsintag, men man konstaterar samtidigt att underlaget är begränsat. Samma referensvärde anges för barn på 12-24 månader i avsaknad av specifika data för denna åldersgrupp. Det är dock oklart hur man har kommit fram till det föreslagna referensvärdet. I bakgrundsdokumentationen från 2009 konstateras att långa fleromättade fettsyror bör tillföras med kosten under andra halvan av det första levnadsåret, men att optimala mängder inte kan anges (6).

För äldre barn anges adekvat intag för EPA+DHA till 100-150 mg/dag för barn på 2-4 år och 150-200 mg/dag för barn 4-6 år. Dessa referensvärden baseras på intag för vuxna (250 mg/dag), vilket bedöms kunna bidra till att minska risken för hjärtsjukdom.

Den franska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Anses (tidigare Afssa), publicerade i mars 2010 reviderade referensvärden för fett och fettsyror avsedda för den franska befolkningen (7). Rapporten är framtagen av en arbetsgrupp. Rapporten ger referensvärden för olika fettsyror, både mättade, enkelomättade och fleromättade. Referensvärdena för fleromättade fettsyror för barn framgår av tabell 3. För barn 6 månader och upp till 3 år är referensvärdet för DHA 70 mg/dag. För barn 3-9 år är referensvärdet för DHA 125 mg/dag. Man anger också ett referensvärde för summan EPA+DHA på 250 mg/dag. Det vetenskapliga underlaget för referensvärdena är ännu inte tillgängligt.

Efsa, den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, har publicerat ett utlåtande om referensvärden för intag av fett och fettsyror (8). Bakom rapporten står Efsa:s panel för nutrition, dietlivsmedel och allergier (NDA). Rapporten ger ett underlag för att fastställa rekommendationer och kostråd med hänsyn till bl.a. annat livsmedelsutbud och matvanor. NDA-panelen bedömer att intag av linolsyra (omega-6) motsvarande 4 procent av energiintaget (E%) är tillräckligt. För omega-3-fettsyran alfa-linolensyra är motsvarande referensvärde 0,5 E%. Dessa nivåer baseras på uppgifter om aktuella intag i Europa. För DHA anger panelen att intag av 50-100 mg DHA/dag ”har visats effektivt för synfunktionen” efter avvänjningsperioden upp till 1 års ålder. Man bedömer att intag av 100 mg DHA/dag är tillräckligt för barn från 6-24 månaders ålder. Bedömningen baseras i huvudsak på en mindre studie, där bröstuppfödda barn fått barnmat med tillsats av DHA (i genomsnitt 83 mg/dag) från 6 till 12 månaders ålder (9). Jämfört med kontrollgrupp var synskärpan, mätt med s.k. visual evoked potential (VEP), mer mogen i DHA-gruppen. Det totala intaget av DHA var i genomsnitt 108 mg/dag i den supplementerade gruppen jämfört med 38 mg/dag i kontrollgruppen. För äldre barn ger panelen inga referensvärden.

Andra översikter med relevans för barn som publicerats under perioden 2008-2010 redovisas i bilagan. Några av dessa refereras i sammanställningen av FAO/WHO (5).

Intag av n-3-fettsyror i Sverige

Genomsnittligt intag av n-3-fettsyror bland svenska barn enligt Riksmaten - barn 2003 studier (11) redovisas i tabell 3.

Sammanfattning och slutsatser

Flera expertrapporter som tar upp effekter av långa omega-3-fettsyror har publicerats sedan NNR 2004 (4, 5, 7, 8). Dessa behandlar både EPA och DHA och ger delvis olika uppskattningar av lämpligt intag av dessa fettsyror för barn. Det finns enighet om att både EPA, DHA och arakidonsyra bör ges till spädbarn upp till 6 månaders ålder som inte ammas. Man utgår här från sammansättningen i bröstmjolk från välnärda mödrar och anger lämpliga halter i modersmjölksersättning.

När det gäller barn från 6 månaders ålder skiljer sig slutsatserna mellan rapporterna. FAO/WHO anger i slutrapporten från 2010 ett s.k. ”adekvat intag” på 10-12 mg/kg kroppsvikt för barn 6-24 månader. Om referensvikter för barn i NNR används skulle detta motsvara ett dagsintag på 90-110 mg DHA/dag för barn 6-11 månader och 115-140 mg/dag för barn 12-23 månader. Det är dock oklart hur man har kommit fram till detta intervall. I bakgrundsdokumentationen från 2009 konstateras att långa fleromättade fettsyror bör tillföras med kosten under andra halvan av det första levnadsåret, men att optimala mängder inte kan anges (6). Man påpekar däremot att EPA och DHA bör tillföras genom regelbunden konsumtion av fet fisk.

Efsa och Anses (Afssa) föreslår referensvärden för intag av DHA på mellan 70-100 mg/dag för barn 6-24 månader. Efsa:s förslag till referensvärde (100 mg/dag) baseras i huvudsak på en mindre studie, där man har mätt synskärpan hos spädbarn.

Afssa ger även referensvärden för äldre barn och för summan av EPA+DHA. Det vetenskapliga underlaget för Afssa:s referensvärden är dock inte tillgängligt ännu.

En rad översikter av betydelsen av DHA och andra fettsyror publicerades 2009. Slutsatserna av dessa är att det vetenskapliga underlaget för att fastställa referensvärden för intag av DHA är svagt för barn över 6 månaders ålder. Baserat på data för ammade barn bedömer Lien ett intag av upp till 315 mg DHA/dag som säkert för spädbarn upp till 6 månaders ålder (10).

Slutsatser

Intag av 50-140 mg DHA/dag föreslås lämpligt för barn mellan 6 månader och två års ålder enligt vissa expertmyndigheter. Tillgängligt vetenskapligt underlag för att fastställa en lämplig intagsnivå bedöms som relativt svagt.

Intag av DHA bland svenska barn är i genomsnitt i storleksordningen 100-120 mg/dag. Merparten kommer från fisk och skaldjur. Intaget av fisk är mindre än gällande kostråd på 2-3 portioner per vecka.

Tabell 1. FAO/WHO:s referensvärden för intag av fleromättade fettsyror för barn 6 mån-18 år (4)

Fettsyror	6-24 mån	2-18 år
Fleromättade, totalt	< 15 E%	< 11 E%
Linolsyra (n-6)	3-4,5 E% (AI) < 10 E%	3-4,5 E% (AI) < 10 E%
Alfa-Linolensyra (n-3)	0,4-0,6 E% (AI) < 3 E%	-
DHA	10-12 mg/kg kroppsvikt (AI)	-
EPA+DHA	-	2-4 år: 100-150 mg/d 4-6 år: 150-200 mg/d 6-10 år: 200-250 mg/d >10 år: 250 mg/d

E% = % av det dagliga intaget

Tabell 2. Afssa:s referensvärden för fleromättade fettsyror för barn

Ålder	Linolsyra 18:2, n-6	Linolensyra 18:3, n-3	DHA	EPA+DHA
6 mån – 1 år	2,7 E%	0,45 E%	70 mg/d	-
1-3 år	2,7 E%	0,45 E%	70 mg/d	-
3-9 år	4 E%	1 E%	125 mg/d	250 mg/d
10-18 år	4 E%	1 E%	125 mg/d	500 mg/d

Tabell 3. Intag av n-3-fettsyror bland svenska barn. mv (SD)

Studie	n-6, totalt E%	n-3, totalt E%	DHA mg/d	Referens
Riksmaten barn 2003				Enghardt Barbi- eri et al. 2006
4-åringar	3,0 (0,8)	0,7 (0,2)	100	
Åk 2 (~9 år)	2,9 (0,7)	0,6 (0,2)	115	
Åk 5 (~11 år)	3,0 (0,9)	0,7 (0,2)	120	

Referenser

1. NNR 2004. Nordic Nutrition Recommendations 2004. <http://www.norden.org/da/publikationer/publikationer/2004-013>
2. Scientific Committee on Food. Report on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-up Formulae. SCF/CS/BUT/IF/65/Final 18 May, 2003.
3. LIVSFS 2008:2. Livsmedelsverkets föreskrifter om modersmjölksersättning och tillskottsnäring. http://www.slv.se/upload/dokument/lagstiftning/2008/2008_2.pdf
4. FAO/WHO. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. 10-14 November 2008, Geneva. FAO Food and Nutrition Paper 91. Food and Agricultural Organisation of the United Nations. Rome:2010.
5. FAO/WHO. Fats and fatty acids in human nutrition. Proceedings of the Joint FAO/WHO Expert Consultation. November 10-14, 2008. Geneva, Switzerland. Ann Nutr Metab. 2009;55(1-3):5-300. <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=Ausgabe&Ausgabe=250361&ProduktNr=223977>.
6. Uauy R, Dangour AD. Fat and fatty acid requirements and recommendations for infants of 0-2 years and children of 2-18 years. Ann Nutr Metab. 2009;55(1-3):76-96. <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowPDF&ArtikelNr=228997&Ausgabe=250361&ProduktNr=223977&filename=228997.pdf>
7. Afssa. Opinion of the French Food Safety Agency on the update of French population reference intakes (ANCs) for fatty acids. <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2006sa0359EN.pdf>.

8. Efsa. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1461.htm>
9. Hoffman DR, Theuer RC, Castañeda YS, Wheaton DH, Bosworth RG, O'Connor AR, Morale SE, Wiedemann LE, Birch EE. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr.* 2004;134:2307-13.
10. Lien 2009. Se bilaga.
11. Enghardt Barbieri H, Pearson M, Becker W. Riksmaten – barn 2003. Livsmedels- och näringsintag bland barn i Sverige. Uppsala; Livsmedelsverket:2006.
12. Eriksson S, Strandvik B. Relation between socio-economic variables, food choice and overweight in healthy 8-yr-olds. Submitted.

Övriga referenser, se nedan.

Översiktartiklar om n-3-fettsyror och DHA publicerade under de senaste åren (ska översättas till svenska)

Referens	Titel	Slutsats
Koletzko et al. 2008	The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations.	When breastfeeding is not possible, we recommend use of an infant formula providing DHA at levels between 0.2 and 0.5 weight percent of total fat, and with the minimum amount of AA equivalent to the contents of DHA. Dietary LC-PUFA supply should continue after the first six months of life, but currently there is not sufficient information for quantitative recommendations.
Innis 2009	Omega-3 fatty acids and neural development to 2 years of age: do we know enough for dietary recommendations?	Otillräckligt underlag att fastställa adekvat intag av DHA. Fokusera på att rekommendera amning och intag av fisk.
Kris-Etherton, et al. 2009	Dietary reference intakes for DHA and EPA.	Sammanställning av olika organisationers rekommendationer för barn och vuxna. För barn anges endast rekommendationer om DHA i ersättning, samma som i FAO/WHO rapporten.
Lien 2009	Toxicology and safety of DHA.	Consumption of DHA-rich human milk as sole source of nutrition provides approximately 315 mg/d in infants 1-6 months of age, and appears to be a safe level of intake.
Harris et al. 2009	Towards Establishing Dietary Reference Intakes for Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids	Fokus på rekommendationer för vuxna. Inga referensvärden för barn ges.

Referens	Titel	Slutsats
Hoffman et al. 2009	Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: A review of randomized controlled trials.	We agree with several expert groups in recommending that infants receive at least 0.3% DHA, with at least 0.3% ARA, in infant feedings; in addition, some clinical evidence suggests that an ARA:DHA ratio greater than 1:1 is associated with improved cognitive outcomes.
Ramakrishnan et al. 2009	Role of docosahexaenoic acid in maternal and child mental health	Observational studies support a direct association between poor n-3 fatty acid status and increased risk of maternal depression and childhood behavioral disorders such as attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). However, evidence from intervention trials is weak. Most of the studies reviewed had small sample sizes and were conducted in clinically diagnosed samples, with no placebo-controlled groups. Little is known about the benefits of DHA in the prevention of maternal depression and ADHD. Large, well-designed, community-based prevention trials are needed.
Ryan et al. 2010	Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: A review of human studies	Several studies have demonstrated positive associations between blood DHA levels and improvements on tests of cognitive and visual function in healthy children. Controlled trials also have shown that supplementation with DHA and EPA may help in the management of childhood psychiatric disorders. DHA and EPA supplementation is typically well tolerated. Further research is needed to determine optimal doses for efficacy at different developmental ages. The potential long-term benefits of early LCPUFA supplementation also require consideration.

Glykoalkaloider (solanin och chakonin) i potatis

av Christer Andersson, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Den vanliga potatisen, *Solanum tuberosum*, producerar relativt stora mängder av två glykoalkaloider (GA), α -chaconin och α -solanin, vanligen i proportionerna 1,5:1. Båda glykoalkaloiderna är uppbyggda av två komponenter - en steroidliknande struktur, där man även har den karakteristiska kväveatomen för alkaloider, och en sockerenhet. Den steroidlika delen av molekylen, aglykonen, kallas solanidin. Den är identisk i både α -chaconin och α -solanin. Det som skiljer molekylerna åt är de tre sockermolekyler som är bundna till aglykonens 3'-position. I α -chaconin är trisackariden chacotrios och i α -solanin solatrios (figur 1). Tillsammans utgör de två nämnda glykoalkaloiderna mer än 95 procent av potatisknölens totala halt av glykoalkaloider (Valkonen et al., 1996; Friedman and McDonald, 1997).

Nordiska livsmedelstoxikologer utförde en riskvärdering av glykoalkaloiderna i potatis 1990 (Slanina, 1990). Föreliggande uppdatering baseras på den tidigare nordiska riskvärderingen.

Faroidentifiering och farokarakterisering

Människor tycks vara mer känsliga än djur för förgiftning av potatisens glykoalkaloider. Ett antal publikationer i litteraturen beskriver potatisförgiftning. Tillsammans omfattar studierna cirka 2 000 fall, varav cirka 30 har haft dödlig utgång. Många anser att såväl milda som mer allvarliga fall av solaninförgiftning inte har diagnosticerats korrekt, utan registrerats som gastroenterit (3). Ovan angivna tal är därför inte enbart gamla, utan även underskattningar.

De kliniska symptom som har observerats vid potatisförgiftning, cirka 2-20 timmar efter konsumtionen, inkluderar orolig mage, t.ex. kräkningar, diarré (ibland med blod) och vanligen svåra magsmärtor. I svårare fall uppträder neurologiska symptom med dåsighet och apati - i vissa fall rastlöshet och skakattacker - förvirring, svaghet och synrubbingar, ibland följda av medvetslöshet. De vanligaste symptomen inkluderar feber, snabb men svag puls, lågt blodtryck och snabb andhämtning (4).

Toxikokinetik

Upptag, fördelning och metabolism av glykoalkaloider hos djur

Vår kunskap om upptag, distribution, metabolism och utsöndring av glykoalkaloiderna α -chaconin och α -solanin i försöksdjur och människan är begränsad. Toxikokinetiska studier med ^3H -solanin och ^3H -chaconin har avslöjat betydande variationer mellan olika djurarter. Hos råttor och möss absorberades glykoalkaloiderna dåligt från tarmen och utsöndrades vanligen snabbt i form av aglykonen solanidin i avföringen. I hamster var däremot absorptionen påtaglig och chakonin återfanns i många vävnader. Det finns också data som tyder på att upptag och lagring av α -solanin ökar med dosen.

Dålig absorption kan möjligen förklara varför toxiciteten hos möss var betydligt lägre efter oral tillförsel än efter injektion i maghålan. I det förra fallet krävdes en dos om 1 000 mg/kg kroppsvikt för att 50 procent av mössen skulle dö, medan man endast behövde tillföra 30mg/kg kroppsvikt i det senare fallet. Även om underlaget att uttala sig om aglykonens (solanidinets) toxicitet är bristfälligt finns vissa indikationer på att aglykonen är mindre toxisk än både solanin och chaconin (5, 6).

I brist på sensitiva, specifika analysmetoder har hittills ytterst få studier gjorts av toxicokinetiken av glykoalkaloider hos personer som har ätit kommersiellt tillgänglig potatis. Hellenäs och medarbetare (7) använde en HPLC-metod för att följa serumnivåerna av α -chaconin, α -solanin och solanidin (aglycone) hos friska, frivilliga försökspersoner efter intag av ett mål potatis, motsvarande ett intag av 1 mg totalhalt glykoalkaloider per kg kroppsvikt. Serumnivåerna nådde toppvärden efter 4-8 timmar och låg i området 6–21 ng/ml för chaconin och 3–11 ng/ml för solanin. Halveringstiden för chaconin och solanin beräknades till cirka 19 respektive 11 timmar. Aglykonen solanidine påvisades endast i låga halter (< 4 ng/ml) och bara en god tid efter intaget. I en liknande studie (8) gavs försökspersoner 0,30, 0,50 eller 0,70 mg totalhalt glykoalkaloider per kg kroppsvikt (2–3 personer per dosgrupp) eller potatismos med 0,95, 1,10 eller 1,25 mg totalhalt glykoalkaloider. En av försökspersonerna som fick den högsta dosen av potatismos blev illamående och kräktes 4 timmar efter konsumtionen. Halveringstiden varierade mellan individerna och var för α -chaconin längre (27–84 timmar) än för α -solanin (5–42 timmar). De relativt långa halveringstiderna hos vissa personer tolkades som en risk för ackumulering av glykoalkaloiderna.

Verkningsmekanismer

Potatisextrakt, liksom som α -chaconin och α -solanin, har visat sig hämma cholinesteraser i blodet och hjärnan hos flera djurarter (9). Hämning av dessa enzym förväntas primärt ha effekter på det neurologiska systemet. Hur betydelsefull hämningens storlek är för de toxiska effekterna är ännu oklart (10).

Höga doser av glykoalkaloider har också visat sig ha skadliga effekter på cellmembran, speciellt i mag-/tarmkanalen (9). Effekternas hänger troligen samman med att molekylens aglykondel har saponinliknande egenskaper. Dessa kan leda till att blodceller brister och blödningar uppstår, vilket kan leda till blodförgiftning och död.

Toxicitet

Enligt data i litteraturen ligger den toxiska dosen mellan 2 och 5 mg totalhalt glykoalkaloider per kg kroppsvikt per dag, medan den dödliga dosen har föreslagits vara så låg som 3–6 mg totalhalt glykoalkaloider per kg kroppsvikt per dag (11). Det ska emellertid påpekas att resultat från äldre epidemiologiska studier är svåra att utvärdera. Ofta saknas uppgifter om fallens näringsmässiga hälsostatus före förgiftningen. Många gånger har de analytiska metoder som har använts för att bestämma totalhalten av glykoalkaloider haft brister både vad avser specificitet och känslighet (9). En annan viktig faktor är att det tycks vara stor variation i känslighet för glykoalkaloider (jämför data från Mensinga et al (8) refererade ovan). Tänkbara interaktioner mellan andra livsmedelskomponenter, som saponiner och steroler, skulle kunna påverka absorptionen och därmed toxiciteten hos dessa naturliga beståndsdelar. Det råder än så länge brist på data som har korrelerat allvarligheten i de kliniska symptomen med koncentrationen av potatisens glykoalkaloider i blodet.

Toxicitet på längre sikt och teratologi

Det finns inga experimentella cancerstudier av glykoalkaloider i potatis. I korttidstester med bakterier som indikatororganism erhöles negativa resultat med α -solanin (11). Embryotoxicitet, teratogenicitet och effekter på reproduktionen av skadad potatis, groddar, rena glykoalkaloider och aglykonen (given per os) har studerats på flera olika arter av försöksdjur (12). Resultaten har varit motsägelsefulla. Vissa resultat indikerar en teratogen potential, medan andra inte visar några skadliga effekter. I de flesta studier där effekter konstaterades kunde emellertid den teratogena effekten inte knytas till någon verksam komponent (13,14). I andra fall påvisades att extremt höga halter av glykoalkaloider i det testade potatismaterialet producerade toxiska effekter hos modern och moderns dåliga hälsa kan ha påverkat fostret (15). Tyvärr bestämdes inte i något av dessa fall moderns blodkoncentration av glykoalkaloider. Sådana data är av stor betydelse när djurstudier ligger till grund för en riskvärdering gällande människa, eftersom absorptionen av glykoalkaloider (biotillgängligheten) kan variera påtagligt mellan arter.

Friedman och medarbetare (16) utfodrade icke dräktiga och dräktiga möss med solanidin (aglykonen av α -chaconin och α -solanin) under 14 dagar av dräktigheten. Halten solanidin i fodret motsvarade 2,4 mmol/kg. I icke dräktiga möss steg levervikten i förhållande till kroppsvikten med 25,5 procent, medan den i dräktiga djur endast steg med 5,3 procent. Hos dräktiga djur som gavs solanidin var tillväxten generellt 36,1 procent lägre än i kontrollmöss, kullens vikt 27 procent lägre än hos honmöss som gavs kontrollfoder och de enskilda fostrens vikt 11 procent lägre än hos kontroldjuren. Aborterade foster var inte ovanligt hos de möss som gavs solanidin. Författarna diskuterade möjliga mekanismer för de observerade effekterna och konstaterade att det inte finns några data som möjliggör en slutsats om så höga nivåer av solanidin kan bildas *in vivo* från potatisens glykoalkaloider att de biologiska effekter som observerats i mössen skulle kunna uppkomma på människor.

Trots att specifika HPLC-metoder har utvecklats för att bestämma halten av enskilda glykoalkaloider och aglykoner i biologiska vävnader (7) har metoderna använts mycket sparsamt. I en studie (17) understöddes, med hjälp av inopererade minipumpar, en α -chaconinnivå i blodet (serum) hos dräktiga råttor (dag 6–13), som i medeltal var tio gånger högre än de nivåer som observeras efter intag av potatis innehållande 200 mg totalhalt glykoalkaloider/kg. Inga embryotoxiska eller teratogena effekter observerades. Detta stärker slutsatsen att det inte finns någon teratogen risk förknippad med de glykoalkaloidnivåer som finns i vanlig konsumtionspotatis (12).

Orsaken till att man har diskuterat möjligheten till teratogena effekter härstammar från en mycket omdiskuterad epidemiologisk studie från 1972, där forskarna korrelerade konsumtionen av skadad potatis med incidenser av anencefali och spina bifida hos människa. Författarna tolkade det matematiska sambandet som att glykoalkaloiderna i potatisen skulle kunna vara orsak till den observerade korrelationen. Hypotesen stimulerade epidemiologer att genomföra studier i flera länder, men ingen kunde bekräfta den ursprungliga hypotesen att skadad potatis kan ge upphov till teratogenicitet. Debatten har minskat, men ännu inte upphört. Den generellt accepterade synen tycks vara att de normala nivåerna av glykoalkaloider i potatis inte orsakar nervrörsdefekter under människans utveckling (18). Denna syn stöds även av relevanta studier på försöksdjur (se ovan).

Exponeringsanalys

Fördelningen av GA i potatis

De högsta halterna glykoalkaloider i potatisplantan återfinns i dess gröna delar och i groddarna. I den oskadade knölen finns de högsta koncentrationerna i skalet och i skiktet strax därunder. I centrum av knölen är halten jämförelsevis låg (12).

Halten glykoalkaloider i potatisknölen är inte statisk, utan beror på ett stort antal faktorer. Viktigast är sannolikt de genetiska faktorerna. Det innebär att halten är sortberoende. Man tror att ämnena medverkar i skyddet mot skadliga organismer (2). De vanliga sorterna av matpotatis på 1980-talet studerades av Livsmedelsverket och visade sig innehålla mellan 10 och 150 mg totalhalt glykoalkaloider per kg färskvikt oskalad potatis. Ju högre den naturliga basnivån är, desto större är risken att knölna under vissa omständigheter kan få glykoalkaloidnivåer som överskrider tolerabla nivåer. Efter EU-inträdet 1995 har potatisodlarna i Sverige haft tillgång till ett mycket utökat sortutbud. Livsmedelsverket har endast begränsad kunskap om nivåerna av glykoalkaloider i de potatisorter som nu finns på marknaden.

Flera faktorer har förmåga att inducera bildning av mer glykoalkaloider i knölna och de har det gemensamt att de stressar potatisen (2). Exempel på sådana faktorer är mekaniska skador, till exempel skärskador, och belysning med dagsljus (solljus). Den kortvågiga delen av solspektrumet inducerar bildningen av de färglösa glykoalkaloiderna i de regioner av knölen som har blivit belysta. Ju längre och kraftigare belysningen är, desto kraftigare blir syntesen av glykoalkaloider. Samtidigt kommer dessa områden att bilda klorofyll, som utnyttjar solljusets energi i fotosyntesen. Den därmed erhållna grönfärgningen kan användas som indikator på att knölen har utsatts för den form av ljus som också riskerar att ge höga halter av glykoalkaloider. Artificiellt ljus har betydligt mer modest inverkan på nivån av glykoalkaloider i knölen. Hur stor ökningen i glykoalkaloidnivå är vid stress varierar sannolikt mellan olika potatisorter och behöver utredas. Andra faktorer som påverkar halten av glykoalkaloider kan tillskrivas miljön, klimatet och odlingsförhållandena.

Eftersom merparten av glykoalkaloiderna finns i skalet eller fruktköttet direkt under skalet kommer de minsta knölna, som har stor yta i förhållande till vikten, att ha relativt sett högre halter av glykoalkaloider än de större knölna. Den största risken att exponeras för höga halter av glykoalkaloider är alltså att äta små, stressade färskpotatisar med skalet på.

Skalning av den okokta potatisen kommer naturligtvis att kraftigt reducera totalhalten av glykoalkaloider i knölen, eftersom ämnena till stora delar återfinns i skalet och fruktköttet därunder. Men skalningen innebär en mekanisk skada och kommer att inducera nybildning av glykoalkaloider. Låter man den skalade potatisen ligga, kommer därmed halten av dessa ämnen att successivt stiga.

Glykoalkaloiderna är stabila vid hög temperatur och halten påverkas således inte vid kokning.

Glykoalkaloiderna har en påtagligt besk smak och balanserar den söta smaken av den stärkelserika knölen. Låg halt av glykoalkaloider anses därför vara betydelsefullt för den rätta smakbalansen i potatis. Förhöjda nivåer av totalhalten glykoalkaloider ger distinkt bitter smak följt av en långvarig brännande känsla i halsen. Koncentrationer i området 200–400 mg/kg kokt potatis kan förväntas leda till att den uppfattas som ”bitter” av flertalet konsumenter.

Konsumtionen av potatis har gått ned i Sverige under de senaste 30 åren. Vid tidpunkten när Slanina (19) gjorde sin riskvärdering av glykoalkaloiderna i potatis, låg dagsintaget hos en vuxen svensk på knappt 300 g. Kunskap om barns konsumtionsvanor erhöles av Livsmedelsverkets undersökning Riksmaten – Barn (20). 2003 låg medelkonsumtio-

nen av potatis hos 4-åriga pojkar på 82 g/dag och hos flickor 75 g/dag. Den 95:e percentilen av potatisintag låg på 181 g hos pojkar och 172 g hos flickor.

Riskprofil

Tolererbart dagligt intag (TDI) för människan

De toxikologiska data som finns tillgängliga på djur som har exponerats för glykoalkaloiderna i potatis, eller potatisen som sådan, är inte tillräckliga för att något tolerabelt dagligt intag (TDI) av glykoalkaloider ska kunna fastställas.

Den lägsta dos som har rapporterats ge toxiska symptom hos människa ligger på cirka 2 mg totalhalt glykoalkaloider/kg kroppsvikt/dag, vilket kan ses som den lägsta dosnivå när effekter kan observeras (LOEL). Det är inte känt om barn är mer eller mindre känsliga än vuxna för glykoalkaloider. Dosisnivån när inga effekter har observerats (NOEL) har inte blivit fastställd. I litteraturen har 200 mg totalhalt glykoalkaloider/kg potatis ofta refererats till som en säker koncentration som inte leder till förgiftning. Baserat på det uppskattade dagliga intaget av potatis i Sverige vid övergången mellan 80-talet och 90-talet – 300g/dag – skulle detta i stora drag motsvara en dos på 1 mg totalhalt glykoalkaloider/kg kroppsvikt/dag hos vuxna. Detta tyder på en brant dos-respons för glykoalkaloider hos människa. Görs samma beräkning baserat på ett barn som väger 15 kg och äter 82 g potatis (95:e persentilen = 180 g inom parentes) blir exponeringen 1,1 mg totalhalt glykoalkaloider/kg kroppsvikt (2,4 mg/kg). Det ska dock understrykas, att beräkningen är baserad på totalhalten av glykoalkaloider i hela oskalade potatisknölar. Det faktiska intaget av glykoalkaloider vid en måltid med skalad kokt potatis är förmodligen enbart runt en tredjedel av mängden i rå potatis, motsvarande 0,3 mg totalhalt glykoalkaloider/kg kroppsvikt/dag hos en vuxen person eller ett barn med medelintag. Således finns det en säkerhetsmarginal på 0–6 upp till LOEL beroende på om kalkylen är baserad på glykoalkaloidhalten i rå oskalad potatis eller i kokt skalad potatis.

Å andra sidan vet man att vissa personer har högre intag av potatis än vad som är brukligt och att nivån av glykoalkaloider ibland i vissa sorter av potatis överstiger 200 mg/kg. De studier som gjordes i Sverige under 1980-talet visar att ungefär 8 procent av de tidiga potatissorterna i Sverige hade glykoalkaloidnivåer över 200 mg totalhalt glykoalkaloider/kg (21). Ur toxikologisk synvinkel kan säkerhetsmarginalen för glykoalkaloiderna i potatis inte anses tillfredställande.

Referenser

1. Valkonen JPT, Keskitalo M, Vasara T, Pietilä L. (1996) Potato glycoalkaloids: a burden or a blessing? *Critical Reviews in Plant Sciences* 15:1-20.
2. Friedman M, McDonald GM. (1997) Potato glycoalkaloids: chemistry, analysis, safety, and plant physiology. *Critical Reviews in Plant Sciences* 16:55-132.
3. Morris SC, Lee TH. (1984) The toxicity and teratogenicity of Solanaceae glycoalkaloids, particularly those of the potato (*Solanum tuberosum*): a review. *Food Technology Australia* 36:118-124.
4. McMillan M, Thompson JC. (1979) An outbreak of suspected solanine poisoning in schoolboys: examination of criteria of solanine poisoning. *Quarterly Journal of Medicine New Series* 48:227-243.
5. Nishie K, Gumbmann MR, Keyl AC. (1971) Pharmacology of solanine. *Toxicology and Applied Pharmacology* 19:81-92.
6. Alojzie SO, Sharma RP, Salunkhe DK. (1978a) Physiological disposition, subcellular distribution and tissue binding of α -chaconine (^3H). *Journal of Food Safety* 1:257-263.
7. Hellenäs K-E, Nyman A, Slanina P, Lööf L, Gabrielsson J. (1992a) Determination of potato glycoalkaloids and their aglycone in blood serum by high-performance liquid chromatography. Application to pharmacokinetic studies in humans. *Journal of Chromatography* 573:69-78.
8. Mensinga TT, Sips AJAM, Rempelberg CJM, van Twillert K, Meulenbelt J, van den Top HJ, van Egmond HP. (2005) Potato glycoalkaloids and adverse effects in humans: an ascending dose study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 41:66-72.
9. Alojzie SO, Sharma RP, Salunkhe DK. (1978b) Inhibition of rat cholinesterase isoenzymes in vitro and in vivo by the potato alkaloid, α -chaconine. *Journal of Food Biochemistry* 2:259-276.
10. Slanina P. (1990b). Solanine (glycoalkaloids) in potatoes: toxicological evaluation. *Food Chemistry and Toxicology* 28:759-761.
11. Ness E, Joner P-E, Dahle HK. (1984) Solanine tested for mutagenicity with Ames test. *Acta Vet. Scandinavica* 25:145-147.
12. Jadhav SJ, Sharma RB, Salunkhe DK. (1981) Naturally occurring toxic alkaloids in foods. *CRC Critical Reviews in Toxicology*:21-104.
13. Poiswillo DE, Sopher D, Mitchell SJ, Coxon DT, Curtis RF, Price KR. (1973) Investigations into the teratogenic potential of imperfect potatoes. *Teratology* 8:339-348.
14. Keeler RF, Young S, Brown D, Stallknecht GF, Douglas D. (1978) Congenital deformities produced in hamsters by potato sprouts. *Teratology* 17:327-334.
15. Renwick JH. (1972) Hypothesis. Anencephaly and spina bifida are usually preventable by avoidance of a specific but unidentified substance present in certain potato tubers. *British Journal of preventive and social Medicine* 26:67-88.
16. Friedman M, Henika PR, Mackey BE. (2003) Effect of feeding solanidine, solasodine and tomatidine to non-pregnant and pregnant mice. *Food and Chemical Toxicology* 41:61-71.
17. Hellenäs K-E, Cekan E, Slanina P, Bergman K. (1992b) Studies on the developmental toxicity of α -chaconine after continuous intravenous infusion into rat. *Pharmacological Toxicology* 70:381-383.
18. Anonymous (1975) End of the potato avoidance hypothesis. *British Medical Journal* 4:308-309.
19. Slanina P. (1990a) Assessment of health-risks related to glycoalkaloids ("solanine") in potatoes: a Nordic view. *Vår Föda* 43 (Supplement 1):1-15.
20. Riksmaten Barn (2003) Statens Livsmedelsverk, sidan 43.
21. Johnson H, Hellenäs K.-E. (1983) Glykoalkaloider i potatis. *Vår Föda* 335:299-314.

GMO-livsmedel

av Christer Andersson, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Det första genetiskt modifierade livsmedlet producerades i USA 1994. Det var en tomat med förbättrade smakegenskaper. Två år senare (1996) godkändes den första produkten på EU-marknaden. Det var en bekämpningsmedelstolerant sojaböna. Anledningen till att dessa och senare framställda genetiskt modifierade livsmedel har producerats är att växtförädlingen har sett stora fördelar med produktionsmetoden. EU:s konsumenter har varit betydligt mindre entusiastiska för dessa nya produkter. Medan marknaden för GMO stadigt har ökat i Nordamerika, Sydamerika och i vissa andra delar av världen, har intresset för att producera denna typ av livsmedel inom EU varit minst sagt svalt.

Sedan 2003 finns inom EU en förordning (EG) nr 1829/2003 om genetiskt modifierade livsmedel och foder.

Faroidentifiering och farokaraktärisering

Enligt ovannämnda förordning (EG) nr 1829/2003 får inte GMO-livsmedel

1. ha negativa effekter på människor och djurs hälsa eller på miljön
2. vilseleda konsumenten eller
3. avvika från de livsmedel det är avsett att ersätta i sådan utsträckning att normal konsumtion av det skulle vara näringsmässigt ofördelaktigt för konsumenten.

Medan punkt 2 uppfylls genom krav på märkning (se nedan), uppfylls punkterna 1 och 3 genom att ett förhandsgodkännande av GMO krävs innan de får placeras på EU-marknaden. Avsikten är att endast säkra produkter ska komma ut till EU:s konsumenter. Produkterna ska därmed vara säkra även för barn.

Riktlinjer för hur riskvärderingen av GMO ska gå till vid förhandsgodkännandet har publicerats av den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa, 2006). Av riktlinjerna framgår att med säkra GMO-livsmedel menas, att sådana livsmedel vare sig får ha sämre toxikologiska, allergologiska eller näringsmässiga egenskaper än det konventionella livsmedel det ska ersätta.

Exponeringsanalys

Även om EU vid det här laget har godkänt en GMO för odling (majsen MON 810) och drygt fyrtio som livsmedel och foder, samt för import och bearbetning, har handeln valt att inte köpa in sådana produkter. Detta kan man enkelt konstatera genom att studera märkningen av livsmedel. Enligt förordning (EG) nr 1830/2003 måste nämligen samtliga livsmedel som innehåller eller består av GMO märkas. Att märkningsförordningen följs kontrolleras regelbundet av Livsmedelsverket. Dessa kontrollinsatser har visat att det egentligen bara är vissa mindre direktimportörer som saluför livsmedel med GMO, till exempel butiker med ameri-

kansk mat. Dessutom kan oavsiktliga spår av GMO (små mängder) förekomma i vissa livsmedel.

I realiteten är således exponeringen för GMO-livsmedel försumbar hos såväl barn som vuxna.

Riskprofil

GMO-livsmedel innebär inte någon större risk för spädbarn och småbarn än motsvarande traditionella livsmedel. GMO-grödor är således lika lämpliga för barn som konventionella grödor.

När det gäller genetiskt modifierade växter som inte är avsedda för konsumtion som livsmedel eller foder, till exempel växter som är avsedda för produktion av alkohol som drivmedel, föreligger samma typ av risk som för vuxna, men några sådana produkter finns ännu inte på marknaden.

Referenser

EFSA (2006) Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. European Food Safety Authority, May 2006, pp. 100.

Honung

av Mats Lindblad, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Sporer av bakterien *Clostridium botulinum* kan finnas i honung. Hos spädbarn (yngre än ett år) kan sporer gro i magsäcken och bilda ett gift. I de flesta dokumenterade fallen av spädbarnsbotulism har barnen varit yngre än sex månader [1]. Äldre barn och vuxna drabbas inte av denna typ av botulism.

Fall av spädbarnsbotulism som har kunnat kopplas till honung som smittkälla är ovanliga och har inte dokumenterats i Sverige. I ett av de fyra fall av inhemsk spädbarnsbotulism som inträffade under perioden 1969-2006 kan honung dock ha varit smittkälla [2]. I de nordiska grannländerna har fem fall rapporterats under 1990-talet [3]. En sammanställning av förekomsten internationellt visar också att antalet fall är begränsat, men från vissa områden, till exempel ett antal länder i Europa, rapporteras att mer än hälften av barnen med diagnosen spädbarnsbotulism har ätit honung [3, 4]. Honung är det enda livsmedlet av större betydelse för smittspridning. Den andra viktiga smittkällan är damm från jord.

Exponeringsuppskattning

Sporer av *C. botulinum* har hittats i honung från alla delar av världen [4]. I PCR-analyser av honung från de nordiska länderna har sporer påvisats i 2 procent av proverna av svensk honung och i mellan 7 och 26 procent av proverna från Finland, Norge och Danmark [3]. En kartläggning av honung i Finland visar att halterna av sporer i positiva prover (8 inhemska och 12 importerade) varierade mellan mindre än 18 och 240 sporer/kg [5]. I enstaka fall har högre halter påvisats, upp till 80 000 per kg, i andra studier [6].

Sporerna är värmetåligena och tål kokning under flera minuter. D-värdet, den tid det tar att avdöda 90 procent av sporer, är ca 0,2 minuter vid 121°C [7]. Honung kan värmebehandlas för att pastöriseras eller bli flytande, men upphettningen sker inte till sådana temperaturer att sporer avdödas [8]. Sporerna kan också antas överleva brödbak, åtminstone i brödets inre delar där temperaturen inte blir högre än knappt 100°C. Koncentrationen av sporer i ett bröd blir självfallet mycket lägre än i ren honung; i många recept anges att det räcker med en matsked honung till en deg. Med tanke på att sporkoncentrationen i honung normalt är låg och att en del av sporer avdödas under bakningen innebär det att de mängder sporer ett barn kan exponeras för via bröd kan antas vara mycket låga.

Farokarakterisering

Hur stort antal sporer av *Clostridium botulinum* som behövs för att orsaka sjukdom hos ett spädbarn är inte känt, men antas kunna vara så lågt som 10 till 100 sporer [9]. Sporer gro i tarmen, varefter bakterierna kan växa till och bilda ett gift som blockerar nervimpulser i muskulaturen. Symtom vid spädbarnsbotulism kan vara dålig matlust, för-

stoppling, muskelsvaghet, lågt blodtryck och andningsdepression. Om sjukdomen inte behandlas kan den ha dödlig utgång. Eftersom andningen påverkas behövs ofta vård i respirator [10].

Riskkaraktärisering

Spädbarnsbotulism är en ovanlig sjukdom och i Sverige har inga fall kopplats till konsumtion av honung. Sporer av *C. botulinum* förekommer dock i honung producerad i Sverige och andra delar av världen och konsumtion av honung är en riskfaktor för spädbarnsbotulism.

Risken påverkas inte av om honungen är värmebehandlad eller inte. Teoretiskt sett skulle sporer från honung kunna överleva i bröd, men risken för spridning via bröd är oerhört liten med tanke på att sporkoncentrationen i honung normalt är låg och att koncentrationen i ett bröd därmed blir ännu mycket lägre.

Sammanfattningsvis bedöms sannolikheten för spädbarnsbotulism med honung som smittkälla som mycket liten. Konsekvenserna vid ett insjuknande är dock allvarliga och sjukdomen kräver oftast sjukhusvård.

Referenser

1. Cox, N. and R. Hinkle, Infant botulism. *Am Fam Physician*, 2002. 65(7): p. 1388-92.
2. Smittskyddsinstitutet, 2006. EPI-aktuellt, vol 5, nr 25.
3. Nevas, M., et al., Prevalence and diversity of *Clostridium botulinum* types A, B, E and F in honey produced in the Nordic countries. *Int J Food Microbiol*, 2005. 105(2): p. 145-51.
4. Koepke, R., J. Sobel, and S.S. Arnon, Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. *Pediatrics*, 2008. 122(1): p. e73-82.
5. Nevas, M., et al., High prevalence of *Clostridium botulinum* types A and B in honey samples detected by polymerase chain reaction. *Int J Food Microbiol*, 2002. 72(1-2): p. 45-52.
6. ACMSF, A.C.o.t.M.S.o.F., Report on minimally processed infant weaning foods and the risk of infant botulism. 2006, Food Standards Agency.
7. Adams, M.R. and M.O. Moss, *Food microbiology*. 2000, Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry.
8. Bogdanov, S., Honey Technology, in *The book of honey*. 2009: Available at: <http://www.bee-hexagon.net/files/fileE/Honey/3HoneyTechnology.pdf>.
9. Midura, T.F., Update: infant botulism. *Clin Microbiol Rev*, 1996. 9(2): p. 119-25.
10. Fleisher, G.R., et al., *Textbook of pediatric emergency medicine* 2006, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.

Hälsokostprodukter

av Ulla Beckman-Sundh, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Hälsokostprodukter upptar en gränsszon mellan läkemedel och livsmedel. I begreppet rymms en mängd olika typer av produkter, som bantningsmedel, kosttillskott, näringstillskott, örter och extrakt av örter samt traditionella, växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

För att få sälja naturläkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel måste tillverkare och importörer låta kontrollera sina produkter och få dem godkända av Läkemedelsverket. Något motsvarande system för godkännande finns inte för livsmedel. Däremot finns generella krav som gäller samtliga livsmedel, nämligen att de inte får vara skadliga, smittförande eller på annat sätt otjänliga som människoföda. Den som producerar, importerar eller saluhåller produkterna har ett stort ansvar för sina produkter enligt produktansvarslagen. Ansvariga myndigheter kan ingripa, och har ingripit, för att förbjuda försäljning av produkter som har varit otjänliga/hälsoskadliga. När det gäller hälsoprodukter som klassificeras som livsmedel är det i de flesta fall landets kommuner, som har det direkta ansvaret för kontrollen.

Kosttillskott

För kosttillskott finns speciella regler enligt Livsmedelsverkets föreskrifter (LIVSFS 2003:9), som bygger på ett direktiv från EU. Den som säljer kosttillskott får inte påstå att produkten har någon medicinsk effekt, t.ex. att den kan förebygga, behandla eller bota sjukdomar. Om man använder sådana påståenden i marknadsföringen kan produkten klassificeras som läkemedel. Föreskrifterna innehåller en definition av kosttillskott och regler för vilka vitaminer och mineraler som får ingå. Så småningom kommer också föreskrifter att utarbetas om maximi- och minimihalter av vitaminer och mineraler, t.ex. hur mycket A-vitamin en produkt får innehålla. När det gäller andra ämnen, som aminosyror, örter, fettsyror och fibrer, som säljs som kosttillskott är det för närvarande oklart hur regelverket kommer att se ut i framtiden.

Potentiella risker med kosttillskott och hälsokostprodukter

Generellt gäller för hälsokostproduktmarknaden att den inbegriper både seriösa och kunniga aktörer, liksom aktörer med mindre god kunskap, och sådana som inte håller sig inom lagen.

Även för välkända ämnen, som vitaminer och mineraler, saknas i många fall studier som specifikt rör barn. För andra ämnesgrupper, exv. örtpreparat, är denna brist på relevanta data ännu mer uttalad. Barn kan vara både mer eller mindre känsliga än vuxna. Saknas andra data bör man ha i åtanke att barn på grund av sin låga vikt initialt får högre kroppsexponering av en given dos, jämfört med vuxna.

Spädbarn har vid födelsen i vissa avseenden en outvecklad metabolism, vilken utvecklas under den första levnadstiden. Detta kan medföra att spädbarn kan vara mycket känsligare än vuxna för vissa ämnen.

Ur ett toxikologiskt perspektiv medför detta att försiktighetsprincipen bör tillämpas.

Kanel och kumarin

av Ulla Beckman-Sundh, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Kanel innehåller ett naturligt ämne, kumarin, som vid höga intag kan ge upphov till en nedbrytningsprodukt (*o*-hydroxifenyl acetaldehyd), som kan ge leverskador. De flesta människor bildar inte denna metabolit annat än vid extrema intag av kumarin, men vissa har ökad känslighet för kumarinexponering. Detta skulle kunna bero på att de har en genvariant som lättare bildar den skadliga metaboliten vid nedbrytning av kumarin.

Farokarakterisering

Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa, utvärderade kumarin 2004 och fastställde TDI (tolerabelt dagligt intag) av kumarin till 0-0,1 mg kumarin/kg kroppsvikt, utgående från djurstudier (1). Detta TDI konfirmerades av Efsa 2008 (2). TDI ska skydda även de känsligaste individerna.

Den tyska myndigheten BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) beräknade levertoxicitet av kumarin utgående från humandata från patienter som medicinerades med kumarin på grund av kronisk veninsufficiens. BfR bestämde TDI för kumarin till 0,1 mg/kg kroppsvikt (3).

Studier finns som anger att kumarin som enskilt ämne har högre toxicitet än kumarin i kanel (4).

Exponeringsuppskattning

Kumarin finns i kanelbark, som är den del som används som krydda. Små mängder förekommer i ceylonkanel (*Cinnamomum zeylanicum* Blume) och avsevärt större mängder i kassiakanel (*Cinnamomum aromaticum* Nees). I Sverige finns så gott som enbart kassiakanel som krydda. Tonkaböna (*Dipterix odorata* Will.) innehåller stora mängder kumarin och accepteras därför inte som livsmedel i många länder.

En tesked pulvriserad kanel väger cirka 2 g. Enligt 13 analyser av kanel (kassia) utförda av Svenska livsmedelsföretagen (2007) var kumarininnehållet mellan 1 500 och 4 000 ppm (avrundat), med ett medelvärde på 2 900 ppm. Med dessa halter som utgångspunkt skulle en tesked kunna innehålla mellan 3 och 8 mg kumarin, med ett medelvärde på 5,8 mg. Ett barn som tar en halv tesked kanel på sin frukostgröt skulle teoretiskt sett kunna få i sig mellan 1,5 och 4 mg kumarin.

Det finns inga intagsberäkningar för barn och kanel. En teoretisk intagsberäkning för kumarin hos vuxna gjordes 2007 (ad dnr 2413/06), då medelintaget för vuxna beräknades till 0,02 mg kumarin/kg kroppsvikt och intaget för 95:e percentilen till 0,05 mg kumarin/kg kroppsvikt. Största enskilda källa till kumarinintag var sött vetebröd, dock saknades data över kanelinnehållande müsli, desserter och för kanelknäckebröd.

Riskkaraktärisering

1. TDI är fastställt för att skydda även den mindre del av befolkningen som antas vara speciellt känslig för levertoxicitet vid höga kumarinintag.
2. TDI är bestämt utgående från exponering för det rena ämnet kumarin. Kumarin som beståndsdel av kanel kan enligt vissa studier ha lägre toxicitet än det rena ämnet.
3. Vid stor användning av kanel som krydda och vid stor konsumtion av kanelkryddade livsmedelsprodukter (sött vetebröd etc.) kan TDI överskridas. Ett barn som väger 15 kg kan teoretiskt sett uppnå eller överskrida TDI vid intag av ½ tsk kanel per dag. Det bör beaktas att enstaka och mindre överskridanden av TDI inte är av betydelse och att TDI innefattar en säkerhetsmarginal, men om TDI överskrids under längre tid och personen tillhör den mest känsliga gruppen kan detta ge problem.

Referenser

1. EFSA. Opinion of the AFC panel on a request from the Commission related to Coumarin. EFSA J, 104, sid 1-36 (2004).
2. EFSA. Scientific Opinion of the AFC panel on a request from the European Commission on Coumarin in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. EFSA J, 793, sid 1-15, (2008).
3. BfR Health Assessment No. 043/2006, juni 2006.
4. Rietjens ICM, Boersma MG, Punt A. Matrix effects of cinnamon on coumarin metabolism and PBBK modellin of *o*-HPA formation in the liver. Report of division of Toxicology, Wageninen, NL (2008).

Koffein

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Nedanstående riskvärdering är begränsad till koffein i ovan nämnda livsmedel. Självfallet innehåller dessa livsmedel också en mängd andra substanser, som kan ha potentiella fysiologiska, farmakologiska eller toxiska effekter. Dessa behandlas dock inte i detta sammanhang.

Faroidentifiering

Koffein finns naturligt i till exempel kaffe, te, kakao och guarana, som är en produkt som utvinns av frön från växten *Paullinia cupana* Kunth som växer i Sydamerika. Som ämne kan koffein finnas i många typer av livsmedel, till exempel läskedrycker, främst coladrycker och så kallade energidrycker. Koffein förekommer också i vissa läkemedel.

Koffein stimulerar centrala nervsystemet, vilket leder till ökad vakenhet och mental aktivitet. Detta medför dock inte att den intellektuella förmågan eller kapaciteten för inlärning ökar. Koffein stimulerar andning och hjärtverksamhet och vidgar perifera blodkärl. Koffein har diuretisk effekt, det vill säga är vätskedrivande.

Om koffein överdoseras kan det leda till sömnproblem, huvudvärk, ångest och oro, yrsel och hjärtklappning. Stora intag av koffein kan ge illamående, kräkning och diarré. Vid allvarlig överdosering ses effekter som upprepade kräkningar och stora urinmängder, vilket kan leda till störd vätskebalans. Hur mycket koffein den enskilda individen tål varierar, liksom vilka symtom som uppträder.

Som läkemedel har koffein bland annat använts för att stimulera andningen hos nyfödda. Tabletter mot ”tillfällig trötthet” som innehåller 100 mg koffein finns att köpa på apotek. Om koffeintabletter eller motsvarande har en rekommenderad dagsdos på över 300 mg koffein eller innehåller mer än 30 mg/tablett klassificeras de av Läkemedelsverket som läkemedel.

Farokarakterisering

Koffein är ett speciellt ämne, eftersom övergången från positiva till negativa effekter sker så snabbt och människor effektivt anpassar sitt intag så att de inte konsumerar för stora mängder. Risken för vuxna att överdosera koffein via traditionella livsmedel, som kaffe, te, choklad och läskedrycker, är mycket liten. Det finns dock data som tyder på att det kan finnas risker med koffeinkonsumtion under graviditet. Det är troligt att relativt höga intag av koffein kan öka risken för missfall – speciellt tidigt i graviditeten. Vidare kan man inte utesluta att det finns ett samband mellan intag av koffein och tillväxthämmande effekter på fostret, som skulle kunna medföra lägre födelsevikt. Denna effekt är dock troligen liten och därmed sannolikt av mindre betydelse för barnets hälsa (1).

Högt koffeinintag under lång tid kan leda till viss tolerans mot en del av de farmakologiska effekterna. I vetenskaplig litteratur framgår att 20 mg koffein/kg kroppsvikt kan ge lindrig förgiftning, vilket motsvarar 1 200 mg (=1,2 g) för en person som väger 60 kg. Allvarlig eller dödlig förgiftning kan uppstå efter intag av 150–200 mg/kg kroppsvikt, vilket motsvarar 9 000–12 000 mg (9–12 g) för en person som väger 60 kg.

Även hos barn räknar man med att doser i storleksordningen 20 mg/kg kan ge upphov till lindrig förgiftning.

Giftinformationscentralen har följande gradering av koffeinintag och förgiftning hos vuxna:

1. 1–2 gram – lindrig förgiftning
2. 3 gram – medelsvår förgiftning
3. 6 gram – allvarlig förgiftning
4. 10 gram – mycket allvarlig förgiftning

Exponeringsuppskattning barn

Koffein allmänt

Läskedrycker av colatyp och chokladprodukter är de livsmedel som anses ge barn och ungdomar mest koffein. Kaffe och te spelar också roll för lite äldre ungdomar (1). Konsumtionen av läskedrycker som innehåller koffein har ökat påtagligt i vissa av de nordiska länderna, dock inte i alla. Dessutom konsumeras denna typ av drycker i stor utsträckning av barn och ungdomar.

Hur mycket koffein barn och ungdomar i Sverige får i sig i dag varierar mycket med ålder och individ. Vi har i Sverige data från en kostundersökning, där barn i åldrarna 4, 8 och 11 år ingår (2). Det genomsnittliga totala intaget av koffein från alla källor uppgår till cirka 0,4 mg per kg kroppsvikt och dag för barn i alla tre åldersgrupperna (3). Siffrorna är ett genomsnitt för alla deltagare, alltså inte bara för dem som intar koffein ("consumers only"). Intaget av koffein enligt den 95:e percentilen hos alla deltagare var 1,3 mg/kg kroppsvikt för 4-åringarna och 1,4 mg/kg kroppsvikt för både 8- och 11-åringarna (3).

Kaffe

I Riksmaten 2003 var det få barn som drack kaffe. Även bland 11-åringar var det bara 20 av 1 016 barn som rapporterade kaffekonsumtion. Om man bara räknar med utgångspunkt från "consumers only" varierade den genomsnittliga konsumtionen mellan 22 och 81 ml/dag. Man räknar med att kaffe innehåller 69 mg koffein/100 ml (3).

Te

Medelintaget i Riksmaten 2003 var 3–17 ml/dag. Enligt den 95:e percentilen var intaget av te 50 ml/dag för 4-åringarna och 113 ml/dag för 11-åringarna. Man räknar med att te innehåller 24 mg koffein/100 ml (3).

Chokladprodukter

Bidraget av koffein från denna typ av livsmedel spelar störst roll för den yngsta åldersgruppen, dvs. 4-åringarna. I denna åldersgrupp utgjorde koffein från chokladprodukter 35 procent av det totala dagsintaget av koffein, medan det hos 11-åringarna utgjorde 19 procent.

Det genomsnittliga dagsintaget av koffein från

- chokladprodukter som chokladmjölk och varm drickchoklad var 0,6 mg för 4-åringarna, 0,7 mg för 8-åringarna och 0,8 mg för 11-åringarna. Man räknar med att dessa produkter i medeltal innehåller 1,5 mg koffein/100 ml (3).

- konfektyrprodukter (godis) som innehåller choklad var 0,5 mg för 4-åringarna, 0,8 mg för 8-åringarna och 1,0 mg för 11-åringarna. Man räknar med att dessa produkter i medeltal innehåller 2,3 mg koffein/100 gram (1).
- kakor som innehåller choklad var 0,8 mg för 4-åringarna, 0,9 mg för 8-åringarna och 0,8 mg för 11-åringarna. Man räknar med att dessa produkter i medeltal innehåller 20 mg koffein/100 gram (3).
- desserter som innehåller choklad var 0,7 mg för 4-åringarna, 0,6 mg för 8-åringarna och 0,5 mg för 11-åringarna. Man räknar med att dessa produkter i medeltal innehåller 14,6 mg koffein/100 gram (3).

Läskedrycker av colatyp

Det genomsnittliga dagsintaget av koffein från läskedrycker av colatyp var 3,7 mg för 4-åringarna, 6,6 mg för 8-åringarna och 8,9 mg för 11-åringarna. Man räknar med att dessa produkter i medeltal innehåller 13 mg koffein/100 ml (3). Läskedrycker av colatyp bidrog till cirka hälften av koffeinintaget hos samtliga åldersgrupper.

Energidrycker

En burk energidryck à 250 ml med en koffeinhalt på 320 mg/l (vilket är den vanligaste halten i energidrycker i Sverige), motsvarar i koffeinn mängd ungefär en kopp kaffe (bryggt kaffe med en koffeinhalt på cirka 700 mg/l). Det har på senare tid dykt upp energidrycker med avsevärt högre koffeinhalt. Sådana drycker finns till försäljning över Internet och har även påträffats i svenska butiker. Koffeinhalten har i något fall varit 3,5 gånger så hög som i de hittills förekommande energidryckerna (januari 2010). Detta innebär att en burk à 250 ml skulle innehålla koffein motsvarande ungefär 3 koppar kaffe.

Det saknas svenska konsumtionsdata beträffande energidrycker. I Riksmaten 2003 rapporterade endast en enda individ intag av energidryck, vilket möjligen kan förklaras med att de aktuella åldersgrupperna (4, 8 och 11 år) troligen inte är de mest intressanta med avseende på konsumtion av dessa drycker.

Riskkaraktärisering

Koffein allmänt

Det finns mycket få publicerade epidemiologiska studier av intag av koffein och effekter på barn och ungdomar (2). Det är därför svårt att avgöra om intag av koffein kan vara speciellt riskfyllt för barn och ungdomar med den kunskap vi har idag. Det finns dock goda skäl att tro att foster och spädbarn kan vara extra känsliga för effekter av koffein, eftersom de ännu inte har utvecklat förmågan att omsätta koffein i kroppen. Dessutom vet vi att koffein påverkar det centrala nervsystemet, som utvecklas under hela uppväxtperioden. Hur detta eventuellt kommer till uttryck vet vi dock för närvarande mycket litet om. I de studier som man har utvärderat när man har tagit fram den nordiska rapporten (3) har man noterat att tolerans mot koffein och känslor av ångest och obehag kan vara intressant att studera vidare, eftersom det är effekter som kan uppträda vid relativt låga doser – speciellt hos barn som är lågkonsumenter av koffein. Sömnstörningar är också en tänkbar effekt (vilket framgår i studier på vuxna), men här saknas helt studier på barn. Toleransutveckling anses i allmänhet inte var något problem för vuxna, men för barn kan den anses vara en icke *önskvärd* effekt.

För toleransutveckling har man i den nordiska rapporten (3) uppskattat NOEL (No observed effect level, dvs. den högsta dos som inte ger någon effekt) till 0,3 mg/kg kroppsvikt och LOEL (Lowest observed level, dvs. den lägsta dosnivå som kan sättas

i samband med effekt) till 1,0–1,3 mg/kg kroppsvikt. LOAEL (Lowest observed adverse effect level, dvs. den lägsta dosnivå som har givit upphov till biverkningar) för ångest/obehag uppskattades i rapporten till 2,5 mg/kg kroppsvikt. Det bör dock påpekas att de studier som har använts som underlag för att uppskatta dessa värden har avsevärda begränsningar. Som exempel kan nämnas att studierna i flera fall var små. En av studierna av psykologiska effekter av koffein hade så få deltagare att den av författarna presenterades som en pilotstudie. I en studie av psykologiska effekter av koffein var det känt för deltagarna vilka som hade exponerats för koffein och vilka som hade fått placebo. Detta minskar studiens trovärdighet, eftersom det finns skäl att tro att deltagarna förväntar sig olika effekter beroende på om de har fått koffein eller placebo.

En vanlig fråga är om abstinensbesvär kan uppträda även hos barn som upphör med koffein. Abstinensbesvär är ett känt fenomen hos vuxna som plötsligt slutar med koffein. Man kan få huvudvärk och känna sig trött under en tid, men oftast går det över inom några dagar. Hos barn förekommer också abstinenssymtom. Hos 10-12-åringar har man dock visat att muskelsmärk är vanligare än huvudvärk. Ett intag av 50 mg koffein/dag kan, när man inte längre får i sig koffein, ge upphov till abstinensbesvär hos barn.

Fråga: Finns det marginal mellan intaget av koffein och tolerabelt dagligt intag (TDI)?

Svar: Man kom i den nordiska utvärderingen (3) fram till att det inte är lämpligt att fastställa ett TDI för koffein, eftersom TDI sannolikt kan variera mycket under olika perioder under livet. För närvarande finns således inte något TDI fastställt för koffein.

I vissa länder (t.ex. Kanada och Danmark) rekommenderar man att koffeinintaget för barn bör underskrida 2,5 mg/kg kroppsvikt/dag, baserat på LOAEL för ångest/obehag.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Detta är för närvarande inte tillräckligt studerat, men det är mycket möjligt att foster och spädbarn kan vara extra känsliga för effekter av koffein, eftersom de ännu inte kan bryta ner och utsöndra koffein som äldre barn och vuxna. Koffein påverkar också det centrala nervsystemet, som utvecklas under hela uppväxtperioden, men vi vet för närvarande mycket litet om eventuella konsekvenser på lång sikt av denna påverkan.

Gränsvärden för koffein i livsmedel

Det finns inga gränsvärden för koffein. Däremot måste alla drycker, utom kaffe och te, som innehåller mer än 150 milligram per liter märkas med "hög koffeinhalt" följt av koffeinhalten i milligram per 100 milliliter inom parentes (se föreskrift: LIVSFS 2002:47, H 35).

Referenser

1. Intake of caffeine and other methylxanthines during pregnancy and risk for adverse effects in pregnant women and their fetuses. TemaNord 2004:656.
2. Riksmaten 2003. Livsmedelsverket.
3. Risk assessment of caffeine among children and adolescents in the Nordic countries. Tema Nord 2008:551.

Kostfiber

av Wulf Becker, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

I de svenska näringsrekommendationerna, SNR 2005, finns inga siffror på hur stort intaget av kostfibrer bland barn bör vara. Däremot anges att intaget från skolåldern successivt bör öka, för att i tonåren motsvara rekommendationerna för vuxna, som är 25-35 gram per dag, motsvarande cirka 3 gram per MJ.

Rekommendationerna för barn bygger på bedömningar gjorda av en europeisk expertgrupp (1). Bakgrunden är att det då saknades underlag för att ange en mer preciserad rekommendation.

Internationella rekommendationer

I USA anger Food and Nutrition Board (2) ett s.k. adekvat intag för kostfibrer (AI) på 3,4 g/MJ (14 g/1000 kcal). Detta gäller för vuxna och barn från 1 års ålder. AI baseras på det medianintag av kostfibrer som i epidemiologiska studier har associerats med den lägsta risken för hjärt- och kärlsjukdom.

Hälsorådet i Nederländerna (3) har också fastställt riktlinjer för fiberintaget. De baseras dels på betydelsen av kostfibrer för tarmfunktionen, dels på ovan nämnda samband mellan fiberintag och hjärt- och kärlsjukdom. För barn har man justerat referensvärdena efter data för fiberintaget bland nederländska barn i olika åldersgrupper. Man rekommenderar en gradvis ökning av fiberintaget från 2,8 gram per MJ vid 1-3 års ålder, 3,0 gram per MJ vid 4-8 års ålder, 3,2 gram per MJ vid 9-13 års ålder till 3,4 gram per MJ från 14 års ålder. Någon övre gräns för fiberintaget anges inte.

Efsa, den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, har publicerat utlåtanden om referensvärden för intag av kolhydrater och kostfibrer (4). Bakom rapporten står Efsa:s panel för nutrition, dietlivsmedel och allergier, NDA. Ett intag av fiber motsvarande 2 gram per MJ bedöms som lämpligt för normal tarmfunktion hos barn från 1 års ålder.

Studier av fiberintag bland barn

I en finsk interventionsstudie STRIP (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project) fick barn en kost baserad på de nordiska näringsrekommendationerna från cirka 7-8 månaders ålder och dessa har nu följts upp i tonåren. Resultaten visar att dessa barn växer och utvecklas normalt och att blodfettnivåer och insulinkänslighet påverkas gynnsamt (5-7). Resultaten visar också att fiberintaget var kopplat till näringsintaget. Barn i åldrarna 13 månader, 5 år och 9 år med fiberintag i den övre 10:e decilen (2,4-2,6 g/MJ) hade högre intag av flera vitaminer och mineraler och lägre sockerintag än barn med medelhöga (1,8-2,0) och låga fiberintag (1,2-1,5 g/MJ) (7).

I den finska studien finns uppgifter om fiberintag för barn upp till 7 års ålder. Lagström et al (8) redovisar hur bl.a. fett- och fiberintaget har förändrats från 13 månaders till 5 års ålder. Genomsnittsintaget av kostfiber var 9,2 gram per dag vid 13 månaders ålder och 11,8 gram per dag vid 5 års ålder, motsvarande 2,3 respektive 2,0 gram per MJ (8). Kostens fibertäthet varierade beroende på hur fettintaget förändrades under studien och var 1,9-2,5 gram per MJ vid 13 månaders ålder, 1,8-2,3 gram per MJ vid 3 års ålder och 1,7- 2,4 gram per MJ vid 5 års ålder. Man fann inga skillnader i vikt eller tillväxt beroen-

de på fett- och fiberintaget. Vid 7 års ålder varierade fiberintaget mellan 12,3 och 15,5 gram per dag, motsvarande 1,9-2,4 gram per MJ (9).

Studier av tyska barn som har följts från 6 månaders ålder upp till 18 år visar att fiberintaget, uttryckt i gram per MJ, var högst vid 1 års ålder (3 gram/MJ), för att sedan minska något till omkring 2,5 gram per MJ i förskole- och skolåldern (10). I en uppföljande studie fann man inget klart samband mellan ökat fiberintag mellan 2 och 7 års ålder och andelen kroppsfett eller BMI. Genomsnittsintaget av fiber vid 2 och 7 års ålder var förhållandevis högt, 2,5 gram per MJ. Bland barn som åt få måltider (<6/dag) vid 2 års ålder var ökat fiberintag dock kopplat till en mindre andel kroppsfett (11).

Fiberintaget bland svenska barn i förskole- och skolåldern var 11-13 gram per dag, motsvarande i genomsnitt 1,8 gram per MJ (12).

Kommentar

Resultaten från den finska interventionsstudien pekar på att ett fiberintag motsvarande 2-2,5 gram per MJ från omkring 1 års ålder är förenligt med god tillväxt och utveckling. Fiberintaget bland de tyska barnen var redan vid 1 års ålder något högre (3 g/MJ) och det finns inga uppgifter att detta skulle ha påverkat tillväxt eller utveckling negativt. Några studier redovisar att små barn som fått vegankost växer sämre, men det är oklart om detta beror på fiberintaget (13). Andra studier av barn som har fått blandad kost pekar inte på att högt fiberintag skulle inverka negativt på tillväxten. Lågt fiberintag kan öka risken för förstoppning (13). Betydelsen av fiberintaget för risken för att utveckla övervikt är mer oklar. Högt fiberintag är ofta kopplat till högre intag av frukt, grönsaker och spannmålsprodukter och kan vara en markör för mer gynnsamma matvanor (7,14).

Livsmedelsverkets rekommendation

Ett fiberintag motsvarande 2-3 gram per MJ är lämpligt för barn från 1-2 års ålder. Intaget kan gradvis ökas från tidig skolålder (6-7-årsåldern) för att under tonåren (14-17 år) motsvara rekommenderat intag för vuxna, dvs. 25-35 gram per dag, motsvarande omkring 3 gram per MJ. Detta innebär att fiberintaget bland svenska barn i allmänhet behöver öka. Kostfiberintaget bland barn i åk 2 var i genomsnitt 13 gram per dag enligt Livsmedelsverkets barnundersökning 2003, och borde då öka till 15-23 gram per dag.

Exempel på referensvärden för dagligt fiberintag för barn i olika åldrar

Ålder	Medelvikt ¹ kg	Uppskattat energibehov ² MJ/dag	Rekommenderat intag g/dag
12-23 mån	11,6	4,1	8-12
2-5 år	16,1	5,3	11-16
6-9 år	25,2	7,7	15-23
Flickor			
10-13 år	38,3	8,6	17-26
14-17 år	53,5	9,6	19-29
Pojkar			
10-13 år	37,5	9,8	20-29
14-17 år	57	12,3	25-37

¹ Uppgifter om kroppsvikter för barn 0-5 år baseras främst på genomsnittliga referensvärden från Danmark, Finland, Norge och Sverige. Nyare data för skolbarn visar en ökning i vikt i relation till längd och på ökad prevalens av övervikt. Värden för åldersgruppen 6-17 år baseras därför på medelvärden från 1973-1977.

² Värden för barn 10-17 år baseras på PAL 1,75/1,80 för pojkar och 1,65/1,70 för flickor.

Referenser

1. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Edwards CA, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HN, Micheli JL, Michaelsen KF, Rigo J, Szajewska H, Weaver LT; ESPGHAN Committee on Nutrition. Nondigestible carbohydrates in the diets of infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:329-37.
2. IoM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (Macronutrients). The National Academy of Sciences, Institute of Medicine, National Academic Press, Washington:2005. Se www.nap.edu. USA.
3. GR (Gezondheidsraad). Health Council of the Netherlands. Guideline for dietary fiber intake. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/03).
4. Efsa. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2010; 8(3):1462. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1462.htm>
5. Kaitosaari T, Ronnema T, Raitakari O, Talvia S, Kallio K, Volanen I et al. Effect of 7-year infancy-onset dietary intervention on serum lipoproteins and lipoprotein subclasses in healthy children in the prospective, randomized Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study. *Circulation* 2003;108:672-7.
6. Kaitosaari T, Ronnema T, Viikari J, Raitakari O, Arffman M, Marniemi J et al. Low-saturated fat dietary counseling starting in infancy improves insulin sensitivity in 9-year-old healthy children: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study. *Diabetes Care* 2006;29:781-5.
7. Ruottinen S, Lagström HK, Niinikoski H, Rönnemaa T, Saarinen M, Pakkala KA, Hakanen M, Viikari JS, Simell O. Dietary fiber does not displace energy but is associated with decreased serum cholesterol concentrations in healthy children. *Am J Clin Nutr* 2010;91:651-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071642>
8. Lagström H, Seppänen R, Jokinen E, Niinikoski H, Rönnemaa T, Viikari J, Simell O. Influence of dietary fat on the nutrient intake and growth of children from 1 to 5 y of age: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. *Am J Clin Nutr* 1999;69:516-23.
9. Räsänen M, Lehtinen JC, Niinikoski H, Keskinen S, Ruottinen S, Salminen M, Rönnemaa T, Viikari J, Simell O. Dietary patterns and nutrient intakes of 7-year-old children taking part in an atherosclerosis prevention project in Finland. *J Am Diet Assoc* 2002;102:518-24.
10. Alexy U, Kersting M, Sichert-Hellert W. Evaluation of dietary fibre intake from infancy to adolescence against various references--results of the DONALD Study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:909-14.
11. Buyken AE, Cheng G, Günther AL, Liese AD, Remer T, Karaolis-Danckert N. Relation of dietary glycemic index, glycemic load, added sugar intake, or fiber intake to the development of body composition between ages 2 and 7 y. *Am J Clin Nutr* 2008;88:755-62.
12. Enghardt Barbieri H et al. Riksmaten – barn 2003.
13. Edwards CA, Parrett AM. Dietary fibre in infancy and childhood. *Proc Nutr Soc* 2003;62:17-23.
14. Kranz S, Mitchell DC, Siega-Riz AM, Smiciklas-Wright H. Dietary fiber intake by American preschoolers is associated with more nutrient-dense diets. *J Am Diet Assoc* 2005;105:221-5.

Kompletterande litteratursökningar i PubMed gjordes i samband med publiceringen. Sökningarna täckte perioden 1 januari 2009 t.o.m. 23 mars 2011. Se Bilaga.

Sökning 1 inkluderade hälsoutfall och gav 11 abstracts. 2 utvaldes för vidare granskning:

Ruottinen et al. 2010: STRIP-studien, flerårig kostintervention av barn från 8 månader. Omfattar åldersgruppen 8 mån till 9 år.

Davis JN, Alexander KE, Ventura EE, Toledo-Corral CM, Goran MI. Inverse relation between dietary fiber intake and visceral adiposity in overweight Latino youth. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1160-6. Omfattar överviktiga 11-17-åringar.

Endast artikeln av Ruottinen omfattade den aktuella målgruppen 6 mån – 5 år.

Sökning 2 gjordes utan hälsoutfall och gav 95 abstract. 6 utvaldes för närmare granskning:

Barba G, Sieri S, Dello Russo M, Donatiello E, Formisano A, Lauria F et al. on behalf of the ARCA Project Study Group. Glycaemic index and body fat distribution in children: The results of the ARCA project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Jul 29. [Epub ahead of print]: tvärsnittsstudie, omfattar 6-11 åringar.

Zanovec M, O'Neil CE, Cho SS, Kleinman RE, Nicklas TA. Relationship between whole grain and fiber consumption and body weight measures among 6- to 18-year-olds. *J Pediatr.* 2010;157(4):578-83: tvärsnittsstudie, 6-12 åringar.

Kynde I, Johnsen NF, Wedderkopp N, Bygbjerg IB, Helge JW, Heitmann BL. Intake of total dietary sugar and fibre is associated with insulin resistance among Danish 8-10- and 14-16-year-old girls but not boys. *European Youth Heart Studies I and II. Public Health Nutr.* 2010;13(10):1669-74: Omfattar barn 8-10 år och ungdomar 14-16 år.

Ruottinen et al. 2010: se ovan

Davis et al. 2009: se ovan

Cheng G, Karaolis-Danckert N, Libuda L, Bolzenius K, Remer T, Buyken AE. Relation of dietary glycemic index, glycemic load, and fiber and whole-grain intakes during puberty to the concurrent development of percent body fat and body mass index. *Am J Epidemiol.* 2009;169(6):667-77. Prospektiv studie av 10-14 åringar.

Av dessa bedömdes endast artikeln av Ruottinen som relevant för målgruppen.

Bilaga.

Kompletterande litteratursökning för underlag till rekommendationer om kostfiber till barn

"Dietary Fiber"[Mesh] OR
"fiber"[Title/Abstract] OR
fibre[Title/Abstract] AND

intake[Title/Abstract] AND

children[Title/Abstract] OR
child*[Title/Abstract] OR
"Child"[Mesh] OR
"Child, Preschool"[Mesh] AND

serum lipids[Title/Abstract] OR
insulin sensitivity[Title/Abstract] OR
glucose tolerance[Title/Abstract] OR
glucose intolerance[Title/Abstract]OR
growth[Title/Abstract]AND

"2009/01/01"[PDAT]: "2011/03/23"[PDAT]

Söksträng:

("Dietary Fiber"[Mesh] OR "fiber"[Title/Abstract] OR "fibre"[Title/Abstract]) AND ("in-
take"[Title/Abstract]) AND ("children"[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract] OR
"Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh]) AND ("serum lipids"[Title/Abstract] OR "insulin
sensitivity"[Title/Abstract] OR "glucose tolerance"[Title/Abstract] OR "glucose intoler-
ance"[Title/Abstract] OR "growth"[Title/Abstract]) AND ("2009/01/01"[PDAT] :
"2011/03/23"[PDAT])

Sökning 1 smalare: med utfall

Sökning 2 bredare: utan utfall

Kökshygien

av Mats Lindblad, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

En stor del av de matförgiftningar som sker beror på felaktig hantering av livsmedel i hemmet [1]. God kökshygien är viktigt för att förhindra detta, särskilt för känsliga grupper som barn.

I en utvärdering av vilka typer av åtgärder som är viktigast för att förhindra matförgiftningar rankas personlig hygien, att förhindra spridning av bakterier från rått kött till ätfärdiga livsmedel och att genomsteka vissa livsmedel högst [1]. Människor är en betydande källa till direkt eller indirekt spridning av mikroorganismer. Om den som hanterar maten bär på sjukdomsframkallande bakterier eller virus finns det risk för omfattande spridning. Rått kött kan också vara en smittkälla. Förekomsten av campylobacter på kycklingkött är välkänd, men sjukdomsframkallade bakterier kan också finnas på kött från andra djurslag (se avsnittet om rått kött ovan). När man lagar livsmedel som köttfärs, rå korv och kyckling är det viktigt att maten genomsteks för att alla bakterier ska avdödas.

Andra viktiga åtgärder är att förvara livsmedel vid rätt temperatur och att undvika osäker mat, till exempel opastöriserad mjölk [1]. Om livsmedel förvaras vid fel temperatur kan sjukdomsframkallade mikroorganismer växa till. Det kan röra sig både om att kylvaror förvaras i rumstemperatur under längre tid, att mat varmhålls vid för låg temperatur eller kyls ned för långsamt. Det är svårt att säga exakt hur lång tid mat som ska sparas kan förvaras i rumstemperatur efter tillagning utan att halten bakterier ökar till skadlig nivå. De främsta hälsofarorna är sporbildande bakterier som kan överleva tillagningen eller stafylokocker som kan tillföras maten via händerna efter tillagningen. Risken för att maten ska bli hälsofarlig påverkas både av hur mycket bakterier som finns i eller tillförs maten och av hur snabbt maten svalnar, vilket i sin tur beror på hur stor mängd mat som tillagas, om den fördelas på mindre förpackningar eller ej och på temperaturen i köket och kylskåpet.

Referenser

1. Medeiros, L.C., et al., Food safety education: what should we be teaching to consumers? *J Nutr Educ*, 2001. 33(2): p. 108-113.

Lakrits och salmiak

av Christer Andersson, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Lakrits produceras från rötterna av växten lakritsrot (*Glycyrrhiza glabra* L.). Lakrits innehåller det sött smakande ämnet glycyrrhizinsyra, diverse triterpener, olika B-vitaminer och fenolinnehållande ämnen som flavonoider, chalconer och coumariner. I den lilla fraktionen flyktiga oljor, som bidrar till den karakteristiska smaken, har man identifierat över 80 olika ämnen, bland annat estragol, anetol, eugenol, indol, cuminaldehyd och g-nonalakton. Den aktiva komponenten i lakrits är glycyrrhizinsyra. En del andra ämnen har biologiska effekter vid högre koncentrationer.

Glycyrrhizinsyra har använts inom medicinen under lång tid (1) och som sötningsmedel och aromgivare i godis, drycker, tuggummi, tuggtobak och tandkräm. Nordiska toxikologer gjorde en riskvärdering av glycyrrhizinsyra 1993 (2). En omarbetad form av den nordiska rapporten finns publicerad som översiktsartikel (3) och en sammanfattning finns på svenska (4). Senare har EFSA gjort en utvärdering av dessa substanser som aromämnen (5). Den följande riskvärderingen är till stor del baserad på ovan angivna dokument.

Faroidentifiering och farokarakterisering

Med salmiak förstås i detta sammanhang saltlakris, det vill säga lakrits med tillsats av ammoniumklorid. En genomgång av alla de komponenter som finns i lakrits och salmiak är omöjlig mot bakgrund av anslagna resurser och arbetet har därför begränsats till den mest aktiva substansen i lakrits, glycyrrhizinsyra.

Lakritsroten har utnyttjats som läkeväxt i över 4 000 år. I Europa har den använts mot hosta, matsmältningsrubbingar och inflammerade magar. Strax efter andra världskriget upptäcktes att vattenextrakt av lakritsrot var verksamt mot magsår. Emellertid ökade ungefär 20 procent av patienterna som drack sådana extrakt i vikt och fick ödem i ankelregionen. Senare studier påvisade felaktig saltbalans hos patienterna. Biverkningarna visade sig orsakas av glycyrrhizinsyran.

Glycyrrhizinsyra är en triterpenglykosid, där två sockermolekyler (glukuronsyra) är sammanbundna med en glycyrrhetinsyraenhet till en så kallad 18- β -isomer (figur, se 2). Glycyrrhizinsyran bildar naturliga salter med kalium, natrium och magnesium. Det syntetiska saltet med ammonium används liksom glycyrrhizinsyran som aromämne (5), men i motsats till den senare ger det en saltsmakande arom.

Den fria glycyrrhizinsyran och dess salter har en karakteristisk skarp och kvardröjande smak, som är 50-200 gånger sötare än sukros. Den söta smaken utnyttjas både av livsmedelsindustrin och den farmaceutiska industrin, som tillsätter lakrits för att dölja bittra smaker av andra ämnen. Man kan dock endast tillsätta mindre mängder, eftersom lakritssmaken annars blir för dominerande, och bara till neutrala eller basiska livsmedel, eftersom glycyrrhizinsyran annars bryts ned till icke sötande ämnen.

Toxikokinetik

Det mesta av den glycyrrhizinsyra vi får i oss via lakritsprodukter, smaksatta drycker och mediciner absorberas i mag- och tarmkanalen (6). Eftersom det är glycyrrhetinsyra, och inte glycyrrhizinsyra, som kan påvisas i serum och urin efter lakritskonsumtion, antar man att tarmbakterierna klyver glycyrrhizinsyramolekylen till en molekyl glycyrrhetinsyra och två molekyler glukuronsyra. Sådan spjälkande kapacitet har påvisats hos bakterier som isolerats från avföring (2). Däremot har vi bristande kunskap om hur snabbt och effektivt glycyrrhizinsyra klyvs i tarmen. Man har dock visat att det skiljer mellan olika individer hur snabbt glycyrrhetinsyra tas upp från tarmen till blodet och vilka nivåer som uppnås (7).

Upptaget av glycyrrhetinsyra från tarmen har studerats på försökspersoner som fick dricka glycyrrhizinsyra eller konsumera lakritsstänger. Man observerade glycyrrhetinsyra i serum under det första dygnet, men det mesta var försvunnet 48 timmar efter intaget. Mängden glycyrrhetinsyra var beroende av intagets storlek (8, 9) och av om ämnet gavs som isolerad substans eller i form av lakrits. Upptaget var klart lägre när glycyrrhizinsyran tillfördes i form av lakrits (10). Hos en 70-årig man som fördes till sjukhus på grund av förgiftning efter att ha ätit 60-100 g lakrits per dag (med cirka 0,3 % glycyrrhizinsyra) under de senaste 4-5 åren, observerades en plasmanivå av 320 nmol glycyrrhetinsyra (11). Femton dagar senare utan lakritskonsumtion hade nivån sjunkit till bestämningsgränsen.

Eftersom mikroorganismerna i avföringen inte har förmåga att metabolisera glycyrrhetinsyra och en stor andel av den tillförda 18- β -glycyrrhetinsyran hos försökspersonerna återfinns som metaboliter i avföringen, tror man att glycyrrhetinsyran metaboliseras efter absorption (12). Relativt noggranna metabolismstudier av glycyrrhizinsyra och glycyrrhetinsyra har utförts på råttor (2).

Verkningsmekanism

Rapporterade förgiftningsfall (2) efter lakritskonsumtion skvallrar om verkningsmekanismen för glycyrrhetinsyra. I vissa fall rör det sig om allvarligt sjuka patienter som tvingats till sjukhusvård. Beroende på hur mycket glycyrrhizinsyra som har inmundigats och hur länge konsumtionen av lakrits har pågått har följande symptom observerats: störning i saltbalansen, ödem, ökat blodtryck och förändringar i hormoner som reglerar saltbalansen (renin-angiotensin-aldosteron). Eftersom kroppens kompenserande förmåga överskrids kan dessa förändringar i sin tur leda till ökad kroppsvikt, hjärtproblem och flera andra typer av besvär (3).

Kroppens saltbalans regleras i vävnader med så kallad mineralokortikoid aktivitet (njuren, tarmen, spottproducerande körtlar). Cellerna i sådana vävnader bär mineralokortikoida receptorer. Dessa binder det mineralokortikoida hormonet aldosteron, som utsöndras från binjurebarken. I njuren och tjocktarmen har aldosteron till uppgift att reglera återabsorptionen av natrium i utbyte mot kalium och vätejoner (2, 13). Det går till så, att komplexet mellan hormon och receptor binder sig till cellens arvs massa (DNA), som därmed aktiverar gener för salttransport. Produktionen av aldosteron styrs av bland annat renin-angiotensin-systemet och är avpassad så att utsöndringen av hormonet ökar när plasmanivån av natrium är för låg och trycket är lågt på så kallade tryckreceptorer. Vid detta tillstånd producerar njuren renin som utsöndras till blodet. Renin stimulerar aldosteronproduktionen indirekt genom att enzymatiskt öka produktionen av angiotensin I från prekursorproteinet angiotensinogen, som produceras i levern. Efter omvandling av angiotensin I till angiotensin II kan utsöndringen av aldosteron stimuleras och ge ett spektrum av fysiologiska effekter, däribland den mineralokortikoida effekten och sammandragning

av blodkärl, som därmed kan leda till ökat blodtryck. Hög kaliumnivå ökar också aldosteronproduktionen.

När hög aldosteronnivå erhållits kommer den mineralokortikoida effekten att indirekt undertrycka renin-angiotensin-systemet.

Mekanismen för aldosterons reglering av saltbalansen kan störas av glukokortikoider, speciellt kortisol. Kortikosteroiderna är hormon som via bindning till glukokortikoida receptorer bland annat reglerar utnyttjandet av kolhydrater, fett och proteiner. Receptor-komplexet binder till DNA och stimulerar avläsningen av vissa arvsanlag.

Eftersom kortisol har samma affinitet till den mineralokortikoida receptorn som aldosteron och utsöndras i betydligt högre koncentrationer (15-30 mg/dag) än aldosteron (0,02-0,25 mg/dag) i plasman skulle man kunna tro att glukokortikoiderna har avgörande betydelse för den mineralokortikoida effekten i aldosteron-selektiva vävnader, som njuren. Så är emellertid inte fallet. I dessa vävnader är nämligen koncentrationen av enzymet 11 β -hydroxysteroiddehydrogenas betydligt högre än i icke aldosteronspecifika vävnader och enzymet bryter ned kortisol till kortison, som saknar affinitet till mineralokortikoid-receptorn. Med andra ord tjänstgör 11 β -hydroxysteroid dehydrogenas som en garant för att aldosteron reglerar den mineralokortikoida effekten. Det är uppenbart att ett sådant skydd krävs, eftersom serumhalten av aldosteron ligger på cirka 0,1-0,5 nM och kortisolhalten på 1-35 nM.

Glycyrrhetinsyra kan påverka det intrikata samspelet i renin-angiotensin-aldosteron-systemet genom att hämma enzymet 11 β -hydroxysteroiddehydrogenas (figur, se 2). Halten glycyrrhetinsyra i plasma hos den som äter lakritskonfekt ligger i det mikromolära området 10⁻⁷–10⁻⁶M (6, 8, 14). Däremot är halten i njuren okänd. Förutsatt att 5 procent av ämnet förekommer fritt i plasman (ungefär 95 procent är uppbundet till transportproteiner) kan halten i njuren uppskattas till nanomolära nivåer. Detta är en tillräcklig nivå att hämma oxidationen av kortikosteroider (kortisol→kortison), åtminstone i råttjuren. Om denna effektivitet gäller även för människans 11 β -hydroxysteroid dehydrogenas, är det sannolikt att glycyrrhetinsyrahalten i blodet hos konsumenter som äter lakritskonfekt är tillräckligt hög för att hämma oxidationen av kortisol till kortison (15). Resultatet blir att den mineralokortikoida receptorn inte längre skyddas från kortisol, utan registrerar en bindning som leder till det mineralokortikoida överflödssyndromet (natriumretention, hypokalacemia, hypertension och undertryckande av renin-aldosteron systemet) (16).

Det har även undersökts om glycyrrhizinsyra eller glycyrrhetinsyra kan ge upphov till andra effekter än dem som har skissats ovan. En fråga som har undersökts är om glycyrrhizinsyra kan ge upphov till ärftliga förändringar, men studierna är få och flera av dem av tvivelaktigt värde. Man har dock inte funnit några belägg för att glycyrrhizinsyra är genotoxiskt. I överensstämmelse med denna observation fann japanska forskare i studier på möss ingen indikation på att ett glycyrrhizinsyrasalt är toxiskt eller tumörframkallande vid kronisk exponering upp till 0,15 procent i dricksvattnet (17). Inga tester har utförts med glycyrrhetinsyra! En intressant observation i sammanhanget är att glycyrrhetinsyra,

i likhet med en del andra terpenier, visats ha anticarcinogena egenskaper i djurförsök (2).

En annan fråga är om glycyrrhizinsyra kan orsaka missbildningar under graviditeten, något som har studerats i djurförsök och epidemiologiskt på människor. I djurförsöket exponerades dräktiga råttor via dricksvattnet för 21–680 mg glycyrrhizinsyra/kg kroppsvikt under dag 7–17 av dräktigheten (18). Vid de två högsta doserna (motsvarande en dagskonsumtion av mer än 7 kg lakritskonfekt hos en vuxen människa) observerades sjukligt stegrad törst hos mödrarna, vilket kan tolkas som förgiftningssymptom. Dessutom påvisades hos unga foster en liten dosrelaterad ökning i förgiftning, liksom några skelett- och mjukdelsdefekter och blödningar. I en epidemiologisk undersökning utförd

i Australien studerades effekten av en hostmedicin innehållande lakrits. Av 6 408 gravida kvinnor använde 137 hostmedicinen. Inget samband kunde påvisas mellan användning av hostmedicinen och havandeskapets utfall (19).

Exponeringsanalys

Lakritsroten innehåller mellan 2 och 15 procent glycyrrhizinsyra, medan den extraherade lakritsen innehåller ungefär dubbelt så mycket (20, 21). Halten glycyrrhizinsyra i lakritskonfekt är dåligt känd. Strømer et al. (2) rapporterar halter i intervallet 0,29–7,9 mg/g konfekt, vanligen under 3,5 mg/g. Vissa hälsokostprodukter med lakritssmak har visat sig innehålla högre halter, upp till 47 mg/g. Ingen exponering från aromatiserad tobak förutsätts.

Uppgifter om svenskarnas konsumtion av lakrits och salmiak, för vuxna såväl som barn, saknades i januari 2010.

I en nordisk rapport från 1993 (2), gjordes ett överslag av sannolika intag. Under 1991 importerade Sverige cirka 4 ton lakritsrot, 267 ton lakritsextrakt och 5 390 ton (netto) lakritskonfekt (22). Om man förutsätter att det mesta av extraktet används för att producera lakritskonfekt (1 985 ton lakritskonfekt producerades 1989) skulle den årliga förbrukningen av lakritskonfekt i Sverige bli omkring 1 kg/person. Konsumtionen i övriga nordiska länder uppskattades till mellan 1,5 och 2,5 kg/person (2).

Eftersom halten glycyrrhizinsyra varierar påtagligt mellan lakritsrot, lakritsextrakt och olika typer av lakritskonfekt är det svårt att uppskatta det årliga intaget av ämnet. Om man förutsätter att lakritskonfekt i medeltal innehåller 0,2 procent glycyrrhizinsyra skulle en konsument i Sverige i medeltal få i sig 2 g glycyrrhizinsyra per år.

Konsumtionen av lakritsprodukter är emellertid inte alls jämt fördelad i populationen, vissa äter inget alls medan andra konsumerar stora mängder. En studie av högstadies elever på Nya Zeeland visade att 29 procent av flickorna och 17 procent av pojkarna åt lakritskonfekt varje vecka (23). Veckokonsumtionen var över 2 hg hos 5,9 procent av flickorna och 4,9 procent hos pojkarna och över 5 hg hos 1,8 procent av flickorna och 1 procent av pojkarna. Två ungdomar åt mer än 1 kg lakritskonfekt per vecka! Andra undersökningar bland skolbarn har givit liknande resultat (12). Det finns ingen information om intaget av lakritsprodukter hos barn i åldern 0-5 år.

Strømer et al (2) refererar ett stort antal studier och förgiftningsfall där försökspersoner eller patienter har förtärt lakrits, glycyrrhizinsyra eller glycyrrhetinsyra, motsvarande ett dagligt intag av 0,05–1,56 g glycyrrhizinsyra. Flera av de frivilliga försökspersonerna tvingades avbryta studierna på grund av förgiftningssymptom. Hos övriga, och hos patienterna, kunde man påvisa de kända symptomen: felaktig saltbalans, högt blodtryck, ödem, viktökning, svaghet, huvudvärk och onormala halter av renin-angiotensin-aldosteron.

Riskprofil

Trots att glycyrrhizinsyra erhöll GRAS-status i USA 1983 är problematiken kring lakrits (och salmiak) och dess aktiva komponent glycyrrhizinsyra välkänd. Den härrör från observationer av såväl friska som sjuka vuxna personer. Studier på barn förekommer knappast. Det står utom allt tvivel att lakritskonsumtion kan ge upphov till skadliga effekter. De flesta, som ödem, svaghet och ökat blodtryck, kan tillskrivas den mineralokortikoida effekten av glycyrrhizinsyra, medan det är svårare att spåra orsaken till vissa andra effekter.

Eftersom glycyrrhetinsyrans hämning av enzymet 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenas är reversibel, är det sannolikt inte något problem att vid ett enstaka tillfälle konsumera sådana mängder lakrits att hämningsnivån av glycyrrhetinsyra uppnås i plasman. Däremot kan regelbundet intag av lakrits, som resulterar i kvardröjande glycyrrhetinsyranivåer i plasman som hämmar enzymet, leda till långsiktigt verkande kompenationseffekter som orsakar kliniska symptom. För att reducera sannolikheten för skadliga effekter av glycyrrhizinsyra är det lämpligt att inte enbart betrakta kliniska symptom som oönskade, utan även inkludera de hämmande effekterna på enzymet. En riskvärdering (24) omnämnd senare är baserad på biomarkörer.

Människor är olika känsliga för glycyrrhizinsyra. Orsaken till detta är okänd. Man kan spekulera i om patienter som lider av sjukdomar som högt blodtryck, hjärtfel, njursjukdomar etc. kan vara riskgrupper för att erhålla skadliga effekter av glycyrrhizinsyra.

Den höga konsumtionen av koksalt i det västerländska samhället är en starkt bidragande orsak till högt blodtryck. Eftersom lakritskonsumtion leder till att natrium hålls kvar i kroppen är en sådan konsumtion inte lämplig tillsammans med en saltrik kost. Hurvida ammoniumjonen i salmiak skulle kunna bidra till denna problematik är okänt.

Utifrån dagens vetande är det omöjligt att fastställa en konsumtion av lakrits som garanterar att inga skadliga effekter uppstår. Detta beror naturligtvis på att vår kunskap till vissa delar baseras på information från en selekterad grupp människor som har vårdats för att de fått skador av sin lakritskonsumtion. Det mesta tyder dock på att biokemiska förändringar och symptom uppträder hos de mest känsliga personerna vid ett regelbundet dagsintag av cirka 100 mg glycyrrhizinsyra, motsvarande cirka 1,4–1,6 mg/kg kroppsvikt. De flesta tycks påverkas av ett dagsintag av 400 mg. Om man bestämmer sig för att ett intag av 100 mg glycyrrhizinsyra/dag är den lägsta dos då effekter uppträder och förutsätter att lakrits innehåller 0,2 procent glycyrrhizinsyra skulle 100 mg glycyrrhizinsyra motsvara 50 g lakritskonfekt. Livsmedelsverket drar slutsatsen att man inte kan rekommendera ett regelbundet intag motsvarande denna nivå. Jecfa (25) har kommit till en liknande slutsats.

I medeltal konsumerar nordbon 1,5 kg lakrits/person/år, vilket motsvarar drygt 4 g per dag. Med ett medelinnehåll av 0,2 procent glycyrrhizinsyra skulle det motsvara 3 g glycyrrhizinsyra/person/år eller en dagskonsumtion av 9 mg/person. Medelkonsumtionen ligger således på cirka 10 procent av den lägsta dos som ger effekt! Eftersom lakritskonsumtionen är ojämnt fördelad i befolkningen kan man förutsätta att en inte alltför ringa del av den lakritskonsumerande befolkningen riskerar att påverkas negativt. Lakritskonsumtion skulle således vara en av de faktorer som bidrar till högt blodtryck i västvärlden. Lakrits har karakteristisk smak och är sannolikt inte det första ett barn konsumerar som godis. Förutsätter man att ett barn börjar äta lakrits vid 2,5-3 års ålder, när det väger ungefär 15 kg, kan man inte rekommendera mer än ett regelbundet intag på 12,5 g lakritskonfekt per dag (en fjärdedel av rekommendationen till en vuxen person på 60 kg). I denna beräkning har ingen säkerhetsfaktor använts.

Den nordiska riskvärderingen presenterad ovan, som Livsmedelsverket ställer sig bakom, kan jämföras med två andra riskvärderingar av lakritskonsumtion (från livsmedel och hälsopreparationer) utförd under senare år. Isbrucker och Burdock (26) koncentrerade sig på farmakologiska och toxikologiska effekter av glycyrrhizinsyra observerade i försök på råttor och mus. Dessa studier identifierade ett NOEL på 15–229 mg/kg kroppsvikt/dag. Om man applicerar en säkerhetsfaktor av 10 för extrapolering mellan arter och 10 för variation inom arten, får man ett ADI på 0,15–2,29 mg/kg/dag¹. Baserat på en studie av 39 friska kvinnor som fick konsumera glycyrrhizinsyra under åtta veckor fastställde van

¹ Isbrucker and Burdock (2006) anger ett ADI på 0.015-0.229 vid denna uträkning.

Gelderen och medarbetare (24) ett NOAEL vid 2 mg/kg kroppsvikt/dag baserat på förändrade serumnivåer av aldosteron, renin, ANP (atriell natriuretisk peptid) och kalium, det vill säga inte på traditionella förgiftningssymptom. Genom att applicera en säkerhetsfaktor på 10 för variationen mellan personer erhöles ett ADI av 0,2 mg/kg/dag. Det innebär att en vuxen person på 60 kg skulle kunna konsumera cirka 12 mg glycyrrhizinsyra per dag, vilket motsvarar så lite som 6 g lakrits per dag. Ett barn på 2,5 år kan således endast konsumera 1,5g lakritskonfekt per dag för att vara på den säkra sidan.

Referenser

1. Davis EA, Morris DJ. (1991) Medicinal uses of licorice through the millennia: the good and plenty of it. *Molecular and Cellular Endocrinology* 78:1-6.
2. Strømer FC, Reistad R, Alexander J. (1993a) Adverse health effects of glycyrrhizic acid in licorice - a risk assessment. *Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter* 1993:526.
3. Strømer FC, Reistad R, Alexander J. (1993b) Glycyrrhizic acid in licorice - evaluation of health hazard. *Food Chem Toxic* 1993;31:303-312.
4. Andersson HC, Strømer FC, Reistad R, Alexander J. (1995) För mycket lakrits kan orsaka högt blodtryck hos känsliga personer. *Vår Föda* 47(1):15-21.
5. EFSA (2008) Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission on Flavouring Group Evaluation 36, (FGE.36). Two triterpene glycosides from the priority list. *The EFSA Journal* (2008) 740, 1-19.
6. Helbing A. (1962) A new method for the determination of 18-b-glycyrrhetic acid in biological material. *Clin Chim Acta* 8:756-752.
7. Gunnarsdóttir, S. and Jóhannesson, T. (1997) Glycyrrhetic acid in human blood after ingestion of glycyrrhizic acid in licorice. *Pharmacology & Toxicology* 81:300-302.
8. Hughes H, Cowles RJ. (1977) Estimation of plasma glycyrrhetic acid. *New Zealand Med J* 85:398.
9. Nakono N, Kato H, Suzuki H, Nakao N, Yano S, Kanaoka M. (1980) Enzyme immunoassay of glycyrrhetic acid and glycyrrhizin. II. Measurement of glycyrrhetic acid and glycyrrhizin in serum. *Jpn Pharmacol Ther (Tokyo)* 8:4171-4174.
10. Cantelli-Forti G, Maffei F, Hrelia P, Bugamelli F, Bernardi M, D'Intino P, Maranesi M, Raggi MA. (1994) Interaction of licorice on glycyrrhizin pharmacokinetics. *Environmental Health Perspectives* 102 (Suppl. 9):65-68.
11. Farese RV, Biglieri EG, Shackleton CHL, Irony I, Gomez-Fontes R. (1991) Licorice-inducing hypermineralo-corticoidism. *New Engl. J Med* 325:1223-1227.
12. Ibsen KK. (1981) Licorice consumption and its influence on blood pressure in Danish school-children. *Dan Med Bull* 28:124-126.
13. White PC. (1994) Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *New England J Med* 331:250-258.
14. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, Burt D, Shackleton CHL, Edwards CRW. (1987) Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* II, 821-823.

15. Stewart PM, Wallace AM, Atherden SM, Shearing CH, Edwards CRW. (1990) Mineralocorticoid activity of carbenoxolone: contrasting effects of carbenoxolone and liquorice on 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. *Clin Sci* 78:49-54.
16. Edwards CRW. (1990) Renal 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a mechanism ensuring mineralocorticoid specificity. *Horm Res* 47:114-117.
17. Kobuke T, Inai K, Nambu S, Ohe K, Takemoto T, Matsuki K, Nishina H, Huang IB, Tokuoka S. (1985) Tumorigenicity study of disodium glycyrrhizinate administered orally to mice. *Food Chemical Toxicology* 23:979-983.
18. Mantovani A, Ricciardi C, Stazi A V, Macri C, Piccioni A, Badellino E, De Vincenzi M, Caiola S, Patriarca M. (1988) Teratogenicity study of ammonium glycyrrhizinate in the Sprague-Dawley rat. *Food Chem Toxic* 26:435-440.
19. Colley DP, Kay J, Gibson GT. (1982) Three common Australian cough mixtures. A study of their use in pregnancy. *Aust J Pharm* 71:213-217.
20. Gibson MR. (1978) Glycyrrhiza in old and new perspectives. *Lloydia* 41:348-354.
21. Fenwick GR, Lutomski J, Nieman C. (1990) Liquorice, *Glycyrrhiza glabra* L. - composition, uses and analysis. *Food Chem* 38:119-143.
22. SCB, Utrikeshandel 1991. Statistiska centralbyrån, Surte 1992.
23. Simpson FO, Currie IJ. (1982) Licorice consumption among high school students. *New Zealand Med J* 95:31-33.
24. Van Gelderen CEM, Bijlsma JA, van Dokkum W, Savelkoul TJF. (2000) Glycyrrhizic acid: the assessment of a no effect level. *Human & Experimental Toxicology* 19:434-439.
25. JECFA (2006) Glycyrrhizinic acid. In: Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series: 54. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, p. 561-620.
26. Isbrucker RA, Burdock GA. (2006) Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 46:167-192.

Lektiner i baljväxter

av Christer Andersson, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Lektiner är en grupp proteiner som är normala beståndsdelar i många vegetabilier, mikroorganismer, svampar och djur. Själva ordet kan härledas ur latinets ”legere”, att välja ut, och syftar på att vissa lektiner har förmåga att selektivt fälla ut, agglutinera, blodceller av en specifik blodgrupp hos vissa djur (Boyd and Shapleigh, 1954). Denna undergrupp av lektiner kallas därför också för agglutinin, hemagglutinin eller phytohemagglutinin. Andra lektiner saknar sådana egenskaper. Centralt för lektinernas biologiska aktivitet är att de känner igen och binder reversibelt till vissa sockerstrukturer, vanligen förekommande i epitelmembran. Bindningen till dessa startar det förlopp som senare betraktas som förgiftning. Mest kända är vissa baljväxtlektiner som kan vara toxiska vid förtäring i större mängd. Förgiftning vid intag av råa och otillräckligt kokta/behandlade bönor kan leda till ett akut sjukdomstillstånd med några eller alla av följande symptom: illamående, kräkningar, diarré och magsmärtor. Vilken effekt ett lektin kan ha på människan på längre sikt är dåligt undersökt.

I de nordiska länderna har under åren flera fall av bönförgiftning rapporterats och det är oroväckande att fallen har ökat. Det finns risk för att incidensen kommer att öka ytterligare på grund av att nya och okända typer av baljväxter introduceras på den nordiska marknaden. Det finns således behov av att informera konsumenterna om hur man hanterar denna potentiellt riskfyllda grönsak. Den matberedning som en viss typ av baljväxter kräver kan vara otillräcklig för en annan typ. Som huvudsakligt underlag för denna riskvärdering ligger en ännu inte publicerad översiktsartikel skriven av en norsk kollega¹.

Faroidentifiering och farokaraktärisering

En accepterad definition av ett lektin, som även används här, är ett ämne som har minst en icke katalytisk region (domän) och som reversibelt kan binda till specifika mono- eller oligosackarider (Peumans and Van Damme, 1995). Lektinsystematiken är komplicerad och orsak till att det finns tre parallellt använda klassificeringssystem. Enligt den modernaste indelas lektinerna i fyra huvudgrupper:

1. Merolektioner – små monovalenta protein med ett kolhydratbindande område. Dessa kan således inte agglutinera eller fälla ut celler (eller fälla ut glykokonjugat)
2. Hololektioner – proteiner med två eller fler identiska eller homologa kolhydratbindande regioner. Har agglutineringsförmåga som kan vara fördelad mellan en eller fler (vanligen 2 eller 4) subenheter eller protomerer
3. Chimerolektioner – fusionsproteiner som består av ett kolhydratbindande område (med en eller flera kolhydratbindande regioner) är direkt knutet till orelaterat område som skulle kunna bära en katalytisk domän som agerar oberoende av det område som binder sockermolekyler

¹ Som konsekvens av detta är stora delar av tabell 2 tills vidare konfidentiella, men mycket av informationen i tabellerna är inkluderade i texten. Detta påverkar på intet sätt konklusionerna.

4. Superlektiner – en speciell typ av chimerolektiner som består av två i tandem sammanlänkade kolhydratbindande områden som skiljer sig åt strukturellt och känner igen olika sockermolekyler.

En annan metod att dela upp växtlektinerna baseras mera på evolutionärt släktskap med fyra huvudgrupperna:

- (i) Baljväxtlektiner
- (ii) Chitinbindande lektiner
- (iii) Ribosominaktiverande lektiner av typen 2 RIP
- (iv) Mannosebindande lektin från enhjärtbladiga växter

Utöver dessa finns tre små lektinfamiljer, vardera med distinkt struktur. Prototyperna för de tre grupperna är amaranthin (från *Amaranthus caudatus*), jacalin (från jackfrukten *Artocarpus integrifolia*) och phloemlektiner från *Cucurbita maxima*.

Samspelet mellan lektinet och dess ligand följer nyckel och lås-principen på samma sätt som enzym och dess substrat. Denna specificitet har varit utgångspunkt för ett tredje klassificeringssystem för lektiner:

- a) Mannosbindande lektiner
- b) Mannos-/Maltosbindande lektiner
- c) Mannos-/Glukosbindande lektiner
- d) Glukosaminbindande lektiner
- e) Galaktos-/Galaktosaminbindande lektiner
- f) Fukosbindande lektiner
- g) Sialinsyrabindande lektiner
- h) Lektiner med en komplex men känd specificitet
- i) Lektiner med en komplex och okänd specificitet
- j) Lektiner med dubbel specificitet
- k) Lektiner med okänd specificitet

Lektinerna upptäcktes mot slutet av 1800-talet, inledningsvis i växter. Viktigt för förståelsen av lektiners verkan är upptäckten att de mono- och oligosackarider som lektinerna binder kan förekomma antingen som fria komponenter (t.ex. hormoner, tillväxtfaktorer och andra signalsubstanser), men inte minst som integrerade beståndsdelar i cellens yta (receptorer, antigen, strukturella protein, transportmolekyler, enzym, membranlipider osv.). De senare kallas ofta glykokonjugat. Senare har lektinerna beskrivits i såväl mikroorganismer och svampar, som i djur. Det är speciellt hos djuren som lektinerna förekommer i fri form.

Hos växter återfinns de högsta koncentrationerna av lektiner vanligen i fröet eller andra lagrande vävnader, men de är även kända från vegetativa vävnader som blad, stam, bark, rötter, rotnodlar och blommor. En växt kan innehålla flera olika typer av lektiner, och de kan förekomma på olika eller identiska platser i växten. Vanligen finner man lektinerna i cellens proteinrika kroppar (vesiklar), med de kan även förekomma i sekret, t.ex. utsöndringsprodukten när en växt skadas.

Flertalet baljväxtlektiner är hololektiner, men även chimerolektiner har beskrivits hos vissa arter (t.ex. av typen 2 RIP). De har vanligen en storlek av 40-160 kDa, påminner om varandra i strukturen och binder Mn^{2+} eller Ca^{2+} . Dessa tvåvärdiga joner krävs för att lektinerna ska vara aktiva. Tabell 1 är en sammanställning av utvalda data från Van Damme och medarbetare (1998) och redovisar de lektiner som förekommer i de viktigaste baljväxterna.

Det är komplicerat att analysera lektiner. En konsekvens av detta att vi har tämligen begränsad information om lektinhalten i livsmedel.

Förekomst

Lektininnehållet i vanliga baljväxtfrön ligger vanligen mellan 0,1 och 5 procent av det totala proteininnehållet, men i några unika arter av släktet *Phaseolus* kan halten vara ända upp till 50 procent (Van Damme et al., 1998). Tabell 2² redovisar lektinhalten i torra frön från vanliga baljväxter. Man har funnit relativt stor variation i lektinhalten hos en specifik art och denna variation kan sannolikt tillskrivas genetiska faktorer (sorter), miljöfaktorer och påverkan av stressfaktorer.

Toxicitet

Redan 1917 rapporterade Osborne och Medel att det näringsmässiga värdet hos sojaböner var lågt och otillräckligt om de inte värmebehandlades. Förståelsen att det var lektinerna som låg bakom denna hämning i näringsvärde kom först 1949 när Jaffé visade att en injektion av framrenade lektiner från trädgårdsböner är dödlig för råttor. Några år senare visades att även sojabönans lektiner var dödliga (Liener, 1953). Sedan dess har ett otal utfodringsstudier i olika djurmodeller bekräftat att baljväxtlektiner bidrar signifikant till baljväxternas toxicitet.

² En mer omfattande tabell 2 är tills vidare konfidentiell tills en översiktsartikel med en norsk första författare blivit publicerad.

Tabell 1. Vanliga baljväxtlektiner, deras namn och specificitet gentemot sockermolekyler (Van Damme et al. 1998)*

Vetenskapligt namn	Vanligt namn	Lektin	Mono-/oligosackarid specificitet
<i>Abrus precatorius</i> [†]	Paterno sterböna	APA	Galaktos/ N-acetylgalaktosamin
<i>Arachis hypogaea</i>	Jordnötter	Abrin PNA G GNL MNL PRA-I G PRA-II M	Galaktos alaktos Galaktos Mannos/glukos alaktos annos/glukos
<i>Cajanus cajan</i>	Duvärt Ej	namngivet	Mannos/glukos
<i>Canavalia ensiformis</i> [†]	Jackböna C	onA	Mannos/glukos
<i>Cicer arietinum</i>	Kikärt	CAA or CPA	Complex
<i>Glycine max</i>	Sojaböna SBA		N-acetylgalaktosamin (> galaktos)
<i>Lens culinaris</i>	Linser LcH	eller LCA	Mannos/glukos
<i>Lotus tetragonolobus</i>	Sparrisärt (brun klöverärt)	LTA Fuc	os
<i>Phaseolus acutifolius</i>	Teparyböna Ery	throagglutinin	Complex (okänt)
<i>Phaseolus coccineus</i>	Rosenböna (blomsterböna, prunkböna)	Lymphoagglutinin C PCA Ej namngivet	Complex (okänt) Complex (okänt) Complex (okänt)
<i>Phaseolus lunatus</i> (<i>Phaseolus limensis</i>)	Limaböna (mån-böna, sievaböna)	PLA LBA LBL	N-acetylgalaktosamin
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Böna (trädgårdsböna, turkisk böna)	PHA-E PHA-L Com Pinto lectin	Complex plex Complex
<i>Pisum sativum</i>	Ärt (matärt, släp-ärt, trädgårdsärt)	PSA eller PsA Ej namngivet	Mannos/glukos Mannos/glukos
<i>Vicia faba</i>	Bondböna (spritböna, välsk böna)	VFA eller favin	Mannos/glukos
<i>Vigna angularis</i> (<i>Phaseolus angularis</i>)	Adzukiböna		
<i>Vigna mungo</i>	Urdböna (mungoböna, zanzibarärt)		
<i>Vigna radiata</i>	Mungböna MBA		Galaktos
<i>Vigna unguiculata</i> (<i>Vigna sinensis</i>)	Ögonböna (vignaböna, kundi)		

*Nomenklatur återfunnen i databaser och litteratur är stundtals motsägelsefull.

[†] Anses inte vara ätbara.

Tabell 2. Lektinkoncentrationen i torra frön från vanliga baljväxter som konsumeras (Peumans and Van Damme, 1996).

Vetenskapligt namn	Vanligt namn	Kommentar	Lektinkoncentration	Referens
<i>Arachis hypogaea</i>	Jordnöt		0,2 – 2 mg g ⁻¹	Översikt av Peumans and Van Damme 1996
<i>Glycine max</i>	Sojaböna		0,2 – 2 mg g ⁻¹	Översikt av Peumans and Van Damme 1996
<i>Lens culinaris</i>	Linser		0,1 – 1 mg g ⁻¹	Översikt av Peumans and Van Damme 1996
<i>Phaseolus acutifolius</i>	Teparyböna		1 – 10 mg g ⁻¹	Översikt av Peumans and Van Damme 1996
<i>Phaseolus coccineus</i>	Rosenböna (blomsterböna, prunkeböna)		1 – 10 mg g ⁻¹	Översikt av Peumans and Van Damme 1996
<i>Phaseolus lunatus</i>	Limaböna (mpnböna, sievaböna)		1 – 10 mg g ⁻¹	Översikt av Peumans and Van Damme 1996
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Böna (trädgårdsböna, turkisk böna)		1 – 10 mg g ⁻¹	Översikt av Peumans and Van Damme 1996
<i>Pisum sativum var. Solara</i>	Ärt (matärt, släpärt, trädgårdsärt)		0,2 – 2 mg g ⁻¹	Översikt av Peumans and Van Damme 1996
<i>Vicia faba</i>	Bondböna (spritböna, välsk böna)		0,1 – 1 mg g ⁻¹	Översikt av Peumans and Van Damme 1996

¹Hendriks et al. 1987; ²Affinitetskromatografi; ³ELISA

Mekanismen för lektinernas toxicitet kan återföras till deras interaktion med endogena receptorer på ytan av tarmepitelet hos djur och människor som konsumerar dem. Bindningen till ett glykokonjugat kan resultera i flera effekter:

- Lektiner kan binda till transportproteiner eller enzym och hämma deras funktion. Matsmältningsprocessen hämmas, liksom näringsupptaget.
- Vanligen innebär bindning av en signalsubstans till en receptor att ett svar lämnas på den andra sidan av membranet. Växtlektiner kan binda till sockermolekyler på eller intill receptorns funktionella position och därmed efterapa, blockera eller förstärka den korrekta fysiologiska ligandens verkan på cellulär eller systemisk nivå.
- Lektiner som binder till epitelceller kan tas upp i cellen eller genom cellen och påverka metaboliska aktiviteter.

Man skulle därför kunna dra slutsatsen att ett lektins effekt beror på dess kolhydratbindande specificitet – position och styrka. Det finns gott om studier som visar att många lektiner som binder till borstbrämet i tunntarmen resulterar i ökad omsättning av celler i tarmen och de konsekvenser de för med sig vad gäller mognad och funktion.

Hos råttor tycks vissa lektiner, t.ex. PHA, tas upp av tarmepitelets celler i tunntarmen (Banwell et al., 1984; King et al., 1986; Bardocz et al., 1995) och kolon (Bardocz et al., 1995). Eftersom de kan detekteras i blodet med hjälp av anti-lektinantikroppar tycks de även kapabla att nå blodet (Pusztai et al., 1981). Detta har visats ske efter utfodring med 10 procent protein från färska trädgårdsbönor (King et al., 1986), råextrakt från röda trädgårdsbönor (ej angiven mängd; Banwell et al., 1984), eller 40-42 mg rent PHA per råttor och dag (Banwell et al., 1984; Bardocz et al., 1995).

Utfodring upp till en månad med ett foder som innehåller färska sojaböner, ögonböner och trädgårdsböner, men inte lupinfrön, ger övergående ökad pankreasvikt i råttor (Grant et al., 1993, 1995a). Ökad levervikt har rapporterats hos råttor utfodrade med färska trädgårdsböner eller PHA (Oliveira et al., 1988), medan lägre levervikt påträffades i råttor utfodrade med limabönslektiner (Aletor, 1989).

Utfodring av råttor med färska sojaböner, trädgårdsböner, ögonböner och lupinfrön (*Lupinus angustifolius*) under två år resulterade i ökad vikt (relativt kroppsvikten) av såväl tjock- och ändtarm, som tunntarm (Grant et al., 1995a). Långtidsstudier vid lägre nivåer (30 och 90 g/kg foder) färska trädgårdsböner hos råttor reducerade kroppens fettdepå jämfört med kontrolldjur. Större mängder av sojaböner, ögonböner eller lupinfrön (274, 380, and 320 g/kg foder) ger inte upphov till någon sådan effekt (Grant et al., 1995a).

Lektiner av typen 2 RIP (ribosominaktiverande protein) är de som är mest studerade på grund av de dramatiska biologiska effekter de ger upphov till i försöksdjur. Dessa lektiner kan inaktivera eukaryota ribosomer genom sin N-glycosidas-aktivitet. Därmed hämmas proteinsyntesen. Abrin är det enda lektinet av typen 2 RIP från *Leguminosae*-familjen. Lektinet förekommer i paternosterbönan (*Abrus precatorius*) och är mycket giftigt. Dess agglutinerande aktivitet är däremot modest (Olsnes and Pihl, 1973; Hughes et al., 1996). Exponering av celler *in vitro* leder till celldöd, primärt på grund av programmerad celldöd (Hughes et al., 1996). Olsnes och medarbetare (1985) visade att abrin kan endocyteras vid neutralt pH av odlade celler. Eftersom lektiner kan endocyteras och nå organ och vävnader, kan inte toxiska effekter uteslutas.

Den största studie som har utförts för att klarlägga riskerna med lektiner i baljväxter utfördes av Grant och medarbetare (1983). De studerade effekten av 15 olika baljväxter i råttor och bestämde den haemagglutinerande kapaciteten *in vitro*. God korrelation påvisades för de starkt giftiga baljväxterna som dödade djuren vid större mängd i fodret (100 g fröprotein/kg) eller resulterade i påtaglig tillväxthämning vid mindre mängder (50 g fröprotein/kg) (Tabell 3). En viss korrelation, men inte lika stark, påvisades även för moderat giftiga lektiner, men inte för lektiner som inte är giftiga. De icke giftiga lektinen uppvisade olika hög grad av hemagglutinerande aktivitet, men ett acceptabelt utnyttjande av protein vid båda halterna av fröprotein i fodret (50 and 100 g/kg).

Andra baljväxter som visats vara toxiska i råttor är *Canacavalia ensiformis* (ConA; Jackböna), *Canacavalia maritime* och *Dioclea grandiflora* (Grant et al. 1995b).

Utfodring med råa baljväxter som sojaböna och olika sorter av trädgårdsböner, limaböner, bondböner och *Psophocarpus tetragonolobus* resulterar i reducerat foderintag, sämre utnyttjande av fodret (kroppsviktsökning i förhållande till foderintag), sämre tillväxt och ibland i diarré eller dödsfall i råttor (Hintz et al., 1967; Jaffé and Vega Lette, 1968; Manage et al., 1972; Pusztai et al., 1979b; Banwell et al., 1983; Higuchi et al., 1983; Aletor and Fetuga, 1984; Grant et al., 1993, 1995a, 1995b; Wong and Cheung, 1998), hönsfågel (Rubio et al., 1990; Mogridge et al., 1996; Diaa El-Din and Farag, 1998; Douglas et al., 1999) och svin (King et al., 1983; Huisman et al., 1990). Smågrisar är mer känsliga för de antinutritionella ämnena i trädgårdsböner än råttor. Deras tillväxt hämmas kraftigare och de har sämre möjlighet att utnyttja kvävekällorna (Huisman et al., 1990).

Råttstudier liknande dem som redovisats ovan har utförts med lektiner isolerade från baljväxter, istället för att använda växterna själva. Dessa studier har givit mer eller mindre samma resultat som baljväxterna (Pusztai et al., 1979a, 1981; Banwell et al., 1983, 1988; Nakata and Kimura, 1985; Lafont et al., 1988; Aletor, 1989; Bardocz et al., 1996; Carvalho and Sgarbieri, 1998). Några av studierna jämförde effekten av foder som innehöll färska (obehandlade) eller värmebehandlade baljväxter med foder som innehöll framrenade lektiner (Pusztai and Palmer, 1977; Banwell et al., 1983, 1984; Donatucci et al.,

1987; Aletor and Fetuga, 1988). Studierna gav ytterligare stöd för att det är lektinerna som är de ämnen som orsakar förgiftningen.

Döden hos råttor som utfodrades med en kost som till 74 procent bestod av röda bönor har tillskrivits hypoglycemi och medföljande hjärnskador, möjligen som konsekvens av för lågt födoämnesintag och utnyttjande av fodret. Försöksdjur som tvångsmatades för att öka foderintaget fick förkortad livslängd (Hintz et al., 1967). Tillförsel av PHA (>0,4 g/kg kroppsvikt/dag eller >42 mg/råtta/dag) i fodret utlösta de toxiska effekter som leder till påverkan av tillväxt och metabolism och som leder till döden (Grant et al., 1995a; Bardocz et al., 1996). Doser av PHA lägre än 0,12 g/kg kroppsvikt/dag (10 mg/råtta/dag) resulterade endast i en liten reduktion i kroppsvikt relativt kontroldjuren (Bardocz et al., 1996).

Det finns en tämligen omfattande litteratur som visar att utnyttjandet av födan (inklusive kväve och fetter) är påtagligt försämrad i djur som getts baljväxter eller lektiner. En konsekvens av detta är försämrad tillväxt. En ofta observerad effekt är diarré. Råttor som har givits trädgårdsbönor (*Phaseolus vulgaris*) av sorten "Processor" utvecklade förlängd tarm fylld med en gulaktig gasfylld vätska (King et al., 1980b). Råttor som under 11 dagar gavs ett foder med 50 g/kg färska bönor av sorten Processor eller detta foder under fem dagar följt av det bönfria kontrollfodret med kasein under 6 dagar uppvisade förhöjd permabilitet av tarmens mucosa jämfört med tarmen hos råttor som endast givits kontrollfoder (Greer and Pusztai, 1985).

Tabell 3. Klassificering av baljväxter baserad på grad av giftighet (överlevnad och proteinutnyttjande) i råttor samt *in vitro* hemagglutinerande aktivitet (erythrocyter från kanin, pronas-behandlad råtta, trypsinbehandlad nötkreatur och människa av blodgrupp 0⁺ and AB⁺) (Grant et al., 1983).

Vetenskapligt namn	Vanligt namn	Lektin (Van Damme et al. 1998)
Grupp A: Mycket giftig, hög lektinaktivitet		
<i>Phaseolus coccineus</i>	Rosenböna PCA	
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Röd/Brun böna (Trädgårksböna)	PHA
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Vit böna	PHA
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Svart böna	PHA
<i>Phaseolus acutifolius</i>	Teparyböna F	₂ (erythroagglutinin) T ₂ (lymphagglutinin)
<i>Phaseolus lunatus</i> (= <i>P. limensis</i>) (2 av 6 prov)	Limaböna	PLA, LBA, LBL
Grupp B: Hämmad tillväxt, moderat lektinaktivitet		
<i>Psophocarpus tetragonolobus</i>	? WBA	
<i>Phaseolus lunatus</i> (= <i>P. limensis</i>) (4 av 6 prov)	Limaböna, månböna, sievaböna	PLA, LBA, LBL
Grupp C: Icke giftig, låg lektinaktivitet		
<i>Lens culinaris</i>	Linser LcH,	LCA
<i>Pisum sativum</i>	Ärt PSA	
<i>Cicer arietinum</i>	Kikärt CAA,	CPA
<i>Vigna sinensis</i> (= <i>V. unguiculata</i>)	Vignaböna	
<i>Cajanus cajan</i>	Duvärt	
<i>Phaseolus aureus</i> (= <i>Vigna radiata</i>)	Mungböna MBA	
<i>Phaseolus aureus</i> (= <i>Vigna radiata</i>)	Mungböna	
<i>Vicia faba</i>	Bondböna VFA,	favin
<i>Phaseolus angularis</i> (= <i>Vigna angularis</i>)	Adzukiböna	
Grupp D: Låg lektinaktivitet, men tillväxthämning vid högre intag**		
<i>Glycine max</i>	Sojaböna SBA	
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Böna Pinto	lektin

*Ett foder som innehöll 100 g protein från fröet/kg var dödligt för alla råttor inom 10 dagar.

**Tillväxthämning vid 100 g protein från fröet/kg foder föreslogs orsakas av andra anti-nutritionella ämnen i fodret.

De patologiska förändringar som uppträder i tarmen tycks variera beroende på vilket lektin man exponeras för och hur lektinet binder i tarmen (King et al., 1980a). Allvarlig påverkan av mikrovilli i tolvfingertarmen, tunntarmen och blindtarmen observerades i råttor som utfodrats med bönsorten "Processor", medan de som fått sorten "Pinto III" fick förkortade mikrovilli (Pusztai et al., 1979a; King et al., 1980a and b). En ofta observerad intracellulär effekt är tilltagande vakuolisering av plasman i epitelceller ett par timmar efter utfodring med det aktiva fodret (King et al., 1980b; King et al., 1982). Utfodring av råttor med renat PHA under 22 dagar resulterade i blödande sår och nekros i tarmvilli (Oliveira et al., 1989).

Lektininducerade patologiska skador har också påvisats hos andra djurarter som har utfodrats med baljväxter. Således gav färska bönor ("Processor") en utbredd ödeläggelse av tarmens mikrovilli hos gris (King et al., 1983). Isolerat sojaprotein har hög lektinhalt och kan i icke värmebehandlade mjölkersättningsmedel reducera villus höjd och minska nivån av polyaminer i tarmen hos unga kalvar (Grant et al., 1989) och smågrisar (Grant et al., 1990). I växande kycklingar kan färska bondbönor (*Vicia faba*) orsaka cytoplasmatiska förändringar och omfattande ödeläggelse av villi i tom- och tunntarmen (Rubio et al., 1989, 1990). Däremot tycks inte färska bondbönor eller lektiner isolerade från dem vara speciellt giftiga för råttor (Rubio et al., 1991). Vad gäller sojabönor finns det studier som antyder att sojabönslektin och sojasaponin kan samverka och förstärka deras skadliga effekter (Alvarez and Torres-Pinedo, 1982).

Vissa lektiner tycks ha förmåga att påverka immunsystemet och ge upphov till allergiska reaktioner. Det har föreslagits att olika lektiner kan resultera i sekretion av cytokiner från lymfocyter och monocyter genom att sammanbinda glykokonjugat på cellernas yta (Haas et al., 1999). Vissa lektiner skulle kunna medverka i induktionen av typ I allergi. Thymusatrofi har observerats i råttor som utfodrats med bönor (King et al., 1980b; Greer et al., 1985), PHA (Oliveira et al., 1988) eller WGA (Pusztai et al., 1993a).

Data på människa

Det finns åtskilliga fallbeskrivningar där människor har blivit förgiftade av att äta färska eller otillräckligt blötlagda eller kokta röda trädgårdsbönor (*Phaseolus vulgaris*) (Noah et al., 1980; Todd et al., 1980; Rodhouse et al., 1990; Tuxen et al., 1991). De symptom som beskrivits omfattar illamående, kraftiga kräkningar, ibland diarré och smärtor i kroppen 1-7 timmar efter konsumtion. Allvarligheten hos symptomen tycks bero på antalet bönor som konsumerats. Även om symptomen inte håller i sig lång tid kan sjukhusbehandling behövas, bland annat i form av omfattande tillförsel av vätska (CFSSAN, 1992). Återhämtningen är vanligen snabb, 3-4 timmar efter att symptomen uppträdde, och sker spontant. Det finns rapporter som visar att så lite som en eller två färska röda trädgårdsbönor kan ge symptom (Noah et al., 1980).

De nordiska giftinformationscentralerna/livsmedelsmyndigheterna får sporadiska rapporter om människor som har konsumerat otillräckligt värmebehandlade eller färska bönor (vanligen barn). Diagnosen fastställs baserat på symptom, måltidshistorik och utslutning av andra komponenter i kosten som skulle kunna vara orsaken, till exempel *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, arsenik, kvicksilver, bly och cyanid (CFSSAN, 1992).

Den specifika toxiska mekanismen i människa är inte känd för de enskilda lektinerna. Av etiska skäl har deras toxikologiska effekter inte studerats på människa, utan på djurmodeller. Inte heller har de doser som krävs för toxicitet hos människa studerats. En svårighet när man baserar sig på djurstudier är att glykosyleringsprofilen i tarmepitelet skiljer sig mellan människor och försöksdjur (Huisman et al., 1990).

Exponeringsanalys

Det saknas uppgifter om konsumtionen av baljväxter både för vuxna och barn. Utbudet av baljväxter varierar dessutom i landet, med mycket större sortiment i storstäder med invandrarbefolkning än på landsbygden.

I den händelse baljväxter konsumeras är det avgörande hur de har tillagats. Lektinerna från baljväxter är nämligen oftast mer resistent mot värmedenaturering än andra växtproteiner, men om man kokar baljväxterna tillräckligt länge går det att inaktivera lektinerna. Eftersom sådana tillagningsmetoder blir mer kostsamma och ofta går ut över smak och näringsvärde, försöker man hålla tillagningstiden så kort som möjlig.

Den lämpligaste metoden att minimera mängden aktiva lektiner i de konsumerade baljväxterna är att kombinera blötläggning av de torra bönorna eller ärtorna med påföljande ordentlig, men inte överdriven, kokning. Blötläggningen i vatten måste vara tillräckligt lång för att kokningen ska vara effektiv. Detta kan exemplifieras med studier utförda på trädgårdsbönor (*Phaseolus vulgaris*). Det tog 1,5 timmes kokning (100°C) att bli av hemagglutinerande aktivitet i torra vita, röda eller svarta trädgårdsbönor som inte hade blötlagts, men bara 4-10 minuters kokning att bli av med lektinaktiviteten i dessa bönor efter 16 timmars blötläggning (Grant et al., 1982).

Torra trädgårdsärtor (*Pisum sativum*) tycks inte kräva blötläggning. Habiba (2002) rapporterade att den hemagglutinerande aktiviteten nådde detektionsnivån vid kokning (100°C) under 20 minuter eller tryckkokning vid 120°C under 10 minuter. Färska baljväxter innehåller tillräckligt med vatten för att de inte ska behöva blötläggas.

I industriella sammanhang reducerar man värmebehandlingstiden genom att flaga eller mala torkade bönor. Den snabbare vattenpenetrationen i flagade bönor möjliggör kortare behandlingstider vid hög temperatur. I en del lägen kan man på så sätt komma runt kravet på blötläggning. Således har man funnit att flagning av jackbönor (*Canavalia ensiformis*) till 3-7 delar per frö resulterar i att den tämligen stabila och värmeteranta lektinen Con A elimineras av kokning vid 96°C under en timme eller tryckkokning under 15 minuter (Udedibie and Carlini, 1998b, 1998c). Oflagade bönor blev inte av med hemagglutinerande aktivitet förrän efter 2 timmars kokning eller 45 minuter i tryckkokaren.

Sojamjöl som används som foder innehåller 3.3 g lektiner/kg innan upphettning, men bara 0,3 g/kg efter upphettning (Marsman et al., 1995). För att minimera riskerna med lektiner värmebehandlas därför många typer av foder.

Extraktion i en varm men utspädd alkohollösning är ett bra sätt att öka näringsvärdet hos baljväxtfrön som sojabönor. En varm vattenlösning är tillräcklig för att denaturera de yttre hydrofila regionerna av proteiner, men sämre på att åstadkomma denaturering av de inre hydrofoba regionerna. Genom att tillföra ett vattenlösligt lösningsmedel som har både hydrofila och hydrofoba egenskaper, som alkohol, kan man få värmebehandlingar att nå även de inre och mer skyddade regionerna av proteiner. Tillsätter man för mycket alkohol hämmar man dock det varma vattnet från att angripa den hydrofila yttre barriären och då når alkoholen inte in till det centralt belägna delarna (Fukushima, 1969).

Blötläggning av torra vita, röda eller svarta trädgårdsbönor (*Phaseolus vulgaris*) under 16 timmar, följt av upphettning i upp till 6 timmar vid 50-70°C hade mycket liten effekt på den hemagglutinerande aktiviteten, jämfört med aktiviteten i råa eller blötlagda bönor. När temperaturen höjdes till 75-85°C avtog den hemagglutinerade aktiviteten med temperatur och behandlingstid, men fanns fortfarande kvar efter 6 timmar. Råttor som utfodrades med vita trädgårdsbönor (100 g protein kg⁻¹) som blötlagts och kokats vid 80°C under 3 timmar överlevde 10 dagars utfodring med baljväxten med tappade mer vikt och kväve än kontrolldjur (Grant et al., 1982). Den hemagglutinerande aktiviteten förstördes när bönorna upphettades under 4 timmar vid 90°C, 45 min vid 95°C och 4-10 min vid 100°C. Utfodring av råttor med vita trädgårdsbönor (100 g protein kg⁻¹) som

blötlagts och värmts i vatten vid 100°C under 10 minuter, resulterade i tillfredsställande tillväxt (20g på 10 dagar) jämfört med råttor som utfodrades med caseindiet (100 g protein kg⁻¹ från casein), vilka ökade i vikt med 60 g under 10 dagar (Grant et al., 1982).

Enligt ”Center for Food Safety and Applied Nutrition” vid FDA (CFSAN, 1992) innehåller färska trädgårdsbönor mellan 20 000 och 70 000 hemagglutinerande enheter (HAU), medan korrekt tillagade bönor innehåller mellan 200 och 400 HAU. Färska vita trädgårdsbönor, en annan sort av *Phaseolus vulgaris*, innehåller en tredjedel av mängden lektiner i röda sorter av trädgårdsböna, medan färska bondbönor (*Vicia faba*) innehåller 5-10 procent av halten i röda trädgårdsbönor.

Lagring av torkade bönor under olämpliga förhållanden, som hög temperatur och fuktighet, eller under alltför lång tid (>1 år) kan resultera i att de kräver längre blötläggnings- och koktider. Den koktid som krävs kan vara så mycket som 8-12 gånger längre än annars för att få optimalt näringsmässigt värde (Reyes-Moreno and Paredes-López, 1993; Martín-Cabrejas et al., 1999).

Många traditionella sojabönsprodukter som används i Asien har börjat bli populära i Västvärlden. Bland dem förekommer exempelvis sojamjolk, tofu, tempeh, miso och sojasås. Den beredning som krävs när dessa produkter tillverkas omfattar blötläggning och/eller flakning och värmebehandling (Golbitz, 1995). Lektinhalten kommer därför att med säker marginal ligga under de nivåer som skulle kunna vara toxiska (Liener, 1995).

Groning stimulerar kemiska och biokemiska förändringar i fröet som skulle kunna ge bättre nutritionella egenskaper hos slutprodukten, inklusive lägre halter av oönskade ämnen som lektiner (Roosen and de Groot, 1991; Sharma and Sehgal, 1992; Savelkoul et al., 1994; Bau et al., 1997). Enligt Høst and Guldbæk (1986) kan groddar från lima- och trädgårdsbönor ge upphov till förgiftning. Groddar från sojaböna, linser och mungbönor som införskaffats på frukt- och grönsaksmarknaden i New York visade sig fortfarande innehålla hemagglutinerande aktivitet (Nachbar and Oppenheim, 1980).

Flera typer av asiatisk kosthållning baserad på ett stort intag av sojabönor har av vissa annonserats vara bra för hälsan. Lektinernas roll i detta sammanhang är okänd, men följer man sådana kostråd är det sannolikt att man ökar intaget av lektiner. Andra personer inom hälsokostbranschen anser att lektiner är gift som ska undvikas och man avråds från att konsumera vissa livsmedel beroende på vilken blodgrupp man tillhör, nämligen de som innehåller lektiner av den typ som har förmågan att agglutinera den egna blodgruppen. Det vetenskapliga stödet för dessa kostrekommendationer är minst sagt sviktande (Meltzer et al., 2002).

Riskkaraktärisering/Riskprofil

Det finns flera orsaker till varför det inte går att utföra en fullständig riskbedömning av lektiner i baljväxter i dagsläget. Bland dessa kan nämnas:

- konsumtionen av de olika baljväxterna är inte känd
- den toxiska potentialen varierar mellan lektiner och halten av enskilda lektiner i baljväxter varierar påtagligt
- både den akuta och långsiktiga effekten av att konsumera baljväxter, liksom dos/effekt-sambandet på människa, är dåligt känt för flertalet baljväxtlektiner;
- interaktionernas betydelse (mellan olika lektiner och med lektiner och andra komponenter i kosten) för den toxikologiska bilden är oklar
- det är outrett om olika andra faktorer (genetiska, miljömässiga och fysiologiska, som ålder, kön etc.) kan ha betydelse för den individuella känsligheten för lektiner

Även om det är omöjligt att genomföra en riskvärdering har faran karakteriserats. Många baljväxter skulle ge upphov till ohälsa om de äts råa. Den lokala akuta effekten av PHA, och möjligen andra lektiner, hos människan tros orsakas av att lektinet binder till sockermolekyler knutna till komponenter i cellmembran som bygger upp det invärtes epitelet. Bindningen resulterar i att membranets funktion rubbas och skapar osmotisk oordning (Noah et al., 1980). Störningar i jonupptag och förlust av ATPas aktivitet, skulle tillsammans med störningar i matspjälkningen kunna resultera i reducerat upptag av kolhydrater och andra näringsämnen, och/eller i ökad genomtränglighet av den invärtes mucosan. Denna hypotes till verkningsmekanism, med eller utan bakteriell inblandning, föreslår att det är en osmotisk obalans som orsakar de akuta symptomen i mag- och tarmkanalen hos människor. Det snabba tillfrisknandet hos patienter som akut har förgiftats av bönor stärker denna teori. Lektiner som inte är toxiska, som jordnötslektinet, har visats binda till många regioner av råttarmen, men orsakar inte epitelförändringar, minskad enzymaktivitet eller diarré (Henney et al. 1990).

Erfarenheten har visat att en korrekt processning av baljväxterna innan förtäring undanröjer riskerna med lektiner. För att optimera att kokningen denaturerar lektinerna ska baljväxterna blötläggas (om de är torkade) tillräckligt lång innan de värmebehandlas eller tillagas på annat sätt. Den vanliga gröna bönan, även kallad haricot verts (*Phaseolus vulgaris*), är en av de bönor som endast behöver kort koktid, men den ska aldrig ätas rå.

Det finns stöd från såväl publicerade undersökningar som från opublicerade data från de svenska och finska giftinformationscentralerna att trädgårdsbönan (*Phaseolus vulgaris*), rosenbönan (*Phaseolus coccineus*), teparybönan (*Phaseolus acutifolius*) och limabönan (*Phaseolus lunatus*) bör klassificeras som påtagligt toxiska baljväxter när de äts råa eller otillräckligt tillagade (Noah et al. 1980; Todd et al., 1980; Grant et al. 1983; Höst & Guldbaek 1986; Rodhouse et al., 1990; Tuxen et al., 1991). Det är därför inte överraskande att de data som finns tillgängliga om halten av olika lektiner i baljväxter visar att nivåerna är höga i just dessa bönsorter (se Tabell 2).

Vetskapen om att typen av lektin och dess toxiska potential varierar mellan olika baljväxter indikerar att det är viktigt att olika baljväxter identifieras korrekt. En felaktig bestämning kan innebära ett man blötlägger eller kokar baljväxten i för kort tid.

Referenser

Aletor VA (1989) Effect of dietary sub-lethal doses of lima bean lectin on relative organ weights, pancreatic and intestinal trypsin and chymotrypsin in the rat. *Die Nahrung* 33: 355-360.

Aletor VA, Fetuga BL (1984) Influence of raw and cooked lima bean (*Phaseolus lunatus*) meals on performance, nutrient utilization and disaccharidase activities in growing rats. *Nutrition Reports International* 29:571-578.

Allen HJ, Johnson EAZ (1976) Isolation and partial characterization of a lectin from *Vicia faba*. *Biochimica et Biophysica Acta* 444:374-385.

Alvarez JR, Torres-Pinedo R (1982) Interactions of soybean lectin, soyasaponins, and glycinin with rabbit jejunal mucosa in vitro. *Pediatric Research* 16:728-731.

Banwell JG, Boldt DH, Meyers J, Weber FL (1983) Phytohemagglutinin derived from red kidney bean (*Phaseolus vulgaris*): A cause for the intestinal malabsorption associated with bacterial overgrowth in the rat. *Gastroenterology* 84:506-515.

Banwell JG, Abramowsky CR, Weber F, Howard R, Boldt DH (1984) Phytohemagglutinin-induced diarrheal disease. *Digestive Diseases and Sciences* 29:921-929.

Banwell JG, Howard R, Kabir I, Costerton JW (1988) Bacterial overgrowth by indigenous microflora in the phytohemagglutinin-fed rat. *Canadian Journal of Microbiology* 34: 1009-1013.

Bardocz S, Grant G, Ewen SWB, Duguid TJ, Brown DS, Englyst K, Pusztai A (1995) Reversible effect of phytohaemagglutinin on the growth and metabolism of rat gastrointestinal tract. *Gut* 37:353-360.

Bardocz S, Grant G, Pusztai A, Franklin MF, Carvalho AFFU de (1996) The effect of phytohaemagglutinin at different dietary concentrations on the growth, body composition and plasma insulin of the rat. *British Journal of Nutrition* 76:613-626.

Bau HM, Villaume C, Nicolas JP, Mejean L (1997) Effect of germination on chemical composition, biochemical constituents and antinutritional factors of soya beans. *J Sci Food Agric* 74:1-9.

Boyd WC, Shapleigh E (1954) Specific precipitating activity of plant agglutinins (lectins). *Science* 119:419.

Carvalho MRB, Sgarbieri VC (1998) Relative importance of phytohemagglutinin (lectin) and trypsin-chymotrypsin inhibitor on bean (*Phaseolus vulgaris*) protein absorption and utilization by the rat. *J Nutr Sci Vitaminol* 44:685-696.

CFSAN (1992) Phytohaemagglutinin. In: *Bad Bug Book: Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook*. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition: <http://www.cfsan.fda.gov/~mow/chap43.html>.

- Coutiño-Rodríguez R, Hernández-Cruz P, Giles-Ríos H (2001) Lectins in fruits having gastrointestinal activity: their participation in the hemagglutinating property of *Escherichia coli* 0157:H7. *Archives of Medical Research* 32:251-257.
- Dalkin K, Bowles DJ (1983) Analysis of inter-relationship of jackbean seed components by two-dimensional mapping of iodinated tryptic peptides. *Planta* 157:536-539.
- Diaa El-Din M, Farag H (1998) The nutritive value for chicks of full-fat soybeans irradiated at up to 60 kGy. *Animal Feed Science and Technology* 73:319-328.
- Donatucci DA, Liener IE, Gross CJ (1987) Binding of navy bean (*Phaseolus vulgaris*) lectin to the intestinal cells of the rat and its effect on the absorption of glucose. *Journal of Nutrition* 117:2154-2160.
- Douglas MW, Parsons CM, Hymowitz T (1999) Nutritional evaluation of lectin-free soybeans for poultry. *Poultry Science* 78:91-95.
- Fukushima D (1969) Denaturation of soybean proteins by organic solvents. *Cereal Chemistry* 46:156-163.
- Golbitz P (1995) Traditional soyfoods: processing and products. *Journal of Nutrition* 125:570S-772S.
- Grant G, More LJ, McKenzie NH, Pusztai A (1982) The effect of heating on the haemagglutinating activity and nutritional properties of bean (*Phaseolus vulgaris*) seeds. *J Sci Food Agric* 33:1324-1326.
- Grant G, More LJ, McKenzie NH, Stewart JC, Pusztai A (1983) A survey of the nutritional and haemagglutination properties of legume seeds generally available in the UK. *British Journal of Nutrition* 50:207-214.
- Grant AL, Holland RE, Thomas JW, King KJ, Liesman JS (1989) The effects of dietary amines on the small intestine in calves fed soybean protein. *Journal of Nutrition* 119:1034-1041.
- Grant AL, Thomas JW, King KJ, Liesman JS (1990) Effects of dietary amines on small intestinal variables in neonatal pigs fed soybean protein isolate. *Journal of Animal Science* 68:363-371.
- Grant G, Dorward PM, Pusztai A (1993) Pancreatic enlargement is evident in rats fed diets containing raw soya beans (*Glycine max*) or cowpeas (*Vigna unguiculata*) for 800 days but not in those fed diets based on kidney beans (*Phaseolus vulgaris*) or lupinseed (*Lupinus angustifolius*). *Journal of Nutrition* 123:2207-2215.
- Grant G, Dorward PM, Buchan WC, Armour JC, Pusztai A (1995a) Consumption of diets containing raw soya beans (*Glycine max*), kidney bean (*Phaseolus vulgaris*), cow peas (*Vigna unguiculata*) or lupin seeds (*Lupinus angustifolius*) by rats for up to 700 days: effects on body composition and organ weights. *British Journal of Nutrition* 73:17-29.

- Grant G, More LJ, McKenzie NH, Dorward PM, Buchan WC, Telek L, Pusztai A (1995b) Nutritional and hemagglutination properties of several tropical seeds. *Journal of Agricultural Science* 124:437-445.
- Greer F, Brewer AC, Pusztai A (1985) Effect of kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) toxin on tissue weight and composition and some metabolic functions of rats. *British Journal of Nutrition* 54:95-103.
- Greer F, Pusztai A (1985) Toxicity of kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) in rats: changes in intestinal permeability. *Digestion* 32:42-46.
- Güran A, Ticha M, Filka K, Kocourek J (1983) Isolation and properties of a lectin from the seeds of the Indian bean or lablab (*Dolichos lablab* L.). *Biochemical Journal* 209:653-657.
- Haas H, Falcone FH, Schramm G, Haisch K, Gibbs BF, Klaucke J, Pöppelman M, Becker W-M, Gabius H-J, Schlaak M (1999) Dietary lectins can induce in vitro release of IL-4 and IL-13 from human basophils. *European Journal of Immunology* 29:918-927.
- Hankins CN, Shannon LM (1978) The physical and enzymatic properties of a phytohemagglutinin from mung beans. *Journal of Biological Chemistry* 253:7791-7797.
- Hegde R, Maiti TK, Podder SK (1991) Purification and characterization of three toxins and two agglutinins from *Abrus precatorius* seed by using lactamyl-Sepharose affinity chromatography. *Analytical Biochemistry* 194:101-109.
- Henney L, Ahmed EM, George DE, Kao KJ, Sitren HS (1990) Tolerance to long-term feeding of isolated peanut lectin in the rat: evidence for a trophic effect on the small intestine. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 36:599-607.
- Higuchi M, Suga M, Iwai K (1983) Participation of lectin in biological effects of raw winged bean (*Psophocarpus tetragonolobus*) seeds on rats. *Agricultural Biology and Chemistry* 47:1879-1886.
- Hintz HF, Hogue DE, Krook L (1967) Toxicity of red kidney beans (*Phaseolus vulgaris*) in the rat. *Journal of Nutrition* 93:77-86.
- Hughes JN, Lindsay CD, Griffiths GD (1996) Morphology of ricin and abrin exposed endothelial cells is consistent with apoptotic cell death. *Human and Experimental Toxicology* 15:443-451.
- Huisman J, Van der Poel AFB, Van Leeuwen P, Verstegen MWA (1990) Comparison of growth, nitrogen metabolism and organ weights in piglets and rats fed on diets containing *Phaseolus vulgaris* beans. *British Journal of Nutrition* 64:743-753.
- Høst O, Guldbæk NE (1986) Forgiftninger efter indtagelse af rå, ukogte frø eller frøspirer af bælgplanter (Poisoning following the ingestion of raw, uncooked seeds or seed sprouts from legumes). *Dansk Veterinærtidsskrift* 69:168-169.

Jaffé WG, Vega Lette CL (1968) Heat-labile growth-inhibiting factors in beans (*Phaseolus vulgaris*). *Journal of Nutrition* 94:203-210.

King TP, Pusztai A, Clarke MW (1980a) Immunocytochemical localization of ingested kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) lectins in rat gut. *Histochemical Journal* 12:201-208.

King TP, Pusztai A, Clarke MW (1980b) Kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) lectin-induced lesions in rat small intestine: 1. Light microscope studies. *Journal of Comparative Pathology* 90:585-595.

King TP, Pusztai A, Clarke MW (1982) Kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) lectin-induced lesions in rat small intestine: 3. Ultrastructural studies. *Journal of Comparative Pathology* 92:357-373.

King TP, Begbie R, Cadenhead A (1983) Nutritional toxicity of raw kidney beans (*Phaseolus vulgaris*, cultivar Processor) in pigs: immunocytochemical and cytopathological studies on the gut and the pancreas. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 34:1404-1412.

King TP, Pusztai A, Grant G, Slater D (1986) Immunogold localization of ingested kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) lectins in epithelial cells of the rat small intestine. *Histochemical Journal* 18:413-420.

Lafont J, Rouanet JM, Gabrion J, Assouad JL, Infante JLZ, Besançon P (1988) Duodenal toxicity of dietary *Phaseolus vulgaris* lectins in the rat: An integrative assay. *Digestion* 41: 83-93.

Liener IE (1953) Soyin a toxic protein from the soybean. I. Inhibition of rat growth. *Journal of Nutrition* 49:527-539.

Liener IE (1995). Possible adverse-effects of soybean anticarcinogens, *Journal of Nutrition* 25:744 S -750S.

Machuka J (2000). Characterization of the seed proteins of velvet bean (*Mucuna pruriens*) from Nigeria. *Food Chemistry* 68, 421-427.

Machuka J, Okeola OG, Van Damme EJM, Chrispeels MJ, Van Leuven F, Peumans WJ (1999). Isolation and partial characterization of galactose-specific lectins from African yam beans, *Sphenostyles stenocarpa* Harms. *Phytochemistry* 51, 721-728.

Maenz DD, Irish GG, Classen HL (1999). Carbohydrate-binding and agglutinating lectins in raw and processed soybean meals. *Animal Feed Science and Technology* 76:335-343.

Manage L, Joshi A, Sohoni K (1972) Toxicity to rats and mice of purified phytohemagglutinins from four Indian legumes. *Toxicon* 10:89-91.

Marconi E, Ruggeri S, Carnovale E (1997) Chemical evaluation of wild under-exploited *Vigna* spp. seeds. *Food Chemistry* 59:203-212.

- Marsman GJP, Gruppen H, Van der Poel AFB, Resink JW, Verstegen MWA, Voragen AGJ (1995) The effect of shear forces and the addition of a mixture of a protease and a hemicellulase on chemical, physical and physiological parameters during extrusion of soybean meal. *Animal Feed Science and Technology* 56:21-35.
- Martín-Cabrejas MA, Jaime L, Karanja C, Downie AJ, Parker ML, Lopez-Andreu FJ, Maina G, Esteban RM, Smith AC, Waldron KW (1999) Modifications to physicochemical and nutritional properties of hard-to-cook beans (*Phaseolus vulgaris* L.) by extrusion cooking. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 47:1174-1182.
- Meltzer HM, Haugen M, Haavardsholm KC, Hagen KB, Heier HE, Bakke-McKellep AM, Glørstad H, Tandberg A (2002) (Blodtypedietten - visjonær vitenskap eller tull?). *Tidsskrift for den Norske Lægeforening* 122:1402-1405.
- Mendez A, Vargas RE, Michelangeli C (1998) Effects of Concanavalin A, fed as a constituent of Jack bean (*Canavalia ensiformis* L.) seeds, on the humoral immune response and performance of broiler chickens. *Poultry Science* 77:282-289.
- Miyoshi M, Nakabayashi J, Hara T, Yawata T, Tsukamoto I, Hamaguchi Y (1982) The lethal protein from Kintocki beans (*Phaseolus vulgaris*) identified as a lectin. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 28:255-264.
- Mo H, Goldstein IJ (1994) Isolation and characterization of a Forssman antigen-binding lectin from velvet bean (*Mucuna derringia*) seeds. *Glycoconjugate Journal* 11, 424-431.
- Mogridge JL, Smith TK, Sousadias MG (1996) Effect of feeding raw soybeans on polyamine metabolism in chicks and the therapeutic effect of exogenous putrescine. *Journal of Animal Science* 74:1897-1904.
- Muzquiz M, Burbano C, Ayet G, Pedrosa MM, Cuadrado C (1999) The investigation of antinutritional factors in *Phaseolus vulgaris*. Environmental and varietal differences. *Biotechnol Agron Soc Environ* 3:210-216.
- Nachbar MS, Oppenheim JD (1980) Lectins in the United States diet: a survey of lectins in commonly consumed foods and a review of the literature. *American Journal of Clinical Nutrition* 33:2338-2345.
- Nakata S, Kimura T (1985) Effect of ingested toxic bean lectins on the gastrointestinal tract in the rat. *Journal of Nutrition* 115:1621-1629.
- Noah ND, Bender AE, Reaidi GB, Gilbert RJ (1980) Food poisoning from raw red kidney beans. *British Medical Journal* 281:236-237.
- Oboh HA, Muzquiz M, Burbano C, Cuadrado C, Pedrosa MM, Ayet G, Osagie AU (1998) Anti-nutritional constituents of six under-utilized legumes grown in Nigeria. *J Chromatography A* 823:307-312.
- Oliveira JTA de, Pusztai A, Grant G (1988) Changes in organs and tissues induced by feeding of purified kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) lectins. *Nutrition Research* 8:943-947.

- Oliveira AC de, Vidal B de C, Sgarbieri VC (1989) Lesions of intestinal epithelium by ingestion of bean lectins in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 35:315-322.
- Olsnes S, Pihl A (1973) Isolation and properties of abrin: a toxic protein inhibiting protein synthesis. Evidence for different biological functions of its two constituent peptide chains. *European Journal of Biochemistry* 35:179-185.
- Olsnes S, Sandvig K, Madhus IH, Sundan A (1985) Entry mechanisms of protein toxins and picornaviruses. *Biochemical Society Symposium* 50:171-191.
- Osborne TB, Mendel LB (1917) The use of soybean as food. *Journal of Biological Chemistry* 32:369-387.
- Pereira MEA, Kabat EA (1974) Specificity of purified hemagglutinin (lectin) from *Lotus tetragonolobus*. *Biochemistry* 13:3184-3192.
- Peumans WJ, Van Damme EJM (1995) Lectins as plant defense proteins. *Plant Physiology* 109:347-352.
- Peumans WJ, Van Damme EJM (1996) Prevalence, biological activity and genetic manipulation of lectins in foods. *Trends in Food Science and Technology* 7:132-138.
- Pull SP, Pueppke SG, Hymowitz T, Orf JH (1978) Soybean lines lacking the 120 000-dalton seed lectin. *Science* 200:1277-1279.
- Pusztai A, Palmer R (1977) Nutritional evaluation of kidney beans (*Phaseolus vulgaris*): the toxic principle. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 28:620-623.
- Pusztai A, Clarke EMW, King TP (1979a) The nutritional toxicity of *Phaseolus vulgaris* lectins. *Proceedings of the Nutritional Society* 38:115-120.
- Pusztai A, Clarke EMW, King TP, Stewart JC (1979b) Nutritional evaluation of kidney beans (*Phaseolus vulgaris*): Chemical composition, lectin content and nutritional value of selected cultivars. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 30:843-848.
- Pusztai A, Clarke EMW, Grant G, King TP (1981) The toxicity of *Phaseolus vulgaris* lectins: nitrogen balance and immunochemical studies. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 32:1037-1046.
- Pusztai A, Ewen SWB, Grant G, Brown DS, Stewart JC, Peumans WJ, van Damme EJM, Bardocz S (1993a) Antinutritive effects of wheat germ agglutinin and other N-acetylglucosamine-specific lectins. *British Journal of Nutrition* 70:313-321.
- Qin G, ter Elst ER, Bosch MW, Van der Poel AFB (1996) Thermal processing of whole soya beans: Studies on the inactivation of antinutritional factors and effects on ileal digestibility in piglets. *Animal Feed Science Technology* 57:313-324.

Reyes-Moreno C, Paredes-López O (1993) Hard-to-cook phenomenon in common beans – a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 33:227-286.

Rodhouse JC, Haugh CA, Roberts D, Gilbert RJ (1990) Red kidney bean poisoning in the UK: an analysis of 50 suspected incidents between 1976 and 1989. *Epidemiology and Infection* 105:485-491.

Roozen JP and de Groot J (1991) Analysis of trypsin inhibitors and lectins in white kidney beans... *Journal – Association of Official Analytical Chemists* 74:940-943.

Roy J, Som S, Sen A (1976) Isolation, purification, and some properties of a lectin and abrin from *Abrus precatorius* Linn. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 174:359-361.

Rubio LA, Brenes A, Castaño M (1989) Histological alterations to the pancreas and the intestinal tract produced by raw faba bean (*Vicia faba* L. minor) diets in growing chicks. *British Poultry Science* 30:101-114.

Rubio LA, Brenes A, Castaño M (1990) The utilization of raw and autoclaved faba beans (*Vicia faba* L., var. minor) and faba bean fractions in the diets for growing broiler chickens. *British Journal of Nutrition* 63:419-430.

Rubio LA, Grant G, Bardocz S, Dewey P, Pusztai A (1991) Nutritional response of growing rats to faba beans (*Vicia faba* L., minor) and faba bean fractions. *British Journal of Nutrition* 66:533-542.

Savelkoul FH, Tamminga S, Leenaars PP, Schering J, Ter Maat DW (1994) The degradation of lectins, phaseolin and trypsin inhibitors during germination of white kidney beans, *Phaseolus vulgaris* L. *Plant Foods for Human Nutrition* 45:213-222.

Sela BA, Lis H, Sharon N, Sachs L (1973) Isolectins from wax bean with differential agglutination of normal and transformed mammalian cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 310:273-277.

Sharma A, Sehgal S (1992) Effect of processing and cooking on the antinutritional factors of faba bean (*Vicia faba*). *Food Chemistry* 43:383-385.

Sharma A, Salahuddin A (1993) Purification and some properties of *Phaseolus mungo* lectin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 41:700-703.

Sotelo A, Sousa H, Sánchez M (1995) Comparative study of the chemical composition of wild and cultivated beans (*Phaseolus vulgaris*). *Plant Foods for Human Nutrition* 47:93-100.

Srivastava S, Khokhar S (1996) Effects of processing on the reduction of β -ODAP (β -N-oxalyl-L-2,3-diaminopropionic acid) and anti-nutrients of khesari dhal, *Lathyrus sativus*. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 71:50-58.

Staswick P, Chrispeels MJ (1984) Expression of lectin genes during seed development in normal and phytohemagglutinin-deficient cultivars of *Phaseolus vulgaris*. *Journal of Molecular and Applied Genetics* 2:525-535.

Suseelan KN, Bhatia CR, Mitra R (1997) Purification and characterization of two major lectins from *Vigna mungo* (blackgram). *Journal of Biosciences* 22:439-455.

Tan N-H, Rahim ZHA, Khor H-T, Wong K-C (1983) Winged bean (*Psophocarpus tetragonolobus*) tannin level, phytate content, and hemagglutinating activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 31:916-917.

Todd E, Pivnick H, Pivnick K (1980) Illness from kidney beans. *Canada Diseases Weekly Report* 6:101-103.

Tolman GH (1995) Effect of hot aqueous ethanol treatment on anti-nutritional factors, protein denaturation and functional properties in raw pea and pea protein isolate. *Animal Feed Science and Technology* 56:159-168.

Trugo LC, Muzquiz M, Pedrosa MM, Ayet G, Burbano C, Cuadrado C, Cavieres E (1999) Influence of malting on selected components of soya bean, black bean, chickpea and barley. *Food Chemistry* 65:85-90.

Tuxen MK, Nielsen HV, Birgens H (1991) Forgiftning med kidneybønner (*Phaseolus vulgaris*) [Poisoning with kidney beans (*Phaseolus vulgaris*)]. *Ugeskrift for Læger* 153: 3628-3629.

Udedibie ABI, Carlini CR (1998a) Brazilian *Mucuna pruriens* seeds (velvet bean) lack hemagglutinating activity. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 46:1450-1452.

Udedibie ABI, Carlini CR (1998b) Crack and cook: A simple and quick process for elimination of concanavalin A (Con A) from *Canavalia* seeds. *Animal Feed Science and Technology* 74:179-184.

Udedibie ABI, Carlini CR (1998c) Questions and answers to edibility problem of the *Canavalia ensiformis* seeds – A review. *Animal Feed Science and Technology* 74:95-106.

Van Damme EJM, Peumans WJ, Pusztai A, Bardocz S (1998) *Handbook of Plant Lectins: Properties and Biomedical Applications*. John Wiley and Sons, West Sussex, UK.

Van der Poel AF, Dellaert LMW, Van Norel A, Helsper JPF (1992) The digestibility in piglets of faba beans (*Vicia faba*) as affected by breeding towards the absence of condensed tannins. *British Journal of Nutrition* 68:793-800.

Wiryanawan KG, Miller HM, Holmes JHG (1997) Mung beans (*Phaseolus aureus*) for finishing pigs. *Animal Feed Science Technology* 66:297-303.

Wong KH and Cheung PCK (1998) Nutritional assessment of three Chinese indigenous legumes in growing rats. *Nutrition Research* 18:1573-1580.

Livsmedelstillsatser

av Nils-Gunnar Ilbäck, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Tillsatser har man använt sedan lång tid tillbaka för att tillverka och bevara livsmedel. Redan för länge sedan förstod man att vissa naturliga råvaror innehöll substanser som hade egenskaper som kunde användas vid produktion och hantering av livsmedel. I dag använder man rena, specifika och väl beskrivna livsmedelstillsatser som utvecklas och testas ungefär som läkemedel. Antingen är livsmedelstillsatserna syntetiskt framställda eller extraherade ur något naturligt material. Många tillsatser som har extraherats från naturligt material tillverkas sedan kemiskt för att ekonomiskt kunna användas i större omfattning. Dessa s.k. ”naturidentiska”, kemiskt tillverkade livsmedelstillsatser är rena och innehåller inte andra oönskade ämnen, vilka däremot många gånger finns med i ett extrakt. Förorenande naturliga ämnen i extrakt kan i vissa fall vara mycket potenta ämnen, även i små mängder, och därmed innebära en hälsorisk. En kemiskt tillverkad livsmedelstillsats är, med de höga renhetskrav som finns, därmed ett säkrare alternativ än extrakt av tillsatser. Förutom ovanstående livsmedelstillsatser finns även ett antal som inte finns naturligt och alltså är konstgjorda (artificiella) kemiska ämnen med vissa önskade egenskaper, t.ex. sötningsmedel.

Tillsatser får inte användas i livsmedel utan att vara godkända av den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa (European Food Safety Authority). Både godkännande och användning av livsmedelstillsatser är harmoniserade och reglerade områden inom EU. Bara tillsatser som är säkerhetsbedömda av Efsa, av värde för konsumenten och nödvändiga för livsmedlets hantering blir godkända. Oavsett om det handlar om naturligt förekommande eller konstgjorda livsmedelstillsatser är kraven för godkännande desamma.

I ett antal olika EU-direktiv regleras *vilka* tillsatser som får användas, *till vilka livsmedel* och i *vilka mängder*. När en livsmedelstillsats godkänns tilldelas den ett specifikt E-nummer som visar att den är utvärderad och godkänd inom EU. I dagsläget finns det cirka 350 tillsatser som alla är säkerhetsbedömda enligt samma höga krav.

Vad krävs för att en ny livsmedelstillsats ska godkännas?

Först och främst måste det finnas ett verkligt behov av tillsatsen. Den ska vara av värde för konsumenten eller nödvändig för livsmedlets hantering. Om livsmedelstillsatsen uppfyller de kraven krävs det dessutom, för att tillsatsen ska bli godkänd, i princip samma omfattande säkerhetsdokumentation som för registrering av läkemedel. Dokumentationen ska bl.a. innehålla en kemisk beskrivning av tillsatsen, inklusive renhet, stabilitet och processteknik, och en fullständig riskvärdering baserad på experimentella data som tagits fram med avseende på absorption, distribution, metabolism och exkretion (ADME-studier) liksom toxikologiska effekter, av tillsatsen. Säkerhetsvärderingen av en livsmedelstillsats innebär högre krav än för läkemedel, eftersom det när det gäller tillsatser handlar om livslång exponering och där både barn, vuxna, gravida och ammande i olika åldrar kommer att äta livsmedel med de olika tillsatserna.

De studier som ligger till grund för säkerhetsbedömningen av livsmedelstillsatser baseras främst på olika tester i celler och djur, men även studier i människa förekommer. I dessa studier är det ett absolut krav att tillräckligt stora mängder av tillsatsen har getts

till djuren och under så lång tid att man med säkerhet upptäcker vilka eventuella toxikologiska effekter tillsatsen kan ge upphov till. Om det finns några tecken i dessa studier på att cancerrisk kan föreligga blir tillsatsen inte godkänd. Utifrån dessa rapporterade toxikologiska data räknar man fram säkerhetsfaktorer och ett värde för det acceptabla dagliga intaget (ADI) av tillsatsen i fråga. ADI är den mängd av ett ämne man kan inta varje dag under hela sin livstid utan risk för hälsan.

Eftersom ADI-värdet för en livsmedelstillsats i de flesta fall bygger på djurdata ska det i säkerhetsfaktorn finnas en stor inbyggd variation och osäkerhet som beror på bl.a. artskillnader i känslighet och målorgan för toxicitet, samt upptag, metabolism och kinetik av tillsatsen. Det innebär att det i den satta säkerhetsfaktorn finns en stor inbyggd säkerhetsmarginal till den mängd av tillsatsen där man i toxikologiska studier har sett en negativ hälsoeffekt.

För att underlätta för de företag som ansöker om godkännande av en ny livsmedelstillsats har Efsa sammanställt guidelines som visar vilken dokumentation som måste ingå i en ansökan för en ny livsmedelstillsats. Guidelines är därmed en kravspecifikation som måste uppfyllas för att Efsa över huvud taget ska göra en utvärdering av en tillsats och, om kraven uppfylls när det gäller säkerhet, ge ett eventuellt godkännande till viss användning av den specifika livsmedelstillsatsen.

Hur mycket kan man äta av de olika livsmedelstillsatserna?

För de flesta livsmedelstillsatser har man utifrån den tillgängliga säkerhetsdokumentationen fastställt ett ADI-värde som anger hur mycket man riskfritt kan inta dagligen under en livstid av tillsatsen i fråga. ADI-värdet fastställs i de flesta fall från djurdata och beräknas med en säkerhetsfaktor som tar hänsyn till skillnader i känslighet mellan djur och människa. Säkerhetsfaktorn varierar i storlek beroende på hur bra data man har tillgång till för den specifika tillsatsens hälsoeffekter, men oftast är säkerhetsfaktorn i storleksordningen 100. Eftersom negativa effekter i de toxikologiska studierna uppträder vid olika doser för olika tillsatser beroende på tillsatsernas olika kemiska egenskaper och i vilka målorgan negativa effekter uppträder kommer ADI-värdet att bli olika för olika tillsatser. Vissa tillsatser som inte har uppvisat några negativa hälsoeffekter, trots mycket höga doser, ges ett ADI ”not specified”. Det innebär att intaget från livsmedel av tillsatsen inte behöver begränsas och inte innebär några hälsorisker.

ADI-värdet gäller både för vuxna och barn och bör inte överskridas. Enstaka överskridanden av ADI saknar dock betydelse, eftersom säkerhetsfaktorn är så stor och ADI-värdet satt att innefatta ett dagligt intag av livsmedelstillsatsen under hela livet. Det har diskuterats mycket om barn är känsligare för tillsatser än vuxna. Efsa har därför utrett detta och kommit fram till att det inte finns något vetenskapligt underlag som tyder på att så skulle vara fallet. Faktum är dock att barn växer, har högre metabolism och större intag av mat per kg kroppsvikt, vilket i vissa fall kan motivera till viss försiktighet. Därför gäller extra stränga regler för användning av tillsatser i barnmatsprodukter.

Hur får en livsmedelstillsats användas?

När en livsmedelstillsats är säkerhetsbedömd och godkänd sker ett fortsatt arbete att besluta i vilka livsmedel och i vilka mängder tillsatsen får användas. I EU:s direktiv sägs att en livsmedelstillsats får användas endast om den har godkänts för livsmedlet ifråga. Den som vill använda en ny tillsats eller en tidigare godkänd tillsats till en ny livsmedelsgrupp måste ansöka om godkännande hos EU-kommisionen. Ett lågt ADI kan även leda till att

man begränsar användningsområdet för tillsatsen till livsmedel som inte äts i så stor omfattning.

Vid Efsa:s bedömning och godkännande av livsmedelstillsatser görs även simulerade intagsberäkningar för att se hur mycket av tillsatsen som en normalkonsument, vid det tänkta användningsområdet, kommer att exponeras för. I dessa beräkningar beaktar man även ett tänkt intag hos extremkonsumenter. När där dessa beräkningar tyder på att intaget ligger nära eller är större än ADI-värdet påtalas detta i utvärderingen och ligger sedan till grund för framtida begränsningar i användningen av den godkända tillsatsen.

Uppföljning och kontroll av godkända livsmedelstillsatser

Det sker en fortlöpande vetenskaplig utveckling och kunskapen om potentiella hälsorisker uppdateras kontinuerligt, inte bara av livsmedelstillsatser utan av kemiska ämnen i allmänhet. En viktig roll för Efsa är att följa den vetenskapliga litteraturen och ständigt uppdatera sitt underlag för säkerhetsbedömningen av livsmedelstillsatser. Det pågår därför för samtliga livsmedelstillsatser en kontinuerlig uppdatering och genomgång av tidigare utvärderingar och sedan 2009 arbetar man med gruppen färgämnen. En uppdatering av säkerhetsvärderingar av livsmedelstillsatser kan i vissa fall innebära att det sker en förändring av tidigare bedömning, vilket även i vissa fall och för vissa tillsatser kan leda till att ADI-värdet förändras.

Media rapporterar frekvent om möjliga biverkningar av livsmedelstillsatser som Efsa och nationella myndigheter hanterar. Det är då nödvändigt för Efsa och nationella myndigheter att ha aktuell och fullständig information avseende det vetenskapliga underlaget för att bemöta debatten och eventuellt vidta hanteringsåtgärder. Ett nytt sätt att arbeta provas för närvarande av Efsa, där man även samlar in, bearbetar och utvärderar rapporterade biverkningar från enskilda individer och nationella organisationer. Den livsmedelstillsats som har rönt störst uppmärksamhet är sötningsmedlet aspartam, där omfattande arbete har lagts ned på utvärdering av rapporterade biverkningar. I framtiden kommer troligen detta sätt att arbeta att få större betydelse i syfte att utöka bedömningen och uppföljningen av redan godkända livsmedelstillsatser.

Även om säkerheten av livsmedelstillsatserna är noga utvärderad och ADI-värdet har stor säkerhetsmarginal är det inte önskvärt att intaget av tillsatserna överskrider ADI. Nationella konsumtionsmönster varierar emellertid mycket och även intaget bland ”normala konsumenter” och extremkonsumenter. Det innebär att det är viktigt för Efsa att följa hur intaget av livsmedelstillsatser varierar i tiden och mellan de olika medlemsländerna i syfte att säkerställa att intaget av livsmedelstillsatser inte är för stort. I detta arbete använder Efsa inrapporterade intagsdata för olika livsmedel från de olika medlemsländerna.

Svårigheter och brister vid säkerhetsbedömning och användning av livsmedelstillsatser

En fråga som ofta ställs är vilka kombinationseffekter som kan uppstå, när man samtidigt konsumerar olika tillsatser från samma eller olika livsmedel. Samverkans effekter är alltid mycket svåra att bedöma, det gäller inte bara för tillsatser utan även för exempelvis kemiska ämnen, som växtskyddsmedel och föroreningar i vår miljö. När det gäller tillsatser i livsmedel tar Efsa så långt det är möjligt hänsyn till möjliga samverkans effekter i samband med att tillsatserna utvärderas och godkänns. De flesta tillsatser som blandas i livsmedel hör dock hemma i olika kemiska grupper med olika egenskaper, vilket innebär att de därmed har olika egenskaper och effekter även i kroppen. Risken för samverkans effekter är därmed liten. Det är dock viktigt att tänkbara samverkans effekter med andra ämnen alltid beaktas vid en riskvärdering och Efsa arbetar för närvarande med att ta fram riktlin-

jer för vilka krav man ska ställa och hur man ska hantera detta område i den fortsatta säkerhetsbedömningen av livsmedelstillsatser.

Det är ibland svårt att hantera och kommunicera riskvärderingsdata på ett sätt som är trovärdigt för konsumenten. Ett exempel är studier av huruvida azofärger kan resultera i hyperaktivitet bland barn. De publicerade studier som har gjorts bland barn och utvärderats av Efsa visar inte något vetenskapligt belagt samband mellan intag av azofärger och ökad aktivitet. Efsa vidtog därför inte heller några åtgärder i form av begränsning av godkännanden eller ändring av ADI-värden för de azofärger som ingick i studierna. EU-kommissionen har trots detta valt att införa märkningskrav på livsmedel som innehåller dessa azofärger. Märkningen ”Kan ha negativ effekt på barns beteende och koncentration” speglar en negativ hälsoeffekt som Efsa inte står bakom. Denna märkning är i linje med den uttryckta oron från konsumentorganisationer och en extra försiktighetsåtgärd, eftersom det handlar om barn, men påståendet är alltså inte vetenskapligt förankrat inom Efsa.

Det råder i dagsläget stor brist på data över det faktiska intaget av olika livsmedelstillsatser, vilket många gånger försvårar riskbedömning och hanteringsåtgärder. Orsakerna till detta är många, t.ex. stora kulturella och individuella skillnader i konsumtionsmönster av livsmedel, svårigheter att samla in intagsdata för tillsatser och brist på kunskap om hur stora mängder av tillsatserna som faktiskt används av industrin.

Ett område där man idag har begränsad information är när det gäller det faktiska behovet av den mängd av en specifik livsmedelstillsats som behövs för att fylla ett visst teknologiskt behov. Det finns risk att det inom industrin sker en överanvändning av mängden av en tillsats i vissa livsmedel, alternativt att onödiga tillsatser används i vissa livsmedel, vilket inte är önskvärt. I detta sammanhang har exempelvis användningen av konserveringsmedel diskuterats. Här har livsmedelsindustrin ett stort ansvar att se över, kontrollera och i möjligaste mån begränsa sin användning av livsmedelstillsatser, utan att för den skull äventyra livsmedlets säkerhet. Att öka kunskapen om hur och i vilka mängder tillsatser används är viktigt, framför allt för tillsatser där intaget idag är stort och i närheten av ADI. Media har under senare år varit mycket kritiska till om tillsatserna alla gånger verkligen behövs och även till de mängder som används i specifika livsmedel. Mot bakgrund av denna debatt och konsumenternas oro har många tillverkare också sett över och i flera fall minskat användningen av tillsatser.

Slutsatser

Intaget av livsmedelstillsatser ska inte överskrida det av EFSA föreslagna ADI-värdet. Enstaka överskridanden innebär dock inte några hälsorisker.

Referenser

EFSA. Guidelines och utvärderingar av enskilda tillsatser. [http://www.efsa.europa.eu/Europaparlamentets och Rådets Förordningar/Direktiv](http://www.efsa.europa.eu/Europaparlamentets%20och%20Rådets%20Förordningar/Direktiv).

Ilbäck N-G, Busk L. Food additives – use, intake and safety. Review article. Scand J Nutr 44:141-149, 2000.

Report from a Nordic Expert Group. Food additives in Europe 2000 – Status of safety assessments of food additives presently permitted in the EU. Tema Nord 560:1-701, 2002 (ISSN 0908-6692).

Zinck O, Hallas-Möller T. E-nummerbogen. 2008 (ISBN 978-87-7853-040-0).

Mangan i modersmjölksersättning och gröt för spädbarn, *samt* bakgrund till behovet av omvärdering av gränsvärdena för mangan i dricksvatten och modersmjölksersättning

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Intag och behov av mangan hos spädbarn

Mangan är ett essentiellt näringsämne. Det är viktigt för fostrets normala utveckling. Det finns studier som tyder på att låg koncentration av mangan hos den blivande modern kan vara förknippad med ökad risk för tillväxthämning under fosterperioden och låg födelsevikt (1).

US Institute of Medicine (2) anger ett intag på 3 µg/dag som adekvat ("adequate intake") för barn 0-6 månader baserat på innehållet i bröstmjolk. Adekvat intag för 7-12 månader gamla barn anges vara 600 µg/dag och baseras på intag från tillskottsning och vanlig mat. Bröstmjolk innehåller 3,1-7,5 µg mangan/l, trots att mammors intag via vatten och föda varierar stort (3). Modersmjölksersättning innehåller i sig ofta upp till 400 µg mangan/l, det vill säga i vissa fall cirka 100 gånger högre halter än bröstmjolk (3,4). Koncentrationen av mangan i den konsumtionsfärdiga produkten kan dock bli högre, eftersom det vatten som används också kan innehålla mangan.

Något om kinetik

Man räknar med att cirka 1-5 procent av det intagna manganet normalt absorberas från mag- och tarmkanalen. Upptaget av mangan regleras normalt hos vuxna, eftersom det är föremål för homeostatisk kontroll, vilket innebär att upptaget reduceras när mangannivån är hög. Hos spädbarn däremot tycks denna reglering ännu inte vara tillräckligt utvecklad, vilket kan medföra att de exponeras för betydligt högre doser än vuxna. Dessutom har spädbarn lågt gallflöde, vilket kan medföra att de ännu inte, som vuxna, effektivt kan utsöndra mangan via gallan. Följaktligen kan retentionen av mangan bli högre hos spädbarn än hos vuxna (3).

Negativa hälsoeffekter av mangan

Mangan i höga doser anses vara en neurotoxisk substans. Detta har framför allt visats i studier av inhalation av mangan, men även efter oralt intag. Hos försöksdjur (råtta) har man funnit att doser (administrerade via sond) i storleksordningen 300–400 µg mangan/kg kroppsvikt (LOAEL) kan påverka centrala nervsystemet negativt. Absorptionen av mangan hos råtta är dock avsevärt högre än hos människa. I en studie på rhesusapor observerades bland annat neurotoxiska effekter efter dosen 6,9 mg/kg kroppsvikt/dag, som administrerades under 18 månader. Man kunde dock inte fastställa någon dosrespons och inte heller något NOAEL i de studier på försöksdjur som Scientific Committee on Food (SCF) har utvärderat (5).

I en studie fick unga rhesusapor två olika sojabaserade modersmjölksersättningar innehållande 300 respektive 1000 µg mangan/l och en kontrollgrupp fick modersmjölksersätt-

ning med 50 µg mangan/l (6). Aporna (n= 8/grupp) erhöll dagligen 17-18 µg/kg kroppsvikt i kontrollgruppen (grupp 1), 106-109 µg/kg kroppsvikt (grupp 2) och 323-333 µg/kg kroppsvikt (grupp 3) från födelsen till 4 månaders ålder. De studerades därefter fram till 18 månaders ålder. Man studerade bl.a. tillväxt, beteende och metaboliter av serotonin och dopamin i cerebrospinalvätskan. Djuren i grupp 2 och 3 var jämfört med djuren i kontrollgruppen mindre engagerade i lekbetaende och vissa typer av sociala interaktioner. De hade också kortare vakenhetsperioder och kortare perioder av inaktivitet under dagtid än djuren i kontrollgruppen. Det var ingen skillnad mellan grupperna i halter av metaboliter av serotonin och dopamin. Sammantaget anser författarna att studien indikerar att komponenter (inklusive mangan) i sojabaserad modersmjölksersättning skulle kunna påverka hjärnans utveckling, vilket avspeglas i beteendestörningar. Författarna till studien påpekar också att sojabaserad modersmjölksersättning även innehåller andra substanser/typer av substanser, t.ex. fytoöstrogener, fytater och aluminium, som skulle kunna ge negativa hälsoeffekter.

I flera epidemiologiska studier av barn har man undersökt om det kan finnas något samband mellan intaget av mangan via dricksvatten, nivåer av mangan i blod och hår och resultat i olika beteendetester, hyperaktivitet, inläring och intelligens. Slutsatsen är att studierna har indikerat att högt intag av mangan hos små barn kan påverka nervsystemet negativt, vilket kan visa sig framför allt genom störningar i beteendet (3). I de studier där man fann statistiskt signifikanta samband varierade halterna mangan i blodet mellan 12,8 och 33,9 µg/g och halterna i hår mellan 0,43 och 6,2 µg/g (7). Dock har dessa studier många begränsningar (se avsnittet: Varför kan vi för närvarande inte göra någon tillförlitlig riskvärdering av mangan för spädbarn?).

Spädbarn anses vara extra känsliga för neurotoxiska effekter av mangan, eftersom de ännu inte har utvecklat förmågan att reglera upptaget och inte heller att effektivt eliminera mangan. Dessutom är spädbarns nervsystem känsligare än äldre barns och vuxnas (3). Samband mellan manganintag och neurotoxicitet har påvisats för olika biomarkörer (manganhalter i blod, hår och konsumerat vatten), olika kognitiva test och olika exponeringskällor (3).

Även om ingen av studierna är helt övertygande med avseende på mangans toxiska effekter på barn, indikerar antalet studier som ändå har funnit någon form av samband att barn är mer känsliga för mangans negativa effekter än vuxna (3). Fler studier behövs dock för att bekräfta dessa samband.

Tolerabelt/acceptabelt dagligt intag

Efsa har inte fastställt någon Tolerable Upper Intake Level (UL) för mangan, (5) på grund av att relevanta toxikologiska data saknas. Inte heller IOM (2) kunde fastställa någon UL för barn 0–6 respektive 7–12 månader gamla. I en utvärdering kom WHO (4) fram till ett tolerabelt dagligt intag (TDI) på 60 µg mangan/kg kroppsvikt. Detta värde är dock baserat på ett *uppskattat intag* av mangan på maximalt 11 mg/dag i *intagsstudier* av vuxna, vilket innebär att det är *mycket tveksamt* om det går att tillämpa i detta sammanhang. Om man ändå gör det skulle det för ett barn som väger 5, 7 respektive 9 kg innebära ett högsta tolerabelt intag på 300, 420 respektive 540 µg mangan/dag.

Det kan tilläggas att det amerikanska EPA (8) i en utvärdering baserad på intagsstudier har fastställt en så kallad akut oral referensdos (RfD) till 0,14 mg/kg kroppsvikt och dag, dvs. 140 µg mangan/kg kroppsvikt och dag. Denna RfD baseras på att ett *tillfälligt* intag av 10 mg mangan/dag, vilket EPA anser vara ett säkert intag, samt den antagna kropps-

vikten 70 kg (9). Ifrågavarande RfD är dock enligt EPA ganska osäker, eftersom kvantitativ information saknas om vilka nivåer i kosten som skulle kunna medföra risk för toxiska effekter. I utvärderingen påpekas också att: "there is concern for infants fed formula that typically has a much higher concentration of manganese than does human milk" (8).

Mangan i produkter analyserade av Institutet för miljömedicin (IMM)

Flera av de produkter som analyserades av IMM (10) har höga halter av mangan. Exempelvis gäller det grötprodukterna (benämningar enligt publikationen) "Semolina", "Spelt flour", "Oat", "Rice", "Wholegrain rice", "Rice + banana" och "Rice locust bean". Halterna i dessa produkter varierade mellan 2119 och 6 277 µg/kg i *konsumtionsfärdig* vara. Intaget av mangan via de grötprodukter som analyserades kan uppgå till 166–1245 µg/dag (10).

I de analyserade modersmjölksersättningarna varierade manganhalterna mellan 3,2 och 499 µg/l. Högst halter hade "Casein extensively hydrolysed" (berikad), "Whey extensively hydrolysed" (berikad), "Soy protein" och "Milk rice starch" (berikad). Intaget av mangan via de analyserade modersmjölksersättningarna kan uppgå till 2,3–432 µg/dag (10).

Åtminstone en produkt ger anledning till viss oro. Det är den risbaserade gröten "Rice locust bean", som är avsedd för spädbarn från 4 mån med gluten- och/eller mjölkproteinallergi. Vid analys av gröten bestämdes halten mangan till 6 277 µg/kg konsumtionsfärdig produkt, vilket måste anses vara mycket högt. Det framgår för övrigt inte av näringsvärdesdeklarationen att produkten innehåller mangan. Detta resultat grundas dock bara på analys av *ett* prov, liksom alla övriga uppgifter om koncentrationer i de analyserade produkterna. Det innebär att underlaget är mycket begränsat.

Preliminär riskvärdering

Den produkt som uppvisade högst halt var, som nämnts ovan, den risbaserade gröten "Rice locust bean", som innehöll drygt 6 mg mangan/kilo konsumtionsfärdig gröt. Ett spädbarn som äter en portion gröt/dag (enligt IMM 200 gram) får i sig 1 245 µg mangan (10). För ett cirka 4 månader gammalt barn som väger 6,2 kg motsvarar det ungefär 200 µg mangan/kg kroppsvikt. Det innebär att WHO:s uppskattade TDI-värde överskrids mer än tre gånger (4).

Tyvärr finns det inte tillräckligt många studier för att kunna säga om denna dos är *bevisat skadlig*. Det finns dock studier som indikerar att det kan finnas ett samband mellan intag av mangan via dricksvatten och effekter på barns nervsystem. Dessutom tyder resultat från ovannämnda studie, där rhesusapor fick modersmjölksersättning som innehöll mangan (cirka 100–300 µg/kg kroppsvikt) på ett möjligt samband med beteendestörningar (6). Det kan därför inte uteslutas att spädbarns intag av mangan i denna storleksordning skulle kunna ha negativa hälsoeffekter.

Varför kan vi för närvarande inte göra någon tillförlitlig riskvärdering av mangan för spädbarn?

De epidemiologiska studier som har publicerats inom området har många begränsningar. Det stora flertalet är små studier som har utförts med tvärsnittsdesign (så kallade cross

sectional studies). Metoden innebär att exponering och utfall, t.ex. sjukdom, mäts vid samma tidpunkt. Det medför att det inte är möjligt att veta om exponeringen inträffade före eller efter utfallet och därmed är det inte möjligt att fastställa om det finns något samband mellan orsak och effekt. Vidare förefaller kontrollen för potentiella störande faktorer (confounders) ofta bristfällig. I många fall har man t.ex. inte kontrollerat för samtidig exponering för andra substanser med neurotoxiska effekter. Ett annat problem i studier av mangan är att det saknas en väl utvärderad bioindikator för manganexponering (7).

I djurstudier har man visat neurotoxiska effekter respektive störningar i beteende av mangan. Värdet av studierna på råtta är dock begränsat i vissa avseenden, eftersom upptaget inte regleras på likartat sätt hos råtta som hos människa. Dessutom har det visats att det finns skillnader i distributionen av mangan i hjärnan hos råtta jämfört med ”nonhuman primates”(i detta fall silkesapa) (11).

Studier på apa är intressanta, eftersom hjärnans postnatale utveckling hos primater skiljer sig mycket i jämförelse med gnagare. När det gäller den studie på apa som finns tillgänglig (6) bör det dock påpekas att det också har varit fråga om samtidig exponering för andra potentiellt toxiska och/eller neurotoxiska ämnen. Uppgifter om hur hög biotillgängligheten kan vara vid peroral tillförsel av mangan via modersmjölksersättningar till apa saknas för närvarande.

Gräns-/riktvärden för mangan i livsmedel och bakgrunden till värdena

Dricksvatten

Det finns i dag inget gränsvärde för mangan i livsmedel, bara WHO:s riktvärde på 0,4 mg/l för dricksvatten (4). Det finns dock vissa frågetecken kring det vetenskapliga underlaget till detta värde. Riktvärdet gäller vuxna individer över 19 år, som väger 70 kg och dricker två liter vatten per dag. Det är baserat på ett NOAEL-värde på 11 mg mangan/dag. Värdet emanerar från en kanadensisk studie av intaget av mangan hos 100 kvinnor i 30-årsåldern (12). I denna studie beräknade man intaget och analyserade intaget i den kost deltagarna åt (dubbelportionsteknik). Det beräknade intaget uppgick till 0,7–10,8 mg/dag och man uppskattade att 90 procent av deltagarna hade ett intag på mindre än 5mg/dag. Det beräknade medelintaget var $3,1 \pm 1,5$ mg/dag, medan man av analyserna kom fram till ett något lägre genomsnittligt intag, 2,4 mg/dag. Alla studier som har försökt uppskatta intag av mangan hade (till november 2007) kommit fram till betydligt lägre värden än 11 mg/dag. I WHO:s utvärdering (4) kommenteras inte om toxiska effekter förekom i studien eller varför detta värde valdes som NOAEL. WHO uppskattade ett TDI på 0,06 mg/kg kroppsvikt/dag genom att dividera detta NOAEL med en osäkerhetsfaktor på 3 och kroppsvikten 60 kg. Som framgår ovan finns det skäl att ifrågasätta om detta NOAEL-värde kan anses relevant, vilket också innebär att det uppskattade TDI-värdet kan anses vara osäkert. Genom att allokera 20 procent av TDI till dricksvatten och räkna med en konsumtion av två liter vatten om dagen uppskattade WHO ett riktvärde för dricksvatten enligt följande: $(0,06 \text{ mg/kg} \times 60 \text{ kg} \times 0,2) : 2 \text{ l} = 0,36 \text{ mg/l}$; avrundat till 0,4 mg/l.

Gränsvärdet för kommunalt dricksvatten är 0,05 mg/l (SLVFS 2001:30). Det är ett tekniskt gränsvärde, som beror på risken för att mangan fälls ut i ledningsnätet. För enskilda brunnar gäller riktvärdet 0,3 mg/l (SOSFS 2003:17), som också är satt utifrån risken för utfällningar.

Modersmjölksersättning

Scientific Committee on Food (13) har rekommenderat en högsta manganhalt på 100 µg/100 kcal för modersmjölksersättning. Denna halt har uppskattats motsvara 650 µg mangan/liter (3). Det finns dock även här många frågetecken kring det vetenskapliga underlaget. Det framgår inte helt klart hur SCF har fastställt den högsta tillåtna manganhalten på 100 µg mangan/100 kcal för modersmjölksersättning. SCF uppger att värdet är lägre än ”det uppskattade LOAEL-värdet hos vuxna för manganinnehåll i dricksvatten (4,2 mg/L)”.

Detta LOAEL-värde är baserat på resultat i en grekisk studie (14), från vilken man kan uppskatta ett LOAEL på 4,2 mg/dag – inte per liter. Uppskattningen utgår från de manganhalter (1 800–2 300 µg/l) som kunde förknippas med neurologiska symtom och ett dagligt intag på två liter vatten (4). Denna felräkning leder till att man baserar sina beräkningar på ett LOAEL-värde som är dubbelt så högt som det som kan uppskattas från den nämnda studien. Det är dessutom baserat på effekter hos personer i en helt annan ålderskategori än spädbarn. Man studerade nämligen neurologiska symtom, som tyder på kronisk manganförgiftning, vilken kliniskt påminner om Parkinsons sjukdom, hos personer äldre än 50 år. Eftersom spädbarn anses vara extra känsliga för neurotoxiska effekter av mangan är det sannolikt svårt att extrapolera dessa resultat mellan så vitt skilda åldersgrupper.

Det är möjligt att det behövs en högre koncentration av mangan i modersmjölksersättning än i bröstmjolk (medelvärde i storleksordningen 3,1–7,5 µg/l), eftersom biotillgängligheten av de manganföreningar som tillsätts eller förekommer naturligt i modersmjölksersättning, speciellt sojabaserad, är lägre än för mangan i bröstmjolk (3).

Tänkbara nivåer av mangan i modersmjölksersättning

Ett LOAEL på 4,2 mg mangan/dag motsvarar 0,06 mg/kg kroppsvikt/dag, om man räknar med kroppsvikten 70 kg. För ett barn som väger fem kg innebär det 300 µg/dag, för ett barn med vikten sju kg 420 µg/dag och för ett barn som väger nio kg 540 µg/dag. Om man antar att ett barn som väger fem kg konsumerar 0,78 liter (ger uppskattningsvis 500 kcal) skulle en möjlig högsta nivå i modersmjölksersättning kunna uppskattas till 385 µg/l. Detta motsvarar 60 µg mangan/100 kcal, dvs. 60 procent av den högsta halt som har fastställts (enligt ovan) (3). Även med beaktande av att biotillgängligheten av mangan kan vara lägre från modersmjölksersättning än från modersmjolk bör den högsta halt som har fastställts av SCF (13) i denna typ av produkter ifrågasättas (3). En ny utredning bör göras, där man tar hänsyn till felaktigheter i beräkningar och till att de hälsoutfall som har studerats inte är relevanta för spädbarn.

Slutsatser

I ”Guidelines for Drinking-water Quality” har WHO (4) angivit ett hälsobaserat riktvärde på 0,4 mg/l. Det finns dock vissa frågetecken när det gäller det vetenskapliga underlaget och riktvärdet skyddar sannolikt inte mot negativa hälsoeffekter hos små barn (under 1 år) (3,15). Inom EU är den högsta tillåtna manganhalten i modersmjölksersättning 100 µg/100 kcal (LIVSFS 2008:2), men även här har det vetenskapliga underlaget ifrågasatts (3,15). Barn som får modersmjölksersättning med manganhaltigt vatten löper störst risk att överexponeras för mangan. Både vatten och modersmjölksersättning respektive tillskottsnäring för spädbarn bör därför ha så låga manganhalter som möjligt. Detta konstateras även av Socialstyrelsen i miljöhälsorapporten från 2009 (16).

Eftersom de gränsvärden för mangan som för närvarande tillämpas för dricksvatten och modersmjölksersättning förefaller vara baserade på förutsättningar som kan ifrågasättas, bör nya riskbedömningar göras.

I kvalitetssäkringen av detta dokument har även toxikologerna Rickard Bjerselius och Emma Halldin Ankarberg från rådgivningsenheten, rådgivningsavdelningen, och toxikolog Gabriela Concha och chefsnutritionist Wulf Becker från risk- och nyttovärderingsavdelningen deltagit.

Ordlista

Efsa: European Food Safety Authority; Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet

IMM: Institutet för miljömedicin vid Karolinska Institutet

IOM: Institute of Medicine

LOAEL: Lowest adverse effect level - den lägsta dos som har gett upphov till negativa hälsoeffekter/toxiska effekter

NOAEL: No adverse effect level - den högsta dos som inte har gett upphov till negativa hälsoeffekter/toxiska effekter

RfD: "An estimate of a daily oral exposure for an acute duration (24 hours or less) to the human population (including susceptible subgroups) that is likely to be without an appreciable risk of adverse health effects over a lifetime" (EPA /IRIS)

SCF: Scientific Committee on Food

TDI: Tolerabelt dagligt intag – den mängd av ett ämne (uttryckt som mg/kg kroppsvikt/dag) som kan intas under hela livet utan risk för negativa hälsoeffekter

WHO: Världshälsoorganisationen

UL: Tolerable Upper Intake Level – det maximala kroniska dagliga intag som sannolikt inte medför risk för negativa hälsoeffekter för människor (5)

Referenser

Bock NA, Paiva FF, Nascimento GC, Newman JD, Silva AC. Cerebrospinal fluid to brain transport of manganese in a non-human primate revealed by MRI. *Brain Res* 2008 Mar 10; 1198:160-70. Epub 2008 Jan 4.

Boyes WK. Essentiality, toxicity, and uncertainty in the risk assessment of manganese. *J Toxicol Environ Health A* 2010;73(2):159-65.

EFSA Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals, February 2006
Gibson RS, Scythes CA. Trace element intakes of women. *Br J Nutr* 1982;48:241-248.
Golub MS et al. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed Cow's milk formula, soy formula, or soy formula with added manganese. *Neurotoxicology and Teratology* 2005;27:615-627.

IOM (Institute of Medicine). 2001. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2000). Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Washington, DC:National Academy Press.

Kondakis XG et al. Possible health effects of high manganese concentrations in drinking water. *Arch Environ Health* 1989;44:175-178.

Ljung K, Berglund M, Vather M. Manganese in drinking water. IMM - rapport nr 1/2007.

Ljung K, Vahter M. Time to re-evaluate the guideline values for manganese in drinking water? *Environmental health perspectives* 2007;115(No.11):1533-1538.

Ljung K., Palm B., Grandér M., Vahter M. High concentrations of essential and toxic elements in infant formula and infant foods – a matter of concern, *Food Chemistry* (2011), doi: 10.1016/j.foodchem. 2011.01.062.

Menezes-Filho et al. Manganese exposure and the neuropsychological effect on children and adolescents: a review. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am/Public Health* 26(6), 2009. Report of the Scientific Committee on Food on the revision of essential requirements of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae. SCF/CS/NUT/IF/65 Final, 18 May 2003.

Socialstyrelsen Miljöhälsorapport 2009

US EPA Manganese (CASRN 7439-96-5) <http://www.epa.gov/iris/subst/0373.htm>

WHO, 2004. Manganese in drinking water - background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. Report No. WHO/SDE/WSH/03.04/104. WHO, Guidelines for Drinking-water Quality, 3 rd Ed., 2004.

Wood RJ. Manganese and birth outcome. *Nutr Rev* 2009; 67(7):416-20.

Matfett – kontroll och lagstiftning

av Ulla Nordström, Rådgivningsenheten

Lagstiftning

För tillverkning av livsmedel finns en hel del lagstiftning om livsmedelshygien, tillåtna tillsatser och märkning, som livsmedelsföretagen ska följa. Nästan alla regler på livsmedelsområdet har EU-bakgrund, dvs. de är utarbetade inom EU och gäller inom hela EU. Det innebär att lagstiftningen i princip är densamma i Sverige som i exempelvis Slovenien eller Italien.

För margariner och matfetsblandningar, vilket är den term som används för margarin inom EU, finns regler om vilka tillsatser som är tillåtna¹ och vilka benämningar som får användas². Vissa gränsvärden finns även för främmande ämnen, t.ex. PCB³, cesium-137³ och PAH⁴ i t.ex. mjölkprodukter eller oljor. I Sverige finns dessutom ett nationellt krav på berikning av margarin och andra matfetsblandningar med A och D-vitamin⁵.

Producentansvar

Det är alltid livsmedelsföretagarna som har ansvaret för att de livsmedel de producerar, säljer eller transporterar är säkra. Det är producentens ansvar att ha lämpliga kvalitetssäkringsrutiner och vidta lämpliga åtgärder när fel upptäcks. Företaget ska även med stickprov kontrollera den färdiga produkten, exv. att halterna av tillsatser ligger inom tillåtna gränsvärden.

Offentlig kontroll

Det viktigaste för all offentlig livsmedelskontroll är att i förebyggande syfte granska producenternas kvalitetssäkringssystem och i efterhand kontrollera att fastställda rutiner följs. Myndigheterna kan också kontrollera produkterna genom provtagning och analys. Det sker oftast i projektform för att kontrollera att något specifikt ämne, exv. en tillsats, inte överstiger tillåten halt och att använda tillsatser är deklarerade på förpackningen. Granskning sker också av att märkningen på förpackningen följer gällande regler. I de analyser som Livsmedelsverket har gjort på matfett har regelverkets gränsvärden inte överskridits.

Får man transportera matolja och kemikalier i samma fartygstankar?

Det är tillåtet att använda samma tankar för transport av både matolja och kemiska ämnen. Detta medför ingen risk om man följer gällande regler. Tillverkaren har ansvar för att den dagliga verksamheten fungerar. Livsmedelsverket kontrollerar att fastställda säkerhetsrutiner följs.

Enligt huvudregeln i EG:s bestämmelser om livsmedelshygien får behållare eller tankar som används för bulktransporter av livsmedel endast användas för livsmedel.

Undantag

Fartygstransporter av matolja undantas från dessa regler, för att inte tvinga båtarna att gå tomma tillbaka, t.ex. till Malaysia, som producerar palmolja för bl.a. margarinframställningsom används som ingrediens i livsmedel.

Ett hundratal ämnen, s.k. godtagbara alternativa laster, har granskats av EG:s vetenskapliga kommitté. De har godkänts därför att de kan avlägsnas genom tillfredsställande rengöring av fartygens tankar och eftersom eventuella rester till följd av ofullständig rengöring kan reduceras genom den traditionella raffinering som vegetabiliska oljor och fetter margarinfettråvaror genomgår, till så låga och knappt mätbara halter, att de inte anses vara någon hälsorisk för konsumenten.

Villkor

Undantaget gäller under följande villkor:

- Beroende på material och ytskikt i tankarna måste den närmast föregående lasten eller de tre närmast föregående lasterna vara någon av dessa godtagbara alternativa laster. Kravet på tre föregående laster gäller för tankar med ytor som är svårare att rengöra.
- Ombord på fartygen ska finnas information om de tre närmast föregående lasterna och rengöringen av tankarna före ilastningen av matolja.
- Före lastning kontrolleras rengöringen av tankarna av särskild personal på uppdrag av mottagaren av oljan, som också kontrollerar i samband med lossningen.
- Matoljan måste raffinerats innan den används som livsmedel.

Hexan

När man utvinner olja ur olika fröer är det tillåtet att använda hexan eller s.k. extraktionsbensin. I svensktillverkade margariner och matfetsblandningart bordsmargarin används inte längre olja som har utvunnits med hjälp av extraktionsbensin. De oljor som används är varm- eller kallpressade.

Om man använder extraktionsbensin avlägsnas den i efterföljande raffineringsprocess. Gränsvärde för högsta tillåtna resthalt av hexan i oljan är 1 tusendels gram hexan/kg. Tillverkarna ansvarar för att gränsvärdet inte överskrids.

Omestring

Vissa fettråvaror omestras för att ge önskvärd smältpunkt och konsistens. Vid omestringen spjälkas fettsyror från glyceroldelen och återesterifieras till nya triglycerider. Detta är i princip vad som sker i mag- och tarmkanalen när fett tas upp från maten. Vid omestring används natriummetylat, som i processen omvandlas till metanol och vatten. Resthalterna av metanol efter raffineringen (deodorisering) ligger långt under den högsta tillåtna halten 10 mg/kg⁶. Det kan också påpekas att små mängder metanol bildas i kroppen och att även vissa livsmedel, t.ex. frukt, innehåller små mängder.

Det finns även nya metoder för omestring, s.k. enzymatisk omestring, där natriummetylat inte används. Metoden ger större möjlighet att styra hur fettsyror ska fördelas på glycerolmolekylen.

Är omestrat fett farligt?

I dagsläget finns inga studier som omfattar omestrat fett och barn från cirka sex månader. De studier som finns är begränsade till spädbarn och vuxna och är alldeles för få och motstridiga för att man ska kunna dra någon slutsats om omestrade fetters påverkan på barns hälsa. Dessutom har många av studierna inte specifikt undersökt fett som är omestrat eller inte. Intaget av omestrade fetter i studierna varierar mycket och ibland är intagen inte realistiska. Flera av studierna har få deltagare. I flera studier är det svårt att tolka om resultatet beror på fettsyornas position i triglyceriden eller andra egenskaper hos fett. Det behövs fler välkontrollerade studier som jämför fetter som endast skiljer sig med avseende på fettsyornas placering på glycerolmolekylen. Mer kunskap behövs också om långtidseffekter och interaktioner med övriga fettsyror i maten.

Dock visar flera studier på spädbarn ökad absorption av fett när palmitinsyra finns i sn-2 positionen på glycerolmolekylen i likhet med bröstmjolk. Eftersom huvuddelen av palmitinsyran i bröstmjolk sitter i sn-2 position på glycerolmolekylen, liksom i omestrat fett, förväntas inte omestrat fett medföra hälsorisker för spädbarn.

Slutsats

Margarin eller matfettblandningar, som består av enbart vegetabiliska fetter eller blandningar av vegetabiliska fetter och animaliska fetter, t.ex. smörfetter, kallas matfetter. Råvarorna består av olika fetter, skummjolk eller skummjolkprotein, emulgeringsmedel (lecitin), salt och vitaminer. Fetthalterna är vanligtvis 25, 40, 60 eller 80 procent.

Vid tillverkning av margarin används olika metoder för att ändra de ingående oljornas fettets egenskaper. Det handlar om att få rätt konsistens, smältpunkt och förlängd hållbarhet.

Genom EU:s regelverk har hygieniska krav, med exv. gränsvärden för vissa ämnen, fastställts för att konsumenten ska få en hälsomässigt säker produkt. Att livsmedelsföretagen efterlever gällande regler kontrolleras genom myndigheternas offentliga kontroll.

Referenser

1. Förordning (EG) nr 1333/2008 och LIVSFS 2007:15.
2. Förordning (EG) nr 1234/2007 och kommissionens beslut 88/566/EEG.
3. Livsmedelsverkets föreskrifter (SLVFS 1993:36) om vissa främmande ämnen i livsmedel.
4. Avsnitt VI i bilaga till förordning (EG) nr 188/2006.
5. Livsmedelsverkets föreskrifter (SLVFS 1983:2) om berikning av vissa livsmedel.
6. (SLVFS 1993:17).

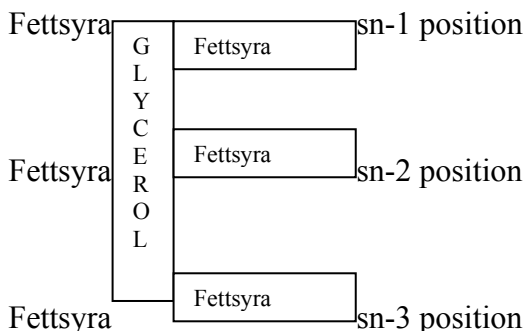
Omestrat fett

av Cecilia Nälsén, Livsmedelsdataenheten

Hur används omestring i livsmedelstillverkningen?

Genom omestring kan både tekniska och nutritionella egenskaper hos ett fett förändras. Inom livsmedelsindustrin har omestring används sedan 1930-talet för att framställa fetter med annan konsistens och smältpunkt än fettråvaran (1). Genom att ändra de fysikaliska egenskaperna hos ett fett kan bl.a. bredbara margariner och livsmedel med viss struktur, som choklad, tillverkas. Omestring har också använts för att framställa fetter med speciella egenskaper. De har använts för tillverkning av modersmjölksersättning, för att efterlikna bröstmjolk, och inom parenteral och enteral nutrition. I samband med att mindre mängd transfett används inom livsmedelstillverkningen har användningen av omestrade fetter ökat.

Egenskaperna hos ett fett och hur fettets kommer att metaboliseras och absorberas beror på vilka fettsyror som ingår och hur fettsyror är placerade i triglyceriden (2). Vid omestring av fett omplaceras fettsyror på glycerolmolekylen och fettsyror kan flyttas både inom och mellan triglyceriderna, men mängden omättade och mättade fettsyror påverkas inte. Fettsyror vid positionerna sn-1 och sn-3 (de yttersta positionerna) (sn = stereospecifik numrering) (se figur 1) metaboliseras på ett annat sätt än fettsyran i position sn 2 (mittposition) och därför skulle omestrade fetter kunna påverka metabola faktorer (Small 1991).



Figur 1. Fettsyornas positioner i triglyceridmolekylen

I de flesta vegetabiliska fetter är de omättade fettsyror placerade huvudsakligen i mittpositionen på glycerolmolekylen och de mättade fettsyror i ytterpositionerna. I animaliska fetter däremot finns en större andel av de mättade fettsyror i mittpositionen (3). Fetter rika på palmitinsyra (16:0) och stearinsyra (18:0) används ofta vid omestring.

Fett kan omestras antingen kemiskt eller enzymatiskt. Vid kemisk omestring omfördelas fettsyror slumpmässigt på glycerolmolekylen i proportion till andelen fettsyror, medan fettsyroras placering på glycerolmolekylen styrs vid enzymatisk omestring (4). Vid omestring placeras fler mättade fettsyror i sn-2 positionen i triglyceridmolekylen.

Absorption av omestrade fetter

Resultat från studier på spädbarn visar att mer fett absorberas när palmitinsyra finns i

sn-2-positionen än i sn-1 och sn-3 (5-8). I bröstmjök sitter främst palmitinsyra i sn-2-positionen i glycerolmolekylen (9,10), vilket ger effektivare absorption till skillnad från komjök, där palmitinsyra huvudsakligen sitter i sn-1- och sn-3-positionerna. Fettsyror i sn-1- och sn-3-positionerna kan bilda olösliga tvålar med kalcium och magnesium som försvårar upptaget. Detta undviks när palmitinsyra sitter i sn-2-positionen (11). Studier har även visat att modersmjöksersättning med palmitinsyra huvudsakligen i sn-2-positionen absorberas bättre än modersmjöksersättning med palmitinsyra i sn-1- och sn-3-positionerna (5,7). Ökad absorption av kalcium har rapporterats hos spädbarn vid en ökad andel palmitinsyra i sn-2-positionen (8,11).

Trots att fettsyroras position på triglyceridmolekylen påverkar absorptionen av fett hos spädbarn, har ett flertal studier visat att absorptionen inte påverkas hos vuxna (12-16).

Finns det vetenskapliga studier som visar risker med omestrade fetter för barn?

Nelson och medarbetare visade i en studie på spädbarn, som följdes från födelsen och upp till fyra månaders ålder, att lipoproteinmetabolismen påverkades av fettsyroras position i triglyceridmolekylen (17). Resultat från studien visade att spädbarn som hade fått bröstmjök hade högre total kolesterolnivåer än de som hade fått modersmjöksersättning med antingen palmitinsyra, främst i sn-2-positionen, eller konventionell modersmjöksersättning med palmitinsyra i sn-1- och sn-3-positionerna. Modersmjöksersättning med palmitinsyra i sn-2-positionen och bröstmjök gav lägre HDL-kolesterol än konventionell modersmjöksersättning. Apolipoprotein B (som till största delen sitter på LDL-partikeln) ökade i alla grupperna efter fyra månader, men mest bland spädbarnen som hade fått modersmjöksersättning med palmitinsyra i sn-2-positionen. En hypotes är att fettsyror i sn-2-position främst transporteras till levern och där ger en uppreglering av kolesterolproduktionen (1). Även upptaget av andra fettsyror kan påverkas av fettsyroras position i glycerolmolekylen. Studier har visat att, när palmitinsyra fanns i sn-2-positionen, nivåerna av alfa-linoleninsyra (18:3 n-3) ökade i triglyceriderna både hos spädbarn och vuxna (17,18).

Studier på vuxna

I studier på vuxna med omestrat fett har dels måltidsstudier, s.k. postprandiella studier, och längre tids studier (3-4 veckor) gjorts. Det är främst i postprandiella studier, där prover tas några timmar efter en måltid, som omestrade fetters effekter har undersökts. Studier som pågår tre till fyra veckor anses tillräckligt för att påverka lipidmetabolismen. När omestrat fett ingår i den typen av studier är det främst lipidnivåer som har undersökts, medan i postprandiella studier både lipid-, glukos- och insulinnivåer undersöks.

Studier av lipideffekter

Resultat från studier på vuxna, där deltagarna under tre till fyra veckor åt omestrat fett rikt på främst stearinsyra eller palmitinsyra, visade inga enhetliga resultat. Några studier visade ingen skillnad på lipidnivåer i plasma beroende om fett var omestrat eller inte (16,19-22). Däremot redovisade resultat från en studie, när kvinnor och män analyserades var för sig, att totalkolesterol och LDL-kolesterol ökade hos männen efter intag av omestrat fett (20). Även i en studie redovisades påverkan på kolesterolomsättningen där HDL-kolesterol minskade efter intag av omestrat fett i fyra veckor jämfört med ett fett som inte var omestrat (23). I samma studie visades också högre glukos- och lägre insulinnivåer efter intag av omestrat fett, medan andra studier inte har visat att glukos- och insulin-nivåerna påverkas av omestrat fett (16,21).

Måltidsstudier

I postprandiella studier på vuxna visades inga enhetliga resultat i studier med omestrat fett. Flera av de postprandiella studierna visade ingen effekt på lipid-, glukos eller insulinnivåerna efter intag av undersökningsfettet (16,24,25). Andra studier visade lägre lipidnivåer (26,27) eller högre glukosvärden (23) efter intag av omestrat fett jämfört med intag av fett som inte var omestrat. Resultat från en studie med Robinson och medarbetare visade att intag av omestrat fett (kemiskt omestrat, men inte enzymatiskt omestrat) gav högre postprandiella lipidnivåer hos överviktiga, men inte hos normalviktiga personer, jämfört med fett som inte var omestrat, medan glukos- och insulinnivåer inte skiljde sig (28).

Postprandiella studier har också visat att fettsyornas position i glycerolmolekylen kan påverka hemostatiska parametrar, som i sin tur är markörer för ökad risk för insjuknande i hjärt- och kärlsjukdom. Resultat från en studie visar dock lägre nivåer av blodkoagulationsfaktor VII, vid intag av omestrat jämfört med fett som inte hade omestrats (26) och en annan studie visade en likartad ökning av faktor VII, såväl med som utan omestring (29). I dagsläget finns inga studier på vuxna där man har undersökt sambandet mellan fettsyornas position i glycerolmolekylen och insjuknande i hjärt- och kärlsjukdom.

Djurstudier

Kaniner har visat ökad risk för ateroskleros vid intag av fetter med palmitinsyra

i sn-2-positionen utan ökning av kolesterol (30-32). En hypotes är att den ökade risken beror på en kombination av ökad absorption av palmitinsyra och att palmitinsyra i sn-2-positionen finns kvar i cirkulationen en längre tid (1,31). Det skulle också kunna vara inflammatoriska och hemostatiska parametrar involverade och inte kopplat till lipidnivåer.

Slutsats

I dagsläget finns inga studier som omfattar omestrat fett och barn från cirka sex månader. De studier som finns är begränsade till spädbarn och vuxna och är alldeles för få och motstridiga för att man ska kunna dra någon slutsats om omestrade fetters påverkan på barns hälsa. Dock visar flera studier på spädbarn ökad absorption av fett när palmitinsyra finns i sn-2-positionen på glycerolmolekylen i likhet med bröstmjölk. Däremot visar studier på vuxna ingen effekt på absorptionen beroende på fettsyornas placering på glycerolmolekylen.

Eftersom huvuddelen av palmitinsyran i bröstmjölk sitter i sn-2-position på glycerolmolekylen, precis som i omestrat fett, förväntas inte omestrat fett medföra hälsorisker för spädbarn.

I flera av de genomgångna studierna är det svårt att tolka om resultaten beror på fettsyornas position i triglyceriden eller andra egenskaper hos fett. Mängd och proportioner av de fetträvaror som används kan också spela roll. Det behövs fler välkontrollerade studier som jämför fetter som bara skiljer sig åt med avseende på fettsyornas placering på glycerolmolekylen. Vi behöver också få mer kunskap om interaktioner med övriga fettsyror i maten, hur olika fetträvaror och mängden omestrat fett i maten påverkar metabolismen, hur olika studiepopulationer påverkas och dessutom bör långtidseffekter undersökas.

Metod

En litteratursökning gjordes genom sökningar i databasen PubMed. Sökningar på *interesterification of fats, randomized fats* gjordes först kopplat till sökorden *children och infants*, men utökades med sökordet *humans* eftersom inga träffar identifierades på sökordet *children*.

Även en sökning på *triacylglycerol structure AND infant formulas* gjordes. Referenser i studierna användes också i litteratursammanställningen.

Sökningar i databaserna CAplus (Food focus), FOMAD, FROST, FSTA och PASCAL gjordes med sökorden: *interesterified fats AND human/s*.

Det finns idag inga studier på omestrat fett och barn äldre än 6 månader, vid sökning identifierades endast studier som omfattar vuxna eller spädbarn och det finns endast ett fåtal studier som har undersökt hälsoeffekter av omestrat fett.

Studiernas kvalitet

Många av studierna har inte specifikt undersökt fett som är omestrat eller inte. Flera studier omfattar både transfettsyror och omestrat fett i en och samma stu-

die. Intaget av omestrade fetter i studierna varierar mycket och ibland är intagen inte realistiska och flera av studierna har få deltagare.

Referenser

1. Berry. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 2009;22:3-17.
2. Small DM. The effects of glyceride structure on fat absorption and metabolism. *Ann Rev Nutr* 1991;11:412-34.
3. Hunter JE. Studies on effects of dietary fatty acids as related to their position on triglycerides. *Lipids* 2001;36:655-68.
4. Marangoni AG, Rousseau D. Engineering triacylglycerols: the role of interesterification. *Trends Food Sci Technol* 1995;6:329-335.
5. Filer LLJ, Mattson FH, Fomon SJ. Triglyceride configuration and fat absorption by the human infant. *J Nutr* 1969;99:293-98.
6. Innis SM, Dyer R, Nelson CM. Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants. *Lipids* 1994;29:541-45.
7. Carnielli VP, Luijendijk IH, van Beek RH et al. Effect of dietary triacylglycerol fatty acid positional distribution on plasma lipid classes and their fatty acid composition in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1995;62:776-81.
8. Lucas A, Quinlan P, Abrams S et al. Randomised controlled trial of a synthetic triglycerid milk formula for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77:F178-84.
9. Freeman CP, Jack EL, Smith LM. Intramolecular fatty acid distribution in the milk fat triglycerides of several species. *J Dairy Sci* 1965;48:853-58.
10. Martin JC, Bougnoux P, Antoine JM et al. Triacylglycerol structure of human colostrums and mature milk. *Lipids* 1993;28:637-43.
11. Carnielli VP, Luijendijk IH, Goudoever JB. Feeding premature newborn infants palmitic acid in amounts and stereoisomeric position similar to human milk: effects on fat and mineral balance. *Am J Clin Nutr* 1995b;61:1037-42.
12. Bonanome A, Grundy SM. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N Eng J Med* 1988;318:1244-48.
13. Snook JT, Park S, Williams G et al. Effect of synthetic triglycerides of myristic, palmitic, and stearic acid on serum lipoprotein metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:597-605.
14. Shahkhalili Y, Duruz E, Acheson K. Digestibility of cocoa butter from chocolate in humans: a comparison with corn-oil. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:120-125.
15. Baer DJ, Judd JT, Kris-Etherton PM et al. Stearic acid absorption and its metabolizable energy value are minimally lower than those of other fatty acids in healthy med fed mixed diets. *J Nutr* 2003;133:4129-34.
16. Berry SE, Miller GJ, Sanders TA. The solid fat content of stearic acid-rich fats determines their postprandial effects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1486-94.
17. Nelson CM, Innis SM. Plasma lipoprotein fatty acids are altered by the positional distribution of fatty acids in infant formula triacylglycerols and human milk. *Am J Clin Nutr* 1999;70:62-69.
18. Zock PL, Gerritsen J, Katan MB. Partial conservation of the sn-2 position of dietary triglycerides in fasting plasma lipids in human. *Eur J Clin Invest* 1996;26:141-50.
19. Nestel PJ, Noakes M, Belling GB et al. Effect on plasma lipids of interesterifying a mix of edible oils. *Am J Clin Nutr* 1995;62:950-55.

20. Zock PL, de Vries JH, de Fouw NJ et al. Positional distribution of fatty acids in dietary triglycerides: effects on fasting blood lipoprotein concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 1995;61:48-55.
21. Meijer GW & Weststrate. Interesterification of fats in margarine: effect on blood lipids, blood enzymes, and hemostatis parameters. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:527-34.
22. Christophe AB, De Greyt WF, Delanghe JR et al. Substituting enzymatically interesterified butter for native butter has no effect on lipemia or lipoproteinemia in man. *Ann Nutr Metab* 2000;44:61-67.
23. Sundram K, Karupaiah T, Hayes KC. Stearic acid-rich interesterified fat and trans-rich fat raise the LDL/HDL ratio and plasma glucose relative to palm olein in humans. *Nutr Metab (Lond)* 2007;4:1-12.
24. Zampela A, Williams CM, Morgan LM et al. The effect of triacylglycerol fatty acid positional distribution on postprandial plasma metabolite and hormone responses in normal adult men. *Br J Nutrition* 1994;71:401-410.
25. Summers LKM, Fielding BA, Herd SL et al. Use of structured triacylglycerols containing predominantly stearic and oleic acids to probe early events in metabolic processing of dietary fat. *J Lip Research* 1999;40:1890-98.
26. Sanders TA, Berry SE, Miller GJ. Influence of triacylglycerol structure on the postprandial response of factor VII to stearic acid-rich fats. *Am J Clin Nutr* 2003;77:777-82.
27. Yli-Jokipii K, Kallio H, Schwab U et al. Effects of palm oil and transesterified palm oil on chylomicron and VLDL triacylglycerol structures and postprandial lipid response. *J Lipid Res* 2001;42:1618-25.
28. Robinson DM, Martin NC, Robinson LE et al. Influence of interesterification of a stearic acid-rich spreadable fat on acute metabolic risk factors. *Lipids* 2009;44:17-26.
29. Berry SE, Woodward R, Yeoh C et al. Effect of interesterification of palmitic acid-rich triacylglycerol on postprandial lipid and factor VII response. *Lipids* 2007b;42:315-23.
30. Kritchevsky D, Tepper SA, Wright S et al. Cholesterol vehicle in experimental atherosclerosis. 21. Native and randomized lard and tallow. *J Nutr Biochem* 1998;9:582-85.
31. Kritchevsky D, Tepper SA, Wright S et al. Cholesterol vehicle in experimental atherosclerosis. 20. Cottonseed oil and randomized cottonseed oil. *Nutr Res* 1998b;18:259-64.
32. Kritchevsky D, Tepper SA, Chen SC et al. Cholesterol vehicle in experimental atherosclerosis. 23. Effects of specific synthetic triglycerides. *Lipids* 2000;35: 621-25.

Modersmjölksersättning

- tillredning och förvaring

av Mats Lindblad, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Bakterien *Cronobacter sakazakii* (tidigare kallad *Enterobacter sakazakii*) kan finnas i mjölkpulver och har orsakat infektioner med allvarliga konsekvenser. Fall har förekommit i alla åldersgrupper, men främst har det handlat om spädbarn upp till två månaders ålder [1]. Bakterien kan orsaka allvarliga sjukdomstillstånd, till exempel bakteriemi eller meningit, som kan leda till döden. Infektioner med *C. sakazakii* är dock ovanliga; i en sammanställning från 2006 listas 70 fall med modersmjölksersättning som utpekad smittkälla [2]. Förutom att bakterien kan finnas i mjölkpulvret kan modersmjölksersättning också förorenas med *C. sakazakii* eller andra sjukdomsframkallande bakterier vid beredningen om hygien brister eller förorenat vatten används.

Modersmjölksersättning kan också förorenas med salmonella. Under perioden 1985 till 2000 rapporterades fem utbrott från olika delar av världen, där totalt 150 barn drabbades. Förmodligen är det verkliga antalet drabbade större, eftersom underrapporteringen kan antas vara stor [1].

Förutom de insatser som görs i tillverkningsindustrin för att förhindra att mjölkpulvret förorenas kan risken minskas ytterligare vid beredningen av modersmjölksersättning. Om vatten med en temperatur på minst 70°C används avdödas *C. sakazakii*. Vid beredning i hemmet är detta enligt FAO/WHO:s riskvärdering [3] den enskilda åtgärd som minskar risken mest, men i rapporten konstateras också att alla produkter inte är gjorda för att blandas med så varmt vatten. Om modersmjölksersättning bereds med vatten som håller 40–50°C och den färdigblandade ersättningen inte används direkt är risken högre jämfört med om vattnet håller 10–30°C eller 60°C. Risken ökar om färdigblandad modersmjölksersättning förvaras i rumstemperatur och om tidsperioden för att ge ersättningen är förlängd (till exempel vid sondmatning av tidigt födda barn). God hygien under beredningen är viktigt för att förhindra att modersmjölksersättningen förorenas [2]. Även i andra rapporter betonas vikten av god hygien vid beredning av modersmjölksersättning [4, 5]. I FAO/WHO:s riskvärdering [3] konstateras att åtgärder som minskar risken för infektion med *C. sakazakii* också kan antas ha effekt mot salmonella.

Olika metoder kan användas för rengöring av nappflaskor och dinappar. I huvudsak kan rengöring ske enbart genom diskning, antingen för hand eller i maskin, eller också kan diskningen kompletteras med sterilisering (kemisk, kokning, ånga). I en systematisk litteraturoversikt från 2008 konstateras att det i dagsläget saknas vetenskapligt underlag för att avgöra vilken metod som är mest effektiv. Författarna drar också slutsatsen att fokus på rekommendationer om sterilisering av utrustning kan riskera att minska medvetandet om vikten av basal hygien som handtvätt och noggrann diskning [6].

Referenser

1. FAO/WHO, *Enterobacter sakazakii* and *Salmonella* in powdered infant formula: Meeting report, Microbiological risk assessment series 10. 2006.
2. Drudy, D., et al., *Enterobacter sakazakii*: An emerging pathogen in powdered infant formula. *Clin Infect Dis*, 2006. 42: p. 996-1002.
3. FAO/WHO, *Enterobacter sakazakii* and *Salmonella* in powdered infant formula: Meeting report. 2006.
4. IFH, International Scientific Forum on Food Hygiene. Guidelines for prevention of infection and cross infection in the domestic environment. 2004.
5. Redmond, E.C. and C.J. Griffith, The importance of hygiene in the domestic kitchen: implications for preparation and storage of food and infant formula. *Perspect Public Health*, 2009. 129(2): p. 69-76.
6. Renfrew, M.J., M. McLoughlin, and A. McFadden, Cleaning and sterilisation of infant feeding equipment: a systematic review. *Public Health Nutr*, 2008. 11(11): p. 1188-1199.

Muskotnöt

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Muskotnöt (*Myristica fragrans*) innehåller ett stort antal kemiska föreningar, men man tror att det framför allt är myristicin och elemicin, som är de substanser som kan förorsaka akuta förgiftningssymtom (1). Det är dock möjligt att även andra komponenter i muskotnöt kan bidra till förgiftningssymtomen, eftersom det har visat sig att myristicin i försök på friska frivilliga har lägre toxicitet än muskotnöt (2). I samband med intag av stora mängder muskotnöt har bl.a. följande symptom rapporterats: hudrodnad, ökad hjärtfrekvens, minskad salivutsöndring, kraftiga magsmärtor, kräkningar och hallucinationer (2). En förgiftning till följd av högt intag av muskotnöt kan i allvarliga fall ge upphov till chock, koma och acidosis¹ (2). Ett dödsfall har också rapporterats i samband med denna typ av förgiftning (1, 3).

Förgiftningarna har olika bakgrund. Dels rör det sig om personer som av misstag har fått i sig muskotnöt, dels om personer som avsiktligt har konsumerat muskotnöt. De sistnämnda har förmodligen intagit muskotnöt i missbrukssyfte.

Farokarakterisering

Akuta effekter

I publicerade fallbeskrivningar framgår att förgiftningar har inträffat efter intag av minst 5 g muskotnöt (en muskotnöt väger cirka 5-7 g) (2). Oftast har högre doser varit aktuella (3). Symtomen kan, beroende på omständigheterna, kvarstå under några timmar till flera dagar efter ett intag av muskotnöt i denna storleksordning (2).

Det ovannämnda dödsfallet (beskrivet 1908) rörde en åttaårig pojke som drabbades av koma och avled 24 timmar efter att han hade ätit 2 muskotnötter (cirka 14 g eller 560 mg/kg). I detta fall antas dock samtidigt intag av flunitrazepam (rohypnol) ha bidragit till utfallet (3). Uppgifterna i äldre fallbeskrivningar anses generellt vara mindre säkra. Denna omständighet och att det i detta fall är svårt att bedöma i hur hög grad intaget av muskotnöt kan ha påverkat utfallet medför dock att fallet är svårbedömt.

Kroniska effekter - livsmedel

Det saknas tillräckligt med undersökningar av om intag av muskotnöt, i de mängder som vanligen används som krydda i livsmedel, skulle kunna ge upphov till negativa hälsoeffekter på längre sikt.

Exponeringsuppskattning

I livsmedel är den största rapporterade industriellt använda mängden av muskotnöt 2,6 g/kg och den förekommer i bakverk. Man uppger att den största mängden som används i köttträtter är 1,2 g/kg (4).

Riskkaraktärisering

Några fall av allvarliga akuta förgiftningar efter konsumtion av muskotnöt i stora mängder – oftast i berusningssyfte – har rapporterats hos vuxna och tonåringar. Intag av flera gram muskotnöt under kort tid kan medföra stor risk för allvarlig förgiftning.

Det förefaller dock mycket osannolikt att muskotnöt, i de mängder som vanligen används som krydda i livsmedel, skulle kunna försaka *akuta* förgiftningssymptom.

¹*Acidos*: Förekomst av hög halt sura ämnen i kroppen, vilket avspeglas som ett pH < 7,35 i blodet. Snar normalisering är av stor vikt för optimal funktion av olika processer i kroppens vävnader.

Referenser

1. McKenna A, Nordt SP, Ryan J. Acute nutmeg poisoning. *European Journal of Emergency Medicine* 2004;11:240-241.
2. Hallström H., and Thuvander A., Toxicological Evaluation of Myristicin. *Natural Toxins* 1997;5:186-192.
3. Stein U, Greyer H, Hentschel H. Nutmeg (myristicin) poisoning – report on a fatal case and a series of cases recorded by a poison centre. *Forensic Science International* 2001; 118:97-90.
4. Burdock GA (ed): “Fenaroli’s Handbook of Flavor Ingredients”, 3rd Ed, CRS Press, 1995 .

Mögelgifter i mat

av Lilianne Abramsson Zetterberg, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

För livsmedel som det finns gränsvärden för har man också utvärderat eventuella hälsorisker vid konsumtion. Bakom varje gränsvärde finns uppgifter om hur stor konsumtionen av ett visst livsmedel är och om olika toxiska effekter. Man har tagit hänsyn till vad normalkonsumtionen är, vad storkonsumenterna får i sig och vad barn kan tänkas äta. En mängd olika toxiska effekter har studerats, både på levande djur och på celler i provrör. De gränsvärden som sedan fastställs för ett visst toxin och ett visst livsmedel är satta med god marginal, så att man säkerställer att inte ohälsa uppträder även om man ibland finner halter över de fastlagda gränsvärdena.

Gränsvärden

Eftersom mögelgifter kan orsaka ohälsa vid höga halter har man beslutat att införa gränsvärden. Idag finns ett stort antal gränsvärden för olika toxiner i olika produkter. Dessa gränsvärden är satta med god marginal, så att de ska skydda hela befolkningen – även de allra minsta. Då och då framkommer det att gränsvärden har överskridits, trots detta är risken för ohälsa ofta minimal.

Referens: Kommissionens förordning, 1881:2006 om gränsvärden, här finns idag ett 50-tal gränsvärden för mögeltoxiner i livsmedel.

Faroidentifiering

Mögelsporer finns överallt i vår miljö och alltså även på våra livsmedel. Om mögelsporer hamnar på ett livsmedel kan mögelsvampar växa och bilda giftiga ämnen, så kallade mykotoxiner. Många mögelsvampar är tåliga mikroorganismer som kan växa i torra livsmedel som spannmål, torkad frukt, nötter och bröd eller i livsmedel med mycket socker, till exempel sylt. Även temperatur, surhetsgrad, syretillgång och konserveringsmedel är avgörande för mögelsvampars förmåga att växa och bilda gifter. Även om mögelsvampar förstörs vid tillagning av mat, så är de toxiner som eventuellt bildas från möglet ofta värmestabila. Exempel på mögelgifter som kan finnas i mat är aflatoxiner, ochratoxin, patulin, trichotecener, zearalenone och fumonisin. Aflatoxin förekommer framför allt i nötter och mandel, men även i ris. Ochratoxin kan finnas i t.ex. spannmål och russin, deoxynivalenol i spannmål och patulin i bär och frukt (1, 4).

Exponeringsuppskattning

Deoxynivalenol (DON): Medelintaget resp. 95:e percentilen av DON är bland

- 4-åringar 200 och 400 ng/kg kroppsvikt/dag
- 8-åringar 200 och 400 ng/kg kroppsvikt/dag
- 12-åringar 200 och 300 ng/kg kroppsvikt/dag

Intagsberäkningarna är baserade på haltdata från spannmål (1).

T2och HT2: Medelintaget resp. 95:e percentilen är bland

- 4-åringar 6 och 28 ng/kg kroppsvikt/dag
- 8-åringar 3 och 18 ng/kg kroppsvikt/dag

- 12-åringar 3 och 16 ng/kg kroppsvikt/dag. För de 12-åringar som äter en portion havregrynsgröt per dag beräknas intaget bli cirka 20 ng/kg kroppsvikt/dag (1).

Patulin: Medelintaget resp. 95:e percentilen av patulin är bland

- 4-åringar 0,3 och 1,4 ng/kg kroppsvikt/dag
- 8-åringar 0,1 och 1 ng/kg kroppsvikt/dag
- 12-åringar 0,1 och 0,5 ng/kg kroppsvikt/dag (1)

Ochratoxin A: Medelintaget resp. 95:e percentilen av ochratoxin A är bland

- 4-åringar 0,8 och 1,3 ng/kg kroppsvikt/dag
- 8-åringar 0,7 och 1,2 ng/kg kroppsvikt/dag
- 12-åringar 0,5 och 0,9 ng/kg kroppsvikt/dag

Den övervägande delen av ochratoxin A kommer från spannmål (1). En annan källa är russin. Eftersom små barn ibland äter mycket russin är det befogat att uppskatta vad intaget av ochratoxin kan bli för dessa barn. Exempel: Ett barn som väger 10 kg äter en liten ask russin, 37,5 gram, varje dag. Om vi antar att dessa russin innehåller en medelkoncentration av ochratoxin på 2,6 µg/kg (medel i Sverige) blir ochratoxinintaget $2,6 \times 0,0375 = 97,5$ ng russin (mängden ochratoxin i 37,5 gram russin). $97,5$ ng/10 kg (vikten på barnet) = 9,8 ng/kg kroppsvikt och dag. Under en veckas tid kommer detta att bli $9,8 \times 7 = 68$ ng/kg kroppsvikt och vecka. Eftersom riskbedömaren har föreslagit ett TWI på 120 ng kan man anse att den konsumtionen inte är hälsovådlig.

Fumonisin: Medelintaget av fumonisin B₁ och B₂ resp. 95:e percentilen är bland

- 4-åringar 3,7 och 12 ng/kg kroppsvikt/dag
- 8-åringar 1,5 och 8,4 ng/kg kroppsvikt/dag
- 12-åringar 1,5 och 10 ng/kg kroppsvikt/dag

Den övervägande delen av fumonisin beräknas komma från frukostflingor (1).

Aflatoxin: Medelintaget av aflatoxin B₁ resp. 95:e percentilen beräknas vara bland

- 4-åringar 0,5 och 1,1 ng/kg kroppsvikt/dag
- 8-åringar 0,3 och 1,0 ng/kg kroppsvikt/dag
- 12-åringar 0,3 och 0,7 ng/kg kroppsvikt/dag.

Den övervägande delen av aflatoxin B₁ beräknas komma från ris, där hälften av riset är basmatiris (1).

Zearalenone: Det finns få tillgängliga analysresultat av zearalenone i livsmedel i Sverige. År 2007 (kontrollprogrammet vid Livsmedelsverket) genomfördes dock en mindre studie över zearalenon i spannmål. Ett uppskattat intag från dessa analyser pekar på att vuxna i Sverige får i sig några få tiotal nanogram/kg kroppsvikt/dag. Majs innehåller ofta varierande låga och höga halter av zearalenon, men eftersom medelkonsumtionen av majs i Sverige är låg blir också intaget därifrån lågt. Efsa uppskattade intaget i Europa till 30–60 ng/kg kroppsvikt/dag (3). Dessa beräknade intag är betryggande under föreslaget TDI.

Farokarakterisering

DON: Mycket höga halter av DON orsakar emellanåt hos husdjur förgiftningar som yttrar sig som diarré, kräkningar, inre blödningar, tillväxthämning och nedsatt immunförsvar. I Jecfa:s utvärdering 2001 föreslås ett tTDI (tillfälligt tolerabelt veckointag) på 1 000 ng/kg kroppsvikt för DON; här har en säkerhetsfaktor på 100 använts (6). Samma TDI föreslås

av Efsa (2). Med en säkerhetsfaktor på 500 fastslogs ett tTDI till 60 ng/kg kroppsvikt för summan av T-2 och dess metabolit HT-2 (6).

Patulin: De akuttoxiska effekterna av patulin är framför allt gastrointestinala och har kunnat observeras i djurstudier med en exponering vid cirka 5 mg/kg kroppsvikt. En längre tids exponering vid lägre doser kan ge viktnedgång. Andra effekter som har uppmärksamats i djur är påverkan på immunsystemet, embryotoxiska samt neurotoxiska. Baserat på en säkerhetsfaktor på 100 fastställde Jecfa ett tTDI på 400ng/kg kroppsvikt/dag (3). Huruvida patulin kan klassificeras som ett genotoxiskt cancerframkallande ämne är oklart.

Ochratoxin: Ochratoxin A (OTA) är framför allt njur- och levertoxiskt. Dessutom har man iakttagit fosterskadande effekter och påverkan på immunsystemet i experimentella försök. Vid höga doser, 70 µg/kg kroppsvikt/dag, orsakar ochratoxin levercancer hos råttor. Mekanismen bakom den cancerförhöjande effekten är fortfarande oklar. Jecfa föreslår ett tTWI baserat på njurtoxicitet på 100 ng/kg kroppsvikt/vecka (1). Här har man använt en säkerhetsfaktor på 1 500. I en senare utvärdering av Jecfa föreslås samma tTWI för OTA:s (6). I en senare utvärdering sammanställd av Efsa föreslås ett TWI på 120 ng/kg kroppsvikt/vecka (9).

Fumonisin: Fumonisin B1 är framför allt njur- och levertoxiskt. Vid höga doser, cirka 1 mg/kg kroppsvikt/dag orsakar fumonisin B1 förhöjda nivåer av levercancer hos råttor. Apstudier har utförts och där noterades leverskador och förändringar av blodbildningen vid en dos på cirka 150×10^3 ng/kg kroppsvikt/dag. I en riskbedömning utförd av Jecfa 2001 föreslås ett tTDI på 120 ng/kg kroppsvikt/dag (6).

Aflatoxin: För att aflatoxiner ska ha toxisk effekt måste de genomgå biotransformation. Aflatoxin B₁ absorberas från mag- och tarmkanalen och transporteras via blodet till levern. Aflatoxin B₁ är inte toxiskt i sig, utan oxideras i levern av CYP450-enzym till en reaktiv metabolit (aflatoxin B₁-8,9-epoxid). Ett flertal CYP450-enzym anses ligga bakom metaboliseringen av aflatoxin B₁. Den reaktiva metaboliten bildar kovalenta addukter med nukleofila atomer (syre, kväve) hos DNA- och RNA-baser samt hos proteiner. Detta leder till att aflatoxin är levertoxiskt.

Den cancerframkallande effekten av aflatoxin B1 tillsammans med hepatitinfektion har kunnat påvisas hos människor, varför International Agency for Research on Cancer (IARC, ett WHO-organ) har klassificerat ämnet som humancarcinogen, klass 1 (8). Eftersom aflatoxin är genotoxiskt kan inget TDI fastställas, det finns alltså ingen dos som är så låg att den inte innebär en förhöjd hälsorisk. Om medelintaget under livet är cirka 1ng/kg kroppsvikt och dag uppskattas cancerrisken till lägre än 1/100 000.

Zearalenon: Zearalenon är inte akuttoxiskt, men i långtidsstudier är hormonella effekter framträdande. Zearalenon binder till östrogenreceptorer och kan orsaka överproduktion av östrogen och minskad fertilitet vid höga doser. Känsligheten varierar mellan arter, där grisar och får räknas till de känsligaste arterna. Höga halter av zearalenon orsakar cancer i råttor. Eftersom metaboliseringen och utsöndringen är snabb är också intaget av zearalenon från animalisk föda lågt (3). Bland de olika TDI som har föreslagits är Jecfa:s förslag 500 ng/kg kroppsvikt/dag (3).

Referenser

1. Nadjimi Ali Reza, 2008, Svenska barns intag av mykotoxiner via maten. Examensarbete utfört på Livsmedelsverket våren 2008.
2. EFSA, www.Europe.eu
3. JECFA (1996): toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Additive Series, 35.
4. Riskprofil, mögel och mykotoxiner. Livsmedelsverkets rapport nr 4/2009.
5. EFSA: Opinion on the scientific panel on contaminants in food chain on the request from the Commission related to ergot as undesirable substance un animal feed, 2005, 225, 1-27.
6. JECFA (2001): Safety evaluation of certain mycotoxins in food. WHO Additive Series, 74, pp 505-506.
7. JECFA (1995): Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Additive Series, 59.
8. <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol56/09-afl.html>
9. The EFSA Journal (2006) 365, 1-56.

Nitrit och nitrat

av Per Ola Darnerud, Livsmedelsdataenheten

Nitrat och nitrit förekommer i vår miljö och deltar i kvävetets kretslopp. Nitrat finns bl.a. i grönsaker som byggstenar i växtens metabola processer. Särskilt höga halter finns i vissa bladgrönsaker och även i bl.a. rödbeta och rädisa. Nitrat kan också finnas i förhöjda halter i dricksvatten från enskilda brunnar i jordbruksområden, ofta som resultat av att brunnen har förorenats av ytvatten. Nitrit finns ofta i mycket lägre halter än nitrat i grönsaker och i vatten, men nitrit tillsätts charkprodukter för att förhindra mikrobiell tillväxt, speciellt av *Clostridium botulinum*. Även nitrat används i vissa fall som livsmedelstillsats, t.ex. vid osttillverkning och i sillinläggningar, i antibakteriellt syfte. Nitrat/nitrit kan också bildas endogent i kroppen och där finns även en övergång mellan nitrat och nitrit, vilket gör bedömningen av den sammanlagda exponeringen komplex.

Livsmedelsverkets och EU:s gränsvärden för nitrat och nitrit i dricksvatten är 50 respektive 0,5 mg/l (otjänlighet; SLVFS 2001:30), vilket också överensstämmer med Socialstyrelsens riktvärde för enskilda brunnar. Socialstyrelsens riktvärden för nitrat och nitrit åtföljs av kommentaren att vatten med halter över gränsvärdet inte bör ges till barn under 1 års ålder (1). Det finns även gemensamma gränsvärden inom EU som begränsar den tillåtna halten av nitrat i sallat och spenat.

Faroidentifiering

Nitrit är den form som står för de toxiska effekterna och är även den form som är mikrobiologiskt verksamt. Nitrats toxiska effekter erhålls efter omvandling till nitrit. Nitrit ger hos människor och djur upphov till methemoglobinemi, vilket är ett akut tillstånd där omvandlingsprodukter till nitrit binder till röda blodkroppar i blodet och ger försämrad syretransport. Tillståndet kan vara livshotande vid förgiftning med höga nitritdoser. Små barn är av flera orsaker speciellt känsliga för nitritexponering och användning av nitrat-/nitrithaltigt vatten vid beredning av bröstmjölksersättning kan vara en orsak till att spädbarn kan drabbas av methemoglobinemi. Detta tillstånd har i några fall lett till allvarliga syrebristsymptom och har uppmärksammats bl.a. genom att barnets fingrar, tår och nästipp har blivit blåfärgade. Det är dock andra effekter i djurförsök, nämligen vävnadsförändringar i hjärta och lungor, som ligger till grund för gällande ADI för nitrit.

En annan potentiell fara med nitrat/nitrit är bildning av carcinogena nitrosaminer och på lång sikt ökad risk för uppkomst av tumörer. Man har experimentellt kunnat visa att nitrat/nitrit tillsammans med vissa andra ämnen i kosten ger upphov till nitrosaminer och att vissa nitrosaminer är starka carcinogener i flera djurarter (2). Risken är omdebatterad och eventuella epidemiologiska samband mellan nitrat-/nitritexponering hos människor och tumöruppkomst är inte fastställda. I den senaste rapporten från Worlds Cancer Research Fund anser man att det finns ett säkerställt samband mellan konsumtion av processat, och även rött, kött och vissa cancerformer, i första hand kolorektalcancer (3). Definitionen av processat kött är dock oklar och kan innehålla många andra faktorer förutom tillsatsämnet nitrit. En annan cancerform som under senare år har diskuterats är hjärntumörer hos barn. Man har i flera fall- och kontrollstudier kunnat visa samband mellan moderns intag av nitrit via kosten under graviditeten och uppkomst av tumörer i hjärnan hos barnet. Barnets eget intag av nitrit har dock inte kunnat bindas samman till denna cancerform (4).

Farokarakterisering

I djurexperimentella studier med kronisk exponering för ökande dosnivåer av nitrit börjar man observera toxiska effekter av nitrit vid en exponering för 5-10 mg/kg kroppsvikt/dag. I en 90-dagarsstudie på råttor sågs effekter på binjurebark med ett NOAEL på 5,4 mg nitrit/kg kroppsvikt/dag (5) och i en tvåårsstudie, också på råttor, observerades histologiska förändringar i hjärta och lunga med ett NOAEL på 6,7 mg/kg kroppsvikt/dag (6). Enligt WHO kan effekterna på binjuren bara vara en indirekt följd av nitritexponeringen och de anser därför att dessa effekter inte bör tas med i bedömningen. Effekter på röda blodkroppar i form av methemoglobinemi (MetHb) ses i djurförsök först vid högre doser.

Spädbarn på 3 månader och yngre är speciellt känsliga för nitritinducerad MetHb, eftersom de har en speciell form av Hb, fetalt hemoglobin. Denna form kan initialt utgöra 60-80 procent av det totala Hb och sjunker till 20-30 procent vid 3 månader efter födseln. Fetal Hb tycks mycket lättare kunna bilda metHb och samtidigt saknas oftast det reduktas som ombesörjer MetHb:s reduktion till Hb. Ytterligare faktorer som gör spädbarn extra känsliga för nitritexponering är att de har högre pH i magsäcken, vilket ökar risken för bakteriell närvaro och bildningen av nitrit från nitrat, samt att spädbarnens intag av vätska, exv. Bröstmjölk ersättning, är större än hos äldre individer räknat per kg kroppsvikt (7, 8). I äldre studier har spädbarn fått olika mängder nitrat i bröstmjölk ersättningen och MetHb-halten har senare analyserats. Vid en dos av 50 mg nitrat/kg kroppsvikt/dag observerades en MetHb-nivå på 5,3 procent. Om dosen ökades till 100 mg nitrat/kg kroppsvikt/dag ökade MetHb-nivån till 7,5 procent (9). Den högre dosen ledde inte till några andra synbara effekter på barnet och gränsen när synbara förändringar i form av blåfärgning (cyanos) uppträder anses ligga vid cirka 10 procent. Dosen 100 mg nitrat/kg kroppsvikt omräknad till nitrathalt i dricksvatten blir, vid ett vattenintag på 150 ml/kg kv/dag, 660 mg nitrat/liter, vilket är en hög siffra. Gränsvärdet för nitrat i dricksvatten är idag 50 och 20 mg nitrat/liter – gräns för otjänlighet respektive tjänligt med anmärkning. Emellertid kan bakteriell infektion öka både reduktionen av nitrat som intas via mat och vatten och bildningen av nitrat/nitrit via endogen syntes (10). I en fallstudie observerades ett barn med försämrad produktion av saltsyra i magsäcken ha mycket hög MetHb-halt i blodet (72 procent), som associeras till en nitratkoncentration i dricksvattnet på endast 50 mg/liter (11).

Exponeringsuppskattning

Vikten av att studera både nitrat- och nitritintag tydliggörs av det faktum att cirka 5 procent av den nitratdos som tas upp i kroppen omvandlas till nitrit, i första hand med hjälp av nitratreducerande bakterier i munhålan (12). I många fall kan alltså nitratintaget från maten vara den största externa källan för nitritexponering hos konsumenten.

I en nyligen publicerad rapport från Karolinska institutet och Livsmedelsverket presenteras data från svenska barns intag av nitrit (från charkuterivaror), nitrat (från grönsaker, vatten och charkuterivaror) och det beräknade totala intaget av nitrit vid en antaglig femprocentig överföring av nitrat till nitrit i kroppen (13). Om intaget av nitrit från charkuterivaror studeras ligger median-95 %il-intaget av nitrit på 0,01/0,03 för 4-5-åringar, 0,007/0,03 för 8-9-åringar och 0,005/0,02 för 11-12-åringar redovisat i mg nitrit/kg kroppsvikt/dag. Detta intag ligger, även för högkonsumenter av charkuterivaror, under det fastställda TDI för nitrit (se nedan, Riskkarakterisering). Om man ser på nitratintaget från grönsaker, frukt och dricksvatten för sig finns också där en betryggande marginal till nitrat-TDI (se Riskkarakterisering). Om man däremot beräknar nitritintaget efter att ha lagt till bidraget från nitrat, efter en femprocentig överföring till nitrit, får man ett betyd-

ligt högre intag, nämligen 0,06/0,10, 0,04/0,07 samt 0,03/0,06 för respektive åldersgrupper och med detta intag överskrids nitrit-TDI för vissa av de undersökta barnen (se nedan). Enligt denna beräkning är bidraget från charkuterivaror cirka 30 procent av det totala nitritintaget, medan nitritexponeringen från i första hand grönsaker, efter omvandling från nitrat, står för den största delen, cirka 70 procent.

Några exempel från andra länder på barns nitrat- och nitritintag: I Danmark beräknades 2008 nitritintaget från köttprodukter hos danska barn, vilken visade ett intag av 0,011 mg/kg kroppsvikt i åldersgruppen 4–5 år (14). I Finland har beräkningar av nitritintag hos barn/ungdom genomförts baserade på data för ett stort antal födoämnen. Intaget blev i detta fall 0,023–0,039 mg/kg kroppsvikt/dag för barn och ungdomar i åldern 9–24 år (15). Den finska studien beräknade också att nitratintaget för denna åldersgrupp låg på 54 mg/dag. I en undersökning från Estland redovisas nitritintag hos barn i åldersgrupperna 1–3 och 4–6 år vara 0,45 respektive 0,80 mg/dag (16). I dessa undersökningar har inte omvandlingen från nitrat till nitrit beräknats.

Nitratintaget via grönsaker hos vuxna svenskar (15–74 år) har tidigare beräknats vara 31 mg/dag om konsumtionssiffror per capita används. (Om medelvikten från Riksmaten-undersökningen används ger detta ett intag på 0,42 mg nitrat/kg kroppsvikt/dag). Om istället konsumtionsundersökningar får ligga till grund för beräknat intag ligger detta på 18 och 21 mg/dag för kvinnor respektive för män (17). Intaget av nitrit via kosten för svenska konsumenter beräknades inte i denna studie.

Det förekommer att nitrathalten i enstaka kommunala dricksvattenanläggningar överskrider gällande gränsvärden, men det är huvudsakligen ett problem för enskilda brunnar. Drygt 30 procent av hushållen med egen brunn bor i jordbruksområden. Man uppskattar att cirka 2 procent av de enskilda brunnarna omfattande cirka 17 000 personer har nitrathalter över gränsvärdet 50 mg/liter, dvs. gränsen för otjänligt vatten (1).

Riskkaraktärisering

De effekter av nitrit på hjärta och lunga som observeras i studier på råtta (NOAEL 6,7 mg/kg kroppsvikt/dag) ger enligt JECFA ett ADI på 0,07 mg/kg kroppsvikt/dag med användning av en osäkerhetsfaktor på 100 (18). EU:s Scientific Committee for Food kom i sin riskbedömning fram till en liknande slutsats, nämligen ett ADI på 0,06 mg/kg kroppsvikt/dag (19).

För nitrat har ett NOAEL på 370 mg/kg kroppsvikt/dag satts utifrån viss tillväxthämning på råtta vid observationer i en tvåårsstudie (Lehman, 1958). Både SCF och JECFA har utifrån denna observation angett ett ADI för nitrat på 3,7 mg/kg kroppsvikt/dag (19, 21).

Båda ADI-värdena (nitrit och nitrat) ska inte användas för barn som är 3 månader eller yngre. Sambandet mellan nitrit/nitrat och canceruppkomst har ansett för osäker för att användas som bas för att sätta ett ADI.

I den svenska intagsberäkningen av nitrit hos barn ser man vid en beräkning av det totala intaget av nitrit, efter att ha inkluderat omvandling från nitrat, att ADI lätt kan överstigas för den yngsta åldersgruppen. Elva procent av 4-5-åringarna hade ett intag av nitrit som översteg ADI om nitratomvandlingen inkluderades. För de äldre åldersgrupperna minskade denna andel, 3 procent för 8–9-åringar och 1 procent för 11–12-åringar. Ungefär 70 procent av det totala nitritintaget härstammar från omvandlingen av nitrat till nitrit, om den sker i en omfattning av 5 procent.

Redovisade data antyder alltså att det totala nitritintaget hos små barn (4 år och yngre) kan vara relativt högt i förhållande till ADI under förutsättning att nitratintaget från vegetabilier, och dess omvandling till nitrit, inkluderas i beräkningen. När det gäller nit-

ratintaget från frukt och grönt beräknas 59 procent komma från grönsaker, 34 från potatis och 7 procent från frukt. En konsekvens av det stora indirekta nitritbidraget från grönsaker kan vara att intaget av nitratrika grönsaker diskuteras. Idag finns rekommendation att undvika att ge större mängder spenat, rödbetor, bladselleri, nässlor och mangold till barn under 1 år. Eftersom Livsmedelsverkets undersökning har visat att även 4-åringar kan överskrida TDI kan man diskutera en höjning av åldersgränsen för detta råd (upp till 3-4 år?), liksom vilka grönsaker som då bör ingå. Livsmedelsverket får ofta frågor om vilka grönsaker som har höga nitrathalter och en tabell som visar halter i vanliga grönsakssorter kan då ge vägledning (förslag se tabell 1). Samtidigt innehåller dock grönsaker ämnen som skyddar mot canceruppkomst och bl.a. vitamin C och E minskar omvandlingen från nitrat till nitrit och hämmar bildningen av nitrosamin. Eventuella råd om att minska nitrat- och nitritintaget får därför inte leda till minskad grönsakskonsumtion. Ett praktiskt råd i detta sammanhang är också att inte låta nitratinnehållande maträtter stå framme i rumstemperatur längre tid, detta för att minska omvandlingen till nitrit i maten. Eftersom nitritbidraget från charkuterivaror inte heller är försumbart för den totala nitritexponeringen, och konsumtionen av dessa varor inte har några direkt positiva hälsoeffekter (jmf WCRF-rapporten), kan råd som riktar sig mot överdrivet hög konsumtion av charkuterivaror eventuellt övervägas. Spädbarn som huvudsakligen får sin näring från bröstmjolk utsätts inte för höga nitrit-/nitrathalter. Bröstmjölksersättning kan dock innebära problem och nitrit-/nitralthalterna i vatten som används för detta ändamål bör vara låga.

Referenser

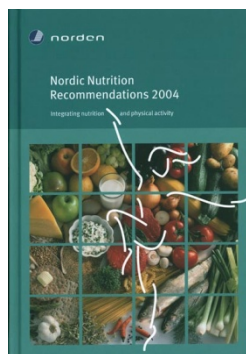
1. Svensson, K, Beckman-Sundh, U, Darnerud PO et al. (2009). Kemisk riskprofil för dricksvatten. SLV rapport 14:2009 (60 pp.)
2. Grosse, Y, Baan, R, Straif, K, Secretan, B, El Ghissassi, F and Cogliano, V (2006). Carcinogenicity of nitrate, nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. *The Lancet Oncology* 7, 628-29.
3. WCRF, 2007. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007.
4. Dietrich, M, Block, G, Pogoda, JM, Buffler, P, Hecht, S and Preston-Martin, S (2005). A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes and Control* 16, 619-35.
5. Til, HP, Falke, HE, Kuper, CF and Willems, MI (1988). Evaluation of the oral toxicity of potassium nitrite in a 13-week drinking-water study in rats. *Food Chemistry and toxicology* 26, 851-59.
6. Shuval, H.I. and Gruener, N. (1972). Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment. *Am. J. Pub. Health* 62, 1045-52.
7. Ellen, G and Schuller, PL (1983). Nitrate, origin of continuous anxiety. In: *Das Nitrosamin Problem*. R. Preussmann (ed.), Deutsche Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 97-134
8. Walley, T and Flanagan, M (1987). Nitrite-induced methaemoglobinaemia. *Postgrad. Med. J.* 63, 643-644.
9. Cornblath, M and Hartmann, AF (1948). Methemoglobinemia in young infants. *J. Pediatr.* 33, 421-425.
10. Walker, R (1990). Nitrates, nitrites and N-nitrosocompounds: a review of the occurrence in food and diet and the toxicological implications. *Food Addit. Contam.* 7, 717-768.
11. Thal, W, Lachhein, L and Marinek, M (1961). (What haemoglobin concentrations in well water methemoglobinemia are still compatible with life?; in German). *Arch. Toxicol.* 19, 25-33.
12. Eisenbrand, G, Spiegelhalter, B and Preussmann, R (1980). Nitrate and nitrite in saliva. *Oncology* 37, 227-31.
13. Larsson, K. An intake estimation of dietary nitrite and nitrate in Swedish children. Institute of Environmental Medicine (IMM), Karolinska Institutet, Master Program in Toxicology, Degree project, D-level, 45 hp. Arbetet utfört vid Livsmedelsverket HT 2009 – VT 2010.
14. Leth, T, Fagt, S, Nielsen, S. and Andersen, R (2008). Nitrite and nitrate content in meat products and estimated intake in Denmark from 1998 to 2006. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment* 25, 1237-45.
15. Laitinen, S, Virtanen, SM, Räsänen, L and Penttilä P-L (1993). Calculated dietary intake of nitrate and nitrite by young Finns. *Food Additives and Contaminants* 10, 469-77.
16. Reinik, M, Tamme, T, Roasto, M, Juhkam, K, Jurtsenko, S, Tenño, T and Kiis, A (2005). Nitrites, nitrates and N-nitrosoamines in Estonian cured meat products: intake by Estonian children and adolescents. *Food Additives and Contaminants* 22, 1098-105.
17. Fernlöf, G and Darnerud, PO (1996). N-Nitroso compounds and precursors in food – level, intake and health effect data and evaluation of risk. SLV rapport 15 – 1996 (81 pp.)
18. FAO/WHO 2003a. Nitrate (and potential endogenous formation of N-nitroso compounds). WHO Food Additive series 50, Geneva: World Health Organisation, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je06.htm>
19. EC (European Commission) (1995). Opinion of the Scientific Committee for Food on nitrate and nitrite pp 1-33 (expressed on 22 September 1995).
20. Lehman, AJ (1958). Quarterly reports to the editor on topics of current interest. Nitrates and Nitrites in meat products. *Quarterly Bulletin of the association of Food and Drug Officers*, 22, 136-138.
21. FAO/WHO 2003b. Nitrite (and potential endogenous formation of N-nitroso compounds). WHO Food Additive series 50, Geneva: World Health Organisation, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je05.htm>.

Tabell 1. Indelning av vanliga grönsaker i tre grupper utifrån deras uppmätta nitrathalter enligt litteraturdata (svenska data – Merino et al., 1995; EU-data (kursiverade) - EFSA, 2008). Låga halter: < 350 mg; medelhöga: 350-1 000 mg; höga: >1 000 mg

Grönsakssort	Nitrathalt mg/kg
Hög	
Sallat, huvud-	1724
Spenat, hela blad, förvälld	1010
<i>Sallat , flertal sorter</i>	<i>> 1000</i>
<i>Rucola</i>	<i>4677</i>
<i>Basilika</i>	<i>2206</i>
<i>Blad, rödbeta</i>	<i>1690</i>
<i>Endive</i>	<i>1465</i>
<i>Dill</i>	<i>1332</i>
Medel	
Sallads(kina)kål	899
Isbergssallat	864
Purjolök	535
Spenat, hackad, förvälld	486
Rödbeta	486
Vitkål	379
<i>Rädisa</i>	<i>968</i>
<i>Persilja</i>	<i>947</i>
<i>Zucchini</i>	<i>416</i>
<i>Bönor, bryt-</i>	<i>392</i>
<i>Rotselleri</i>	<i>390</i>
Låg	
Broccoli	301
Gurka	179
Morot	165
Blomkål	139
Potatis	47
Tomat	4
<i>Aubergine</i>	<i>314</i>
<i>Gul lök</i>	<i>142</i>
<i>Paprika</i>	<i>109</i>
<i>Palsternacka</i>	<i>83</i>
<i>Sockerärt</i>	<i>30</i>

Nutrition

Vetenskapligt underlag för nutritionsrådet är huvudsakligen de Nordiska Näringsrekommendationerna, NNR 2004. Om inget annat anges grundas råden på NNR. Resultat från kostundersökningen bland barn i Sverige, Riksmaten – barn 2003 har också vägts in som underlag för råden.



Inom områdena vitamin D, fettsyran DHA, salt och vegetarisk kost har kompletterande kunskapsöversikter utarbetats inom ramen för projektet.

Inom följande områden används, som komplement till NNR, publicerade kunskapsunderlag och rapporter som utarbetats utan anknytning till projektet:

Amning och tillvänjning

1. Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;49:112–125.
2. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008;46:99–110.
3. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* in Issue 1, 2009.
4. Michaelsen Kim F et al. Science base of complementary feeding practices in infancy. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010;13:277–283.
5. The influence of maternal, fetal and child nutrition on the development of chronic diseases in later life. Scientific Advisory Committee on Nutrition, Subgroup on Maternal and Child Nutrition, consultation 2010.
6. Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants; EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *EFSA Journal* 2009;7(12):1423.

Fett

1. Burlingame B, Nishida C, Uauy R, Weisell R. Fats and fatty acids in human nutrition; joint FAO/WHO Expert Consultation. *Ann Nutr Metab* 2009;55:1-3.
2. Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. FAO Food and nutrition Paper 91 (2010) ISSN 0254-4725.
3. NNR 2004. Nordic Nutrition Recommendations 2004.
<http://www.norden.org/da/publikationer/publikationer/2004-013>
4. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids and cholesterol. *EFSA Journal* 2010;8(3):1461, 1-107.
5. Uauy R, Dangour AD. Fat and Fatty Acid Requirements and Recommendations for Infants of 0-2 years and Children 2-18 Years. *Ann Nutr Metab* 2009;55:76-96.

Frukt och grönsaker

1. Frugt, grønt og helbred - Opdatering af vidensgrundlaget. Fødevarerdirektoratet FødevarerRapport 2002:22 www.fodevarerdirektoratet.dk.
2. Föräldrastöd till hälsosamma matvanor och fysisk aktivitet – en kunskapsöversikt. Kapitel 4. Frukt och grönsaker i hemmet och i skolan 34-41. Karolinska institutets folkhälsoakademi 2009:27.
3. NNR 2004. Nordic Nutrition Recommendations 2004.
<http://www.norden.org/da/publikationer/publikationer/2004-013>

Hälsoeffekter på lång sikt

1. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. World Cancer Reserach Fund/American Instiute for Cancer Reserach 2007.
2. NNR 2004. Nordic Nutrition Recommendations 2004.
<http://www.norden.org/da/publikationer/publikationer/2004-013>
3. The influence of maternal, fetal and child nutrition on the development of chronic diseases in later life. Scientific Advisory Committe on Nutrition, Subgroup on Maternal and Child Nutrition, consultation 2010.

Kolhydrater

1. NNR 2004. Nordic Nutrition Recommendations 2004.
<http://www.norden.org/da/publikationer/publikationer/2004-013>
2. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal* 2010;8(3):1462.

Nya livsmedel och livsmedelsingredienser

av Ulf Hammerling, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Bakgrund och lagstiftning

Livsmedel och livsmedelsingredienser som inte har konsumerats i betydande grad inom EU fram till den 15:e maj 1997 kan anses tillhöra kategorin nya livsmedel respektive nya livsmedelsingredienser. Särskild prövning krävs för att sådana produkter ska kunna marknadsföras. Prövningen sker enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 258/97 om nya livsmedel och livsmedelsingredienser, som föreskriver två procedurer: ansökan och anmälan¹. Instruktioner för hur dessa ska utformas specificeras i kommissionens rekommendationer 97/618/EC². Denna förordning är i dagsläget under revidering, men den aktuella skrivningen tydliggör fyra huvudkategorier hos livsmedlet eller livsmedelskomponenterna, vilka vardera innebär krav på riskvärdering enligt ovan, nämligen:

- i) avsiktligt förändrad molekylär struktur
- ii) isolerade från mikroorganismer, svamp eller alger
- iii) isolat/preparationer från växter eller djur, med undantag av sådana med etablerat säker användning
- iv) nya produktionsprocesser som kan förändra livsmedlets struktur eller sammansättning

Proceduren innebär att den behöriga myndigheten i det medlemsland som tillsänds ansökan utför en initial riskvärdering och bedömer om ytterligare utvärdering behövs. Övriga medlemsländer engageras därefter enligt ett ordinärt remissförfarande. Om varken medlemsländerna eller kommissionen har invändningar, eller om ytterligare utvärdering behövs, kan mottagarlandet meddela tillverkaren/importören att produkten får marknadsföras inom EU. I annat fall fordras en särskild procedur, där beslut fattas med kvalificerad majoritet i den Ständiga kommittén för livsmedel och djurhälsa (SKLD). Sverige har hittills inte tagit emot någon ansökan eller anmälan, men deltar som remissinstans tillsammans med övriga medlemsländer. Riskvärdering av nya livsmedel tillämpar generella principer, vilka specificeras av Codex Alimentarius. En mer detaljerad rekommendation har sammanställts av Nordiska rådet^{3,4}.

Nya livsmedel omfattar en bred flora av varianter, som exotiska frukter och juicer, nya sockerarter och fetter, isolerade grupper av komponenter från växter och djur, t.ex. lykopren, fytosteroler och omättade fettsyror, men också högtryckssteriliserade fruktjuicer, med mera.

Nya livsmedel och nya livsmedelsingredienser ska uppfylla de märkningskrav som föreskrivs i respektive kommissionsbeslut.

Historisk och aktuell situation i Sverige

Riskvärdering av nya livsmedel vid Livsmedelsverket har hittills genomgående inneburit utvärdering av andra medlemsländers initiala rapporter, (delar av) tillverkarens dokumentation och, i tillämpliga fall, annan dokumentation, huvudsakligen vetenskaplig litteratur. Alla fyra delmoment i riskvärderingen har varit och är fortfarande tillämpliga. Omfatt-

ningen av sådana riskvärderingar varierar starkt, i främsta hand beroende på den initiala rapportens upplevda kvalitet, livsmedlet/ingrediensens art (i ett toxikologiskt perspektiv) och/eller insikter man har fått av dokumentationen om risker för konsumenten. I somliga fall formuleras en ganska kortfattad, men tydlig, rapport. Andra situationer kan kräva stora egna insatser.

Kartläggning av produkter

Livsmedelsverket undersökte 2008 på uppdrag av Regeringen förekomsten av godkända nya livsmedel i Sverige med stöd av bl.a. Livsmedelsföretagen och Svensk egenvård. Undersökningen visade att flertalet dagligvarubutiker saluför nya livsmedel inom kategorin växtsteroler och en vara innehållande isomaltulos. Produkter som innehöll växtsteroler var bl.a. bredbara margariner, yoghurt- och mjölkvaror och rågbröd. Isomaltulos ingick endast i s.k. ”müslibars”. I hälsokostbutiker salufördes bl.a. kosttillskott med lykopen från *Blakeslea trispora*. Det framkom också att vissa hälsokostbutiker saluförde kapslar innehållande koncentrat av frukten *Morinda citrifolia*, vilket inte är tillåtet. Noni juice från samma frukt är godkänd som nytt livsmedel, men inte i denna beredningsform⁵.

Värdering av ämnesområdet

Nya livsmedel är ett område där regler är av betydelse för konsumentens säkerhet. När det t.ex. gäller utvecklings- och produktionstekniskt avancerade produktkategorier är förordningen (EG) nr 258/97 en viktig ”grind” till en eventuellt fortsatt godkännandeprocédur inom förordningen för närings- och hälsopåståenden (EG 1924/2006) om närings- och hälsopåståenden, eftersom riskaspekten tas upp där⁶.

Aktuell situation och trend

Regelverket för nya livsmedel är sedan flera år under revision. Det innebär att ytterligare några kategorier av livsmedel/ingredienser kommer att omfattas av den nya förordningen. Vidare kan det primära riskvärderingsarbetet komma att flytta från medlemsländernas behöriga myndigheter till Efsa. Livsmedelsverket har deltagit i remissproceduren, dvs. granskat samtliga ärenden och lämnat kommentarer till Europeiska kommissionen i enskilda ärenden.

Växtsteroler och växtstanoler

I västvärlden har en betydande del av befolkningen serumhalter av kolesterol som ligger i överkanten av vad som är hälsosamt. Förhöjda värden av i synnerhet LDL-kolesterol kan öka risken för hjärt- och kärlsjukdom och annan ohälsa. Emellertid ingår kolesterol som essentiell komponent i cellmembran och utgör ett endogent utgångsmaterial för bl.a. gallsalter och steroidhormoner. Det har framkommit att växtsteroler/växtstanoler (fytosteroler/fytostanoler) och deras respektive estrar, har kolesterolsänkande verkan hos människor⁷⁻⁹. Substanserna förekommer naturligt i en rad livsmedel, som spannmål, vegetabiliska fetter och oljor samt nötter, och är prekursorer till väsentliga substanser och sekundära metaboliter för respektive växter. De vanligaste växtsterolerna är β -sitosterol, campesterol och stigmasterol^{9,10}. Växtsteroler/-stanoler ingrediens i livsmedel utvinns

från vegetabiliska matoljor eller tallolja. Den sistnämnda råvaran har resultera i ett utgångsmaterial som är fysiologiskt ekvivalent med matoljor¹¹.

Regler, inklusive märkning, för livsmedel med växtsteroler som ingrediens

Växtsteroler som livsmedelsingrediens har diskuterats livligt i Europeiska kommissionen. År 2002 publicerades en rad rapporter i ämnet av den tidigare Vetenskapliga livsmedelskommittén. Bland annat framfördes en rekommendation om att daglig konsumtion inte bör överstiga 1-3 g^{12,13}. Senare utvärderingar har specificerat denna gräns till 3 g/dag¹⁴. EU:s regler är en aning komplicerade på så sätt att ingrediensen fytosteroler är undantagen från förgranskning enligt förordning (EG) 258/97 på grund av att sådana produkter hade konsumerats inom unionen innan lagen trädde i kraft. Övriga växtsteroler/-stanoler som förekommer i EU finns på den gemensamma marknaden i form av livsmedelsingrediens efter godkännande enligt förordningen¹. Samtliga växtsteroler/-stanoler och deras estrar ska märkas enligt kommissionens förordning (EG) nr 608/2004¹⁵. Detta innebär bl.a. att uppgift ska finnas om att produkten innehåller sådana ämnen och att mängden tillsatta växtsteroler/-stanoler per 100 g eller 100 ml ska anges i ingrediensförteckningen. Det ska också framgå att produkten är avsedd enbart för konsumenter som vill sänka kolesterolhalten i blodet och att de som behandlas med kolesterolsänkande läkemedel bör samråda med sin läkare om konsumtion av produkter som innehåller fytosterol. Vidare ska tydliggöras att produkten, bl.a. ur näringssynpunkt, kan vara mindre lämplig för gravida, ammande och barn under fem år. Produkten ska intas som en del av en varierad och balanserad kost med intag av frukt och grönsaker för att upprätthålla adekvata karoten-nivåer. Det ska deklarerats att daglig konsumtion av mer än tre gram tillsatta växtsteroler/-stanoler bör undvikas och det ska definieras vad som avses med en portion av livsmedlet, liksom hur mycket växtsteroler/-stanoler en sådan portion innehåller.

För närvarande ingår dessa ingredienser i tio produktkategorier, bl.a. bredbara margarin, yoghurt, mjölk, sojadryck, rågbröd och kryddkorv¹⁶. Livsmedel som innehåller växtsteroler/-stanoler som ingrediens har dessutom godkänts enligt förordningen (EG) 1924/2006. Det innebär att de kan märkas med hälsopåstående om att de har visats kunna sänka kolesterolhalten i blodet. Höga blodnivåer av LDL-kolesterol har länge ansetts vara en riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom^{6,17}. Efsa har levererat rapporter som tillstyrker sådan märkning för specifika produkter^{18,19}.

Effekter i fysiologiska system

Inverkan på serumkolesterol och triacylglycerol samt fynd från kardiovaskulära studier

Experimentella och epidemiologiska studier har övertygande visat att fytosteroler/-stanoler sänker kolesterol i blodserum (uttryckt både som LDL- och total kolesterol)^{8,20-22}. Den sannolikt viktigaste mekanismen för denna effekt är att växtsterol/-stanol och kolesterol har likartad molekylär struktur, vilket innebär konkurrens om upptagsvägarna i tarmen. Dessutom verkar växtsterol/-stanol kunna stimulera transport av kolesterol ut i tarmen²³. Data från experiment med försöksdjur och resultat från kliniska studier visar en tydligt dosberoende reduktion av serumkolesterol inom området 5-15 procent. Enligt en meta-analys av flera studier innebär ett intag av 2,0-2,4 g sterol/dag ungefär 9 procent reduktion av blodbundet kolesterol²¹. En senare rapport fastställer att intag mellan 1,5 och 2,4 g växtsterol/-stanol per dag reducerar LDL-kolesterol med 7-10,5 procent²⁴. Enligt åtminstone en studie föreligger ekvivalens i detta avseende mellan fytosteroler och fytosteroler²⁵. Vidare finns stöd för att växtsteroler från tallolja är likvärdiga med växtsteroler från

vegetabiliska oljor¹¹. Nyligen har också rapporterats att intag av fytosteroler/-stanoler också reducerar blodkoncentrationen av triacylglyceroler, som liksom LDL-kolesterol är kopplade till hjärt- och kärlsjukdom²⁶. Kliniska studier har dessutom klarlagt att kombinerad behandling av hyperkolesterolemiska patienter med växtsteroler och statinpreparat förstärker den kolesterolreducerande effekten²⁷. En rad experimentella studier i mus- och kaninmodeller indikerar att växtsteroler, vid sidan om effekter på kolesterolnivåerna i blod, har direkt antiaterosklerotisk verkan. Observationerna visade bl.a. minskad förekomst av aterosklerotiska plack hos exponerade djur, relativt kontrollpopulation^{28,29}.

En liten grupp konsumenter som lider av sitosterolemi, vilket innebär patologiskt hög koncentration av växtsteroler i blod, utvecklar emellertid också tidigt grav ateroskleros trots att kolesterolnivåerna är normala. Detta synbarligen paradoxala fenomen har föranlett fortsatta studier. Några studier i möss under senare tid har också rapporterat en - i många stycken - motsatt effekt av växtsteroler, dvs. skadlig inverkan på vaskulära endotelceller (finns i kärlväggar) och ökad inlagring av aterosklerotiska plack^{30,31}, medan andra sentida djurmodeller, i analogi med tidigare fynd, visar skyddande verkan på blodkärl^{11,12}. Vidare rapporteras från några studier att upptaget av växtsteroler via tarmen visar större variation mellan individer än tidigare föreställning samt ett positivt samband mellan plasmahalter av växtsteroler och hjärt- och kärlsjukdom³²⁻³⁴. Somliga forskargrupper ifrågasätter därför nyttan av adderade växtsteroler i livsmedel. Tolkningen av de bakomliggande och delvis motstridiga resultaten är emellertid kontroversiell och långt ifrån okomplicerad, bl.a. eftersom växtsteroler också är markörer för upptag av kolesterol från tarmen. Det finns alltså en kvarstående problematik kring orsak och verkan när det gäller dessa fynd.

Strukturlikhet med endogena steroidhormoner

Den molekylära strukturen hos fytosteroler/-stanoler är mycket snarlik strukturen hos steroidhormoner hos däggdjur. Detta öppnar för misstanke om interaktion av växtsteroler med receptorer för endogena steroidhormoner, i synnerhet östradioler, eftersom receptorer för denna steroidgrupp kan vara tämligen promiskuösa. Motsägande fynd har emellertid rapporterats i litteraturen om funktionell hormonell inverkan av växtsteroler (i första hand β -sitostanol) via bindning till östradiolreceptorer. Det sammantagna intrycket är att sådan interaktion är ringa eller obefintlig^{21,35}. Denna uppfattning styrks för övrigt av att ett flertal studier i råttor, inklusive flergenerationsstudier, inte visar skadlig inverkan av β -sitostanol (alternativt en blandning av β -sitosterol, campesterol och stigmasterol) i reproduktionstoxikologiskt avseende, eller från annat perspektiv. Enligt en flergenerationsstudie kunde oralt NOEL fastställas inom intervallet 1,55–5,62 mg/kg och dag³⁶⁻³⁸.

Effekt på upptag av fettlösliga vitaminer

Somliga vitaminer, som vitamin A, D, E och K liksom flera av dess prekursorer, är uttalat fettlösliga. Inkorporeringen av sådana vitaminer i heterogena miceller är en förutsättning för absorption av dem via enterocyter. Miceller, sammansatta av gallsalter som innehåller kolesterol, är essentiella för denna process. Växtsteroler/-stanoler hämmar upptaget av fettlösliga vitaminer enligt en kompetitiv mekanism. I främsta hand gäller detta β -karoten och vitamin A (retinol), men även α -tokoferol (vitamin E)³⁹. Enligt (den tidigare) vetenskapliga livsmedelskommittén innebär ett intag av 20 g livsmedel som innehåller växtsterol per dag (8 procent sterol) under ett år en reduktion av β -karoten i serum med cirka 20 procent¹². Upptaget av vitamin E verkar påverkas i betydligt mindre utsträckning än vitamin A och dess prekursorer. Vidare förefaller esterifierade fytosterol- och fytostanolprodukter ha starkare kompetitiv verkan än fria³⁹. En ganska omfattande klinisk studie av friska frivilliga försökspersoner (187 st, 1 år) visade 10-15 procent reducerad blodkon-

centration av vardera α - och β -karoten samt lykopen²⁰. Ökat intag av frukt och grönsaker kan emellertid kompensera detta bortfall⁴⁰.

Övriga rapporterade effekter

Med användning av en mycket etablerad assay, ”chicken chorioallantoic membrane assay”, har rapporterats att β -sitosterol utövar angiogen (blodkärlsstimulerande) verkan⁴¹. Resultat från en rad kliniska studier tyder på att fytosteroler utövar en symptomlindrande effekt hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH)⁴². Mekanismerna för detta förefaller ännu vara outredda, men en föreslagen sådan är hämning av enzymet 5- α -reduktas, som ombesörjer aktivering av testosteron till aktivt dihydrotestosteron. Experimentella studier visar reducerad växt och spridningsbenägenhet hos den humana prostatacancer-cellinjen PC-3, som resultat av exponering för β -sitosterol⁴³. Studier på råttor med en fenotyp som är benägen att utveckla hjärninfarkt (stroke-prone spontaneously hypertensive rats) uppvisar, efter dosering med en diet som innehåller mycket växtsteroler, en stegrad skörhet hos erytrocytmembranet parallellt med ökad incidens av stroke jämfört med kontroldjur⁴⁴. Senare studier av klinisk art har emellertid inte kunnat styrka motsvarande inverkan på humana erytrocyter²⁰.

Biotillgänglighet

Absorptionen av fytosteroler och fytostanoler och deras estrar är generellt låg. I litteraturen anges upptaget inom intervallet 0,05 % till 2 %. Dessa värden är lägre än tidigare rapporterade data, men baserade på mer tillförlitlig analytisk teknologi⁴⁵. Som nämns ovan visar emellertid senare fynd baserade på genetisk epidemiologi, att variationen i absorption av växtsteroler/-stanoler bland konsumenter kan vara större än tidigare uppfattning³⁴. Generellt förefaller fytosteroler absorberas något effektivare än fytostanoler⁴⁵.

Studier på barn

Studier på barn visar att växtsteroler utövar samma typ och grad av kolesterolsänkning hos barn som hos vuxna^{8,46,47}. Detta förefaller gälla på normo- och hyperkolesterolemiska individer^{48,49}. En fyraveckorsstudie, omfattande barn i åldrarna 2-5 år och exponering av sammantaget mer än 3 g växtsterol/dag, rapporterade cirka 15 % reduktion av LDL-kolesterol⁵⁰. Vidare reduceras upptaget av karotenoider och fettlösliga vitaminer, i linje med hos vuxna konsumenter publicerade fynd⁸.

Övrigt

En liten grupp individer har starkt nedsatt förmåga att nedbryta växtsteroler. Detta tillstånd benämns sitosterolemi^{51,52}. Enligt samstämmig bedömning ska en varning till sådana personer anges på förpackningen.

Exponeringsanalys

Inom EU nyttjar uppskattningsvis 10-15 % av konsumenterna ett eller flera livsmedel med växtsteroler som ingrediens. Drygt 60 % av dessa konsumenter utgör den avsedda målgruppen, dvs. individer med måttligt förhöjda kolesterolvärden (i främsta hand LDL-kolesterol) och som är 45 år eller äldre. Vidare förefaller exponeringen hos de flesta av dessa överensstämma med eller vara i underkant av rekommenderat dagligt intag. Det

finns emellertid en liten grupp om cirka 1-4 %, som överkonsumerar denna typ av produkter⁹.

Den tidigare vetenskapliga livsmedelskommittén inom EU (SCF) publicerade 2002 ett yttrande rörande en konsumtionsanalys framlagd av Unilever (post-launch monitoring) av fytosteroler i bredbara margariner. Studien omfattade fem europeiska länder och visade en medelkonsumtion av ungefär 1,4 g fytosterol/dag bland användare av produktkategorin. Den övre 95:e percentilen bland belgiska konsumenter, vilka placerade sig högst, landade på 2,7 g fytosterol per dag¹³. Under senare tid har sortimentet emellertid utökats avsevärt till att omfatta tio produktkategorier¹⁶. En sammanställning som publicerades av Unilever 2006 identifierade den högsta konsumtionen hos holländska konsumenter, med ett övre (95:e percentilen) intag om 45 g fytosteroladderad produkt, motsvarande cirka 3,5 g växtsterol⁵³. Enheten för datainsamling och exponeringsanalys vid Efsa publicerade 2008 en sammanställning rörande konsumtionsvanor i flera europeiska länder¹⁶. Överlag konstaterades att en jämförelsevis liten andel av användarna av fytosteroladderade produkter – upp till 2,5 % – i flertalet länder konsumerar mer än det rekommenderade intaget om 3 g. I Irland föreföll intaget vara högst och där konstaterades också störst andel överkonsumerare (23 %). I sammanhanget kan framhållas att ungefär 1 % bland barn yngre än 5 år, i familjer som använder ovan nämnda produktkategorier, rapporteras vara exponerade för växtsteroltillsatta livsmedel¹⁶.

Riskprofil för barn

Sammanfattning av underlag och bedömning

Växtsteroler av sorter som ingår som ingrediens i livsmedel enligt förordning (EG) nr 258/97, finns också naturligt i en rad livsmedel, i synnerhet vegetabiliska fetter och oljor, spannmålsprodukter och nötter. Dagsintaget av fytosteroler/-stanoler via ordinära livsmedel hos vuxna konsumenter är i storleksordningen 0,15–0,4 g; det högre segmentet mer typiskt hos vegetarianer. En rad experimentella och kliniska studier stödjer föreställningen att fytosteroladderade livsmedel, upp till intag om 3 g/dag, är säkra att konsumera för vuxna. Den mest framträdande fysiologiska effekten är reduktion av total- och LDL-kolesterol, som är cirka 10 % vid en konsumtion av 2,0-2,5 g/dag. En sådan konsumtion medför också minskat intag av somliga fettlösliga vitaminer och näringsämnen, i främsta hand karotenoider, α - och β -karoten och lykopen, men även – i mindre omfattning – vitamin E (α -tokoferol). Reduktionen är tydligt mätbar, men inte dramatisk. Vuxna konsumenter kan kompensera upptagsförändringen genom att äta mer frukt och grönsaker.

Ett fåtal studier av doserade barn visar i stort sett samma fysiologiska effekter som hos vuxna av livsmedel med växtsteroler som ingrediens. Inga uppenbart oönskade effekter noteras i sådana studier, ehuru samtliga är av måttlig tidsutdräkt. Långtidseffekter, i synnerhet hos barn upp till fem års ålder, av höga intag av växtsteroler i form av livsmedelsingrediens är dock inte dokumenterade (och bör heller inte bli aktuella att studera). Här må framhållas att kolesterol är en väsentlig - via endogen biosyntes och exogent tillförd - substans för barns normala fysiologiska utveckling. Det sistnämnda gäller också fettlösliga vitaminer och sannolikt även övriga karotenoider aktuella i sammanhanget. Enligt kommissionens förordning (EG) nr 608/2004 ska produktsortimentet deklarerar vara mindre lämpligt för barn under fem år.

Slutsats

Baserat på en sammanvägd bedömning av en tämligen gedigen dokumentation är slutsatsen att det inte är lämpligt för barn upp till fem års ålder att konsumera livsmedel med

växtsteroler/-stanoler som ingrediens. Emellertid är sporadiska intag av sådana livsmedels troligen riskfria för barn upp till fem år. Vidare har växtsteroler som ingrediens visat sig vara verksamma i behandling av hyperkolesterolemiska barn. Detta har ansetts vara av betydelse, eftersom farmakologisk behandling med statinpreparat är ofullständigt dokumenterad med avseende på säkerhet i patienter under 18 år. Om sjukliga blodfetthalter kan misstänkas hos barn ska detta utredas av medicinskt kvalificerad personal. Eventuell behandling ska självklart initieras och övervakas av klinik.

Morinda citrifolia (Noni)

Morinda citrifolia är en åretruntgrön buske med ursprung i södra Asien, men har numera ganska stor utbredning i tropiska växtzoner. Frukterna blir ungefär 10 cm långa och har polygonala segment på utsidan. Mogna frukter får ett gulaktigt, halvgenomskinligt utseende och identifieras via en karakteristisk, ostliknande doft med inslag av smörsyra och har tvålaktig smak. På grund av dessa tämligen oattraktiva egenskaper har frukterna konsumerats som livsmedel i den polynesiska övärlden under främst svältperioder. Blad, rotdelar, bark och fruktmassa har emellertid också använts inom folkmedicinen mot en rad sjukdomstillstånd, bl.a. artrit, sårskador, inflammatoriska reaktioner, stick av giftiga fiskar och huvudvärk⁵⁴. Under senare tid har växtens frukter (fortsättningsvis benämnt Noni) kraftigt ökat i popularitet i västvärlden och *M. citrifolia* odlas numera kommersiellt på bl.a. Tahiti och Hawaii⁵⁵. I huvudsak fruktsaft, men även andra växtdelar av *M. citrifolia*, saluförs i stora delar av världen i livsmedels- och hälsokostbutiker och via Internet. Inte sällan är internationell marknadsföring, i synnerhet den Internetbaserade, knuten till diverse hälsopåståenden.

Regler, inklusive märkning, för Nonijuice inom EU

Nonijuice finns sedan 2003 på EU:s gemensamma marknad som ny livsmedelsingrediens i pastöriserade fruktdrycker⁵⁶. I beslutet framhålls att endast fruktsaften är godkänd och alltså inte andra beredningsformer, t.ex. kapslar, eller övriga delar av växten. Vidare ska sådana produkter märkas med ”Nonijuice” eller ”innehåller fruktsaft av *Morinda citrifolia*”. Noni har däremot inte godkänts enligt förordningen (EG) nr 1924/2006 och får därmed inte marknadsföras med hälsopåstående inom EU.

Sammanfattning av *M. citrifolia*

Fytokemiska studier av skilda växtdelar från *M. citrifolia* har resulterat i att man har identifierat ungefär 200 substanser. De huvudsakliga ämnesgrupperna utgörs av triterpenoider, sackarider, lignaner och neolignaner, flavonolglykosider, fettsyror och dito derivat, irido-ider och dito glykosider samt antrakinoner och dito glykosider⁵⁴. En rad antioxidativa substanser, i synnerhet ur gruppen neolignaner, har visats förekomma i Noni⁵⁷. Somliga antrakinoner har knutits till genotoxisk verkan och sådana förekommer i rotdelar av *M. citrifolia*. Denna grupp har, enligt fytokemisk analys, emellertid inte identifierats i frukt- delar hos Noni⁵⁸.

Diverse effekter i fysiologiska system

Som nämns ovan har konsumtion och annan användning av Noni lång tradition inom folkmedicinen och en rad skilda effekter i människa finns beskrivna. Somliga av dem har också utsatts för vetenskapliga studier. I huvudsak faller den farmakologiska dokumentationen inom tre kategorier, nämligen cancer/angiogenes, inflammation/smärta och metabola effekter. Dock har ytterligare några yttringar av Noni rapporterats i vetenskaplig litteratur, däribland immunologisk och neurofarmakologisk inverkan. Noni anses dessutom ha antioxidativ effekt.

Cancer och angiogenes

Inom denna effektgrupp verkar en polysackaridrik fraktion av Noni vara cancerhämmande i två murina tumörmodeller^{59,60}. Dessa modeller har dock under senare tid ersatts av system som anses ha större trovärdighet, varför fynden kan vara diskutabla⁵⁵. En nyligen publicerad studie, liksom ovan utförd i mus men baserad på Ehrlich ascites-tumörer, visar proliferationssuppressiv och apoptisk effekt av Noni på malign vävnad. Den sammantagna effekten föreföll vara något lägre, men i samma storleksordning som dito doxorubicin – ett etablerat kemoterapeutikum mot neoplasier⁶¹. Ganska selektiv anti-proliferativ verkan på humana tumörcellslinjer har också visats *in vitro*⁶². Intressant nog har även antivaskulär effekt av Noni i humana kärlbildningsmodeller rapporterats⁶³.

Inflammation och smärta

Extrakt av Nonifrukt har visats ha antiinflammatorisk verkan i mus och råttor. Bradykinin-inducerat ödem motverkas t.ex. av i.p.-injektion av Noniextrakt⁶⁴. Utförligare studier i mus med användning av ”hot plate assay” har demonstrerat smärtstillande verkan av Noni, efter 10 procent inblandning i dricksvatten, som är jämförbar med smärtstillande farmaceutiskt preparat. I samma rapport nämns att sådan dosering reducerar utsöndring av MMP-9, en endogen substans som ofta kopplas till artrotiska tillstånd, från monocyter⁶⁵. Vidare förefaller komponenter i Noni kunna hämma två isoformer av det endogena enzymet lipooxygenas och – svagare – cyklooxygenas-2, båda involverade i biosyntes av prostaglandiner som verkar inflammatoriskt⁶⁶.

Metabola effekter

Glukosnivåer hos möss med experimentellt inducerad diabetes har rapporterats minska effektivare vid kombinerad behandling med Noni och insulin, jämfört med endera substansen⁶⁷. Vidare har dokumenterats att Noni (fruktextrakt) har inhiberande inverkan på humant lipoprotein lipas-aktivitet *in vitro*. Överfört till en *in vivo*-situation skulle detta kunna innebära reduktion av cirkulerande triglycerider⁶⁸.

Immunologisk verkan

Två väsentliga och delvis motsatta kaskader inom det humana adaptiva immunsystemet hänförs till de s.k. T_H1- och T_H2-vägarna. Typiska cytokiner för dem är interferon (IFN)- γ respektive interleukin (IL)-4. Karaktärisering av cytokinprofiler hos immunologiskt preparerade celler från Noni- och kontrollbehandlade möss har rapporterats visa reduktion av IL-4 och ökning av IFN- γ . I samma studie postulerades detta vara funktionellt kopplat till selektiv stimulering av cannabinoidreceptor, typ 2, det sistnämnda har visats experimentellt⁶⁹.

Centralnervös effekt

Gamma-aminosmörtsyra (GABA) är en väsentlig transmittorsubstans i hjärnan och verkar inhibitoriskt via i första hand GABA_A-receptorn. Receptorbindningsstudier har tydliggjort att hydrofila extraktionsfraktioner av Noni binder kompetitivt till GABA_A. En sådan fraktion (som uppvisade starkast aktivitet) befanns innehålla tre definierade substanser⁷⁰. I sammanhanget kan också nämnas att en japansk forskargrupp har rapporterat att Noni, enligt en dosberoende mekanism, skyddar mot neurologiska konsekvenser av experimentellt framkallade ischemier i centrala nervsystemet hos mus⁷¹.

Övrigt

En amerikansk forskargrupp har visat uttalat antioxidativ effekt *in vitro* av en neolignan - americanin A i Noni (juice)⁵⁷.

Inverkan på lever samt övrig toxikologisk dokumentation

Efter godkännandet av Noni som ny livsmedelsingrediens i EU 2003 rapporterades några fall av akut hepatit hos konsumenterna av Noni^{72,73}. Detta föranledde Europeiska kommissionen att begära en vetenskaplig bedömning av Efsa av sådana risker. En därigenom framtagen rapport fastslog att det inte finns något övertygande samband mellan dokumenterade kliniska fall av hepatotoxicitet och konsumtion av Noni⁷⁴. Till viss del grundades detta ställningstagande på att antrakinoner inte befunnits förekomma i fruktsaft av Noni⁷⁴. Vidare var somliga av de rapporterade hepatitpatienterna föremål för farmakologisk behandling, vilket försvårade bedömningen av om ett kausalt samband mellan Noni och leverpåverkan föreligger^{55,75}. Ytterligare fall av hepatotoxicitet med sannolik koppling till konsumtion av Noni har emellertid redovisats⁷⁶. I en senare rapport konstaterar Efsa att somliga individer kan ha benägenhet att utveckla Noniinducerad hepatotoxicitet⁷⁷.

Noni har utsatts för tämligen grundliga toxikologiska prövningar, inklusive sådana som är specifikt riktade mot levertoxicitet. En serie vetenskapliga rapporter publicerade av forskare vid Tahitian Noni International, USA, har redovisat frånvärden av toxiska effekter av Noni i bl.a. prenatal- och subkroniska prövningar i råttor. NOAEL-värden för Noni i dessa studier fastställdes till > 80 ml fruktsaft per kg kroppsvikt och dag respektive > 6,86 g torkad puré per kg kroppsvikt och dag^{78,79}. I en studie visas t.o.m. leverprotektiv inverkan av Noni *in vivo* hos CCl₄-behandlade djur⁸⁰. Frånvaro av genotoxisk verkan hos Noni har för övrigt dokumenterats av en tysk forskargrupp⁵⁸. Mot dessa rapporter ställs några *in vivo*-baserade resultat som dokumenterats av andra forskargrupper. En reproduktionstoxikologisk studie (dräktiga råttor), där en standardiserad uterotop assay användes, redovisade en svagt antiöstrogener verkan av Noniextrakt. Vidare noterades en tydlig minskning av "parturition index" (ung. förlösningsindex) hos djur som exponerats på motsvarande sätt. Effekterna föreföll emellertid inte vara klart dosberoende⁸¹. Ytterligare en reproduktionstoxikologisk inriktad Nonistudie visar fördröjd och på annat sätt störd calcifiering av skelettvävnad hos råttfoster framtagna i dräktighetens slutskede. Ett flertal osteologiska störningar uppträdde redan i lägsta dosgruppen. Fynden styrks av att den teratologiskt välkarakteriserade substansen valproinsyra har använts som positiv kontroll i experimenten⁸².

Kliniska studier

Den mest ambitiösa studien inkluderade sammanlagt 96 friska försökspersoner, kvinnor såväl som män, där individerna i den högsta dosgruppen exponerades för 750 ml Noni per

dag. Undersökningarna omfattande flera parametrar inom hematologi, biokemi och urologi. Inga signifikanta skillnader mellan kontroll- och dosgrupper rapporterades⁸³. I en fas I-studie, som omfattade 29 cancerpatienter, utsattes den högsta dosgruppen (fem individer) för en dygnsexponering motsvarande 200 ml Noni. Ingen effekt på tumörutveckling noterades och inte heller andra signifikanta skillnader mellan dos- och kontrollgrupper, men rapporten (ett konferens-”abstract”) redovisar ändå en positiv inverkan av Noni på välbefinnandet (t.ex. ”global health status”)⁸⁴. Vidare har en grupp (n=32) personer i övre medelåldern utsatts för Noni (cirka 120 g torkad fruktjuice) under tre månader, med syfte att studera potentiell inverkan på osteoporos och hörsel förmåga. Inte heller denna undersökning visade signifikanta skillnader mellan dos- och kontrollgrupper. Emellertid observerades en måttlig förhöjning av medelvärdet av korsbundet deoxy pyridinolin hos dosgruppen, vilket indikerade ökad omlagring av benvävnad⁸⁵.

Exponeringsanalys

Åtminstone två konsumtionsinriktade studier rörande Noni har rapporterats. Den första utfördes 2003 och den andra, via Internetbaserade enkäter, under 2004. Studie nr 1 visade ett medelintag bland konsumenter av Noni av cirka 52 ml/dag och jämnt fördelat mellan könen. Mer än 90 ml per dag intogs av 7,6 %. I studie nr 2 noterades likartad medelkonsumtion som i den första studien – 58 ml. Den högsta konsumtionen (97,5:e percentilen) beräknades till 120 ml per dag. Bland barn upp till 19 års ålder noterades något högre konsumtion: ett medelintag om 67 ml samt 132 ml per dag baserat på 97,5:e percentilen. Mindre än 1 % av svarsfrekvensen (16 individer) utgjordes emellertid av denna grupp, varför uppskattningarna kan vara något osäkra⁷⁷. En äldre brittisk studie redovisar resultat från två enkäter, där konsumtionsmönster för fruktjuice från *M. citrifolia* med undantag för dito varumärket ”Tahitian Noni Juice” studerades. Här uppskattas betydligt högre medelintag, 103 ml per dag för män och 92 ml för kvinnor. Bland konsumenter i åldrarna 4-6 år beräknades medelintaget till ungefär 80 ml per dag för pojkar och flickor, med högkonsumtion (97,5:e percentilen) av omkring 300 ml⁸⁶.

Riskprofil för barn

Sammanfattning av underlag och bedömning

Fruktjuice från *M. citrifolia* (Noni) har under lång tid nyttjats i folkmedicinsk praxis mot diverse symptom, däribland lokala inflammatoriska reaktioner, infektiösa tillstånd samt ödem och smärttillstånd⁵⁴. Därutöver har ganska många typer av påverkan i biologiska system, knutna till fruktjuice från Noni, rapporterats i vetenskaplig litteratur, av vilka somliga är sammanfattade ovan^{54,55}. I många fall har sådana effekter demonstrerats enbart eller huvudsakligen i cellulära system och relevansen för human påverkan i samband med ordinär konsumtion av Noni är därmed osäker. Det kan vara svårt att i en riskvärdering identifiera de viktigaste Nonieffekterna av farmakotokologisk art, men t.ex. sänkande/hämmande inverkan på blodglukosnivåer och neovaskularisering (nybildning av blodkärl) är dokumenterat *in vivo* respektive i human *ex vivo*-modell^{63,67}. Dessutom verkar mekanismer involverade i prostaglandinsyntesen (av betydelse för inflammatoriska processer) kunna påverkas av Noni^{65,66}. Exponeringen för Noni i sådana experiment har emellertid varit betydligt större än den som har observerats bland högkonsumenter av motsvarande kommersiella produkt. Varken (den tidigare) ”Scientific Committee on Foods” eller Efsa har kommenterat den utanför ordinär toxikologisk dokumentation befintliga litteraturen, rörande cellulära effekter av Noni, med undantag för hämmande inverkan på implanterade lungtumörer i mus^{74,77,87}.

Den toxikologiska dokumentationen rörande Noni är relativt omfattande, men tyvärr inte alldeles entydig. En rad publicerade studier redovisar ingen toxisk verkan av Noni i cellulära system och i råttor^{58,78-80,88}. I strid med dessa fynd står ett par reproduktionstoxikologiska rapporter som beskriver (svag) antiöstrogen effekt samt skelettpåverkan hos djurfoster, det sistnämnda även vid måttlig dosering^{81,82}. Icke utan intresse i ljuset av den rapporterade osteologiska *in vivo*-effekten är ett fynd redovisat i en klinisk studie, nämligen (icke signifikant) förhöjt medelvärde av en markör för ökad omlagring i benvävnad hos Nonidoserade försökspersoner⁸⁵.

Under några år från 2005 och framåt förekom sporadiska rapporter om kliniska fall av akut leverpåverkan (hepatit) med förmodad koppling till konsumtion av Noni⁷⁶. Efsa:s bedömning är emellertid att ett samband mellan konsumtion av Noni och kliniskt manifesterad hepatit inte kan fastställas. Detta baserades till stor del på den toxikologiska information som fanns då, bedömd frånvaro av antrakiner i fruktsaften och en klinisk studie på frivilliga personer, av vilka ett tjugotal rapporterats konsumera cirka 750 ml Noni per dag under en månad utan kliniska manifestationer^{74,83}. Efsa:s senaste rapport i ämnet överensstämmer, vad gäller möjlig levertoxicitet, huvudsakligen med tidigare rapporter, men uttrycker ändå uppfattningen att vissa individer skulle kunna ha förhöjd känslighet för leverpåverkan av Noni⁷⁷.

Underlaget för bedömning av små barns (1-5 år) intag av Noni är sämre än för ungdomar och vuxna. Exponeringsanalyser indikerar emellertid att barn i låga åldrar har högre intag än vuxna.

Slutsats

Fruktjuice av Noni innehåller komponenter med en rad skilda vetenskapligt dokumenterade effekter i mammalieceller och försöksdjur, bl.a. inom kategorierna angiogenes, metabolism, immunologi och CNS. Det är dock oklart om sådan inverkan kan manifesteras via ordinär konsumtion av fruktjuicen. Flertalet vetenskapligt dokumenterade toxikologiska prövningar av Noni visar frånvaro av toxiska effekter, men litteraturen är inte helt entydig rörande produktens oskadlighet. Det finns en omstridd historia kring potentiell levertoxicitet hos konsumenter. Enligt Efsa kan emellertid inget klart samband mellan intag av Noni och sådan leverpåverkan fastställas, men myndigheten utesluter ändå inte att somliga individer kan ha förhöjd känslighet att utveckla leversymptom som följd av konsumtion. Observationer i en reproduktionstoxikologisk prövning och indirekta mätdata i en klinisk studie antyder möjlig skelettpåverkan, men fyndens relevans för människa är ytterligt osäker. För övrigt har studier på frivilliga, utformade enligt klinisk prövningsdesign, inte visat några skadliga effekter av Noni. Mot bakgrund av denna komplexa bild och att fysiologiska system hos barn under fem år generellt är känsligare än vuxnas, finns anledning till försiktighet med konsumtion av Noni i ovan nämnda åldersgrupp.

Lycium barbarum (Goji)

Goji avser inte sällan bärprodukter från två botaniskt närstående växter, nämligen *Lycium barbarum* och *Lycium chinense* (båda tillhörande familjen *Solanaceae*), men enligt branschaktörer förekommer bara den förstnämnda som Goji utanför Asien. *L. barbarum* är en bladfällande buske, som växer i varmare delar av tempererade områden och i subtropiska trakter. Dess bär har sedan lång tid tillbaka nyttjats som livsmedel och i etnobotanisk praxis. Den folkmedicinska användningen i Asien, främst Kina, omfattar skilda delar av busken, som till och med finns upptagen i den kinesiska farmakopén.

Under senare år har Goji rönt betydande popularitet bland konsumenter i Europa och USA. Marknadsföring och försäljning sker i stor utsträckning via Internet, inte sällan med svepande påståenden om hälsobefrämjande egenskaper. Det finns t.ex. föreställningar om att Goji skulle ha generellt åldersdämpande inverkan på organismen, bl.a. genom att motverka ateroskleros och diabetes. Kliniska studier tyder förvisso på att Gojibär skulle kunna ha gynnsam inverkan på somliga sjukdomstillstånd hos äldre, men detta är ofullständigt utrett. För övrigt har en rad farmakologiska effekter (*in vitro* och *in vivo*) av Goji dokumenterats i den vetenskapliga litteraturen, huvudsakligen inom områdena metabolism, immunomodulering, och neuroprotektion. Detta stödjer föreställningen att enskilda eller grupper av komponenter hos Gojibär kan besitta potential för läkemedelsutveckling, men det är oklart huruvida/i vilken utsträckning experimentella fynd, rörande extraherade fraktioner av Gojibär, kan extrapoleras till motsvarande inverkan på konsumenter.

Regler för Goji inom EU

Storbritanniens livsmedelsmyndighet, Food Standards Agency, initierade 2003 en utredning om krav på prövning av Goji enligt förordning (EG) nr 258/97. Efter genomgång av tillämplig dokumentation, blev slutsatsen att Goji hade saluförts som livsmedel innan den 15:e maj 1997 och därmed inte behövde genomgå sådan prövning⁸⁹. Sålunda kan Gojibär alltså saluföras legalt inom Unionen, dock inte med hälsopåstående.

Sammansättning av *L. barbarum* (fruktdel)

En enskilt dominerande kategori av komponenter (nästan en fjärdedel av fruktmassan) utgörs av starkt förgrenade polysackarider och proteoglykaner, som är ofullständigt kemiskt karakteriserade. Många experimentella studier av biologiska effekter av Goji hänförs till just denna fraktion, ofta refererad till som ”*Lycium barbarum* polysaccharides” (LBP). Fria och konjugerade karotenoider, däribland β -karoten och zeaxantin samt dito dipalmitat, är också en stor substansgrupp, liksom flavonoider. Här kan t.ex. nämnas rutin (dominerande flavonoid), myricetin, quercetin och kaempferol. Vidare ingår vitaminer (t.ex. askorbinsyra), fettsyror och fria aminosyror. Den sistnämnda gruppen omfattar bl a de icke proteinogena aminosyrorna taurin och γ -aminosmörtsyra. Dessutom har betain, cerebrosid och β -sitosterol detekterats i bären, men endast spårmängder av atropin^{55,90,91}.

Diverse effekter i fysiologiska system

Immunologisk verkan

Polysackaridfraktionen hos Gojibär har visats kunna stimulera proliferation av T-lymfocyter *in vitro* samt i möss. Dessutom förefaller Gojideriverade polysackarider kunna förstärka aktiviteten hos T_H1 - såväl som T_H2 -lymfocyter, *in vitro* och *in vivo*^{92,93}. Effekter på immunsystemet, t.ex. förstärkt aktivitet hos cytotoxiska T-lymfocyter och ökat uttryck av interleukin-2, har satts i samband med reducerad tillväxt av tumörer implanterade i möss^{94,95}.

Effekter på cancercellinjer och tumörvävnad

Förutom ovanstående, har extrakt (LBP) av Gojibär redovisats ha hämmande inverkan på cellulär proliferation av en rad tumörcellslinjer, t.ex. MCF-7 (human mammarcancerlinje)⁹⁶. Ökad apoptos som resultat av exponering för Gojiextrakt har noterats hos hepatocellulära carcinomlinjer⁹⁷. Uttalat reducerad tillväxt av tumörceller implanterade i möss

(S 180 sarkom) noterades efter tio dygns behandling med en LBP-fraktion från Gojibär, en effekt som i magnitud var lägre, men dock i samma storleksordning som cyclofosfamid, ett etablerat kemoterapeutikum mot tumörer⁹⁴.

Metabola effekter

Gojimedierad verkan på blodfetter har beskrivits i djurmodeller. Minskad koncentration i blodserum av LDL, triglycerider och total kolesterol har t.ex. rapporterats i möss som har utsatts för fettrik kost i kombination med oral dosering av en polysackaridrik fraktion från Goji⁹⁸. Dessutom har reducerade nivåer noterats av plasmabundet kolesterol och glukos i diabetiska möss, efter behandling med polysackarider från Goji⁹⁹. Liknande fynd har rapporterats i en kaninmodell¹⁰⁰.

Centralnervös effekt samt inverkan på retinalneuron

Vattenlösliga extrakt av Goji har beskrivits ha neuroprotektiv verkan *in vitro* och *in vivo*. Behandling av kortikala neuron (vävnad från hjärnbark) hos råttor förefaller reducera skador orsakade av amyloid beta-protein. Effekten demonstrerades som dosberoende¹⁰¹. Enligt en nyligen presenterad studie kan polysackaridfraktionen från Goji dessutom motverka glutamatinducerad neuronal toxicitet i CNS-neuron hos råttor¹⁰². Vidare observerades minskat retinalcells bortfall hos glaukomiska råttor, vid behandling med Gojiextrakt¹⁰³.

Antioxidativ verkan

Ett flertal artiklar redovisar studier av antioxidantiv effekt av polysackarider (LBP) extraherade från Gojibär. Via en rad *in vitro*-baserade mätmetoder visades övertygande att LBP har uttalad förmåga att reducera fria syreradikaler, som i många sammanhang har kopplats till skadliga effekter på organismen. I betydande grad verkar denna aktivitet kunna tillskrivas flavonoider, i synnerhet substanserna kaempferol, quercetin och myricetin^{90,104}. Antioxidativ verkan av Goji LBP har också demonstrerats i råttmodeller^{99,105}.

Toxikologisk och därmed relaterad dokumentation

Den toxikologiska dokumentationen rörande Gojibär är inte omfattande. Detta är ju också – i någon mening – en konsekvens av att Goji inte faller under förordningen (EG) nr 258/97. Tillgänglig information stödjer emellertid föreställningen att Gojibär har liten eller kanske till och med ingen direkt giftverkan vid ordinär konsumtion. En källa uppger t.ex. att LD₅₀ i mus för intraperitoneal administrering av extrakt av Gojibär har beräknats till 8,3 g/kg kroppsvikt¹⁰⁶. Ytterst få fall av oönskade effekter som konsekvens av konsumtion av Gojibär har rapporterats. Två beskrivna fall rör läkemedelsinteraktion, där konsumtion av Gojibär respektive Gojite skapade förhöjda INR-värden (International Normalized Ratio) hos patienter ställda på farmakoterapi med warfarin (reducerar koagulationsbenägenhet)^{107,108}. I viss konflikt med denna generella bild av oskadlighet, med undantag av ovanstående läkemedelsinteraktion, kan framhållas att Gojibär inte betraktas som GRAS (generally considered as safe) av US Food and Drug Administration¹⁰⁶. Bären är dessutom kopplade till en räckvidd av vetenskapligt dokumenterade farmakologiska effekter, vars inverkan på konsumenter i ett längre perspektiv ännu är oklar.

Kliniska studier

En serie kliniska studier av skilda effekter hos friska och sjuka, har rapporterats. Goji har t.ex. tillskrivits uttalad antioxidantiv verkan *in vitro*. En färsk artikel redovisar att doserade försökspersoner uttrycker måttligt förhöjd aktivitet (nästan 10 %) av superoxid-dismutas

och glutation-peroxidas, relativt kontrollpopulationen¹⁰⁹. En annan rapporterad studie fokuserade på immunomodulerande effekt och omfattade 60 friska individer. De utsattes för endera kontrolldryck eller Gojijuce motsvarande 150 g Gojibär under 30 dagar. I artikeln redovisas bl.a. förhöjda lymfocytantal och högre interleukin-2- och immunoglobulin G-nivåer jämfört med kontrollgruppen¹¹⁰. I rapporten diskuteras möjligheten att Gojibärens antioxidativa effekt kan bidra till immunomoduleringen, i enlighet med andra beskrivna fynd. I denna rapport, liksom i en publikation som också beskriver klinisk prövning av Goji på individer i övre medelåldern - dock med fokus på generella parametrar, framhålls att doserade individer uppvisar bättre generell hälsostatus^{110,111}. Dessa studier har dock publicerats av samma forskargruppering, vilket kanske bör beaktas i sammanhanget.

Exponeringsanalys

Inga uppgifter om konsumtion av Goji har identifierats.

Riskprofil för barn

Sammanfattning av underlag och bedömning

Gojibär innehåller bl.a. diverse sockerarter, aminosyror, fettsyror, vitaminer och karotenoider, dvs. ordinära och närande ämnen, som också finns i andra ätliga frukter och bär. Liksom flera andra vegetabilier förefaller Gojibär ha tämligen uttalad antioxidativ aktivitet, vilket inte heller kan anses vara någon uppenbar hälsorisk för barn. Vidare förekommer enligt litteraturen bara få rapporterade fall av oönskade effekter framkallade av konsumtion av Gojibär, trots att bäret har saluförts som – förvisso en smula exklusivt – livsmedel i stora delar av världen. Emellertid finns en lång historisk etnobotanisk användning av Gojibär, knuten till föreställningar om bl.a. antagonistisk effekt på geriatriska (sjukdoms-) tillstånd. Den folkmedicinska traditionen knuten till Goji har föranlett vetenskaplig aktivitet inom fältet och ett betydande antal därigenom rapporterade fynd om biologiska effekter av Gojibär. Härvid har bl.a. immunomodulerande, tumörhämmande, metabola och neuronala effekter demonstrerats, där man i första hand har använt en polysackaridrik fraktion (LBP) av Gojibär. I många fall baseras sådana fynd på experiment utförda *in vitro*, dvs. med hög exponering och utan interaktion med en fungerande organism. I somliga fall har dock motsvarande observationer noterats också *in vivo* (råtta och mus), vilket ger resultaten - däribland tumörantagonism, immunomodulering och viss metabol inverkan - betydligt större tyngd. Vidare noteras ett fåtal kliniska prövningar, samtliga av tämligen småskalig karaktär, som ger något stöd till föreställningen att konsumtion av Gojibär hos äldre individer kan aktivera vissa immunologiska funktioner (av ofullständigt klarlagd betydelse) och möjligen också framkalla positiva förändringar av mer generell typ, inklusive centralnervös påverkan. Därutöver förefaller frukten innehålla komponenter med farmaceutisk utvecklingspotential. Tyvärr är, det enligt strikt definition toxikologiskt inriktade, underlaget för Gojibär emellertid svagt och lämnar därmed kvarstående osäkerhet, särskilt vad gäller långtidseffekter. Slutligen är det långt ifrån självklart att effekter, som för somliga vuxna i högre åldersgrupper kan uppfattas som gynnsamma, också är önskvärda hos barn.

Slutsats

Gojibär innehåller ämnen som förekommer i många andra frukter och bär, men också komponenter med avgjort farmakologisk verkan. I somliga fall har sådana effekter visats i försöksdjur och dessutom antyder kliniska studier att konsumenter kan påverkas, i viss

överensstämmelse med experimentella fynd. Endast ett fåtal fall av oönskad inverkan av konsumtion av Gojibär har rapporterats, men den toxikologiska dokumentationen av frukten är, å andra sidan, nästan obefintlig. Med hänsyn till en rad vetenskapligt dokumenterade farmakologiska effekter av Gojibär, en kvarstående osäkerhet om långtidseffekter, särskilt i ljuset av att barns fysiologiska system är känsligare än vuxnas, och att effekter som under vissa omständigheter kan uppfattas som gynnsamma för äldre vuxna kan ifrågasättas för barn, finns det anledning till återhållsamhet rörande konsumtion av Gojibär för barn upp till fem år. Sporadiska intag av måttliga mängder av bären bedöms emellertid inte utgöra någon uppenbar risk.

Sammanfattning

Under de senaste tio åren har den vetenskapliga dokumentationen och regelverket om nya livsmedel och livsmedelsingredienser ökat betydligt. Därutöver genomfördes en matvanneundersökning bland barn 2003, som har inneburit utökad och uppdaterad kunskap om barns matvanor.

Föreliggande rapport sammanfattar regelverket (förordning (EG) nr 258/97) och presenterar bedömningar av två produktkategorier inom lagrummet, med fokus på risker för barn upp till fem års ålder. Dessutom ingår motsvarande värdering av Gojibär, som formellt faller utanför förordningen, men som för övrigt kan jämföras med ett annat livsmedel som omfattas av förordningen. De enskilda riskvärderingarna är baserade på regelverk och vetenskaplig litteratur, med fokus på det sistnämnda. Inte sällan noteras motstridiga uppgifter, men detta är en ganska vanlig ordning inom fältet. Värdering av dokumentationens relevans är alltså ett väsentligt delmoment i arbetet. Bedömningar av enskilda livsmedel och ingredienser presenteras enligt en strukturerad form, så att läsare ska kunna tillägna sig generella såväl som mer detaljerat framlagda aspekter av respektive produkter. Riskprofilerna omfattar vardera en sammanfattning av underlag och bedömning samt en rekommendation.

Rörande växtsteroler/växtstanoler och desras estrar är slutsatsen att barn i den aktuella åldersgruppen inte bör konsumera livsmedel som tillförts nämnda ingrediensgrupp, dock med reservation för sporadisk exponering. Huvudmotiveringen härtill är att sådana livsmedel reducerar endogena kolesterolnivåer och minskar upptaget av karotenoider, bl.a. β -karoten, båda av betydelse för barns normala utveckling. Slutsatsen överensstämmer i stort sett med innehållet i kommissionens förordning (EG) 608/2004. Nonijuice är – i ett riskvärderingsperspektiv – en mer komplicerad produkt, knuten till en rad skilda experimentellt redovisade effekter *in vitro* och *in vivo* och ett fåtal omtvistade fall av levertoxicitet. Vidare är den toxikologiska dokumentationen rörande Nonijuice inte helt entydig, ett besvärande fynd rör prenatal skelettmognad. Emellertid rapporteras oskadlighet enligt resultat från flera ganska omfattande studier på friska frivilliga, dock utan aktuell åldersgrupp. För övrigt noteras en betydande konsumtion av produkten internationellt liksom, sedan 2003, inom EU. Den sammanvägda bedömningen utmynnar därmed i försiktighet rörande konsumtion för barn som är fem år gamla eller yngre. Gojibäret slutligen, är också knutet till komplex dokumentation. En räckta farmakologiska effekter är vetenskapligt beskrivna på bl.a. immunsystem, metabolism och centrala nervsystemet, dock med väsentligen outhärdad koppling till effekter i människa vid ordinär konsumtion. Trots ganska utbredd användning har bara få fall av oönskade effekter rapporterats. Den toxikologiska dokumentationen är emellertid mycket svag. Slutsatsen blir sålunda att det finns anledning till återhållsamhet rörande konsumtion för barn upp till fem års ålder.

Referenser

- 1 EC. (1997) Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients.
- 2 EC. (1997) Commission Recommendation of 29 July 1997 concerning the scientific aspects and the presentation of information necessary to support applications for the placing on the market of novel foods and novel food ingredients and the preparation of initial assessment reports under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. Official Journal L 253, 1-36.
- 3 Codex. (2007) Working principles for risk analysis for food safety for application by governments Codex Alimentarius.
- 4 Knudsen I et al. (2005) Risk assessment and risk management of novel plant foods: Concepts and principles (2005:588) Nordic Council of Ministers.
- 5 Livsmedelsverket. (2008) Delrapport II om regeringsuppdraget om nya livsmedel: Kartläggning av nya livsmedel på den svenska marknaden Livsmedelsverket.
- 6 EC. (2006) Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. Off J Eur Union L 404, 9-25.
- 7 Ostlund RE, Jr. (2004) Phytosterols and cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 15 (1), 37-41.
- 8 Berger A et al. (2004) Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipids Health Dis* 3, 5.
- 9 EFSA. (2008) Plant sterols and blood cholesterol: Scientific substantiation of a health claim related to plant sterols and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *The EFSA Journal* 781, 1-12.
- 10 Moreau RA et al. (2002) Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 41 (6), 457-500.
- 11 Plat J, Mensink RP. (2000) Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in non-hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 148 (1), 101-112.
- 12 SCF. (2002) General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on beta-carotene. (SCF/CS/NF/DOS/ADD 1 Final.)
- 13 SCF. (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on a report on Post launch Monitoring of "yellow fat spreads with added phytosterol esters" (SCF/CS/NF/DOS/21 ADD 2 Final).
- 14 SCF. (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on applications for approval of a variety of plant sterol-enriched foods (SCF/CS/NF/DOS/15 ADD 2 Final).
- 15 EC. (2004) Commission Regulation (EC) No 608/2004 of 31 Mars 2004 on labelling of foods and food ingredients with added plant sterols, plant sterol esters, phytostanols and/or phytostanol esters. Off J Eur Union L 97, 44-45.
- 16 EFSA. (2008) Consumption of food and beverages with added plant sterols in the European Union. *The EFSA Journal* 133, 1-21.

- 17 EC. (2009) Commission Regulation (EC) No 983/2009 of 21 October 2009 on the authorisation and refusal of authorisation of certain health claims made on food and referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. *Off J Eur Union L* 277, 3-12.
- 18 EFSA. (2008) Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. *The EFSA Journal* 825, 1-13.
- 19 EFSA. (2009) Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. *The EFSA Journal* 1177, 1-12.
- 20 Hendriks HF et al. (2003) Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread. *Eur J Clin Nutr* 57 (5), 681-692.
- 21 Katan MB et al. (2003) Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 78 (8), 965-978.
- 22 Plana N et al. (2008) Plant sterol-enriched fermented milk enhances the attainment of LDL-cholesterol goal in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr* 47 (1), 32-39.
- 23 Plat J, Mensink RP. (2005) Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 96 (1A), 15D-22D.
- 24 EFSA. (2009) Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *The EFSA Journal* 1175, 1-9.
- 25 Talati R et al. (2010) The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 110 (5), 719-726.
- 26 Theuwissen E et al. (2009) Plant stanol supplementation decreases serum triacylglycerols in subjects with overt hypertriglyceridemia. *Lipids* 44 (12), 1131-1140.
- 27 Scholle JM et al. (2009) The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 28 (5), 517-524.
- 28 Ntanos FY et al. (1998) Dietary sitostanol reduces plaque formation but not lecithin cholesterol acyl transferase activity in rabbits. *Atherosclerosis* 138 (1), 101-110.
- 29 Ntanos FY et al. (2003) Effects of various amounts of dietary plant sterol esters on plasma and hepatic sterol concentration and aortic foam cell formation of cholesterol-fed hamsters. *Atherosclerosis* 169 (1), 41-50.
- 30 Weingartner O et al. (2008) Vascular effects of diet supplementation with plant sterols. *J Am Coll Cardiol* 51 (16), 1553-1561.
- 31 Weingartner O et al. (2011) Differential effects on inhibition of cholesterol absorption by plant stanol and plant sterol esters in apoE^{-/-} mice. *Cardiovasc Res*.
- 32 Miettinen TA et al. (2005) Plant sterols in serum and in atherosclerotic plaques of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 45 (11), 1794-1801
- 33 Assmann G et al. (2006) Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16 (1), 13-21.
- 34 Teupser D et al. (2010) Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 3 (4), 331-339.

- 35 Baker VA et al. (1999) Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vivo and in vitro assays. *Food Chem Toxicol* 37 (1), 13-22.
- 36 Hepburn PA et al. (1999) Safety evaluation of phytosterol esters. Part 2. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters--a novel functional food. *Food Chem Toxicol* 37 (5), 521-532.
- 37 Waalkens-Berendsen DH et al. (1999) Safety evaluation of phytosterol esters. Part 3. Two-generation reproduction study in rats with phytosterol esters--a novel functional food. *Food Chem Toxicol* 37 (7), 683-696.
- 38 Kim JC et al. (2002) Subchronic toxicity of plant sterol esters administered by gavage to Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 40 (11), 1569-1580.
- 39 Richelle M et al. (2004) Both free and esterified plant sterols reduce cholesterol absorption and the bioavailability of beta-carotene and alpha-tocopherol in normocholesterolemic humans. *Am J Clin Nutr* 80 (1), 171-177.
- 40 Noakes M et al. (2002) An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 75 (1), 79-86.
- 41 Moon EJ et al. (1999) A novel angiogenic factor derived from Aloe vera gel: beta-sitosterol, a plant sterol. *Angiogenesis* 3 (2), 117-123.
- 42 Gerber, G.S. (2002) Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 3 (4), 285-291.
- 43 Awad AB et al. (2001) In vitro and in vivo (SCID mice) effects of phytosterols on the growth and dissemination of human prostate cancer PC-3 cells. *Eur J Cancer Prev* 10 (6), 507-513.
- 44 Ratnayake WM et al. (2000) Vegetable oils high in phytosterols make erythrocytes less deformable and shorten the life span of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 130 (5), 1166-1178.
- 45 Ostlund RE Jr et al. (2002) Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Delta(5)-phytosterols and phytostanols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282 (4), E911-916.
- 46 Gylling H et al. (1995) Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 36 (8), 1807-1812.
- 47 Tammi A et al. (2000) Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project. Special Turku Coronary Risk Factors Intervention Project. *J Pediatr* 136 (4), 503-510.
- 48 Amundsen AL et al. (2002) Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 76 (2), 338-344.
- 49 Moruisi KG et al. (2006) Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 25 (1), 41-48.
- 50 Williams CL et al. (1999) Plant stanol ester and bran fiber in childhood: effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children. *J Am Coll Nutr* 18 (6), 572-581.
- 51 Miettinen TA. (1980) Phytosterolaemia, xanthomatosis and premature atherosclerotic arterial disease: a case with high plant sterol absorption, impaired sterol elimination and low cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest* 10 (1), 27-35.

- 52 Patel SB et al. (1998) Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21. *J Clin Invest* 102 (5), 1041-1044.
- 53 Lea LJ, Hepburn PA. (2006) Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: Results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 44 (8), 1213-1222.
- 54 Pawlus AD, Kinghorn DA. (2007) Review of the ethnobotany, chemistry, biological activity and safety of the botanical dietary supplement *Morinda citrifolia* (noni). *J Pharm Pharmacol* 59 (12), 1587-1609.
- 55 Potterat O, Hamburger M. (2007) *Morinda citrifolia* (Noni) fruit--phytochemistry, pharmacology, safety. *Planta Med* 73 (3), 191-199.
- 56 EC. (2003) Commission Decision of 5 June 2003 authorising the placing on the market of "noni juice" (juice of the fruit of *Morinda citrifolia* L) as a novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European parliament and of the Council. *Official J Eur Union L* 144, 12.
- 57 Su BN et al. (2005) Chemical constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) and their antioxidant activity. *J Nat Prod* 68 (4), 592-595.
- 58 Westendorf J et al. (2007) Toxicological and analytical investigations of noni (*Morinda citrifolia*) fruit juice. *J Agric Food Chem* 55 (2), 529-537.
- 59 Hirazumi A, Furusawa E. (1999) An immunomodulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni) with antitumour activity. *Phytother Res* 13 (5), 380-387.
- 60 Furusawa E et al. (2003) Antitumour potential of a polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) on sarcoma 180 ascites tumour in mice. *Phytother Res* 17 (10), 1158-1164.
- 61 Taskin EI et al. (2009) Apoptosis-inducing effects of *Morinda citrifolia* L. and doxorubicin on the Ehrlich ascites tumor in Balb-c mice. *Cell Biochem Funct* 27 (8), 542-546.
- 62 Arpornsuwan T, Punjanon T. (2006) Tumor cell-selective antiproliferative effect of the extract from *Morinda citrifolia* fruits. *Phytother Res* 20 (6), 515-517.
- 63 Hornick CA et al. (2003) Inhibition of angiogenic initiation and disruption of newly established human vascular networks by juice from *Morinda citrifolia* (noni). *Angiogenesis* 6 (2), 143-149.
- 64 McKoy ML et al. (2002) Preliminary investigation of the anti-inflammatory properties of an aqueous extract from *Morinda citrifolia* (noni). *Proc West Pharmacol Soc* 45, 76-78.
- 65 Basar S et al. (2010) Analgesic and antiinflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (Noni) fruit. *Phytother Res* 24 (1), 38-42.
- 66 Deng S et al. (2007) Lipxygenase inhibitory constituents of the fruits of noni (*Morinda citrifolia*) collected in Tahiti. *J Nat Prod* 70 (5), 859-862.
- 67 Horsfall AU et al. (2008) *Morinda citrifolia* fruit juice augments insulin action in Sprague-Dawley rats with experimentally induced diabetes. *Nig Q J Hosp Med* 18 (3), 162-165.
- 68 Pak-Dek MS et al. (2008) Inhibitory effect of *Morinda citrifolia* L. On lipoprotein lipase activity. *J Food Sci* 73 (8), C595-598.
- 69 Palu AK et al. (2008) The effects of *Morinda citrifolia* L. (noni) on the immune system: its molecular mechanisms of action. *J Ethnopharmacol* 115 (3), 502-506.
- 70 Deng S et al. (2007) Noni as an anxiolytic and sedative: a mechanism involving its gamma-aminobutyric acid effects. *Phytomedicine* 14 (7-8), 517-522.

- 71 Harada S et al. (2009) Preventive effect of *Morinda citrifolia* fruit juice on neuronal damage induced by focal ischemia. *Biol Pharm Bull* 32 (3), 405-409.
- 72 Millonig G et al. (2005) Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (*Morinda citrifolia*). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17 (4), 445-447.
- 73 Stadlbauer V et al. (2005) Hepatotoxicity of NONI juice: report of two cases. *World J Gastroenterol* 11 (30), 4758-4760.
- 74 EFSA. (2006) Opinion on a request from the Commission related to the safety of noni juice (juice of the fruits of *Morinda citrifolia*). *The EFSA Journal* 376, 1-12.
- 75 Yuce B et al. (2006) Hepatitis induced by Noni juice from *Morinda citrifolia*: a rare cause of hepatotoxicity or the tip of the iceberg? *Digestion* 73 (2-3), 167-170.
- 76 Stadlbauer V et al. (2008) Herbal does not at all mean innocuous: the sixth case of hepatotoxicity associated with *Morinda citrifolia* (noni). *Am J Gastroenterol* 103 (9), 2406-2407.
- 77 EFSA. (2009) Opinion on the safety of Tahitian Noni "*Morinda citrifolia* (noni) fruit puree and concentrate" as a novel food ingredient. *The EFSA Journal* 998, 1-16.
- 78 West BJ et al. (2008) Prenatal toxicity test of *Morinda citrifolia* (noni) fruit. *J Toxicol Sci* 33 (5), 647-649.
- 79 West BJ et al. (2009) Hepatotoxicity and subchronic toxicity tests of *Morinda citrifolia* (noni) fruit. *J Toxicol Sci* 34 (5), 581-585.
- 80 Wang MY et al. (2008) Liver protective effects of *Morinda citrifolia* (Noni). *Plant Foods Hum Nutr* 63 (2), 59-63.
- 81 Muller JC et al. (2009) *Morinda citrifolia* Linn (Noni): in vivo and in vitro reproductive toxicology. *J Ethnopharmacol* 121 (2), 229-233.
- 82 Marque NF et al. (2010) Delayed ossification in Wistar rats induced by *Morinda citrifolia* L. exposure during pregnancy. *J Ethnopharmacol* 128 (1), 85-91.
- 83 West BJ et al. (2006) A safety review of noni fruit juice. *J Food Sci* 71 (8), R100-R106.
- 84 Issell BF et al. (2005) Quality of life measures in a phase I trial of noni. In *Annu Meet Am Soc Clinical Oncol* (Vol. 23), pp. 8217, Am Soc Clin Oncol.
- 85 Langford J et al. (2004) Effects of *Morinda citrifolia* on quality of life and auditory function in postmenopausal women. *J Altern Complement Med* 10 (5), 737-739.
- 86 Gregory JR et al. (1995) National diet and nutrition survey: Children aged 1.5 to 4.5 years Her Majesty's Stationary Office (HMSO).
- 87 SCF. (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on Tahitian Noni Juice European Commission.
- 88 West BJ et al. (2006) Noni juice is not hepatotoxic. *World J Gastroenterol* 12 (22), 3616-3619.
- 89 FSA. (2007) Responses on Goji berries reviewed. (Novel Foods, A.a.S.D., ed), Food Standards Agency (UK).
- 90 Le K et al. (2007) Identification and quantification of antioxidants in *Fructus lycii*. *Food Chem* 105, 353-363.
- 91 Yin G, Dang, Y. (2008) Optimization of extraction technology of the *Lycium barbarum* polysaccharides by Box-Behnken statistical design. *Carbohydr Polym* 74, 603-610.
- 92 Chen Z et al. (2008) Activation of T lymphocytes by polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* L. *Int Immunopharmacol* 8 (12), 1663-1671.
- 93 Chen Z et al. (2009) Polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* L. is a novel stimulus of dendritic cell immunogenicity. *J Immunol* 182 (6), 3503-3509.
- 94 Gan L et al. (2004) Immunomodulation and antitumor activity by a polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum*. *Int Immunopharmacol* 4 (4), 563-569.

- 95 Luo Q et al. (2009) Lycium barbarum polysaccharides induce apoptosis in human prostate cancer cells and inhibits prostate cancer growth in a xenograft mouse model of human prostate cancer. *J Med Food* 12 (4), 695-703.
- 96 Li G et al. (2009) Lycium barbarum inhibits growth of estrogen receptor positive human breast cancer cells by favorably altering estradiol metabolism. *Nutr Cancer* 61 (3), 408-414.
- 97 Chao JC et al. (2006) Hot water-extracted Lycium barbarum and Rehmannia glutinosa inhibit proliferation and induce apoptosis of hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 12 (28), 4478-4484.
- 98 Ming M et al. (2009) Effect of the Lycium barbarum polysaccharides administration on blood lipid metabolism and oxidative stress of mice fed high-fat diet in vivo. *Food Chem* 113, 872-877.
- 99 Wu H et al. (2006) Effect of Lycium barbarum polysaccharide on the improvement of antioxidant ability and DNA damage in NIDDM rats. *Yakugaku Zasshi* 126 (5), 365-371.
- 100 Luo Q et al. (2004) Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of fruit extracts from Lycium barbarum. *Life Sci* 76 (2), 137-149.
- 101 Yu MS et al. (2005) Neuroprotective effects of anti-aging oriental medicine Lycium barbarum against beta-amyloid peptide neurotoxicity. *Exp Gerontol* 40 (8-9), 716-727.
- 102 Ho YS et al. (2009) Polysaccharides from wolfberry antagonizes glutamate excitotoxicity in rat cortical neurons. *Cell Mol Neurobiol* 29 (8), 1233-1244.
- 103 Chan HC et al. (2007) Neuroprotective effects of Lycium barbarum Lynn on protecting retinal ganglion cells in an ocular hypertension model of glaucoma. *Exp Neurol* 203 (1), 269-273.
- 104 Li XL, Zhou AG. (2007) Evaluation of the antioxidant effects of polysaccharides extracted from Lycium barbarum. *Med Chem Res* 15, 471-482.
- 105 Niu AJ et al. (2008) Protective effect of Lycium barbarum polysaccharides on oxidative damage in skeletal muscle of exhaustive exercise rats. *Int J Biol Macromol* 42 (5), 447-449.
- 106 Potterat O. (2010) Goji (Lycium barbarum and L. chinense): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. *Planta Med* 76 (1),7-19.
- 107 Lam AY et al. (2001) Possible interaction between warfarin and Lycium barbarum L. *Ann Pharmacother* 35 (10), 1199-1201.
- 108 Leung H et al. (2008) Warfarin overdose due to the possible effects of Lycium barbarum L. *Food Chem Toxicol* 46 (5), 1860-1862.
- 109 Amagase H et al. (2009) Lycium barbarum (goji) juice improves in vivo antioxidant biomarkers in serum of healthy adults. *Nutr Res* 29 (1), 19-25.
- 110 Amagase H et al. (2009) Immunomodulatory effects of a standardized Lycium barbarum fruit juice in Chinese older healthy human subjects. *J Med Food* 12 (5), 1159-1165.
- 111 Amagase H, Nance DM. (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study of the general effects of a standardized Lycium barbarum (Goji) Juice, GoChi. *J Altern Complement Med* 14 (4), 403-412.
- 112 John S et al. (2007) Phytosterols and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 18(1);35-40.

Oorganisk arsenik

av Gabriela Concha, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Arsenik är ett grundämne som förekommer naturligt i varierande halter i berggrunden och i sediment. I områden med höga halter av arsenikinnehållande mineral kan arseniken lösas ut till det omgivande grundvattnet. Arsenik är ett globalt problem på grund av kontamineringen av vatten, jord och mat.

Arsenik uppträder i två huvudformer, organisk och oorganisk. Grundvattnet innehåller framför allt oorganisk arsenik som är den giftigaste formen för människan. Olika födoämnen, framför allt fisk och skaldjur, kan ha mycket höga halter arsenik i form av organiska föreningar, som arsenobetain och arsenik-sockerföreningar, vilka inte bedöms medföra några hälsorisker.

Arsenikkontaminerat grundvatten används i många länder för bevattning av odlingar av bland annat spannmål, rotfrukter och bladgrönsaker. Av dessa grödor verkar ris vara särskilt mottagligt för upptag och lagring av höga halter av arsenik (1). Även när sådant vatten inte används har förhöjda halter arsenik påvisats i framför allt ris (2).

Under 2008 publicerades två engelska studier som undersökte halterna av arsenik i risbaserade livsmedelsprodukter för barn. I en av studierna analyserades 17 olika grötprodukter baserade på ris ("baby rice") inköpta i livsmedelsbutiker i Aberdeen 2006. Halterna av total arsenik varierade mellan 120 och 470 µg/kg (medianen 220 µg/kg) medan halterna oorganisk arsenik, som är den giftigaste formen för människan, varierade mellan 60 och 110 µg/kg (medianen 110 µg/kg). Andelen oorganisk arsenik i risgröten varierade mellan 33 och 68 procent (medianen 57 procent) (3).

I den andra studien analyserades 18 olika drycker baserade på ris, inköpta i livsmedelsbutiker i Aberdeen, Storbritannien 2007. Halterna av total arsenik visade sig vara mellan 10 och 33 µg/l (medianen 22 µg/l), medan halterna oorganisk arsenik varierade mellan 7,1 och 21 µg/l (medianen 13 µg/l). Andelen oorganisk arsenik i risdrycken varierade mellan 55 och 84 procent (medianen 64 procent) (3).

Food Standard Agency, FSA, i Storbritannien har detekterat arsenik i risdryck, som ofta rekommenderas till barn med laktosintolerans eller mjölkproteinallergi. FSA:s studie visar liknande resultat som studien ovan (4). FSA analyserade 17 olika drycker baserade på ris inköpta i London och Cambridgeshire 2008. Halterna av total arsenik varierade mellan 11 och 34 µg/l (medianen 23 µg/l) medan halterna oorganisk arsenik varierade mellan 5 och 20 µg/l (medianen 13 µg/l). Andelen oorganisk arsenik i risdrycken varierade mellan 43 och 68 procent (medianen 57 procent). Tolv av 17 analyserade risdrycker överskred EU:s gränsvärde på 10 µg/l för arsenik i dricksvatten. Detta har lett till att FSA och Fødevarestyrelsen i Danmark har gått ut med rekommendationen att inte ge risdryck till barn mellan 1 och 4,5 år (5) respektive under 3 år (6).

I samband med Storbritanniens och Danmarks rekommendation har Livsmedelsverket blivit kontaktat av både dietister och barnläkare. De undrade hur Livsmedelsverket ser på denna rekommendation, om verket har någon åsikt i frågan och om det stämmer att det finns arsenik i dessa livsmedel.

Arsenik ingår inte i Livsmedelverkets kontrollprogram, varför svenska data är relativt ovanliga. Livsmedelsverket har dock granskat kadmium-, bly- och arsenikhalterna i olika sorters ris som fanns på marknaden i Uppsala 2001. Analyserna visade att halterna av total arsenik varierade mellan 60 och 630 µg/kg (medelhalt 200 µg/kg), medan halterna av oorganisk arsenik varierade mellan 40 och 190 µg/kg (medelhalt 111 µg/kg). Andelen oorganisk arsenik i ris varierade mellan 17 och 100 procent (medel 64 procent). Resultaten publicerades i tidskriften *Food Additives and Contaminants* (7).

För närvarande finns det inte några gränsvärden för arsenik i livsmedel inom EU.

Exponeringsuppskattning

Intaget av arsenik hos småbarn har uppskattats med hjälp av analysdata från risbaserade barnmatsprodukter i (8) och risdrycker inköpta i Stockholm 2009. Analyserna av total arsenik utfördes vid Institutet för miljömedicin vid Karolinska institutet.

Intaget av arsenik beräknades per kg kroppsvikt och dag respektive vecka. Vid beräkningen användes medelvikten för flickor som i en studie (9) visade sig vara lägre än för pojkar. Konsumtionen av modersmjölksersättning är baserad på uppgifter från Institutet för medicin (10), medan konsumtionen av risgröt är beräknad enligt Meharg et al (3). I beräkningarna av konsumtionen av risdryck utgick man från Livsmedelverkets rekommendation om mjölkkonsumtion, dvs. ungefär en halv liter mjölk om dagen.

Två scenarier ingick i intagsberäkningarna: ett worst case-scenario med antagandet att 100 procent av arseniken var oorganisk arsenik och ett scenario 83), där cirka 70 procent av arseniken utgjordes av oorganisk arsenik.

Som jämförelse visas i tabell 1 intaget av arsenik via dricksvatten med en arsenikhalt motsvarande EU:s gränsvärde (10 µg/l) för en vuxen person med en genomsnittlig vikt på 60 kg och med en daglig konsumtion av två liter dricksvatten från både dryck och livsmedel (11).

Som framgår av tabellen var halten arsenik i modersmjölksersättningen (konsumtionsfärdig mjölkprodukt tillagad med arsenikfritt jonbytt vatten) låg, 0,4 µg/l. Det beräknade intaget av oorganisk arsenik från modersmjölksersättning blir därför lågt, klart under 1 µg/kg kroppsvikt och vecka. Halten arsenik i risgröt tillagad med arsenikfritt jonbytt vatten varierade mellan 17 och 33 µg/l. Intaget av oorganisk arsenik från dessa produkter hos äldre spädbarn (från 4 månader) beräknas uppgå till 3,3 µg/kg kroppsvikt och vecka. Det överstiger intaget hos vuxna som har dricksvatten med en arsenikhalt motsvarande det gällande gränsvärdet på 10 µg/l (2,3 µg/kg kroppsvikt/vecka). Det ska dock noteras att intaget av arsenik kan bli betydligt högre om gröten tillreds med dricksvatten som innehåller arsenik. Detta gäller både modersmjölksersättning och risgröt.

Arsenikhalten i risdrycken varierade mellan 25 och 36 µg/l. Hos barn över 1 år kan intaget via risdryck beräknas uppgå till 1,9 µg/kg kroppsvikt och dag vid ett intag av 500 ml per dag. Det överstiger intaget hos vuxna som har dricksvatten med en arsenikhalt motsvarande gränsvärdet på 10 µg/l (0,33 µg/kg kroppsvikt/dag).

Resultaten visar att risgröt (inköpt i Sverige 2009, UK 2006) och risdryck (inköpt i Sverige 2009, UK 2007, 2008) kan utgöra betydande exponeringskällor för oorganisk arsenik.

Eftersom intagsberäkningar baserades på antagandet att 70–100 procent av arseniken var oorganisk arsenik är det väsentligt att speciering av arsenik utförs.

Farokaraktärisering

Oorganisk arsenik är mycket giftig och kronisk exponering kan ge en mängd olika negativa hälsoeffekter, inklusive cancer. De första symtomen vid kroniskt intag av arsenik via dricksvatten är förändringar i hudens pigmentering och hyperkeratos, dvs. att hornlagret förtjockas, framför allt på handflator och fotsulor. Dessa icke maligna huddefekter har observerats hos individer exponerade för 10 µg arsenik/kg kroppsvikt och dag under 5 till 15 år (12). Symtomen har framför allt studerats hos vuxna individer. Arseniken passerar lätt över till fostret (13), men inte till bröstmjolk (14). Nyligen publicerade epidemiologiska studier tyder på att barn kan vara känsligare för arsenik än vuxna. Exponering av tämligen låga halter arsenik i dricksvatten har visat sig öka risken för foster- och spädbarnsdöd och minska födelsevikten (15, 16). Dessutom tycks exponering tidigt i livet öka risken för sjukdomar senare i livet (17).

Oorganisk arsenik är cancerframkallande och kan efter många års exponering ge tumörer i hud, lunga, urinblåsa och njure (18). Samband har även rapporterats mellan arsenikexponering och perifera kärlskador, leverskador och diabetes. Riskbedömningen av arsenik i dricksvatten baseras huvudsakligen på risken för cancer (12, 19).

Oorganisk arsenik omvandlas (metaboliseras) i kroppen genom metylering till mono- och dimetylarseniksyra. Dessa metaboliter utsöndras i urinen. Medan den dimetylerade metaboliten kan betraktas som en avgiftningsmekanism, har andelen av den monometylerade formen visats utgöra en riskfaktor (20). Det är stora skillnader i metabolism av arsenik mellan olika individer, vilket delvis är genetiskt betingat, men betydelsen för uppkomsten av toxiska effekter vid exponering tidigt i livet är inte klarlagd.

Riskkaraktärisering

WHO har klassificerat arsenik som cancerframkallande (18, 21). Risken för cancer vid 10 µg/l i dricksvattnet (långtidsexponering) har uppskattats till cirka tre fall per 1 000 personer av en expertgrupp vid amerikanska vetenskapsakademien (12). Denna risk är högre än den låga risknivå på ett extra cancerfall per 100 000 exponerade, som brukar betraktas som "acceptabel" när man sätter hälsobaserade riktvärden.

Jecfa:s (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) fastställde 2010 en benchmarkdos (BMDL) för oorganisk arsenik till 3,0 µg/kg kroppsvikt och dag baserat på epidemiologiska data (2–7 µg/kg kroppsvikt/dag beroende på olika antaganden vid beräkning av exponering för oorganisk arsenik från livsmedel och dricksvatten). BMDL_{0.5} motsvarar i detta fall den lägre gränsen för 95 %-konfidensintervallet för den dos som ger en ökning i incidensen av lungcancer med 0,5 procent.

Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa, modellerade dos-responsdata från de viktigaste epidemiologiska studierna och valde ut en benchmarkrespons som motsvarar en extra risk om en procent. För oorganisk arsenik varierade den lägre 95 %-konfidensgränsen för benchmarkdosen (BMDL₀₁) mellan 0,3 och 8 µg/kg kroppsvikt och dag och identifierades för lung-, hud- och urinblåsecancer samt effekter på huden (22).

Jecfa:s provisoriska tolerabla veckointag (PTWI) från 1988 på 15 µg /kg kroppsvikt (motsvarande 2,1 µg /kg kroppsvikt och dag) ligger i samma storleksordning som benchmarkdosen. På grund av detta anser Efsa och Jecfa att nuvarande PTWI inte längre är lämpligt (22,23).

Referenser

1. Zhu Y-G, Williams PN, Meharg AA. Exposure to inorganic arsenic from rice: A global health issue? *Environmental Pollution* 154:169-171, 2008.
2. Meharg AA, Williams PN, Adomako E, Lawgali YY, Deacon C, Villada A, Cambell RCJ, Sun G, Zhu Y-G, Feldmann J, Raab A, Zhao F-J, Islam R, Hossain S, Yanai J. Geographical variation in total and inorganic arsenic content of polished (white) rice. *Environmental Sciences and Technology* 43(5):1612-1617, 2009.
3. Meharg AA, Sun G, Williams PN, Adomako E, Deacon C, Zhu Y-G, Feldmann J, Raab A. Inorganic arsenic levels in baby rice are of concern. *Environmental Pollution* 152(3):746-749, 2008a.
4. Meharg AA, Deacon C, Campbell RCJ, Carey A-M, Williams P-N, Feldmann J, Raab A. Inorganic arsenic levels in rice milk exceed EU and US drinking water standards. *Journal of Environmental Monitoring* 10, 428-431:2008b.
5. Food Standards Agency. Arsenic in rice research published. <http://www.food.gov.uk/news/newsarchive/2009/may/arsenicinriceresearch>, 2009.
6. Fødevarestyrelsen. *Mælkeallergi – Børn og mad*. Danish Ministry of Food, 608 Agriculture and Fisheries, Copenhagen, Denmark, 2009.
7. Jorhem L, Åstrand C, Sundström B, Baxter M, Stokes P, Lewis J, Petersson Grawé K. Elements in rice from the Swedish market: 1. Cadmium, lead and arsenic (total and inorganic). *Food Additives and Contaminants* 25(3):284-292, March 2008.
8. Ljung K, Palm B, Grandér M, Vahter M. High concentrations of essential and toxic elements in infant formula and infant foods – a matter of concern. *Food Chemistry*, doi:10.1016/j.foodchem.2011.01.062, In Press, Accepted Manuscript, Available online 25 January 2011.
9. Werner B., Bodin L. Growth from birth to age 19 for children I Sweden born in 1981: Descriptive values. *Acta Paediatrica* 95:600-613, 2006.
10. Nutrition During Lactation, Subcommittee on Nutrition During Lactation, Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board, *Institute of Medicine*, National Academy of Sciences, National Academy Press, Washington, D.C., 1991.
11. WHO. Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Geneva, World Health Organization, 2004.
12. NRC (National Research Council) 2001. Arsenic in drinking water: 2001 update. National Academy Press, Washington, D.C.
13. Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicological Sciences* 44 (2):185-190, 1998.
14. Fängström B, Moore S, Nermell B, Kuenstl L, Goessler W, Grandér M, Kabir I, Palm B, Arifeen S, Vahter M. Breast-feeding protects against arsenic exposure in Bangladeshi infants. *Environmental Health Perspectives* 116(7):963-969, 2008.
15. Rahman A, Vahter M, Ekström E-Ch, Rahman M, Mustafa AH, Wahed MA, Yunus M, Persson L-Å. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *American Journal of Epidemiology* 165(12):1389-1396, 2007.
16. Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, Arifeen SE, Persson L-Å, Ekström E-Ch. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective

- cohort study in Bangladesh. *American Journal of Epidemiology* 169(3):304-312, 2009.
17. Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, Steinmaus C, Bates MN, Selvin S. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environmental Health Perspectives* 114(8):1293-1296, 2006.
 18. IARC. Some drinking-water disinfectants and Contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Volume 84:41-67, 2004.
 19. WHO. EHC 224, Arsenic and Arsenic Compounds. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
 20. Vahter M. Effects of arsenic on maternal and fetal health. *Annual Review of Nutrition* 29: 381-399, 2009.
 21. IARC. A review of human carcinogens. Part C: metals, arsenic, dusts, and fibers. *The Lancet Oncology* 10(5):453-454, 2009.
 22. EFSA Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal* 2009;7(10):1351
 23. Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives. Seventy-second meeting. Rome, 16-25 February 2010. Summary and conclusions. Issued 16th March 2010. JECFA/72/SC.

Tabell 1. Halten av arsenik i risbaserade barnmat och i risdryck samt intag av oorganisk arsenik hos spä- och småbarn

Produkt	Total arsenik i färdig produkt (µg/l)	Oorganisk arsenik i färdig produkt (µg/l)	Intag (µg/kg kroppsvikt och dag)	Intag (µg/kg kroppsvikt och vecka)
<i>Modersmjölksersättning^a; Från 0 månader (3,4 kg kroppsvikt; 800 ml per dag)</i>				
Risbaserad produkt (N=1)	0,41	0,41 ^b 0,29 ^c	0,09 ^b 0,06 ^c	0,6 ^b 0,4 ^c
<i>Från 4 månader (6,24 kg kroppsvikt; 1000 ml per dag)</i>				
		0,41 ^b 0,29 ^c	0,06 ^b 0,04 ^c	0,4 ^b 0,3 ^c
<i>Gröt^a; Från 4 månader (6,24 kg kroppsvikt; 90 g per dag)</i>				
Ekologisk risgröt med banan och persika (N=1)	17	17 ^b 12 ^c	0,25 ^b 0,17 ^c	1,7 ^b 1,2 ^c
Ekologisk risgröt (N=2)	33	33 ^b 23 ^c	0,48 ^b 0,33 ^c	3,3 ^b 2,3 ^c
	30	30 ^b 21 ^c	0,43 ^b 0,30 ^c	3,0 ^b 2,1 ^c
”Specialgröt” (ris-mjöl) (N=1)	32	32 ^b 22 ^c	0,46 ^b 0,31 ^c	3,2 ^b 2,2 ^c
Mjölkfri gröt, ris och banan (N=1)	18	18 ^b 13 ^c	0,25 ^b 0,18 ^c	1,8 ^b 1,3 ^c
Risdryck; 1 åring (9,67 kg kroppsvikt; 500 ml per dag)				
Rice Calcium (N=1)	36	36 ^b 25 ^c	1,9 ^b 1,3 ^c	13,0 ^b 9,1 ^c
Rice + Calcium (N=1)	25	25 ^b 18 ^c	1,3 ^b 0,9 ^c	9,0 ^b 6,3 ^c
Rice Organic (N=1)	31	31 ^b 21 ^c	1,6 ^b 1,1 ^c	11,0 ^b 7,7 ^c
Risdryck; 4 åring (17 kg kroppsvikt; 500 ml per dag)				
Rice Calcium (N=1)	36	36 ^b 25 ^c	1,1 ^b 0,74 ^c	7,4 ^b 5,2 ^c
Rice + Calcium (N=1)	25	25 ^b 18 ^c	0,74 ^b 0,51 ^c	5,1 ^b 3,6 ^c
Rice Organic (N=1)	31	31 ^b 21 ^c	0,90 ^b 0,63 ^c	6,3 ^b 4,4 ^c
Dricksvatten; Vuxen (60 kg kroppsvikt; 2000 ml per dag)				
Dricksvatten		10 ^d	0,33	2,3
Jecfa:s provisoriska tolerabla veckointag (PTWI) från 1988			2,1	15
Jecfa:s BMDL _{0,5} = den lägre 95 procent konfidensgränsen för den dos som ger en 0,5-procentig ökning av incidensen av lungcancer				
Livsmedel och dricksvatten			3,0 (2–7)	
Efsa:s BMDL ₀₁ = den lägre 95 procent konfidensgränsen för den dos som ger en procents ökning av incidensen av lung-, hud och urinblåsecancer samt effekter på huden				
Livsmedel och dricksvatten			0,3- 8	

^a Konsumtionsfärdiga produkter, beredda med jonbytt vatten innehållande < 0,01 µg As/L (Ljung et al. 2011)

^b 100 procent av den totala arsenikhalten antas vara oorganisk arsenik (worst case-scenario)

^c 70 procent av den totala arsenikhalten antas vara oorganisk arsenik (Meharg et al., 2008b)

^d Gällande gränsvärde för arsenik i dricksvatten inom EU

JECFA = The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

BMDL = benchmark dose lower confidence limit

EFSA = European Food Safety Authority

Opastöriserad mjölk och produkter därav

av Mats Lindblad, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Pastörisering av mjölk innebär att mjölkkråvara värms till en viss temperatur under kort tid för att döda skadliga bakterier. I Sverige infördes 1937 en lag om att mjölk ska pastöriseras för att förhindra smittspridning av bakterier som orsakar tuberkulos. Spridning av dessa bakterier via mjölk är inte längre något problem, eftersom Sverige sedan många år är fritt från tuberkulos hos nötkreatur [1]. Det kan däremot fortfarande vara ett problem utomlands [2]. I Sverige är det i stället andra sjukdomsframkallande bakterier som förekommer i tarmen hos mjölkproducerande djur och som kan spridas till människor via mjölk som har förorenats av träck från djuren eller av juverinflammationer.

Campylobacter har orsakat flera utbrott i Sverige i samband med konsumtion av opastöriserad mjölk. Utbrott har till exempel skett när skolklasser har besökt lantbruk och bjudits på opastöriserad mjölk (www.smi.se). Däremot är utbrott kopplade till ost gjord på opastöriserad mjölk ovanliga, både i Sverige och internationellt, vilket kan förklaras av att bakterien har svårt att överleva under tillverkning och lagring av ost [4]. Inga utbrott med lagrad ost som smittkälla finns rapporterade, men ett fåtal utbrott har kopplats till färskost [4, 5].

Vissa stammar av *Escherichia coli* producerar verotoxin och benämns därför verotoxinproducerande *E. coli* (VTEC). Benämningen EHEC (enterohemorrhagisk *E. coli*) baserar sig på en klinisk bild och omfattar de VTEC som kan ge upphov till blödande grovtarmsinflammation (hemorragisk kolit). Den vanligaste serogruppen vid sjukdom hos människa är O157, men flera andra serogrupper, till exempel O26, O121 och O103, har isolerats från patienter [6]. I detta dokument används genomgående beteckningen VTEC både för bakterier som orsakat sjukdom hos människor och för dem som i kartläggningar har påvisats hos djur.

Utbrott av VTEC har skett i samband med konsumtion av opastöriserad mjölk i Sverige. I flera fall har det då handlat om barn på förskolor eller hos dagbarnvårdare. Utbrott av VTEC från ost gjord på opastöriserad mjölk är ovanliga, men jämfört med *Campylobacter* finns det ändå fler rapporter [7-9]. I Sverige har ett fall kunnat knytas till en färskost gjord på opastöriserad getmjölk [10].

VTEC är en relativt ny livsmedelsburen hälsofara. I Sverige har VTEC kunnat diagnostiseras sedan slutet av 1980-talet. I mitten av 1990-talet inträffade det första större utbrottet och VTEC började på allvar spridas i landet [6].

Andra bakteriella faror bedöms vara av mindre betydelse i svensk mjölk. Utbrott av salmonella kopplade till opastöriserad mjölk förekommer internationellt, men tack vare omfattande kontrollåtgärder är salmonella mycket ovanlig i djurbesättningar i Sverige. *Yersinia enterocolitica* kan också spridas via opastöriserad mjölk [11], men inga utbrott har rapporterats i Sverige.

Exponeringsuppskattning

Uppgifter om hur stor förekomsten av campylobacter och VTEC är i svensk mjölk och svenska mjölkprodukter saknas, men det är väl känt att mjölkproducerande djur kan vara bärare av bakterierna.

Campylobacter är vanlig hos mjölkproducerande djur i Sverige. I kartläggningar har 16–83 procent av provtagna nötkreatur visats vara positiva, medan förekomsten hos får har rapporterats ligga strax under 10 procent [12].

VTEC O157 är vanligt förekommande i nötkreatursbesättningar i södra Sverige, särskilt i Halland, där bakterien har påvisats på 23 procent av de provtagna mjölkgårdarna. Förekomsten är väsentligt lägre i Norrland [6]. Förekomsten av VTEC O157 hos får i Sverige är inte lika väl kartlagd, men de uppgifter som finns pekar på att bakterien är ungefär lika vanlig hos får som hos nötkreatur [6].

Svenska kartläggningar av förekomsten av campylobacter och VTEC hos get saknas, men studier från andra länder visar att även getter kan vara bärare av dessa bakterier [6, 12 13].

Farokarakterisering

Infektionsdosen, dvs. den mängd bakterier som krävs för att orsaka sjukdom, av campylobacter är mycket låg och bakterien behöver inte växa till i ett livsmedel för att ge upphov till sjukdom. Vanliga symptom är akuta magsmärtor och diarré som kan vara blodblandad, illamående, kräkningar och feber. Följsjukdomar som kan förekomma är ledinflammation och i sällsynta fall Guillain-Barrés syndrom, en nervsjukdom som kan ge muskelsvaghet och förlamning. En infektion av campylobacter resulterar i en förvärvad immunitet, som delvis skyddar mot nya infektioner [13]. I Sverige är incidensen av campylobacterinfektion högst hos unga vuxna (20–29 år), och har i genomsnitt varit drygt 140 rapporterade fall per 100 000 innevånare och år under den senaste tioårsperioden (www.smi.se).

Infektionsdosen av VTEC är mycket låg och bakterien behöver inte växa till i ett livsmedel för att ge upphov till sjukdom. Symptomen varierar från mild diarré till magsmärtor och blodiga diarréer. Komplikationer i form av akut eller kronisk njursjukdom (hemolytiskt uremiskt syndrom, HUS) och i enstaka fall neurologiska störningar (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) förekommer. HUS är vanligast hos barn upp till fem års ålder och hos äldre. De som drabbas behöver ofta intensivvård och i vissa fall kan HUS leda till behov av livslång dialys eller ha dödlig utgång [6]. I Sverige är den årliga incidensen av VTEC-infektion mycket högre hos barn upp till tio år än i andra åldersgrupper, och har i genomsnitt varit cirka tio rapporterade fall per 100 000 innevånare och år under den senaste femårsperioden. Barn under fem år står för mer än en fjärdedel av de 200–300 fall som rapporteras årligen (www.smi.se).

Riskkaraktärisering

Utbrott av campylobacter och VTEC i Sverige har kopplats till konsumtion av opastöriserad mjölk. Eftersom campylobacter är vanlig hos nötkreatur finns det risk för att mjölkkråvara förorenas om inte hygien sköts på rätt sätt vid mjölkning och juverhälsa. På motsvarande sätt finns det risk för att VTEC överförs till mjölk, särskilt i sydvästra Sverige där bakterien är vanlig i nötkreatursbesättningar. Får och getter kan också vara bärare av campylobacter och VTEC, men för dessa djurslag är data över förekomsten i Sverige mindre omfattande eller saknas helt.

Sannolikheten för att konsumtion av opastöriserad mjölk eller färskost gjord på opastöriserad mjölk ska medföra sjukdom bedöms som påtaglig och för lagrad ost gjord på opastöriserad mjölk som liten. Små barn är speciellt utsatta, eftersom de löper större risk att insjukna än vuxna. Barn riskerar också att drabbas av allvarliga symptom, särskilt vid infektion av VTEC, som kan leda till njurskador och i värsta fall dödsfall.

Referenser

1. SVA, Svensk zoonosrapport 2007, in SVA:s rapportserie. 2008.
2. Etter, E., et al., Risk analysis and bovine tuberculosis, a re-emerging zoonosis. *Ann N Y Acad Sci.*, 2006. 1081: p. 61-73.
3. Bachmann, H.P. and U. Spahr, The fate of potentially pathogenic bacteria in Swiss hard and semihard cheeses made from raw milk. *J Dairy Sci*, 1995. 78(3): p. 476-83.
4. CDC, *Campylobacter jejuni* infection associated with unpasteurized milk and cheese-Kansas, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009. 57(51): p. 1377-9.
5. Miller, W.G. and R.E. Mandrell, Prevalence of *Campylobacter* in the food and water supply: incidence, outbreaks, isolation and detection, in *Campylobacter jejuni: New perspectives in molecular and cellular biology*, J. Ketley and M.E. Konkel, Editors. 2005, Horizon Scientific Press: Norfolk, UK. p. 101-163.
6. Myndighetsrapport, Verotoxinbildande *E. coli* – VTEC-bakteriers smittvägar, förekomst samt risker för folkhälsan. Rapport från Livsmedelsverket, Statens Jordbruksverk, Statens veterinärmedicinska anstalt, Smittskyddsinstitutet, Socialstyrelsen och Naturvårdsverket, 2007.
7. Deschenes, G., et al., Cluster of cases of haemolytic uraemic syndrome due to unpasteurised cheese. *Pediatr Nephrol*, 1996. 10(2): p. 203-5.
8. Espie, E., et al., *Escherichia coli* O157 outbreak associated with fresh unpasteurized goats' cheese. *Epidemiol Infect*, 2006. 134(1): p. 143-6.
9. Honish, L., et al., An outbreak of *E. coli* O157:H7 hemorrhagic colitis associated with unpasteurized gouda cheese. *Can J Public Health*, 2005. 96(3): p. 182-4.
10. Stéen, M., et al., EHEC från getmjölk orsak till allvarlig diarrésjukdom hos ung kvinna. *Svensk Veterinärtidning* 2001. 53(16): p. 861-865.
11. Thisted Lambertz, S., Riskprofil *Yersinia enterocolitica*. Livsmedelsverkets rapport 8, 2007.
12. Myndighetsrapport, Riskklassificering i primärproduktionen – foder- och livsmedelskedjan. Rapport från Livsmedelsverket, Jordbruksverket och Statens Veterinärmedicinska Anstalt. Del I., 2008.
13. Havelaar, A.H., et al., Immunity to *Campylobacter*: its role in risk assessment and epidemiology. *Crit Rev Microbiol*, 2009. 35(1): p. 1-22.

Oxalsyra

av Christer Andersson, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Rabarber tillhör släktet *Rheum*. Flera arter konsumeras, liksom hybrider dem emellan, men vanligast är sannolikt *Rheum rhabarbarum*. Rabarbern är en av de första växter som kan skördas under odlingssäsongen och den odlas för sina kraftiga stjälkar. Dessa har använts som livsmedel sedan 1600-talet, sedan socker blev tillgängligt för gemene man. De används oftast för att göra paj, rabarberkräm, saft, sylt eller marmelad. Olika bearbetningar av bestämda växtdelar av rabarbern används inom medicinen.

Rabarberblad konsumeras vanligen inte. De innehåller flera olika typer av giftiga ämnen. Mest känt är oxalsyran, som förekommer i halter runt 5 g/kg. I bladen är halten betydligt högre än i rötterna och stjälken. Namnen oxalsyra och oxalater härstammar från att ämnena förekommer i hög halt i växtsläktet *Oxalis*. Rabarberbladen innehåller även andra giftiga eller medicinskt aktiva ämnen, till exempel neurotoxiska och neurotoxiska anthraquinoner (1, 2) och laxerande sennosider (3).

Denna sammanställning av riskscenariot negligerar övriga komponenter som finns i rabarber och begränsas till att omfatta endast risker med oxalsyra vid konsumtion av rabarberstjälkar.

Faroidentifiering och farokarakterisering

Oxalsyra, $(\text{COOH})_2$, bildar vattenlösliga salter med natrium-, kalium- och ammoniumjoner. Tillsammans med kalcium- och magnesiumjoner bildas olösliga salter (4). Om tillräckligt med de senare jonerna finns i växten föreligger salterna ofta som kristaller. Stöter oxalsyran ihop med någon av dem i tarmen, till exempel kalcium, kan kalciumoxalat fällas ut. Detta absorberas inte, utan följer med tarminnehållet till avföringen. Vid högt intag av lösligt oxalat under längre tid skulle toxiska effekter kunna uppträda genom att kalcium-, järn- eller magnesiumjonerna inte längre blir biotillgängliga. På sikt urlakas då depåerna av dessa mineraler från serum, vilket skulle kunna påverka cellfunktioner på grundläggande nivå. När halten oxalsyra är mer än dubbelt så hög som halten kalcium, ökar de negativa effekterna av oxalat.

Fritt eller lösligt oxalat absorberas i tunntarmen och kolon genom aktiv transport och passiv diffusion, men absorptionen (biotillgängligheten) från rabarber är dålig, någon eller några procent (5, 6, 7). Den är högre vid låga doser och vid fasta. Det anges att upp till 5-6 procent av oxalat i födan kan tas upp. Något högre upptag (9-13 procent) tas upp när ämnet ges som natriumsalt till fastande personer (7). Oxalsyra bildas även från den egna kroppens ämnesomsättning, framför allt vid metabolismen av askorbinsyra, glycin och glycolat. Normala halter av oxalat i serum ligger mellan 60 och 230 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (8). Oxalaterna utsöndras direkt av njurarna i stället för att metaboliseras vidare, vanligen inom 8-12 timmar efter intag (5).

Den akuta och kroniska toxiciteten av intag av oxalsyra har sammanfattats av von Burg (9). De toxikologiska effekterna av oxalsyra är antingen lokala frätskador eller njurskador på grund av utsöndringen av oxalatkristaller. Om stora mängder kalciumoxalat bildas i kroppen kan hypokalcemi (reduktion av kalciumnivån), förändrad njurfunktion, njurstensbildning och förändrad elektrolytbalans uppstå (10). I de sällsynta fall när

intaget av oxalater har lett till döden har man funnit frätskador i tarmen, njurförändringar karakteriserade av hyalindegeneration och uppsvällda tubuli, glomeruliförtätning i njuren och inlagring av dubbelbrytande kristaller i kroppens kärlväggar.

Scenariot att oxalsyran binder upp tillgängligt kalcium och kan påverka kroppens elektrolytbalans har studerats i försöksdjur. I studier (11) har beskrivits hur man differentierade mellan djur som fick tillräckligt med vitamin D via fodret (vitamin D påverkar upptaget av kalcium från tarmen) och djur som fick suboptimala mängder av vitaminet. Hos de djur som fick tillräckligt med vitamin D och gavs höga doser oxalat observerades ingen toxisk effekt. Däremot uppvisade försöksdjuren som gavs oxalat, men inte tillräckligt med vitamin D, oönskade effekter. Observationerna överensstämmer med dem som har gjorts på människa. Man kan således konstatera att hos friska personer med tillfredsställande vitamin D-status finns en anpassning till en stor variation i kalciumintag. Detta förväntas vara förhållandet även för barn.

Eftersom kalciumoxalat förekommer i nästan alla njurstenar har högt intag av oxalater förmodats vara en risk för njurstensbildning, speciellt hos individer med hög absorption av lösligt oxalat (7). Eftersom kalciumoxalat är olösligt har många studier gjorts för att undersöka oxalatintagets betydelse för absorptionen av kalcium och en eventuell kalciumbrist i kroppen. Kalciumoxalat utsöndras i urinen i form av kristaller och varierar hos barn och vuxna mellan 6 och 45 mg/dag, med ett medelvärde på cirka 20 mg/dag. Ungefär en tredjedel av det utsöndrade kalciumoxalatet tros komma från nedbruten askorbinsyra och ungefär lika mycket från aminosyran glycin. Endast en mindre andel kommer vanligen från oxalater eller deras förstadier i grönsaker. Det mesta av de oxalater som intas med maten utsöndras i avföringen utan att ha tagits upp i kroppen. Hos en välnärd person är upptaget lågt, mellan 1 och 6 procent av den mängd som man har konsumerat.

Det finns otillräckligt med undersökningar för att ett NOAEL (No Observed Adversary Effect Level) ska kunna sättas för oxalsyra.

Eftersom det i den medicinska litteraturen finns flera fall beskrivna där människor har förgiftats av oxalsyra kan förgiftningssymptomen vid en förmodad förgiftning från oxalatrika grönsaker (oftast rabarber) jämföras med dessa. Eftersom en sådan jämförelse visar vissa likheter, men också påtagliga skillnader, i förgiftningssymptom har andra komponenter i de aktuella grönsakerna föreslagits vara den reella orsaken till flera av de observerade förgiftningarna. Ämnen som har nämnts i dessa sammanhang och som vi har mycket bristfällig kunskap om är antraquinonglykosider.

De flesta förgiftningsfallen bland barn på grund av rabarber är förknippade med att barnet har ätit bladen (12). Storleken på intag som har lett till förgiftning är dåligt beskrivna. Oftast har mildare symptom från mag- och tarmkanalen registrerats (kräkningar, diarré) som upphör efter ett par timmar (13). Vid allvarligare förgiftning är de första symtomen irritation i halsen och mag- och tarmkanalen, som smärta i mun och svalg, magsmärter, illamående, kräkningar, diarré, värk i kroppen, anorexi, störningar i elektrolytbalans och njurfunktion, njurskador, lågt blodtryck, påverkan på andning och blodtryck, eventuellt kräkning av blod och chock (14). Symtomen uppträder 2-12 timmar efter intaget av oxalsyran (15). Allvarligare fall leder till njurproblem och elektrolytbalans, liksom en mängd andra primära och sekundära symptom (16, 10).

Exponeringsanalys

Oxalater förekommer i relativt stor mängd i livsmedelsväxter som spenat 0,3-1,2 % (på färskviktsbasis), rabarber 0,2-1,3 %, betblad 0,3-0,9 %, te 0,3-2,0 % och kakao 0,5-0,9 %. Hos flertalet växter är emellertid halterna betydligt lägre. Anledningen till

att vissa växter har höga halter av denna organiska syra är okänd. Fördelningen av de olika oxalaterna och förhållandet mellan halten oxalsyra och kalcium varierar mellan växtfamiljer, arter, underarter och sorter. Miljöfaktorer kan påverka halten. Perioder av torka kan t.ex. leda till förhöjd halt oxalsyra. Rabarber är en av de växter där oxalathalten påtagligt överväger gentemot kalciumhalten (8).

Under 2004 utredde Livsmedelsverket vilka haltdata avseende oxalsyra som finns för svenska livsmedel. En litteratursammanställning från 1978 tar upp totalhalten av oxalsyra i rabarber och diverse grönsaker, frukter och rotfrukter. Merparten av de data som ingick är gamla (17-22). Hur väl information i tabellen beskriver dagens situation har inte utretts. Det står dock klart att flera faktorer påverkar halten av oxalsyra i rabarberstjälkar, t.ex. vilken sort och vilken del av växten som analyseras, när under odlings-säsongen materialet har tagits och hur rabarbern har odlats. Av tabellen nedan framgår att halten oxalsyra i rabarber ligger på cirka 2,75-13,4 g/kg färskvikt. Enligt Prenen och medarbetare (5) utgörs huvuddelen av oxalaterna i rabarber av olösliga salter.

Livsmedel	Oxalat mängd mg/100g färskvikt	Cirka mängd mg/100 g färskvikt
Rabarber (färsk och tillredd) 275-1	336	40-50
Kokt rabarber i slutet av säsongen	Medeltal 460	Medeltal 92

Det bör även påpekas att informationen är begränsad om hur lagring, bearbetning och tillagning påverkar halten av de olika oxalaterna. Denna brist är kanske inte avgörande i detta fall, eftersom det vid ingången av 2010 även saknades uppgifter på svenskarnas konsumtion av rabarber, för vuxna såväl som för barn. Det går med andra ord inte att göra någon exponeringsanalys mer än att uppskatta vad en standardmåltid (150 g per portion) skulle kunna innehålla. Om ovan angivna haltdata används bidrar en portion rabarberkräm med cirka 400-2 000 mg oxalsyra, varav det mesta förekommer som olösliga salter. I ett scenario baserat på sämsta tänkbara förutsättningar, dvs. att barn äter lika mycket som vuxna, biotillgängligheten är så hög som 10 % och att den använda rabarbern har den högsta halten i tabellen ovan, motsvarar detta cirka 200 mg oxalat (hos en vuxen person 3 mg/kg kroppsvikt och hos ett barn 13,5 mg/kg kroppsvikt).

Det är möjligt att reducera exponeringen för oxalater genom att blötlägga och förvälla rabarbern och kasta avkoksvattnet. Enligt en studie (23) kan man på en minut bli av med 10 % av de olösliga oxalaterna och 47 % av de lösliga salterna. Naturligtvis förlorar man även andra mineraler och näringsämnen. Det är därför inte brukligt att slänga bort det vatten man har kokat upp rabarber i. Att dricka mjölk eller äta andra kalciumrika livsmedel samtidigt med rabarbern ökar utfällningen av kalciumoxalat och minskar upptaget av oxalat.

Riskprofil

Den akuta giftigheten av oxalsyra har studerats på råttor. LD₅₀-värdet (den dos när hälften av djuren dör) visade sig ligga vid 375 mg/kg kroppsvikt. Överfört till människa motsvarar det ett intag av 25 g för en person på 65 kg. För att uppnå den nivån från rabarber måste personen konsumera cirka 5 kg rabarberblad (och ännu mer av stjälken). Ett barn på 15 kg skulle behöva äta cirka 1,2 kg av dessa synnerligen syrliga blad. Det finns dock i litteraturen ett fall beskrivet där ett barn dog efter att ha konsumerat en ode-

finierad mängd stjälkar och blad av rå rabarber (15). Huruvida barn är mer känsliga än vuxna (mg/kg kroppsvikt) är okänt.

Den lägsta dos som har varit dödlig för människa är 4-5 g oxalat, men sannolikt krävs 10-15 g eller mer för dödlig förgiftning hos en frisk person (9). De flesta dödsfall tycks bero på att kalciumjoner avlägsnas från serum, vilket påverkar cellfunktioner på grundläggande nivå och kan erhållas efter en längre tids intag av stora mängder oxalat.

Förhöjd utsöndring av oxalat i urin är en riskfaktor. Kalciumoxalat kan falla ut i njuren eller urinen och bilda njurstenar eller leda till nephrocalcinosis. Den senare diagnosen ställdes på en del avlidna nyfödda och småbarn med njurproblem (24). Tillståndet är mindre studerat och dess orsak är inte beskriven. Vid njursten kristalliserar oxalat i njurens blodbanor, vilket kan leda till stopp i urinvägarna, blodförgiftning med urin samt obalans av elektrolyter i blod. Livsmedel med högt oxalatinnehåll kan tillfälligt öka nivåerna av oxalsyra i urinen och därmed öka risken för stenbildning på längre sikt.

Av ovanstående framgår att det, för majoriteten av friska personer med adekvat D-vitaminstatus och balanserat kostintag, inte har någon större betydelse om man då och då konsumerar rimliga mängder rabarber, speciellt tillsammans med mjölk. Det tycks krävas en kombination av omständigheter, som mycket högt intag av oxalatrika livsmedel och en kost som dessutom är fattig på både kalcium och vitamin D under längre tid, för att kroniskt toxiska effekter ska uppträda. Veganer och vegetarianer bör vara medvetna om att rabarber innehåller stor mängd oxalat och att deras kost samtidigt kan ha lågt kalciuminnehåll. Så länge konsumtionen av rabarber är rimlig har ingen speciell riskbild identifierats för barn. Rabarberblad bör inte konsumeras.

Personer med nedsatt njurfunktion, även barn, bör begränsa sitt oxalatintag. Detta informeras om vid sjukhuskliniker, där också kostrekommendationer ges.

Referenser

1. Shi Y-Q, Fukai T, Sakagami H, Kuroda J, Miyaoka R, Tamura M, Yoshida N, Nomura T. (2001) Cytotoxic and DNA damage-inducing activities of low molecular weight phenols from rhubarb. *Anticancer Research* 21:2847-2854.
2. Yan M, Zhang LY, Sun L-X, Jiang Z-Z, Ziao X.-H. (2006) Nephrotoxicity study of total rhubarb anthraquinones on Sprague Dawley rats using DNA microarrays. *Journal of Ethnopharmacology* 107:308-311.
3. Harima S, Matsuda H, Kubo M. (1994) Study of various rhubarbs regarding the cathartic effect and endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. *Biological & Pharmacological Bulletin* 17:1522-1525.
4. Morrison SC, Savage GP. (2003) Oxalates. In: *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, B. Caballero, L.C. Trugo and P.M. Finglas (Eds.), Academic Press, Amsterdam, p. 4282-4287.
5. Prenen JAC, Boer P, Dorhout EJ. (1984) Absorption kinetics of oxalate from oxalate-rich food in man. *Journal of Clinical Nutrition* 40:1007-1010.
6. Williams AW, Wilson DM. (1990) Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Seminars in Nephrology* 10:2-8.
7. Massay LK, Roman-Smith H, Sutton RA. (1993) Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. *Journal of the American Diet Association* 93:901-906.
8. Zaremski PM, Hodginson A. (1962) The oxalic acid content of English diets. *British Journal of Nutrition* 16:627-634.
9. von Burg R. (1994) Oxalic acid and sodium oxalate. *Journal of Applied Toxicology* 14:233-237.
10. Barceloux DG. (2008) Rhubarb and oxalosis (*Rheum* species). In: *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Toxic Plants, and Venomous Animals*, D.G. Barceloux (Ed.), Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, pp. 84-88.
11. Fassett DW. (1973) Oxalates. In: *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. National Academy of Sciences, 2nd Ed., Washington, D.C., pp. 346-362.
12. von Streicher E. (1964) Acutes Nierenversagen und Ikterus nach einer Vergiftung mit Rhabarberblättern. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 89:2379-2381.
13. Lamminpää A, Kinoshita M. (1996) Plant poisoning in children. *Human and Experimental Toxicology* 15:245-249.

14. Kalliala H, Kauste O. (1964) Ingestion of rhubarb as cause of oxalic acid poisoning. *Ann. Paediatr. Fenn.*, 10:228-231.
15. Tallqvist H, Väänänen I. (1969) Death of a child from oxalic acid poisoning due to eating rhubarb leaves. *Annales Paediatricae Fenniae* 6:144-147.
16. Sanz P, Reig R. (1992) Clinical and pathological findings in fatal plant oxalosis. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 13:342-345.
17. Widmark EMP, Ahldin G. (1933) Der oxalsäuregehalt in vegetabilischen Nahrungsmitteln. *Biochemische Zeitschrift* 265:241-244.
18. Majumdar BN, De NK. (1938) The oxalic-acid content of some Indian foodstuffs. *Indian Journal of Medical Research* 25:671-675.
19. Kohman, EF. (1939) Oxalic acid in foods and its behavior and fate in the diet. *The Journal of Nutrition* 18:233-246.
20. Andrews JC, Viser ET. (1951) The oxalic acid content of some common foods. *Food Research* 16:306-312.
21. Lehmann E, Grütz W. (1953) Zur Methodik der Oxalsäurebestimmung in Pflanzen. *Zeitschrift für Pflanzenernährung, Düngung und Bodenkunde* 61:77-86.
22. Adrianse A, Robbers IE. (1969) Über eine modifizierte Gesamtoxalatbestimmung in Gemüse *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung* 141:158-160.
23. Ohkawa H. (1985) Gas chromatographic determination of oxalic acid in foods. *Journal of the Association of Official Analytical Chemistry* 68:108-111.
24. McCormick FC, Brady K, Keen CE. (1996) Oxalate nephrocalcinosis: a study in autopsied infants and neonates. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996;16(3):479-88.

Probiotika

av Ylva Sjögren Bolin, *Kemienheten 2*

Underlaget om probiotika består av

1. ”EFSA:s vetenskapliga granskning av hälsopåståenden om probiotika i livsmedel”, av Anita Laser Reuterswärd
2. ”Nyttovärdering av probiotika till barn” av Maria Egervärn och Elisabeth Fredlund
3. ”Riskaspekter med probiotika till barn” av Maria Egervärn och Ylva Sjögren Bolin
4. ”Allergi och intolerans mot livsmedel” av Ylva Sjögren Bolin och Ingrid Malmheden Yman (se under ”Allergi och intolerans mot livsmedel”)

I underlaget har inga råd utformats eller hantering av nytta och risk med probiotika föregripits. Syfte och specifika frågeställningar beskrivs i respektive delrapport. Underlagen har innefattat effekter på barn. Vissa hälsofördelar som i huvudsak berör vuxna, t.ex. levande mikroorganismers eventuella effekt på ”Irritabel tarm” (IBS) eller förmåga att spjälka laktos som skulle kunna vara gynnsamt vid laktosintolerans, berörs därför inte.

Definition och användning av begreppet probiotika

Mjölksyra- och bifidobakterier förekommer naturligt i vår föda och har använts för livsmedelsberedning under årtusenden. Bakterierna är även en del av normalfloran hos människor och djur. De senaste trettio åren har intensiv forskning pågått för att utvärdera dessa bakteriers roll för hälsan i form av s.k. probiotika. Probiotika definieras av FAO/WHO som ”levande mikroorganismer som, när de intas i tillräckliga mängder, ger värden en hälsofördel” (1). Stammar av olika arter inom släktena *Lactobacillus* (*L.*) och *Bifidobacterium* (*B.*) är de bakterier som främst används som probiotika (2).

På den svenska marknaden återfinns probiotiska bakterier exempelvis i tablett- och droppform, samt som ingrediens i några fruktdrycker och fermenterade mjölkprodukter. Utöver dessa produkter säljs även några modersmjölksersättningar och tillskottsringar samt vällingar och grötar med probiotiska bakterier. Stammar av *L. rhamnosus*, *L. paracasei*,

L. casei, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *B. longum* och *B. lactis* är exempel på probiotiska bakterier som används i produkter som barn kan tänkas konsumera. Även laktokocker (*Lactococcus lactis*), streptokocker (*Streptococcus thermophilus*) och propionibakterier (*Propionibacterium freudenreichii*) förekommer på den svenska marknaden.

Mikroorganismer klassificeras efter deras fysiologiska likheter och efter arvsmassornas likheter. De indelas i släkte, art och stam (3).

Släkte, art och stam för bakterien *Lactobacillus acidophilus* LAVRI-A1

Släkte: *Lactobacillus*
Art: *acidophilus*
Stam: LAVRI-A1

Inom arbetet med hälsopåståenden anses begreppen ”probiotika” och ”prebiotika” (liksom antioxidanter) vara hälsopåståenden. ”A claim is a health claim if in the naming of the substance or category of substances, there is a description or indication of a functionality or an implied effect on health.” (Guidance on the implementation of Regulation N° 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods. Conclusions of the standing committee on the food chain and animal health, 14 December 2007).

Eftersom begreppet probiotika antyder en hälsofördel (se definitionen ovan) kan man inte skriva ”innehåller probiotika” i en ingrediensförteckning på en förpackning. Det bör istället stå ”innehåller *Lactobacillus acidophilus* LAVRI-A1”. Begreppet ”probiotika” kan således bara användas kommersiellt för de bakteriestammar där det finns vetenskaplig evidens granskad av Efsa, för en viss hälsofördel relaterat till en identifierad bakteriestam. Från redlighetssynpunkt bör såväl bakteriestammen som antalet bakterier vara angivna.

I nytto- och riskvärderingen med probiotika används begreppet ”probiotika”, alternativt ”probiotiska” bakterier, framöver. Med detta menas ”levande mikroorganismer som, när de intas i tillräckliga mängder, **marknadsförs som att de** ger värden en hälsofördel”.

I arbetet med att sammanställa detta underlag har det inte funnits resurser för att utföra en nytto- och riskvärdering för varje enskild stam av levande mikroorganismer som skulle kunna bidra med positiva hälsoeffekter. Det är därför svårt att dra några generella slutsatser om nytta eller risker med ”probiotika”, eftersom hälsoeffekter, liksom biverkningar, alltid är kopplade till en specifik mikrobiologisk stam. Den enskilt mest studerade stammen både när det gäller nytta och risk är *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Spädbarns tarmflora

De stammar av bakterier som oftast används som ”probiotika” är isolerade från människors mag- och tarmkanal. Där finns nämligen ett stort antal bakterier och den samlade tarmfloran anses ha gynnsam effekt på människors hälsa. Uppskattningsvis finns det 500-1 000 olika arter av bakterier i människors mag- och tarmkanal (4). *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacilli*, *Eubacterium*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* och *Escherichia* är exempel på släkten av bakterier som förekommer i människors mag- och tarmkanal (5). Värden och bakterierna lever vanligtvis i symbios, där tarmbakterierna bland annat bryter ner olika kolhydrater som värden själv inte kan tillgodogöra sig (6). Tarmbakterierna skyddar också värden från patogener (7) - dels skapar bakterierna en biofilm, som gör det svårare för patogener att infektera värden, dels råder det konkurrens om näring och receptorer att binda till. Tarmbakterierna påverkar också immunförsvaret (se nedan).

Mag- och tarmkanalen hos ett foster är steril. Etableringen av mikroorganismer påbörjas i samband med förlösningen genom kontakt med moderns normalflora och den omgivande miljön (8). Under de första veckorna och månaderna utvecklas spädbarnets tarmar gradvis och kolonisering (vidhäftning) av olika mikroorganismer sker. De bakterier som först koloniserar tarmarna är aeroba eller fakultativt anaeroba bakterier som kon-

sumerar syre. Dessa är exempelvis enterobakterier och stafylokokker. Därefter koloniseras spädbarnen med anaeroba och fakultativt anaeroba bakterier, som bifidobakterier, bakteroider, laktobaciller och klostridier.

Vid cirka två års ålder är barnets tarmflora lika en vuxens när det gäller sammansättning och funktion (9). Vuxnas tarmflora anses därmed vara mer stabil än tarmfloran hos spädbarn (8). Forskning pågår fortfarande om tarmfloras ekologi hos barn och vuxna och mycket är fortfarande okänt (10).

Enligt ett flertal djurstudier påverkar tarmbakterier immunförsvaret (11). Denna påverkan anses huvudsakligen vara fördelaktig. Djur som är uppfödda i en helt steril miljö, och därför saknar tarmbakterier (bakteriefria djur), har sämre utvecklad lymfatisk vävnad i sina tarmar än djur som är uppfödda på konventionellt sätt. De har också låg produktion av slemhinneantikroppen IgA och sämre fungerande T- regulatoriska celler (12). Bakteriefria djur är också känsligare för infektioner (13). I cellförsök och djurstudier har det undersökts hur olika arter och stammar av de mikroorganismer som oftast används som ”probiotika” påverkar immunförsvaret (14-19). Resultaten visar att dessa bakterier kan påverka produktionen av immunomodulerande ämnen och resultaten verkar till stor del vara art- eller stamspecifika. *Bifidobacterium infantis* påverkade immunförsvaret hos nyfödda bakteriefria möss, men inte hos vuxna bakteriefria möss (19). Det skulle kunna betyda att tarmbakteriers påverkan på nyföddas immunförsvaret är större än tarmbakteriers påverkan på vuxnas immunförsvaret.

Även om de flesta levande mikroorganismer som används som ”probiotika” är isolerade från människans mag- och tarmkanal kan man inte generellt påstå att de bidrar med samma effekter som hela den samlade tarmfloran, och inte heller att de bidrar med de effekter som påvisas av vissa stammar i studier på bakteriefria djur eller celler. Effekter av enskilda stammar av ”probiotika” bör istället påvisas i väldesignade interventionsstudier med relevanta målgrupper.

Referenser

1. FAO/WHO. (Food and Agriculture Organization / World Health Organization), 2006. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition paper 85. FAO/WHO 2006. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>.
2. Saxelin M, Tynkkynen S, Mattila-Sandholm T, de Vos WM. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Curr Opin Biotechnol.* 2005 Apr;16(2):204-11.
3. Blucher A, editor. Probiotika och prebiotika-positiva mikroorganismers betydelse. Lund: Studentlitteratur; 2005.
4. Sonnenburg JL, Angenent LT, Gordon JI. Getting a grip on things: how do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat Immunol.* 2004 Jun;5(6):569-73.
5. Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol.* 2004 Dec;12(12):562-8.
6. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005 Mar 25;307(5717):1915-20.
7. Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol.* 2006 Sep;21(9):517-23.
8. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr.* 2009 Feb;98(2):229-38.
9. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr.* 1999;46:353-82.
10. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol.* 2007 May;9(5):1101-11.
11. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009 May;9(5):313-23.
12. Ostman S, Rask C, Wold AE, Hultkrantz S, Telford E. Impaired regulatory T cell function in germ-free mice. *Eur J Immunol.* 2006 Sep;36(9):2336-46.
13. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol.* 2007 Apr;19(2):59-69.
14. Drakes M, Blanchard T, Czinn S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infect Immun.* 2004 Jun;72(6):3299-309.
15. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jun;115(6):1260-7.
16. Niers LE, Timmerman HM, Rijkers GT, van Bleek GM, van Uden NO, Knol EF, et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which downregulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy.* 2005 Nov;35(11):1481-9.
17. Young SL, Simon MA, Baird MA, Tannock GW, Bibiloni R, Spencely K, et al. Bifidobacterial species differentially affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004 Jul;11(4):686-90.
18. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007 Apr;37(4):498-505.
19. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol.* 1997 Aug 15;159(4):1739-45.

Efsa:s vetenskapliga granskning av hälsopåståenden om probiotika

av Anita Laser Reuterswärd, Rådgivningsenheten

Bakgrund

Mjölksyra- och bifidobakterier förekommer naturligt i maten och har använts för livsmedelsberedning och fermentering under årtusenden. Dessa bakterier utgör även en del av normalfloran hos människor och djur. Intensiv forskning har pågått för att utvärdera mjölksyrabakteriers och bifidobakteriers roll för hälsan i form av ”probiotika”.

Redan på 1930-talet lanserades i Japan produkten Yakult med bakterien *Lactobacillus casei* Shirota. Flera företag i Europa har följt detta koncept och tagit fram specifika bakteriestammar som har patenterats och används exklusivt av ett visst företag i olika typer av ”probiotiska” produkter.

I Sverige vaknade intresset för denna typ av produkter i slutet av 1980-talet och framför allt i början av 1990-talet. ”probiotiska” produkter är typexempel på ett sortiment som växte fram inom sektorn functional foods (1). Såväl Läkemedelsverket som Livsmedelsverket insåg att det skulle uppkomma gränsdragnings- och regulatoriska problem kring märkning och marknadsföring av läkemedel och functional foods (2). Myndigheterna ansåg att det behövdes en gemensam EU-lagstiftning. I avvaktan på en sådan var man positiv till att livsmedelsbranschen, i samarbete med Swedish Nutrition Foundation, tog fram ett egenåtgärdsprogram om hälsopåståenden i märkning och marknadsföring av livsmedel. Programmet, som gällde mellan åren 1990 och 2007, inkluderade hälsopåståenden för ”probiotiska” produkter och man godkände inom programmet några ”probiotiska” produkter med ”produktspecifika hälsopåståenden”. I egenåtgärdsprogrammet ingick inte kosttillskott och målgruppen barn ingick inte heller.

Läkemedelsverket omvärderade i januari 2008 sin syn på ”probiotiska” kosttillskott och ansåg dessa i första hand vara livsmedel, dock med beaktande av vilka påståenden som används (3).

En gemensam europeisk lagstiftning om hälsopåståenden började tillämpas den 1 juli 2007 genom förordningen ”Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1924/2006 om näringspåståenden och hälsopåståenden om livsmedel” (se 1924/2006), härafter benämnd förordningen. Syftet med förordningen är att genom harmonisering säkerställa en väl fungerande inre marknad och hög konsumentskyddsnivå. Grundkravet i förordningen är att det ska finnas vetenskaplig dokumentation bakom de hälsopåståenden som används och dessa ska granskas av den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa. Om ett företag använder hälsopåståenden på förpackningar, i reklam, annonser och på Internet måste dessa ingå i Efsa:s vetenskapliga granskningsprocess (där hälsopåståenden antingen håller på att granskas eller har granskats). Europeiska kommissionen har upprättat ett register (art. 20 i förordningen) över godkända och icke-godkända hälsopåståenden (5).

Idag anses det allmänt att ”probiotiska” produkter inte kan säljas utan att företagen samtidigt använder hälsopåståenden om deras hälsoeffekter på förpackningar och särskilt via Internet. Konsumenten skulle annars inte förstå meningen med att det finns bakterier i produkten.

På den svenska marknaden finns sedan början av 1990-talet ”probiotiska” mikroorganismer som ingredienser i fruktdrycker och fermenterade mjölkprodukter från en handfull svenska företag. Utöver dessa produkter säljs ”probiotika” direkt riktade till spädbarn och/eller småbarn i form av främst magdroppar, modersmjölksersättning, tillskottsning, välling och gröt. Man bör också vara medveten om att barn också kan få sig ”probiotika” via ”vanlig” mat.

När det gäller säkerhetsaspekten för ”probiotika” har varje företag ett egenansvar för att de livsmedel som säljs är säkra. Detta formuleras i en förordning om livsmedelssäkerhet (6) artikel 14: ”Livsmedel ska inte släppas ut på marknaden om de inte är säkra. Livsmedel skall anses som icke säkra om de anses vara a) skadliga för hälsan, b) otjänliga som människoföda.”

I princip skulle några av de nyligen framtagna ”probiotiska” stammar som finns på marknaden i våra livsmedel kunna klassificeras som nya livsmedel eller livsmedelsingredienser (novel foods) sedan 1 maj 1997 och därmed behöva utvärderas toxikologiskt. Det finns dock inga ”probiotika” som har granskats utifrån förordningen om nya livsmedel (7), eftersom man uppenbarligen anser att de ”probiotiska” stammar som finns i produkter på marknaden även har funnits före maj 1997.

Flertalet arter av de ”probiotiska” bakterier som finns i produkter på marknaden har fått Qualified Presumption of Safety (QPS)-status av Efsa och anses vara säkra att användas i livsmedel (8). Se avsnittet ”Riskvärdering ”probiotika”.

Syfte

Livsmedelsverket genomförde 2010-2011 projektet ”Nytta och risk med ”probiotika” för spädbarn och småbarn”. Detta ingick i sin tur i Livsmedelsverkets projekt för revidering av råd om mat för spädbarn och småbarn. Syftet med denna delrapport är att beskriva den vetenskapliga dokumentation om hälsopåståenden för ”probiotika”, som Efsa granskar/har granskat inom förordningen (EU) nr 1924/2006 Närings- och hälsopåståenden om livsmedel.

I första hand var syftet att utvärdera vilka ansökningar för ”probiotika” som finns och som gäller specifikt för målgruppen spädbarn och småbarn. Det visade sig dock under arbetets gång att dessa ansökningar var mycket få. Därför har rapporten inriktats på följande specifika frågeställningar utifrån Efsa:s vetenskapliga granskning av ”probiotika”:

- Vilka utlåtanden finns om ”probiotika” där målgruppen är barn?
- Vilka hälsofördelar om ”probiotika” finns det i samtliga utlåtanden?
- Vilka specifika bakteriestammar är identifierade i olika ansökningar, förslag och utlåtanden om hälsopåståenden?

Avgränsning: Endast ett EFSA-utlåtande om *prebiotika* (galakto-oligosackarider (GOS) och frukto-oligosackarider (FOS)) tas upp i denna rapport. Rapporten beskriver inte ”probiotiska” jästsvampar.

Definitioner

”Probiotika”

”Probiotika” definieras av FAO/WHO (9) som ”levande mikroorganismer som, när de intas i tillräckliga mängder, ger värden en hälsofördel”. Mikroorganismer klassificeras

efter deras fysiologiska likheter och efter arvsmassornas likheter. De kan indelas i släkte, art och stam (se nedan).

Släkte, art och stam för bakterien *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843)

Släkte	<i>Lactobacillus</i>
Art	<i>plantarum</i>
Stam	299 v (DSM 984)

Näringsämne och annat ämne

Den basala näringsläran innefattar kunskap om främst bristsjukdomar som orsakas av brist på vissa näringsämnen (essentiella näringsämnen), t.ex. vissa fettsyror, vissa aminosyror, vitaminer och mineralämnen. Forskningen och utvecklingen inom området functional foods har visat att det inte längre bara är traditionella näringsämnen som har fysiologisk betydelse i kroppen, utan även ”andra ämnen”, vilket är det begrepp man kallar ”icke-näringsämnen” i livsmedelslagstiftningen. En grupp av dessa andra ämnen är ”probiotiska” stammar – även om dessa är mikroorganismer och inte kemiska ämnen. Följande definition finns i 1924/2006:

- *näringsämne*: protein, kolhydrater, fett, kostfibrer, natrium, vitaminer och mineralämnen som anges i bilagan till direktiv från 1990 (10) samt ämnen som hör till eller utgör beståndsdelar av en av dessa kategorier.
- *annat ämne*: ett ämne som inte är ett näringsämne men som har näringsmässiga eller fysiologiska effekter.

Olika typer av påståenden

Näringspåståenden är inte aktuellt att använda för ”probiotika”, men presenteras nedan för att visa vad skillnaden är jämfört med hälsopåståenden. Näringspåståenden finns sedan tidigare definierade i Livsmedelsverkets föreskrifter om näringsvärdesdeklaration (11) utifrån EU-direktiv 90/496/EEG. Detta direktiv är nyligen uppdaterat (12). I definitionen av näringspåstående i 1924/2006 har man lagt till begreppet ”gynnsam”.

Närings- och hälsopåståenden definieras i förordningen EG 1924/2006 som:

- *näringspåstående*: varje påstående som anger, låter förstå eller antyder att ett livsmedel har särskilda *gynnsamma* näringsmässiga egenskaper på grund av energi (det kalorivärde) det i) ger, ii) ger i minskad eller ökad grad, eller iii) inte ger, och/eller de näringsämnen eller andra ämnen det i) innehåller, ii) innehåller i mindre eller större omfattning, eller iii) inte innehåller

- *hälsopåstående*: varje påstående som anger, låter förstå eller antyder att det finns ett samband mellan en kategori av livsmedel, ett livsmedel eller en av dess beståndsdelar och hälsa

- *påstående om minskad sjukdomsrisk*: varje hälsopåstående som anger, låter förstå eller antyder att konsumtion av en kategori av livsmedel, ett livsmedel eller av en av dess beståndsdelar väsentligt minskar en riskfaktor för utveckling av sjukdom hos människor.

Skillnaden mellan olika påståenden återfinns i formuleringen av påståendet ifråga (*wordings*): Olika påståenden bildar en hierarki - man utlovar mer hälsoeffekt ju längre ned i hierarkin man kommer. Det enklaste (första) påståendet är ett näringspåstående och det sista ett medicinskt påstående. Nedan visas exempel på denna hierarki utifrån olika typer av påståenden om kalcium. Det är inte tillåtet att använda begreppen ”förebygga, bota och lindra” i samband med livsmedel såvida inte annat framgår av föreskrifter om naturligt mineralvatten eller om livsmedel för särskilda näringsändamål (13). För hälsopåståendet

om riskfaktor för en sjukdom gäller att om en riskfaktor inte kan definieras kan hälsopåståendet inte granskas av Efsa.

Hierarki av olika typer av påståenden med exemplet kalcium (1924/2006)

Näringspåstående

Lydelse: Innehåller kalcium/Högt innehåll av kalcium

En lista över näringspåståenden återfinns i bilaga 1 i 1924/2006, och denna har uppdaterats (5).

Hälsopåståenden enligt artikel 13.1

Lydelse: Kalcium behövs för en normal benuppbbyggnad (hos vuxna)

Hälsopåstående enligt artikel 10.3, allmänt hälsopåstående

Lydelse: Kalcium är bra för välbefinnandet

Hänvisningar till en allmän, icke specificerad gynnsam effekt av näringsämnet eller livsmedlet för allmän hälsa eller hälsorelaterat välbefinnande får göras endast om de åtföljs av ett bestämt hälsopåstående som ingår i de förteckningar som föreskrivs i artikel 13 eller 14.

Hälsopåstående enligt artikel 14.1.a, riskfaktor för sjukdom

Lydelse: Kalcium kan reducera urkalkningen av skelettet hos kvinnor efter menopaus. Urkalkning av skelettet (låg bentäthet) är en riskfaktor för utveckling av benskörhet

Hälsopåstående enligt artikel 14.1.b om barns utveckling och hälsa

Lydelse: Kalcium behövs för en normal benuppbbyggnad hos barn (jfr 13.1 ovan)

Medicinsk påstående – inte tillåtet om livsmedel

Lydelse: Kalcium förebygger benskörhet alt. kalcium minskar risken för benskörhet

”Barn” i samband med hälsopåståenden

Artikel 14.1.b handlar om barns utveckling och hälsa, men begreppet ”barn” definieras inte i 1924/2006. ”Barn” ska förstås som *“reaching the end of the growth period”*. *An indicative age limit of 18 years can be mentioned, but this indication does not intend to define children in the frame of the Regulation* (14).

I ett direktiv (15) om modersmjölksersättning och tillskottsnäring (*infant formulae och follow-on formulae*) definieras barn i artikel 2. Se även Livsmedelsverkets föreskrifter LIVSFS 2008:2) (16)

- spädbarn: barn yngre än tolv månader (*infants*)

- småbarn: barn mellan ett och tre år gamla (*young children*)

Dessa två åldersgrupper är alltså undergrupper i begreppet ”barn” i artikel 14.1.b.

Begreppet ”probiotika” är ett hälsopåstående

I en vägledning utgiven av ständiga kommittén för livsmedelssäkerhet och djurhälsa (14) anges att begreppen ”probiotika” och ”prebiotika” är hälsopåståenden:

- *“A claim is a nutrition claim if in the naming of the substance or category of substances, there is only factual information; Examples: “contains lycopene”; “contains lutein”* .

- *A claim is a health claim if in the naming of the substance or category of substances, there is a description or indication of a functionality or an implied effect on health. Ex-*

amples: “contains antioxidants” (the function is an antioxidant effect); “contains probiotics/prebiotics” (the reference to probiotic/prebiotic implies a health benefit); Equally, claims which refer to an indication of a functionality in the description of a nutrient or a substance (for instance as an adjective to the substance) should also be classified as a health claim. Examples: “with prebiotic fibres” or “contains prebiotic fibres” .

Man kan därmed inte skriva ”innehåller ’probiotika’” i en ingrediensförteckning på en förpackning, utan det bör stå ”innehåller *Lactobacillus plantarum* 299v”. Från redlighets-synpunkt bör såväl bakteriestammen som antalet bakterier vara angivna. I kommersiellt syfte kan begreppet ”probiotika” (utifrån definitionen) egentligen bara användas för de bakteriestammar där det finns vetenskaplig evidens på en viss hälsofördel relaterat till en identifierad bakterie. Efsa kallar de bakterier som inte är identifierade med vedertagna metoder för ”non characterised microorganisms/bacteria” (17,18).

Det finns fyra typer av hälsopåståenden som regleras via olika artiklar i 1924/2006, nämligen till artikel 13.1(a,b,c), 13.5, 14.1.a och 14.1.b (tabell 1).

Tabell 1. Översikt över vad som gäller för olika typer av hälsopåståenden enligt 1924/2006

Artikel i förordning 1924/2006	13.1 a,b,c	13.5	14.1.a (riskfaktor)	14.1.b (barn)
Typ av hälsopåståenden	Funktionella, allmänna påståenden <i>a)</i> betydelse för kroppens tillväxt, utveckling, funktion <i>b)</i> psykologiska/beteendemässiga funktioner <i>c)</i> bantning, vikt-kontroll, nedsatt hungerkänsla, ökad mättnadskänsla	Som i 13.1, men nya data som framkommit (efter 31 januari 2008). Kan skyddas i 5 år. Data får då inte vara publice-rade.	Påverkar en riskfaktor som har betydelse för en multi-faktoriell sjuk-dom, t.ex. kolesterolhalten i blodet och hjärt-och kärlsjukdom	Barns utveckling och hälsa Barn definieras ”upp till 18 år” Åldersintervall beskrivs i varje ansökan.
Gransknings-process Baseras på	Förslag, förteckning från medelsstat som skickats från myndighet (t.ex. Livs-medelsverket) till kommissionen	Ansökan från ett specifikt företag, via myndighet, t.ex. Livsmedels-verket, enligt artikel 18, 15, 16, 17, 19 En ansökan per hälsopåstående	Ansökan från ett specifikt före-tag, via myn-dighet, t.ex. Livsmedelsver-ket, enligt arti-kel 15, 16, 17, 19 En ansökan per hälsopåstående	Ansökan från ett specifikt företag, via myndighet, t.ex. Livsmedels-verket, enligt artikel 15, 16, 17, 19 En ansökan per hälsopåstående
Dialog under granskningen ?	Medlemsstater i dialog med KOM under granskningen	Företag i dialog med EFSA	Företag i dialog med EFSA	Företag i dialog med EFSA
Dra tillbaka för-slag/ ansökan? Kan bara göras innan Efsa:s utlåtande	Medlemsstat i kontakt med KOM	Medlemsstat i kontakt med Efsa (efter kon-takt med företag)	Medlemsstat i kontakt med Efsa (efter kon-takt med före-tag)	Medlemsstat i kontakt med Efsa (efter kon-takt med företag)
Publikation av utlåtande från Efsa	Publiceras i kluster: hälsopåståenden för ett näringsämne Batch 1: okt -09 Batch 2: 25 feb-10 Batch 3; 19 okt-10	Tidpunkt för utlåtande reglerat Fem månader + en månad (artikel 18) Ja 30 dagar efter (art 16.6) Diskussion ex-pertgrupp Omröstning SKLD	Tidpunkt för utlåtande regle-rat Fem månader + två månader (artikel 16) Ja 30 dagar efter (art 16.6) Diskussion expertgrupp Omröstning SKLD	Tidpunkt för utlåtande reglerat Fem månader + två månader (arti-kel 16) Ja 30 dagar efter (art 16.6) Diskussion ex-pertgrupp Omröstning SKLD
Synpunkter på utlåtande från företag? Diskussion Omröstning	Nej, görs av med-lemsstat i KOMs expertgrupp Omröstning SKLD			
Rättsakt: Register godkän-da/icke-godkända hälsopåståenden	Ja Blir rättsakt ca 2011-2012	Ja, Successivt Övergångstid anges i rättsakt	Ja, Successivt Övergångstid anges i rättsakt	Ja, Successivt Övergångstid anges i rättsakt
Produktspecifikt (varumärke) hälsopåstående?	Nej. HP gäller för alla företag	Ja, när skyddas av patent. t.ex. pro-biotisk stam	Nej. HP gäller för alla företag	Nej. HP gäller för alla företag

*KOM= Europeiska kommissionen; SKLD= Ständiga kommittén för livsmedelssäkerhet och djur-hälsa

Efsa:s vetenskapliga granskningsprocess

För att ett europeiskt företag idag ska få använda hälsopåståenden i märkning och marknadsföring måste dessa vara godkända enligt förordningen (4). Basen för hälsopåståenden är vetenskaplig granskning som utförs av Efsa och kallas ”allmänt vedertagen vetenskaplig dokumentation” (artikel 6 i 1924/2006). Bedömningen görs av Efsa:s NDA-panel (Nutrition Dietetic Products and Allergies) med samma kriterier som används av t.ex. Codex Alimentarius och Food and Drug Administration i USA, FDA. NDA-panelen består av 21 personer inom perioden 2009-2012. Ordförande är Albert Flynn, Irland. I granskningen av ett visst område deltar även utomstående experter. Den grupp som granskar ”probiotika” heter ”Sub-Working Group 1: Gut/Immune” och har 12 medlemmar, sex från NDA-panelen och sex externa experter. Vid NDA-panelens sammanträden beslutar man om utlåtanden (adoption). I varje Efsa-utlåtande anges vilka i NDA-panelen som står bakom utlåtandet och även eventuella jäv.

I granskningsprocessen gäller huvudsakligen följande (19):

- Företaget ska med sin vetenskapliga dokumentation kunna bekräfta att ett hälsopåstående är bevisat och gäller för den/det livsmedel/ livsmedelsgrupp/ ämnet (komponenten) som de har studerat.
- Livsmedlet/näringsämnet/ämnet (komponenten) ska kunna definieras och karakteriseras (speciella krav på ”probiotiska” stammar (17,18))
- Hälsofördelen ska definieras och ha gynnsam fysiologisk effekt (beneficial to human health).
- Den specifika hälsofördelen måste kunna mätas med en specificerad metod som är relevant för den fysiologiska effekten som hävdas.
- Studierna ska bygga på humanstudier och en helhetsbedömning av alla tillgängliga data ska göras.
- Målgruppen för studier som utförts ska definieras och vara densamma som målgruppen ”konsument”. För artikel 13-påståenden gäller målgruppen ”allmänna befolkningen”, för hälsopåståenden till en åldersgrupp av barn gäller artikel 14.1.b. Studier kan bara i undantagsfall göras på patienter och sedan tillämpas på en frisk befolkning.
- De villkor (conditions) som gäller för dokumentation ska överensstämma med de villkor som finns på förpackningen, dvs. vad konsumenten ska äta. (dos i studien = dos i produkten).
- Ordalydelsen (*wording*) på det hälsopåstående som lanseras kommersiellt ska stämma med vad som är visat i de vetenskapliga studierna.

I en förordning som kom ut 2008 beskrivs såväl tekniska regler för ansökningar som allmänna principer för vetenskapliga belägg (20). I en annan förordning beskrivs den nationella myndighetens roll i kontrollen av en ansökans giltighet innan den skickas in till Efsa (21). Livsmedelsverket har sedan förordningen 1924/2006 trädde i kraft tagit emot två ansökningar som har skickats vidare till Efsa. En av dem var en ansökan enligt artikel 13.5, med titeln ”*Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) and improve iron absorption” (22). Bakteriestammen är tillräckligt identifierad, men utlåtandet blev negativt och hälsopåståendet får inte användas i marknadsföringen när övergångstiden på 6 månader har gått ut.

I Efsa:s utlåtanden finns tre grader på bedömningen av den hälsoeffekt som är en förutsättning för att granskningen ska gå vidare:

<i>is beneficial</i>	positivt utlåtande
<i>may be beneficial</i>	negativt utlåtande
<i>is not beneficial</i>	negativt utlåtande

Angående samband (cause and relationship) ges tre värderingar, där ”insufficient” pekar på att data så småningom kan visa på en viss effekt (*emerging data*):

<i>has been established</i>	positivt	utlåtande
<i>insufficient data</i>	negativt	utlåtande
<i>has not been established</i>	negativt	utlåtande

För att det ska bli ett positivt utlåtande krävs både *is beneficial* och *has been established*

Kriterier för identifiering av en bakteriestam enligt Efsa

Alla näringsämnen och andra ämnen som ska granskas av Efsa måste vara karaktäriserade. Detta gäller även ”probiotika”, där krav ställs på tillräcklig identifiering. Detta faktum framgick inte tydligt inför den process som gällde om hälsopåståenden enligt artikel 13.1, dvs. när förslag till hälsopåståenden skickades in till kommissionen i januari 2008. I de utlåtanden som kom från Efsa i Batch 1 och Batch 2 framgick vilka kriterier som gäller för identifiering av bakteriestammar och som är en förutsättning för att dokumentationen om ett hälsopåstående ska granskas:

”The Panel has decided to use the following criteria for characterisation of food constituents that are bacteria, which are the subject of health claims:

- *Species identification by DNA-DNA hybridisation or 16S rRNA gene sequence analysis.*
- *Strain identification by DNA macrorestriction followed by PFGE, RAPD, or other internationally accepted genetic typing molecular methods.*

Only when these two criteria were fulfilled, the bacterium was considered to be sufficiently characterised. In the case of combination of several bacteria (and/or yeasts), the Panel considers that if one microorganism used in the combination is not sufficiently characterised, the combination proposed is not sufficiently characterized.”

För vilka ”probiotika” finns förslag och ansökningar till hälsopåståenden?

I första hand var syftet med denna rapport att utvärdera vilka ansökningar för ”probiotika” som finns och som gäller specifikt för målgruppen spädbarn och småbarn. Det visade sig dock under arbetets gång att dessa ansökningar var mycket få. Därför har rapporten inriktats på följande specifika frågeställningar utifrån Efsa:s vetenskapliga granskning av ”probiotika”.

Vilka utlåtanden finns om ”probiotika” där målgruppen är barn?

Artikel 14.1.b gäller specifikt för målgruppen barn (spädbarn och småbarn).

Vilka hälsofördelar om ”probiotika” finns det i samtliga utlåtanden?

Gäller utlåtanden enligt artikel 13.1, artikel 13.5, artikel 14.1.a och artikel 14.1.b.

Vilka specifika bakteriestammar är identifierade i olika ansökningar, förslag och utlåtanden om hälsopåståenden?

Gäller utlåtanden enligt artikel 13.1, artikel 13.5, artikel 14.1.a och artikel 14.1.b.

På Efsa:s webbplats (Register of questions) under fliken ”Filer Food Sector Area”, kan information hämtas på vilka ”probiotika” som ska granskas/är granskade:

<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?panel=ALL>

Utlåtanden om ”probiotika” till den allmänna befolkningen enligt art. 13.1.

De förslag till hälsopåståenden som skickades till kommissionen från medlemsstaterna i januari 2008 i enlighet med 1924/2006 skulle spegla de hälsopåståenden som då fanns på marknaden. Den nationella myndigheten i varje land hade ansvaret för detta. I Sverige är det Livsmedelsverket. Förslagen baserades på kontakter främst med nationella företag. De europeiska organisationerna Confederation of the Food and Drink Industry of EU (CIAA), European Responsible Nutrition Alliance (ERNA), the European Federation of Health Products Manufacturers (EHPM) and the European Botanical Forum (EBF), upprättade en egen förslagslista med cirka 700 items. Förslagen inkluderade uppgifter om ett visst område, t.ex. *Gut Health*, förslag till ordalydelser (*wordings*) för hälsopåståenden inom området, uppgifter om dos för t.ex. en probiotisk stam samt litteraturreferenser för vetenskapliga studier som gjorts och som var relevanta för förslaget till hälsopåstående. Det kan finnas flera *items* på förslagslistan för en specifik bakteriestam, nämligen kopplat till olika hälsoeffekter av samma bakteriestam.

Livsmedelsverket skickade in tre olika förslagslistor till kommissionen, där en förslagslista bara inkluderade ”probiotiska” stammar (23). Eftersom kommissionen fick in cirka 44 000 förslag till hälsopåståenden, reviderades förslagslistan systematiskt under juni 2008 i diskussioner mellan kommissionen och medlemsstaterna. Det totala antalet förslag till hälsopåståenden som ska granskas är 4 638, där ”probiotiska” items är cirka 300. Kommissionens förslag till hälsopåståenden publicerades på Efsa:s webbplats (Database of health claims submitted to EFSA for evaluation), den första versionen 16 januari 2009 och en i senare version november 2010.

Efsa beslutade att publicera den första utvärderingen av ”probiotiska” stammar i en Batch (17) den 1 oktober 2009 och den andra utvärderingen publicerades den 25 februari 2010 (18). Det visade sig att Efsa ansåg att man i de flesta förslag inte har använt rätt metod för identifiering av sina ”probiotiska” stammar i de studier man refererar till. I Batch 1 är det 105 items och i Batch 2 är det 65 items, dvs. totalt 170 items som är ”non-characterised bacteria”. (se ovan under ”Kriterier för identifiering av en bakteriestam enligt Efsa). En tredje batch publicerades den 19 oktober 2010 (24).

Efsa har därför ännu inte gjort någon utvärdering av eventuella hälsofördelar för de bakteriestammar som inte är tillräckligt karakteriserade. Den 12 april 2010 meddelade kommissionen på sitt expertmöte för närings- och hälsopåståenden, att de 170 ”items” ska få en ny chans till granskning. Företag ska kunna skicka in ansökningar enligt artikel 13.5 och i denna ska det framgå att bakteriestammen ifråga är tillräckligt identifierad. Nyare studier kan också finnas med i ansökningarna. Denna procedur skulle ha påbörjats under hösten 2010, men är uppskjuten till efter juni 2011, dvs. det datum då Efsa ska ha granskat klart alla förslag till 13.1-påståenden utom de som gäller ”Botanicals” (25). Livsmedelsverket bevakar noga denna procedur.

I juni 2008 reviderade Livsmedelsverket i en dialog med kommissionen den förslagslista som skickats in januari 2008. Junilistan 2008 innehöll endast förslag som inte redan fanns på som kommissionens förslagslista vid detta tillfälle, dvs. förslag som har kommit in via andra medlemsstater. På den förslagslista som Efsa nu utvärderar finns 29 ”items” med ”probiotiska” stammar baserade på svenska förslag (ID nr 1060-1089) (17).

Av Batch 1 och Batch 2 framgår att några fler arter av bakterier än från de vanligaste arterna *Lactobacillus* och *Bifidobacterium* finns i förslagen till hälsopåståenden om ”probiotika” (flera stammar kan ingå i ett ”item”).

Items

<i>Lactobacillus</i>	ca 230
<i>Bifidobacterium</i>	ca 130
<i>Streptococcus</i>	ca 20
<i>Bacillus subtilis</i>	ca 7
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	2
<i>Saccharomyces boulardii</i> ATY-SB-101	2
<i>Enterococcus faecium</i>	1

För de hälsopåståenden som finns i 13.1-listan är det 18 ”probiotiska” stammar som är tillräckligt identifierade och där dokumentationen för olika hälsoeffekter har granskats av Efsa och publicerats som utlåtanden (tabell 2). För några stammar finns flera utlåtanden. Från svensk synvinkel är följande stammar intressanta*: *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (BioGaia) har fått ett negativt utlåtande, *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) (Probi/Skånemejerier) har fått två negativa utlåtanden, *Lactobacillus rhamnosus* LB21 NCIMB 40564, (Essum/Norrmejerier) har fått tre negativa utlåtanden.

Tabell 2. Hälsoeffekter kopplade till olika ”probiotika”, där Efsa har publicerat utlåtanden enligt artikel 13.1. Alla bakteriestammar är tillräckligt karaktäriserade, men dokumentation ansågs inte tillräcklig, vilket gör att dessa utlåtanden är negativa (uppdaterad 7 januari 2011).

Bowel motor function

Lactobacillus casei F19 (LMG P-17806) (ID 893)
EFSA-Q-2008-1680, adopted on 2 July 2009

Improvement of intestinal transit

Lactobacillus gasseri CECT5714 and *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 (ID 937)
EFSA-Q-2008-1724, 2 July 2009
Lactobacillus paracasei B21060 (ID 2959)
EFSA-Q-2008-3691, adopted on 10 September 2010

Decreasing potentially pathogenic intestinal microorganisms

Bifidobacterium animalis Lafti B94 (CBS118.529) (ID 867)
EFSA-Q-2008-1654, adopted on 2 July 2009
Lactobacillus reuteri ATCC 55730 (ID 904) *
EFSA-Q-2008-1691, adopted on 2 July 2009
Lactobacillus rhamnosus HN001 (AGAL NM97/09514) (ID 908)
EFSA-Q-2008-1695, 2 July 2009
Lactobacillus gasseri CECT5714 and *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 (ID 937)
EFSA-Q-2008-1724, adopted on 2 July 2009
Lactobacillus johnsonii BFE 6128 (ID 989)
EFSA-Q-2008-1766, 2 July 2009.
Lactobacillus plantarum BFE 1685 (ID 992)
EFSA-Q-2008-1769, adopted on 21 December 2009
Lactobacillus rhamnosus LB21 NCIMB 40564 (ID 1064) *
EFSA-Q-2008-1803, adopted on 15 October 2009
Lactobacillus paracasei 8700:2 (DSM 13434, 240HI) (ID 1074)
EFSA-Q-2008-1813, adopted on 2 July 2009
Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) (ID 1084) *
EFSA-Q-2008-1823, adopted on 2 July 2009.
Bifidobacterium animalis ssp. *lactis* Bb-12
and soluble fibre in fermented dairy products (ID 1376)

EFSA-Q-2008-2113, adopted on 2 July 2009
Lactobacillus plantarum 299 (DSM 6595, 67B) (ID 1078)
EFSA-Q-2008-1817, adopted on 11 February 2010
Lactobacillus paracasei B21060 (ID 2959)
EFSA-Q-2008-3691, adopted on 10 September 2010

Digestive health

Lactobacillus rhamnosus LB21 NCIMB 40564 (ID 1064) *
EFSA-Q-2008-1803, adopted on 15 October 2009

Reduction of mutansstreptococci in the oral cavity

Lactobacillus rhamnosus LB21 NCIMB 40564 (ID 1064) *
EFSA-Q-2008-1803, adopted on 15 October 2009

Immune system / natural defense

Lactobacillus plantarum 299 (DSM 6595, 67B) (ID 1077)
EFSA-Q-2008-1816, adopted on 2 July 2009
Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) (ID 1081) *
EFSA-Q-2008-1820, adopted on 15 October 2009
Lactobacillus gasseri CECT5714 and *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 (ID 930)
EFSA-Q-2008-1717, adopted on 10 September 2010
Lactobacillus reuteri ATCC 55730 (ID 905) *
EFSA-Q-2008-1692, adopted on 10 September 2010

Maintenance of the upper respiratory tract defence against pathogens by maintaining immune defences

Lactobacillus fermentum CECT5716 (ID 916)
EFSA-Q-2008-1703, adopted on 10 September 2010

* bakteriestammar som ägs av svenska företag

Utlåtanden där företagen eventuellt kan skydda sina data i 5 år, enl. art. 13.5.

Av totalt 15 granskade ansökningar enligt artikel 13.5, finns fem ”probiotika”. Alla de fem ”probiotiska” ansökningarna har fått negativt utlåtande från Efsa. När förordningen publiceras av kommissionen gäller 6 månaders övergångstid, efter 20 dagar från publiceringsdatum (uppdaterad 7 januari 2011).

1. Gum Periobalance™ tablets and chewing gum and oral health *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and ATCC PTA 5289

Efsa ansåg att de två stammarna inte är tillräckligt identifierade

EFSA-Q-2009-373, adopted on 2 July 2009, (EU) No 382/2010 of 5 May 2010

Företag: Sunstar Suisse, S.A, Italien (bakteriestam från BioGaia, Sverige)

2. *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves iron absorption

Stammen är tillräckligt identifierad

EFSA-Q-2008-785, adopted on 13 March 2009, (EU) No 375/2010 of 3 May 2010

Företag: Probi/Skånemejier. Produktnamn Female, Sverige

3. LGG®MAX and reduction of gastro-intestinal discomfort

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®®, ATCC 53103), *L. rhamnosus* Lc705 (DSM 7061), *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS (DSM 7067) and as a *Bifidobacterium* strain either *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 (DSM 15954) or *B. breve* 99 (DSM 13692)

Alla stammar tillräckligt identifierade utom *B. breve 99* (DSM 13692)
EFSA-Q-2008-444, adopted on 30 October 2008,(EU) No 984/2009 of 21 October 2009
Företag: Valio, Finland

4. Regulat® and immune system

Regulat® is a liquid concentrate derived from a stepwise fermentation of 17 vegetable and fruit species by five different fermentation steps involving five different strains of *Lactobacillus*.

EFSA: Regulat® has not been sufficiently characterised, because the bacterial cultures are not clearly identified and characterised.

EFSA-Q-2009-00453, adopted on 2 July 2009 (förordning saknas)

Företag: Dr. Niedermaier Pharma GmbH, Tyskland

5. *Lactobacillus casei* strain Shirota and maintenance of the upper respiratory tract defence against pathogens by maintaining immune defences

Stammen är tillräckligt identifierad

EFSA-Q-2010-00137 adopted on 7 October 2010

Företag: Yakult Europe B.V.,

Utlåtanden om 7 ”probiotika” och 1 prebiotika till barn enligt artikel 14.1.b

Åtta ansökningar är granskade enligt artikel 14.1.b (barns utveckling och hälsa) men de har alla fått negativa utlåtanden från EFSA. Fem stycken gäller den polska produkten Lactoral®.

Nr 1. regulat®.pro.kid IMMUN and immune system of children (EFSA-Q-2008-082), adopted on 11 July 2008, se förordning (EU) No 983/2009 of 22 October 2010

Nr 2. Mixture of bifidobacteria (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*) and decreasing potentially pathogenic intestinal microorganisms (EFSA-Q-2008-224), adopted on 4 December 2009, se förordning (EU) No 957/2010 of 22 October 2010

Nr 3-7. Lactoral ® ”Food supplement contains a combination of three probiotic strains: 34 % *Lactobacillus plantarum* (PL 02), 33% *Lactobacillus rhamnosus* (KL 53A) and 33 % *Bifidobacterium longum* (PL 03).
se förordning (EU) No 1024/2009 of 29 October 2009

- normal functioning of the alimentary tract (EFSA-Q-2008-269)
- building of the natural intestinal barrier (EFSA-Q-2008-478)
- improvement of the general immunity (EFSA-Q-2008-477)
- maintenance of natural intestinal microflora during travel (EFSA-Q-2008-479)
- living probiotic bacteria (EFSA-Q-2008-480)

Nr 8. Immunofortis® and strengthening of the baby’s immune system

The product is a 9:1 mixture of short-chain galacto- (scGOS) and long-chain fructo-oligosaccharides (lcFOS), which is sufficiently characterised.

EFSA-Q-2008-106, adopted on 4 December 2009, se förordning (EU) No 1162/2010 of 9 December 2010. OBS: ”Prebiotisk” produkt

Efsas synpunkter på olika hälsofördelar

Här redovisas några exempel inom olika ”probiotiska” områden där Efsa har gjort utlåtanden:

Kolonisering av tarmen

Efsa anser inte att det finns någon relevans i denna effekt:

Citat: The claimed effect is that LACTORAL contains living probiotic bacteria which have a strong ability for intestinal tract colonisation and have been isolated from healthy, naturally fed infants. Intestinal tract colonisation can be a property of any (resident) gut bacterium (also pathogens). The Panel therefore concludes that the applicant has not shown the relevance of the claimed effect to human health. Intestinal tract colonisation by the bacteria in LACTORAL has not been studied. In vitro data on e.g. bile and acid tolerance, or data on the adhesion to cell lines are not considered sufficient to predict the colonisation in vivo in humans.

LACTORAL and living probiotic bacteria.

EFSA-Q-2008-480 Adopted 28 October 2008 Artikel 14.1.b

Störningar i bakteriefloran

Efsa anser att man inte definierat vad som menas med ”störningar i bakteriefloran”.

Citat: The applicant claims that “LACTORAL helps to bring back the normal functioning of the alimentary tract during its microflora disturbances (for example in case of loose stools, after taking antibiotics, in case of intestinal disorders caused by enteric pathogens)”. The applicant has not defined “microflora disturbances”. Furthermore, the applicant has not sufficiently defined the abnormal function of the alimentary tract to be corrected to allow an adequate evaluation of the effect and its impact on health.”

LACTORAL and normal functioning of the alimentary tract

EFSA-Q-2008-269, Adopted 28 October 2008 Artikel 14.1.b

Regelbunden tarmfunktion

Efsa anser att regelbunden tarmfunktion ”improvement of bowel motor function within the normal range” är en fördelaktig hälsoeffekt. Dokumentationen ansågs dock inte tillräcklig för att visa en effekt av den specifika bakteriestammen.

Citat: The claimed effect is “digestive health, intestinal flora and gut function”. “Digestive health, intestinal flora and gut function” is not sufficiently defined. In the context of the proposed wording, the Panel assumes that the claimed effect refers to aspects of “normalizes/promotes bowel movement/activity/regularity”. Changes in bowel function within the normal range e.g. reduced transit time, increased frequency of bowel movements or bulk of stools might be interpreted as improvement of bowel motor function. The Panel considers that improvement of bowel motor function within the normal range is beneficial to human health....

The Panel notes that none of the references provided addressed the relationship between the consumption of Lactobacillus casei F19 (LMG P-17806) and bowel motor function and did not provide any scientific data that could be used to substantiate the claimed effect.

Lactobacillus casei F19 (LMG P-17806) (ID 893)

EFSA-Q-2008-1680, adopted on 2 July 2009 Artikel 13.1.

Minska antalet potentiellt patogena mikroorganismer i tarmen

Efsa anser att ”tarmflora” inte är tillräckligt definierad, att antalet och proportionerna av olika bakteriegrupper som utgör en ”balanserad tarmflora” inte har fastlagts.

Citat: Digestive health/ Intestinal flora. EFSA: The claimed effect is “digestive health/intestinal flora”. The Panel assumes that the target population is the general population. “Digestive health” and “intestinal flora” are not sufficiently defined. In the context of the proposed wording, the Panel assumes that the claimed effect refers to aspects of: “maintaining/restoring the balance of intestinal flora”. The numbers/proportions of bacterial groups that would constitute a “balanced intestinal flora” have not been established. Increasing the number of any groups of bacteria is not in itself considered as beneficial. The Panel considers that no evidence has been provided that aspects of the claimed effect, “maintaining/restoring the balance of intestinal flora”, are beneficial to human health. The Panel considers that “maintaining/restoring the balance of intestinal flora” in the context of decreasing potentially pathogenic intestinal microorganisms might be beneficial to human health.

Lactobacillus johnsonii BFE 6128 (ID 989)
EFSA-Q-2008-1766, 2 July 2009. Artikel 13.1.

Resa och diarré

Efsa anser att effekten om diarré inte kan utvärderas om sökande inte definierar begreppet ”naturlig tarmflora”.

Citat: The claimed effect is to maintain the natural intestinal microflora during travel, changing the climatic zone or a diet, especially in poor hygiene conditions.

The applicant has not sufficiently defined “natural intestinal microflora” to allow an adequate evaluation of the effect and its impact on health.

LACTORAL and maintenance of natural intestinal microflora during travel

EFSA-Q-2008-479 Adopted 28 October 2008 Artikel 14.1.b

Immunsystemet

Efsa anser att begreppet ”immunsystemet” inte är tillräckligt definierat.

Citat: The Panel considers that the claimed effect „immune system” is not sufficiently defined and no further details are given in the proposed wording. The references provided address several effects related to immune system (e.g. gut barrier function, systemic inflammatory response, antibody production) and it is not possible to establish which specific effect is the target for the claim. The Panel considers that the claimed effect, “immune system”, has not been sufficiently defined.

Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) and “immune system”.

EFSA-Q-2008-1820 Adopted on 15 October 2009 Artikel 13.1

Efsas vägledning om vetenskapligt underlag – gut and immune function

”Probiotika”-industrin i hela Europa har reagerat mycket kraftigt mot att samtliga Efsa:s utlåtanden för ”probiotiska” stammar och deras eventuella hälsoeffekter hittills har fått negativa utlåtanden. Som framgår ovan beror det största antalet negativa utlåtanden på att stammen inte har varit tillräckligt karaktäriserad (n=170), medan andra utlåtanden för artikel 13.1, 13.5 och 14.1 a och b, huvudsakligen beror på att man inte har definierat den fysiologiska effekten tillräckligt.

Efsa har bemött kritiken genom att skriva en vägledning och anordna ett öppet möte. I september 2010 kom ett utkast till vägledning: ”Public consultation on a draft EFSA guidance on the Scientific requirements for health claims related to gut and immune function”. Svarstiden för synpunkter var satt till den 22 oktober. Därefter anordnade Efsa ett möte i Amsterdam den 2 december 2010 för att diskutera hur den vetenskapliga granskningen går till. I april-maj 2011 väntas en slutversion av vägledningen.

Efter Amsterdammötet har kritiken från ”probiotika”-industrin växt och ett stort antal forskare har på en webbplats skrivit under en namnlista på att man vill ändra EU-reglerna vad gäller ”probiotika” och dessutom ha en mycket detaljerad vägledning från Efsa (<http://www.gut-health.eu/>).

Vid Amsterdammötet framkom att följande uttryck anses vara för allmänna och därför inte ensamma kan användas som hälsopåståenden (26):

Följande allmänna hälsopåståenden kan *inte* användas:

- balanserad normalflora (balanced microbiota)
- fördelaktig/hälsosam flora (beneficial / healthy microbiota)
- immunsystemet
- immunhälsa (immune health)
- tarmhälsa (intestinal microbiota)
- naturligt försvar (natural defense)
- stärker immunsystemet (strengthen the immune system)

Nedan beskrivs de områden som Efsa diskuterar i utkastet till vägledning och som också presenterades under föreläsningarna vid Amsterdammötet. Dessa områden/hälsoeffekter anser Efsa vara definierbara och om vetenskapliga studier stöder sambandet skulle olika stammar eventuellt kunna ha effekt på dessa hälsofördelar. Dessa områden skulle således kunna utgöra möjliga hälsopåståenden.

- Gastrointestinal tract
Tarmfunktion (Bowel function)
Förstoppning associeras med:
 - passagetid (transit time)
 - mindre frekventa tarmrörelser (less frequent bowel movements)
 - minskad mängd avföring (reduced faecal bulk)
 - hårdare avföring (harder stools).

Förändringar i tarmfunktionen inom det normala området skulle kunna vara en fördelaktig fysiologisk effekt.

- Gastrointestinala besvär (Gastrointestinal discomfort)
Minskade gastrointestinala besvär betraktas som en fördelaktig fysiologisk effekt för vuxna. För barn gäller denna effekt i princip, men inte alltid.

Inom området IBS (Irritable Bowel Syndrome) anses det att vuxna patienter är en målgrupp som man kan studera och sedan överföra resultaten till målgruppen ”allmänna befolkningen” (general population). För IBS hos barn är målgruppen i studierna viktig, dvs. barnens ålder. Det måste vara samma ålder hos barnen i studierna som hos de friska barn som resultaten ska överföras på.

- Gastrointestinal tarmflora (Gastrointestinal microbiota)
 - Att reducera antalet specifika patogena mikroorganismer är en fördelaktig fysiologisk effekt.
 - Närvaron av patogener eller toxiska ämnen i tarmen är en riskfaktor för infektioner.
 - Att *öka* antalet av specifika mikroorganismer eller en viss grupp av mikroorganismer (lactobaciller, bifidobakterier) i tarmen *är i sig ingen* fördelaktig fysiologisk effekt
 - Att *minska* antalet commensala* mikroorganismer som ”enterobacteria, clostridia,

bacteroides” är *i sig ingen* fördelaktig fysiologisk effekt

- Följande faktorer kan *inte i sig själva* bli ett hälsopåstående: tarmens permeabilitet, pH, produktion av kortkedjiga fettsyror (SFA).

* bakterier som inte har någon hälsoeffekt

- Påverkan på näringsämnen (Digestion/absorption of nutrients)
Att påverka järnabsorptionen när denna är en begränsande faktor är en fördelaktig fysiologisk effekt (beneficial physiological effect), liksom att yoghurt (med definierade bakterier) kan bryta ner laktos. Efsa har publicerat ett positivt utlåtande inom Batch 3, om att yoghurt har en nedbrytande effekt på laktos.
(<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1763.htm>).
- Immunsystemet (Immune system)
Ett effektivt fungerande immunsystem är viktigt.
 - Immunsystemet ger ett försvar mot infektioner som orsakas av patogena mikroorganismer
 - Allergiska syndrom som astma, nässelutslag (urticaria) och eksem orsakas av ett önskat immunsvaret mot allergener i omvärlden.
 - Minskad inflammation (Reduction of inflammation)
 - Minska en riskfaktor för infektioner eller allergier

”Probiotika” på den svenska marknaden

I Europa finns ett mycket stort antal livsmedel och produkter med ”probiotika” på marknaden. Det som numera kan vara kommersiellt intressant för ett företag är att hitta en nischprodukt och skapa ett efterfrågat varumärke. När hälsopåståenden ska användas är det uppenbart att företag egentligen vill kunna använda ”egna” hälsopåståenden, som inte alla andra liknande produkter har. Man talar om ”produktspecifika påståenden” dvs. ett påstående som förknippas med en viss produkt, så att konsumenten uppfattar att det är produkten A som ger en effekt (till skillnad från produkt B). Vanligtvis kopplas begreppet produktspecifikt till ett varumärke. Kommissionen har i diskussioner med medlemsstaterna bestämt att produktspecifika hälsopåståenden i princip inte får finnas för artikel 13.1, 13.5, 14.1 a och b. Hälsopåståendet ska knytas till en för viss substans/näringsämne. Därför finns inga varumärken i kommissionens register, se t.ex. förordning 983/2009 (27). För ”probiotika” blir denna diskussion annorlunda.

Företag som arbetar med ”probiotika” har utvecklat egna ”stamspecifika produkter” som skyddas med patent. Eftersom utbudet av ”probiotiska” produkter på marknaden är stamspecifika och bygger på patent kan en bedömning av nyttoeffekten för produkter riktade till t.ex. spädbarn och småbarn bara göras i samband med koppling till en viss identifierad bakteriestam som används av ett visst företag. Det är viktigt att uppmärksamma att barn ju även kan äta ”vuxenmat”, dvs. produkter som övriga familjemedlemmar äter, vilket även kan innefatta produkter med ”probiotika” som inte kallas barnprodukter.

Flertalet arter av ”probiotiska” bakterier har erhållit Qualified Presumption of Safety (QPS) status av Efsa och anses vara säkra att använda i livsmedel (se QPS). Se delrapporten om ”Riskaspekter med ”probiotika”.

Kosttillskott med ”probiotika”, tidigare läkemedel

Kosttillskott med ”probiotika” är numera klassificerade som livsmedel. Under januari 2008 gjorde Läkemedelsverket en förnyad bedömning av ”probiotiska” bakterier i kaps-

lar, tabletter och liknande. Dessa klassificeras inte längre som läkemedel om inga medicinska påståenden förekommer. Dock kan t.ex. produkter som innehåller stammar, där det inte finns någon livsmedelsanvändning, klassas som läkemedel utifrån det medicinska syftet. Klassificeringarna görs utifrån en helhetsbedömning av varje enskild produkt (LV1).

Idag säljs fem produkter som naturläkemedel med indikationen ”Traditionellt använt för normalisering av tarmfloran vid tillfälliga mag- och tarmstörningar såsom t.ex. lindrig diarré och förstoppning samt förebyggande och behandling av vanlig okomplicerad turistdiarré” säljs idag som naturläkemedel (28).

Dessa produkter namnges endast med art och släkte, men inte med en specifik bakteriestam (vilket krävs för livsmedel): De är en blandning av en eller flera av följande: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus*

Slutsatser

För att man ska kunna utvärdera nyttoaspekten hos ”probiotika” till spädbarn och småbarn, liksom till andra grupper, måste en viss specificerad hälsoeffekt kopplas till en specifik bakteriestam. Hälsoeffekten (hälsopåståendet) ska ha granskats i det förfarande som finns reglerat inom EG-förordningen 1924/2006 om närings- och hälsopåståenden om livsmedel. För hälsopåståenden för produkter (förpackningar, reklam, Internet m.m.) riktade till barn gäller att ett företag måste göra en anmälan (enligt artikel 14.1.b) och dokumentationen ska granskas vetenskapligt av Efsa. Kommissionen diskuterar därefter utlåntagandet med medlemsstaterna. Den ständiga kommittén för livsmedelssäkerhet och djurhälsa (SKLD) (där olika medlemsstater har röstandelar proportionellt till antalet invånare) röstar om ett hälsopåstående ska blir godkänt eller inte. Formellt sett sker själva beslutet på en högre nivå inom kommissionen. Publicering sker i form av en rättsakt (förordning) och förtecknas även i ett register som kommissionen har upprättat (5). Detta förfarande gäller innan Lissabonfördraget träder i kraft.

”Probiotiska” produkter är stamspecifika i bemärkelsen att företagen har patenterat de bakteriestammar som används. I och med detta kan en nyttovärdering bara göras utifrån en specifik namngiven bakteriestam som återfinns i specifika namngivna produkter. Under den granskningsprocess som pågår för olika typer av hälsopåståenden (artikel 13.1, artikel 13.5, artikel 14.1.a (risk) och 14.1.b (barn) har inte en enda ”probiotisk” produkt fått positivt utlåtande utifrån Efsa:s granskning (24 mars 2011).

För de flesta bakteriestammar som granskas inom artikel 13.1 (170 *items* i Batch 1 och Batch 2) har man inte använt den metodik som Efsa kräver för identifiering. Granskning av vetenskapliga data av hälsoeffekten har därmed inte kunnat göras i dessa fall. Den 12 april 2010 meddelade kommissionen på sitt expertmöte att de 170 ”items” ska få en ny chans, dvs. företag ska kunna skicka in ansökningar enligt artikel 13.5 och där ska det framgå att bakteriestammen ifråga är tillräckligt identifierad. Nyare studier kan också finnas med i de nya ansökningarna. Denna procedur skulle ha påbörjats under hösten 2010, men är uppskjuten till juni 2011, dvs. det datum när Efsa ska ha granskat klart majoriteten av förslagen till 13.1-påståenden.

I några förslag till artikel-13.1-påståenden är bakteriestammen tillräckligt identifierad, men utlåntagandet angående dokumentationen har för alla ansökningar ändå blivit negativ: Det gäller

- 18 utlåtanden för artikel 13.1
- 5 utlåtanden för artikel 13.5 (nya data som kan skyddas)

- 7 utlåtanden för artikel 14.1.b som gäller barn samt en prebiotisk produkt som också fått negativt utlåtande.

Företag som säljer produkter med ”probiotika” avsedda för spädbarn och småbarn på den svenska marknaden använder många hälsopåståenden för sina produkter på såväl förpackningar som via Internet. Inga av dessa hälsopåståenden är hittills godkända, enligt förordning (EG) nr 1924/2006 om närings- och hälsopåståenden, som började tillämpas den 1 juli 2007.

Referenser

1. Laser Reuterswärd A. Livsmedel eller läkemedel? Vad är functional foods? Functional foods. Nutrition, medicin och livsmedelsvetenskap, Blücher A. (ed) Lund: Studentlitteratur; 2005.149-180.
2. Alsén-Eklöf E: Strid om nyttiga mejeriprodukter. Livsmedelsverket avkräver branschen dämpad marknadsföring. Livsmedelsteknik 1997;3:11.
3. LV1. Läkemedelsverket: <http://www.lakemedelsverket.se/overgripande/Lagar--regler/Vagledning/Vilken-lagstiftning-galler-for-min-produkt/Vanliga-fragor-och-svar-om-produkters-klassificering/> senast ändrad oktober 2010
4. 1924/ 2006: Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1924/2006 om näringspåståenden och hälsopåståenden om livsmedel.
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:404:0009:0025:SV:PDF>
5. Register: Europeiska kommissionens register över godkända och icke-godkända hälsopåståenden
http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/claims/community_register/health_claims_en.htm
6. 178/2 002: Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 178/2002, av den 28 januari 2002 om allmänna principer och krav om livsmedelslagstiftning, om inrättande av Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet och förfaranden i frågor som gäller livsmedelssäkerhet.
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:031:0001:0024:SV:PDF>
7. Novel foods: http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/index_en.htm
8. QPS: EFSA. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA on the introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. The EFSA Journal. 2007;187:1-16.
http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178667590178.htm
9. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization) 2006. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition paper 85. FAO/WHO 2006.
http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
10. 90/496/EEG. Rådets direktiv 90/496/EEG av den 24 september 1990 om näringsvärdesdeklaration för livsmedel
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31990L0496:SV:HTML>

11. SLVFS 1993:21 (baserad på direktiv 90/496/EEG). Livsmedelsverkets föreskrifter om näringsvärdesdeklaration
http://www.slv.se/upload/dokument/lagstiftning/2009/1993_21_.pdf?epslanguage=sv
12. 2008/100/EG: KOMMISSIONENS DIREKTIV 2008/100/EG av den 28 oktober 2008 om ändring av rådets direktiv 90/496/EEG om näringsvärdesdeklaration för livsmedel när det gäller rekommenderat dagligt intag, omräkningsfaktorer för energivärde och definitioner
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:285:0009:0012:SV:PDF>
13. LIVSFS 2004:27 (baserad på direktiv 2000/13/EG: Livsmedelsverkets föreskrifter om märkning och presentation av livsmedel
http://www.slv.se/upload/dokument/lagstiftning/2000-2005/2004_27.pdf
14. 2006/141/EC: Kommissionens direktiv 2006/141/EG av den 22 december 2006 om modersmjölksersättning och tillskottsning och om ändring av direktiv 1999/21/EG
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:401:0001:0033:SV:PDF>
15. SKLD 2007: SKLDs vägledning: Guidance on the Implementation of Regulation N° 1924/2006 on Nutrition and Health Claims made on Foods Conclusions of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health” 14 Dec 2007.
http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/claims/guidance_claim_14-12-07.pdf
16. LIVSFS 2008:2: Livsmedelsverkets föreskrifter om modersmjölksersättning och tillskottsning. http://www.slv.se/upload/dokument/lagstiftning/2008/2008_2.pdf
17. Batch 1: för 13.1-listan publicerad den 1 okt 2009: Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to non-characterised microorganisms pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2009; 7(9):1247.
<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1247.htm>
18. Batch 2: för 13.1-listan publicerad den 25 februari 2010: Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to non-characterised bacteria and yeasts pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010; 8(2):1470.
<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1470.htm>
19. Briefing document for Member States and European Commission on the evaluation of Article 13.1 health claim. EFSA Journal 2009; 7(11):1386
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1386.pdf>
20. 353/2008: Kommissionens förordning (EG) nr 353/2008 av den 18 april 2008 om tillämpningsbestämmelser för ansökningar om godkännande av hälsopåståenden enligt artikel 15 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1924/2006
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:109:0011:0016:SV:PDF>
21. 1169/2009: Kommissionens förordning (EG) nr 1169/2009 av den 30 november 2009 om ändring av förordning (EG) nr 353/2008 om tillämpningsbestämmelser för ansökningar om godkännande av hälsopåståenden enligt artikel 15 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1924/2006
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:314:0034:0035:SV:PDF>
22. EFSA-Q-2008-xxxx: För sökning på EFSAs hemsida till specifika utlåtanden med ett visst nummer (xxxx) hänvisas till:
<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?panel=ALL>

23. Nyhet 2008: Livsmedelsföretagens samlade förslag till hälsopåståenden är skickade till EU. http://www.slv.se/sv/grupp3/Nyheter-och-press/Nyheter1/Livsmedels_foretagens-samlade-forslag-till-halsopastaenden-ar-skickade-till-EU/
24. Batch 3: för 13.1-listan publicerad den 19 oktober 2010. <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/nda101019.htm>
25. Livsmedelsverkets Nyhet 6.10.2010: Ny tidplan för EU:s reglering av hälsopåståenden <http://www.slv.se/sv/grupp3/Nyheter-och-press/Nyheter1/Ny-tidplan-for-EUs-reglering-av-halsopastaenden/>
26. Sanz Y and van Loveren H. Föredrag vid EFSA:s möte i Amsterdam den 2 december 2010. <http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/nda101202.htm>
27. 983/2009: Kommissionens förordning (EG) nr 983/2009 av den 21 oktober 2009 om godkännande respektive icke-godkännande av vissa hälsopåståenden om livsmedel som avser minskad sjukdomsrisk och barns utveckling och hälsa http://www.slv.se/upload/dokument/nyheter/2009/983_2009.pdf
28. LV2. Läkemedelsverket: [http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Sok-lakemedelsfakta/Naturlakemedel/april 2010](http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Sok-lakemedelsfakta/Naturlakemedel/april%202010)
29. Egervärn M, Sjögren Bolin Y: Delrapport 3 om ”Riskaspekter med ”probiotika” till barn.

Nyttovärdering av probiotika

av Elisabeth Fredlund, Mikrobiologienheten, och Maria Egervärn, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Uppdraget

Uppdraget bestod av att specifikt besvara följande frågor:

- Finns det vetenskapliga studier som visar att probiotika kan ha effekt för barn med spädbarnskolik?
- Kan probiotika minska barns risk för att insjukna i gastroenterit och antibiotikaassocierad diarré?
- Kan probiotika förkorta sjukdomstiden vid gastroenterit och antibiotikaassocierad diarré hos barn?

Uppdraget omfattar studier och effekter på barn. Uppdraget omfattade inte effekter av probiotika vid kroniska sjukdomstillstånd, som överkänslig tarm (IBS). Det omfattade heller inte effekter av prebiotika eller effekter av probiotika vid prevention av allergi och övre luftvägsinfektioner.

Allmänna slutsatser om utvärdering av effekter av ”probiotika”

Det finns idag ett stort antal ”probiotiska” produkter tillgängliga för svenska konsumenter, dels i butik, dels via internet, och nya produkter och ”probiotiska” stammar introduceras kontinuerligt på marknaden.

Intresset för ”probiotika” för att förebygga eller behandla olika sjukdomstillstånd, t.ex. antibiotikaassocierad diarré och gastroenterit, är stort och det finns en mängd litteratur publicerad inom området, inklusive originalartiklar, metaanalyser och systematiska litteraturöversikter. Trots mängden information är det svårt att dra några generella slutsatser om positiva effekter av ”probiotika”, eftersom effekten alltid är kopplad till en specifik mikrobiologisk stam. Det finns metaanalyser, som sammanfogar resultat från studier utförda på olika stammar, vid olika koncentrationer och med olika hälsoeffekter/biomarkörer, och slutsatserna blir oftast att de positiva effekterna av ”probiotika” inte är signifikanta. En metaanalys bör om möjligt utföras på samma stam och på samma kliniska tillstånd eller genom en jämförelse av olika ”probiotiska” stammar på samma nyttoeffekt (1).

Det är inte bara stammen som påverkar den positiva effekten av ett probiotiskt preparat, utan även koncentrationen och livsmedelsmatrisen. Även en mindre förändring i den formulering ”probiotika”n administreras i kan påverka den ”probiotiska” stammens överlevnad och nyttoeffekt. Det finns exempel där studier av samma ”probiotiska” stam, men med olika koncentrationer och administreringsupplägg, har gett helt olika resultat och där den ena studien kan påvisa en positiv effekt, medan den andra inte påvisar någon effekt alls (2).

Inom Efsa pågår en granskningsprocess av den vetenskapliga dokumentationen bakom hälsopåståenden för ”probiotika”¹. För att ett hälsopåstående ska godkännas av Efsa krävs att det finns vetenskaplig dokumentation som visar att en viss hälsoeffekt kan kopplas till en specifik bakteriestam. För att hälsoeffekten ska kunna utvärderas krävs en väl definie-

¹ Se ”Efsa:s vetenskapliga granskning av hälsopåståenden om probiotika”.

rad hälsofördel som kan mätas och som är relevant för den fysiologiska hälsoeffekt som hävdas i påståendet. Dessutom ska studierna bygga på humanstudier, där studiepopulationen ska vara densamma som den påtänkta målgruppen. I dagsläget har ingen probiotisk stam fått ett positivt utlåtande från Efsa (3,4). Det behöver dock inte betyda att stammen saknar effekt på specifika sjukdomar, utan kan bero på att stammen inte har en bevisat allmän positiv effekt på hälsan, t.ex. att den skulle bidra till "att magen kommer i balans".

Sammanställning av resultat

Finns det vetenskapliga studier som visar att "probiotika" kan ha effekt för barn med spädbarnskolik?

Spädbarnskolik har till skillnad mot gastroenterit studerats mycket lite avseende nyttoeffekter med "probiotika" (5). Nyligen visades i en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad (RDB PC) studie att skriktiden minskade med 90 minuter hos kolikbarn (n=25) som dagligen ätit 10^8 cfu *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 i tre veckor jämfört med 35 minuter för kontrollgruppen (n=21) som fått placebo (6). Under studien minskade skriktiden även hos placebogrupperna, vilket troligtvis beror på tarmarnas normalutveckling med tiden. Mikrobiologisk analys av feces hos spädbarnen visade minskad halt av *E. coli*-bakterier hos gruppen som fått "probiotika" (6). Resultatet är lovande, men fler kliniska studier behövs både med ovanstående bakteriestam och med andra stammar för att bekräfta "probiotika"ns positiva effekt på spädbarnskolik. Sådana studier bör inkludera större testgrupper såväl som olika doser av den "probiotiska" stammen.

Kan "probiotika" minska barns risk för insjuknande i gastroenterit och antibiotikaassocierad diarré?

Antibiotikaassocierad diarré

Flera systematiska litteraturgenomgångar har gjorts för att påvisa förebyggande effekter av "probiotika" som ges till barn med antibiotikaassocierad diarré (AAD)/*Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) (7,8). I de flesta av dessa studier har dock även vuxna patienter inkluderats, vilket gör det svårt att påvisa effekter på barn specifikt. Två meta-analyser om sex respektive tio poolade RDB PC-studier på cirka 760 upp till 1 990 barn i olika åldrar har båda visat att "probiotika" bevisligen minskar risken för AAD (9,10). Studierna inkluderar olika arter av *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Bifidobacterium* och *Streptococcus*, intagna enskilt eller i kombination.

En slutsats av meta-analysen av Szajewska *et al* (9) var att intag av "probiotika" kontra placebo i kombination med antibiotika gav en statistiskt signifikant minskad risk (28,5 % jämfört med 11,9 %) att utveckla AAD under pågående antibiotikabehandling. I två nyligen gjorda RDB PC studier, varav en meta-analys, påvisades en trend till minskad risk för AAD hos barn som fått "probiotika", men minskningen i den gruppen jämfört med placebogrupperna var inte statistiskt säkerställd (11,12). En möjlig orsak till detta skulle kunna vara det breda åldersintervallet (2 veckor respektive 3 månader upp till 14 år) och i meta-analysen av Kale-Pradhan *et al.* (12) utgjorde dessutom barn enbart en tredjedel av det totala antalet patienter.

Sammantaget minskar "probiotika" bevisligen barns risk för insjuknande i AAD. Effekten är dock måttlig; i 1 av 7 fall av AAD hos barn har "probiotika" skyddande effekt (9). Förutom att fortsätta analysera enskilda stammars roll vid AAD hos barn behövs ytterligare kliniska studier som inkluderar undersökning av dos-respons-samband, specifika åldersgrupper och med en tydlig beskrivning av de antibiotika som ingår, liksom längden på antibiotikaterapin.

Det finns för få studier specifikt på CDAD hos barn för att man ska kunna dra några slutsatser avseende effekt med ”probiotika” (7,8).

Gastroenterit

De flesta ”probiotika”studier har gjorts på barn med pågående gastroenterit och det finns i dagsläget inte tillräckligt med bevis för att ”probiotika” minskar risken för att barn ska insjukna i gastroenterit (8).

Kan ”probiotika” förkorta sjukdomstiden vid gastroenterit och antibiotikaassocierad diarré hos barn?

Antibiotikaassocierad diarré

I de flesta fall upphör AAD när antibiotikabehandlingen avslutas. ”probiotika” skulle kunna användas för att behandla pågående AAD/CDAD hos barn, men i dagsläget finns inga tydliga belägg för att administrering av ”probiotika” förkortar sjukdomstiden (13).

Gastroenterit

”probiotika” i kombination med vätskeersättning är numera en accepterad behandlingsform för akut diarré hos barn enligt de riktlinjer som ESPGHAN²/ESPID³ har tagit fram inom området (14). Detta förutsatt att den korrekt identifierade ”probiotiska” stammen har dokumenterade kliniska effekter och att den ges i adekvat dos. ”probiotika” ersätter dock inte vätskeersättning, som är standardbehandling vid infektiös diarré (14). Förutom att effekten av ”probiotika” på gastroenterit är stam- och dosberoende, har även administrationstiden betydelse, dvs. ju tidigare ”probiotika” sätts in som behandling vid diarré desto större blir effekten (7,8). *Lactobacillus rhamnosus* GG och *Saccharomyces boulardii* hör till de mest studerade stammarna och båda har bevisligen terapeutisk effekt vid gastroenterit hos barn (8,14,15). Det finns dock flera andra stammar som också har effekt i enlighet med de riktlinjer framtagna av ESPGHAN/ESPID, men som inte har studerats enskilt genom metaanalyser (14).

Den vanligaste utfallsparametern som används för att mäta effekten av ”probiotika” på gastroenterit är minskning av sjukdomstiden. I flera meta-analyser om poolade RDB PC studier på spädbarn och småbarn med gastroenterit har statistiskt säkerställda effekter på sjukdomstiden påvisats, om än måttliga (7,8). En signifikant minskning av sjukdomstiden med 19 timmar erhöles vid intag av olika ”probiotika” jämfört med en kontroll i en större meta-analys baserad på 18 studier på totalt cirka 1 920 barn (16). I en annan liknande meta-analys med 970 barn var motsvarande minskning 30 h (17). Sammantaget var sjukdomstiden i snitt 1 dygn kortare för barn som fick ”probiotika” i kombination med vätskeersättning jämfört med barn som enbart fick vätskeersättning (7,8).

Den terapeutiska effekten av ”probiotika” har påvisats vid vattning diarré och viral gastroenterit, men inte vid bakteriell invasiv gastroenterit. Exempelvis påvisades en påtaglig effekt hos barn med rotaviral diarré, men inte hos barn med annan typ av diarré vid intag av *Lactobacillus rhamnosus* GG jämfört med en kontroll (18).

² The European society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition (ESPGHAN)

³ The European society for paediatric infectious diseases (ESPID)

Allmänna slutsatser

Resultat erhållna med en specifik probiotisk stam gäller inte för andra stammar. En hälsoeffekt som erhålls för en målgrupp (t.ex. vuxna) gäller inte för en annan (t.ex. barn).

Specifika slutsatser

- Nyttoeffekten av ”probiotika” på spädbarnskolik är mycket lite studerad och trots lovande resultat krävs ytterligare placebokontrollerade studier med större testgrupper för att säkerställa sambandet mellan den ”probiotiska” stammen och minskad skriketid.
- Det finns övertygande bevis för att ”probiotika” minskar risken för antibiotikaassocierad diarré hos barn. Effekten är dock måttlig samt stam- och dosberoende och troligtvis antibiotikaspecifik.
- Det finns i dagsläget inte bevis för att ”probiotika” minskar risken hos barn att insjukna i gastroenterit.
- Det finns i dagsläget inte bevis för att ”probiotika” förkortar perioden för antibiotikaassocierad diarré hos barn.
- Det finns övertygande bevis för att ”probiotika” förkortar sjukdomstiden med 1 dygn för barn med vattning diarré och viral gastroenterit, men inte bakteriell invasiv gastroenterit. Effekten är dock stam- och dosberoende.

Definitioner

Spädbarnskolik drabbar mellan 10 och 35 procent av alla nyfödda barn och är ett tillstånd när ett annars friskt spädbarn gråter eller skriker oavbrutet (mer än tre timmar per dag under åtminstone tre dagar i veckan) utan någon uppenbar anledning.

Gastroenterit är en akut inflammation i mag- och tarmkanalen som oftast orsakas av infektion med mikroorganismer, t.ex. bakterier som salmonella och campylobakter (bakteriell invasiv gastroenterit), och virus som rotavirus och norovirus (viral gastroenterit). Symptomen är illamående, kräkningar och diarré. Vattning diarré är vanligt vid gastroenterit orsakad av virus och vissa bakterier till skillnad mot blodig, slemblandad diarré (dysenteri), som bland annat kan orsakas av shigella och EHEC.

Behandling med vissa antibiotika påverkar den normala tarmfloran, vilket kan framkalla magsmärtor och diarré, så kallad **antibiotikaassocierad diarré**, AAD. AAD förekommer hos upp till 40 procent av alla antibiotikabehandlade barn (7). Cirka 10-20 procent av fallen orsakas specifikt av överväxt av *Clostridium difficile* i övre mag- och tarmkanalen, CDAD (8). AAD/CDAD drabbar framför allt barn, äldre och kroniskt sjuka och kan framkallas upp till två månader efter att en antibiotikabehandling upphör.

Diarré definieras som tre lösa avföringar per dygn.

Referenslista

1. Rijkers, GT., Bengmark, S., Enck, P., Haller, D., Hertz, U., Kalliomaki, M., Kudo, S., Lenoir-Wijnkoop, I., Mercenier, A., Myllyluoma, E., Rabot, S., Rafter, J., Szajewska, H., Watzl, B., Wells, J., Wolvers, D. and Antoine, JM. 2010. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. The Journal of Nutrition. 671S-676S
2. Weiselbaum E. 2009. Probiotics and health: a review of the evidence. Nutrition Bulletin 34:340-373

3. EFSA. Batch 1: för 13.1-listan publicerad den 1 okt 2009: Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to non-characterised microorganisms pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2009; 7(9):1247.
h <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1247.pdf>
 4. EFSA. Batch 2: för 13.1-listan publicerad den 25 februari 2010: Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to non-characterised bacteria and yeasts pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010; 8(2):1470.
<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1470.htm>
 5. Sethi T. 2009. Probiotics in pediatric care. Diet and nutrition 5, 4:245-249
 6. Savino, F., Cordisco, L. Tarasco, V., Palumeri, E., Calabrese, R., Oggero, R., Roos, S. and Matteuzzi R. 2010. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 126: 526-533
 7. Wolvers D, Antoine J-M, Myllyluoma E, Schrezenmeir J, Szajewska H, Rijkers GT. 2010. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. The Journal of Nutrition 69S-71S
 8. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. 2006. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Pediatrics 149:367-72
 9. Johnston, B.C., Supina, AL., Ospina, M. and Vohra, S. 2007. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Systematic Review CD004827.
 10. Ruszczynski, M., Radzikowski, A. and Szajewska, H. 2008. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strain E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 28:154-161
 11. Kale-Pradhan, PB., Jassal, HK. and Wilhelm, SM. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. Pharmacotherapy 30(2):119-126
 12. Alam, S. and Mushtaq, M. 2009. Antibiotic associated diarrhea in children. Indian pediatrics 46:491-496
 13. Guarino, A., Albano, F., Ashenazi, S., Gendrel, D., Hoekstra, HJ., Shamir, R. and Szajewska, H. 2008a. European society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/European society for paediatric infectious diseases: Evidence based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 46:S81-181.
 14. Guarino, A., Lo Vecchio, A. and Canini, RB. 2008b. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. Current Opinion in Gastroenterology 25:18-23
 15. Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W., Diaz A. and Davidson E.J. 2002. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. Digestive Diseases and Sciences 47(11):2625-34
 16. Allen S.J., Okoko B., Martinez E., Gregorio G., Dans L.F. 2004. Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database Systematic Reviews (2):CD003048
 17. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Biażek D. 2007. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 25(8):871-81
- Lomax, A.R. and Calder, P.C. 2009. Probiotics, immune function, infection and inflammation: A review of the evidence from studies conducted in humans. Current Pharmaceutical Design. 15:1428-1518.
- McFarland, L. 2009. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. Anaerobe. 15:274-280
- Meadows-Oliver, M. and Reed, V. 2009. Use of probiotics in pediatrics. Journal of Pediatric Health Care. 23:194-197
- Sarker, SA. and Fuch, GJ. 2009. The role of probiotics in the treatment and prevention of infectious diarrhea in children. NUTRITION AND HEALTH (SERIES), Probiotics in Pediatric Medicine: Sherman, MS (ed.), pp. 147-164
- Szajewska H, Dziechciarz P. 2010. Gastrointestinal infections in the pediatric population. Current Opinion in Gastroenterology 26:36-44
- Wallace B. 2009. Clinical use of probiotics in the pediatric population. Nutrition in clinical prac-

tice 24, 1:50-59

En systematisk litteratursökning utfördes i söktjänsterna PubMed och Web of Knowledge med följande sökord: (infantile colic OR colicky infants) AND (probiotics OR lactobacillus OR bifidobacterium), antibiotic-associated diarrhea AND (probiotics OR lactobacillus OR bifidobacterium) (limits children 0-18), diarrhea AND (probiotics OR lactobacillus OR bifidobacterium) (limits children 0-18), rotavirus AND (probiotics OR lactobacillus OR bifidobacterium) (limits children 0-18), gastroenteritis AND (probiotics OR lactobacillus OR bifidobacterium) (limits children 0-18). Antalet artiklar avgränsades till att endast gälla reviewartiklar, metaanalyser och, i det fall reviewartiklar saknades, originalartiklar (gäller effekten av ”probiotika” vid kolik).

Totalt identifierades 21 artiklar som granskades separat av Maria Egervärn och Elisabeth Fredlund utifrån relevans för frågeställningen. Totalt valdes 15 artiklar ut som underlag till nyttoutvärderingen (se numrerade referenser).

Riskvärdering probiotika

av Maria Egervärn, Risk- och nyttovärderingsavdelningen,
och Ylva Sjögren Bolin, Kemienheten 2

Vilka potentiella risker finns med användning av ”probiotiska” bakterier till barn?

Mjölksyra- och bifidobakterier förekommer i mag- och tarmkanalen hos människor och djur och återfinns i höga halter i fermenterade livsmedel. Trots detta har få kliniska sidoeffekter rapporterats (1). Generellt anses mjölksyrabakterier och bifidobakterier vara säkra att konsumera (2). Ur risksynpunkt har man dock uppmärksammat ”probiotiska” bakteriers förmåga att överföra antibiotikaresistensgener, orsaka systeminfektioner, förändra den metaboliska aktiviteten i tarmarna eller modulera immunförsvaret (1, 3-5). I nyare rapporter lyfts överförbar antibiotikaresistens upp som den största faran beträffande ”probiotiska” bakterier (6-9).

Det är svårt att dra några generella slutsatser om risker med ”probiotika”, eftersom biverkningar, liksom hälsoeffekter, alltid är kopplade till en specifik mikrobiologisk stam. Den enskilt mest studerade stammen både när det gäller nytta och risk är *Lactobacillus (L.) rhamnosus* GG.

Genöverföring

”Probiotiska” bakterier kan, liksom bakterier i normalfloran, bära på antibiotikaresistensgener. Det innebär att en eventuell resistensgen i den ”probiotiska” bakterien även kommer att finnas i livsmedlet eller i kapseln/tabletten. Risk föreligger därför att dessa bakterier utgör en reservoar av antibiotikaresistensgener, som kan överföras via livsmedelskedjan eller mag- och tarmkanalen till sjukdomsalstrande bakterier (10-11).

EU har utformat ett regelverk som baseras på försiktighetsprincipen och som innebär att mikroorganismer som bär förvärvade, överförbara resistensgener inte får användas i fodermedel ((EC) n° 429/2008). För mikroorganismer som används som processhjälpmedel och ”probiotika” på humansidan finns för närvarande inget motsvarande regelverk. Dessa mikroorganismer bör dock inte heller innehålla överförbara antibiotikaresistensgener enligt Efsa (7) (se avsnittet ”Vad anser olika myndigheter ...”), något som man således bör ta hänsyn till vid utveckling av nya ”probiotiska” stammar (9).

Antibiotikaresistens förekommer dock hos ”probiotiska” mjölksyrabakterier och bifidobakterier som redan används kommersiellt (12-14). Exempelvis bär *Bifidobacterium (B.) lactis* subsp. *animalis* DSM 10140 (Bb12), en av de mest använda ”probiotiska” bifidobakteriestammarna, på tetracyklinresistensgenen *tet(W)* som också är vanlig bland tarmbakterier. Hos denna stam finns dock genen på kromosomen, vilket innebär att den sannolikt inte är överförbar (14). Vissa typer av laktobaciller bär på nedärvd, immobil resistens mot glykopeptidantibiotika som vankomycin, vilket beror på avsaknad av antibiotikumets inbindningsställe i bakterien (15-16). Vankomycinresistenta enterokocker, s.k. VRE, med förvärvade *van*-gener som kan överföras till sjukdomsalstrande bakterier, är däremot ett allvarligt problem inom sjukvården. En *in vivo*-studie av Mater *et al* (17) har dessutom visat att även en vankomycinkänslig, probiotisk *L. acidophilus*-stam La5,

kan ta upp förvärvad vankomycinresistens från enterokocker. Däremot påvisades ingen överföring av en potentiellt mobil *tet(W)*-gen från en probiotisk *L. reuteri*-stam ATCC 55730 till fekala enterokocker, bifidobakterier och laktobaciller hos människa (18).

Systeminfektioner

Spädbarns tarmbarriär är inte färdigutvecklad och immunförsvaret är inte moget hos ett spädbarn. En del spädbarn och småbarn har nedsatt immunförsvaret eller skadad tarmbarriär. Att rutinmässigt ge ”probiotika” till dessa grupper torde därför vara förknippat med större risk jämfört med till friska barn och vuxna (19-21). Teoretiskt finns nämligen en risk för passage av ”probiotiska” bakterier och andra mikroorganismer, t.ex. jästsvampar, till barnets blod, vilket kan leda till blodförgiftning. Omvänt diskuteras nyttan av ”probiotika” till spädbarn just för att immunförsvaret och tarmbarriären inte är mogna och att normalfloran därför behöver balanseras (22).

Laktobaciller orsakar ytterst sällan infektioner som blodförgiftning och endokardit (hjärtklaffsinfektion) (t.ex. 23, 24). I de fall det ändå förekommer är det oftast laktobaciller från värdens egen normalflora som orsakar infektionen (25). Cannon et al (24) granskade 241 fall av laktobacill-associerade infektioner som rapporterats världen över mellan 1950 och 2003. De flesta av dessa infektioner förekom hos svårt sjuka patienter eller personer med nedsatt immunförsvaret. *L. rhamnosus* och *L. casei* tillhörde de mest frekvent isolerade arterna, följt av *L. plantarum* och *L. acidophilus*. Infektionerna förknippades med högt intag av mejeriprodukter i fyra av fallen och för en patient, med leverabscess, kunde infektionen direkt härledas till konsumtion av den ”probiotiska” stammen *L. rhamnosus* GG (26).

Lactobacillus rhamnosus GG, som har sitt ursprung i tarmfloran, orsakade blodförgiftning hos två barn som en följd av intag av bakterien i probiotiskt syfte. Båda barnen, 6 veckor respektive 6 år gamla, hade fått åtskilliga antibiotikabehandlingar dessförinnan och var hade mycket dåligt allmäntillstånd (27). Författarna till studien menar dock att även om denna stam kan orsaka systemisk infektion hos vissa riskgrupper får det inte avskräcka adekvat användning av andra ”probiotiska” bakteriestammar (27). *L. rhamnosus* GG orsakade också 11 (12 %) av de laktobacill-associerade blodförgiftningar som rapporterades mellan 1990 och 2000 hos finska patienter. I samtliga fall utom ett var de drabbade svårt sjuka (23). Det fanns dock ingen korrelation mellan ökad förbrukning av *L. rhamnosus* GG som ”probiotika” och antalet laktobacill-associerade blodförgiftningar i Finland mellan 1990 och 2000 (28). Andelen laktobacill-associerade blodförgiftningar var mindre än 1 % av det totala antalet blodförgiftningar som rapporterades i Sverige varje år mellan 1998 och 2004 (29).

Bifidobakterier är en del av normalfloran och har förknippats med infektioner i tandkött, blod och lungor (14). Brook et al (30) rapporterade om 57 *Bifidobacterium*-isolat bland totalt 2 033 isolat av anaeroba bakterier tagna från diverse infektionsområden hos barn i åldern 2 till 16 år. Majoriteten av fallen orsakades av *B. dentium* samt *B. adolescentis*. Bifidobakterier som orsak till kliniska infektioner är dock mycket ovanligt i jämförelse med andra mikroorganismer från mag- och tarmkanalen (31). Det skulle kunna bero på att bifidobakterier är anaeroba bakterier (32), som dör av syret i den levande vävnaden. Inga fall förknippades med konsumtion av ”probiotiska” bifidobakterier har hittills rapporterats (4, 14). Inte heller de arter inom propionibakteriesläktet som används som ”probiotika” (t.ex. *Propionibacterium freudenreichii*) och som, liksom bifidobakterier, tillhör klassen aktinobakterier, har hittills rapporterats orsaka infektioner (14).

Enterokocker, som förekommer frekvent i tarmen, är däremot en vanlig orsak till vårdrelaterade infektioner (33). Exempel på infektioner är urinvägsinfektioner, blodförgift-

ning, endokardit och bukabscesser. Med anledning av detta bör nya stammar av arterna *Enterococcus faecium* och *Enterococcus faecalis* riskvärderas i enlighet med Efsa:s riktlinjer innan de är lämpliga att användas som livsmedelsingredienser (se nedan) (7).

Förändrad metabolisk aktivitet

Vissa mjölksyrabakterier producerar potentiellt skadliga metaboliter som kan ackumulera i den ”probiotiska” produkten och därigenom påverka den metabola aktiviteten i tarmarna hos vissa individer (34). En av dessa aktiviteter som även har rapporterats hos spädbarn och småbarn är D-laktat(D(-)- mjölksyra)-acidosis. D-laktat kan vid förhöjda nivåer i mag- och tarmkanalen gå ut i blodet och orsaka acidosis, vilket kan leda till nedsatt mental förmåga i varierande grad – allt ifrån slöhet till medvetslöshet (35-36). Hyperventilering har observerats hos spädbarn och småbarn med korttarmsyndrom (SBS), hos vilka överväxt av tarmfloran sker spontant (37). D-laktat-acidosis är dock sällsynt hos barn och vuxna och de flesta granskade fall är just individer med SBS (35-36). Det finns i dagsläget inga rapporter om D-laktat-acidosis hos friska spädbarn, barn eller vuxna (38). Däremot är spädbarn känsligare för D-laktat-acidosis än vuxna och äldre barn, eftersom de är sämre på att göra sig av med överskottet av syra (36). Flera ”probiotiska” laktobaciller, liksom många av de laktobaciller som förekommer naturligt i mag- och tarmkanalen, exempelvis *L. reuteri* och *L. plantarum*, producerar bl.a. D-laktat vid fermentering av socker. Liksom vid laktobacill-associerade blodförgiftningar är det oftast laktobaciller från värdens egen normalflora som orsakar problemet. Förhöjda nivåer av D-laktat observerades exempelvis inte i blodprover hos friska spädbarn som dagligen konsumerade 10^8 ”probiotiska” *L. reuteri* ATCC 55730 upp till ett års ålder (39).

Mjölksyrabakterier och bifidobakterier kan bryta ned (dekonjugera) gallsalter som bildas vid kolesterolmetabolismen. Detta resulterar i fria gallsalter, som kan ha en mutagen effekt. Även positiva effekter i form av sänkning av kolesterolhalten i serum har dock rapporterats (9). Andra exempel på potentiellt skadliga metabola aktiviteter förknippade med ”probiotiska” bakterier är nedbrytning av mucin, aggregering av blodplättar, produktion av biogena aminer (histamin, tyramin, etc), gelatinas och haemolysiner (34). I dagsläget finns det ingenting som tyder på att ”probiotiska” bakterier med någon eller några av dessa egenskaper skulle utgöra en säkerhetsrisk hos friska individer (9).

Påverkan på tarmfloras ekologi

Mag- och tarmkanalen hos ett foster är steril. Etablering av mikroorganismer påbörjas i samband med förlösningen genom kontakt med moderns normalflora och den omgivande miljön (32). Under de första veckorna och månaderna utvecklas tarmarna gradvis och kolonisering (vidhäftning) av olika mikroorganismer sker. De bakterier som först koloniserar tarmarna är aeroba eller fakultativt anaeroba bakterier som konsumerar syre. Dessa är exempelvis enterobakterier och stafylokocker. Därefter koloniserar spädbarnen med anaeroba och fakultativt anaeroba bakterier som bifidobakterier, bakteroider, laktobaciller och klostridier.

Vid cirka två års ålder är barnets tarmflora lika den vuxnes till sammansättning och funktion (40). Vuxnas tarmflora anses därmed vara mer stabil än tarmfloran hos spädbarn (32). Forskning pågår dock fortfarande om tarmfloras ekologi hos spädbarn och vuxna och mycket är fortfarande okänt (41). Ett antal studier har analyserat hur olika arter och släkten av normalfloran i tarmen påverkas av tillskott av ”probiotiska” bakterier (t.ex. (42-43)). Exempelvis påvisades ingen förändring av tarmfloras ekologi hos vuxna försökspersoner efter tillskott av *B. longum* Bar33 och *L. helveticus* Bar13, trots att dessa

båda bakterier återfanns i feces (42). Däremot hade de spädbarn som under sina första sex månader fått tillskott av *L. acidophilus* LAVRI-A1 en högre andel laktobaciller och bifidobakterier i sin feces vid sex månader (43). Även om detta antas vara en gynnsam påverkan skulle ett skift i tarmfloras ekologi kunna få konsekvenser. I dagsläget är mycket fortfarande oklart om tarmfloras ekologi i olika åldersgrupper (41) och det är tveksamt om det går att uttala sig om vad som är en gynnsam tarmflora. Hur tillväxt av vissa bakterier påverkar värden är inte heller tillräckligt utrett. Det är också oklart om en förändring av tarmfloras ekologi kan öka risken för medicinska olägenheter (44). Dessa skulle kunna vara infektioner, D-laktat-acidos eller överföring av antibiotikaresistensgener.

Påverkan på immunförsvaret

Mekanismerna för probiotiska bakteriers förmåga till immunomodulering är i dagsläget ofullständiga (45-46). Enligt ett flertal djurstudier påverkar tarmbakterier immunförsvaret (47). Denna påverkan anses till stor del vara fördelaktig. Dock är det mycket som är oklart om hur enskilda stammar av ”probiotiska” bakterier påverkar immunförsvaret. Interventionsstudier som studerar sambandet mellan intag av ”probiotika” och utveckling av en viss sjukdom ger oftast en begränsad bild av hur den ”probiotiska” bakterien påverkar immunförsvaret, eftersom bara de immunomodulerande ämnen som är av betydelse för sjukdomen undersöks. Det är fortfarande mycket som är oklart när det gäller immunförsvaret och därför näst intill omöjligt att analysera alla immunomodulerande ämnen. Troligtvis är dock tarmbakteriers påverkan på immunförsvaret enbart positiv. En del ”probiotiska” produkter för spädbarn och småbarn är avsedda för komjölksproteinallergiska barn, exv. vissa modersmjölksersättningar. Från Frankrike har det kommit rapporter om att vissa modersmjölksersättningar, avsedda för komjölksproteinallergiska barn, med ”probiotika” kan innehålla rests substanser av mjölkproteiner (48). Anledningen är att vissa ”probiotiska” bakterier har odlats på medium som innehåller proteiner från laktoserum samt kasein. Det finns även ett fall rapporterat, där ett spädbarn med komjölksproteinallergi drabbades av en anafylaktisk reaktion efter att ha intagit en mjölkfri produkt med ”probiotika” där den ”probiotiska” bakterien odlades fram på medium innehållande proteiner från laktoserum samt kasein (49).

Har biverkningar rapporterats i interventionsstudier där ”probiotika” har getts till barn?

Biverkningar efter konsumtion av ”probiotika” förekommer relativt sällan och är då oftast milda och påverkar matspjälkningssystemet med exempelvis obehag eller ”uppkördhet” i magtrakten (50). Inga allvarliga biverkningar har hittills rapporterats hos friska spädbarn, barn eller vuxna.

Allt fler kliniska studier rapporterar om säker långtidsanvändning (4 mån–1 års ålder) av vissa ”probiotiska” stammar (t.ex. 51, 52-54). En studie undersökte flera tänkbara biverkningar efter intag av fyra ”probiotiska” bakterier (*L. salivarius* CUL61, *L. paracasei* CUL08, *B. animalis supsp. lactis* CUL34, *B. bifidum* CUL20) eller placebo under spädbarnets första sex månader (54). Inga skillnader observerades mellan interventions- och placebogrupporna avseende t.ex. medicinanvändning, olika infektioner, antal läkarbesök och tillväxt när barnen undersöktes under sina första sex månader. I en annan interventionsstudie fick spädbarn flera olika ”probiotiska” stammar eller placebo från födseln och upp till sex månaders ålder. Undersökningen vid 24 månaders ålder visade att barnen i interventionsgruppen inte fick antibiotika utskrivet lika ofta och att de hade färre luftvägsinfektioner jämfört med placebogruppen (53). Det behövs dock fler studier på barn

om långtidsanvändning av ”probiotika”, som inkluderar större studiepopulationer och där uppföljningstiden är längre.

Vad anser olika myndigheter/organisationer om risker med ”probiotika”-användning till barn?

”Probiotiska” mikroorganismer som bevisligen har konsumerats i större utsträckning inom EU före 15 maj 1997 får användas i livsmedel. Företag har dock ett egenansvar för att de livsmedel som de släpper ut på marknaden uppfyller kraven på livsmedelssäkerhet (artikel 14 i EU-förordningen (EG) nr 178/2002). Livsmedel anses inte säkra om de a) är skadliga för hälsan eller b) är otjänliga som människoföda. ”Probiotiska” stammar tillhörande arter som inte har funnits på marknaden inom EU före den 15 maj 1997 betraktas som s.k. nya livsmedel (novel foods). För dessa nya livsmedelsingredienser krävs ett godkännande enligt EU-förordningen (EG) nr 258/1997 innan de får tillsättas till livsmedel.

”Qualified Presumption of Safety” (QPS) är ett systemverktyg utvecklat av Efsa och som sedan 2007 används för att avgöra om det är säkert att använda olika arter av mikroorganismer i livsmedel, utan att en riskvärdering först behöver göras för varje enskild stam (7). Detta för att påskynda processen vid den säkerhetsvärdering som görs inom Efsa av vissa mikrobiella kulturer som företag önskar sätta till livsmedel. QPS omfattas endast av livsmedel som måste genomgå ”pre-market authorization”, t.ex. genmodifierade livsmedel och nya livsmedel. ”Generally Recognized as Safe (GRAS)” är ett liknande system, som tillämpas av ”Food and drug administration” i USA.

Erhållen s.k. QPS-status för en art baseras på identifiering av mikroorganismen, rådande kunskapsunderlag, möjlig patogenrisk och användningsområde. Ett hundratal arter har QPS-status i dagsläget, varav fem arter av bifidobakterier, ett trettiotal arter av laktobaciller och tretton av jästsvampar (7) (55). Generellt för alla stammar tillhörande grampositiva icke-sporformande bakterier är krav (uppfyllt ”qualification”) på avsaknad av överförbara antibiotikaresistensgener (7). I övrigt anser Efsa att de arter av bifidobakterier och laktobaciller som har fått QPS-status är säkra att sätta till livsmedel. QPS-listan ses över årligen av EFSA (7) (55).

Kommittén för nutrition under European Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN; 2004) anser att bara sådana ”probiotiska” stammar, som har klassificerats med vedertagna metoder och som har visat genetisk stabilitet, bör användas i produkter för spädbarn (19). Av särskild vikt är att stammarna anses säkra och inte överför antibiotikaresistensgener eller orsakar infektioner. ESPGHAN påpekar även att det är viktigt att innehållet av levande bakterier är stabilt samt säkert.

I en riskvärdering av Norska vetenskapskommittéen för livsmedelssäkerhet, VKM, om dagligt bruk av 10^8 *L. rhamnosus* GG i mjölkersättning framkom att data om långtidsanvändning av denna ”probiotiska” stam till spädbarn och småbarn saknas (56). Eftersom inte heller nyttan av denna stam ansågs vara tillräckligt väldokumenterad tilläts inte produkten för dagligt bruk. Korttidsbruk vid behandling av sjukdomar för vilka hälsoeffekter har påvisats ifrågasattes inte i riskvärderingen.

Slutsatser

Biverkningar av ”probiotiska” mikroorganismer är, liksom hälsoeffekter, stamspecifika. ”Probiotika” orsakar få kända biverkningar hos friska spädbarn och småbarn. Kunskap saknas dock för att kunna bedöma den eventuella risken med att använda vissa ”probiotiska” produkter till spädbarn och småbarn för långtidsbruk och om långtidsbruket av vissa stammar kan orsaka biverkningar senare i livet. Det är fortfarande mycket som är

oklart om hur långstidsanvändning av ”probiotiska” bakterier påverkar tarmfloras ekologi. Det finns dock i dagsläget ingenting som tyder på negativa långtidseffekter av ”probiotika” som ges till friska barn. ”Probiotika” har i sällsynta fall orsakat allvarliga systeminfektioner hos spädbarn och småbarn med nedsatt immunförsvar eller skadad tarmbarriär. Vissa stammar av ”probiotiska” bakterier skulle kunna överföra antibiotikaresistensgener, men något regelverk för att förbjuda sådana stammar i livsmedel finns inte i dagsläget.

Referenser

1. Adams MR, Marteau P. On the safety of lactic acid bacteria from food. *Int J Food Microbiol.* 1995 Oct;27(2-3):263-4.
2. Hammes W, Hertel C. The genera *Lactobacillus* and *Carnobacterium*. *The Prokaryotes* 2006. p. 320-403. DOI: 10.1007/0-387-30744-3_10.
3. Adams MR. Safety of industrial lactic acid bacteria. *J Biotechnol* 1999 Feb 19;68(2-3):171-8.
4. FAO/WHO. (Food and Agriculture Organization/World Health Organization), 2006. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition paper 85. FAO/WHO 2006. <<ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>>.
5. Marteau P. Safety aspects of probiotic products. *Scandinavian Journal of Nutrition* 2001;45:22-4.
6. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006 Jun;83(6):1256-64; quiz 446-447.
7. EFSA. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA on the introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. *The EFSA Journal* 2007;187:1-16.
8. Bernardeau M, Vernoux JP, Henri-Dubernet S, Gueguen M. Safety assessment of dairy microorganisms: The *Lactobacillus* genus. *Int J Food Microbiol* 2008 Sep 1;126(3):278-85.
9. Vankerckhoven V, Huys G, Vancanneyt M, Vael C, Klare I, Romond M-B, et al. Biosafety assessment of probiotics used for human consumption: recommendations from the EU-PROSAFE project. *Trends in Food Science & Technology* 2008;19(2):102-14.
10. Teuber M, Meile L, Schwarz F. Acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria from food. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1999 Jul-Nov;76(1-4):115-37.
11. Salyers AA, Gupta A, Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol* 2004 Sep;12(9):412-6.
12. Hummel AS, Hertel C, Holzappel WH, Franz CM. Antibiotic resistances of starter and probiotic strains of lactic acid bacteria. *Appl Environ Microbiol* 2007 Feb;73(3):730-9.
13. Klare I, Konstabel C, Werner G, Huys G, Vankerckhoven V, Kahlmeter G, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus* human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. *J Antimicrob Chemother* 2007 May;59(5):900-12.
14. Meile L, Le Blay G, Thierry A. Safety assessment of dairy microorganisms: *Propionibacterium* and *Bifidobacterium*. *Int J Food Microbiol* 2008 Sep 1;126(3):316-20.

15. Danielsen M, Wind A. Susceptibility of *Lactobacillus* spp. to antimicrobial agents. *Int J Food Microbiol* 2003 Apr 15;82(1):1-11.
16. Guardabassi L, Courvalin P. Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In: Aarestrup FM, editor. *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. Washington, DC, USA: ASM Press 2006. p. 1-18.
17. Mater DD, Langella P, Corthier G, Flores MJ. A probiotic *Lactobacillus* strain can acquire vancomycin resistance during digestive transit in mice. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2008;14(1-3):123-7.
18. Egervarn M, Lindmark H, Olsson J, Roos S. Transferability of a tetracycline resistance gene from probiotic *Lactobacillus reuteri* to bacteria in the gastrointestinal tract of humans. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2010 Feb;97(2):189-200.
19. Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 Apr;38(4):365-74.
20. Meadows-Oliver M, Reid V. Use of probiotics in pediatrics. *J Pediatr Health Care* 2009 May-Jun;23(3):194-7.
21. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care* 2003 Nov-Dec 17(6):277-83.
22. Saavedra JM. Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action, and practical aspects. *Nutr Clin Pract* 2007 Jun;22(3):351-65.
23. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004 Jan 1;38(1):62-9.
24. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 Jan;24(1):31-40.
25. Vesterlund S, Vankerckhoven V, Saxelin M, Goossens H, Salminen S, Ouwehand AC. Safety assessment of *Lactobacillus* strains: presence of putative risk factors in faecal, blood and probiotic isolates. *Int J Food Microbiol* 2007 May 30;116(3):325-31.
26. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, Pietarinen I, Saxelin M, Tynkkynen S, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis* 1999 May;28(5):1159-60.
27. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005 Jan;115(1):178-81.
28. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002 Nov 15;35(10):1155-60.
29. Sullivan A, Nord CE. Probiotic lactobacilli and bacteraemia in Stockholm. *Scand J Infect Dis* 2006;38(5):327-31.
30. Brook I. Isolation of non-sporing anaerobic rods from infections in children. *J Med Microbiol* 1996 Jul;45(1):21-6.
31. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M, et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis* 2003 Mar 15;36(6):775-80.
32. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr* 2009 Feb;98(2):229-38.
33. Franz CM, Holzapfel WH, Stiles ME. Enterococci at the crossroads of food safety? *Int J Food Microbiol* 1999 Mar 1;47(1-2):1-24.

34. Bernardeau M, Guguen M, Vernoux JP. Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiol Rev* 2006 Jul;30(4):487-513.
35. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore)*. 1998 Mar 77(2):73-82.
36. Mack DR. D(-)-lactic acid-producing probiotics, D(-)-lactic acidosis and infants. *Can J Gastroenterol* 2004 Nov;18(11):671-5.
37. Bongaerts G, Bakkeren J, Severijnen R, Sperl W, Willems H, Naber T, et al. Lactobacilli and acidosis in children with short small bowel. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 Mar;30(3):288-93.
38. Connolly E, Lönnerdal B. D(-)-lactic acid-producing bacteria. Safe to use in infant formulas. *NutraFoods* 2004;3(3):37-49.
39. Connolly E, Abrahamsson T, Bjorksten B. Safety of D(-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 Oct;41(4):489-92.
40. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr* 1999;46:353-82.
41. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol* 2007 May;9(5):1101-11.
42. Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, Carnevali P, Candela M, Guerzoni ME, et al. Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *BMC Microbiol* 2010;10:4.
43. Martino DJ, Currie H, Taylor A, Conway P, Prescott SL. Relationship between early intestinal colonization, mucosal immunoglobulin A production and systemic immune development. *Clin Exp Allergy* 2008 Jan;38(1):69-78.
44. Benno P EI, Midtvedt T, Norin E, Zachrisson K. Probiotika - tarmens vänner eller fiender. *Läkartidningen* 2010;107(13-14):907-9.
45. Saxelin M, Tynkkynen S, Mattila-Sandholm T, de Vos WM. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Curr Opin Biotechnol*. 2005 Apr;16(2):204-11.
46. Britton RA, Versalovic J. Probiotics and gastrointestinal infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2008;2008:290769.
47. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009 May;9(5):313-23.
48. Lee TT, Morisset M, Astier C, Moneret-Vautrin DA, Cordebar V, Beaudouin E, et al. Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Mar;119(3):746-7.
49. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, Codreanu F, Kanny G. Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk. *Allergy* 2006 Apr;61(4):507-8.
50. Kligler B, Hanaway P, Cohn A. Probiotics in children. *Pediatr Clin North Am*. 2007 Dec 54(6):949-67.
51. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004 Feb;79(2):261-7.
52. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Bjorksten B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007 May;119(5):1174-80.

53. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2008 Jul;122(1):8-12.
54. Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor M, Garaiova I, et al. Dietary supplementation with lactobacilli and bifidobacteria is well tolerated and not associated with adverse events during late pregnancy and early infancy. *J Nutr* 2010 Mar;140(3):483-8.
55. EFSA. Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS microorganisms intentionally added to food or feed (2009 update). . *EFSA Journal* 2009;7(12):1431 <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/.htm>.
56. VKM. The Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Risk assessment on use of *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) as an ingredient in infant formula and baby foods. 2007.

Vetenskapliga artiklar och rapporter som gäller riskaspekter har huvudsakligen tagits fram genom sökningar via söktjänsterna PubMed och Web of Knowledge. Exempel på ämnesord som användes vid sökningarna är probiotic*, pediatric*, child*, infant*, safety, risk, lactic acid bacteri*, lactobacill*, bifidobacteri*. Eftersom det i dagsläget inte finns något regelverk för probiotika avsedda för vuxna och/eller barn, har i första hand engelskspråkiga internationella rapporter med riktlinjer för säkerhetsvärdering av ”probiotika” nyttjats. Dessa har kompletterats med litteraturoversikter och enskilda studier, inklusive sådana som rör möjliga risker med ”probiotika” specifikt riktade till barn.

Rått kött

av Mats Lindblad, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Bakterier som kan orsaka sjukdom hos människor är vanligt förekommande i tarmen hos tamdjur som hålls för köttproduktion. Vid slakt finns risk för att bakterierna överförs till köttet.

Campylobacter är förknippad med fjäderfäkött. Kycklingkött och kycklingprodukter har i flera fall utpekats som smittkälla för utbrott i Sverige. Nötkreatur och andra idisslande djur kan vara bärare av VTEC. Internationellt har flera stora utbrott förknippats med konsumtion av icke genomstekt nötkött och även i Sverige har personer drabbats av matförgiftning efter att smakat på rå köttfärs eller ätit hamburgare som inte har varit genomstekta. En nyligen genomförd konsumentundersökning i Norge visar att många vuxna smakar på rå köttfärs i samband med matlagning och att drygt var tionde av de tillfrågade kunde tänka sig att servera maträtter som råbiff till barn [3]. *Yersinia enterocolitica* är en bakterie som främst förekommer hos grisar. Det finns indirekta bevis för att fläskkött är en viktig smittkälla, även om man har inte lyckats bevisa detta eftersom analysmetoderna har varit för dåliga [2]. Salmonella är tack vare omfattande kontrollåtgärder knappast något problem i kött producerat i Sverige, men flera stora utbrott av salmonella i kött från andra länder har förekommit.

Exponeringsuppskattning

Campylobacter förekommer i cirka 13 procent av svenska kycklingflockar [1] och är i många andra länder ännu vanligare hos kyckling. I samband med slakt är risken stor att bakterien överförs till köttet och andelen förorenade slaktkroppar kan förväntas vara ungefär lika stor som andelen positiva flockar [4]. Campylobacter är också vanlig i tarmen hos nötkreatur och gris, men skillnader i slaktteknik gör att förekomsten av bakterien på kött från dessa djurslag är mycket låg [5].

VTEC O157 är vanligast i nötkreatursbesättningar i södra Sverige (se exponeringsuppskattning opastöriserad mjölk). Tack vare god hygien vid slakten är förekomsten på kött betydligt lägre än hos levande djur. En kartläggning av förekomsten på slaktkroppar av nötkreatur i Sverige visar att 0,7 procent var positiva för VTEC O157 [6]. Även i andra länder är förekomsten av VTEC O157 låg, men upp till 3 procent positiva slaktkroppar och kött/köttprodukter har rapporterats i vissa studier [7]. En kartläggning av förekomsten av VTEC O157 på kött och köttprodukter i Sverige visar att 0 och 2 procent av svenska respektive importerade produkter var positiva i PCR-analyser [8]. Förutom VTEC O157 kan även andra humanpatogena serogrupper förekomma på kött.

Levande *Yersinia enterocolitica* är svåra att isolera från livsmedel, men en kartläggning av förekomsten på slaktkroppar av grisar i Sverige visar att 16 procent av proverna var positiva i PCR-analyser [9]. I en kartläggning av prover från butiker i svenska kommuner visade sig 10 respektive 7 procent av proverna av obehandlat (rått) fläskkött och behandlade fläskprodukter vara positiva [10].

Förekomsten av salmonella hos nötkreatur, gris och fjäderfä är mycket låg i Sverige. Provtagningar på svenska slakterier visar att andelen positiva slaktkroppar oftast är mind-

re än 0,1 procent [1]. I de flesta andra länder är förekomsten högre. Den genomsnittliga förekomsten av salmonella på slaktkroppar av gris i EU 2007 var till exempel drygt 8 procent [11].

Farokaraktärisering

Campylobacter och VTEC – se opastöriserad mjölk.

Infektionsdosen av salmonella är relativt hög. För att uppnå tillräckligt hög halt för att orsaka sjukdom krävs oftast att bakterien växer till i ett livsmedel. Infektionsdosens storlek påverkas dock av livsmedlets egenskaper och varierar mellan olika serotyper av bakterien. Fett kan skydda bakterien under passagen genom magsäcken och i feta livsmedel kan infektionsdosen därför vara låg. Vanliga symptom är diarré, magsmärtor, feber och ibland kräkningar. Följsjukdomar som ledinflammation kan förekomma. I Sverige är incidensen av salmonellainfektion högst hos barn under fem år och hos unga vuxna och har i genomsnitt varit drygt 60 rapporterade fall per 100 000 innevånare och år under den senaste tioårsperioden (www.smi.se).

Infektionsdosen av *Yersinia enterocolitica* är inte känd. Symptomen varierar, men omfattar ofta diarré, kräkningar eller magsmärtor. Andra symptom kan vara feber, halsont eller huvudvärk. Följsjukdomar som ledinflammation eller hudutslag (knölros) förekommer. Hos barn är de dominerande symptomen feber och diarré. I Sverige är incidensen av infektion av *Y. enterocolitica* mycket högre hos barn under fem år än i andra åldersgrupper, och har i genomsnitt varit drygt 30 rapporterade fall per 100 000 innevånare och år under den senaste tioårsperioden. Barn i denna åldersgrupp står för mer än en fjärdedel av de 500–800 fall som rapporteras årligen (www.smi.se).

Riskkaraktärisering

Utbrott av campylobacter, VTEC och salmonella i Sverige har kopplats till konsumtion av kött. Utbrott av *Yersinia enterocolitica* är ovanliga, men fläskkött antas vara en betydande källa till de sporadiska fall som förekommer. Eftersom bakterierna dör om köttet genomstecks har det i matförgiftningsutbrotten handlat om rått eller otillräckligt värmebehandlat kött eller att köttet har återkontaminerats efter tillagning. Förekomsten av de olika arterna av bakterier varierar mellan kött från kyckling, nöt och gris och beroende på om köttet är svenskt eller importerat.

Sannolikheten för att konsumtion av rått kött ska medföra sjukdom bedöms som påtaglig eller stor, beroende på vilket kött det rör sig om. Små barn är speciellt utsatta, eftersom de löper större risk att insjukna än vuxna. Barn riskerar också att drabbas av allvarliga symptom, särskilt vid infektion av VTEC som kan leda till njurskador och i värsta fall dödsfall.

Referenser

1. SVA, Svensk zoonosrapport 2007, in SVA:s rapportserie. 2008.
2. Thisted Lambertz, S., Riskprofil *Yersinia enterocolitica*. Livsmedelsverkets rapport 8, 2007 .
3. Røssvoll, E., Three out of ten eat raw minced meat. Nofima, news. Available at: <http://www.nofima.no/mat/en/nyhet/2009/10/three-out-of-ten-eat-raw-minced-meat>, 2009
4. Lindblad, M., et al., Postchill *Campylobacter* prevalence on broiler carcasses in relation to slaughter group colonization level and chilling system. *J Food Prot*, 2006. 69(3): p. 495-9.
5. SLV, Riksprojekt 2000 - *Campylobacter* i kött och vatten. Livsmedelsverkets rapport nr 10, 2002.
6. Lindblad, M., Mikroprofil Nötkreatur- kartläggning av mikroorganismer på slaktkroppar. Livsmedelsverkets rapport nr 1, 2008.
7. Rhoades, J.R., G. Duffy, and K. Koutsoumanis, Prevalence and concentration of verocytotoxigenic *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* and *Listeria monocytogenes* in the beef production chain: a review. *Food Microbiol*, 2009. 26(4): p. 357-76.
8. Lindqvist, R., et al., The prevalence of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) and *E. coli* O157:H7 in beef in Sweden determined by PCR assays and an immuno-magnetic separation (IMS) method *Food Microbiol*, 1998. 15(6): p. 591-601.
9. Lindblad, M., Mikroprofil Gris - kartläggning av mikroorganismer på slaktkroppar. Livsmedelsverkets rapport nr 1, 2006.
10. Thisted Lambertz, S., Riksprojekt 2004 - patogen *Yersinia enterocolitica* i obehandlade och behandlade fläskprodukter. Livsmedelsverkets rapport nr 18, 2005.
11. EFSA, Report of the Task Force on Zoonoses Data Collection on the analysis of the baseline survey on the prevalence of *Salmonella* in slaughter pigs, Part A. *The EFSA Journal*, 2008. 135: p. 1-111.

Saffran

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Saffran är de torkade märkesflikarna av *Crócus satívus L. Iridaceae*. Märkesflikarna innehåller bl.a. crocin, picrocrocin och crocetin. Crocin är ett starkt guldfärgande och vattenlösligt ämne, som är den huvudsakliga komponenten bland färgämnen i saffran. Picrocrocin och dess nedbrytningsprodukt safranal är de huvudsakliga smak- och luktämnen.

Saffran har bl. a. använts som lugnande, kramplösande medicin långt in på 1700-talet. Det finns också uppgifter om att saffran i höga doser i gångna tider ska ha använts som abortframkallande medel och orsakat svåra och även dödliga förgiftningar (1). Troligen är det framför allt picrocrocin och nedbrytningsprodukter av detta ämne som kan förorsaka akuta förgiftningssymtom. Intag av stora mängder saffran i under kort tid kan medföra allvarlig förgiftning.

Farokarakterisering

Upp till 1,5 g saffran per dag kan anses vara säkert enligt flera nyare riskbedömningar (1, 2, 3), medan beskrivningar i äldre litteratur (1) anger att biverkningar har uppträtt efter doser i storleksordningen 1,2-2 g/dag. En orsak till dessa skillnader i dos kan tänkas bero på att man i många fall i den äldre litteraturen egentligen har beskrivit förgiftningar till följd av intag av tidlösa (eng. ”meadow saffron”, *Colchium autumnale*) (1)¹. De data som finns om förgiftningsincidenter är därför något motsägelsefulla och det råder viss osäkerhet om vilken den lägsta dos är som har gett upphov till biverkningar. Symptom som har rapporterats efter ett intag av 1,2–5 g saffran är bland annat kräkningar, blödning från livmodern, blodig diarré, nekros och blödning från näsa, läppar, ögonlock, yrsel, guldfärgning av hud och slemhinnor, trombocytopeni och urinförgiftning (2). Målorganet för akut förgiftning är njuren (2). Dödsfall har rapporterats i samband med intag av mycket stora mängder (10-20 g) saffran (1, 2).

Giftinformationscentralen anser dock i motsats till Council of Europe (2) inte att saffran är ”njurtoxiskt”, men väl att det sekundärt kan orsaka njursvikt (personlig kommunikation med Dr Anna Landgren, april 2010).

Det går det inte att uttala sig om vilka doser av saffran som skulle kunna medföra biverkningar eller negativa hälsoeffekter hos barn i olika åldrar, eftersom uppgifter om detta saknas.

Exponering

Saffran är världens dyraste krydda och används i livsmedel för att ge färg och smak. I industriellt producerade livsmedel är den högsta rapporterade halten saffran 0,1 procent (0,97 g/kg) i bakverk (4). För att få en uppfattning om vilken exponering det kan bli frågan om från hemlagad mat kan man med utgångspunkt från några (som det förefaller representativa) recept funna via Internet uppskatta att en portion fisksoppa kryddad med saffran kan innehålla 125-170 mg saffran och en lussekatt 20-50 mg.

Risikkaraktärisering

Med utgångspunkt från den högsta halt av saffran som kan förekomma i livsmedel, förefaller det osannolikt att man skulle kunna framkalla förgiftningssymtom om man äter mat kryddad med saffran i normala mängder. Saffran i de mängder som normalt används för att ge livsmedel smak och färg innebär således ingen risk.

Enligt FDA i USA betraktas saffran och saffransextrakt som ”säkra” ingredienser i livsmedel, s.k. GRAS (”generally accepted as safe for their intended use”) (4). Däremot finns allvarliga förgiftningar dokumenterade i samband med konsumtion av rent saffran i stora mängder. Giftinformationscentralen anser att saffran i koncentrerad form, t.ex. direkt ur förpackningen, kan innebära förgiftningsrisk. Man bör kontrollera risken hos Giftinformationscentralen vid symtom, eller om mer än ett halvt paket förtärs (> 0.25 g) (5).

Referenser

1. Schmidt M, Betti G, Henzel A. Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses. *Wien Med Wochenschr* (2007) 157/13-14: 315-319.
2. Council of Europe. Natural sources of flavourings. Report No.2. August 2007.
3. Wichtl A Teedrogen - Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage, 1989.
4. Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients Volume 1, 3rd Ed, CRS Press, 1995.
5. [://www.giftinformation.se/artic le.asp?CategoryID=6612&q=jul](http://www.giftinformation.se/artic le.asp?CategoryID=6612&q=jul)

Salt

av Wulf Becker, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Vetenskapligt underlag

Föreliggande rapport sammanfattar större översikter och kunskapsunderlag om behov, rekommendationer och hälsoeffekter av salt hos barn som har publicerats efter de nordiska näringsrekommendationerna, NNR, 2004. I första hand fokuseras på de första fem levnadsåren.

NNR 2004

I den 4:e upplagan av NNR ges rekommendationer om intag av salt för barn och vuxna. Rekommendationerna avser natrium som koksalt. För vuxna anges att en successiv minskning av intaget av natrium i form av koksalt (NaCl) är önskvärd. Populationsmålet för intaget är en minskning till 6 gram salt per dag för kvinnor och 7 gram per dag för män, motsvarande 2,3 respektive 2,8 gram natrium per dag. En ytterligare sänkning till 5–6 g salt per dag kan ge ytterligare fördelar. Saltintaget bör också begränsas hos barn. För barn under 2 års ålder bör kostens natriuminnehåll, uttryckt som salt, inte överstiga 0,5 g/MJ. Anledningen är att man inte bör vänja barn vid kost med högt saltinnehåll. För spädbarn upp till 6 månaders ålder rekommenderas exklusiv amning.

Nyare översikter

Efsa, den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, har publicerat ett utlåtande om övre gräns för intag av salt (1). Man konstaterar att, med ökat intag av salt, risken för blodtrycksförhöjning ökar och därmed också risken för hjärtsjukdom och stroke. Däremot är det inte möjligt att fastställa någon övre gräns för säkert intag för natrium eller klorid. Det finns starka belägg för att det, för grupper av individer, finns ett kontinuerligt samband mellan ökande intag av natrium som koksalt och ökning av blodtrycksnivån. Beträffande barn nämns att det finns evidens för att blodtrycket under tidig ålder kan vara kopplat till natriumintaget och att natriumintaget i tidig ålder kan ha långsiktiga effekter på blodtrycket. Underlaget baseras på i huvudsak samma studier som i NNR 2004.

Nederländska Food and Consumer Product Safety Authority publicerade 2010 råd om saltintag för barn 2-4 år (2). Man anger maximalt intag av salt till 3 g/dag för 2-4-åringar och 4 g/dag för 4-7-åringar. Råden baseras på rekommendationer för vuxna (< 6 g salt/dag).

En metaanalys av 13 kontrollerade interventionsstudier på barn och ungdomar fann att saltreduktion gav signifikant lägre systoliskt blodtryck (3). 10 studier omfattade barn och ungdomar 8-16 år och tre studier omfattade spädbarn 0-3 månader. Studietiden varierade från 2 veckor till 3 år för ungdomarna och från 8 veckor till 6 månader för spädbarnen. Två av studierna ingår i NNR 2004 (4-6). I studierna av spädbarn modifierades saltintaget via saltinnehållet i formula eller mängden tillsatt salt. Det faktiska saltintaget uppskattades via beräkningar och natrium i dygnsuriner. Den största studien är den av Hofman et al (4) och långtidsuppföljningen av samma studie som redovisas av Geleijnse et al

(5). Relevansen av dessa rör främst betydelsen av natriumintaget under de första månaderna och möjliga effekter på blodtrycket senare i under uppväxten.

Andra översikter tar upp samband mellan bl.a. fosterutveckling, födelsevikt, kroppsvikt och blodtryck senare under livet (7) och samband mellan smakpreferenser för salt och blodtryck bland äldre barn och ungdomar (8). Vidare finns observationsstudier om samband mellan blodtryck bland barn i skolåldern och intag av natrium och kalium under spädbarnstiden (9). Dessa pekar på möjliga samband och samvariation mellan låg födelsevikt, saltpreferenser och saltintag med blodtryck senare i livet.

Salt och njurfunktion hos små barn

Nyfödda har begränsad förmåga att reglera saltbalansen. Förmågan att utsöndra salt ökar dock successivt till omkring 15 månaders ålder (10). Detta är delvis kopplat till glomerulusfiltrationen i njurarna (GFR) och förmågan att reglera vätskebalansen (10, 11). Detta medför ökad risk för saltretention vid förhöjda saltintag, framför allt under de första levnadsåren.

Intag av salt bland barn i Sverige

Genomsnittligt intag av salt bland svenska barn enligt Riksmaten 2003 barn redovisas i tabell 1. Intaget ligger, uttryckt per MJ, i genomsnitt på samma nivå som för vuxna och överstiger även referensvärdet för små barn, 0,5 g salt per MJ.

Sammanfattning och slutsatser

Få nya studier om betydelsen och hälsoeffekter av natrium och koksalt som rör barn har publicerats sedan NNR 2004. Dessa ger i allmänhet stöd för att det finns skäl för att vara restriktiv med saltintaget under de första levnadsåren.

Några fördelar med högt saltintag har inte påvisats och risker med att begränsa intaget i linje med NNR 2004 har inte identifierats.

Under de första levnadsåren är njurarnas förmåga att reglera salt- och vätskebalansen outvecklad. Det medför ökad risk för saltretention vid förhöjda saltintag, framför allt under de första levnadsåren.

Intaget av salt bland svenska barn är i allmänhet på samma nivå som för vuxna och ligger en bra bit över aktuella rekommendationer.

Huvuddelen av saltintaget kommer från processade livsmedel. Joderat bordssalt är en viktig jodkälla och det är angeläget att jodintaget beaktas.

Tabell 1. Intag av natrium och salt bland svenska barn (exklusive salt tillsatt vid bordet i form av hushållssalt och kryddblandningar). Medelvärden.

Studie	Na g/d	Salt g/d	Salt g/MJ	Referens
Riksmaten barn 2003				Enghardt Barbieri et al. 2006 (12)
4-åringar	2,0	5,1	0,81	
Åk 2 (~9 år)	2,7	6,9	0,91	
Åk 5 (~11 år)	2,7	6,8	0,94	

Referenser

1. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies [NDA] related to the Tolerable Upper Intake Level of Sodium. The EFSA Journal (2005) 209, 1-26. <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/209.pdf>
2. VWA. Food and Consumer Product Safety Authority. Definitief advies keukenzoutin-name kinderen. VWA Risicobeoordeling <http://www.vwa.nl/actueel/bestanden/bestand/46459>
3. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. Hypertension. 2006;48:861-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000923>
4. Hofman A, Hazebroek A, Valkenburg HA. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. JAMA. 1983;250(3):370-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6343656>
5. Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JC, Hazebroek AA, Valkenburg HA, Grobbee DE. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. Hypertension. 1997;29(4):913-7. Erratum in: Hypertension 1997;29(5):1211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9095076>
6. Pomeranz A, Dolfín T, Korzets Z, Eliakim A, Wolach B. Increased sodium concentrations in drinking water increase blood pressure in neonates. J Hypertens. 2002;20(2):203-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821704>
7. Sinha MD, Reid CJ. Evaluation of blood pressure in children. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007;16(6):577-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089974>
8. Arguelles J, Diaz JJ, Malaga I, Perillan C, Costales M, Vijande M. Sodium taste threshold in children and its relationship to blood pressure. Braz J Med Biol Res. 2007;40(5):721-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17464436>
9. Brion MJ, Ness AR, Davey Smith G, Emmett P, Rogers I, Whincup P, Lawlor DA. Sodium intake in infancy and blood pressure at 7 years: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Eur J Clin Nutr. 2008;62(10):1162-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17622260>
10. Aperia A, Broberger O, Herin P, Thodenius K, Zetterström R. Postnatal control of water and electrolyte homeostasis in pre-term and full-term infants. Acta Paediatr Scand Suppl. 1983;305:61-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6310948>
11. Atiyeh BA, Dabbagh SS, Gruskin AB. Evaluation of renal function during childhood. Pediatr Rev. 1996;17:175-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8935916>
12. Enghardt Barbieri H, Pearson M, Becker W. Riksmaten – barn 2003. Livsmedels- och näringsintag bland barn i Sverige. Uppsala; Livsmedelsverket:2006.

Vitamin D

av Wulf Becker, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Föreliggande rapport omfattar en genomgång av större översikter och kunskapsunderlag om behov, rekommendationer och hälsoeffekter av vitamin D hos barn som publicerats efter de nordiska näringsrekommendationerna (NNR) 2004. I första hand fokuseras på de första fem levnadsåren.

NNR 2004

I den 4:e upplagan av NNR är rekommenderat intag 10 µg/dag vitamin D från maten för barn 6-23 månader. Vidare rekommenderas tillskott av D-droppar (10 µg/dag) från 2-4 veckors ålder till cirka 24 månaders ålder (NNR 2004). För barn upp till 6 månaders ålder som ammas ges inga rekommendationer utöver D-droppar. För barn som inte ammas ger modersmjölksersättning tillräckligt med vitamin D i kombination med D-droppar. Bakgrunden till rekommendationerna är att förebygga rakit och att upprätthålla adekvata serumnivåer av 25-OH-D (> 50 nmol/L). Vissa studier tyder på att ett intag av vitamin D på omkring 2,5 µg/dag skulle vara tillräckligt för att förebygga rakit, men större intag behövs för att upprätthålla normala nivåer av 25-OH-D (NNR 2004; Mimouni och Shamir 2009).

För äldre barn (≥ 2 år) är det rekommenderade intaget 7,5 µg/dag.

Nyare översikter

I en rapport av brittiska *Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN)* ges en uppdatering av vitamin D-status i den brittiska befolkningen och av sambandet mellan vitamin D-status och kroniska sjukdomar (3). Rekommendationerna om vitamin D-intag från mat är från 1998. För spädbarn 0-6 månader är det rekommenderade intaget 8,5 µg/dag och från 7 månader till 3 år 7 µg/dag. För äldre barn och vuxna upp till 65 år ges inga rekommendationer. För gravida och ammande kvinnor är det rekommenderade intaget 10 µg/dag.

Det *nederländska hälsorådet* publicerade 2008 en rapport om åtgärder för att uppnå adekvat intag av vitamin D i befolkningen (4). I rapporten ges en översikt av vitamin D-status i den nederländska befolkningen och förslag till åtgärder för att tillförsäkra adekvat vitamin D-status (> 50 nmol 25-OH-D) via maten och tillskott. Adekvat intag av vitamin D från kosten upp till 3 års ålder är 5 µg/dag för barn med ljus hy och tillräcklig utevistelse (> 15 min/dag mellan kl. 10-15 under vår, sommar och höst) och 10 µg/dag för barn med mörk hy och/eller otillräcklig utevistelse (tabell 1). Man rekommenderar generell supplementering med vitamin D med 10 µg/dag för barn upp till 4 års ålder, med undantag av barn som får minst ½ liter modersmjölksersättning eller välling (follow-on formula) per dag. Sammanställningen av kostundersökningar i den nederländska befolkningen pekar på att vitamin D-intaget är lägre än i Sverige, bl.a. på grund av att endast vissa matfetter berikas.

I rapporten ges också en översikt av sambandet mellan vitamin D och olika hälsoeffekter med fokus på bentäthet, fall, frakturer och cancer. För åkommor som är relevanta

för barn berörs även autoimmuna sjukdomar, som typ 1-diabetes och multipel skleros, och tuberkulos, men man konstaterar att interventions- och kohortstudier saknas.

American Academy of Pediatrics publicerade 2008 nya rekommendationer om vitamin D-intag för barn (5). De innebär en generell rekommendation på 10 µg/dag, jämfört med tidigare 5 µg/dag. Bröstuppfödda eller delvis bröstuppfödda spädbarn rekommenderas ett tillskott av 10 µg/dag med start under de första dagarna efter födseln. För icke ammade och äldre barn rekommenderas också ett tillskott på 10 µg/dag om konsumtionen av vitamin D-berikad formula eller mjölk är mindre än 1 liter per dag, motsvarande 10 µg vitamin D.

Två omfattande systematiska översikter publicerade av *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* i USA tar upp hälsoeffekter av vitamin D bland barn och vuxna (6, 7). Hälsoeffekter som är relevanta för åldersgruppen rör främst tillväxt och benhälsa. Man konstaterar att det finns visst stöd för ett samband mellan koncentrationerna av 25-OH-D i serum och mått på benhälsa (bentäthet/benmineralinnehåll, PTH) bland äldre barn (6-10 år) och tonåringar (7). Rapporten av Chung et al (6) tar även upp immunologiska effekter, men de redovisade studierna rör infektioner hos vuxna.

US Institute of Medicine (IOM) publicerade i slutet av 2010 nya rekommendationer om intaget av vitamin D för USA och Kanada (8). Efter en ny genomgång av den vetenskapliga litteraturen har länderna valt att höja det rekommenderade intaget jämfört med den nivå som har gällt sedan 1997. För vitamin D är rekommenderat intag satt till 15 mikrogram per dag för barn över 1 års ålder och vuxna. Referensvärdena baseras på betydelsen för benhälsa, medan man bedömer att underlaget för andra hälsoeffekter av vitamin D är otillräckligt. I underlaget till rekommendationerna för vitamin D utgår man från att blodnivåer av vitaminet (25-OH-D) på 50 nmol per liter eller över är tillräckligt, vilket är samma nivå som i NNR 2004. Till skillnad från NNR utgår man från att bildning av vitamin D från solexponering är minimal, vilket kan förklara de högre referensvärdena. Rapporten konstaterar också att de flesta amerikanerna får i sig tillräckligt med vitamin D, baserat på data om blodnivåer. I rapporten har man beaktat ovanstående systematiska översikter av Cranney et al. (7).

Typ 1-diabetes

Otillräcklig vitamin D-status under barndomen har förts fram som en möjlig riskfaktor för att utveckla typ 1-diabetes, vilket också berörs i NNR 2004 (9, 10). Zipitis och Akobeng (11) redovisar en metaanalys av fyra fall- och kontrollstudier som enligt författarna visar att spädbarn som hade fått vitamin D-tillskott hade lägre risk för att utveckla typ 1-diabetes jämfört med barn som inte fått tillskott. I studierna har man kartlagt vitamin D-supplementering retrospektivt via bl.a. enkäter. En av studierna visade att tillskott av fiskolja, men inte vitamin D, under det första levnadsåret var kopplat till lägre risk (Stene et al. 2003). Sammantaget pekar dock resultaten på en möjlig roll för vitamin D i utvecklingen av typ 1-diabetes och ger stöd för rekommendationen om supplementering.

Vitamin D-intag och -status i Sverige

Intag av vitamin D bland svenska barn och ungdomar enligt nyare studier redovisas i tabell 2.

Data från aktuella kostundersökningar pekar på att intaget av vitamin D bland barn över 2 år generellt sett inte når upp till rekommenderat intag.

Det finns få aktuella, representativa data om vitamin D-status bland barn. En undersökning av 4- och 8-åringar i Göteborgsområdet visade att status i regel är tillfredsstäl-

lande, men att en andel ligger under 50 nmol/l 25OHD i serum (tabell 3). Undersökningen av 4-åringarna gjordes 1999-2000 och av dessa gjordes en uppföljning vid 8-års ålder under 2003-2004 (12, 13). Inga skillnader sågs mellan pojkar och flickor. Bland 8-åringarna var halterna högre under sommaren, 83,2 nmol/l, än under vintern, 59,4 nmol/l. Inga tydliga skillnader sågs för 4-åringarna. Barn till utlandsfödda mödrar hade lägre status. Åttaåringar som drack berikad mjölk (lätt-, mellan-) hade bättre status än de som drack standardmjölk (73,0 respektive 55,8 nmol/l). Genomsnittsintaget av vitamin D från kosten bland 8-åringarna var 5,7 µg/dag bland pojkar och 6,9 µg/dag bland flickor. En mindre studie fann att barn av somalisk härkomst i Stockholm (10 st) hade sämre status än svenska barn (17 st) (14). Somaliska barn drack oftast oberikade mjölkprodukter.

En undersökning av unga veganer i Umeå visade att intaget av vitamin D i genomsnitt var betydligt lägre (2-3,7 µg/dag) än hos unga som åt blandkost (5,1-7,7 µg/dag) (15).

Sammanfattning och slutsatser

Nyare översikter och rapporter om rekommendationer om intag av vitamin D ger i allmänhet stöd för de rekommendationer om vitamin D från kosten och tillskott som ges i den 4:e upplagan av NNR. De skillnader som ses rör främst rekommendationer om vitamin D-tillskott till barn över 2 års ålder, framför allt om intaget av berikade mjölkprodukter är lågt. I den nederländska rapporten beaktar man även hudpigmentering och utevistelse med högre rekommenderat intag för barn med otillräcklig utevistelse (< 15 min/dag) eller mörk hud.

Data från kostundersökningar pekar på att intaget av vitamin D bland barn i genomsnitt inte når upp till den rekommenderade nivån. För den aktuella åldersgruppen (0-5 år) saknas dock data om vitamin D-status. Resultat från en undersökning av en grupp 8-åringar i Göteborgsområdet visar att vitamin D-intaget i genomsnitt var lägre än rekommenderat intag och att serumnivåerna av 25-OH-D under vintern i genomsnitt var 59,4 nmol/l, vilket innebär att en betydande andel hade värden under 50 nmol/l.

Resultat från svenska studier på vuxna pekar på att vissa grupper har bristfällig vitamin D-status, bl.a. äldre med lite utevistelse och vissa invandrargrupper (16). Studier från bl.a. Danmark och Norge har påvisat bristfällig vitamin D-status hos barn och vuxna från Mellanöstern, Somalia och den indiska subkontinenten (17).

Slutsatser

- Intaget av vitamin D från maten når som regel inte upp till det rekommenderade
- Det behövs bättre underlag om vitamin D-status bland barn i den aktuella åldersgruppen
- Rekommendationer i NNR 2004 om vitamin D från maten kan bibehållas
- Åtgärder behövs för att tillförsäkra adekvat vitamin D-intag och vitamin D-status
- Betydelsen av hudpigmentering och utevistelse bör beaktas

Tabell 1. Rekommendationer om intag av vitamin D i Nederländerna.

Ålder	Adekvat intag från mat µg/dag		Supplement µg/dag
	Tillräcklig utevistelse (>15 min/d)	Mörk hud/ otillräcklig utevistelse	
0-11 mån	5	10	10 ^a
1-3 år	5	10	10 ^a
4-50 år	2,5	5	10 ^b

^a Gäller inte barn som konsumerar minst ½ liter modersmjölksersättning eller välling (follow-on formula) per dag

^b Avser personer med mörk hud/otillräcklig utevistelse

Tabell 2. Intag av vitamin D bland svenska barn och ungdomar

Studie	Intag mv (SD) µg/d	Referens
Spädbarn, Umeå (1997)*		Blomquist et al. 2004 (18)
5 mån	11,0 (10,2-12,2) #	
7 mån	12,9 (10,2-16,2)	
10 mån	14,8 (12-18)	
Riksmaten 2003 – barn*		Enghardt Barbieri et al 2006 (19)
4-åringar	6,6 (4,5)	
Åk 2 (~9 år)	5,0 (2,8)	
Åk 5 (~11 år)	4,6 (2,7)	
8-åringar i Göteborg		Eriksson & Strandvik 2009 (12)
Flickor	6,9 (4,8)	
Pojkar	5,7 (3,2)	
Unga veganer		Larsson & Johansson 2002 (15)
Flickor	2,0 (1,3)	
Pojkar	3,7 (1,2)	

* Inklusive kosttillskott, AD-droppar

(Q1-Q3)

Tabell 3.

Studie	Antal	25-OH-D Median	5-95 percentil	Referens
Barn, Göteborg				Eriksson & Strandvik 2010 (13)
4-åringar				
- flickor	54	76,0	42,5-110,5	
- pojkar	55	75,0	42,4-106,6	
8-åringar				
- flickor	43	73,0	25,4-129,6	
- pojkar	54	63,0	22,5-105,5	
Förskolebarn, Stockholm				Bågenholm et al. 2010 (14)
- svensk härkomst, höst	17	82	66-110	
- svensk härkomst, vår		67	29-99	
- somalisk här- komst, höst	10	39	28-84	
- somalisk här- komst, vår		47,5	32-80	

Referenser

1. NNR 2004. Nordic Nutrition Recommendations 2004.
<http://www.norden.org/da/publikationer/publikationer/2004-013>
2. Mimouni FB, Shamir R. Vitamin D requirements in the first year of life. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:287-92.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346937?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1
3. SACN. Update on Vitamin D. Position statement by the Scientific Advisory Committee on Nutrition. TSO:2007.
http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_position_vitamin_d_2007_05_07.pdf.
4. Health Council of the Netherlands. Towards an adequate intake of vitamin D. 2008/15E. The Hague. <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/towards-adequate-intake-vitamin-d-0>
5. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52. Erratum in: *Pediatrics* 2009;123:197. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977996?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=10

6. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, et al. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes. Evidence Report/Technology Assessment Number 183. AHRQ Publication No. 09-E015, August 2009.
<http://www.ahrq.gov/clinic/tp/vitadcaltp.htm>
7. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evid Rep Technol Assess 2007;(158): 1-235. AHRQ Publication No. 07-E013, August 2007.
<http://www.ahrq.gov/clinic/tp/vitadtp.htm>
8. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2010.
<http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>
9. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
10. Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-34.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668274?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2
11. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339654?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1
12. Eriksson S, Strandvik B. Relation between socio-economic variables, food choice and overweight in healthy 8-yr-olds. 2009. Submitted.
<http://gupea.ub.gu.se/handle/2077/20457>
13. Eriksson S, Strandvik B. Vitamin D-status hos friska barn i Sverige ännu tillfredsställande. *Läkartidningen* 2010;107:2474-77.
<http://larkiv.lakartidningen.se/2010/temp/pda38693.pdf>
14. Bågenholm G, Sääf M, Barnevik-Olsson M, Kristiansson F, Gustafsson S, Fernell E, Alla förskolebarn i Sverige behöver vitamin D-berikad kost. Mörkhyade barn behöver D-vitaminer tillskott även efter 2 års ålder. *Läkartidningen* 2010;107:2471-73.
<http://larkiv.lakartidningen.se/2010/temp/pda38692.pdf>
15. Larsson CL, Johansson GK. Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. *Am J Clin Nutr* 2002;76:100-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081822?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=3
16. Becker W. Vitamin D i Sverige - intag och status. Näringsämnen vid graviditet och amning. Vetenskapligt underlag inför revideringen av Livsmedelsverkets kostråd för gravida och ammande. Livsmedelsverket 2008.
17. Glerup H. Vitamin D mangel imellem invandrere. *Nordisk Nutrition* 1/2009, s. 22-24. http://www.nordisknutrition.se/artiklar/1-09/s22-24_mangel_droppar_1-09.pdf
18. Blomquist K:son H, Frängsmyr A, Hernell O, Stenberg B, Bäck O. Dietary intake of vitamin D during the second half of infancy in Swedish infants. *Scandinavian Journal of Nutrition* 2004;48:4:173-177.
19. Enghardt Barbieri H, Pearson M, Becker W. Riksmaten – barn 2003. Livsmedels- och näringsintag bland barn i Sverige. Uppsala; Livsmedelsverket 2006.

Vitamin A

av Ulla Beckman-Sundh, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Vid överintag av preformerat vitamin A (retinol, retinylestrar) byggs det i första hand upp ett lager i levern, men om stora mängder intas under lång tid kan lagringskapaciteten överbelastas och leda till hypervitaminos A. Symtomen kan vara ospecifika, som huvudvärk, illamående och kräkning, trötthet och retlighet. Andra symtom kan vara fjällande hud, dubbelseende, håravfall och skador på lever och benvävnad. Barn som får höga doser vitamin A under lång tid kan råka ut för tillväxthämning (1, 2).

Flera ämnen, som retinoider och karotenoider, kan ge vitamin A-aktivitet. Därför uttrycks vitamin A-aktivitet som retinolekvivalenter (RE), där 1 RE är lika med 1 mikrogram retinol. Det går inte att överdosera vitamin A genom intag av karotenoider (*beta*-karoten m.fl.), på grund av att upptaget minskar när exponeringen ökar.

Farokarakterisering

Lägsta dos (mikrogram RE/dag) då negativa effekter har uppstått:

buktande fontanell	7 500 som enstaka dos (hos spädbarn)
levvertoxicitet	7 500 under 6 år
bentäthet/fraktur	1 500 (trendanalys, ingen tröskeleffekt)
fettmetabolism	7 500 under 4 år (endast liten påverkan) (1)

Efsa har fastställt UL (Tolerable Upper Intake Level, övre intagsgräns) för preformerat vitamin A (retinol och retinylestrar) för barn mellan 1 och 3 år till 800 mikrogram RE/dag. UL för barn mellan 4 och 6 års ålder är fastställt till 1 100 mikrogram RE/dag. Dessa värden har fastställts utifrån UL för vuxna, vilket är 3 000 mikrogram RE/dag, korrigerat med hänsyn till skillnader i basalmetabolism.

Exponeringsuppskattning

Rekommenderat dagligt intag (RDI) är 300 RE/dag för barn 6-23 månader och 350 RE/dag för barn 2-5 år. Intaget av vitamin A per dag var i genomsnitt 752 RE/dag för fyraåringar enligt Riksmaten 2003 (3). Den del av intaget som kom från animaliska livsmedel och berikning (preformerat vitamin A) var i genomsnitt 650 RE/dag för fyraåringar.

Riskkaraktärisering

Fråga: Finns det marginal mellan intaget och UL?

Svar: Medelintaget av vitamin A från animaliska livsmedel och berikning (preformerat vitamin A) var enligt Riksmaten (3) 650 mikrogram RE/dag för fyraåringarna. Detta är nästan dubbelt så mycket som RDI och drygt hälften av UL.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Mycket höga intag av preformerat vitamin A kan leda till tillväxthämning hos barn. Skillnader i känslighet mellan barn och vuxna finns inte identifierade. UL för barn är baserat på värdet för vuxna, men korrigerat för skillnader i basalmetabolism jämfört med vuxna.

Referenser

1. EFSA, Scientific Committee on Food, DNA panel. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals, (2006).
2. Health Risks related to high intake of preformed retinol (vitamin A) in the Nordic countries. Nordic Council of Ministers. Tema Nord 2003:502. (2003).
3. Riksmaten – barn 2003. Livsmedels- och näringsintag bland barn i Sverige. Livsmedelsverket (2003).

Vitamin B₆

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Den huvudsakliga kritiska effekten av vitamin B₆ är neurologiska skador (neuropatier). Sådana har observerats i studier på försöksdjur och även i kliniska studier. Risken för att utveckla sådana skador ökar efter höga doser och/eller långtidsadministrering. I allmänhet är dessa skador reversibla när exponeringen upphört, men i vissa fall har de visat sig vara irreversibla.

Farokarakterisering

Det är svårt att säkert fastställa LOAEL, eftersom data från kliniska studier är otillräckliga. Tillgängliga data antyder att allvarliga neurotoxiska effekter har uppkommit vid doser på 500 mg/dag eller högre och att mindre uttalade neurologiska symtom har observerats efter lång tids exponering från dosnivån 100 mg/dag. Tidsfaktorn anses vara viktig i detta sammanhang.

Scientific Committee on Food, SCF (1), fastställde med utgångspunkt från dessa data år 2000 UL (Tolerable Upper Intake Level) till 25 mg/dag för vuxna. Detta värde underskrider de lägsta doser som associeras med mindre allvarliga neurologiska effekter efter långtidsintag och marginalen till de doser som förknippas med allvarliga biverkningar är 10-20 gånger.

SCF fastställde UL för barn 1-3 år till 5 mg/dag och för barn 4-6 år 7 mg/dag. Uppskattningarna av UL för barn är baserade på skillnader i kroppsvikt jämfört med vuxna.

EVM (2) utgick i sin bedömning från ett LOAEL på 50 mg/kg kroppsvikt i en studie på hund (eftersom man ansåg att tillförlitliga studier i lågdosområdet på människa saknas) och kom fram till en säker övre nivå för *supplementering* på 10 mg/dag för en vuxen på 60 kg.

Exponeringsuppskattning

Rekommenderat dagligt intag (RI) för är 0.4 mg/dag för åldrarna 6-11 månader samt 0.5 mg/dag för åldrarna 12-23 månader. För barn mellan 2 och 5 år är RDI 0.7 mg/dag och för barn 6-9 år 1.0 mg/dag.

Enligt Riksmaten, 2003 var det genomsnittliga intaget hos 4 år gamla barn 1,49 mg/dag. Enligt den 95:e percentilen var intaget 2,47 mg/. Det energistandardiserade medelvärdet för vitamin B₆ var högre än rekommendationen.

Riskkaraktärisering

Fråga: Finns det marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen (enligt Riksmaten, 2003) och UL?

Svar: För den ålderskategori vi har intagsdata för (4 år) finns goda marginaler mellan intaget enligt 95:e percentilen och UL.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Det finns enligt Scientific Committee on Food (EFSA, 2006) för närvarande inga kända känsliga grupper. Det saknas dock studier av vitamin B₆ angående eventuella effekter på nervsystemet under utveckling.

Referenser

1. Scientific Committee on Food, 2000 (EFSA, 2006).
2. EVM, 2003.

Vitamin B₁₂

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Generellt uppvisar kobalamin hos människa mycket låg toxicitet. De uppgifter som finns angående toxiska effekter härrör antingen från fallrapporter eller kliniska studier för att undersöka potentiella positiva effekter av vitamin B₁₂. Det finns mycket få data från djurstudier.

Farokarakterisering

I samband med oral och parenteral supplementering upp till 5 år till personer med försämrad absorption av vitamin B₁₂ observerades inga biverkningar. Dessa studier var dock inte utformade för att finna biverkningar.

Inga biverkningar har rapporterats från behandling av personer, som under längre perioder fått doser upp till 1 000 µg/dag. Å andra sidan gjordes ingen systematisk utvärdering av biverkningarna hos dessa patienter.

Det finns inga klart definierade biverkningar av vitamin B₁₂ som kan användas för att definiera LOAEL eller NOAEL. Efsa har inte fastställt någon övre säkerhetsnivå (Tolerable Upper Intake Level, UL) (1).

EVM (2) föreslog guidance values (riktvärde för övre intagsnivå) baserat på en klinisk studie till 2000 µg per dag. Rasmussen et al (3) föreslog med utgångspunkt från EVM och extrapolering från vuxna till barn på kroppsviktsbasis guidance values (GL) för barn 1-3 år till 530 µg per dag och för barn 4-6 år till 730 µg per dag.

Exponeringsuppskattning

Rekommenderat dagligt intag (RI) för barn är 0,5 µg/dag för åldrarna 6-11 månader respektive 0,6 µg/dag för barn mellan 12 och 32 månader. För barn mellan 2 och 5 år är RDI 0,8 µg/dag och för barn 6-9 år 1,3 µg/dag.

Enligt Riksmaten 2003 var det genomsnittliga intaget hos 4 år gamla barn 4,5 µg/dag. Enligt den 95:e percentilen var intaget 7,2 µg/dag. Det bör understrykas att i Riksmaten 2003 även kosttillskott ingår i det totala intaget. Det energistandardiserade medelvärdet för vitamin B₁₂ var högre än rekommendationen.

Riskkaraktärisering

Fråga: Finns det marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen (enligt Riksmaten, 2003) och UL?

Svar: Det finns, som nämnts ovan, inga UL fastställda. I förhållande till det GL som Rasmussen et al (2005) föreslog är marginalerna mycket stora.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Det finns inga uppgifter om detta.

Referenser

1. Scientific Committee on Food, 2000 (EFSA, 2006).
2. EVM, 2003.
3. Rasmussen et al. A safe strategy for addition of vitamins and minerals to foods. Eur j Nutr 2005.

Vitamin D

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

De toxiska effekterna av överskottsintag av vitamin D kan leda till ökad produktion av vitamin D-metaboliten $1,25(\text{OH})_2$ i plasma. Detta leder i sin tur till ökat upptag av kalcium från tarmen och mobilisering av kalcium från skelettet. Följden blir hyperkalcemi, dvs. att förhöjd koncentration av kalcium i serum ($>2,75$ mmol kalcium per liter) kan utvecklas. Hyperkalcemi kan också medföra att mängden kalcium i urinen ökar. Hos barn (0-1 år) har hyperkalcemi och tillväxthämning rapporterats vid överskott av vitamin D (1). Hyperkalcemi till följd av hypervitaminos D kan leda till skador på bl. a. njurar, blodkärl, lungor. Förkalkning av mjukdelsvävnader kan också förekomma.

Farokarakterisering

Den huvudsakliga kritiska effekten av hypervitaminos är hyperkalcemi. Den s.k. övre referensnivån, som uppskattats till 130-150 mmol per liter av vitamin D-metaboliten $1,25(\text{OH})_2$, vilken är en tröskelkoncentration för ökad risk för hyperkalcemi, anses också vara ett kriterium som ska vägas in.

Spädbarn anses vara en känslig grupp med avseende på risken att utveckla hyperkalcemi vid överskott av vitamin D. De flesta studier som har rapporterat dessa effekter hos barn är dock gamla och/eller fallstudier.

NOAEL för barn (0-1 år) har från två nyare studier uppskattats till 25-32 μg vitamin D/dag (1). I dessa studier fanns god marginal till den övre referensnivån, vilket har tolkats som att risk för hyperkalcemi inte förelåg. Slutsatsen blev att en osäkerhetsfaktor på 1 kunde tillämpas när man fastställde UL (Tolerable Upper Intake Level), dvs. ett tolerabelt maximalt intag. Efsa fastställde med utgångspunkt från detta och andra data UL till 25 μg /dag. Detta värde gäller för barn 0-10 år.

Exponeringsuppskattning

Rekommenderat intag (RI) för vitamin D är 10 μg /dag för åldrarna 6-23 månader. För barn upp till 2 års ålder rekommenderas i Sverige och flera andra länder tillskott av vitamin D. För barn mellan 2 och 9 år är RI 7,5 μg vitamin D/dag.

Enligt Riksmaten 2003 (2) var det genomsnittliga intaget hos fyraåringar 6,6 μg vitamin D/dag. Enligt den 95:e percentilen var intaget 15,4 μg vitamin D/dag. Bidraget av vitamin D från kosttillskott var i genomsnitt 18 procent. Bidraget är sannolikt större vid intag kring 95:e percentilen och däröver.

Riskkaraktärisering

Fråga: Finns det marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen (enl. Riksmaten, 2003) och UL?

Svar: Barn 0-23 månader behöver extra tillskott av vitamin D, vilket för närvarande rekommenderas i Sverige. När det gäller barn 2-6 år måste man avväga behov och eventuell

risk för överdosering. I sammanhanget bör man påminna om att intag från alla källor; inklusive barnmat och kosttillskott, måste beaktas i det totala intaget.

Bland fyraåringar i Riksmaten 2003 finns en viss marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen och UL. Enligt (1) är det på sjukhusen ovanligt med fall av hyperkalcemi till följd av överskott i intaget av vitamin D.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Spädbarn (0-1 år) är känsligare än vuxna när det gäller höga intag av vitamin D. Det finns enligt (1) inga data beträffande högt intag av vitamin D i åldersgruppen 2-17 år som stöd för att uppskatta ett UL, men det är rimligt att ändå tillämpa försiktighet i bedömningen och väga in barnens lägre kroppsvikt upp till 10 års ålder.

Fakta:

D-vitamin: IU och mikrogram

Ibland anges mängder av vitaminer i internationella enheter (IE). För D-vitamin gäller följande omräkningstal:

1 µg = 40 IE

1 IE = 0,025 µg

Referenser

1. Scientific Committee on Food - opinion expressed on 4 December, 2002 (FFSA, 2006).
2. Riksmaten, 2003.

Selen

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Toxiciteten beror på lösligheten hos selenföreningen ifråga. Därför förekommer stora variationer med avseende på toxicitet mellan olika selenföreningar. Några exempel på akuttoxiska effekter är hypersalivering, illamående, vitlöksdoftande andedräkt, håravfall, neurologiska störningar och trötthet. Det finns uppgifter om akuttoxiska fall bland barn som av misstag har fått i sig selentabletter. Karaktäristiska effekter som har observerats vid kronisk selenförgiftning eller selenos är till att börja med förändringar av hår och naglar, liksom hudskador, som åtföljs av neurologiska effekter. Selensulfid är cancerogent, medan detta inte visats för andra selenföreningar. Reproduktionseffekter har också observerats i djurförsök.

Farokarakterisering

De känsligaste indikatoreffekterna på toxicitet av selen är förändringar av naglar och hår. Efsa beslutade med utgångspunkt från data om kliniskt manifesterad selenos, att ett NOAEL-värde på 850 µg/dag kunde anses relevant. Med tillämpning av osäkerhetsfaktorn 3 fastställde Efsa en övre säkerhetsnivå (Tolerable Upper Intake Level, UL) för vuxna till 300 µg/dag. För barn saknas data som kan stödja framtagande av UL. Å andra sidan finns inga rapporter som visar att barn är känsligare än vuxna. Efsa har därför extrapolerat UL för barn från UL för vuxna på basis av kroppsvikt. Följande UL gäller för barn i de aktuella ålderskategorierna: 60 µg/dag för barn 1-3 år och 90 µg/dag för barn 4-6 år.

Exponeringsuppskattning

Rekommenderat dagligt intag (RI) är 15 µg/dag för barn i åldrarna 6-11 månader, 20 µg/dag för barn i åldrarna 12-23 månader, 25 µg/dag för barn mellan 2 och 5 år och 30 µg/dag för barn mellan 6 och 9 år.

Inaget av selen varierar mycket mellan olika länder på grund av att jordarnas selenhalter varierar mycket. Enligt Riksmaten 2003 var det genomsnittliga intaget hos 4 år gamla barn 25 µg/dag. Enligt den 95:e percentilen var intaget 41 µg/dag för denna åldersgrupp. Det bör understrykas att i Riksmaten 2003 även kosttillskott ingår i det totala intaget.

Riskkaraktärisering

Fråga: Finns marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen (enligt Riksmaten 2003) och UL?

Svar: Ja, marginalen förefaller vara god.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Nej, det finns inga data som visar det.

Referenser

1. Efsa, 2006.
2. Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), 2003.
3. Tema Nord 1995:18

Folsyra/folat

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Folsyra och folat är olika former av samma B-vitamin. Folat finns naturligt i livsmedel, medan folsyra (pteroylglutaminsyra, PGA) är ett syntetiskt framställt folat som används vid berikning och i kosttillskott. Folsyra är mer stabilt i livsmedel och tas lättare upp av kroppen än folat.

Man har inte observerat några biverkningar i samband med högt intag av folat från livsmedel. Biverkningar har endast rapporterats i samband med höga intag av den syntetiska formen, dvs. folsyra. Folsyra kan maskera hematologiska symtom (blodbrist) till följd av brist på vitamin B₁₂ hos patienter med pernicios anemi. Om brist på vitamin B₁₂ inte uppmärksammas i tid hos dessa patienter kan det leda till ökad risk för neurologiska skador. Det finns studier som tyder på att folsyra kan ha både en skyddande effekt på utvecklingen av vissa cancerformer och stimulerande effekt på tillväxten av vissa tumörer. I det sistnämnda fallet är det framför allt kolorektal cancer som diskuterats, men data är ännu otillräckliga för att man ska kunna avgöra om det finns en tröskelnivå och ett dos-respons samband. Några fall av överkänslighet mot folsyra finns dokumenterade.

Farokarakterisering

Den effekt av folsyra man huvudsakligen har utgått ifrån när man har fastställt UL (Tolerable Upper Intake Level), är maskeringen av hematologiska symtom hos patienter med pernicios anemi. LOAEL för denna effekt, erhållet från den mest känsliga gruppen av patienter har uppskattats till 5 mg/dag. Det finns dock en osäkerhet om biverkningar i dosområdet 1-5 mg. Scientific Committee on Food (SCF) fastställde år 2000, med utgångspunkt från dessa data, UL till 1 mg/dag för *folsyra* till vuxna. För barn 1-3 år fastställdes nivån 200 µg/dag och för barn 4-6 år 300 µg/dag. UL för barn har uppskattats efter extrapolering på kroppsviktsbasis från UL för vuxna. Det bör understrykas att dessa UL-värden avser folsyra (som används i kosttillskott och berikning) och inte folat från naturliga källor i kosten.

Exponeringsuppskattning

Rekommenderat intag (RI) för folat är 50 µg/dag för barn 6-11 månader och 60 µg/dag för barn mellan 12 och 23 månader, för barn 2-5 år 80 µg/dag och för barn 6-9 år 130 µg/dag.

Enligt Riksmaten - barn 2003 var det genomsnittliga intaget av folat hos fyraåringar 168 µg/dag. Enligt den 95:e percentilen var intaget 270 µg/dag. Bidraget i form av folsyra från kosttillskott var i genomsnitt 3 procent. Det finns inga uppgifter om hur stor andel av det totala intaget av folat från maten som utgjordes av folsyra. Det energistandardiserade medelvärdet för folat var högre än rekommendationen.

Riskkaraktärisering

Personer med icke diagnosticerad brist på vitamin B₁₂, exv. till följd av pernicios anemi och andra tillstånd som har samband med minskad absorption av vitamin kan utgöra en riskgrupp om de intar höga doser av folsyra. Även personer som undviker animaliska produkter, t.ex. veganer, kan ha brist på vitamin B₁₂. Patienter som behandlas med läkemedel som kan interagera med folatmetabolismen, och hos vilka tillförsel av folsyra kan minska behandlingens effektivitet eller öka graden av biverkningar, kan också utgöra en riskgrupp.

Fråga: Finns det marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen (Riksmaten - barn 2003) och UL?

Svar: Det finns inga uppgifter om hur stor andel av det totala intaget av folat som utgjordes av folsyra, förutom från kosttillskott. Det totala folatintaget bland fyraåringar underskrider UL.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Det finns inga uppgifter om att småbarn skulle vara extra känsliga i detta avseende.

Referenser

1. Scientific Committee on Food, 2000 (EFSA, 2006).
2. EFSA meeting summary report. Folic acid: an update on scientific developments 21-22 January, 2009.
3. EVM, 2003.
5. Nordiska näringsrekommendationer 2005.
6. Riksmaten – barn. Livsmedelsverket 2003.

Jod

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Akuttoxiska effekter, som irritationer och nekros i mag- och tarmkanalen, lungorna, njurarna och hjärnan, kan uppstå efter mycket högt intag av jod. Dödsfall finns också rapporterade.

Vid kronisk exponering med höga doser jod kan tyroideas (sköldkörteln) funktion påverkas, vilket kan resultera i hormonella störningar. Dessa störningar kan visa sig som struma eller hypotyreos (underfunktion av tyroidea) med eller utan struma eller som hypertyreos (överfunktion av tyroidea). Överkänslighetsreaktioner mot jod kan också förekomma.

Farokarakterisering

Akuttoxiska effekter är sällsynta, men har i några fall rapporterats efter intag av jod i storleksordningen 1 gram. Den huvudsakliga kritiska effekten av jod i samband med kronisk exponering är effekter på tyroidea. Känsligheten varierar mycket mellan olika individer. Riskgrupper är gravida, foster, individer som lever i jodfattiga områden och personer som lider av autoimmuna sjukdomar i tyroidea. I dos-responsstudier med jod har man observerat förhöjd nivå av tyroideastimulerande hormon (TSH) och ökad respons i TSH-nivåer vid stimulering av tyrotropinfrisättande hormon (TRH). Det är dock inte säkert att dessa subtila förändringar medför kliniskt relevanta effekter. Efsa:s uppfattning är att dessa biokemiska förändringar är marginella och inte förknippade med kliniskt påvisbara biverkningar vid ett intag av jod upp till 1 700-1 800 µg/dag (1). Det finns också data från kroniska toxicitetsstudier som stödjer denna slutsats. Med tillämpande av osäkerhetsfaktor 3 har Efsa uppskattat UL (Tolerable Upper Intake Level) för vuxna till 600 µg/dag (1). Från detta värde extrapolerades på basis av kroppsytta (kroppsvikt^{0.75}) UL för barn till 200 µg/dag för barn 1-3 år och 250 µg/dag för barn 4-6 år (1).

Exponeringsuppskattning

Rekommenderat dagligt intag (RI) för är 50 µg/dag för barn 6-11 månader, 70 µg/dag för barn 12-23 månader, 90 µg/dag för barn 2-5 år och 120 µg/dag för barn 6-9 år. Inga svenska intagsdata för denna åldersgrupp finns för närvarande tillgängliga. Enligt en brittisk studie varierar jodintaget mellan 87 och 309 µg/dag för barn i åldrarna 1,5-4,5 år (1). Mjölkkärl kan vara en betydande intagskälla – speciellt för barn enligt denna studie (1). Även i den matkorsundersökning som gjordes i Sverige 1999 visade man att mjölk är en betydande intagskälla (2). Mjölkkärl stod i denna undersökning för 55 procent av matens jod, om man inte räknar med bidraget från joderat salt.

Det kan noteras att höga intag kan förekomma via vissa algprodukter. I vilken grad sådana konsumeras av barn i de aktuella åldrarna är dock inte känt.

Riskkaraktärisering

Fråga: Finns det någon marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen (enligt Riksmaten 2003) och UL?

Svar: Eftersom intagsdata för jod saknas för barn 0-6 år går det inte att uppskatta vilka marginaler som finns mellan intaget enligt 95:e percentilen och UL. Allmänt rekommenderas vuxna att inte inta mer än 250 jod mikrogram per dag från hälsokostprodukter (3). Någon liknande rekommendation för barn finns för närvarande inte. Å andra sidan avråds ofta barn under 12 år generellt från att inta hälsokostprodukter.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Enligt Efsa (1) finns inga data som visar ökad känslighet för toxiska effekter av jod hos barn. Dock påpekar EVM (4) att *nyfödda* kan anses vara en känslig grupp, eftersom jod passerar placentan och förekommer i bröstmjölken. Struma och hypotyroidism har observerats hos barn, vars mödrar har varit exponerade för farmakologiska doser av jod.

Referenser

1. EFSA 2006 (SCF 26/9, 2002).
2. Becker W, Jorhem L, Petersson Grawé K. Contents of mineral elements in Swedish market basket diets. *Journal of Food Composition and Analysis* 24 (2011) 279-287
3. Tema Nord 1991:40.
4. EVM 2003.
5. Tema Nord 1995:18.

Järn

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Akut förgiftning med orala järnpreparat leder till skador på slemhinnor i magsäck och tarmar. Särskilt små barn löper risk att drabbas av detta (1). Stora mängder järn ger symptom på chock, som beror på utvidgning av blodkärlen, läckage från kapillärer och hjärtfel, vilket kan leda till skador på centrala nervsystemet, njure och lever (1, 2). Biverkningar av orala järnpreparat kan vara illamående, halsbränna, obehag i övre delen av magtarmkanalen, diarré och förstoppning. Levern är det organ där järn huvudsakligen lagras och den är därför känslig för skador som kan uppstå till följd av höga nivåer av järn (2). En av de vanligaste orsakerna till kronisk järnförgiftning är en genetisk sjukdom, primär hemokromatos, som innebär att järn inlagras i kroppens vävnader och organ, beroende på för stort järnupptag i tunntarmen (3).

Farokarakterisering

Det är huvudsakligen barn som drabbas av *akut* järnförgiftning till följd av olyckstillbud. Den huvudsakliga kritiska effekten av järn är i dessa fall irritation av mag- och tarmkanalen. Den dosnivå som uppges vara aktuell i detta sammanhang är cirka 20 mg/kg kroppsvikt. Dödlig dos för barn är 200-300 mg/kg kroppsvikt.

Personer som är i riskzonen för att drabbas av biverkningar vid *långvarig* järnterapi är för övrigt huvudsakligen de som är homozygoter med avseende på genen för hemokromatos. Dessa har uppskattats till upp till cirka 0,5 % av befolkningen (1, 2, 3). För denna grupp finns ingen säkerhetsmarginal mellan normalt intag av järn via kosten och risk för biverkningar (1). UL (Tolerable Upper Intake Level) för järn har hittills inte fastställts – varken av Efsa eller av EVM (1, 2). I en nordisk riskvärdering föreslår man för vuxna ett ADI på 60 mg/dag och person (3). EVM (3) föreslår ett guidance value på 17 mg/dag för *tillskott* av järn (2). Detta värde, som gäller vuxna och har erhållits från LOAEL (Lowest Observable Adverse Effect Level) och säkerhetsfaktorn 3, gäller dock inte för homozygoter med avseende på genen för hemokromatos. Rasmussen et al (5) föreslår ett ”temporary guidance value” (TGL) baserat på avsaknad av negativa effekter av kroniskt intag av järnsupplement på 50 mg/dag bland vuxna (5). Föreslagna TGL är för barn 1-3 år 10 mg/dag och för barn 4-6 år 14 mg/dag.

Exponeringsuppskattning

Rekommenderat dagligt intag (RI) för barn är 8 mg/dag för barn mellan 6 månader och 5 år och 9 mg/dag för barn mellan 6 och 9 år. Enligt Riksmaten (4) var det genomsnittliga intaget hos 4 år gamla barn 8,0 mg/dag. Enligt den 95:e percentilen var intaget 13,5 mg/dag. Bidraget av järn från kosttillskott var i genomsnitt 1-2 procent .

Riskkaraktärisering

Fråga: Finns det marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen (enligt 4) och UL?

Svar: Det finns, som nämnts ovan, inga UL fastställda. I förhållande till TGL enligt Rasmussen et al (5) är marginalen mellan intag enligt 95:e percentilen och TGL liten. Det bör understrykas att TGL baseras på intag i form av kosttillskott och bidraget från kosttillskott var mycket lågt bland barnen.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Enligt (1) anses små barn vara känsligare än vuxna för biverkningar till följd av akut överbelastning av järn.

Referenser

1. Opinion från EFSA 2004. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals, European Food Safety Authority February, 2006.
2. EVM Expertgroup on Vitamins and Minerals, 2003.
3. Risk evaluation of Essential Trace elements, Nord 1995:18.
4. Riksmaten, 2003.
5. Rasmussen et al. A safe strategy for addition of vitamins and minerals to foods. Eur J Nutr 2005.

Koppar

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Riskkaraktärisering

Inga intagsdata för koppar finns i Riksmaten 2003. Dagligt intag från födan hos små barn uppges till 0,6-0,8 mg/dag enligt länkarna nedan. Detta avser genomsnittligt intag totalt intag via livsmedel exklusive dricksvatten. Det bör dock framhållas att intaget via dricksvatten varierar mycket. Intagsdata för barn enligt 95:e percentilen saknas.

Efsa (2006) har fastställt följande UL (Tolerable Upper Intake Level) för barn:

- 1 mg/dag för 1-3 åringar
- 2 mg/dag för 4-6 åringar

Fråga: Finns marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen (enligt Riksmaten, 2003) och UL?

Svar: Denna fråga kan inte besvaras, eftersom intagsdata saknas.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Risken för hälsoeffekter till följd av förhöjda kopparhalter i dricksvatten bedöms vara låg. Spädbarn som ges bröstmjölk ersättning kan vara särskilt känsliga. Kopparhalterna i dricksvatten kan normalt minskas betydligt om vattnet spolats någon minut eller till jämn låg temperatur.

Underlag

För underlag angående potentiella hälsorisker vid intag av koppar se följande länkar:

<http://www.slv.se/sv/grupp1/Risker-med-mat/Metaller/Koppar/> och

<http://www.slv.se/sv/grupp1/Risker-med-mat/Metaller/Koppar/Koppar---fordjupning/>

Magnesium

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Diarré har observerats efter intag av magnesiumsalter i vatten, kosttillskott och läkemedel. Magnesium i livsmedel av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung har däremot inte visat sig framkalla diarré, troligen på grund av att magnesium är bundet till matriserna och inte frigörs så lätt.

Farokarakterisering

Den laxativa effekten kan anses vara den huvudsakliga kritiska effekten av magnesium. Den är reversibel inom 1-2 dagar och är ingen stor hälsorisk hos individer med normal njurfunktion.

NOAEL för vuxna fastställdes av Efsa till 250 mg magnesium per dag. NOAEL fastställdes i försök med magnesium i form av farmaceutiska beredningar (kosttillskott), som administrerades till försökspersoner. Förutom dessa beredningar fick försökspersonerna också i sig magnesium via mat och dryck.

Efsa fastställde med utgångspunkt från detta och andra data UL (Tolerable Upper Intake Level) till 250 mg Mg/dag (1). Någon säkerhetsfaktor ansåg man inte behövdes, eftersom data fanns tillgängliga från många studier med individer i olika åldersgrupper. *Detta värde inkluderar inte magnesium som normalt förekommer i mat och dryck och gäller för vuxna och för barn från fyra år.* För yngre barn saknas dock underlag för att kunna fastställa UL.

EVM (2) anser dock inte att underlaget är tillräckligt för att fastställa ett UL, men uppskattar att magnesium som tillskott i doser upp till 400 mg/dag sannolikt inte förorsakar betydande biverkningar. Mera data behövs dock angående eventuella risker för känsliga grupper som barn och äldre enligt (3).

Exponeringsuppskattning

Rekommenderat intag (RI) är 80 mg/dag för barn i åldern 6-11 månader. För barn mellan 12-23 månader är RI 85 mg/dag, för 2-5 åringar 120 mg/dag och för barn 6-9 år 200 mg/dag.

Enligt Riksmaten 2003 var det genomsnittliga intaget hos fyraåringar 208 mg/dag. Enligt 95:e percentilen var intaget 294 mg/dag. Kosttillskott bidrog inte till intag av magnesium.

Riskkaraktärisering

Fråga: Finns marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen (enligt Riksmaten 2003) och UL?

Svar: Eftersom UL för magnesium bara omfattar intag från kosttillskott och kosttillskott i detta fall inte bidrog till intaget borde marginalen vara stor. Om intaget av magnesium via maten skulle kunna utgöra en risk går inte att uttala sig om.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Från och med 4 års ålder finns inga indikationer på att det skulle vara så.

Referenser

1. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake level of Magnesium, 26 September, 2001 (Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals, EFSA 2006).
2. Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), 2003.
3. Riksmaten barn, 2003.

Zink

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Akut toxiska effekter av zink är t.ex. magsmärtor, illamående och kräkning. Även letargi, anemi och yrsel har rapporterats. Det är väl känt att zink kan interferera med upptaget av flera andra spårämnen, inklusive kontaminanter som järn, koppar och kadmium. Efter en längre tids exponering för höga doser av zink kan en sekundär brist på koppar uppstå.

Farokarakterisering

Den huvudsakliga kritiska effekten av zink anses vara de symtom som kan uppstå till följd av brist på koppar. Akuta toxiska effekter uppkommer efter doser i storleksordningen 150-200 mg/dag. Känsliga grupper kan vara diabetiker och personer med hemokromatos (1). Det finns enligt Scientific Committee on Food, SCF, inga data angående negativa hälsoeffekter av zinkintag hos barn (2). SCF kom i sin utvärdering fram till ett NOAEL på 50 mg/dag. Det baseras på studier av supplementering med zink till friska vuxna. De parametrar som studerades hade samband med indikatorer på kopparstatus. En osäkerhetsfaktor på 2 tillämpades på grund av att studierna pågick under relativt kort tid och antalet deltagare var litet. UL (Tolerable Upper Intake Level) för vuxna uppskattades till 25 mg/dag. SCF extrapolerade från UL för vuxna på basis av kroppsyta (kroppsvikt^{0,75}) (2). Man använde då referensvikterna som SCF tagit fram 1993. UL för barn 1-3 år fastställdes till 7 mg/dag och för barn 4-6 år till 10 mg/dag. (2)

Exponeringsuppskattning

Rekommenderat intag* (RI) är 5 mg/dag för barn i åldrarna 6-23 månader. För barn 2-5 år är RI 6 mg/dag och för barn 6-9 år 7 mg/dag. Biotillgängligheten av zink påverkas negativt av kostens innehåll av fytinsyra och positivt av animaliskt protein. Enligt Riksmaten 2003 var det genomsnittliga intaget hos 4 år gamla barn 7,5 mg/dag (3). Enligt den 95:e percentilen var intaget 11,1 mg/dag. Bidraget av zink från kosttillskott var i genomsnitt 1-2 procent.

* RI gäller för en blandad animalisk/vegetabilisk kost. För vegetariska cerealiebaserade kosten rekommenderas 25-30 % högre intag.

Riskkaraktärisering

Fråga: Finns marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen (3) och UL?

Svar: Enligt Riksmaten 2003 överskrider intaget enligt 95:e percentilen hos 4 år gamla barn UL.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Enligt SCF 2003 finns inga data som tyder på att barn är känsligare än vuxna med avseende på biverkningar/negativa hälsoeffekter av zink (2).

Referenser

1. Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM), 2003.
2. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake level of Zinc, 19 March, 2003 (Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals, EFSA 2006).
3. Riksmaten barn, 2003.

Vegetarisk kost

av Ulla Johansson, Idun Mat och Näringskonsult

Definitioner

Begreppet vegetarianer används ofta som en övergripande benämning på personer som utesluter en eller flera grupper av animaliska livsmedel från sin kost. När maten baseras enbart på vegetabiliska livsmedel kallas den *vegankost* och de som äter den kallas *veganer*. De övriga vegetariska kosterna har namn som beskriver vilka animaliska livsmedelsgrupper som de också innehåller. När mjölk och mjölkprodukter ingår kallas den *laktovegetarisk* och när även ägg ingår för *lakto-ovo-vegetarisk*. Formellt sett bör enbart dessa tre ingå under begreppet vegetarisk kost, men verkligheten följer sällan reglerna.

En del kallar sig vegetarianer fast de enbart tagit bort kött eller ibland bara rött kött. Personer som enbart har tagit bort rött kött, men fortsätter att äta fågel och fisk kan kallas för *pollotarianer*. De som tar bort allt kött, men fortsätter att äta fisk kallas *pescetarianer* alternativt *semi-* eller *demivegetarianer*. En vanlig grupp vegetarianer är de som vanligtvis äter lakto- eller lakto-ovo-vegetarisk kost, men vid enstaka tillfällen äter fisk, fågel och/eller rött kött. De kallas ibland *flexitarianer* (Wikipedia), men benämningarna semi- respektive demivegetarianer förekommer också här. Inom vegankosten finns några mindre vanliga specialvarianter, närmare bestämt de som äter makrobiotisk kost, levande föda eller är *frukterianer*. De har alla begränsningar när det gäller vilka vegetabiliska livsmedel som ingår. Filosofin bakom valet av kost kan göra att acceptansen för berikade livsmedel och kosttillskott är låg, vilket ökar risken för näringsbrist. Den stora variationen i livsmedelsval bakom benämningen vegetarian respektive vegetarisk kost gör att det inte säkert utan att fråga går att veta vad en person äter.

Vegetarisk kost i Sverige

Den laktovegetariska kosten i Sverige har sina rötter i den mat som rekommenderades på 1930-40 talet av Are Waerland (1876–1955) och har kommit att bli den dominerande typen av vegetarisk kost här (1). Internationellt är den lakto-ovo-vegetariska kosten vanligare.

Den som väljer att bli vegetarian kan ha flera skäl till detta. Till de vanligaste hör etiska, dvs. avståndstagande från att döda djur, miljömässiga och hälsomässiga. För en del är vegetarisk kost också en del i en religiös övertygelse.

Det finns få aktuella studier om hur många som är vegetarianer i Sverige och vilka livsmedelsval de gör. Enligt Livsmedelsverkets undersökning från 2003 av fyraåringar och barn i årskurs 2 och 5, åt nästan alla barn blandkost (96-98 %). Omkring en procent av barnen avstod från kött och några enstaka var laktovegetarianer. Ingen var vegan (2).

I en undersökning som ingick i Ungdomsbarometerns Internetpanel 2001, fick personer 16-25 år svara på frågor om bl.a. vilken typ av mat man brukar äta (3). På frågan om vilken typ av mat man vanligen äter svarade 87 procent, fler pojkar än flickor, att de äter vanlig blandkost. Cirka 2 procent äter laktovegetarisk kost, dvs. inga animalier förutom ost och mjölk. Knappt 5 procent uppger att de mestadels äter laktovegetarisk kost men ibland fisk och ägg, s.k semi-vegetarisk kost. Här var andelen flickor betydligt stör-

re, sju procent jämfört med två procent för pojkarna. Endast 3 ungdomar uppgav att de äter vegankost. Fem procent angav att de åt ”annan kost”, men större delen av dessa kunde klassas som antingen vanlig blandkost eller semi-vegetarisk kost. Efter korrigering för dessa var andelen som åt blandkost knappt 90 procent och andelen semi-vegetarianer sju procent. Sammantaget åt cirka nio procent i huvudsak laktovegetariskt, med eller utan inslag av fisk och ägg. Ungdomar med hög utbildning eller från familjer med hög utbildning tenderade att i större utsträckning äta laktovegetariskt, med eller utan inslag av fisk och ägg.

I den s.k. Kajsa-undersökningen, där ett representativt urval av personer i åldern 16-79 år får besvara ett enkätformulär med olika frågor, ingick under perioden april-december 2001 en fråga om vilken typ av kost man vanligen äter (3,4). 95 procent uppgav att de åt vanlig blandkost medan 3 procent åt semi-vegetarisk kost. Endast 0,4 procent uppgav att de åt laktovegetariskt och 0,1 procent att de åt vegankost, medan 0,3 procent angav glutenfri kost och 1,5 procent annan kost. Av svaren framgår att det var vanligare att kvinnor än män åt semi-vegetariskt och andelen var störst bland unga kvinnor 16-24 år, av vilka cirka tio procent åt semi-vegetariskt.

Möjliga näringsmässiga risker med vegetarisk kost

Vilka eventuella risker en vegetarisk kost medför påverkas av vilka och hur många livsmedel som utesluts och av de livsmedelsval som vegetarianen gör inom vad som är ”tillåtet”. Ett exempel är vegetarianer som av miljöskäl föredrar Krav-märkta produkter. Eftersom sådana produkter som regel inte berikas kan intaget av vissa näringsämnen bli lägre jämfört med det hos vegetarianer som accepterar berikade produkter. Undantag är margarin och matfettblandningar, där berikning med vitamin A och D är obligatorisk och för mager mjölk (< 1,5 %) där berikning med vitamin D också är obligatorisk.

Generellt kan man säga att vegetabiliska livsmedel saknar eller innehåller mycket lite av vissa näringsämnen och att upptaget av dem i en del fall är sämre. De näringsämnen som kan finnas i liten och ibland otillräcklig mängd i alla vegetariska kost, med undantag av dem som innehåller fisk, är järn, zink, selen och långa omega 3-fettsyror. I vegankost kan också innehållet av kalcium, jod, riboflavin och protein vara lågt medan vitamin B₁₂ och vitamin D vanligtvis saknas helt. Alla typer av vegankost behöver därför alltid kompletteras med kosttillskott och/eller berikade livsmedel. För alla typer av vegetarisk kost, liksom för blandkost, gäller att en välplanerad och varierad kost ger bättre förutsättningar för god näringskvalitet än motsatsen.

Protein och energi

Kött är starkt förknippat med protein och uteslutning av kött leder ofta till oro för matens proteininnehåll. Oron är vanligtvis helt obefogad även när det gäller vegankost (4). Många vegetabiliska livsmedel, som baljväxter, fullkornsprodukter, nötter och frön, är bra proteinkällor. Också potatis, grönsaker och frukt innehåller protein, om än i mindre mängd. Innehållet av de livsnödvändiga (essentiella) aminosyror är inte heller något problem, eftersom alla essentiella aminosyror finns i vegetabiliska livsmedel. Jämfört med det rekommenderade aminosyramönstret är däremot inte proportionerna dem emellan lika bra som i animaliska proteinkällor. Tidigare trodde man att varje måltid måste innehålla alla essentiella aminosyror i rekommenderat förhållande (5). Detta har ändrats till att de ska ingå dagligen i den mängd som behövs. Mer fokus läggs istället på att energibehovet måste täckas (5). Om energiintaget är mindre än behovet kommer en del av aminosyror att användas direkt för energiproduktion istället för till uppbyggnad av nya

proteiner och risken för brist vid lågt proteinintag ökar. En vegankost, som dagligen innehåller någon form av fullkornsprodukter och baljväxter och tillräckligt med energi för att täcka behovet, kommer därför med stor sannolikhet också att ge tillräckligt med protein och essentiella aminosyror. I andra vegetariska koster, där också animaliska proteinkällor ingår, är det inte lika viktigt att baljväxter ingår dagligen.

Smältbarheten av proteinet i vegetabiliska livsmedel kan vara något sämre än för proteinet i animaliska livsmedel. Av den anledningen rekommenderas att vegetarianer, främst veganer, har något högre proteinintag (4,5). Enligt Mangels bör det dagliga intaget ligga mellan 0,8 och 1,0 g/kg kroppsvikt istället för på 0,8 g/kg kroppsvikt. Detta motsvarar en höjning med 0–25 % (4).

Järn

När rött kött utesluts ur kosten försvinner dels en bra järnkälla, dels den positiva påverkan på järnabsorptionen som köttet har. Fågelkött, fisk och skaldjur kan också stimulera järnupptaget, men har vanligtvis lägre innehåll av järn. Mjölk och mjölkprodukter har mycket lågt järninnehåll. Innehållet av järn i de flesta typer av vegetarisk kost kan således vara lägre än i blandkost. Till stor del kan detta emellertid kompenseras genom högre innehåll av järnrika vegetabilier som fullkornsprodukter, baljväxter, nötter och frön.

För att optimera upptaget av järn från vegetariska koster är det viktigt att ha högt intag av stimulerande faktorer, t.ex. vitamin C, och begränsa innehållet av hämmande faktorer, som fytinsyra, kaffe och te (6). De flesta huvudmåltider bör innehålla C-vitaminrika grönsaker, frukter eller bär. Mjölksyrade grönsaker, som av tradition ingår i en väl sammansatt vegetarisk kost, kan också förbättra järnupptaget. Fytinsyra är en mineralbindande förening som finns i de flesta järnrika vegetabilier, som fullkornsprodukter, baljväxter och nötter. Genom att bryta ner fytinsyran minskar den mineralbindande förmågan och järnupptaget förbättras. Fytinsyran kan brytas ner genom långtidsjäsning av bröd, gärna med surdeg, och genom blötläggning och groddning av baljväxter och frön.

Enligt korttidsstudier kan högt kalciuminnehåll i en måltid försämra järnupptaget. Detta motsägs dock av långtidsstudier (7). Den lägre tillgängligheten av järnet i vegetarisk kost gör att man rekommenderar 80 % högre järnintag för vegetarianer i USA (5). I de nordiska näringsrekommendationerna ges inga egna rekommendationer för vegetarianer, men betydelsen av hämmande och stimulerande faktorer i kosten nämns (8).

Zink

Både kött och fisk är viktiga zinkkällor i en blandkost. Trots detta innehåller vegetariska koster oftast lika mycket zink som blandkost. Anledningen till detta är att innehållet i kött och fisk till fullo kompenseras av zinkrika vegetabilier som fullkornsprodukter, baljväxter och nötter/frön. Däremot kan upptaget vara betydligt sämre. Dels stimuleras zinkupptaget av animaliskt protein, dels innehåller många av zinkkällorna fytinsyra som hämmar upptaget. Innehållet av zink bör därför vara 25–30 procent högre i vegetariska koster, speciellt vegankost (8). Enligt studier på vuxna tycks vi emellertid kunna anpassa oss till lågt zinkinnehåll i maten genom ökat upptag, men enbart om innehållet av fytinsyra också är lågt (9). För att minska effekten av fytinsyra, och därmed förbättra zinkupptaget, rekommenderas långtidsjäsning av bröd, gärna med surdeg, och groddning av baljväxter.

Vitamin B₁₂

De absolut viktigaste källorna till vitamin B₁₂ är animaliska livsmedel som kött, fisk, ägg och mjölk och mjölkprodukter. Mycket små mängder kan finnas i vissa vegetabiliska livsmedel som av något skäl har varit i kontakt med B₁₂-bildande bakterier av något slag, t.ex. genom fermentering. Anledningen till detta är att B₁₂ varken kan bildas i växter eller däggdjur, utan enbart tillverkas av vissa bakterier för att därefter vandra högre upp i näringskedjan (10). Vitamin B₁₂ har en mycket komplicerad struktur och inte alla B₁₂-liknande föreningar fungerar i kroppen. I vissa livsmedel, t.ex. blågröna alger av typen Spirulina, kan man därför analytiskt hitta B₁₂, men i en form som inte fungerar som ett verkligt vitamin (11). Vissa alger, t.ex. Nori, innehåller däremot fungerande B₁₂ och kan ge ett visst bidrag, även om det finns frågetecken om biotillgängligheten hos människa (11-13). Vegetariska kosten kommer således att ha ett mer eller mindre begränsat innehåll av B₁₂ i relation till blandkost och vegankosten kommer aldrig med säkerhet att innehålla tillräckliga mängder.

Riboflavin

Ungefär 70 procent av riboflavinintaget i svensk blandkost kommer från animaliska livsmedel och av detta kommer drygt hälften från mjölk- och mjölkprodukter. Vegetarianer som har kvar mjölk i sin kost har därför inga problem att få i sig tillräckligt. De bästa källorna i en vegankost är baljväxter, gröna bladgrönsaker och fullkornsprodukter. Innehållet är emellertid inte så högt att det är lätt att nå upp till rekommenderat intag. I en svensk studie på tonåringar låg det genomsnittliga intaget under det rekommenderade intaget, men i nivå med det genomsnittliga behovet (8,14). Endast några av de mjölkalternativ (soja-, havre- och risdrycker) som finns på marknaden är berikade med riboflavin.

Selen

Våra bästa källor till selen är fisk, kött, ägg och mjölk. Ju fler av dessa livsmedel som utsluts, desto lägre kan seleninnehållet i kosten bli. Hur lågt beror på innehållet av importerade baljväxter, nötter och frön och varifrån dessa kommer. Innehållet av selen i olika vegetabilier påverkas av seleninnehållet i jorden där de har växt. Seleninnehållet i den svenska berggrunden är lågt, vilket gör inhemska vegetabilier till dåliga selenkällor. Den stora variationen i selenmängd i vegetabilier gör det svårt att bedöma seleninnehållet i vegetarisk kost. Generellt ligger intaget av selen här i Sverige i genomsnitt under det rekommenderade intaget även hos dem som äter blandkost. De flesta vegetarianer, men speciellt veganer som begränsar konsumtionen av importerade livsmedel, kan ha ännu svårare att nå upp till rekommendationen.

Jod

Joderat salt, havssalt (innehåller knappt halva mängden jod jämfört med joderat salt), fisk, skaldjur, ägg samt mjölk och mjölkprodukter är viktiga källor till jod. Alger är en annan jodkälla, som ibland ingår i vegetarisk kost. Problemet med alger är att innehållet av jod kan variera mycket och att vissa alger kan ha så högt innehåll att de inte kan användas regelbundet (1).

Jodinhållet i vegetarisk kost som innehåller fisk, mjölk och/eller ägg samt salt (joderat/havssalt) kan vara något lägre än i blandkost beroende på hur mycket animaliska livsmedel som ingår. Jod i vegankost kommer till stor del från salt (joderat/havssalt) och

eventuellt alger, vilket sannolikt gör det svårare för veganer att få tillräckligt. I en engelsk studie på veganer fann man stora skillnader i jodintag och slutsatsen var att veganer var en riskgrupp för jodbrist (15). En finsk studie av veganer fann stora variationer i, och i vissa fall mycket höga mängder, av jod i dygnsuriner beroende på intag av alger (16).

Kalcium och vitamin D

Mjölk och mjölkprodukter bidrar vanligtvis med mest kalcium i de kosten där de ingår. Fullkornsprodukter, baljväxter, nötter och frön samt gröna bladgrönsaker med lågt innehåll av oxalsyra är andra viktiga källor.

Alla vegetariska kosten som innehåller mjölk, fil och/eller ost är jämförbara med blandkost när det gäller kalciuminnehåll. Vegankost kommer emellertid att ha lägre innehåll av kalcium. För att säkert komma upp till det rekommenderade intaget rekommenderas därför veganer regelbunden konsumtion av kalciumberikade mjölkalternativ, som soja-, havre- och risdrycker (5). Kravmärkta mjölkalternativ berikas inte.

En stor del av kroppens D-vitaminförsörjning sker genom produktion i huden med hjälp av solens ultraviolettera strålar. På våra breddgrader är produktionen försumbar under den mörka årstiden, eftersom solen inte kommer tillräckligt långt upp på himlen. Mörk hud och täckande kläder är andra faktorer som minskar bildningen (1).

Maten bidrar också med vitamin D och är speciellt viktig under den mörka årstiden. Den viktigaste källan till vitamin D är fet fisk, men också en del magra sorter har högt innehåll. Andra källor är berikad, mager mjölk och berikade matfetter. De magra mjölk-sorterna innehåller betydligt mer än standardmjölk (0,38 µg jämfört med 0,02 µg/dl). Även Krav-märkt mager mjölk berikas med vitamin D, den enda Krav-produkt som berikas. Alla animaliska källor innehåller vitaminet i en form som kallas D₃ (kolekalciferol), men även 25-OH-D₃, som har högre bioaktivitet. Det finns också en vegetabilisk form som kallas D₂ (ergokalciferol). De enda naturliga källorna till D₂ är vissa svampar, t.ex. kantareller och trattkantareller. Veganer har således ytterst få livsmedelskällor till vitamin D.

Det rekommenderade intaget för de allra minsta är 10 µg/dag och är i princip omöjligt att nå upp till - oberoende av vilken typ av mat barnet får. Alla barn i Sverige rekommenderas därför dagligt tillskott av vitamin D från vecka 4 och upp till 2 års ålder. Barn som av någon anledning inte kan bilda tillräckligt med vitamin D under sommaren eller har lågt intag från maten rekommenderas tillskott vintertid upp till 5 års ålder (Livsmedelsverket).

Det D-vitamin som används i kosttillskott och för berikning framställs antingen från kolesterol, som kommer från ullfett (D₃), eller från ergosterol i jäst (D₂). D₃ är vanligast i kosttillskott och till berikning. Alla vegetarianer accepterar inte D₃, vilket gör att de kan ha svårt att hitta bra D-vitaminkällor. Vilken form av vitaminet som används i en produkt anges inte alltid, men de företag som använder D₂ brukar skriva ut detta.

Omega 3-fettsyror

Det finns två grupper av fleromättade fettsyror, omega 6 och omega 3, båda är essentiella. Linolsyra, den kortaste omega 6-fettsyran, och alfa-linolensyra, den kortaste omega 3-fettsyran, bildas av växterna och finns fölaktligen i de flesta vegetabiliska livsmedel, mest i feta sådana. Av dessa två är linolsyra den vanligaste fleromättade fettsyran i nötter, frön och de flesta vegetabiliska oljor. Alfa-linolensyra har betydligt färre bra källor. Den viktigaste är rapsolja, men även sojaolja, linfröolja, camelinaolja, hampfröolja och valnötter är bra källor. Både linolsyra och alfa-linolensyra kan omvandlas till längre och mer fleromät-

tade fettsyror i vår kropp, liksom i djurens. Fettet i animaliska livsmedel innehåller därför alltid långa omega 6-fettsyror (t.ex. arakidonsyra (AA)) och omega 3-fettsyror (t.ex. eikosapentaensyra (EPA) och dokosaheksaensyra (DHA)), men i varierande mängd. Fettet i fisk innehåller extra mycket av de långa omega 3-fettsyrorerna EPA och DHA.

Alla vegetariska kosten som innehåller fisk, ägg och/eller mjölk och mjölkprodukter innehåller förutom linolsyra och alfa-linoleninsyra små mängder AA, EPA och DHA. När fet fisk ingår blir innehållet av EPA och DHA i stort sett detsamma som i blandkost. Veganer måste istället lita på kroppens egen bildning av dem. För att den ska bli så bra som möjligt måste det finnas både linolsyra och alfa-linoleninsyra i tillräcklig mängd. Eftersom linolsyran finns i förhållandevis stor mängd i vegetabiliska livsmedel behöver veganer, men också vegetarianer med sparsam konsumtion av mjölk och ägg, se till att rapsolja och andra källor till alfa-linoleninsyra ingår regelbundet (5).

Nytt på marknaden är algolja, en vegetabilisk källa till DHA. Enligt en studie där man gett vegetarianer olja från mikroalgen *Ulkenia* sp. (46 % DHA, 0,3 % EPA), visar att den effektivt höjer DHA-nivån i de fettfraktioner man har studerat (18). Nivån av EPA steg betydligt mindre. Några studier har visat på triglyceridsänkande, men också viss LDL- och HDL-höjande, effekt av oljan (19). Än så länge finns dock få studier på algolja och studier på barn saknas.

Hälsomässiga fördelar med olika vegetariska kosten

Ett flertal studier på vegetarianer visar att de har minskad risk för vanliga folksjukdomar som hjärt- och kärlsjukdom, diabetes och fetma (6, 20,21). De har vanligtvis också bättre blodfetter, lägre blodtryck och tenderar att leva längre. Det kan finnas många förklaringar bakom detta. Dels röker vegetarianer oftast mindre och motionerar mer än blandkostare. Dels har välplanerade vegetariska kosten högt innehåll av frukt, grönsaker, baljväxter, nötter, frön och fullkornsprodukter, som i sin tur leder till högt innehåll av antioxidanter, folat, kalium, magnesium och fibrer. Det är samma livsmedel och näringsämnen som framhålls som extra viktiga för god hälsa också för dem som äter blandkost. Dessutom brukar innehållet av mättat fett vara lägre, speciellt i vegankost (6). Lakto-(ovo)-vegetarisk kost kan dock innehålla ganska mycket mättat fett om feta mjölkprodukter ingår i förhållandevis stor mängd.

Hur vegetarisk mat påverkar riskfaktorer för våra folksjukdomar hos barn 6 mån–5 år är inte undersökt. Inte heller finns några studier på förekomsten av fetma och övervikt.

Hjärt- och kärlsjukdom

Studier på flera olika kohorter av vegetarianer och en metaanalys av fem prospektiva studier, visar att de har lägre risk att dö i hjärtinfarkt än icke vegetarianer (6,20). Varken justering för BMI eller rökning har tagit bort sambandet. Lägre blodfetter kan istället vara en förklaring. Högt fiberintag, nötter, soja, växtsteroler och lågt innehåll av mättat fett är några av de livsmedel och näringsämnen som i andra studier kopplats till minskad risk för hjärt- och kärlsjukdom (6). En annan förklaring kan vara lägre blodtryck. I en studie på amerikanska sjundedagsadventister fann man att risken för högt blodtryck, oberoende av ålder och kön, var lägst bland veganer, för att sedan successivt stiga ju fler animaliska livsmedel som ingick i kosten (20). I en studie från Oxford var emellertid skillnaden i blodtryck mellan blandkostare, hälsomedvetna sådana, och vegetarianer små (21).

Diabetes

Bland amerikanska sjundedagsadventister är typ 2-diabetes mindre vanligt hos vegetarianer än hos blandkostare. Vegetarianernas lägre BMI är en trolig förklaring, men man har också sett en koppling till intaget av kött och bearbetat kött (6, 20,22). Allra lägst BMI och förekomst av diabetes har man sett hos veganerna. I studier på blandkostare har man sett minskad risk för diabetes vid högt intag av grönsaker, baljväxter, nötter och fullkorn samt ökad risk vid högt intag av kött och processat kött (6). Behandling av diabetes typ 2 med vegankost med lågt fetthinnehåll har i en studie gett bättre resultat på blodsockerkontroll och blodfetter än konventionell diabeteskost (23).

Fetma och övervikt

Ett flertal studier från olika håll i världen har visat att vegetarianer har lägre kroppsvikt än blandkostare och att veganer oftast väger minst. I den engelska studien på hälsomedvetna blandkostare och vegetarianer såg man samma skillnad. Skillnaden kunde främst förklaras av skillnader i intag av fiber och protein. Under en uppföljningstid på fem år såg man dessutom att de som minskade andelen animaliska livsmedel i sin kost gick upp minst i vikt (6,20,21). I en liten studie på belgiska unga vegetarianer såg man ingen skillnad i vikt och BMI jämfört med referensvärdet, vare sig för flickor 6-9 år eller för pojkar 7-11 år (24). Tonåringarna hade däremot både lägre vikt och BMI jämfört med referensvärdet.

Cancer

Några studier på vegetarianer tyder på att risken för tjock- och ändtarmscancer är lägre. En sammanslagning av resultat från fem kohortstudier bekräftar dock inte detta (21). Kohortstudier på bröst- och prostatacancer har inte funnit några skillnader vare sig i dödlighet eller i incidens när man har jämfört vegetarianer med blandkostare (21).

Vegetarisk kost till småbarn, 6 månader–5 år

Hälsoaspekter, närings- och kostrekommendationer

Enligt den litteratur som finns anses de flesta former av vegetarisk kost ge tillräcklig näring även till barn (6,21,25-28). En förutsättning för detta är emellertid att användning av kosttillskott och berikade livsmedel accepteras. Det är också viktigt att föräldrarna till barnen har god kunskap i näringslära, så att de kan ge sina barn en välbalanserad vegetarisk kost (25).

Det enda undantaget från samstämmigheten handlar om mer begränsade vegankoster, som makrobiotisk kost, levande föda och kost som är helt fruktbaserad. Man avråder från att ge dessa koster till barn (6). En omfattande holländsk studie på barn som fått makrobiotisk kost har visat på näringsbrister och dåligt tillväxt (29). Studier på levande föda och helt fruktbaserad kost saknas, men deras sammansättning gör att barn kan ha mycket svårt att täcka sitt energibehov på grund av matens låga energitäthet.

I ett ”position paper” från ESPGHAN avråder man dock från att ge vegankost till spädbarn och småbarn (30). Deras underlag för rekommendationen är emellertid enbart studien på holländska barn som har fått makrobiotisk kost. När det gäller lakto- och lakto-ovo-vegetarisk kost till spädbarn och småbarn rekommenderar man ett dagligt intag av cirka 500 ml mjölk (bröstmjölk, modersmjölksersättning) eller motsvarande mängd mjölkprodukter.

Amning och tillvänjning

I likhet med andra barn bör barn, som kommer att tillvänjas till någon form av vegetarisk kost, helammas under det första halvåret. Därefter introduceras successivt olika livsmedel parallellt med amningen. Barn som planeras få vegankost kan gärna ammas till ett års ålder eller längre (27). Om amningen avslutas före ett års ålder rekommenderas att modersmjölken ersätts med kommersiell sojabaserad modersmjölksersättning, berikad med kalcium, B₁₂ och D, för att barnet säkert ska få den näring det behöver (6,27,31). Barn som inte ammas, utan istället får sojabaserad modersmjölksersättning, växer och utvecklas normalt enligt de studier som finns (27).

Eftersom baljväxter, nötter, mandel och frön är viktiga livsmedel i vegetarisk kost, speciellt vegankost, bör de introduceras parallellt med amningen i likhet med andra livsmedel. Ur allergisynpunkt anses det idag inte vara någon fördel att uppskjuta introduktion av livsmedel med hög allergirisk (ESPGHAN Committee on Nutrition, 2008). För att undvika kvävningrisk bör däremot alltid små barn få nötter och baljväxter i finfördelad form, t.ex. malda, mixade eller mosade.

Protein och energi

Räknat i gram per kg kroppsvikt och dag har små barn högre proteinbehov än vuxna, 1,1 g mellan 6 och 12 månader, 1,0 g mellan 1 och 2 år och därefter ungefär 0,9 g (9). Samtidigt har småbarn förhållandevis högt energibehov, vilket gör att andelen energi från protein som rekommenderas till dem är lägre än för barn över 2 år och vuxna. För barn 6–12 månader är rekommendationen 7–15 E% och mellan 1 och 2 år 10–15 E%, därefter 10–20 E% (32). Ett ökat proteinintag ryms inom den rekommenderade energifördelningen och i praktiken behöver man därför inte ta någon speciell hänsyn till det eventuellt ökade proteinbehovet, på grund av lägre smältbarhet, vid vegetarisk kosthållning. Desto viktigare är det att se till att kosten har tillräckligt hög energitäthet och inte ger för stor bulkeffekt, annars finns risk för att barnet inte orkar äta tillräcklig mängd (31).

Produkter baserade på soja, t.ex. sojabaserad modersmjölksersättning, sojadryck, sojajoghurt och tofu, är vanliga i vegetarisk kost, speciellt vegankost, till barn. Sojabönan och de flesta sojabaserade livsmedel innehåller emellertid isoflavoner (växtöstrogener), som teoretiskt kan ha negativ effekt på barnets könsutveckling och andra hormonkänsliga vävnader. Misstanken grundar sig på resultat från provrörsförsök och djurförsök med isolerade isoflavoner. Enligt en genomgång av aktuell forskning finns dock inga övertygande data, vare sig på barn eller vuxna, där sojabaserad modersmjölksersättning eller andra sojabaserade livsmedel visats ha de misstänkta negativa effekterna (33).

Järn

Blodbrist (anemi) tycks inte vara vanligare hos vegetarianer än hos dem som äter blandkost (15). Däremot har vegetarianer ofta lite lägre förråd, mätt som serumferritin, men inom referensområdet (6). Det finns ytterst få studier på små barn, men järnbrist tycks inte heller här vara vanligare (28).

Järnbehovet under barnets första levnadsår är högt. När barnet inte längre ammas helt bör därför den kompletterade maten ge bra järntillskott. För barn som tillvänjs till vegetarisk kost, utan kött från fågel och fisk, är det extra viktigt att maten är järnrik och att upptaget optimeras. Till barn som får vegankost rekommenderas järnberikade livsmedel eller kosttillskott från ungefär 6 månader upp till 5 år (27,28). Speciella rekommendationer för barn som får andra typer av vegetariska koster saknas. Eftersom varken laktovegetarisk eller lakto-ovo-vegetarisk kost innehåller något livsmedel som, jämfört med vegankost,

påverkar järnabsorptionen positivt bör sannolikt samma rekommendation gälla för dem. Och för övriga vegetariska kosten gäller samma råd som för blandkostare.

Zink

Kliniska tecken på zinkbrist verkar inte vara vanliga hos vegetarianer här i västvärlden (6), men det finns få studier på barn. Hos barn kan zinkbrist ge försämrad tillväxt. Enligt en studie på medelålders, engelska vegetarianer (veganer inkluderade) och blandkostare kunde man inte se någon skillnad i längd på de män och kvinnor som ätit vegetarisk kost hela livet jämfört med dem som börjat äta vegetariskt när de var 20 år eller äldre (34).

Om maten innehåller mycket fytinsyra rekommenderas zinktillskott eller berikade livsmedel till spädbarn som får vegankost (6).

Vitamin B₁₂

Brist på B₁₂ drabbar främst blodbildningen, nervsystemet och mag- och tarmkanalen. Vanliga symtom är svår trötthet, blodbrist (megaloblastisk anemi), dålig aptit, lätt depression, försämrat minne, ökad infektionsrisk och försämrad känsel i händer och fötter. Hos små barn är avstannad tillväxt och utveckling, vägran att äta fast föda, apati och dåligt humör viktiga symtom (35). Långvarig brist hos barn, t.ex. hela första levnadsåret, är svår att reparera med B₁₂-behandling och kan ge bestående neurologiska symtom (36).

Studier på vegetarianer visar att de har sämre B₁₂-status (lågt serum-B₁₂, högt serum-homocystein) än blandkostare och att veganer ligger sämst till (11). Vegankost behöver därför alltid kompletteras med B₁₂-berikade livsmedel och/eller kosttillskott med vitaminet. Även lakto- och lakto-ovo-vegetarianer kan behöva komplettera sitt intag om deras intag av mjölk, mjölkprodukter respektive ägg är begränsat.

Den gravida och ammande kvinnans B₁₂-status har mycket stor betydelse för barnet. Barn till mödrar som äter vegankost är därför speciellt känsliga. I litteraturen finns ett flertal fallrapporter som beskriver brist på B₁₂ hos barn till veganmödrar (11,36,37). Barn till mödrar som inte har tagit tillskott under graviditeten bör få B₁₂-tillskott direkt efter födseln, i annat fall när modersmjölken börjar kompletteras med fast föda (27).

Riboflavin

Riboflavin behövs för kroppens energiproduktion och deltar i antioxidantskyddet genom att regenerera den kroppsegna antioxidanten glutation. Brist på riboflavin är ovanligt och är främst beskrivet hos barn och vuxna i utvecklingsländer med begränsad tillgång till animaliska livsmedel (38). Oftast förekommer det tillsammans med en rad andra näringsbrister (9). Att veganer har ökad risk för brist har man sett i en studie från Australien, där 30 procent av veganerna hade biokemiska tecken på brist, mätt som glutationreduktasaktivitet i serum, jämfört med tio procent av andra vegetarianer och blandkostare (39).

I en holländsk studie på 4-8 månader gamla barn som åt makrobiotisk kost såg man tecken på riboflavinbrist, också här mätt som glutationreduktasaktivitet, hos 26 procent av barnen jämfört med två procent hos kontrollbarnen (29). Om riboflavinbrist förekommer hos barn som får andra typer av vegankost är okänt. Det finns ingenting som tyder på att barn skulle vara mer känsliga för lågt riboflavinintag än vuxna och den rekommenderade näringsstämningen för vuxna och barn är därför den samma (9). Bara några av de mjölkalternativ som finns på marknaden är berikade med riboflavin.

Selen

Selen ingår i flera olika föreningar med betydelse för t.ex. kroppens antioxidantförsvar och för ämnesomsättningen. Flera selenberoende enzym är inblandade i bildningen av tyroideahormoner. Selenbrist kan därför bidra till uppkomst av jodbristsymtom vid lågt jodintag (40).

Studierna på selenstatus hos vegetarianer är få och har visat varierande resultat (41). Med tanke på det låga seleninnehållet i svenskodlade vegetabilier och det osäkra innehållet av selen i de importerade finns en klar risk att vegetarianer i alla åldrar, speciellt veganer, kan ha lågt selenintag. I den svenska studien på tonåriga veganer låg deras genomsnittliga dagsintag på endast 10–12 µg. Värdena var framräknade från tabellvärden och inte analyserade.

Om intaget är så lågt att det kan ge bristsymtom är svårare att bedöma. I en liten svensk studie har man kopplat ”växtvärk” hos barn till låga selennivåer i serum. Symtom som muskelsmärter och trötthet försvann vid supplementering (42).

Ett sätt att förbättra seleninnehållet i vegetariska kosten är att uppmuntra konsumtion av importerade baljväxter, nötter (paranötter är speciellt selenrika), quinoa och bovete. Även importerade spannmålsprodukter från Finland har ofta högre seleninnehåll på grund av att konstgödsel selenberikas där. Det är okänt om kosttillskott med selen kan medföra hälsofördelar för veganer, men det rekommenderas i den veganpyramid som 2002 gavs ut av den Svenska vegetariska föreningen (1).

Jod

Jod ingår i sköldkörtelhormonerna T3 och T4 och har därmed stor betydelse för regleringen av kroppens ämnesomsättning. Brist under fosterstadiet och under nyföddhetsperioden kan göra att barnet får hjärnskador och dvärgväxt, så kallad kretinism. Även lättare jodbrist under barnets första levnadsår kan påverka hjärnan negativt med försämrad kognitiv utveckling som följd (43).

Vegankost gör det sannolikt svårare att få tillräckligt med jod jämfört med andra vegetariska kosten, men det finns få studier inom området (6). I en studie från Slovakien på vuxna veganer, lakto-ovo-vegetarianer och blandkostare fann man att 25 procent av lakto-ovo-vegetarianerna och 80 procent av veganerna hade bristfällig jodstatus, mätt som jod i urin < 100 µg/L, jämfört med nio procent i gruppen som åt blandkost (44).

Studier på jodintag och jodstatus hos barn som äter vegetariskt saknas. I Sverige är jodberikat salt en viktig jodkälla, tillsammans med mjölk och mejeriprodukter. Jodberikat salt är speciellt viktigt för dem som får vegankost, samtidigt som rekommendationen att hålla saltintaget lågt hos små barn bör beaktas, speciellt under tillväxningsperioden. Två sätt att höja jodintaget för barn som får vegankost är att dels använda jodberikade modersmjölksersättningar, vällingar och grötar, dels joderat salt om salt används. Att observera är att Kravmärkta vällingar och grötar inte berikas, vilket kan krocka med miljöaspekter på livsmedelsval. Alger är en annan jodkälla som kan ingå i vegetariska kosten. Innehållet av jod i alger kan variera mycket och en del kan ha så högt innehåll att de inte kan användas regelbundet. De säkraste sorterna är Nori och Wakame, där ungefär 2 ark respektive 0,5 g torkad produkt ger rekommenderat intag hos ett litet barn (1,45).

Kalcium och vitamin D

Både kalcium och vitamin D behövs för benbildningen. D-vitaminet har en viktig roll för upptaget av kalcium, men har också många andra viktiga funktioner, bl.a. för immunförsvaret. Brist på kalcium och/eller vitamin D ger dåliga förutsättningar för ett hållbart ske-

lett och medför ökad risk för benbrott under vuxen ålder. Veganer kan ha lågt intag av både kalcium och vitamin D, vilket gör att deras skelett kan påverkas. I studier från Finland, Holland och Taiwan har man funnit lägre bentäthet eller benmineralinnehåll hos veganer jämfört med andra vegetarianer respektive blandkostare (46). I en engelsk studie på hälsomedvetna blandkostare och vegetarianer såg man att veganer hade 30 procent högre risk för frakturer jämfört med blandkostare. Risken halverades och var inte längre signifikant när man justerade för kalciumintag. Vegetarianer som inkluderade mjölk hade ingen ökad risk. När man endast inkluderade dem som konsumerade minst 525 mg kalcium per dag hade veganer samma frakturrisik som blandkostare och övriga vegetarianer (46). Studier på barn som äter vegetariskt saknas.

Brist på D-vitamin, engelska sjukan, ger svåra skador på skelettet och har beskrivits både hos barn som har fått makrobiotisk kost och vanlig vegankost (28). En del studier har också rapporterat lägre D-vitaminstatus hos veganer, både tonåringar och vuxna (28). I en polsk studie på 100 barn (hälften vegetarianer, hälften blandkostare) mellan 2 och 10 år, fann man att vegetarianerna hade lägre intag av både kalcium och vitamin D, lägre D-vitaminstatus och lägre nivåer av tre olika markörer för benomsättning än barnen som åt blandkost (47). Arton av de 50 vegetarianerna uteslöt mjölk och mjölkprodukter. En undersökning av unga veganer i Umeå visade att intaget av vitamin D i genomsnitt var betydligt lägre (2-3,7 µg/dag) än hos unga som åt blandkost (5,1-7,7 µg/dag)(48).

Omega 3-fettsyror

Fettsyror från både omega 6- och omega 3-grupperna är nödvändiga för en lång rad funktioner i kroppen, bl.a. immunförsvaret, synen och hjärnans funktion. Fettsyran DHA finns i stor mängd i hjärnbarken och näthinnan och har visat sig ha betydelse för hjärnans och synens utveckling tidigt i livet. Bildningen av DHA från alfa-linolensyra är emellertid inte speciellt effektiv. Dessutom tycks det finnas genetiska skillnader i hur mycket som kan bildas (49).

Flera studier har visat att både vegetarianer och veganer har lägre nivåer av EPA och DHA i blodet än blandkostare. Veganer har lägre nivåer än lakto-ovo-vegetarianer. Resultat från den brittiska delen av EPIC-studien visar dock små skillnader i halten EPA och DHA hos vegetarianer/veganer, trots lägre dietärt intag jämfört med hos blandkostare. En möjlig förklaring kan vara en effektivare omvandling från alfa-linolensyra (50). Tidigare kontrollerade interventionsstudier har visat en begränsad omvandling, men man vet lite om effekterna på längre sikt. Nivån av EPA och DHA påverkas inte av antal år som vegetarian, vilket tolkas som att kroppen ställer in sig på en låg men stabil bildning (21). Några symtom som tyder på brist har man däremot inte sett. Studier på vegetarianer och påverkan av låga nivåer av EPA och DHA på hälsan saknas (21).

Studier på barn tyder på att hjärnan och synen hos dem som får extra DHA, genom DHA-rik modersmjölk (mamman fått tillskott av fiskolja) eller berikad modersmjölkserättning, utvecklas bättre jämfört med kontrollgrupperna, men det finns också flera studier där man inte sett någon effekt (51). När det gäller barn mellan 2 och 18 år är kunskapen begränsad om hur tillskott av EPA och DHA kan påverka deras hälsa (51).

För vuxna veganer rekommenderas 2-4 g alfa-linolensyra per dag och 100-300 mg DHA. I modersmjölkserättningar bör 0,2-0,4 procent av fett vara DHA. Intaget av långa fleromättade fettsyror bör fortsätta efter det första halvåret, men otillräckligt underlag gör att det inte går att ge några kvantitativa rekommendationer (52).

Bröstmjölken hos vegetarianer och veganer har lägre innehåll av DHA. Studier på barn som har fötts upp på vegankost eller lakto(-ovo-)vegetarisk kost har däremot inte avslöjat några brister på vare sig syn eller mental och kognitiv utveckling (51,53). Enligt

Sanders blir slutsatsen, så länge det inte finns någon övertygande bevisning för att låga nivåer av DHA har negativ effekt, att behovet av omega 3-fettsyror kan täckas av alfalinolensyra.

Specifika rekommendationer för omega 3-fettsyror till barn som får vegetarisk/vegansk kost saknas således. Däremot framhålls att gravida och ammande vegetarianer kan ha nytta av tillskott med DHA-rik olja från mikroalger (6).

Slutsatser

I ett ”position statement” om vegetarisk kost från American Dietetic Association (ADA) är slutsatsen att välplanerade vegetariska kostar inklusive vegankost är hälsosamma, näringsmässigt tillräckliga och kan ge fördelar när det gäller prevention och behandling av vissa sjukdomar som fetma, hjärt- och kärlsjukdom och diabetes (6). Man konkluderar också att de är lämpliga för människor i alla åldrar, inklusive spädbarns- och småbarnsåldern. Vissa näringsämnen framhålls som extra viktiga att vara uppmärksam på och om det behövs komplettera maten med berikade livsmedel och/eller kosttillskott. De näringsämnen som tas upp är omega 3-fettsyror, järn, zink, jod, kalcium, vitamin D och vitamin B₁₂.

Renda och Fisher konstaterar i en artikel om vegetarisk mat till barn och tonåringar att ”när välinformerade föräldrar ger sina barn vegetarisk kost visar studier att de har normal vikt och längd” (25). De framhåller problemet med alltför bulkig kost till småbarn upp till tre år, men framför allt nyttan av en varierad vegetarisk kost ur vikt- och hälsosynpunkt.

I en annan artikel om vegetarisk mat till barn och tonåringar skriver författarna att välplanerade vegetariska kostar ger tillräckligt med näring och normal tillväxt hos barn och tonåringar och att forskning har visat att den här sortens matvanor tidigt i livet kan leda till hälsosamma matvanor hela livet (26).

Två artiklar tar specifikt upp vegankost till spädbarn (27) och barn (28). Författarnas slutsats när det gäller spädbarn är att välplanerad vegankost kan ge tillräckligt med näring för spädbarn samt normal tillväxt. Barnen bör helst få bröstmjolk hela första året, alternativt sojabaserad modersmjölksersättning. Tilläggs kost bör inte introduceras före 4-6 månader. Barn som inte får berikade livsmedel kan behöva tillskott av järn, kanske också vitamin D, B₁₂ och zink.

I artikeln, som handlar om vegankost till barn, är författarnas slutsats att vegankost ger tillräckligt med näring om den planeras av en välinformerad förälder och att de studier som finns ger stöd för att barnen växer normalt. Barnen bör alltid få tillskott av vitamin B₁₂ eller använda berika livsmedel. Tillskott av vitamin D kan behövas och föräldrarna bör se till att maten innehåller tillräckligt med järn, zink och kalcium och att upptaget av mineralerna från maten är bra.

Sammanfattning

Begreppet vegetarian rymmer ett flertal varianter av vegetarisk kost från vegankosten, som helt baseras på vegetabilier, till kostar där man i princip bara utesluter rött kött eller äter kött/fisk högst en gång i veckan. Forskningsmässigt är de flesta studier gjorda på lakto-ovo-vegetarianer.

Andelen som väljer att äta vegetariskt förefaller ha ökat bland yngre vuxna och med det följer att en del föräldrar också önskar ge sina barn samma vegetariska mat som de själva äter. Aktuell information om hur många vuxna som är vegetarianer saknas, men studier från tidigt 2000-tal tyder på att andelen kan variera mellan 0,5 och 10 procent, beroende på vilka vegetariska matvanor som inkluderas och vilka åldersgrupper som stu-

deras. Studier på hur många barn som får vegetarisk kost när amningen upphör saknas helt. Enligt Livsmedelsverkets undersökning från 2003 av fyraåringar och barn i årskurs 2 och 5 avstod omkring en procent av barnen från kött och några enstaka var laktovegetarianer. Ingen var vegan.

Att äta vegetariskt tycks ha flera hälsofördelar. Ett flertal studier på vuxna vegetarianer visar att de har minskad risk för vanliga folksjukdomar som hjärt- och kärlsjukdom, diabetes och fetma. Vegetarianer röker ofta mindre och motionerar mer, men ett flertal livsmedel och näringsämnen i vegetarisk kost kan också förklara de hälsoeffekter man ser. Välplanerade vegetariska kosterna har exempelvis högt innehåll av frukt, grönsaker, baljväxter, nötter, frön och fullkornsprodukter, som i sin tur leder till högt innehåll av antioxidanter, folat, kalium, magnesium och fibrer.

Begränsningar i livsmedelsval leder emellertid också till vissa begränsningar i kostens näringsinnehåll. Om en vegetarisk kost medför några näringsmässiga risker påverkas av vilka och hur många livsmedel som utesluts. De näringsämnen som kan finnas i liten, och ibland otillräcklig, mängd i alla vegetariska kosterna, med undantag av dem som innehåller fisk, är järn, zink, selen och vissa omega 3-fettsyror. I vegankosterna kan också innehållet av kalcium, jod, riboflavin och protein vara lågt, medan vitamin B₁₂ och vitamin D vanligtvis saknas helt. Alla typer av vegankost behöver därför alltid kompletteras med kosttillskott och/eller berikade livsmedel. Detta kan dock kollidera med det miljöengagemang många vegetarianer har, eftersom Krav-märkta livsmedel, utom matfetter och magra mjölksorter, i princip inte berikas.

Små barn har extra högt energi- och näringsbehov, vilket gör att man ibland avråder från vegetarisk kost till barn från 6 månader till 5 år. Enligt den litteratur som finns anses emellertid de flesta former av vegetarisk kost ge tillräckligt med näring även till dem. En förutsättning för detta är dock att användningen av kosttillskott och berikade livsmedel accepteras. Det är också viktigt att föräldrarna till barnen har god kunskap i näringslära, så att de kan ge sina barn en välbalanserad och varierad vegetarisk kost.

Det finns ett undantag från den här slutsatsen och det gäller vegankosterna med begränsningar också bland vegetabilerna. Makrobiotisk kost, levande föda och kost som är helt fruktbaserad bör inte ges till barn. Alla tre kosterna har mycket låg energitäthet, vilket gör det svårt att täcka barnets energibehov.

Litteratursökning

Litteratursökningen gjordes via PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) med hjälp av följande sökord: vegetarian diets, vegan diets, vegetarians och vegans kombinerat med children, infants, protein, vitamin D, B₁₂, iron, zinc, selenium, omega-3, diabetes, cancer, heart, osteoporosis, growth and health. Företrädesvis artiklar senare än 2005 har ingått. I de fall där det har behövts har kompletterande sökningar gjorts utan tillägg av children respektive infants samt enskilda näringsämnen utan tillägg av vegetarian/vegan.

Referenser

1. Johansson U. *Näring och Hälsa*. Studentlitteratur, Lund:2007.
2. Becker W, Enghardt Barbieri H. Svenska barns matvanor 2003 – resultat från enkäter. Rapport 20/2006. Livsmedelsverket, Uppsala.
3. Becker W. Färre unga äter kött – men vegetarianerna blir inte fler. *Vår Föda* 2002; 54(3):24-27.
4. Livsmedelsverket 2002. Forskningsgruppen för Samhälls- och Informationsstudier (FSI). Kajsauundersökningen 2001. Rapport till Livsmedelsverket, april 2002.
5. Mangels R. Protein in the vegan diet. www.vrg.org/nutrition/protein. Senast uppdaterad 26 april 2006. Hämtad februari 2010.
6. Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2009 Jul;109(7):1266-82.
7. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):633S-639S. Review.
8. Lynch SR. The effect of calcium on iron absorption. *Nutr Res Rev* 2000 Dec;13(2):141-58.
9. Nordiska näringsrekommendationer 2004.
10. Hunt JR, Beiseigel JM, Johnson LK. Adaptation in human zinc absorption as influenced by dietary zinc and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2008 May;87(5):1336-45.
11. Elmadfa I, Singer I. Vitamin B-12 and homocysteine status among vegetarians: a global perspective. *Am J Clin Nutr*. 2009 May 89(5):1693S-1698S.
12. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007;232(10):1266-74. Review.
13. Yamada K, Yamada Y, Fukuda M, Yamada S. Bioavailability of dried asakusanori (*porphyra tenera*) as a source of Cobalamin (Vitamin B12). *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:412-8.
14. Dagnelie PC. Some algae are potentially adequate sources of vitamin B-12 for vegans. *J Nutr* 1997;127:379-80.
15. Larsson C. Young vegetarians and omnivores. Dietary habits and other health-related aspects. Doctoral thesis, Umeå University 2001.
16. Lightowler HJ, Davies GJ. Iodine intake and iodine deficiency in vegans as assessed by the duplicate-portion technique and urinary iodine excretion. *Br J Nutr* 1998 Dec;80(6):529-35.
17. Rauma A-L, Törmöla M-L, Nenonen M, Hänninen O. Iodine status in vegans consuming a living food diet. *Nutr Res* 1994; 14: 1789-95.
18. Geppert J, Kraft V, Demmelmair H, Koletzko B. Docosahexaenoic acid supplementation in vegetarians effectively increases omega-3 index: a randomized trial. *Lipids* 2005 Aug;40(8):807-14.
19. Ryan AS, Keske MA, Hoffman JP, Nelson EB. Clinical overview of algal-docosahexaenoic acid: effects on triglyceride levels and other cardiovascular risk factors. *Am J Ther* 2009 Mar-Apr;16(2):183-92. Review.
20. Fraser GE. Vegetarian diets: what do we know of their effects on common chronic diseases? *Am J Clin Nutr* 2009 May;89(5):1607S-1612S.
21. Key TJ, Appleby PN, Rosell MS. Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proc Nutr Soc* 2006 Feb;65(1):35-41. Review.
22. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):791-6.

23. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Green A, Ferdowsian H. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009 May;89(5):1588S-1596S.
24. Hebbelinck M, Clarys P, De Malsche A. Growth, development, and physical fitness of Flemish vegetarian children, adolescents, and young adults. *Am J Clin Nutr* 1999 Sep;70(3 Suppl):579S-585S.
25. Renda M, Fischer P. Vegetarian diets in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2009 Jan;30(1):e1-8.
26. Dunham L, Kollar LM. Vegetarian eating for children and adolescents. *J Pediatr Health Care* 2006 Jan-Feb;20(1):27-34. Review.
27. Mangels AR, Messina V. Considerations in planning vegan diets: infants. *J Am Diet Assoc* 2001 Jun;101(6):670-7.
28. Messina V, Mangels AR. Considerations in planning vegan diets: children. *J Am Diet Assoc* 2001 Jun;101(6):661-9. Review.
29. Dagnelie PC, van Staveren WA. Macrobiotic nutrition and child health: results of a population-based, mixed-longitudinal cohort study in The Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1994 May;59(5 Suppl):1187S-1196S.
30. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Jan;46(1):99-110. Review.
31. Mangels R. Feeding vegan kids. www.vrg.org/nutshell/kids. Hämtad från boken *Simply vegan 4e upplagan* 2009. Hämtad februari 2010
32. Svenska näringsrekommendationer 2005. Livsmedelsverket.
33. Badger TM, Gilchrist JM, Pivik RT, Andres A, Shankar K, Chen JR, Ronis MJ. The health implications of soy infant formula. *Am J Clin Nutr*. 2009 May;89(5):1668S-1672S.
34. Rosell M, Appleby P, Key T. Height, age at menarche, body weight and body mass index in life-long vegetarians. *Public Health Nutr* 2005 Oct;8(7):870-5.
35. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008 May;66(5):250-5. Review.
36. Casella EB, Valente M, de Navarro JM, Kok F. Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain Dev* 2005 Dec;27(8):592-4.
37. Roed C, Skovby F, Lund AM. [Severe vitamin B12 deficiency in infants breastfed by vegans]. *Ugeskr Laeger*. 2009 Oct 19;171(43):3099-101. Danish.
38. Allen LH. B vitamins: proposed fortification levels for complementary foods for young children. *J Nutr*. 2003 Sep;133(9):3000S-7S. Review.
39. Majchrzak D, Singer I, Männer M, Rust P, Genser D, Wagner KH, Elmadfa I. B-vitamin status and concentrations of homocysteine in Austrian omnivores, vegetarians and vegans. *Ann Nutr Metab* 2006;50(6):485-91.
40. Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabbà C, Resta F, Licchelli B, Guastamacchia E. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2009 Sep;9(3):277-94. Review.
41. de Bortoli MC, Cozzolino SM. Zinc and selenium nutritional status in vegetarians. *Biol Trace Elem Res* 2009 Mar;127(3):228-33.

42. Brahme-Isgren M, Stenhammar L. [Muscular symptoms common in selenium deficiency. Association with growth pain, restless legs and calf cramps]. *Lakartidningen* 2007 Jan 24-30;104(4):214. Review.
43. Gordon RC, Rose MC, Skeaff SA, Gray AR, Morgan KM, Ruffman T. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *Am J Clin Nutr* 2009 Nov;90(5):1264-71.
44. Krajcovicová-Kudlácková M, Bucková K, Klimes I, Seboková E. Iodine deficiency in vegetarians and vegans. *Ann Nutr Metab* 2003;47(5):183-5.
45. Crohn DM, Perchlorate Controversy Calls for Improving Iodine Nutrition *Vegetarian Journal* 2006 Issue 2 (www.vrg.org/journal/vj2006issue2/vj2006issue2iodine)
46. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Dec;61(12):1400-6.
47. Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J, Chełchowska M, Laskowska-Klita T. Serum concentration of biochemical bone turnover markers in vegetarian children. *Adv Med Sci*. 2007;52:279-82.
48. Larsson CL, Johansson GK. Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. *Am J Clin Nutr* 2002;76:100-6.
49. Lattka E, Illig T, Heinrich J, Koletzko B. Do FADS genotypes enhance our knowledge about fatty acid related phenotypes? *Clin Nutr* 2009 Nov 28.
50. Welch AA, Shakyia-Shrestha S, Lentjes MA, Wareham NJ, Khaw KT. Dietary intake and status of n-3 polyunsaturated fatty acids in a population of fish-eating and non-fish-eating meat-eaters, vegetarians, and vegans and the precursor-product ratio of α -linolenic acid to long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: results from the EPIC-Norfolk cohort. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1040-51.
51. Uauy R, Dangour AD. Fat and fatty acid requirements and recommendations for infants of 0-2 years and children of 2-18 years. *Ann Nutr Metab* 2009;55(1-3):76-96. Review.
52. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81(2-3):99-104.
53. Sanders TA. DHA status of vegetarians. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009 Aug-Sep;81(2-3):137-41.
54. Bhatia J, Greer F; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):1062-8.
55. Craig WJ. Health effects of vegan diets. *Am J Clin Nutr* 2009 May;89(5):1627S-1633S. Review.

Vätecyanid från cyanogena glykosider

av Helena Hallström, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

Faroidentifiering

Allmänt om vätecyanid från cyanogena glykosider

Cyanogena glykosider är en typ av ämnen som förekommer i många växter, bland annat i limaböner, linfrö, kassava och stenfrukter.

Vätecyanid, HCN, kan frisättas från de cyanogena glykosiderna genom kemiska reaktioner (hydrolys och enzymatiska reaktioner) i flera steg. Frisättandet förutsätter att frön/kärnor förstörts fysikaliskt/kemiskt, så att de cyanogena glykosiderna kan komma i kontakt med enzymet betaglykosidas. Också i tarmen kan vätecyanid frisättas från cyanogena glykosider med hjälp av tarmbakterier, men intracellulärt i vävnaderna sker inte detta. Hur giftiga de cyanogena glykosiderna är beror huvudsakligen på vilken kapacitet de har att bilda vätecyanid (1).

Vätecyanid är ett gift som kan ge allvarliga allmänsymptom. Symptomen beror på att cyanid blockerar ett enzym (cytokrom a_3) i andningskedjan i cellerna. Detta leder till att syre inte kan utnyttjas av kroppens vävnader. Hög exponering för vätecyanid kan få mycket allvarliga följder som andnöd, förlamning och medvetslöshet. Dödsfall finns också beskrivna i samband med denna typ av förgiftning.

Linfrö

Linfrö har höga halter av de cyanogena glykosiderna linustatin, neolinustatin och, i mindre mängder, även linamarin och lotaustralin.

Bittermandel (Prunus dulcis v. amara)

Bittermandel innehåller den cyanogena glykosiden amygdalin.

Saft och sylt med kärnor från familjen Rosaceae

Förutom i bittermandel förekommer amygdalin också i den inre delen av kärnorna från t.ex. äpple, päron, plommon, körsbär, aprikos, persika och mandel (samtliga hör till familjen *Rosaceae*).

Farokarakterisering

Allmänt om vätecyanid från cyanogena glykosider

Akuta effekter

Exempel på kliniska symtom som kan uppträda inom några minuter vid akut förgiftning till följd av exponering för vätecyanid kan vara huvudvärk, illamående, yrsel, förvirring, domningar, hjärtklappning, andnöd och cyanos (dvs. blåaktig missfärgning av hud och slemhinnor på grund av att blodets syrehalt är låg), kramper och koma som i allvarliga fall kan sluta med döden (1). Dödlig dos för människa vid akut förgiftning har rapporterats uppgå till 0,5–3,5 mg HCN/kg kroppsvikt (1).

Vätecyanid respektive cyanogena glykosider har utvärderats av JECFA – en expertgrupp inom WHO, 1993 (2), IPCS – en annan expertgrupp också inom WHO, 2004 (3) och även av Efsa (den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet) 2004 (1). En toxikologisk utvärdering av vätecyanid har också utförts av Europarådets expertgrupp för aromämnen (4). Se nedan i avsnittet om kroniska effekter.

På grund av brist på kvantitativa toxikologiska data och epidemiologiska studier kunde ingen av dessa expertgrupper fastställa någon säker intagsnivå, men Efsa (1) ansåg att det var osannolikt att exponering för cyanid i dosområdet 3–6 mikrogram/kg kroppsvikt/dag från aromämnen skulle kunna ge upphov till akut toxicitet. Jecfa (2) ansåg att en halt av vätecyanid upp till 10 mg/kg i kassavamjöl inte medför akut toxicitet.

Kroniska effekter

Hög kronisk exponering för vätecyanid kan leda till störningar i sköldkörtelns funktion och olika typer av neurologiska skador, som förlamningar och syn- och hörselrubbingar. Sjukdomar som tropisk ataxisk neuropati (TAN) och spastisk pares (Konzo) är förknippade med konsumtion av livsmedel som innehåller cyanogena glykosider, framför allt kassava i vissa afrikanska länder (4). Detta gäller speciellt vid undernäring, särskilt om intaget av svavelinnehållande aminosyror som metionin och cystein är otillräckligt, och eller sjukdom. Som exempel på vilka dosnivå som kan vara aktuell i dessa sammanhang anger Tylleskär et al (1992) att, när det gäller Konzo, ett dagligt intag av 0,19–0,37 mg vätecyanid/kg kroppsvikt i samband med brist på sulfat var en bidragande orsak till att sjukdomen utvecklades (5).

Europarådets expertgrupp för aromämnen har uppskattat ett temporärt maximalt dagligt intag (TMDI) vid långtidsintag av vätecyanid i livsmedel till 0,023 mg/kg kroppsvikt/dag (4). Det motsvarar cirka 1,6 mg/dag för en person som väger 70 kg. Det bör påpekas att Europarådets expertgrupp ansåg att detta maximala dagliga intag endast bör vara temporärt, eftersom det toxikologiska underlaget som det baseras på inte är tillräckligt. TMDI speciellt för barn har inte fastställts.

Linfrö

Innehållet av cyanogena glykosider i linfrö kan innebära en potentiell hälsorisk. Det är av betydelse för bedömningen av eventuella hälsorisker om linfröna intas hela, krossade eller malda. Intag av krossade eller malda linfrön medför nämligen högre exponering för cyanid i jämförelse med intag av hela frön (6). Inga uppgifter finns dock publicerade angående biotillgängligheten av cyanid från linfrö. Traditionell användning av helt linfrö, 1–2 msk till vuxna som laxativ, kan anses riskfritt. Inga toxiska effekter är kända vid denna dos.

Intag av 3–10 matskedar krossat linfrö ger en påtaglig cyanidexponering som kan vara skadlig vid långtidsanvändning, men innebär knappast någon risk för akut förgiftning. Som nämnts ovan kan dock kroppens förmåga att avgifta cyanid vara nedsatt vid sjukdom eller undernäring. En person som tuggade på 150 ml linfrö varje dag fick vaga neurologiska symtom, som troligen berodde på cyanidexponeringen (7, 8). Cyanidinnehållet i krossat linfrö förefaller i hög grad att reduceras vid bakning. Cyanid kunde inte påvisas i bröd respektive muffins med krossat linfrö efter gräddningen (9).

Bittermandel

Symtomen i samband med akut förgiftning kan vara illamående, kräkningar, yrsel och hjärtklappning. I allvarliga fall kan eventuellt även påverkan på andning och medvetande förekomma. Dödlig dos för en vuxen är cirka 50–60 bittermandlar. För ett litet barn kan ett par råa bittermandlar utgöra dödlig dos. Allvarliga förgiftningar är dock ovanliga.

Saft och sylt med kärnor från familjen Rosaceae

Liksom för rå bittermandel finns det en förgiftningsrisk vid intag av kärnor, i synnerhet från stenfrukter. Symtomen är desamma som för bittermandel. Giftigheten varierar dock mycket mellan olika arter. Mer vätecyanid uppkommer om kärnorna har krossats innan de konsumeras. När det gäller saft och sylt tillkommer dock effekter av tillagning. Kokning, särskilt om man kokar utan lock, kan reducera halterna av vätecyanid.

Exponeringsuppskattning

Linfrö

Enligt Europarådets utvärdering (4) som publicerades 2006 innehåller linfrö > 500 mg vätecyanid (HCN)/kg. Halterna av vätecyanid i linfrö uppges enligt (8) variera mellan 190 och 1 000 mg/kg. Rosling (6, 9) uppger att linfrö kan ha halter mellan 4 och 12 mmol/kg, vilket motsvarar cirka 100–300 mg vätecyanid/kg linfrö.

Generellt finns mycket litet data om intag av linfrö i Sverige. Intag upp till 8 matskedar (80 gram) per person och dag har rapporterats (6). Normalt sett rekommenderas till vuxna 1–2 matskedar (10–20 gram) linfrö per dag som tarmreglerande medel (7, 10). Användningen av linfrö ökade under 1990-talet, troligen på grund av ökat intresse för naturmedel och hälsokost (6,7).

Bittermandel

Koncentrationer av vätecyanid i storleksordningen 3 000–4 000 mg/kg har rapporterats (4). Bittermandel används normalt i ganska begränsad omfattning som krydda, framför allt i bakverk och desserter.

Saft och sylt med kärnor från familjen Rosaceae

Kärnor från t.ex. aprikos kan ha halter i samma storleksordning som bittermandel (4), medan kärnor från andra stenfrukter, som persikor, har betydligt lägre halter – 470 mg/kg (1, 4).

En undersökning av vätecyanid i körsbärssaft och körsbärssylt som utförts vid Livsmedelsverket publicerades 1984 (11). I outspädd saft av körsbär med malda kärnor visade det sig att halterna varierade mellan 3 och 6 mg/kg beroende på beredningsmetod. Rårörd saft med malda kärnor som silats av hade den högsta halten, 6 mg/kg. I saft som hade kokats och silats av var halterna lägre, 3 mg/kg. Lägst halt (< 1 mg/kg) hade den körsbärssaft som bereddes genom att hela körsbär med kärnor kokats och silats av. I drickfärdig saft blir halterna 3–4 ggr lägre. Möjligen kan saft som innehåller krossade kärnor av häggbär ha högre halter än körsbärssaft, men häggbärssaft har inte analyserats. Krossade häggbär hade dock 6 gånger högre halt vätecyanid (56 mg/kg) än krossade körsbär (9 mg/kg). Körsbärssylt hade mycket låga halter av vätecyanid (2 mg/kg).

Riskkaraktärisering

Linfrö

Fråga: Finns det marginal mellan intaget och TMDI (= 0,023 mg/kg kroppsvikt/dag enligt Europarådets expertgrupp för aromämnen, 2006)?

Svar: Det finns inga intagsdata för linfrö avseende barn. Om man utgår ifrån att TMDI för vuxna också är applicerbart för barn och en halt av vätecyanid på 300 mg/kg linfrö kan man teoretiskt uppskatta hur stora mängder som kan konsumeras. En annan osäkerhetsfaktor i detta sammanhang är att biotillgängligheten av vätecyanid från linfrö inte är känd. Ett barn som väger 18 kg (= genomsnittlig vikt för 4-åringar i Riksmaten 2003) kan inta 415 µg HCN/dag utan risk. Det skulle innebära att barnet kan äta högst 1,4 gram linfrö per dag, om man antar att biotillgängligheten är 100 procent. Sannolikt är dock biotillgängligheten betydligt lägre – i synnerhet för helt obehandlat linfrö, vilket medför att det maximala intaget kan bli högre. Som framgår ovan kan dock linfrö ha betydligt högre halter av vätecyanid och om man skulle räkna med en halt på 500 mg HCN/kg linfrö blir ett ”säkert” intag av linfrö mindre än 1 gram per dag.

Dock bör det här understrykas att det saknas publicerade uppgifter om biotillgängligheten av vätecyanid från linfrö och det är därför svårt att uppskatta ett ”säkert” dagsintag av linfrö. Osäkerheten i ovan gjorda uppskattningar av maximalt ”säkert” intag av linfrö per dag är alltså mycket stor.

Som tidigare har nämnts påverkas risken för att toxiska effekter ska uppstå i hög grad också av nutritionsstatus och hälsotillstånd. Det är alltså mycket viktigt att man tar hänsyn till dessa faktorer vid riskbedömningen.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Det är sannolikt att barn kan vara känsligare, förmodligen på grund av att de har lägre kroppsvikt och är mindre metaboliskt utvecklade än vuxna (12). Barn förefaller också vara mer sårbara än vuxna vid intag av kassava eller aprikoskärnor (12). Det finns dock inga specifika data angående detta i samband med intag av linfrö.

Vuxna: När det gäller vuxna anger Rosling (6) att intag av 1-2 matskedar linfrö per dygn är en säker dosering. Inte heller vid intag av 3-10 matskedar per dygn torde det föreligga risk för akut förgiftning, men vid långtidsanvändning kan denna dos, åtminstone i vissa beredningsformer, vara skadlig. Livshotande förgiftningar kan endast uppkomma vid intag av mer än 10 matskedar (100 gram) linfrö per dag.

Bittermandel

Risken att förgiftas av bittermandel som krydda förefaller vara ytterst liten. I bakverk förflyktigas för övrigt en hel del vätecyanid under gräddningen. Användningen borde också begränsas av smaken. I sammanhanget kan även nämnas att bittermandelolja, som förekommer i kakrecept, huvudsakligen innehåller bensaldehyd. Bittermandelolja avger inte vätecyanid. I de fall småbarn intar råa bittermandlar är det så gott som alltid frågan om olycksfall.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Det är sannolikt att barn kan vara känsligare. Det finns rekommendationer från Giftinformationscentralen: Om mer än ett par mandlar förtärts, ge kol och kontrollera risken hos Giftinformationscentralen.

Saft och sylt med kärnor från familjen Rosaceae

Fråga: Finns det marginal mellan intaget och TMDI (= 0,023 mg/kg kroppsvikt och dag)?

Svar: Om man utgår ifrån att TMDI för vuxna också är applicerbart för barn och en halt av vätecyanid på 6 mg/kg körsbärssaft kan man teoretiskt uppskatta hur stora mängder som kan konsumeras dagligen utan risk. Ett barn som väger 18 kg (= genomsnittlig vikt för 4-åringar i Riksmaten, 2003) kan inta 415 µg/dag utan risk. Det skulle innebära att barnet per dag kan dricka cirka 70 gram utspädd råördd körsbärssaft med krossade kärnor. Med 3–4 gångers spädning blir det 210–280 gram drickfärdig saft/dag.

Om saften med de krossade kärnorna har kokats kan det dagliga intaget öka till det dubbla utan risk. Körsbärssaft som har beretts genom att hela körsbär med kärnor har kokats och silats av kan konsumeras upp till minst 6 gånger den mängd som gäller för den råördda körsbärssaften med krossade kärnor. Det kan tilläggas att det i Riksmaten, 2003 framgår att genomsnittligt intag respektive intag enligt 95:e percentilen av saft i åldersgruppen 4 år är 105 ±122 gram och 339 gram.

Om de analysdata som rapporterades 1984 fortfarande är representativa bör körsbärssylt inte utgöra någon hälsorisk (räknat på intag enligt 95:e percentilen för 4-åringar). I Riksmaten 2003 framgår att genomsnittligt intag respektive intag enligt 95:e percentilen av sylt i åldersgruppen 4 år är 10 ±12 och 34 gram.

Fråga: Är barn känsligare än vuxna?

Svar: Det är sannolikt att barn kan vara känsligare.

Övrigt

Det bör påpekas att rökning innebär en påtaglig exponering för cyanid. Den inhalede röken från en cigarett kan innehålla mellan 10 och 550 mikrogram cyanid (13).

Gränsvärden för vätecyanid (HCN) i livsmedel

I EU:s aromdirektiv 88/388/EEC anges följande gränsvärden för vätecyanid:

- livsmedel 1mg/kg
- drycker 1 mg/kg

Undantag:

- nougat, marsipan och liknande 50 mg/kg
- alkoholhaltiga drycker 1mg/vol% alkohol
- konserverade stenfrukter 5 mg/kg

I sin utvärdering från 2006 föreslog Europarådets expertgrupp för aromämnen att följande gränser ska tillämpas:

- livsmedel generellt 0,5 mg/kg
- drycker 0,05 mg/kg

Undantag:

- juicer från stenfrukter 0,5 mg/kg
- konserverade stenfrukter 2 mg/kg
- marsipan, nougat och liknande produkter 50 mg/kg
- bakverk innehållande mandel, marsipan och liknande 10 mg/kg
- vissa traditionella produkter som innehåller marsipan, mandel m.m., t.ex. Amaretti, Dresdner Christstollen 40 mg/kg
- alkoholhaltiga drycker per vol% alkohol 0,5 (4).

Livsmedelsverkets råd om intag av linfrö

För vuxna gäller att intaget av linfrö bör begränsas till den traditionella doseringen 1-2 matskedar (10-20 gram) dagligen. Detta medför inte någon förgiftningsrisk. Hela frön bör användas, eftersom de ger upphov till mindre mängder cyanid än krossade. Livsmedelsverket avråder från intag av krossat eller malt linfrö som livsmedel för att tillgodose fett-syrabehov.

Referenser

1. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on hydrocyanic acid in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. Question number EFSA-Q-2003-145 Adopted on 7 October 2004, EFSA 2004.
2. Cyanogenic glycosides JECFA, 1993.
3. Hydrogen Cyanide and Cyanides. Human Health Aspects. Concise international Chemical assessment Document. No 61, WHO, 2004.
4. Hydrocyanic acid. Natural sources of flavourings. Active Principles (of toxicological concern), Council of Europe 2006.
5. Tylleskär et al. Cassava cyanogens and konzo, an upper motoneuron disease found in Africa. *Lancet*, 339 (8787) 208- 21, 1992.
6. Cyanidexposition från linfrö. Preliminärrapport augusti 1992. Projektansvarig Hans Rosling. (Denna rapport är inte publicerad, men vissa uppgifter i den bygger på ref. 10).
7. Wennergren Center International Symposium. Cyanide detoxification in humans and safe consumption of cyanogenic plants. June 11-13, 1995 Stockholm. Organizer: Hans Rosling. (Inga uppgifter om denna rapport är publicerad).
8. Rosling H. Cyanide exposure from linseed. *The Lancet* Vol 341, Jan 16, 1993
9. Flaxseed in Human Nutrition Structure. Ed: L.U Thompson and S.C. Cunnane. AOCS PRESS 2003.
10. Risk Evaluation of Health-Food Products –report of a Nordic project group. Nord1991:40.
11. Ström A. Vätecyanid i körsbär och andra frukter. *Vår Föda* 36:227-231, 1984.
12. Geller RJ, Barthold C, Saires JA, Hall AH. Pediatric Cyanide Poisoning: causes, manifestations, management, and Unmet Needs. *Pediatrics* Volume 118, number 5, November. 2006.
13. Ilbäck N-G, Beckman Sundh U. Cyanid – ett livsfarligt gift men små mängder behöver vi. *Vår Föda* 4:1997.

1. Proficiency Testing – Food Chemistry, Lead and cadmium extracted from ceramics by C Åstrand and Lars Jorhem.
2. Fullkorn, bönor och ägg – analys av näringsämnen av C Gard, I Mattisson, A Staffas och C Åstrand.
3. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N 45 by L Merino.
4. Kompetensprovning av laboratorier: Mikrobiologi – Livsmedel, Januari 2010 av C Normark och K Mykkänen.
5. Riksprojekt 2009. Salmonella, Campylobacter och E.coli i färska kryddor och bladgrönsaker från Sydostasien av N Karnehed och M Lindblad.
6. Vad gör de som drabbas av magsjuka och matförgiftningar – resultat från en nationell intervjuundersökning av J Toljander och N Karnehed.
7. The Swedish Monitoring of Pesticide Residues in Food of Plant Origin: 2008, Part 1 – National Report by A Andersson, F Broman, A Hellström and B-G Österdahl.
The Swedish Monitoring of Pesticide Residues in Food of Plant Origin: 2008, Part 2 – Report to Commission and EFSA by A Andersson and A Hellström.
8. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T-20 by C Åstrand and Lars Jorhem.
9. Kompetensprovning av laboratorier: Mikrobiologi – Dricksvatten, 2010:1, mars av C Lantz, T Šlapokas och M Olsson.
10. Rapportering av livsmedelskontrollen 2009 av D Rosling och K Bäcklund Stålenheim.
11. Rapportering av dricksvattenkontrollen 2009 av D Rosling.
12. Kompetensprovning av laboratorier: Mikrobiologi – Livsmedel, April 2010 av C Normark, K Mykkänen och I Boriak.
13. Kontroll av rests substanser i levande djur och animaliska livsmedel. Resultat 2009 av I Nordlander, B Aspenström-Fagerlund, A Glynn, A Johansson, K Granelli, E Fredberg, I Nilsson, Livsmedelsverket och K Girma, Jordbruksverket.
14. Metaller i fisk i Sverige – sammanställning av analysdata 2001-2005 av B Sundström och L Jorhem.
15. Import av fisk från tredje land – redlighetsprojekt inom gränskontrollen av E Fredberg, P Elvingsson och Y Sjögren.
16. Djurskydd vid slakt – ett kontrollprojekt av C Berg och T Axelsson.
17. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N 46 by L Merino.
18. Proficiency Testing – Food Chemistry, Vitamins in Food, Round V-8 by H S Strandler and A Staffas.
19. Potatis – analys av näringsämnen av V Öhrvik, I Mattisson, S Wretling och C Åstrand.
20. Kompetensprovning av laboratorier: Mikrobiologi – Dricksvatten, 2010:2, september av C Lantz, T Šlapokas och I Boriak.
21. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T-21 by C Åstrand and Lars Jorhem.
22. Rapport från GMO-projektet 2010. Undersökning av förekomsten av icke godkända GMO i livsmedel av Z Kurowska.
23. Kompetensprovning av laboratorier: Mikrobiologi – Livsmedel, Oktober 2010 av C Normark, K Mykkänen och I Boriak.

1. Lunch och lärande – skollunchens betydelse för elevernas prestation och situation i klassrummet av M Lennernäs.
2. Kosttillskott som säljs via Internet – en studie av hur kraven i lagstiftningen uppfylls av A Wedholm Pallas, A Laser Reuterswärd och U Beckman-Sundh.
3. Vetenskapligt underlag till råd om bra mat i äldreomsorgen. Sammanställt av E Lövestram.
4. Livsmedelssvinn i hushåll och skolor – en kunskaps-sammanställning av R Modin.
5. Riskprofil för material i kontakt med livsmedel av K Svensson, Livsmedelsverket och G Olafsson, Rikisendurskodun (Environmental and Food Agency of Iceland).
6. Kompetensprovning av laboratorier: Mikrobiologi – Livsmedel, Januari 2011 av C Normark, och I Boriak.
7. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N 47.
8. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T-22 by C Åstrand and Lars Jorhem.
9. Riksprojekt 2010. Listeria monocytogenes i kyld ätferdig mat av C Nilsson och M Lindblad.
10. Kontroll av rests substanser i levande djur och animaliska livsmedel. Resultat 2010 av I Nordlander, Å Kjellgren, A Glynn, B Aspenström-Fagerlund, K Granelli, I Nilsson, C Sjölund Livsmedelsverket och K Girma, Jordbruksverket.
11. Kompetensprovning av laboratorier: Mikrobiologi – Livsmedel, April 2011 av C Normark, I Boriak, M Lindqvist och I Tillander.
12. Bär – analys av näringsämnen av V Öhrvik, I Mattisson, A Staffas och H S Strandler.
13. Kompetensprovning av laboratorier: Mikrobiologi – Dricksvatten, 2011:1, mars av T Šlapokas C Lantz och M Lindqvist.
14. Kontrollprogrammet för tvåskaliga blötdjur – Årsrapport 2009-2010 – av I Nordlander, M Persson, H Hallström, M Simonsson, Livsmedelsverket och B Karlsson, SMHI.
15. Margariner och matfettblandningar – analys av fettsyror av R Åsgård och S Wretling.
16. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N 48.
17. Kontroll av bekämpningsmedelsrester i livsmedel 2009 av A Jansson, X Holmbäck och A Wannberg.
18. Klimatpåverkan och energianvändning från livsmedelsförpackningar av M Wallman och K Nilsson.
19. Klimatpåverkan i kylkedjan – från livsmedelsindustri till konsument av K Nilsson och U Lindberg.
20. Förvara maten rätt så håller den längre – vetenskapligt underlag om optimal förvaring av livsmedel av M Lindblad och R Modin.
21. Dáv a_ _ at för barn 0-5 år. Vetenskapligt underlag med risk- och nyttovärderingar och kunskapsöversikter.