



**Uttalelse fra  
Faggruppen for forurensninger, naturlige toksiner og medisinrester i  
matkjeden  
og  
Faggruppen for tilsetningsstoffer, aroma, matemballasje og kosmetikk**

**22.5.2007**

**Vurdering av helserisiko ved konsum av grillet mat**

## SAMMENDRAG

Grilling har etter hvert blitt en svært utbredt måte å tilberede mat på i Norge. Det har lenge vært kjent at varmebehandling som grilling og steking kan gi opphav til uønskede, helseskadelige forbindelser i maten. Norske myndigheters råd om tilberedning av mat har til nå vært svært generelle. Forbrukere rådes til å ikke steke eller grille matvarene for hardt eller for lenge, dvs. å unngå mørk eller brent farge. Mattilsynet ønsker imidlertid mer kunnskap om betydningen av ulike grillmetoders innvirkning på dannelse av helseskadelige stoffer, slik at det kan gis mer detaljerte råd om hvordan forbrukere kan redusere eksponeringen.

For å få et oppdatert grunnlag for forbrukerinformasjon har Mattilsynet med bakgrunn i problemstillingen nevnt over bedt Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM) om en litteraturgjennomgang og om mulig vurdering av risiko for helseskade forbundet med konsum av grillet mat. Rapporten skulle begrenses til primært å omhandle de helseskadelige forbindelsene som antas å være forbundet med høyest risiko. Helseaspekter ved inhalasjon av røykgasser skulle ikke inkluderes i oppdraget. Det ble nedsatt en *ad hoc*-gruppe for å gjøre en litteraturgjennomgang og om mulig vurdere risiko knyttet til konsum av grillmat. Arbeidet fra *ad hoc*-gruppen har blitt godkjent og sluttbehandlet i VKMs Faggrupper 4 og 5.

De helseskadelige stoffgruppene som antas å være forbundet med høyest risiko ved konsum av grillet mat er polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) og heterosykliske aromatiske aminer (HA). I begge stoffgruppene er det flere gentoksiske og kreftfremkallende stoffer. Grillmat kan inneholde PAH ved at PAH i røyk som dannes ved ufullstendig forbrenning av fett som drypper ned på varmekilden under grilling kan legge seg på maten. HA dannes i kjøtt og fisk både ved pannesteking og ved grilling. Konsentrasjonene av PAH og HA i grillet og stekt mat er svært varierende. Grillet mat inneholder mer PAH og HA enn pannestekt, ovnsstekt og kokt mat. Den delen av befolkningen som har høyest konsum av grillmat vil derfor sannsynligvis også ha høyere eksponering for PAH og HA enn den delen som spiser lite grillmat. Grillmat kan være en vesentlig kilde til PAH-eksponering blant de som griller ofte, men for gjennomsnittet i befolkningen vil andre kostkilder som korn, bladgrønnsaker og kontaminert sjømat kunne være viktigere. Stekt mat, som spises regelmessig gjennom hele året, er en større bidragsyter til HA-eksponering enn sesongbetont konsum av grillmat.

Landsdekkende kostholdsundersøkelser inneholder ikke konkrete spørsmål om tilberedning av mat, og konsumet av grillmat i den generelle befolkningen er ikke kjent. Det er i rapporten gjort verste-fall-beregninger av eksponering for en PAH (BaP) og ett HA (PhIP). Disse viser estimerte daglige inntak av BaP på 11 ng/kg kroppsvekt fra grillmat sammen med annen mat og av PhIP på 27 ng/kg kroppsvekt fra grillmat og annen stekt mat, hvorav 8 ng/kg kroppsvekt kom fra grillet kjøtt. Disse beregningene er svært usikre.

### ***Vurdering av risiko knyttet til konsum av grillmat***

Et stort antall epidemiologiske studier viser fra liten til moderat økt risiko for kreft i tarm, bryst, prostata og bukspyttkjertel etter høyt inntak av godt stekt og grillet kjøtt. Fordi dette er vanlige kreftformer, vil en liten økning i risiko utgjøre et stort antall krefttilfeller i befolkningen.

Den økte risikoen for kreft forbundet med høyt konsum av godt stekt eller grillet kjøtt kan bare i begrenset grad forklares med inntak av PAH og HA. I tillegg kan den økte risikoen skyldes ukjente faktorer. Det er ikke mulig å kvantifisere risiko ved eksponering for karsinogene forbindelser fra grillmat i forhold til eksponering fra andre kilder, slik som steking (HA), forurenset mat og luft (PAH) ut fra den kunnskap som finnes.

Ut fra beregningene av verste-fall-eksponering og fra resultater fra forsøk med dyr er eksponeringsmarginen (MOE) beregnet til ca. 9 000 for BaP og ca. 75 000 for PhIP. Disse beregningene er svært usikre, men størrelsen på eksponeringsmarginene indikerer at det er ønskelig med et lavere inntak av disse stoffene enn det faggruppene har kommet fram til i verste-falls-beregningene. Dette støtter resultatene i epidemiologiske studier. Samlet sett tillegger faggruppene de epidemiologiske studiene større vekt enn MOE-beregningene.

Generelt bør eksponeringen for gentoksiske og karsinogene stoffer være så lav som rimelig mulig.

***Faktorer som kan redusere konsentrasjonen av kreftfremkallende forbindelser i grillet mat***  
Redusert eksponering kan oppnås ved å grille sjeldnere eller ved å grille slik at lavere mengder kreftfremkallende forbindelser dannes.

Det som først og fremst påvirker dannelse av PAH er temperatur, lufttilførsel, avstanden fra og plasseringen av varmekilden. Det dannes mindre PAH når:

- varmekilden er plassert over eller på siden av maten slik at fett ikke kan dryppe ned og antennes
- avstanden mellom mat og varmekilde økes
- det grilles mindre fettrike matvarer
- det sørges for rene lavasteiner i gassgriller
- det sørges for god lufttilførsel

Det som først og fremst påvirker dannelse av HA er temperatur og hvor lenge maten stekes/grilles. Det dannes mindre HA når:

- det stekes/grilles ved lavere temperatur
- maten vendes flere ganger under steking/grilling
- maten marineres på forhånd eller forkokes i mikrobølgeovn
- større kjøttstykker grilles, slik at overflaten blir mindre i forhold til volum

Grilling over glør istedenfor grilling over åpen flamme (bål) kan gi lavere nivåer av både PAH og HA.

Eksponering for PAH og HA kan reduseres ved å unngå å bruke eventuell oppsamlet stekesjy til saus.

### ***Kunnskapshull og forskningsbehov***

Det er behov for bedre kunnskap om mengder og sammensetning av grillmat som konsumeres, og hvilke grillmetoder som benyttes i Norge. Spesielt mangler kunnskap om grillmatkonsum blant de som griller hyppig og blant barn.

Det er behov for bedre data omkring innhold av PAH og HA, men også av andre kreftfremkallende stoffer i ulike typer matvarer, analysert med nyere analysemetoder.

Det er behov for mer eksakt viten om effekten av brensel og forskjellige grilltypers innflytelse på dannelse av PAH, HA og andre helseskadelige stoffer. Det mangler kunnskap om konsentrasjonen av PAH i mat grillet med nyere grilltyper som er mye brukt i Norge, spesielt griller med lokk og engangsgriller.

## ENGLISH SUMMARY

Barbequing has become a common cooking method in Norway. It has long been known that harmful substances can be formed in food during heat treatment, like during barbequing and frying. The advice from the Norwegian authorities on how to prepare food has been very general. Consumers are advised not to fry or barbeque too much or for too long time, and to avoid burning or very dark colour of the fried crust. In order to give more detailed advice to the consumers on how to reduce exposure to potential harmful substances formed during barbequing, The Norwegian Food Safety Authority expressed a need for increased knowledge on the impact of different barbequing methods associated with the formation of harmful substances.

In order to obtain an updated basis for consumer information, The Norwegian Food Safety Authority has, on the basis of the above-mentioned problem, asked The Norwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM) for a review of the literature in the field, and if possible, a health risk assessment on consumption of barbequed food. The report should primarily focus on harmful substances expected to be connected to the highest risk. Health aspects connected to inhalation of fumes/smoke from barbequing should not be included. An *ad hoc* group was formed to review the literature and if possible to conduct a risk assessment on consumption of barbequed food. The report from the *ad hoc* group has been discussed and approved by the VKM's Scientific Panels 4 and 5.

The harmful substances connected to consumption of barbequed food that are believed to be associated with the highest health risk belong to the polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and heterocyclic aromatic amines (HA). Within both categories, several substances are genotoxic and carcinogenic. Food can be contaminated with PAH during barbequing because fumes that form during incomplete combustion of fat that drips on the heat source can stick to the food. HA is formed in meat and fish both during frying and barbequing. Concentrations of PAH and HA in barbequed and fried food are highly variable. Barbequed food contains more PAH and HA than fried, broiled or boiled food. Individuals having the highest consumption of barbequed food will thus probably have higher exposure to PAH and HA than individuals consuming less barbequed food. Barbequed food can be a major source of PAH exposure among those who barbeque often. However, among average consumers, other sources like cereals, vegetables and contaminated sea food could be of greater importance. Regular consumption of fried food during the year has greater impact on HA exposure than seasonal consumption of barbequed food.

Nationwide food consumption surveys do not present questions on food preparation methods, and consumption of barbequed food in the general population is unknown. In the present report, worst-case estimates of exposure to one PAH (BaP) and one HA (PhIP) have been performed. These show estimated daily intake of 11 ng BaP/kg body weight from barbequed food including other food, and a daily intake of 27 ng PhIP/kg body weight from barbequed and fried food, of which 8 ng/kg body weight came from barbequed meat. These exposure estimates are associated with a high uncertainty.

### ***Evaluation of risk connected to consumption of barbequed food.***

A substantial number of epidemiological studies show a small to moderate increased risk of cancer in intestine, breast, prostate and pancreas after high consumption of well done fried and barbequed meat. Because these are common cancers, a small reduction of risk would mean a high reduction in occurrence.

The increased cancer risk related to high consumption of well done fried or barbecued meat can only be explained to a limited extent by the intake of PAH and HA. In addition, an increased risk may be caused by unknown factors. Based on current knowledge, it is not possible to quantify risk associated with exposure to carcinogenic substances from barbecued food compared with other sources, such as fried food (HA), polluted food and air (PAH).

Based on the worst-case exposure calculations and on results from animal experiments, the calculated margin of exposure (MOE) is ca. 9 000 for BaP and ca. 75 000 for PhIP. The calculations are associated with high uncertainty, but the size of the MOEs indicates that lower exposure than those found in the worst-case calculations are desirable. This supports findings in epidemiological studies. Overall, the VKM's Scientific Panels rely more on the epidemiological studies than on MOE calculations.

In general, exposure to genotoxic and carcinogenic substances should be as low as reasonably achievable.

***Factors that can reduce concentration of carcinogenic substances in barbecued food***

Reduced exposure can be obtained by barbecuing less frequently or by barbecuing in a way that limit formation of carcinogenic substances.

Factors that primarily affect formation of PAH are temperature, ventilation, distance from and placement of the heat source. Less PAH are formed when:

- the heat source is placed over or beside the food so that fat cannot ignite on the heat source
- distance between the food and the heat source is increased
- food with lower fat content is barbecued
- ceramic bricks in the gas barbeque are clean
- good ventilation is provided

Factors that primarily affect the formation of HA are temperature and duration of frying/barbequing. Less HA are formed when:

- lower temperature is used during frying/barbequing
- food is turned multiple times during frying/barbequing
- food is marinated in advance or pre-cooked in microwave oven
- lager pieces of meat are barbecued, in order to reduce the surface/volume ratio

Barbequing above hot coals instead of open flame (bonfire) may result in lower PAH and HA levels.

Exposure to PAH and HA can be reduced by not consuming gravy from the frying process.

**Shortcomings and needs for future research**

There is a need for increased knowledge on consumption and composition of barbecued food, as well as which barbequing methods that are used for cooking in Norway. Information is particularly lacking on consumption of barbecued food among those who barbeque frequently and among children.

There is a need for better data on the concentration of PAH and HA, but also other carcinogenic substances in different types of barbecued food, analysed with new analysing techniques.

There is a need for more accurate knowledge on the effects of different kinds of fuel and different kinds of barbeques on the formation of PAH, HA, and other harmful substances. There is a lack of knowledge on levels of PAH in food that is barbequed on novel types of barbeques often used in Norway, such as barbecues with lids and disposable barbeques.

## INNHOLDSFORTEGNELSE

|  |    |
|--|----|
| SAMMENDRAG.....  | 2  |
| ENGLISH SUMMARY .....  | 4  |
| INNHOLDSFORTEGNELSE .....  | 7  |
| FORKORTELSER.....  | 8  |
| 1 BAKGRUNN .....   | 9  |
| 2 OPPDRAG FRA MATTILSYNET OG MANDAT FOR ARBEIDET I AD HOC-GRUPPEN .....                          | 10 |
| 3 RISIKOVURDERING .....  | 11 |
| 3.1 Innledning.....  | 11 |
| 3.1.1 Dannelselse av ulike mutagener ved tilberedning av mat.....                                | 11 |
| 3.1.2 Grilling - begrepsavklaring .....  | 12 |
| 3.1.3 Regelverk .....  | 12 |
| 3.1.4 Grilltyper .....   | 12 |
| 3.1.5 Forbrenningsmateriale.....   | 13 |
| 3.1.6 Opptenningsmidler (tennvæsker).....  | 13 |
| 3.1.7 Grillmetoder .....   | 13 |
| 3.1.8 Grillvaner i Norge .....   | 14 |
| 3.1.9 Konsum av grillmat i Norge .....   | 14 |
| 3.2 Epidemiologiske studier av sammenhengen mellom kosthold, tilberedning og kreftforekomst..... | 15 |
| 3.3 Risikovurdering av stoffer som er gentoksiske og kreftfremkallende.....                      | 21 |
| 3.4 Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH).....   | 24 |
| 3.4.1 Innledning om stoffene .....   | 24 |
| 3.4.2 Analysemetoder for PAH.....  | 27 |
| 3.4.3 Metabolisme og gentoksisitet av PAH.....   | 27 |
| 3.4.4 Forekomst av PAH i grillet versus stekt mat .....  | 28 |
| 3.4.5 Forekomst i fisk og grønnsaker .....   | 30 |
| 3.4.6 Faktorer som kan påvirke mengde PAH som dannes under grilling.....                         | 30 |
| 3.4.7 Eksponering for PAH fra mat .....  | 32 |
| 3.4.8 Tidligere risikovurderinger av PAH.....  | 32 |
| 3.4.9 Estimert inntak av BaP fra grillmat .....  | 34 |
| 3.4.10 Beregning av MOE for BaP ved høyt grillmatkonsum .....                                    | 36 |
| 3.4.11 Oppsummering PAH.....   | 37 |
| 3.5 Heterosykliske aromatiske aminer (HA).....   | 39 |
| 3.5.1 Innledning om stoffene .....   | 39 |
| 3.5.2 Analysemetoder for HA .....  | 41 |
| 3.5.3 Metabolisme, gentoksisitet og karsinogenisitet av HA .....                                 | 41 |
| 3.5.4 Forekomst av HA i grillet versus stekt mat.....  | 43 |
| 3.5.5 Faktorer som kan påvirke mengde HA som dannes under grilling og steking .....              | 47 |
| 3.5.6 Eksponering for HA fra mat .....   | 47 |
| 3.5.7 Tidligere risikovurderinger av HA .....  | 48 |
| 3.5.8 Estimert inntak av PhIP fra grillmat .....   | 49 |
| 3.5.9 Beregning av MOE for PhIP ved høyt grillmatkonsum .....                                    | 51 |
| 3.5.10 Oppsummering HA .....   | 52 |
| 4 KONKLUSJON.....  | 54 |
| PAH .....  | 54 |
| HA.....  | 55 |
| Vurdering av risiko knyttet til konsum av grillmat .....   | 55 |
| Faktorer som kan redusere konsentrasjonen av kreftfremkallende forbindelser i grillet mat .....  | 56 |
| Kunnskapshull og forskningsbehov .....   | 56 |
| VURDERT AV .....   | 57 |
| TAKK TIL .....   | 57 |
| REFERANSER.....  | 58 |
| VEDLEGG 1.....   | 69 |
| VEDLEGG 2.....   | 70 |
| VEDLEGG 3.....   | 71 |
| VEDLEGG 4.....   | 72 |

## FORKORTELSER

|                    |   |
|--------------------|---|
| AIA                | Amino-imidazo-azarener  |
| ALARA              | As low as reasonable achievable (så lavt som rimelig mulig)   |
| AMS                | Akselerator massespektrometri   |
| BaP                | Benzo[ <i>a</i> ]pyren  |
| BMDL <sub>10</sub> | Bench mark dose lower bound (angir det nedre 95 % konfidensintervall av den dosen som gir 10 % økning i svulstforekomst i dyr)                        |
| CI                 | Konfidensintervall  |
| DiMeIQx            | 2-amino-3,4,8-trimethylimidazo[4,5- <i>f</i> ]quinoxaline   |
| EFSA               | European Food Safety Authority  |
| HA                 | Heterosykliske aromatiske aminer  |
| IARC               | International Agency for Research on Cancer (Det Internasjonale Kreftforskningsinstituttet)   |
| IFP                | 2-amino-1,6-dimethyl-furo[3,2- <i>e</i> ]imidazo[4,5- <i>b</i> ]pyridine  |
| IQ                 | 2-amino-3-methylimidazo[4,5- <i>f</i> ]quinoline  |
| JECFA              | The Joint FAO/WHO Expert Committee for Food Additives   |
| LED <sub>10</sub>  | Lowest Effective Dose <sub>10</sub> (95 % nedre konfidensintervall av den dosen som gir 10 % økning i forekomsten av svulster i et spesifisert organ) |
| MeIQx              | 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5- <i>f</i> ]quinoxalin   |
| MOE                | Margin of Exposure (eksponeringsmargin)   |
| NAT2               | N-acetyltransferase 2   |
| OR                 | Odds ratio  |
| PAC                | Polycyclic aromatic compounds   |
| PAH                | Polysykliske aromatiske hydrokarboner   |
| PhIP               | 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5- <i>b</i> ]pyridine  |
| PSA                | Prostata spesifikt antigen  |
| SCF                | EUs Scientific Committee on Food (EUs tidligere vitenskapskomité for mat)   |
| VSD                | Virtually safe dose, benyttet i nederlandsk risikovurdering av PAH.   |



## 1 BAKGRUNN

Grilling har etter hvert blitt en svært utbredt måte å tilberede mat på i Norge, og da særlig i sommersesongen. De senere årene har markedet for engangsgriller eksplodert, og andre grilltyper som gassgrill og elektrisk grill har blitt mer vanlige.

Det har lenge vært kjent at varmebehandling som grilling og steking kan gi opphav til uønskede, helseskadelige forbindelser i maten. De mest kjente er sannsynligvis heterosykliske aromatiske aminer (stekemutagener, HA) og polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH). Stekemutagener har vært tema for flere nordiske ekspertkonsultasjoner på 1980- og 90-tallet. PAH ble vurdert av EUs Scientific Committee on Food (SCF) i 2002 og senere av The Joint FAO/WHO Expert Committee for Food Additives (JECFA) i 2005, og denne siste rapporten inneholdt også råd om hvordan mengden PAH i mat kan reduseres ved grilling og røyking av mat.

Norske myndigheters råd om tilberedning av mat har til nå vært svært generelle. Forbrukere rådes til å ikke steke eller grille matvarene for hardt eller for lenge, dvs. å unngå mørk eller brent farge. Mattilsynet ønsker imidlertid mer kunnskap om ulike metoders virkning på dannelsen av helseskadelige stoffer, slik at de kan gi mer detaljerte råd om hvordan forbrukere kan redusere dannelsen av skadelige stoffer ved tilberedning av mat hjemme.

Pressen har jevnlig oppslag om grilling, inkludert påstander om at bestemte typer brensel og kull er mer helsefarlige enn andre. Mattilsynet har behov for å få undersøkt hva slags informasjon som finnes om dette for å være i stand til å gi tydeligere råd til forbrukere og andre som omsetter og frambyr grillet og stekt mat, i første rekke restaurantbransjen.

Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM) mottok en foreløpig bestilling av en risikovurdering/litteraturgjennomgang av grillet mat fra Mattilsynet i april 2006. Problemstillingen knyttet til grillet mat berører både Faggruppen for tilsetningsstoffer, aroma, matemballasje og kosmetikk (Faggruppe 4) og Faggruppen for forurensninger, naturlige toksiner og medisinerester i matkjeden (Faggruppe 5) i VKM. For å gjennomføre oppdraget fra Mattilsynet nedsatte VKM en *ad hoc*-gruppe med ekspertise fra Faggruppe 4 og Faggruppe 5, Nasjonalt folkehelseinstitutt og Statens arbeidsmiljøinstitutt.

*Ad hoc*-gruppens sammensetning:

*Helle K. Knutsen (leder), seniorforsker, Avdeling for mattrygghet og ernæring, Nasjonalt folkehelseinstitutt. Medlem av Faggruppe 5 i VKM.*

*Mona-Lise Binderup, seniorforsker, Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet. Medlem av Faggruppe 4 i VKM.*

*Rose Vikse, seniorforsker, Avdeling for mattrygghet og ernæring, Nasjonalt folkehelseinstitutt.*

*Steinar Øvrebø, professor, Toksikologisk gruppe, Statens arbeidsmiljøinstitutt. Medlem av Faggruppe 2 i VKM.*

Mandatet for gruppens arbeid ble i samarbeid med Mattilsynet utarbeidet i september 2006, basert på utkastet til bestilling fra Mattilsynet. Arbeidet fra *ad hoc*-gruppen har blitt godkjent og sluttbehandlet i VKMs Faggrupper 4 og 5. Den som utfører arbeid for VKM, enten som

oppnevnte medlemmer eller på *ad hoc*-basis, gjør dette i kraft av sin egen vitenskapelige kompetanse og ikke som representanter for den institusjon han/hun arbeider ved. Forvaltningslovens habilitetsregler gjelder for alt arbeid i VKM-regi.

## 2 OPPDRAG FRA MATTILSYNET OG MANDAT FOR ARBEIDET I *AD HOC*-GRUPPEN

Mattilsynet har med bakgrunn i problemstillingen nevnt over bedt VKM om en rapport med oppdatert vitenskapelig kunnskap om grillet mat som de har til hensikt å benytte som grunnlag for forbrukerinformasjon.

Den nedsatte *ad hoc*-gruppen skal foreta en litteraturgjennomgang/risikovurdering av grilling av mat med henblikk på mattrygghet. Litteraturgjennomgangen/vurderingen skal begrenses til primært å omhandle de helseskadelige forbindelsene i mat som antas å være forbundet med høyest risiko. Helseaspekter ved inhalasjon av røykgasser skal ikke inkluderes i oppdraget.

Følgende aspekter skal belyses i litteraturgjennomgangen/vurderingen:

- Generelt: Helseskadelige stoffer som kan dannes i mat ved grilling – typer og nivåer.
- Grillmetoder: Dannelse av helsefarlige stoffer i mat fra ulike typer griller og ulike måter å grille på, inkludert grilling på bål – dvs. med mer eller mindre åpen flamme.
- Forbrenningsmateriale: Brenselets betydning for dannelse av stoffene, inkludert eventuelle andre tilsetninger/forurensninger i brenselet som kan komme over i maten.
- Type matvare: Dannelse av stoffer i ulike matvarer som tilberedes ved grilling – kjøtt, fisk og grønnsaker.
- Dersom det finnes tilstrekkelig med data om nivåer av helseskadelige stoffer i grillet mat, ønsker Mattilsynet en risikovurdering av ulike tenkte inntak av grillmat.
- Hvis det under arbeidet med vurderingen avsløres kunnskapshull og behov for overvåkning eller forskning, bes gruppen påpeke dette.

## 3 RISIKOVURDERING

### 3.1 Innledning

Hensikten med å varmebehandle mat er å endre smaken samtidig som maten gjøres lettere fordøyelig og bakterier drepes. Tilberedning kan samtidig gi opphav til uønskede, helseskadelige forbindelser. Det er godt kjent at livsstil, der kosten er en viktig faktor, påvirker forekomst av en rekke krefttyper. Ved varmebehandling som steking og grilling utvikles en rekke stoffer som kan skade DNA og er kreftfremkallende. I denne rapporten er det muligheten for utvikling av kreft som følge av høyt konsum av godt stekt eller grillet mat som vurderes.

#### 3.1.1 *Dannelse av ulike mutagener ved tilberedning av mat*

Steking ved høy temperatur har vist seg å medføre dannelse av en rekke gentoksiske/mutagene stoffer. Felles for dannelse av mange mutagener er at prosessene er temperaturavhengige. Forenklet kan man si at jo høyere temperatur ved tilberedning, jo mer mutagener dannes. Det er økende bekymring for hvilken betydning slike stoffer kan ha for human helse. Eksponeringen for mutagener som dannes ved tilberedning varierer mye mellom individer, og er avhengig av hvilke typer mat som tilbredes, forskjeller i tilberedningsmåte og hvor hyppig det konsumeres mat som inneholder mye mutagener. For oversiktsartikkel om mutagener i varmebehandlet mat, se Jägerstad og Skog (1995).

På 1960- og 70-tallet ble det oppdaget at to forskjellige stoffklasser som dannes ved tilberedning av mat forårsaket svulster i langtidsdyreforsøk. Dette var polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) og *N*-nitrosoforbindelser. Disse stoffene ble funnet i mat som f. eks. var speket, tørket, røkt, stekt, raffinert eller fermentert, men kunne også komme fra luftforurensning. Dessuten kunne *N*-nitrosoforbindelser i noen tilfeller også dannes i kroppen fra nitritt etter inntak av nitritt eller nitrat. Spekemat og øl er hovedkilder til *N*-nitrosoforbindelser i kosten, men siden dette ikke grilles er ikke *N*-nitrosoforbindelser tatt med i denne vurderingen.

Ved grilling kan fett ofte dryppe ned på varmekilden, og dette fettene kan antennes. De resulterende flammene vil inneholde en rekke PAH-forbindelser som fester seg til overflaten av maten. Videre kan PAH-forbindelser dannes i stekeskorpen dersom temperaturen er så høy at maten svis. PAH, som er funnet i ng/g-mengder i mat som er tilbredt ved høye temperaturer, er derfor mutagener som er vesentlige ved risikovurdering av grillmat. PAH-forbindelser kan også dannes i matvarer ved røyking og tørking, og kan være tilstede i mat som følge av miljøforurensning. Samtidig er det viktig å være klar over at PAH dannes i de fleste forbrenningsprosesser, slik at mennesker også eksponeres via andre kilder enn mat, som via luft og gjennom hud ved direkte kontakt med f.eks. tjære. Eksponeringen via luft kan være høy mens mat tilberedes over grill eller åpen flamme. I henhold til mandatet er vurderingen avgrenset til eksponering via mat.

På slutten av 1970-tallet ble en ny klasse mutagener, heterosykliske aromatiske aminer (HA), funnet i grillet og stekt kjøtt og fisk. HA har på norsk samlebetegnelsen stekemutagener. Disse stoffene dannes ved steking, grilling, ovnssteking, fritering og røyking. Noen av stoffene i denne klassen var 100 til 100 000 ganger mer potente enn PAH og *N*-

nitrosoforbindelser i Ames-test<sup>1</sup>. Langtidsdyreforsøk viste at HA kunne forårsake svulster. HA dannes i ng/g-mengder i kjøtt når temperaturen er høy (over ca. 150 grader). Noen HA dannes ved lavere temperaturer enn PAH, men temperaturområdet for dannelse er i stor grad overlappende. HA er derfor viktige forbindelser å ta i betraktning ved risikovurdering av grillmat.

I 2002 ble det oppdaget at akrylamid dannes ved steking av mat som inneholder mye karbohydrater og aminosyren asparagin. Akrylamid er et industrikjemikalium som har vært produsert i stor skala siden 1950-tallet, fordi polymerisert akrylamid bl.a. brukes som vannbehandlingsmiddel, ved oljeboring, som tettemiddel og i bioteknologiske laboratorier. Polymerisert akrylamid er lite reaktivt, mens monomeren akrylamid var kjent som et gentoksisk karsinogen. Det var uventet at monomeren kunne dannes i mat. Selv om det er vanlig å legge både poteter og brød på grillen, er det vårt konsum av f.eks. kaffe og potetgull som bidrar mest til eksponering for akrylamid (Dybing & Sanner, 2003; Dybing *et al.*, 2005). Det er ikke antatt at akrylamid finnes i stekt kjøtt i mengder av betydning, og det foreligger ikke kunnskap om innhold av akrylamid i grillet mat og eventuell betydning av dette for den totale eksponeringen. Faggruppene har derfor valgt å ikke inkludere akrylamid i vurderingen.

### 3.1.2 Grilling - begrepsavklaring

I Norge forbinder vi grilling med tilberedning av mat på ulike typer griller (kullgrill, gassgrill, engangsgrill) utendørs eller over bål/glør. Det er denne typen grilling som er inkludert i rapporten, og tilberedning i for eksempel grillpanne (stekepanne med riller i bunnen) eller grilling i ovn innendørs er ikke tatt i betraktning. Det meste av informasjonen er hentet fra faglitteratur skrevet på engelsk. På engelsk finnes flere ord for grilling som differensierer mellom ulike grillmetoder. ”Barbequed”, ”flame grilled” eller ”charcoal-broiled” refererer til grilling ved bruk av ulike typer grill eller bål med varmekilden under, mens ”grilled” best kan oversettes med ovnsgrillet. ”Griddled” angir stekt i grillpanne med eller uten fett til stede.

### 3.1.3 Regelverk

Forurensende stoffer i grillet mat er ikke regulert i lovverket. Det finnes imidlertid EU-bestemmelser for benzo[a]pyren (BaP), som er en PAH-forbindelse, i andre typer mat, som for eksempel i røkte kjøtt- og fiskeprodukter (se Vedlegg 1). Dette regelverket er gjennomført i Norge som en del av EØS-avtalen.

Det finnes ikke grenseverdier for HA i mat.

### 3.1.4 Grilltyper

Det er tre hovedtyper av griller. Disse er gassgrill, kullgrill og elektrisk grill. Gassgrill og kullgrill er de mest benyttede grilltypene i Norge. I følge grillundersøkelsen til Opplysningskontoret for kjøtt i 2006 (Synovate MMI, 2006) svarte 42 % at de brukte gassgrill, mens 41 % brukte kullgrill med lokk. I 2006 hadde 34 % brukt engangsgrill. Bruken av engangsgrill har i følge undersøkelsen vært på samme nivå de siste årene.

<sup>1</sup>Ames-test eller *Salmonella*/mikrosomtest er den mest brukte testen for mutagen aktivitet. I en Ames-test inngår flere stammer av *Salmonella thyhimurium* (TA-stammer) som alle er mutert i histidingenet. Fem av disse stammene anvendes i en standard Ames-test (OECD guideline 471) (TA98, TA100, TA1537 eller TA97, TA1535 og TA102) som screening for mutagene og kreftfremkallende stoffer. Testen utføres både med og uten metabolsk aktivering. Som metabolsk aktiveringssystem benytte ofte Aroclor 1254-indusert rotteleverekstrakt (S9-fraksjon). HA er overveiende testet i to stammer, TA1538 og TA98 (som nå erstatter TA1538), med S9-fraksjon.

Det er flere typer kullgrillere i bruk, som for eksempel kulegrill med og uten lokk og engangsgillere. Det er også flere typer gassgrillere i bruk i Norge. På 1980-tallet var det vanlig at gassgrillene hadde en varmeplate over varmeelementet som fordelte varmen. Effekten i disse grillene var imidlertid varierende. Lavasteiner ble derfor tatt i bruk for å få en større varmeeffekt. I dag ser det ut til at de største gassgrillene har ulike typer plater som fordeler varmen og som er konstruert slik at fett kan samles opp i oppsamlingskar under grillen. De enklere modellene har fortsatt lavasteiner. Ved bruk av lavasteiner vil fett som drypper ned bli værende der inntil det eventuelt brenner opp. Faren for oppflamming under grilling ser ut til å være større ved bruk av kull/grillbriketter eller lavasteiner enn ved bruk av ulike varmeplater til å fordele varmen i gassgrillere.

### **3.1.5 Forbrenningsmateriale**

I vurderingen av grillmat forutsettes det at grillkull- og briketter på det norske markedet følger en gitt standard. Den norske standarden NS-EN 18 60-2 omfatter krav til trekull og trekullsbriketter for grilling. Trekull er tre redusert hovedsakelig til karbon i form av grafitt. Standarden inneholder blant annet krav om at grillkull skal ha et innhold av fast kull på minst 75 %, askeinnholdet skal ikke overskride 8 % og vanninnholdet skal høyst være 8 %. Dessuten skal minst 80 % av kullbitene være mellom 20 og 150 millimeter store. Brikettene skal bestå av minst 60 % fast kull, maksimalt 18 % aske og 8 % vann. Kjemisk behandlet tre kan ikke brukes som råvare. Bindemiddelet i brikettene skal være av matvarekvalitet. For både kull og briketter finnes det bestemmelser om hvilke fremmedstoffer som ikke skal forekomme. F.eks. skal det ikke forekomme steinkull, brunt kull, glass eller metall. Videre er det krav om merking på konsumentpakningene, f.eks. der innhold og instruksjon for riktig bruk skal angis samt nummeret for den norske standarden.

Det er ikke funnet undersøkelser av kvalitet av grillkull- og briketter som frembys for salg i Norge. Den svenske Naturskyddsföreningen og bladet "Råd og Rön" gjennomførte i 2003 en undersøkelse av ti ulike sorter grillkull og grillbriketter solgt i Sverige (Wijkmark, 2003). De undersøkte blant annet om grillkull inneholdt gammelt rivningsmateriale og impregnerte materialer. Dette fant de ikke. Derimot viste undersøkelsen at grillkullet inneholdt høye verdier av krom, og i Sverige ble det frarådet spredning av kullet på grøntarealer for dyrking av grønnsaker.

I gassgrillere brukes propangass. Dersom det er tilstrekkelig lufttilførsel blir gassen fullstendig forbrent, og det vil kun dannes CO<sub>2</sub> og vann.

### **3.1.6 Opptenningsmidler (tennvæsker)**

Opptenningsmidler (tennvæsker) brukes ved opptenning av grillkull- og briketter og til å vedlikeholde forbrenningen slik at det oppnås ønsket grilltemperatur. Til grillbrikettene i engangsgillere benyttes *n*-tetradekan, parafin eller flytende voks (FHI, 2005). Tennvæskene skal ha brent bort når maten legges på grillen dersom man følger bruksanvisningen på produktet. Faggruppene har ikke sett det som relevant å inkludere tennvæsker i denne vurderingen.

### **3.1.7 Grillmetoder**

Direkte grilling. Varmekilden er direkte under maten som skal grilles. Direkte grilling har den høyeste effekten og det oppnås en stekeskorpe samtidig som maten blir gjennomstekt.

Med kullgrill plasseres kullet/brikettene jevnt under grillristen. Med gassgrill forvarmes grillen med alle brennere på høy temperatur før de justeres ned til passende temperatur når maten skal grilles.

Indirekte grilling. Grillingen skjer under lokk. Maten grilles av sirkulerende varme (konveksjon) ved at varmen reflekteres fra grillens lokk og sider. Indirekte grilling brukes ofte for mat som grilles i mer enn 25 minutter.

Med kullgrill kan man plassere en dryppform i midten av bunnristen, og kullet/brikettene plasseres på siden. Når grillen er varm plasseres kjøttstykket på risten rett over dryppformen. Med gassgrill koples midterste brenner ut, og maten plasseres over den midterste brenneren. Med dette unngår man at fett og saft drypper ned på varmekilden og gir oppflamming.

### **3.1.8 Grillvaner i Norge**

I følge "Grillundersøkelsen" til Opplysningskontoret for kjøtt (Synovate MMI, 2006) er det personer under 60 år og de med den høyeste husstandsinntekten som griller mest i Norge. Trenden er at andelen som ikke har grillet i løpet av en sesong er synkende, men antall ganger man har grillet hvert år varierer, sannsynligvis fordi det avhenger av hvor fint været er. Andelen som har grillet mer enn åtte ganger i løpet av sesongen er økende, fra 42 % i 1997 til 53 % i 2006. Blant de 1003 deltakerne i undersøkelsen grillet 26 % mer enn 17 ganger, 34 % grillet 6-17 ganger, og 27 % grillet 1-5 ganger i løpet av 2006-sesongen. Blant deltakere i Buskerud, som sammen med Vest-Agder og Østfold hadde høyest grillaktivitet, hadde 47 % grillet 17 ganger eller mer, mens bare 9 % av deltakerne i Finnmark hadde grillet 17 ganger eller mer. Det var ikke opplysninger om hvor mange ganger de deltakerne som hadde grillet mer enn 17 ganger i 2006 hadde grillet totalt.

Mai er den måneden folk flest starter grillsesongen. Ved utgangen av mai hadde 62 % av dem som grillet sommeren 2006, grillet for første gang. De fleste nordmenn har mulighet til å grille hjemme hos seg selv, det være seg i egen hage eller på balkong/terrasse. Fellesarealer ble benyttet til grilling av kun 23 %.

De fleste deltakerne hadde grillet grillpølser i løpet av sesongen. Når man spurte respondentene, svarte 82 % at de hadde grillet vanlige grillpølser, 66 % svinekoteletter, 62 % hamburgere og 55 % hadde grillet grønnsaker, sommerkoteletter og/eller kylling, 54 % hadde grillet biff og 47 % hadde grillet fisk. Disse prosentverdiene sier noe om hvilke matvarer som grilles, og ikke hvor ofte de grilles.

### **3.1.9 Konsum av grillmat i Norge**

Det finnes etter det faggruppene har brakt på det rene svært lite opplysninger om konsum av grillmat i Norge. Norske data inngår i en publikasjon om tilberedning av mat blant deltakerne i European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-studien) (Rohrmann *et al.*, 2002). De norske deltakerne i EPIC-studien er 1798 kvinner (35-64 år) fra nordvestlandet og sørøstlandet. Resultatene i artikkelen viser et gjennomsnittlig daglig inntak av 2 g grillet rødt kjøtt, 0,1 g grillet hvitt kjøtt, og 1,4 g prosessert grillet kjøtt.

### 3.2 Epidemiologiske studier av sammenhengen mellom kosthold, tilberedning og kreftforekomst

Det er anslått at 30-35 % av dødsfallene som skyldes kreft kan tilskrives kostholdet (WCRF, 1997). Mutagener som dannes ved varmebehandling kan være noen av mange faktorer som påvirker kreftutvikling. Mange studier tyder på at det er sammenheng mellom stekningsgrad og kreftutvikling. Dette kan skyldes både identifiserte stoffgrupper som PAH og HA samt andre faktorer som ikke er identifisert. Hvilken andel av krefttilfellene som kan tilskrives kjente mutagener i forhold til ukjente mutagener kan vanskelig beregnes.

En rapport fra World Cancer Research Fund (WCRF) fastslo at konsum av rødt kjøtt sannsynligvis økte risikoen for kreft i tykk- og endetarm, og at konsum av stekt og grillet kjøtt muligens økte krefttrisikoen i tykk- og endetarm og i mage (WCRF, 1997). En ny rapport fra WCRF er ventet i 2007.

En meta-analyse<sup>2</sup> av 10 prospektive studier, gjennomført i perioden 1999 til mars 2006, av sammenhengen mellom kjøttkonsum og tykk- og endetarmskreft støtter hypotesen om at høyt konsum av rødt og prosessert kjøtt er forbundet med økt kreftisiko (Larsson & Wolk, 2006). En studie i EPIC-kohorten med ca. 500 000 deltakere (Norat *et al.*, 2005) inngikk i meta-analysen. I denne kohortundersøkelsen er det funnet at rødt kjøtt og prosessert kjøtt øker risikoen for magekreft (Gonzalez *et al.*, 2006).

For å kunne vurdere effekten av mutagener som dannes ved grilling er det nødvendig å bruke studier som ikke bare måler kjøttkonsum, men som også omtaler hvordan kjøttet er tilberedt. I denne rapporten er det derfor lagt vekt på studier som analyserer kreftisiko knyttet til konsum av godt stekt eller grillet kjøtt.

I en nyere oversiktsartikkel beskrev Knize og Felton (2005) dannelse av karsinogene HA i kjøtt og human risiko. De viste der en oversikt over epidemiologiske studier av sammenhengen mellom konsum av kjøtt med ulik stekningsgrad og kreft i ulike organer i kroppen (Tabell 1). De fleste av studiene støttet hypotesen om at høy stekningsgrad øker risikoen for kreft som er assosiert med høyt kjøttkonsum.

I Tabell 1 forekommer begrepene odds<sup>3</sup> ratio (OR) og relativ risk (RR), som er to vanlige måter å beskrive risiko på. Forskjellen mellom disse kan illustreres i følgende eksempler:

RR avledes fra eksponering, og i en studie der det beregnes RR forsøker man for eksempel å besvare følgende spørsmål:

- Av 100 personer som spiste mye grillet mat i 1985, hvor mange hadde i 2005 utviklet tykktarmskreft?
- Av 100 personer som ikke spiste grillmat i 1985, hvor mange hadde i 2005 utviklet tykktarmskreft?

RR er forholdet mellom kreftforekomst blant de som spiser mye grillmat dividert med tilsvarende i gruppen som ikke spiser grillmat. Hvis  $RR = 2$  betyr det at den gruppen som spiser mye grillet mat har dobbelt så høy sannsynlighet for å utvikle kreft som den gruppen som spiste lite grillet mat i løpet av de 20 årene.

<sup>2</sup>Meta-analyse: En samlet statistisk analyse av tidligere gjennomførte undersøkelser om samme emne.

<sup>3</sup>Odds for en begivenhet er sannsynligheten for at begivenheten inntreffer dividert på sannsynligheten for at begivenheten ikke inntreffer. Matematisk er odds lik  $p/(1-p)$ , der  $p$  er sannsynligheten for at begivenheten skal inntreffe.

Ved beregning av OR tas det utgangspunkt i resultatet, og man forsøker for eksempel å besvare følgende spørsmål:

- Hvis man har tarmkreft, hvor stor er da oddsen for at man har spist mye grillet mat?
- Hvis man ikke har tarmkreft, hvor stor er da oddsen for at man har spist mye grillet mat?

OR er oddsen for å spise mye grillet mat hvis man har fått tarmkreft dividert med oddsen for å spise mye grillet mat hvis man er frisk.

RR kan bare beregnes ved kohortstudier, mens OR kan beregnes både ved kohortstudier og kasus-kontrollstudier. For at forskjeller i risiko skal være signifikant forskjellige kan ikke 95 % konfidensintervallene for OR eller RR inkludere 1. Signifikant statistisk sammenheng mellom eksponering og utfall behøver ikke bety at det er årsakssammenheng.

Kasus-kontrollstudier er epidemiologiske studier der man spør pasienten med en gitt sykdom (kasus), om deres atferd (for eksempel kostvaner), og sammenlikner hyppigheten av denne atferden med hyppigheten i en gruppe personer uten denne sykdommen. Slike studier kan være beheftet med systematiske feil, som for eksempel at pasientene husker sitt kosthold annerledes enn kontrollene.

I kohortstudier/prospektive studier registrerer man for eksempel kostvaner hos friske personer. Personene følges videre med hensyn til sykdomsutvikling for å undersøke om det er sammenheng mellom kostvaner og hyppighet av sykdom. I slike studier innhentes opplysninger om kostvaner før man vet om personen blir syk, og de som senere blir syke kan ikke påvirke opplysningene ut fra sin egen sykdom.

Både i kasus-kontrollstudier og i kohortstudier kan resultatene være påvirket av konfunderende faktorer. Dette er faktorer (for eksempel alder, utdanning, kjønn, røyking og andre livsstilsvaner) som er assosiert både med eksponering (for eksempel grillet kjøtt) og utfallet (for eksempel tarmkreft) i en studie, og som skaper en tilsynelatende sammenheng, eller skjuler en sann sammenheng, mellom eksponering og utfall.



**Tabell 1.** Oversikt over epidemiologiske studier som viser sammenheng mellom kjøtt med ulik stekningsgrad og kreft på ulike steder i kroppen. Tabellen er oversatt fra (Knize & Felton, 2005).

| Studie                              | Resultat*                              | Sted med kreft                                 | N (alder, hvis oppgitt)               |
|-------------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| Han <i>et al.</i> , 2004            | OR = 2,38                              | Bryst  | 635                                   |
| Dai <i>et al.</i> , 2002            | OR = 1,92                              | Bryst  | 3015 (25-64)                          |
| Zheng <i>et al.</i> , 2002          | OR = 3,4                               | Bryst  | 683 (etter overgangsalder)            |
| Balbi <i>et al.</i> , 2001          | OR = 2,66 (grillet)<br>OR = NA (stekt) | Blære  | 720 (40-89)                           |
| Zheng <i>et al.</i> , 2001          | OR = 2,0                               | Bryst  | 488 (55-69)                           |
| Delfino <i>et al.</i> , 2000        | NA                                     | Bryst  | 394 (>39)                             |
| Sinha <i>et al.</i> , 2000          | OR = 1,9                               | Bryst  | 930 (56-67)                           |
| Zheng <i>et al.</i> , 1998          | OR = 4,6                               | Bryst  | 930 (55-69)                           |
| Butler <i>et al.</i> , 2003         | OR = 2,0                               | Tykkertarm                                     | 1658 (40-80)                          |
| Kampman <i>et al.</i> , 1999        | OR = 1,4 (kun menn)                    | Tykkertarm                                     | 3402 (30-79)                          |
| Sinha <i>et al.</i> , 1999          | OR = 1,85/10 g kjøtt                   | Tykkertarm                                     | 374                                   |
| Augustsson <i>et al.</i> , 1999     | NA                                     | Tykkertarm/endetarm/blære/nyre                 | 1565 (56-80)                          |
| Schiffman <i>et al.</i> , 1990      | OR = 3,5                               | Tykkertarm                                     | 146                                   |
| Barrett <i>et al.</i> , 2003        | OR = 1,97                              | Tykkertarm/endetarm                            | 2464 (45-80)                          |
| Tiemersma <i>et al.</i> , 2004      | NA                                     | Tykkertarm/endetarm                            | 864                                   |
| Le Marchand <i>et al.</i> , 2002    | OR = 8,8                               | Tykkertarm/endetarm                            | 1454                                  |
| Nowell <i>et al.</i> , 2002         | OR = 4,36                              | Tykkertarm/endetarm                            | 460 (20-88)                           |
| Sinha <i>et al.</i> , 2001          | OR = 1,29                              | Tykkertarm/endetarm                            | 374                                   |
| Probst-Hensch <i>et al.</i> , 1997  | OR = 2,2                               | Tykkertarm/endetarm                            | 976 (50-74)                           |
| Gerhardsson, V <i>et al.</i> , 1991 | RR = 2,8                               | Tykkertarm/endetarm                            | 1064 (42-81)                          |
| Gunter <i>et al.</i> , 2005         | NA                                     | Tykkertarm/endetarm                            | 565 (50-70)                           |
| Navarro <i>et al.</i> , 2004        | OR = 4,57                              | Tykkertarm/endetarm                            | 893 (23-80)                           |
| Terry <i>et al.</i> , 2003          | NA<br>NA<br>OR = 2,4                   | Svelg<br>Øvre magemunn<br>Svelg – plate-epitel | 1004 (<80)<br>1077 (<80)<br>982 (<80) |
| Bosetti <i>et al.</i> , 2002        | OR = 1,89                              | Strupe   | 1824 (31-79)                          |
| Sinha <i>et al.</i> , 1998b         | OR = 1,8                               | Lunge  | 1216 (52-79)                          |
| Zhang <i>et al.</i> , 1999**        | OR = 2,2                               | Non-Hodgkin lymfom                             | 88410 (48-74)                         |
| Anderson <i>et al.</i> , 2002       | OR = 2,19                              | Bukspyttkjertel                                | 867 (20-65+)                          |
| Norrish <i>et al.</i> , 1999        | Positiv trend                          | Prostata                                       | 787                                   |
| Nowell <i>et al.</i> , 2004         | OR = 8,27                              | Prostata                                       | 923                                   |
| Murtaugh <i>et al.</i> , 2004       | OR = 1,33                              | Endetarm                                       | 2157                                  |
| Ward <i>et al.</i> , 1997           | OR = 2,4<br>OR = 2,0                   | Mage<br>Svelg                                  | 678 (~67-82)<br>645 (~67-82)          |

\*OR = odds ratio; RR = relativ risk; NA = ingen sammenheng (no association).

\*\*Prospektiv studie; alle de andre studiene er kasus-kontrollstudier.

Fra perioden 2004 til april 2007 ble det funnet 12 publikasjoner som omhandler sammenhengen mellom konsum av godt stekt og grillet kjøtt og utvikling av ulike typer kreft. Av disse studiene har 10 benyttet en database med data om innhold av ulike HA, BaP og mutagen aktivitet (antall mutanter etter testing av kjøttekstrakter i Ames-test) i mat, som er bygget opp av R. Sinha og medarbeidere, og et frekvensspørreskjema som inneholder detaljerte spørsmål om tilberedning. Alle de 10 studiene, som baserer seg på registrert nivå av mutagener i den samme databasen, er omtalt i kronologisk rekkefølge nedenfor. Inntak av mutagener i de to siste studiene ser også ut til å bygge på den samme databasen, ved at det ved beskrivelse av konsentrasjon av gentoksiske stoffer i kjøtt henvises til publikasjonene som danner utgangspunkt for databasen. I disse studiene har de også benyttet spørreskjemaer eller intervju om tilberedning av mat.

- En prospektiv studie av 1338 menn bosatt ulike steder i USA, hvorav 868 hadde prostatakreft, viste at konsum av veldig godt stekt kjøtt var positivt assosiert med risiko for prostatakreft. Konsum av mer enn 10 g veldig godt stekt kjøtt per dag, sammenliknet med 0-konsum av slik mat, var forbundet med RR på 1,4-ganger (95 % CI: 1,05 – 1,92). Konsum av rødt eller hvitt kjøtt eller summen av disse var ikke forbundet med økt risiko. I studien ble inntak av godt stekt kjøtt og eksponering for BaP og HA beregnet. Det var signifikant sammenheng mellom PhIP-inntak (ett HA<sup>4</sup>), og prostatakreft, men ikke mellom inntak av to andre HA (MeIQx og DiMeIQx) og prostatakreft (Cross *et al.*, 2005).
- I en kase-kontrollstudie av pasienter fra Sør-California som hadde gjennomgått endoskopi ble det funnet sammenheng mellom kjøttkonsum, inntak av stekerelaterte mutagener og risiko for tykk- og endetarmskreft. Alle kasus (n = 261) var personer som fikk diagnostisert adenom(er) i tykk- eller endetarm for første gang, mens kontrolldeltakerne (n = 304) ikke hadde kjente svulster i tarmen. Den femtedelen som hadde høyest konsum av grillet rødt kjøtt hadde høyere risiko for utvikling av adenomer sammenliknet med dem som ikke spiste grillet rødt kjøtt, med OR på 1,9 (95 % CI: 1,04 – 3,45). Det ble ikke funnet sammenheng mellom inntak av HA og risiko for tykk- og endetarmsadenomer, og det ble konkludert med at dette støtter at BaP bidrar til utvikling av tarmkreft (Gunter *et al.*, 2005).
- I en kase-kontrollstudie med 146 deltakere fra USA med tykktarmpolypper og 228 kontrollpersoner ble svulstdannelse sett i forhold til eksponering for BaP fra grillet kjøtt og fra kosten totalt. Studien viste at den femtedelen med høyest beregnet BaP-eksponering fra kjøtt hadde OR på 2,8 (95 % CI: 1,24 – 6,43) i forhold til den femtedelen med lavest BaP-inntak fra kjøtt. Den femtedelen som hadde høyest BaP-eksponering fra kosten totalt hadde OR på 5,6 (95 % CI: 2,2 – 14,20) sammenliknet med den femtedelen som hadde lavest BaP-inntak fra kosten totalt (Sinha *et al.*, 2005a).
- I en kase-kontrollstudie i USA ble sammenheng mellom inntak av HA og BaP og kreft i bukspyttkjertelen undersøkt. Studien hadde kostdata for 193 pasienter med kreft i bukspyttkjertelen og for 674 kontroller. Etter justering for konfunderende faktorer fant de at OR for den femtedelen som hadde høyst inntak sammenliknet med den femtedelen med lavest inntak for BaP var 2,2 (95 % CI: 1,2 – 4,0) og for

---

<sup>4</sup>Mer om ulike HA finnes i kapittel 3.5.

inntak av mutagen aktivitet var OR 2,4 (95 % CI: 1,3 – 4,3). For ett HA (DiMeIQx) var OR 2,0 (95 % CI: 1,2 – 3,5) og for 2 andre HA (PhIP og MeIQx) var OR ikke signifikant forskjellig i ulike eksponeringsgrupper. De konkluderte at HA og BaP fra grillet eller stekt mat kan være assosiert med økt risiko for kreft i bukspyttkjertelen (Anderson *et al.*, 2005).

- Sammenheng mellom kjøttkonsum og tilberedningsmetoder og risiko for utvikling av adenomer i tykk- og endetarm ble undersøkt i en stor kasus-kontrollstudie med deltakere fra 10 stater i USA. Den inkluderte 3696 pasienter med venstresidige tykk- og endetarmsadenomer og 34817 kontrolldeltakere hvor det ikke ble funnet adenomer ved endoskopi. De fant at konsum av godt stekt rødt kjøtt var assosiert med økt risiko for utvikling av tykk- og endetarmsadenomer (OR 1,21, 95 % CI: 1,06 – 1,37)). Konklusjonen var den samme etter beregning av inntak av HA og BaP, da OR ble noe lavere, men likevel signifikant (Sinha *et al.*, 2005b).
- Sammenheng mellom stekemutagener og risiko for utvikling av tykktarmsadenomer ble studert i en kohort av amerikanske menn der 581 utviklet adenomer i distal del av tykktarmen. Den femtedelen med høyest inntak av mutagen aktivitet hadde marginalt økt risiko for adenomer distalt i tarmen. Den femtedelen med høyest inntak av HA hadde en OR på 1,29 (95 % CI: 0,97 – 1,72) sammenliknet med den femtedelen som hadde lavest inntak, mens fjerde høyeste femtedel versus laveste femtedel hadde en OR på 1,39 (95 % CI: 1,05 – 1,84). Totalt konsum av rødt kjøtt eller prosessert kjøtt endret ikke sammenhengen. De konkluderte at høyt konsum av mutagener fra godt stekt kjøtt kan være assosiert med høyere tarmkreftrisiko, uavhengig av kjøttkonsum (Wu *et al.*, 2006).
- Sammenheng mellom kjøttkonsum, inntak av mutagener fra kjøtt og risiko for utvikling av non-Hodgkin lymfom ble undersøkt i en populasjonsbasert kasus- (n = 458) kontroll- (n = 383) studie med deltakere fra fire områder i USA. De fant ingen sammenheng mellom kjøttkonsum eller inntak av HA og BaP og utvikling av non-Hodgkin lymfom (Cross *et al.*, 2006).
- Prosessert (oppmalt) kjøtt kan inneholde nitrat og nitritt, som kan være forløpere for mutagene N-nitroso-forbindelser. En studie med 146 deltakere med tykk- og endetarmsadenomer og 228 kontrolldeltakere viste en OR på 2 (95 % CI: 1,0 – 4,0) for den femtedelen som hadde høyst inntak av prosessert kjøtt sammenliknet med den femtedelen med lavest inntak. Det var mindre økning av risiko etter justering for ett HA (MeIQx), mens justering for inntak av andre PAH og HA hadde minimal effekt (Ward *et al.*, 2007).
- Sammenheng mellom tykk- og endetarmskreft og eksponering for PAH og HA ble undersøkt i en koloskopi-basert studie med 1028 deltakere med ulike typer tarmpolypper (hyperplastiske og adenomatøse) og 1544 kontrolldeltakere. I denne studien fant man ikke signifikant sammenheng mellom inntak av godt stekt kjøtt og adenomer eller hyperplastiske polypper, men høyt inntak av to typer HA (PhIP og DiMeIQx) var assosiert med økt risiko for hyperplastiske polypper (signifikant positiv p-verdi for dose-responstrend), men ikke for forekomst av adenomer (Shin *et al.*, 2007).

- En studie fra Texas omfattet 626 pasienter med kreft i bukspyttkjertelen og 530 kontroll deltakere. Inntak av PhIP, DiMeIQx, MeIQx, (ulike HA, se kapittel 3.5), BaP og mutagen aktivitet ble beregnet. Inntak av DiMeIQx, BaP og mutagen aktivitet var signifikante prediktorer for bukspyttkjertelkreft. OR var 1,52 (95 % CI: 1,03 – 2,25) ved sammenlikning av høyeste mot laveste femtedel av DiMeIQx-inntak. Ved sammenlikning av de 40 % med høyest inntak av hvert av mutagenene med de 60 % med lavest inntak var OR for alle unntatt PhIP signifikant høyere enn 1 (OR 1,39 til 1,51). De 40 % med høyest inntak av mutagener, og som ikke hadde tidligere kreftsykdom i den nærmeste familien, hadde en OR på ca 2 sammenliknet med de 60 % med lavest inntak av mutagener. Høyeste OR var for BaP på 2,32 (95 % CI: 1,5-3,16). Tilsvarende analyse blant dem som hadde tidligere kreftsykdom i familien viste ingen sammenheng mellom bukspyttkjertelkreft og inntak av mutagener (Li *et al.*, 2007).
- En prospektiv klinisk basert studie sammenliknet resultatet av screening for prostatakreft med estimert inntak av ett HA (PhIP) blant 392 afroamerikanere. De fant en OR på 31 (95 % CI: 3,1 – 690) for høyt nivå av PSA (prostata-spesifikt antigen) ved å sammenlikne de 15 % med høyst inntak av HA mot den halvparten av deltakerne som hadde lavest inntak. PSA er en markør for tidlig fase av prostatakreft. Inntak av PAH ble ikke vurdert (Bogen *et al.*, 2007).
- En studie estimerte risiko for brystkreft i sammenheng med inntak av tilberedt kjøtt i en befolkningsbasert kasus- (n = 1508) kontroll- (n = 1556) studie fra Long Island, New York, der inntak av grillet eller røkt kjøtt gjennom hele livet ble beregnet på grunnlag av intervju. Inntak av PAH og HA ble beregnet fra et frekvensspørreskjema om matkonsum siste år. Det ble funnet en moderat økt risiko blant de kvinnene som hadde høyest inntak gjennom livet av grillet og røkt kjøtt og som også hadde passert overgangsalderen (OR 1,47, 95 % CI: 1,12 – 1,92). OR ble noe høyere (1,74, 95 % CI: 1,20 – 2,50) for de som samtidig med høyt inntak av grillet mat hadde hatt lavt konsum av frukt. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom kreftrisiko og inntak av BaP eller PAH siste år (Steck *et al.*, 2007).

#### *Oppsummering av epidemiologiske studier*

I sum indikerer studiene som er publisert i perioden 2004 – 2007 at det er en mulig sammenheng mellom inntak av godt stekt kjøtt og utvikling av kreft i tykk- og endetarm, prostata, bryst og bukspyttkjertel. Dette støttes også av studier som var publisert før 2004. Kreft i tarm, prostata og bryst er for øvrig blant de mest utbredte kreftformene i den vestlige verden, og en liten reduksjon av forekomsten vil derfor ha stor innflytelse på antall krefttilfeller. Studien av (Ward *et al.*, 2007) og til en viss grad den av (Shin *et al.*, 2007) er de eneste av de nyere studiene som synes å svekke sammenhengen mellom inntak av HA og BaP og utvikling av tykk og/eller endetarmskreft. Det er vanskelig å korrigere for konfunderende faktorer som for eksempel konsum av animalsk fett som ofte følger kjøttkonsumet, og som også er assosiert med økt risiko for kreft. Mange studier viser imidlertid at sammenhengen mellom høyt kjøttinntak og risiko styrkes når stekegraden tas hensyn til i beregningen. Videre kan det være vanskelig å klassifisere deltakere med hensyn til inntak av PAH og HA, men en feilklassifisering vil som regel føre til at en eventuell sammenheng utvannes eller svekkes.

### 3.3 Risikovurdering av stoffer som er gentoksiske og kreftfremkallende

Som vist over kan epidemiologiske studier vise om det er en sammenheng mellom eksponering for mistenkte karsinogene stoffer i mat og økt forekomst av en eller flere former for kreft. Slike studier gir vanligvis ikke noe svar på hvilke mengder man kan innta uten at det medfører en signifikant økning av kreftrisikoen.

Når det gjelder kreftrisiko etter eksponering for kjemiske forbindelser som er både mutagene og kreftfremkallende, antas det at det ikke er mulig å identifisere noen nedre terskelverdi; det vil si at enhver dose medfører en viss grad av risiko. En metode for å risikovurdere slike stoffer er å bruke data fra dyreforsøk. Fra resultater i dyreforsøk benyttes ulike modeller til å ekstrapolere seg fram til doser der risikoen er så lav at den kan anses for å være neglisjerbar. I tillegg brukes studier i cellekulturer som supplement for å undersøke forhold knyttet til for eksempel metabolisering og ulik følsomhet i mennesker og dyr. En dose som ved daglig eksponering gjennom hele livet maksimalt gir en kreftrisiko på  $10^{-5}$  (1 krefttilfelle per 100.000 innbygger i løpet av 70 år) har vært benyttet som et neglisjerbart nivå (WHO Drinking Water Guidelines). Det er imidlertid en politisk oppgave å bestemme hvilket risikonivå som skal regnes som akseptabelt. Denne oppgaven er som oftest delegert til forvaltningen.

Det er ingen internasjonal enighet om hvordan risiko fra gentoksiske karsinogener i mat skal vurderes. ALARA-prinsippet ("as low as reasonable achievable") har hatt bred aksept ved håndtering av gentoksiske karsinogener i mat, men dette prinsippet tar ikke karsinogen potens med i betraktning. I Europa anbefalte SCF, nå avløst av European Food Safety Authority (EFSA) å vurdere gentoksiske karsinogener i mat fra sak til sak, ved bruk av gradert "weight of evidence".

I dyreeksperimenter er det nødvendig å bruke høye doser karsinogener for å få signifikante utslag i form av økt antall svulster uten å måtte bruke et meget høyt antall dyr i eksperimentet. Riktigheten av å ekstrapolere lineært fra høye doser i eksperimenter til 0 for å finne risiko ved så lave doser som mennesker eksponeres for, har vært et av de store diskusjonstemaene innen risikovurdering. Generelt er lineær ekstrapolering regnet å være en konservativ tilnærming, siden kurveforløpet neppe er brattere, heller slakere ved lav eksponering, og det antas derfor at reell risiko er lavere. Diskusjonen kommer av at det er bekymring for at det å angi et teoretisk risikonivå ved lav eksponering gir et inntrykk av et nøyaktighetsnivå som lett kan mistolkes. Det er ikke mulig å etterprøve eksperimentelt at dose-responskurven for tumordannelse er lineær ved lav eksponering, selv om andre typer eksperimenter, som måling av DNA-addukter etter eksponering for ulike lave doser av karsinogener, kan tyde på at dette stemmer.

Ved risikovurdering av kjemikalier i EU (European Chemicals Bureau) og av ingredienser i kosmetiske produkter (Scientific Committee for Consumer Products, SCCP) foretas i stor utstrekning en kvantitativ farekarakterisering ved hjelp av den såkalte T25-metoden (Dybing *et al.*, 1997; Sanner *et al.*, 2001). T25 har også tradisjonelt blitt benyttet i risikovurderinger av gentoksiske og kreftfremkallende stoffer i Norge. T25 er et såkalt referansepunkt eller dose-deskriptor, og er den kroniske dosen som i forsøk gir 25 % av dyrene svulster på et spesifikt sted etter justering for svulsthyppigheten hos kontrolldyrene. T25 bestemmes ved lineær ekstrapolering fra den laveste dosen som gir en signifikant økt svulsthyppighet. T25-dosen i dyr omregnes til den korresponderende humane dosen (HT25). Dette skjer ved hjelp av

allometrisk skalering<sup>5</sup>. Ved allometrisk skalering, tas det hensyn til at stoffomsetningen er raskere i små dyr enn i mennesker. Fra HT25 foretas en lineær ekstrapolering mot 0 til en spesifisert livstidskreftrisiko (for eksempel  $10^{-5}$  risiko). Alternativt kan livstids kreftrisiko ved en spesifisert human eksponering beregnes.

I USA foretas en kvantitativ farekarakterisering ved hjelp av en tilsvarende metode basert på dose-deskriptoren LED<sub>10</sub> (Lowest Effective Dose<sub>10</sub>, 95 % nedre konfidensintervall av den dosen som gir 10 % økning i forekomsten av svulster i et spesifisert organ) (EPA, 2005). LED<sub>10</sub> beregnes fra eksperimentelle dose-responsdata ved en matematisk kurvetilpasning. Som ved T25-metoden foretas det en lineær ekstrapolering etter en allometrisk skalering. Den vesentligste forskjellen på de to metodene er at T25 er et punkttestimat for referansepunktet, mens LED<sub>10</sub> er beregnet ved en matematisk kurvetilpasning av dose-responsdata, men beregninger av  $10^{-5}$  livstidsrisiko ved hjelp av de to metodene har vist seg å stemme meget godt overens både innbyrdes og med epidemiologiske studier (Sanner *et al.*, 2001; Sanner & Dybing, 2005). Dette støtter tilliten til kvantitative risikovurderinger basert på dyreforsøk.

I EU brukes ”bench mark dose lower bound” (BMDL<sub>10</sub>) som dose-deskriptor. BMDL<sub>10</sub> er det samme som LED<sub>10</sub><sup>6</sup>.

JECFA benyttet i sammendragsrapporten fra sitt 64. møte i februar 2005 for første gang en modell som baserer seg på beregning av en eksponeringsmargin (Margin of Exposure, MOE) til å vurdere risiko ved eksponering for stoffer som har både gentoksiske og kreftfremkallende egenskaper. MOE angir ratio mellom en dose som gir en definert effekt i dyr og den dosen mennesker eksponeres for. MOE åpner muligheten for å sammenlikne risiko fra ulike gentoksiske karsinogener ved å ta både stoffenes karsinogene potens og eksponering i befolkningen med i betraktning. En høy MOE indikerer at det er stor avstand mellom dose som gir effekt i forsøksdyr og den dosen mennesker eksponeres for. Senere har også EFSA og Verdens helseorganisasjon (WHO)/International Programme on Chemical Safety (IPCS) anbefalt å utvikle MOE som et redskap for å vurdere risiko ved eksponering for gentoksiske karsinogener.

MOE ble diskutert på et internasjonalt møte som ble organisert av EFSA og WHO med støtte fra International Life Sciences Institute (ILSI) Europe i november 2005. De konkluderte med at MOE kan brukes til å prioritere risikohåndtering av kjemiske forbindelser som er både gentoksiske og kreftfremkallende, men at det er vanskelig å tolke med tanke på helserisiko (Barlow *et al.*, 2006). Det kom fram at det var ulike syn på hvordan størrelsen på MOE bør tolkes. Generelt er det slik at jo høyere MOE, jo mindre grunn til bekymring. Mange hadde innvendinger mot begrunnelsen EFSA hadde for å uttale at en MOE på mer enn 10000 angir et nivå som gir liten bekymring for human helse, og som vil være av lav prioritet for risikohåndtering. Det ble sett på som viktig å ikke anse MOE på 10000 som en grense for behov for tiltak. EFSA og JECFA betraktet MOE på mer enn 10000 å være av ”low concern” fordi en slik MOE tillot flere usikkerheter i tilnærmingen slik som: forskjeller mellom arter og individer med tanke på toksikokinetikk og toksikodynamikk (faktor 100), interindividuelle forskjeller i cellyklus kontroll og DNA-reparasjon (faktor 10), og at referansepunktet BMDL<sub>10</sub> eller T25 ikke er NOAEL (faktor 10) (JECFA, 2005; EFSA, 2005). Det var enighet

<sup>5</sup>Følgende formel benyttes:  $HT25 = T25 / (\text{kroppsvektmenneske} / \text{kroppsvekt dyr})^{0,25}$ .

<sup>6</sup>BMDL10 angir lavere 95 % konfidensintervall av den dosen som gir 10 % økning i svulstforekomst i dyr. BMDL10 beregnes ved matematisk modellering av dose-responsdata, og den tilpassede kurven som gir lavest ”bench mark dose” brukes for å avlede BMDL.

om at størrelsen på MOE trenger videre diskusjon, og at hvilken MOE som til slutt bør utløse bekymring i siste instans er en vurdering som må gjøres av de som håndterer risiko.

En ekspertgruppe under ILSI Europe har også utført et arbeid med å vurdere hvorvidt MOE er en egnet tilnærming for vurdering av gentoksiske og karsinogene stoffer i mat, og et utkast til en artikkel fra denne ekspertgruppen ble diskutert på det ovennevnte internasjonale møtet i november 2005. Ekspertgruppen konkluderte at MOE, basert på BMDL<sub>10</sub> eller T25, kunne brukes for vurdering av alle gentoksiske og karsinogene stoffer i mat og muliggjør utforming av semikvantitative råd til de som håndterer risiko (O'Brien *et al.*, 2006). I konklusjonene framgikk det at MOE var den foretrukne måten for å vurdere gentoksiske og karsinogene stoffer, framfor ekstrapolering fra eksperimentelle doser til lavere doser, fordi både karsinogen potens og eksponering inngår. Både T25 og BMDL<sub>10</sub> kan brukes som referansepunkt for å vurdere potens. Bruk av BMDL<sub>10</sub> krever dose-responsdata, og i tilfeller der en finner effekt av bare en av dosene som er benyttet bør T25 beregnes. Angivelse av MOE må følges av en beskrivelse av usikkerhet rundt de bakenforliggende eksperimentene og eksponeringsdata. Det ble understreket at MOE alene ikke kunne være grunnlag for å gjøre beslutninger, men burde være en komponent i en total risikovurdering og at ALARA-prinsippet fortsatt er gjeldende.

I etterkant av det internasjonale møtet i november 2005 har ILSI Europe etablert en ny ekspertgruppe som samarbeider nært med WHO/IPCS og EFSA om problemstillingen. Denne ekspertgruppen hadde sitt første møte i juli 2006, og resultatene fra arbeidet vil bli publisert i et vitenskapelig tidsskrift. Det vil også bli vurdert å avholde en ny internasjonal konsultasjon med berørte parter før arbeidet med prosjektet avsluttes.

### **Oppsummering**

Internasjonalt etableres MOE som den foretrukne metoden for å vurdere risiko av gentoksiske stoffer i mat, men dette er et verktøy som fortsatt er under utvikling. God kunnskap om eksponering er viktig for at MOE skal kunne tolkes på en meningsfull måte. Flere av de MOE som så langt er beregnet som ledd i utviklingen av verktøyet er basert på gjennomsnittseksponering i befolkninger (O'Brien *et al.*, 2006). Som oftest er det imidlertid grupper med høy eksponering som det vil bære behov for å beskytte. Kunnskapen om inntak av fremmedstoffer blant høykonsumentene er ofte meget mangelfull.

VKMs Faggruppe 4 og 5 vil benytte MOE i risikovurdering av gentoksiske og kreftfremkallende forbindelser som er funnet i grillet mat. Størrelsen på MOE må vurderes for hvert enkelt stoff både med tanke på kvaliteten av dyre-eksperimenter som ligger til grunn for beregning av BMDL<sub>10</sub> eller T25 og kvaliteten av humane eksponeringsdata.

### 3.4 Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH)

#### 3.4.1 Innledning om stoffene

Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) omfatter en stor gruppe av aromatiske forbindelser bestående av to eller flere sammensatte aromatiske ringer som kun inneholder karbon og hydrogen med eller uten sidekjeder. PAH inndeles i grupper etter basisstrukturen (Tabell 2), og stoffene er generelt karakterisert ved høyt smelte- og kokepunkt, lavt damptrykk og lav vannoppløselighet. PAH er således fettløselige, og anses generelt for å være kjemisk inerte stoffer. PAH kan også være substituerte i den aromatiske ringen med f.eks. oksygen, svovel eller nitrogen. En samlebetegnelse for PAH og deres substituerte derivater er polysyklisk aromatiske forbindelser, ofte omtalt som PAC, Polycyclic Aromatic Compounds.

PAH dannes ved ufullstendig forbrenning eller pyrolyse<sup>7</sup> av organisk materiale ved industrielle prosesser, ved oppvarming med tre, kull og olje, i bileksos og ved tilberedning av mat (spesielt ved grilling, røyking og tørking). PAH opptrer alltid i blanding med flere hundre stoffer, men kun få enkeltstoffer og enda færre blandinger er toksikologisk vurdert. De nyeste toksikologiske vurderingene ble foretatt av SCF i 2002 og av JECFA i 2005.

PAH har flere helseskadelige effekter. Noen PAH binder seg til Ah-reseptor (også kalt dioksinreseptor) og kan derigjennom utløse en rekke toksiske effekter på immun-, reproduksjons- og det kardiovaskulære systemet. Den kreftfremkallende og gentoksiske (mutagene) effekten anses imidlertid som den kritiske, og den som kan medføre risiko ved lavere dose enn doser som utløser de andre toksiske effektene. Av de 33 hyppigst forekommende PAH vurderte SCF at 15 var gentoksiske, og av disse har 14 vist å gi kreftfremkallende effekter i forsøksdyr (SCF, 2002). Det er primært PAH med 4 eller flere sammenhengende aromatiske ringer som er gentoksiske og kreftfremkallende (Tabell 2).

Det Internasjonale Kreftforskningsinstituttet (IARC) har vurdert benzo[*a*]pyren som kreftfremkallende for mennesker (Gruppe 1), syklopenta[*c,d*]pyren, dibenzo[*a,h*]antracen og dibenzo[*a,l*]pyren som sannsynlig kreftfremkallende for mennesker (Gruppe 2A) og benzo[*j*]aceantrylen, benzo[*a*]antracen, benzo[*b*]fluoranten, benzo[*j*]fluoranten, benzo[*k*]fluoranten, benzo[*c*]fenantren, krysen, dibenzo[*a,h*]pyren, dibenzo[*a,i*]pyren, indeno[1,2,3-*cd*]pyren og 5-metylkrysen som mulig kreftfremkallende for mennesker (Gruppe 2B) (IARC, *in press*).

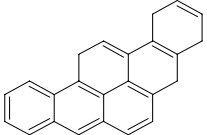
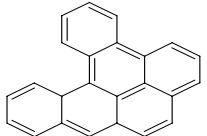
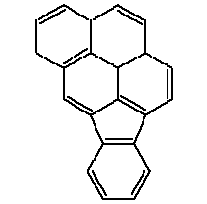
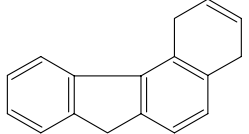
---

<sup>7</sup>Spalting ved hjelp av varme.



**Tabell 2.** PAH vurdert som gentoksiske og kreftfremkallende (SCF, 2002). Kreftfremkallende potens referer til potensen relativt til BaP. IARC-klassifiseringen er fra den seneste IARC-vurdering (in press).

| Kjemisk forbindelse             | Strukturformel | IARC-klassifisering | Kreftfremkallende potens (TEF)* |
|---------------------------------|----------------|---------------------|---------------------------------|
| <b>4-ringede PAH</b>            |                |                     |                                 |
| Krysen                          |                | 2B                  | 0,03                            |
| 5-metylkrysen                   |                | 2B                  |                                 |
| <b>5-ringede PAH</b>            |                |                     |                                 |
| Benzo[ <i>a</i> ]pyren (BaP)    |                | 1                   | 1                               |
| Syklopenta[ <i>c,d</i> ]pyren   |                | 2A                  | 0,02                            |
| Benzo[ <i>b</i> ]fluoranten     |                | 2B                  | 0,1                             |
| Benzo[ <i>j</i> ]fluoranten     |                | 2B                  | 0,05                            |
| Benzo[ <i>k</i> ]fluoranten     |                | 2B                  | 0,05                            |
| Dibenzo[ <i>a,h</i> ]antracen   |                | 2A                  | 1,1                             |
| <b>6-ringede PAH</b>            |                |                     |                                 |
| Benzo[ <i>g,h,i</i> ]perylene** |                |                     |                                 |
| Dibenzo[ <i>a,e</i> ]pyren      |                |                     | 0,2                             |
| Dibenzo[ <i>a,h</i> ]pyren      |                | 2B                  | 1,0                             |

|                                 |   |    |     |
|---------------------------------|---|----|-----|
| Dibenzo[ <i>a,i</i> ]pyren      |  | 2B | 0,1 |
| Dibenzo[ <i>a,l</i> ]pyren      |  | 2A | 1,0 |
| Indeno[1,2,3- <i>c,d</i> ]pyren |  | 2B | 0,1 |
| Benzo[ <i>c</i> ]fluoren***     |  |    |     |

\*Potensen av de enkelte PAH er beregnet ut fra dyreforsøk (Larsen & Larsen, 1998). Potensen er beregnet i forhold til BaP. Dvs. jo høyere verdi, jo mindre skal det til av stoffet for å indusere kreft i dyreforsøk og potensielt også i mennesker.

\*\*Kun gentoksisk effekt (SCF, 2002).

\*\*\*Ut over de 15 PAH som er vurdert av SCF som genotoksiske, har JECFA (2005) anbefalt at matvarer også skal analyseres for benzo[*c*]fluoren. Bakgrunnen er at man har funnet langt høyere nivåer av benzo[*c*]fluoren-addukter enn av benzo[*a*]pyren-addukter i lunger hos rotter føret med kulltjære.

Som nevnt tidligere forekommer PAH alltid i blandinger som kan variere mye i sammensetning. For å vurdere effekten av en blanding har det vært anvendt forskjellige metoder. Flere forfattere har beregnet relative potensfaktorer uttrykt som toksiske ekvivalensfaktorer (TEF-verdier) for enkelte PAH-forbindelser relativt til BaP med det formål å oppsummere bidraget fra de enkelte PAH-forbindelsene (potens x konsentrasjon). Bakgrunnen for dette var at det ble antatt at den karsinogene effekten av de enkelte PAH-forbindelsene er additiv. For en nærmere oversikt over forskjellige TEF-verdier se Bostrom *et al.* (2002). Et eksempel på slike TEF-verdier er vist i Tabell 2 (Larsen & Larsen, 1998). Størrelsen av disse beregnede potensfaktorene varierer mye mellom ulike publikasjoner, og utregningen er avhengig bl.a. av doseringsvei, tumortype samt beregningsmetode. For eksempel varierer den beregnede potensen av dibenzo(*a,l*)pyren mellom 1 og 10 (Bostrom *et al.*, 2002). TEF-prinsippet er primært utviklet for å vurdere stoffer som har samme virkningsmekanisme, som f.eks. dioksiner som virker på samme reseptor. Den karsinogene effekten av PAH skyldes forskjellige mekanismer. Kombinasjonseffekter av PAH er ikke alltid additive, men kan være både synergistiske og antagonistiske (SCF, 2002). Flere undersøkelser har også vist at prinsippet kan underestimere risikoen etter oralt inntak av PAH (Culp *et al.*, 1998; Schneider *et al.*, 2002). TEF-prinsippet er derfor ikke så velegnet til risikovurdering av PAH.

PAH kan tas opp i kroppen ved innånding (f.eks. fra forurenset luft og sigarettøyk), gjennom huden og via mage-tarmkanalen. For ikke-røkere er det beregnet at inntaket via matvarer utgjør ca. 90 % av det samlede PAH-inntaket (SCF, 2002). Eksponering for PAH via inhalasjon har vært assosiert med økt risiko for lungekreft hos mennesker, men informasjon om risiko ved oralt inntak av PAH foreligger bare fra dyreforsøk.

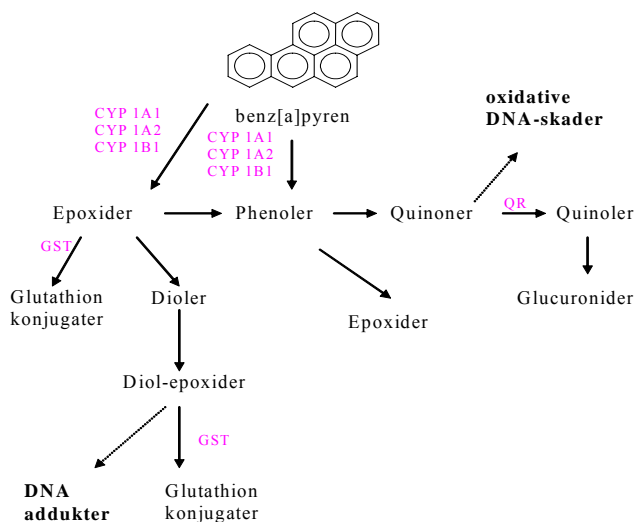
Mange av studiene som viser kreftfremkallende effekt av PAH hos mennesker er relatert til arbeidsmiljø (Pott P, 1975; IARC, 1984a; IARC, 1984b; IARC, 1985; IPCS, 1998), sigarettøyking (Grimmer *et al.*, 1988; IPCS, 1998) eller luftforurensning (IPCS, 1998). En studie indikerte en økt risiko for magekreft ved oralt inntak av PAH hos personer som hadde drukket vin fra lærflasker som var forseglet med tjærelignende stoffer som inneholdt PAH (Lopez-Abente *et al.*, 2001). En rekke kasus-kontrollstudier indikerer en sammenheng mellom innhold av BaP i godt stekt/grillet kjøtt og kreftutvikling, se kapittel 3.2.

### 3.4.2 Analysemetoder for PAH

På 70-tallet ble det etablert gode metoder for prøvebehandling og kvantifisering av PAH-forbindelser med gasskromatografi (GC) og senere ble også svært følsomme metoder slik som høytrykkvæskekromatografi (HPLC) med fluorescens tatt i bruk. En benytter i dag også GC koplet til massespektrometer (GC-MS) som gir sikrere identifisering av enkeltkomponentene. EU har i 2006 utgitt et direktiv (EF 627/2006) med kvalitetskrav for prøvebehandling, identifikasjon og karakterisering for 15 PAH-forbindelser.

### 3.4.3 Metabolisme og gentoksisitet av PAH

PAH er ikke i seg selv gentoksiske, men kan etter at de er tatt opp i organismen omdannes i kroppens celler (primært i lever, men også i andre vev) av såkalte fase I-enzymene til reaktive omdannelsesprodukter (metabolitter), f.eks. diol-epoxider og quinoner (Figur 1) (Binderup *et al.*, 2004). Disse kan reagere med DNA og gi skader på DNA (mutasjoner), som kan føre til kreft. Andre enzymer (fase II) kan omdanne de reaktive forbindelsene til uskadelige konjugater som kan utskilles i urin og avføring. "Balansen" mellom fase I- og fase II-enzymene er derfor medbestemmende for om PAH kan skade DNA og medføre kreft eller ikke. Det er også publisert undersøkelser som tyder på at enkelte BaP-metabolitter kan bli reaktive etter konjugering med fase II-enzymet sulfotransferase. Det antas at den kreftfremkallende mekanismen primært skjer via DNA-skader (mutasjoner), men flere PAH-forbindelser har også promotoreffekt og påvirker dermed flere trinn i kreftprosessen.



**Figur 1.** Metabolisme av PAH.

BaP er en av de best undersøkte og mest potente kreftfremkallende PAH-forbindelsene. BaP er klassifisert av IARC i gruppe 1 (kreftfremkallende for mennesker). Gitt alene fremkaller BaP svulster i formage (mus, rotte) og lever (rotte), mens gitt i blanding med andre PAH utløses svulster også i lunge og andre organer i mus (Culp *et al.*, 1998; Kroese *et al.*, 2001). Som nevnt antas det at den kreftfremkallende potensen av PAH-blandinger avhenger av sammensetningen av PAH i blandingen (PAH-profilen) (Culp *et al.*, 1998; Schneider *et al.*, 2002). De samme undersøkelsene viste at BaP var en god indikator for alle kreftfremkallende PAH i en blanding, forutsatt at PAH-profilen (sammensetningen av PAH i blandingen) er sammenlignbar med de PAH-blandinger som legges til grunn for vurderingen.

SCF fant at den relative mengden av BaP i forhold til total mengde PAH i mat varierer relativt lite, innenfor en størrelsesorden på 10. De konkluderte derfor med at BaP kan brukes som indikator for forekomst av kreftfremkallende PAH ved vurdering av risiko knyttet til karsinogene PAH-forbindelser i mat (SCF, 2002). For å bedre datagrunnlaget for denne antagelsen har SCF og JECFA anbefalt at det i tillegg til BaP også måles for de øvrige PAH-forbindelsene som er nevnt i Tabell 2. Flere data er også nødvendig for å kunne vurdere om flere typer mat bør ha grenseverdier for PAH. Dette kartleggingsarbeidet er nylig avsluttet, og resultatene sammenstilles av EFSA som grunnlag for en gjennomgang av regelverket i løpet av 2007. Norge har bidratt med analyser av en rekke røkte matvarer.

#### **3.4.4 Forekomst av PAH i grillet versus stekt mat**

Det har lenge vært kjent at stekeskorpen fra grillet kjøtt inneholder til dels store mengder PAH som er dannet under stekeprosessen. Allerede i 1964 ble det påvist at flere kreftfremkallende PAH-forbindelser er å finne i grillet kjøtt, tildels i høye konsentrasjoner (Lijinsky & Shubik, 1964). Dette har senere blitt bekreftet i nyere undersøkelser.

Det antas at fett som drypper ned på glødende kull eller lignende varmeelementer antennes. I røyk fra forbrenningen finnes PAH-forbindelser som legger seg på kjøttet. Det forekommer også dannelse av PAH ved pyrolyse av fett i kjøttet (Lijinsky & Shubik, 1964; Lijinsky, 1991). I disse nevnte studiene har en målt flere ulike PAH-forbindelser. Lijinsky summerte opp resultater fra følgende PAH-forbindelser: pyren, benz[*a*]antracen, krysen, benzo[*a*]pyren, benzo[*e*]pyren og benzo[*g,h,i*]perylene (Lijinsky, 1991), der tre av forbindelsene antas å være gentoksiske og kreftfremkallende, se også Tabell 3. Chen og medarbeidere har i tillegg målt naftalen, acenaftylen, acenaften, fluoren, fenantren, antracen, fluoranten, benzo[*b*]fluoranten, benzo[*k*]fluoranten, dibenzo[*a,h*]antracen og ideno[1,2,3-*c,d*]pyren i en modellstudie der de så på dannelsen av PAH fra lipider (Chen & Chen, 2001). I en oversiktsartikkel over PAH i mat listes det opp 25 PAH-forbindelser som er vanlig å analysere i mat (Phillips, 1999). I litteraturgjennomgangen er det ikke funnet dibenzopyrenisomerer i grillede matvarer. Dibenz[*a,e*]pyren er nevnt i rapporten "Dutch total diet samples (1984 - 1986)" (de Vos *et al.*, 1990).

Den antatt potente kreftfremkallende forbindelsen dibenzo[*a,l*]pyren er heller ikke nevnt i den litteraturen som omhandler grilling av matvarer, men det kan skyldes at forbindelsen ikke har vært tatt med i analyseoppsettene. IARC lister 13 PAH-forbindelser i grillet oksekjøtt (IARC, 1983). I flertallet av nyere arbeider er imidlertid kun BaP målt.

**Tabell 3.** Konsentrasjoner av gentoksiske og kreftfremkallende PAH-forbindelser (BaP, krysen og benzo[g,h,i]perylene) som er målt i grillete matvarer. Data er utdrag fra en tabell med flere PAH-forbindelser (Lijinsky, 1991).

| Matvare og behandling          | BaP<br>µg/kg | Krysen<br>µg/kg | Benzo[g,h,i]perylene<br>µg/kg |
|--------------------------------|--------------|-----------------|-------------------------------|
| Storfekjøtt, grillet           | 8            | 1               | 4                             |
| Storfekjøtt, grillet           | 6            | 1               | 7                             |
| Storfekjøtt, grillet           | 50           | 25              | 12                            |
| Svineribbe, grillet med flamme | 11           | 2               | 5                             |
| Svin, grillet                  | 8            | 6               | 1                             |
| Bacon                          |              |                 | < 1                           |
| Hamburger                      |              |                 |                               |
| - Grillet                      | 3            | 2               | 15                            |
| - Grillet                      | 11           | 3               | 11                            |
| - Grillet (bløt ved)           | 42           | 41              | 17                            |
| - Grillet (hard ved)           | 1            | 4               | 2                             |
| Kylling, grillet               | 4            | 2               | 1                             |
| Wienerpølse                    |              |                 |                               |
| - Ovnsstekt                    | <1           | 1               | ND                            |
| - Grillet, konglebål           | 2-31         | 6-26            | 3-24                          |
| - Grillet, vedbål              | 6-212        | 6-140           | 2-150                         |

ND, ikke bestemt

I en oppsummering fra en IARC-monografi om PAH er det gitt verdier for grillet (broiled) kjøtt og fisk fra 0,17 – 50 µg BaP/kg matvare (IARC, 1983). I en oversiktsartikkel har Lijinsky referert til funn av BaP i mat fra <1 til 212 µg/kg (kjøttvarer, fisk og olje). De høyeste verdiene er påvist ved grilling med vedbål (log fire) (Lijinsky, 1991). Lodovici og medarbeidere har sett på PAH i den italienske dietten, og de fant de høyeste verdiene i grillet mat (Lodovici *et al.*, 1995). I 2001 publiserte Kazerouni og medarbeidere en studie med analyse av BaP i 200 matvarer, der mange av matvarene var ulike typer kjøtt som var stekt og grillet i ulik grad. Matvarene med høyest BaP-nivå var oksekjøtt, kylling med skinn og hamburger som alle var veldig godt grillet. Det var mye lavere nivå av BaP i kjøtt som var stekt i stekepanne eller ovn, og det var stor variasjon i BaP-innhold mellom ulike typer kjøtt, se Tabell 4.

**Tabell 4.** Konsentrasjoner av BaP ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) i kjøtt som er medium, godt og svært godt grillet eller stekt. Utdrag av resultater i (Kazerouni *et al.*, 2001).

| Matvare                  | Tilberedningsmetode <sup>a</sup> | Stekningsgrad                     |                                 |                                       |
|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
|                          |                                  | Medium<br>$\mu\text{g}/\text{kg}$ | Godt<br>$\mu\text{g}/\text{kg}$ | Svært godt<br>$\mu\text{g}/\text{kg}$ |
| Hamburger                | Grillet                          | 0,09                              | 0,56                            | 1,52                                  |
|                          | Pannestekt                       | 0,01                              | 0,02                            | 0,01                                  |
|                          | Ovnsstekt                        | 0,01                              | 0,01                            | 0,01                                  |
| Storfekjøtt              | Grillet                          | 4,15                              | 4,75                            | 4,86                                  |
|                          | Pannestekt                       | ND                                | 0,01                            | 0,01                                  |
|                          | Ovnsstekt                        | 0,01                              | 0,01                            | 0,01                                  |
| Kylling uten ben         | Grillet                          |                                   | 0,39                            | 0,40                                  |
|                          | Pannestekt                       |                                   | 0,10                            | 0,10                                  |
|                          | Ovnsstekt                        |                                   | 0,12                            | 0,48                                  |
| Kylling med skinn og ben | Grillet                          |                                   | 4,57                            |                                       |
| Pølser                   | Grillet                          |                                   | 0,01                            | 0,05                                  |

<sup>a</sup>kontrollert tilberedning i laboratorium

Nivåene i svært godt grillet kjøtt i tabell 4 er lavere enn det som er publisert i enkelte tidligere studier, der det er funnet verdier opp til 200  $\mu\text{g}$  BaP/kg kjøtt etter grilling. Verdier opp til 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BaP er funnet i noen studier, og verdier omkring 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BaP er funnet i mange studier.

### 3.4.5 Forekomst i fisk og grønnsaker

Det er ikke funnet analyser av PAH i grillete grønnsaker. For fisk er det også lite data. Pannestekt abborfilet hadde samme lave nivå som grillet abborfilet (0,15 ng BaP/g) (Kazerouni *et al.*, 2001). Siden fett som drypper ned på varmekilden er kilde til PAH i grillet kjøtt er det grunn til å tro at det samme kan skje ved grilling av fet fisk dersom den ikke er pakket inn i folie. Fisk kan også være kontaminert med PAH før tilberedning hvis den kommer fra forurensede områder.

### 3.4.6 Faktorer som kan påvirke mengde PAH som dannes under grilling

Dannelsen av PAH under grilling påvirkes av avstand mellom varmekilden og matvarene som grilles, innhold av fett i matvarene og i noen grad av temperaturen og brennstoffets egenskaper. Ufullstendig forbrenning av organisk materiale fører til dannelse av PAH-forbindelser.

Larsson og medarbeidere (1983) har studert effekten av ulike varmekilder/trekull på dannelsen av mengde PAH. De fant at flammer gir de største mengdene av tunge PAH-forbindelser som BaP (5 og 6 ringer), og at grilling med trekull ga de laveste verdiene. De viste at grilling av wienerpølser med en propanflamme med rikelig lufttilførsel (blå flamme) ga 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BaP, men når de stengte lufttilførselen (gul flamme) førte grillingen til 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BaP, noe som forfatterne tilskrev PAH fra flammen og ikke *in situ* dannede PAH-forbindelser i pølsen. Dannelse av PAH er et resultat av ufullstendig forbrenning, og avhenger både av oksygentilførsel og temperatur. Grilling av pølser i åpen flamme fra et bål gav opp til 212  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BaP som vist i Tabell 5. Denne tabellen er en oppsummering av gjennomsnittlig konsentrasjon og variasjonsbredde for BaP ved bruk av ulike varmekilder. Grilling over glør ga derimot bare 7,7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BaP. Forfatterne viste også at mengde BaP økte da avstanden fra

varmen til matvaren ble kortere (Larsson *et al.*, 1983). Det er ikke funnet ytterligere data som omhandler hvordan typer brensel påvirker dannelse av PAH under grilling.

**Tabell 5.** Nivåer av BaP i wienerpølser tilberedt med ulike teknikker. Data er hentet fra (Larsson *et al.*, 1983).

| Varmekilde                   | Antall prøver | BaP (µg/kg)  |                  |
|------------------------------|---------------|--------------|------------------|
|                              |               | Gjennomsnitt | Variasjonsbredde |
| Ugrillede*                   | 2             | 0,2          | 0,1 – 0,3        |
| Stekepanne                   | 5             | 0,1          | nd – 0,2         |
| Elektrisk ovn                | 2             | 0,2          | 0,1 – 0,3        |
| Bål av trekull               | 13            | 0,3          | nd – 1,0         |
| Bål av kongler               | 7             | 18           | 2 – 31           |
| Bål av vedkubber             | 17            | 54           | 6 – 212          |
| Glohaug fra bål av vedkubber | 9             | 8            | < 1 – 25         |

\*Type wienerpølser brukt i denne studien var et lett røkt produkt med lavt nivå av PAH.

En fransk gruppe har studert grilling med varme som kommer fra siden og nedenfra (vertikal og horisontal grilling). Den vertikale gav svært lave PAH-nivåer i matvarene, nær deteksjonsgrensen, mens den horisontale grillen gav opp til 15 µg BaP/kg. I disse forsøkene ble det benyttet en gassfyrt grill med lavastein. Når de grillet med nye lavasteiner målte de lave BaP-verdier i kjøttet. Gjentatt grilling med de samme lavasteinene førte til høyere BaP-verdier. Det samsvarer med Lijinsky og Ross' teori om at fett som faller ned på varmeelementet blir pyrolysert, og at PAH stiger opp i form av røyk og legger seg på grillmaten (Lijinsky & Ross, 1967). Det samme skjer når fett drypper ned på varme lavasteiner. Dette var også begrunnelsen for å studere effekten av en vertikal grill da fett ikke kan falle ned på varmeelementet og danne PAH (Saint-Aubert *et al.*, 1992). Resultatene fra denne undersøkelsen støtter opp om studiene til Lijinsky og Ross (Lijinsky & Ross, 1967) og studiene til Lintas med elektrisk grill som var spesielt laget for å forhindre røykdannelse og pyrolyse (Lintas *et al.*, 1979).

Greenberg og medarbeidere har analysert innholdet i 6 hamburgere som var grillet like lenge og på samme måte og som visuelt var likt stekt. Innholdet av BaP varierte imidlertid fra 0,35 til 5,99 µg/kg hamburger (Greenberg *et al.*, 1993). Dette viser hvor vanskelig det er å vurdere grillmetoder og matvarenes innhold av PAH.

Resultatene fra studier med elektriske griller og vertikalt plassert varmekilde tyder på at en bør ha god avstand fra varmekilden, gjerne 20-25 cm (Larsson *et al.*, 1983) og sørge for at en slukker eventuelle flammer fra varmeelementet. Fettrik mat vil kunne føre til høyere PAH-nivåer under grilling og selv om temperaturen på grillelementene har betydning, er det ikke funnet data om temperatur som kan brukes til å gi råd med tanke på å redusere PAH-innholdet i grillmat. Gule flammer tyder imidlertid på lavere temperatur/dårlig lufttilførsel som igjen gir ufullstendig forbrenning, og røyk fra slike flammer vil kunne inneholde PAH som kan bli avsatt på grillmaten.

Det er ikke funnet data på PAH-innhold i mat som er grillet med lokk.

### 3.4.7 Eksponering for PAH fra mat

Ulike målinger av eksponering for PAH via mat har gitt til dels svært ulike resultater. Dette kan komme av at forskjellig metodikk er benyttet eller at ulike enkeltstoffer er blitt analysert i de forskjellige studiene. Sammenliknbare inntaksdata for individuelle PAH-forbindelser er beregnet fra fem studier av matinntak i Storbritannia, Italia, Nederland og Østerrike. Videre er BaP-inntaket estimert i Sverige og Tyskland (SCF, 2002). Resultatene viste at PAH-inntaket var ganske likt i de forskjellige landene, og at det gjennomsnittlige BaP-inntaket for voksne lå i området 50-290 ng/dag (0,7 – 4,1 ng/kg kroppsvekt/dag ved antatt kroppsvekt 70 kg<sup>8</sup>). Høyere inntak ble funnet i enkelte områder (sør i Italia 320 ng/dag; 4,6 ng/kg kroppsvekt/dag) og på individnivå (opp til 360 ng/dag i Østerrike; 5,1 ng/kg kroppsvekt/dag). Ett verst tenkt scenario fra Nederland basert på inntak av mat med høyest kontaminering indikerte et eksponeringsnivå på 420 ng/dag (6 ng/kg kroppsvekt/dag). SCF oppsummerte også hvilke matvaregrupper som bidro mest til det beregnede inntaket. Dette kunne ikke gjøres veldig detaljert, fordi det bare var tre komplette studier (fra to land, Storbritannia og Nederland), ulik sammensetning av matvarer i ulike matvarekategorier, ulik rapportering og store variasjoner i konsentrasjoner. Hovedtrekkene var likevel at matolje, kornvarer og grønnsaker var de viktigste kildene i Europa. Grillet mat bidro lite, til tross for høyt BaP-innhold, på grunn av lavt gjennomsnittlig grillmatkonsum i de nevnte studiene.

Det er verdt å merke seg at grillet mat kan bidra vesentlig til inntaket av PAH der slik mat er en vesentlig del av kosten. I USA er de høyeste nivåene av BaP funnet i meget godt grillet biff og hamburgere, og i meget godt grillet kylling med skinn (Kazerouni *et al.*, 2001). I motsetning til de europeiske inntaksberegningene utgjorde grillet kjøtt 21 % av det daglige inntaket i USA, og grillet kjøtt var blant de matvaregruppene som bidro mest til totalinntaket av PAH (SCF, 2002).

JECFA vurderte risiko ved PAH-eksponering i 2005. De gikk gjennom inntaksberegninger fra 18 land, og valgte ut studier som inkluderte mat fra de største matvaregruppene, og som inkluderte ferdig tilberedt mat. De fant at spredningen i de gjennomsnittlige BaP-inntakene var fra 0,02 til 5 ng/kg kroppsvekt/dag, mens det høyeste rapporterte inntaket var 10 ng/kg kroppsvekt/dag. Fra dette valgte JECFA 4 ng BaP/kg kroppsvekt/dag som et representativt gjennomsnittsinntak og 10 ng BaP/kg kroppsvekt/dag som et høyt inntak.

Gjennomsnittlig og høyt inntak som er benyttet i vurderingene fra JECFA og SCF er i samme størrelsesorden.

### 3.4.8 Tidligere risikovurderinger av PAH

Det nederlandske folkehelse- og miljøinstituttet (RIVM) utga en risikovurdering av BaP i en rapport i 2001 (Kroese *et al.*, 2001). Wistar Riv:TOX rotter (52 dyr per dose og kjønn) ble sondeført med BaP i soyaolje ved dosene 0 (kontroll) 3, 10, og 30 mg/kg kroppsvekt 5 dager i uken i to år. De fant en dose-avhengig økning i svulster mange steder, mest fremtredende i lever (adenomer og karsinomer) og formage<sup>9</sup> (platecelle-adenomer og-karsinomer). Både lever og formage hadde lav spontan tumorfrekvens i kontrolldyr. Svulstutvikling i lever hos

<sup>8</sup>I Norge brukes vanligvis 70 kg som gjennomsnittsvekt i risikovurderinger. Dette er nærmere befolkningens gjennomsnittsvekt enn 60 kg, som ofte brukes i risikovurderinger lenger sør i Europa. Der daglig inntak er omregnet til daglig inntak/kg kroppsvekt i denne rapporten er 70 kg benyttet.

<sup>9</sup>Administrering av BaP med sonde kan ha forårsaket kunstig høy lokal konsentrasjon av BaP i formagen hos dyrene, noe som kan ha økt svulstforekomsten i dyrene. På den annen side fikk også de musene som fikk BaP i føret svulster i formage (Culp *et al.*, 1998). I mangel av tilsvarende organ som formage i mennesker, kan formage være modell for humane vev med samme type epitel, som f.eks. svelget.



hunnedyr ble brukt som utgangspunkt for å avlede en ”virtually safe dose (VSD)”<sup>10</sup> på 5 ng BaP/kg kroppsvekt/dag ved  $10^{-6}$  risiko ved livslang eksponering. Deretter brukte de en korreksjonsfaktor på 10 for å ta hensyn til at BaP foreligger i blanding med andre mutagene og kreftfremkallende PAH i mat. Dette resulterte i en VSD på 0,5 ng/kg kroppsvekt/dag for BaP som indikator for PAH.

SCF risikovurderte PAH i 2002 (SCF, 2002). De konkluderte med at inntaket av PAH med gentoksiske egenskaper, slik som BaP, bør være så lavt som rimelig mulig. SCF beregnet seg ikke frem til en dose som anses å være neglisjerbar. SCF konkluderte videre med at BaP kan brukes som indikator for forekomst av og til å vurdere effekt av de karsinogene PAH-forbindelsene i mat (SCF, 2002).

Den tidligere ”Underarbeidsgruppen for miljøgifter” i SNTs vitenskapelige komité risikovurderte PAH i skjell, i mars 2004. Risiko ble estimert ut fra forsøk med mus som ble føret med BaP (Culp *et al.*, 1998), der det ble funnet at musene utviklet formagesvulster<sup>11</sup>. De benyttet beregning av T25, allometrisk skalering og lineær ekstrapolering ned til  $10^{-5}$  risiko. Underarbeidsgruppen for miljøgifter konkluderte med at et inntak av 6,1 ng BaP/kg kroppsvekt/dag alene gir en livstidsrisiko på  $10^{-5}$  i mennesker. Det ble videre benyttet en samlet usikkerhetsfaktor på 5 fordi BaP forekommer i en blanding med andre PAH, og studier har vist at BaP er mer potent når den forekommer i blanding med andre PAH i tjære. Beregningen viste at inntak av 1,2 ng BaP sammen med andre PAH/kg kroppsvekt/dag kunne gi en livstidsrisiko på  $10^{-5}$ . Dette tilsvarer et inntak på 85 ng BaP/dag for en voksen person på 70 kg (Knutsen *et al.*, 2004).

I februar 2005 vurderte JECFA PAH (JECFA, 2005). JECFA tok utgangspunkt i samme forsøk som Underarbeidsgruppen for miljøgifter i SNTs vitenskapelige komité (Culp *et al.*, 1998), men benyttet den delen av studien der mus var føret med BaP i blanding med PAH i tjære. Disse musene utviklet lungesvulster i tillegg til formagesvulster. I JECFAs vurdering ble BMDL<sub>10</sub> brukt som et utgangspunkt for farekarakterisering siden dataene var egnet for dose-respons-modellering. Dose-responsdata ble tilpasset åtte forskjellige statistiske modeller. Den laveste BMDL<sub>10</sub> var 100 µg/kg kroppsvekt/dag (JECFA, 2005). JECFA har valgt å forholde seg til MOE, det vil si BMDL<sub>10</sub> dividert med eksponering i befolkning. MOE i JECFA-vurderingen er 10000 til 25000 basert på henholdsvis beregnet høy og gjennomsnittlig eksponering. Med bakgrunn i dette konkluderte JECFA med at ved de estimerte inntakene av BaP på 4 (gjennomsnittlig inntak) til 10 (høyt inntak) ng/kg kroppsvekt/dag, som tilsvarer 280 og 700 ng/dag for en voksen person på 70 kg, er det liten grunn til bekymring for human helse. JECFA holder likevel fram at eksponering for gentoksiske stoffer bør være så lav som rimelig mulig.

En sammenlikning av BaP-risikovurderingene fra JECFA og SNTs underarbeidsgruppe for miljøgifter finnes i Vedlegg 2. Det er vesentlig anvendelsen av allometrisk skalering som gjør vurderingen fra SNTs underarbeidsgruppe for miljøgifter forskjellig fra JECFAs vurdering, og som bidrar mest til at det nesten er en faktor 10 i forskjell på hva som ble beregnet som et helsemessig trygt inntak av BaP.

<sup>10</sup>VSD ble beregnet ved å ekstrapolere lineært ned til  $10^{-6}$  forekomst fra laveste dose som ga signifikant utslag etter korreksjon for svulstforekomst i kontrolldyr og livslengde.

<sup>11</sup>T25-beregninger viste at mus i denne studien var mer følsomme enn rotter i studien fra RIVM.

### 3.4.9 Estimert inntak av BaP fra grillmat

Faggruppe 4 og 5 i VKM har beregnet verste-fall-eksponering for BaP fra grillmat. Det er tatt utgangspunkt i JECFAs vurdering med BMDL<sub>10</sub> på 100 µg/kg for å beregne MOE for BaP.

BaP er valgt fordi den kan være indikator for total PAH-eksponering. Eksponeringsberegningen er basert på relativt forhold mellom inntak av ulike typer grillmat hos de norske deltakerne i EPIC-studien om inntak av mat tilberedt ved ulike metoder (Rohrman *et al.*, 2002), standard porsjonsstørrelser og frekvens av grilling som kom fram i undersøkelsen fra Opplysningskontoret for kjøtt (Synovate MMI, 2006). Detaljer finnes i Vedlegg 3.

Nivået av BaP i mat er svært varierende, selv for kjøttstykker som er tilberedt samtidig på samme grill. Som konsentrasjon av BaP i grillet kjøtt ved beregning av verste-fall-eksponering er det benyttet høye, men ikke ekstremt høye nivåer i oksekjøtt, svinekjøtt, hamburger, pølser og kylling (Tabell 6).

**Tabell 6.** BaP-konsentrasjoner benyttet til verste-fall-beregning av eksponering.

| Grillet kjøtt | BaP-innhold (ng/g) |
|---------------|--------------------|
| Oksekjøtt     | 50                 |
| Svinekjøtt    | 8                  |
| Hamburger     | 42                 |
| Pølse         | 31                 |
| Kylling       | 4                  |

De norske deltakerne i EPIC-studien (Rohrman *et al.*, 2002) hadde et gjennomsnittlig daglig inntak av 2 g grillet rødt kjøtt, 0,1 g grillet hvitt kjøtt, og 1,4 g grillet prosessert kjøtt. Faggruppe 4 og 5 har antatt at rødt kjøtt består av svine- og oksekjøtt i forholdet 1:1 og at prosessert kjøtt er pølser og hamburgere i forholdet 1:1, dvs. kun rødt kjøtt. Ved de nivåene i kjøtt som er benyttet til verste-fall-eksponering fra grillmat ville deltakerne i EPIC-studien hatt en gjennomsnittlig BaP-eksponering fra grillmat på 1,6 ng/kg kroppsvekt/dag (Vedlegg 3)<sup>12</sup>. Dette gjennomsnittet sier lite om eksponering blant de som spiser mye grillmat. Som nevnt over benyttet JECFA 4 ng/kg kroppsvekt/dag som en gjennomsnittlig eksponering, der det i henhold til SCFs beregninger må antas at grillmat utgjorde lite av BaP-nivået. Dette kan enten tyde på at BaP-nivået i grillmat som er benyttet til verste-fall-beregningen er for høyt, eller at bidraget fra grillmat er underestimert i SCFs vurdering.

Ved vurdering av risiko forbundet med inntak av BaP fra grillmat er det nødvendig å ta hensyn til de som spiser mye grillmat, i tillegg til å ta med i betraktning at det også er andre eksponeringskilder, som fra røkt mat og forurensning av f.eks. kornvarer og skjell. Faggruppene har valgt å beregne BaP-eksponering fra grillmat både med og uten gjennomsnittlig tillegg fra annen mat (4 ng/kg kroppsvekt/dag, JECFA 2005). Eksponering fra luft er ikke tatt i betraktning.

<sup>12</sup>50 ng/g i oksekjøtt x 1 g/dag = 50 ng/dag fra oksekjøtt. 8 ng/g i svinekjøtt x 1 g/dag = 8 ng/dag fra svinekjøtt. 42 ng/g i hamburger x 0,7 g/dag = 29,4 ng/dag fra hamburger. 31 ng/g i pølse x 0,7 g/dag = 21,7 ng/dag fra pølse. 4 ng/g i kylling x 0,1 g/dag = 0,4 ng/dag fra kylling. Summen av bidragene fra hver matvare er 109,5 ng/dag, eller 1,56 ng/kg kroppsvekt/dag ved antatt kroppsvekt 70 kg. Dette rundes av til 1,6 ng/kg kroppsvekt/dag.

Det relative forhold mellom konsum av ulike typer grillkjøtt fra norske deltakere i EPIC-studien (Rohrman *et al.*, 2002) er benyttet for å beregne konsum av grillkjøtt fra standardporsjoner som inneholder ulike typer kjøtt med ulikt nivå av BaP (Tabell 7).

**Tabell 7.** Forhold mellom inntak av ulike typer grillet kjøtt i henhold til EPIC-studien (Rohrman *et al.*, 2002) og antakelser gjort i forbindelse med verste-fall-beregning av BaP-inntak.

|            | <b>Gjennomsnittlig inntak grillet kjøtt<br/>g/dag</b> | <b>Forholdstall</b> |
|------------|---|---------------------|
| Oksekjøtt  | 1 g   | 0,29                |
| Svinekjøtt | 1 g   | 0,29                |
| Hamburger  | 0,7 g   | 0,20                |
| Pølse      | 0,7 g   | 0,20                |
| Kylling    | 0,1 g   | 0,03                |
| <b>Sum</b> | <b>3,5 g</b>  | <b>1,00</b>         |

I verste-fall-beregningen har faggruppene lagt til grunn at høy grillfrekvens er 30 ganger i året. Opplysningskontoret for kjøtt grupperte de som grillet svært ofte som de som grillet mer enn 17 ganger i sesongen, og i de fylkene der grillfrekvensen var høyest grillet ca. halvparten av deltakerne så ofte. I mangel av bedre data er en høy grillfrekvens på 30 ganger valgt ved å legge grillfrekvens ca. dobbelt så høyt som vanlig grillfrekvens i fylker der folk griller mye. Hvis sesongen varer fra mai til august tilsvarer dette at maten tilberedes ved grilling omtrent to ganger i uken. Dersom standard porsjonsstørrelse på 200 g legges til grunn, tilsvarer det gjennomsnittlige grillmatinntaket (3,5 g/dag) i EPIC-studien en grillfrekvens på 6-7 ganger i sesongen.

Det er valgt å bruke 200 g som porsjonsstørrelse i verste-fall-beregningen. Dette er nær opp til standard porsjonsstørrelser som ble brukt for menn ved inntaksberegninger i kostholdsundersøkelsen Norkost (Johansson & Solvoll, 1999). Beregninger for porsjonsstørrelse på 150 g (kvinner) finnes i Vedlegg 3. Verste-fall-eksponering for BaP fra grillmat er beregnet til 7,3 ng/kg kroppsvekt/dag<sup>13</sup>. Med tillegg av gjennomsnittlig eksponering fra annen mat (4 ng/kg/dag) enn grillmat blir totalt inntak av BaP 11,3 ng/kg kroppsvekt/dag<sup>14</sup> ved høy eksponering fra grillmat. Grillmat vil ved verste-fall-beregningen utgjøre ca. 65 % av det totale inntaket av BaP.

Inntaksberegningene er svært usikre både når det gjelder verste-fall-eksponering fra grillmat, og når det gjelder gjennomsnittlig eksponering fra annen mat. Nivåene i grillmat er usikre på grunn av få rapporterte analyser og stor variasjon i konsentrasjoner i grillmat, både mellom matvarer og innenfor samme matvare.

<sup>13</sup>Eksempel på beregning av eksponering: Storfekjøtt utgjør 28,6 % av grillkjøttinntaket pr. sesong. Det konsumeres 30 grillmåltider. Porsjonsstørrelsen for menn er 200 g.  $0,286 \times 30 \text{ ganger/år} \times 200 \text{ g} = 1\,714 \text{ g grillet storfekjøtt/år}$ . Storfekjøtt inneholder 50 ng BaP/g.  $1\,714 \text{ g/år} \times 50 \text{ ng/g} = 85\,714 \text{ ng BaP/år}$  fra rødt kjøtt.

Tilsvarende eksponering fra svinekjøtt: 13 714 ng BaP/år. Tilsvarende eksponering fra kylling: 686 ng BaP/år.

Tilsvarende eksponering fra pølse: 37 200 ng BaP/år. Tilsvarende eksponering fra hamburger: 50 400 ng BaP/år.

Summen av BaP-inntak fra disse matvarene er 187 714 ng BaP/år, eller 514 ng BaP/dag. Med antatt kroppsvekt 70 kg blir BaP-inntaket fra grillet kjøtt 7,3 ng/kg kroppsvekt/dag

<sup>14</sup>4 ng/kg kroppsvekt/dag + 7,3 ng/kg kroppsvekt/dag

Tilsvarende eksponeringsberegning er ikke gjort for barn, fordi verken grillmatkonsum eller porsjonsstørrelser for barn er kjent. Det er grunn til å anta at barns eksponering kan være høyere fordi de har høyere matinntak per kg kroppsvekt enn voksne. JECFA (2005) refererte til at barn har 2 til 2,5 ganger høyere eksponering for BaP enn voksne når inntak uttrykkes per kg kroppsvekt.

#### **3.4.10 Beregning av MOE for BaP ved høyt grillmatkonsum**

MOE ved gjennomsnittlig BaP-eksponering hos voksne (4 ng/kg kroppsvekt/dag) ble av JECFA beregnet til ca. 25 000<sup>15</sup>. Ved høy BaP-eksponering beregnet JECFA MOE til 10 000<sup>16</sup>.

#### Faggruppens beregning av MOE ved antatt høyt konsum av grillmat:

I beregningene av MOE ved høyt konsum av grillmat er laveste BMDL<sub>10</sub> på 100 µg/kg kroppsvekt/dag for BaP benyttet (JECFA 2005).

- BaP-inntak ved høyt grillmatkonsum alene er 7,3 ng/kg kroppsvekt/dag. MOE er 13 600<sup>17</sup>.
- BaP-inntak ved høyt grillmatkonsum + gjennomsnittseksponering fra annen mat er 11,3 ng/kg kroppsvekt/dag. MOE er 8 800<sup>18</sup>.

Som nevnt tidligere er MOE et verktøy som fortsatt utvikles, og det er foreløpig ikke generell enighet om hvor stor MOE bør være før helserisiko kan anses som så lav at den er neglisjerbar. Størrelsen på MOE vil også være avhengig av de eksperimentelle data i forsøksdyr som ligger til grunn, og kvaliteten på inntaksberegningene som er benyttet.

JECFA har i sin risikovurdering angitt at MOE på 10 000 for BaP er tilstrekkelig. Faggruppe 4 og 5 ser imidlertid behov for en høyere MOE for BaP enn det JECFA angir av flere årsaker:

- Studien som ligger til grunn for beregning av BMDL<sub>10</sub> var oral eksponering av mus for BaP i blanding med andre PAH i tjære. Grillmat inneholder andre kreftfremkallende PAH-forbindelser, og sammensetningen er sannsynligvis en annen enn i tjære. Hvilken potens denne blandingen har i forhold til den som finnes i tjære vites ikke.
- Det er svært stor usikkerhet rundt inntaksberegningene både fra mat generelt og fra grillmat spesielt, siden konsentrasjonene av BaP funnet i grillmat og annen mat var svært varierende.

VKMs faggruppe 4 og 5 anser ikke at det å angi MOE på 10 000 som et trygt eksponeringsnivå for BaP er tilstrekkelig begrunnet. For å ta høyde for usikkerhet knyttet til potens i ulike blandinger av PAH og eksponeringen i den norske befolkningen bør MOE for BaP være ca. 20 000 til 50 000. Dette tilsvarer en BaP-eksponering på ca. 2-5 ng BaP/kg kroppsvekt per dag.

<sup>15</sup>BMDL<sub>10</sub> var 100 000 ng/kg/dag.  $100\,000\text{ ng/kg/dag} / 4\text{ ng/kg/dag} = 25\,000$

<sup>16</sup>BMDL<sub>10</sub> var 100 000 ng/kg/dag.  $100\,000\text{ ng/kg/dag} / 10\text{ ng/kg/dag} = 10\,000$

<sup>17</sup>BMDL<sub>10</sub> var 100 000 ng/kg/dag.  $100\,000\text{ ng/kg/dag} / 7,3\text{ ng/kg/dag} = 13\,611$ , som rundes av til 13 600

<sup>18</sup>BMDL<sub>10</sub> var 100 000 ng/kg/dag.  $100\,000\text{ ng/kg/dag} / 11,3\text{ ng/kg/dag} = 8\,813$ , som rundes av til 8 800

### 3.4.11 Oppsummering PAH

PAH omfatter en stor gruppe av aromatiske forbindelser bestående av to eller flere sammensatte aromatiske ringer som kun inneholder karbon og hydrogen med eller uten sidekjeder. PAH dannes ved ufullstendig forbrenning eller pyrolyse av organisk materiale ved industrielle prosesser, ved oppvarming av tre, kull og olje, i bileksos og ved tilberedning av mat. Enkeltforbindelser av PAH opptrer alltid i blanding med andre PAH-forbindelser.

PAH har flere helseskadelige effekter. Noen PAH-forbindelser binder seg til Ah-reseptor og kan dermed utløse en rekke toksiske effekter på immun-, reproduksjons- og det kardiovaskulære systemet. Den kreftfremkallende og gentoksiske (mutagene) effekten anses imidlertid som den kritiske, og den som kan medføre risiko ved lavere dose enn de andre toksiske effektene.

Av de 33 hyppigst forekommende PAH vurderte SCF at 14 er gentoksiske og kreftfremkallende, deriblant BaP. Disse ulike forbindelsene har forskjellig kreftfremkallende potens. BaP er en av de mest potente og forekommer ofte i mat, og da sammen med andre PAH-forbindelser. BaP benyttes som markør for alle kreftfremkallende PAH som forekommer i mat.

Kreftfremkallende PAH-forbindelser finnes så å si ikke i kjøtt eller fisk som er stekt i stekepanne, i ovn eller kokt. Grillet mat inneholder betydelig mer PAH.

PAH kan dannes fra fett som drypper ned på varmekilden under grilling og antennes. PAH i røyken kan legge seg på maten. PAH dannes ved ufullstendig forbrenning, og mengden som dannes påvirkes både av temperatur og oksygentilførsel.

Konsentrasjonen av BaP og andre kreftfremkallende PAH-forbindelser i grillet mat er svært varierende og vanligvis høyere i kjøtt enn i fisk. Det er publisert verdier opp til 200 µg BaP/kg matvare etter grilling. Verdier av BaP opp til 50 µg/kg er funnet i noen studier, og verdier av BaP omkring 5 µg/kg er funnet i mange studier. De høyeste BaP-konsentrasjonene er funnet i pølse grillet på bål.

Det er ikke funnet analyser av PAH i grillete grønnsaker. For fisk er det også lite data, men siden fett som drypper ned på varmekilden er kilde til PAH i grillet kjøtt er det grunn til å tro at det samme kan skje ved grilling av fet fisk.

Avstand til og plassering av varmekilden påvirker dannelsen av PAH. Jo nærmere maten ligger varmekilden, jo mer PAH dannes. Det dannes mindre PAH hvis varmekilden er over eller på siden av maten slik at fett ikke kan dryppe ned og antennes. Det kan se ut til at det dannes mest PAH i mat som grilles over åpen flamme (bål).

Verste-fall-beregning med 30 grillmåltider i året og et høyt BaP-innhold i mat ga et inntak på 7,3 ng BaP/kg kroppsvekt/dag fra grillmat alene. Dette gir en MOE på 13600. Med et tillegg av 4 ng BaP/kg/dag fra annen kost ble eksponeringen ca. 11 ng BaP/kg kroppsvekt/dag, og beregnet MOE ca. 8800.

JECFA har i sin risikovurdering angitt at MOE på 10 000 for BaP er tilstrekkelig. Faggruppene 4 og 5 anser ikke at det å angi MOE på 10 000 som et trygt eksponeringsnivå for BaP er tilstrekkelig begrunnet. For å ta høyde for usikkerhet knyttet til potens i ulike blandinger av PAH og eksponeringen i den norske befolkningen bør MOE for BaP være ca.

20 000 til 50 000. Dette tilsvarer en BaP-eksponering på ca. 2-5 ng BaP/kg kroppsvekt per dag.

Den delen av befolkningen som har høyt konsum av grillmat vil sannsynligvis ha høyere PAH-eksponering enn den delen som spiser lite grillmat, og i verste fall vil inntaket av BaP fra grillmat utgjøre ca. 60 % av det totale BaP-inntaket.

Inntaksberegningene er svært usikre både når det gjelder verste-fall-eksponering av BaP fra grillmat, og når det gjelder gjennomsnittlig eksponering fra annen mat. Nivåene i grillmat er usikre på grunn av få rapporterte analyser og stor variasjon i konsentrasjoner i grillmat, både mellom matvarer og innenfor samme matvare. Analysene av nivåene i grillet kjøtt er gamle, og ikke nødvendigvis representative for nivået i kjøtt tilberedt ved norske grillvaner.

Eksponeeringsberegning er ikke gjort for barn, fordi verken grillmatkonsum eller porsjonsstørrelser for barn er kjent. Det er grunn til å anta at barns eksponering kan være høyere fordi de har høyere matinntak per kg kroppsvekt enn voksne. JECFA (2005) refererte til at barn har 2 til 2,5 ganger høyere eksponering for BaP enn voksne når inntaket uttrykkes per kg kroppsvekt.

Det er behov for bedre kunnskap om innhold av PAH i mat tilberedt ved ulike grillmetoder, og bedre kunnskap om konsum av grillet mat i Norge.

### 3.5 Heterosykliske aromatiske aminer (HA)

#### 3.5.1 Innledning om stoffene

Det var japanske forskere som først oppdaget at stekt kjøtt og fisk produserte stoffer som ga mutasjoner i bakterier (Sugimura *et al.*, 1977). Spesifikke stammer av bakterier ble brukt for, til en viss grad, å differensiere mellom ulike kjemiske klasser av mutagene stoffer. Senere ble ekstrakter av kjøtt inneholdende ukjente mutagener karakterisert ved mutagen testing av HPLC-fraksjoner. Kort tid etter ble 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinoline (IQ) og 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline (MeIQx) identifisert av japanske forskere (Kasai *et al.*, 1981a; Kasai *et al.*, 1981b). Noen år senere ble 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP) og 2-amino-3,4,8-trimethylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline (DiMeIQx) identifisert (Felton *et al.*, 1986a; Felton *et al.*, 1986b). Alle disse forbindelsene er heterosykliske aromatiske aminer (HA) og i løpet av de siste 30 årene har ca. 20 forskjellige blitt identifisert.

HA er sterkt mutagene i Ames test, de forårsaker søsterkromatideutbytting og kromosomale forandringer i pattedyrceller (Tucker *et al.*, 1989) og alle som hittil er undersøkt, ti stykker, gir kreft i en rekke organer i gnagere, bl.a. tarm, lever og brystkjertel. (Ohgaki *et al.*, 1991; Ito *et al.*, 1991). Ett av dem (IQ) er også et potent leverkarsinogen i aper (Thorgeirsson *et al.*, 1995).

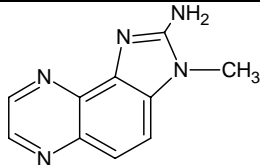
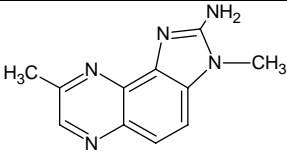
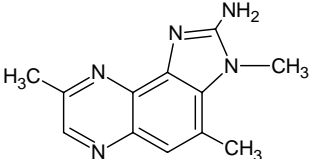
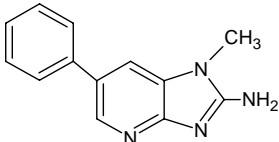
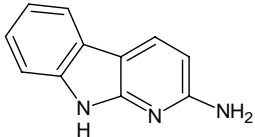
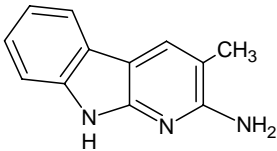
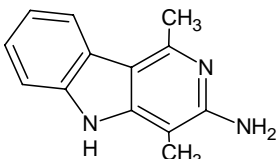
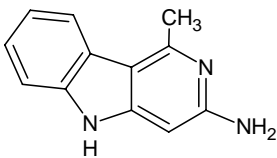
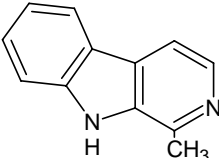
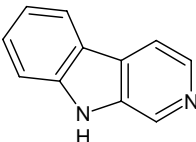
HA ble først isolert fra stekte matvarer og senere fra modellsystemer som besto av de kjente forstadiene kreatin/kreatinin, glukose og aminosyrer som ble varmet opp til 150-200°C. HA deles inn i de to kjemiske klassene amino-imidazo-azarener (AIA) og pyrolyseprodukter av aminosyrer. Tre undergrupper av AIA finnes, alle inneholder en 2-aminoimidazo-gruppe koblet til enten kinolin-, kinoxalin-, eller pyridine-ringsystemer. Eksempler på kjemisk struktur av AIA, pyrolyseprodukter av aminosyrer og de komutagene<sup>19</sup> stoffene harman og norharman er vist i Tabell 8. Andre eksempler på HA som finnes i litteraturen, men som ikke er vist i tabellen, er 2-amino-1,6-dimethyl-furo[3,2-*e*]imidazo[4,5-*b*]pyridine (IFP) av typen AIA og pyrolyseproduktene Glu-P-1 og Glu-P-2.

Ved steking i panne dannes mest AIA fra kreatin/kreatinin, glukose og aminosyrer i kjøttet. Ved høyere temperaturer som grilling over åpen flamme dannes både AIA og pyrolyseprodukter av aminosyrer. Det er særlig pyrolyse av aminosyrene tryptofan og fenyilalanin som gir mutagene stoffer (Vikse *et al.*, 1999). Aminoimidazo-delen av HA i AIA-klassen dannes ved at kreatin ringsluttes til kreatinin under avspaltning av vann, resten av molekylet dannes ved en Maillardreaksjon mellom heksosen og aminosyren (Jagerstad *et al.*, 1991).

De vanligst rapporterte stoffene i stekt mat er PhIP, MeIQx, DiMeIQx og IQ tilhørende AIA-stoffene, og 2-Amino-9H-pyrido[2,3-*b*]indole (AαC), og noe sjeldnere 2-Amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-*b*]indole (MeAαC) som tilhører karbolintypen.

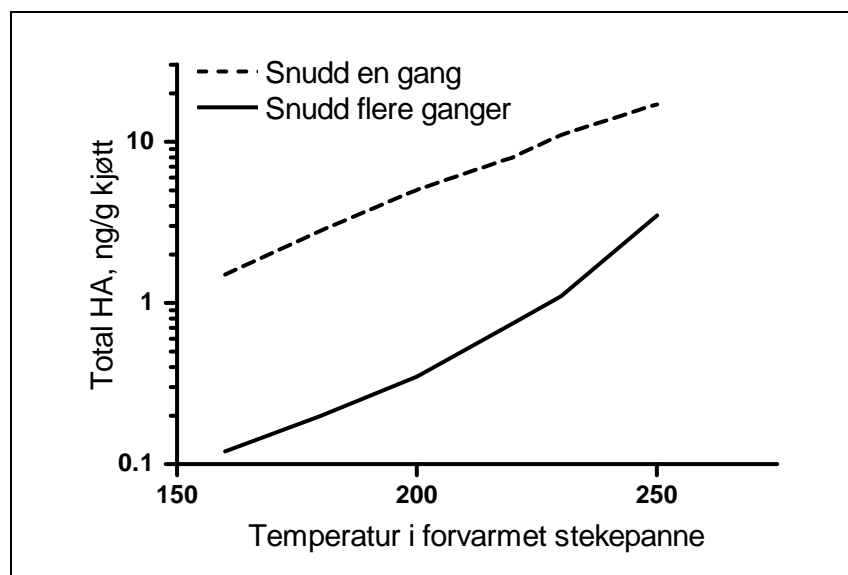
<sup>19</sup>Komutagener er stoffer som ikke er mutagene i seg selv, men som øker den mutagene effekten av andre stoffer når disses testes sammen i f.eks. Ames-test.

Tabell 8. Strukturformler for enkelte HA.

| <b>Eksempler på HA av typen AIA</b>                              |  |
|--|--|
| IQx  |    |
| MeIQx  |    |
| DiMeIQx  |    |
| PhIP   |    |
| <b>Eksempler på HA av typen pyrolyseprodukter av aminosyrer.</b> |  |
| AαC  |   |
| MeAαC  |  |
| Trp-P-1  |  |
| Trp-P-2  |  |
| <b>Eksempler på komutagene forbindelser</b>                      |  |
| Harman   |  |
| Norharman  |  |



De parameterne som betyr mest for konsentrasjonen av HA i kjøtt og fisk er steketid og -temperatur, hvorav den sistnevnte er viktigst, se Figur 2 fra (Salmon *et al.*, 2000). Signifikante mengder produseres i temperaturområdet 150-300 °C. Økes temperaturen fra 150 til 225°C øker innholdet av PhIP 50-100 ganger (Skog *et al.*, 1995; Skog *et al.*, 1997). Grilling, både over glødende kull og ved oppflamming, kan utsette maten for meget høy temperatur (opptil 500 °C).



**Figur 2.** Konsentrasjon av HA i oksekjøtt tilberedt ved ulike steketemperaturer. Kjøttet ble stekt inntil kjernetemperaturen var 70°C. Illustrasjon er basert på figur i Salmon *et al.* (2000).

### 3.5.2 Analysemetoder for HA

Nøyaktig kvantifisering og påvisning av de enkelte HA i matprøver ved fast fase-ekstraksjon og høytrykksvæskeskromatografi (HPLC) har vært mulig siden begynnelsen av 1990-årene. (Gross, 1990) utviklet en metode for opprensing av HA fra mat med høy prøvekapasitet og høy analytisk følsomhet. Metoden er tid- og utstyrskreven og ikke en rutineanalyse ved norske laboratorier. Tidligere brukte man biologiske metoder som for eksempel Ames-test og oppgav konsentrasjonen indirekte som mutagen aktivitet per gram kjøtt.

### 3.5.3 Metabolisme, gentoksisitet og karsinogenisitet av HA

I pattedyr blir HA bioaktivert ved oksidasjon til hydroxyaminderivater ved cytokrom P450-enzymene, dvs. N-hydroksylering ved hovedsaklig isoenzymet P4501A2 (Jagerstad & Skog, 2005). Videre aktivering skjer ved N-acetyltransferase type 2 (NAT2) og ulike sulfotransferaser (Glatt, 2006). Det ultimate karsinogenet er nitrenium-ionet som dannes fra den bioaktiverede eksosykliske aminogruppen på imidazolringen. Dette ionet søker mot det elektrontette DNA, og N-C bindinger dannes hovedsaklig på guanin-basen (Jagerstad & Skog, 2005). Aktivering ved CYP1A2 er dokumentert i både dyr og mennesker. Induksjon av CYP1A, men ikke CYP3A, i mennesker etter høyt inntak av HA er dokumentert (Fontana *et al.*, 1999; Jagerstad & Skog, 2005). Evnen til omsetning av HA er forskjellig i ulike dyr og mennesker. Felton og Healy studerte aktivering av mutagener ekstrahert fra stekt biff i Ames-test med uindusert rotteleverekstrakt, Aroclor-indusert rotteleverekstrakt og leverekstrakt fra 6

mennesker (Felton & Healy, 1984). Leverekstrakt fra mennesker hadde mye større evne til å aktivere mutagenene fra stekt kjøtt enn uindusert rotteleverekstrakt. Da Aroclor-indusert rotteleverekstrakt ble brukt hadde det større effekt enn det humane leverekstraktet. Disse *in vitro*-studiene tyder på at mennesker kan være mer følsomme enn rotter for mutagene effekter av HA.

I Ames-test varierer den mutagene potensen av HA 160 000 ganger mellom det sterkeste og svakeste stoffet, noe som kan forklares med antall og posisjon av eksosykliske substituentter (Jagerstad & Skog, 2005). Ikke alle kjemikalier er både sterke mutagener og karsinogener, og mutagen potens i Ames-test står ikke alltid i forhold til mutagen og/eller karsinogen potens i pattedyr. Kinolin og kinoxalin-isomerene av HA er blant de mest potente mutagener som er testet i Ames-test. Disse viser imidlertid lavt gentoksisk potensial i mammalske testsystemer for genotoksisitet. PhIP, som utgjør ca. 70-90 % av forekomsten av HA i stekt kjøtt, har liten effekt i Ames-test, men er på den andre siden mer effektiv i mammalske testsystemer enn de andre stoffene. Dette skyldes ulik forekomst av bioaktiveringsenzymmer i testsystemene. De fleste karsinogenisitetstests i mus og rotter har vært utført med en eller i noen tilfeller to doser, og det er vanskelig å sammenligne den kreftfremkallende potensen mellom de ulike stoffene. Studier kan tyde på at PhIP er mer potent i *Min*-mus enn IQ og A $\alpha$ C siden PhIP inducerer flere tynntarmssvulster per doseenheter (Steffensen *et al.*, 2002; Andreassen *et al.*, 2002). *Min*-mus er en modell for familiær adenomatøs polipose, en arvelig type tarmkreft hos mennesker. Det er videre vist at PhIP har betydning for utvikling av brystkreft utover den mutagene og karsinogene effekten stoffet har ved direkte binding av PhIP til østrogenreseptoren ER $\alpha$  og aktivering av den østrogene responsen (Lauber *et al.*, 2004; Bennion *et al.*, 2005).

#### DNA-adduktdannelse med HA

De fleste dyreforsøk med HA har vært utført med høye doser på over 10 mg/kg kroppsvekt/dag, mens den humane eksponeringen er vist å variere fra noen ng/person/dag til  $\mu$ g/person/dag. Ved bruk av en meget sensitiv analysemetode, akselerator massespektrometri (AMS), er det målt DNA-addukter fra human tykktarm etter meget lavt eksponeringsnivå for MeIQx og PhIP (Turteltaub *et al.*, 1997; Turteltaub *et al.*, 1999; Mauthe *et al.*, 1999). Hovedfunnene var at adduktnivåene i humant vev og blod generelt var høyere enn i gnagere som hadde fått tilsvarende doser. Dette kan være forårsaket av ulik forekomst av sulfotransferase i humant vev og i vev fra mus/rotter. Videre ble metabolitter av stoffene analysert, og man fant svært ulik fordeling mellom bioaktive og detoksifiserte metabolitter hos mennesker og gnagere. I mennesker bioaktiveres en større del av MeIQx og PhIP til mutagene metabolitter og en mindre del detoksifiseres enn i rotter og mus (Turteltaub *et al.*, 1999; Frandsen, 2007). Ved samme dose MeIQx er DNA-adduktnivået i human tykktarm 10 ganger høyere enn i gnagere. Adduktnivået var lineært med den gitte dosen, unntatt ved svært høye doser, der man så en avflatning av kurven. Denne avflatningen av kurven indikerer at lineær ekstrapolering av kreftforekomst etter eksponering ved høy dose i dyrestudier sannsynligvis underestimerer karsinogen potens (Turteltaub *et al.*, 1997).

Det er vist at mennesker som har ulike genetiske varianter av *N*-acetyltransferase type 2 har ulik følsomhet for DNA-adduktdannelse. De med rask genotype har enzym som hurtig omdanner substrat (for eksempel PhIP) til produkt (som kan være mutagent), mens de som har sen genotype har mindre effektivt enzym som bruker lengre tid på omdannelsen.

Man har funnet flere PhIP-DNA-addukter i brystvev hos kvinner med rask genotype enn hos de med langsom genotype. I den samme studien fant man at kvinner med brystkreft hadde høyere nivå av PhIP-addukter enn friske kvinner (Zhu *et al.*, 2003).

I en studie blant 183 kvinner med tykktarmskreft og 443 kontrolldeltakere (del av "Nurse's health study") i USA fant man ingen signifikant forskjell i kreftrisiko ved sammenlikning av de som spiste mer enn en halv porsjon rødt kjøtt daglig og de som spiste mindre enn en halv porsjon (OR 1,21, 95 % CI: 0.85-1.72). NAT2-genotype ble undersøkt blant disse deltakerne, og de fant at rask genotype alene ikke ga forhøyet kreftrisiko. Likevel hadde de med rask genotype markert økt risiko for tykktarmskreft hvis de spiste mer enn en halv porsjon rødt kjøtt daglig (OR 3.01, 95 % CI: 1,1-8,18), mens for de med langsom genotype påvirket ikke kjøttkonsum kreftrisiko (OR 0,87, 95 % CI: 0.35-2.17). Det ble ikke tatt hensyn til stekningsgrad av kjøttet i denne studien. (Chan *et al.*, 2005).

Disse studiene peker mot at den delen av befolkningen som har rask genotype av NAT2 kan være en utsatt gruppe for utvikling av kreft relatert til kjøttkonsum.

Flere studier nevnt under kapittelet 3.2 knytter eksponering for HA til kreftutvikling. Det er imidlertid vanskelig å avgjøre i hvilken grad ulike mutagener i godt stekt kjøtt kan være den bakenforliggende årsaken. I tillegg til studier nevnt tidligere i rapporten knyttes nok en studie PhIP-DNA-addukter til kreft i bukspyttkjertelen. PhIP-DNA-addukter ble målt i normalvev og i tumorvev hos personer med kreft i bukspyttkjertelen (n = 39) og i normalvev hos friske kontrollpersoner (n = 54) (Zhu *et al.*, 2006). OR for kreft i bukspyttkjertelen var i denne studien på 3,4 (95 % CI 1,1 – 8,18) for individer med et høyere nivå av PhIP-DNA-addukter. Kjøttkonsum eller stekningsgrad ble ikke registrert i denne studien.

### 3.5.4 Forekomst av HA i grillet versus stekt mat

#### Forekomst i stekt mat

Tabell 9 viser data for innhold av HA i noen vanlige stekte matvarer funnet i litteraturen (Skog, 2002). Tabellen viser at totalnivåene varierer en god del, de laveste nivåene er funnet i fisk og svinekjøtt og de høyeste er funnet i kylling og storfekjøtt. I grillede matvarer er nivåene en del høyere, og spesielt i grillet kylling er det påvist meget høye PhIP-nivåer, se senere (Sinha *et al.*, 1995).

**Tabell 9.** Innhold av HA i en del stekte matvarer (Skog, 2002).

| Matvare | AαC ng/g | MeIQx ng/g | PhIP ng/g | IFP ng/g | Sum HA |
|---------|----------|------------|-----------|----------|--------|
| Storfe  | 0-20     | 0-8        | 0-20      | 0-7      | 0-55   |
| Svin    | 0-0,1    | 0-5        | 0-15      | 0-4      | 0-24   |
| Kylling | 0-1      | 0-3        | 0-40      | 0-7      | 0-51   |
| Fisk    | 0-10     | 0-2        | 0-5       | 0-2      | 0-19   |

I 14 forskjellige fiske-, egg- og kjøttretter, tilberedt ved panne- eller ovnssteking, analysert for både pyrolyseprodukter og AIA, fant Skog og medarbeidere (1997) at summen av MeIQx, DiMeIQx og PhIP varierte fra 10-63 ng/g ferdig stekt produkt. PhIP forekom oftest, nemlig i 73 av 84 prøver. Høyest konsentrasjoner av HA ble funnet i filet av svin, reinsdyrkjøtt og kyllingbryst som var stekt ved 200 og 225°C og i de korresponderende rester fra stekepannen. De ovnsstekte rettene inneholdt i de fleste tilfellene lavere konsentrasjoner av HA tilhørende

AIA-stoffene enn de som var stekt i panne. Noen HA, nemlig Trp-P-1 og Trp-P-2, ble påvist i størrelsesorden 0,5-7,4 ng/g. De komutagene stoffene harman og norharman ble funnet i mengder på 1-30 ng/g. I denne studien klarte man ikke å kvantifisere AαC på grunn av for lav gjenvinning under ekstraksjonsprosedyren. Etter steking av de fleste av de 14 rettene inneholdt utkoket fra stekepanna like mye eller mer HA enn selve retten, og vil dersom det konsumeres utgjøre et stort bidrag til eksponeringen (Skog *et al.*, 1997). Funnet av Trp-P-1 og Trp-P-2 i studien beskrevet over var overraskende da disse stoffene tidligere har vært antatt å kunne dannes ved meget høye temperaturer som under grilling. Verken Trp-P-1 eller Trp-P-2 ble funnet etter å ha stekt kylling, karbonadedeig, svin og pølser ved 300 °C (Felton *et al.*, 1986a), eller biffkaker og bacon stekt ved 198-277 °C (Thiebaut *et al.*, 1995). Det er ikke funnet Trp-P-2 etter i stekt (200 °C) fisk eller karbonadedeig ved (Murray *et al.*, 1987).

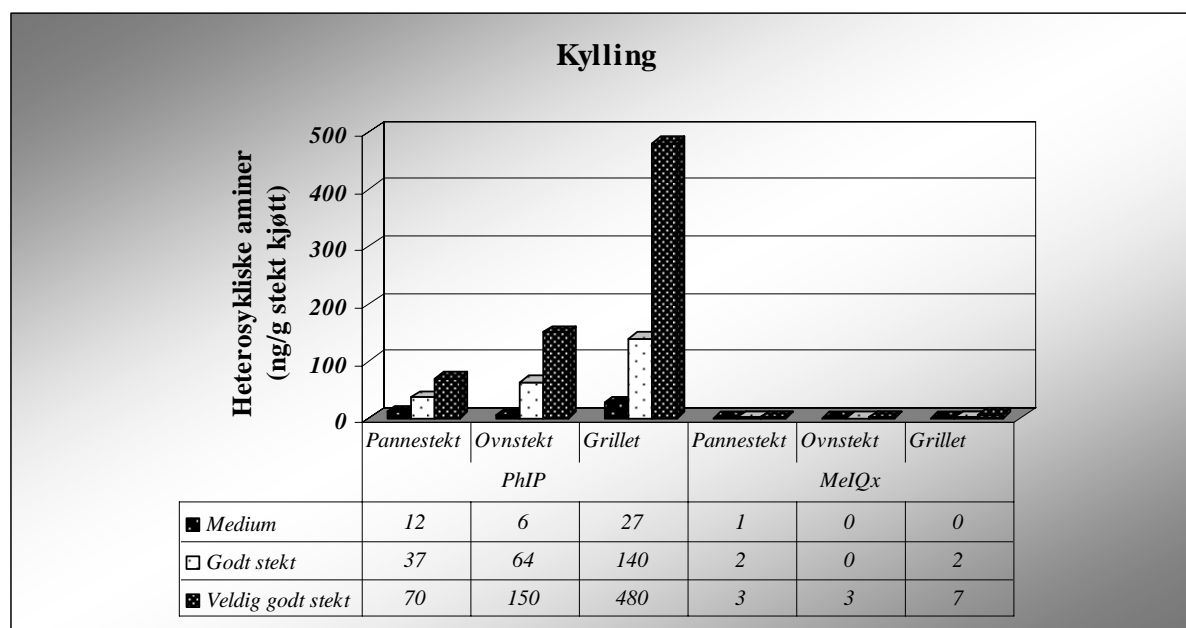
I en nylig publisert oversiktsartikkel av Jägerstad og Skog (2005) er det samlet informasjon om innholdet av HA i noen typiske svenske matvarer (Tabell 10).

**Tabell 10. HA-nivåer i tilberedt mat.**

| Matvare                     | MeIQx (ng/g) | PhIP (ng/g) |
|-----------------------------|--------------|-------------|
| Hamburger, stekt            | 0-7          | 0-32        |
| Kjøttboller, stekt          | 0-0,8        | 0-0,6       |
| Kylling, stekt              | 0-3          | 0-70        |
| Laks, stekt                 | 0-5          | 0-23        |
| Hamburger, utkok fra pannen | 0-6          | 0-13        |
| Kjøtttekstrakt              | 0-80         | 0-4         |
| Kjøttaroma                  | 0-20         | 0-4         |
| Buljongterning, kjøtt       | 0-0,6        | 0-0,3       |

#### Forekomst i grillet kjøtt

I kyllingbryst uten skinn og bein grillet på gassgrill med lavastein ble det funnet svært høye nivåer av PhIP som varierte med grad av gjennomstekning; 27 ng/g kyllingbryst som var så vidt gjennomstekt, 140 ng/g kylling som var godt gjennomstekt med moderat brun skorpe, og 480 ng/g kyllingbryst som var meget godt stekt og med brent skorpe (Sinha *et al.*, 1995). I denne studien ble kylling også stekt i panne og ovn, og begge disse tilberedningsmetodene ga lavere innhold av HA enn grilling (Figur 3). Også MeIQx og DiMeIQx ble funnet i grillet kyllingbryst, mens IQ og MeIQ ikke ble detektert (Sinha *et al.*, 1995).

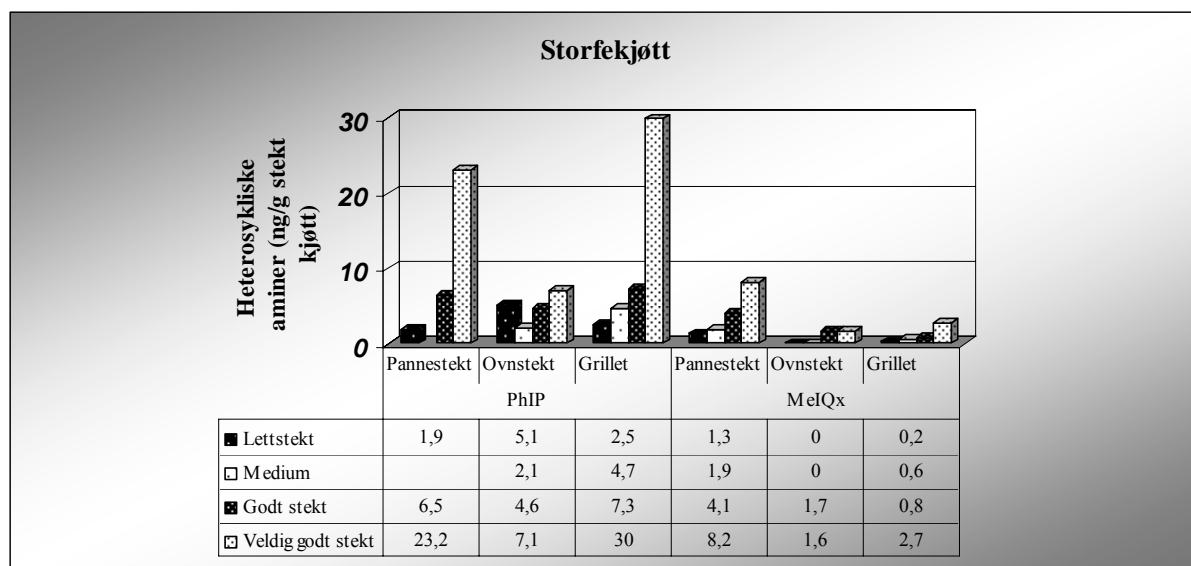


**Figur 3.** Innhold av PhIP og MeIQx i kylling tilberedt ved ulike metoder (pannestekt, ovnsstekt og grillet) til fire ulike grader av gjennomstekning. Figuren er basert på data fra Sinha *et al.* (1995).

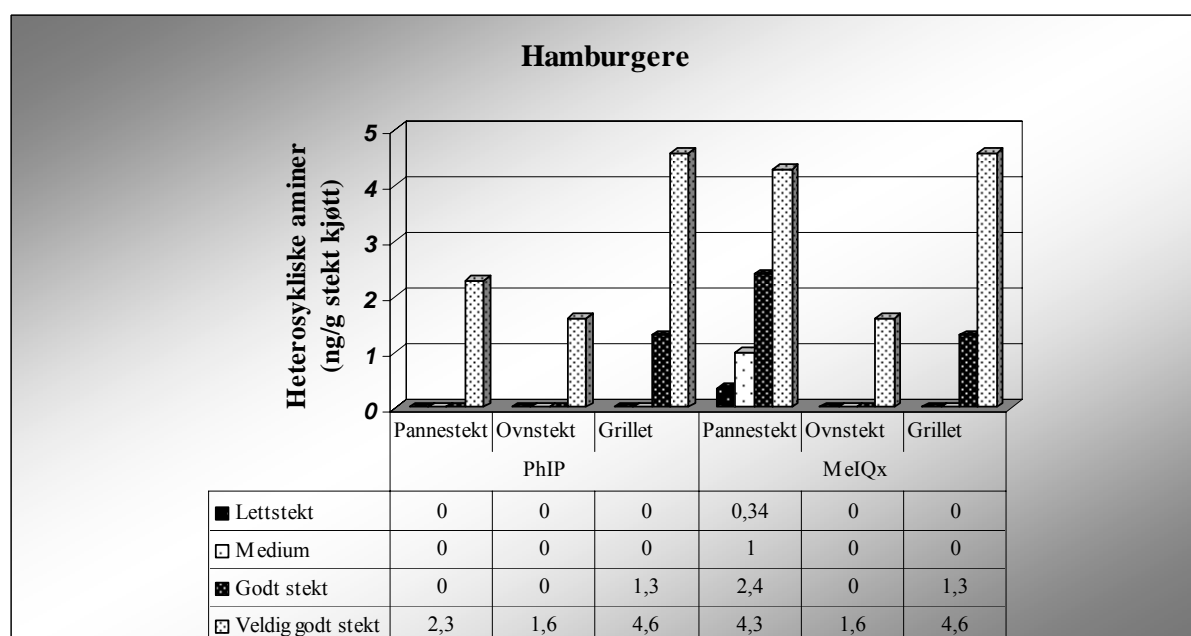
I en annen studie har de samme forfatterne studert dannelsen av HA i storfekjøtt som var stekt og grillet med ulike metoder. Innholdet av MeIQx i storfekjøtt og hamburgere økte med økende grad av gjennomstekning opp til 8,2 ng/g. PhIP ble funnet både i panne-, ovnsstekt og grillet (gassgrill med lavastein) storfekjøtt i konsentrasjoner fra 1,9 til 30 ng/g (Figur 4). PhIP ble bare funnet i hamburgerer som var ekstra godt gjennomstekt, grillet og pannestekt (Figur 5). I ovnsstekt roast-biff ble det ikke funnet HA i kjøttet, mens sjen inneholdt 2 ng/g PhIP og 7 ng/g MeIQx. Publikasjonen inneholder fotografier for å illustrere sammenhengen mellom bruningsgrad, grad av gjennomstekning og innhold av HA i det ferdige produkt (Sinha *et al.*, 1998c). Fotografier sammen med data over innhold av HA er nyttige når man skal sammenligne data fra ulike studier.

I en undersøkelse av grillede/stekte hamburgere fra ”fast-food”-restauranter i USA, ble det i 10 av 17 prøver ikke funnet HA. Hamburgerne var enten stekt eller grillet på kullgrill, men det ble ikke opplyst ved hvilke temperaturer denne maten ble tilberedt. I de resterende prøvene ble det bare funnet små mengder (< 1 ng/g totalt) av MeIQx, PhIP og DiMeIQx (Knize *et al.*, 1995). I tillegg ble prøver fra stekt pølse, stekt kylling og stekt fisk analysert uten å finne HA eller mutagen aktivitet i Ames-test (Knize *et al.*, 1995).

Ulike funn i ulike undersøkelser illustrerer at innholdet av HA varierer mye. Kjøtt som er stekt eller grillet ved kontrollerte laboratorieforhold og høye temperaturer inneholder til dels betydelige mengder. På den andre side viser studien fra ”fast-food”-restauranter lave eller ingen funn av HA.



**Figur 4.** Innhold av PhIP og MeIQx i storfekjøtt tilberedt ved ulike metoder (pannestekt, ovnsstekt og grillet) til fire ulike grader av gjennomstekning. Figuren er basert på data fra Sinha et al. (1998b).



**Figur 5.** Innhold av PhIP og MeIQx i hamburgerer tilberedt ved ulike metoder (pannestekt, ovnsstekt og grillet) til fire ulike grader av gjennomstekning. Figuren er basert på data fra Sinha et al. (1998b).

Innholdet av HA er også undersøkt i svinekjøtt, bacon og pølser (Sinha et al., 1998a). I denne studien ble grilling kun brukt til tilberedning av pølser, hvorpå disse ikke inneholdt detekterbare mengder av verken MeIQx eller PhIP. Svinekjøtt tilberedt ved panne- eller ovnssteking inneholdt lave mengder HA, mens stekt bacon hadde noe høyere konsentrasjoner.

Resultater fra arbeider av Sinha og medarbeidere som er omtalt i dette kapittelet inngår i databasen som danner grunnlag for beregning av eksponering i de epidemiologiske undersøkelsene som er omtalt tidligere i rapporten.

#### Forekomst i fisk og grønnsaker

Det dannes HA i stekt og grillet fisk, men i lavere mengder enn i kjøtt, se Tabell 9 og Tabell 10. Det finnes mindre data for fisk enn kjøtt, mest sannsynlig fordi mengdene er lave. I varmebehandlede grønnsaker dannes ikke HA.

#### Oppsummering

Forekomsten av HA i stekt og grillet kjøtt og fisk varierer en del uten at man vet sikkert hva som er årsaken, mest sannsynlig skyldes det ulik steke-/grilltemperatur og -tid. Spesielt temperaturen er vanskelig både å kontrollere og holde konstant. Dette øker usikkerheten i inntaksberegninger både i epidemiologiske studier og i verste-fall-inntaksberegninger i denne rapporten.

#### **3.5.5 Faktorer som kan påvirke mengde HA som dannes under grilling og steking**

Det finnes en del tiltak som kan redusere innholdet av HA i stekt kjøtt. Det kan antas at de også vil redusere innholdet av HA i grillet kjøtt.

Marinering av fileter fra kyllingbryst i fire timer før grilling førte til sterk reduksjon i mengden PhIP, men ikke av MeIQx, i det ferdige produktet. Marinaden bestod av olivenolje, sitronsaft, cidereddik, brunt sukker, hvitløk, salt og sennep. Alle ingrediensene i marinaden hadde noe virkning også brukt enkeltvis (Salmon *et al.*, 1997; Bosetti *et al.*, 2002).

Den mest effektive metoden for å redusere innholdet av HA i hamburgere er å snu dem hvert minutt mens de stekes, i stedet for å steke dem i fem minutter på en side og deretter i fem minutter på den andre siden (Figur 2). I begge tilfeller til en oppnådd kjernetemperatur på 70 °C (Salmon *et al.*, 2000; Knize & Felton, 2005).

Rå hamburgere kokt i mikrobølgeovn i en til to minutter med fjerning av væsken som kokte ut, og deretter steking på vanlig måte gav sterkt redusert innhold av mutagene stoffer (Felton *et al.*, 1994). Behandling i mikrobølgeovn i to minutter førte til reduksjon av forstadiene til HA (kreatin, kreatinin, aminosyrer og glukose) og innholdet av vann og fett med opp til 30 %. Det var en tre ganger reduksjon av innholdet av HA etter steking ved 200 °C, og ni ganger etter steking ved 250 °C (Felton *et al.*, 1994).

Andre metoder for å redusere innholdet av HA har vært rapportert. Eksempler er kreatinasebehandling av kjøtt før steking (Vikse & Joner, 1993), tilsetning av antioksidanter, (Wang *et al.*, 1982) glukose eller laktose (Skog *et al.*, 1992), som alle ble vist å redusere den mutagene aktiviteten.

#### **3.5.6 Eksponering for HA fra mat**

Ved estimering av daglig inntak i Japan er man kommet fram til 0,2-2,6 og 0,1-13,8 µg/person/dag for henholdsvis MeIQx og PhIP ved et gjennomsnittlig inntak på 200 g kjøtt og fisk per dag (Vikse *et al.*, 1999). I Sverige har man funnet et inntak av MeIQx på 0-3 µg, og av PhIP på 0,2-9,5 µg pr 100 g kjøttportasjon inkludert stekesjy (Skog *et al.*, 1995). I en annen svensk studie blant eldre personer fant man et inntak av PhIP som varierte fra 0-0,9 µg/person/dag, og av MeIQx fra 0-1,4 µg/person/dag, og det totale inntaket av 5 ulike HA varierte fra 0-1,8 µg/person/dag (Augustsson *et al.*, 1997).

I Tyskland har man estimert det samlede daglige inntaket til 0,8-8,4 µg/person/dag (Eisenbrand & Tang, 1993). I USA har inntaket, på grunnlag av en tre-dagers kostregistrering som omfattet 3500 personer, blitt beregnet til 26 ng/kg kroppsvekt/dag, tilsvarende 1,8 µg/dag for en person på 70 kg (Layton *et al.*, 1995).

En annen studie fra USA bruker laboratoriedata for innhold av HA sammen med nasjonale kostdata for å estimere et daglig inntak med variasjon fra 11,0-19,9 ng/kg kroppsvekt/dag, tilsvarende 0,8 – 1,4 µg/person/dag (Keating & Bogen, 2004). Videre utgjorde PhIP ca. 70 % av det totale inntaket. Afroamerikanere hadde høyere inntak enn den hvite befolkningen, mest sannsynlig fordi grilling er mer vanlig blant den afroamerikanske befolkningen. Pannesteking bidro mest til inntaket av HA, mens kylling var den kjøttypen som bidro mest (Keating & Bogen, 2004). En annen studie fra Bogen og medarbeidere rapporterte gjennomsnittlig PhIP-inntak på 17 ng/kg kroppsvekt/dag (tilsvarende 1,2 µg/dag ved antatt kroppsvekt 70 kg) blant afro-amerikanske menn (Bogen *et al.*, 2007).

I flere kasus-kontrollstudier som ble omtalt under kapittelet 3.2 ble eksponering for ulike HA beregnet. Felles for alle studiene er at eksponering for ulike HA er svært varierende, og at eksponering i ulike studier ser ut til å være i samme størrelsesorden. Der det er gjort inntaksberegninger er inntaket av PhIP høyest. Det beregnede inntaket av MeIQx er i størrelsesorden ca. 30 % av beregnet PhIP-inntak, men opptil 70 % er rapportert. De daglige inntakene av HA som er beregnet i ulike land er i samme størrelsesorden.

### 3.5.7 Tidligere risikovurderinger av HA

Ett nummer av VårFöda utgjør en rapport om HA (Nordic Expert Group, 1989). Denne rapporten er etter det som er brakt på det rene grunnlaget for de rådene Mattilsynet fram til nå har gitt til befolkningen angående tilberedning av mat for å unngå høye nivåer av stekemutagener. Rapporten er resultat av et Nordisk møte i 1988, og oppsummerer kunnskapen om HA i tillegg til å gi noen anbefalinger til konsumentene om hvordan eksponeringen for mutagener som dannes ved tilberedning kan reduseres. Ordlyden er slik:

*“Our present knowledge about risks associated with exposure to cooked food mutagens is limited, but do not indicate any major threat to human health although more data are needed before any final conclusions can be made. For those who wish to reduce the exposure to these agents, the following recommendations can be made, although it is not known to what extent they will reduce the risk of getting cancer.*

- *Fry with care, that is around 170°C for a few minutes per side.*
- *Cut off burned parts of the frying crust.*
- *Discard the gravy from meat and fish if the pan contains burned or charred parts. In such cases one could preferably use bouillon cubes or powder as a base for sauce.*
- *Do not allow the gravy to run dry in the pan before making sauce.*
- *Avoid excessive consumption of hard fried products.”*

Tidligere internasjonale risikovurderinger av HA (i regi av EFSA, SCF, JECFA) utenom den nordiske nevnt over ble ikke funnet. IARC har klassifisert IQ som et sannsynlig (gruppe 2A) karsinogen i mennesker, og MeIQ, MeIQx og PhIP som mulige (gruppe 2B) karsinogener i mennesker (IARC, 1993).

I forbindelse med utvikling av MOE som et verktøy for risikovurdering/risikohåndtering (omtalt under 3.3) ble BMDL<sub>10</sub> og T25 beregnet for PhIP (O'Brien *et al.*, 2006). T25 for PhIP



ble beregnet til 2,0 mg/kg kroppsvekt/dag, og var basert på et 104 ukers føringseksperiment i Fisher 344 rotter (Hasegawa *et al.*, 1993). Rottene ble føret med 2 doser PhIP (25 og 100 mg/kg i føret) i tillegg til en kontrollgruppe. Dosen på 100 mg/kg i føret ga signifikant økning av antall svulster i tarm hos hanndyr og i brystkjertel hos hunndyr. BMDL<sub>10</sub> var vanskelig å beregne fordi bare den høyeste av de to dosene (tilsvarende 3,4 mg/kg kroppsvekt/dag i rottene) ga utslag i form av flere svulster. BMDL<sub>10</sub> ble beregnet med 5 forskjellige matematiske modeller. De ga omtrent samme resultat og den laveste BMDL<sub>10</sub> var 1,25 mg/kg kroppsvekt/dag.

MOE for PhIP ble beregnet til 260 000-420 000 basert på T25, og 170 000-260 000 basert på BMDL<sub>10</sub> (O'Brien *et al.*, 2006). Humane eksponeringsdata som ble brukt til beregning av MOE kan bare betraktes som eksempler, fordi ingen oppdatert eksponeringsberegning ble utført. Estimert eksponering i menneske var 4,8 – 7,6 ng/kg kroppsvekt/dag, og var basert på US National Toxicology Program Executive Committee Working Group for the Report on Carcinogens (2002). Når det er mulig, bør nasjonale data for forskjellige deler av befolkningen brukes til å beregne den virkelige eksponering.

### 3.5.8 Estimert inntak av PhIP fra grillmat

Faggruppene 4 og 5 i VKM har beregnet eksponering for PhIP fra grillmat ved hyppig konsum av grillmat som er tilberedt på en slik måte at den inneholder et høyt nivå av PhIP. Det er valgt å bruke PhIP som eksempel fordi denne forbindelsen er best karakterisert, det finnes flest forekomstdata i grillmat, og det finnes en relevant dyrestudie slik at MOE kan beregnes. Videre utgjør PhIP hovedandelen av det totale innholdet av HA i stekt/grillet kjøtt.

Beregningen legger til grunn høy grillfrekvens, sammensetning av grillmat i henhold til relativt forhold mellom inntak av ulike typer grillmat fra de norske deltakerne i EPIC-studien om inntak av mat tilberedt ved ulike metoder (Rohrmann *et al.*, 2002), og standard porsjonsstørrelser. Verste-fall-beregningen er beskrevet under, ytterligere detaljer finnes i Vedlegg 4.

Konsentrasjonen av PhIP i oksekjøtt, svinekjøtt, hamburger, pølser og kylling er svært varierende, men i denne beregningen er innhold satt i henhold til det som fremkommer i Figur 3, 4 og 5 for veldig godt grillet kjøtt (Tabell 11). I mangel av data er konsentrasjon av PhIP i grillet svinekjøtt satt likt som i grillet oksekjøtt. PhIP-eksponering ved konsum av stekt kjøtt er også beregnet, for å kunne beskrive endring i eksponering hvis kjøtt grilles i stedet for å stekes. Nivåene som er benyttet i stekt kjøtt finnes også i Tabell 11.

**Tabell 11.** PhIP-konsentrasjoner benyttet til verste-fall-beregning av eksponering.

|            | PhIP-innhold (ng/g)<br>Grillet kjøtt | PhIP-innhold (ng/g)<br>Stekt kjøtt |
|------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Oksekjøtt  | 30                                   | 23                                 |
| Svinekjøtt | 30                                   | 23                                 |
| Hamburger  | 17                                   | 2,3                                |
| Pølse      | 0                                    | 0                                  |
| Kylling    | 480                                  | 70                                 |

De norske deltakerne i EPIC-studien om tilberedning av mat tilberedt ved ulike metoder (Rohrmann *et al.*, 2002) hadde et gjennomsnittlig daglig inntak av 2 g grillet rødt kjøtt, 0,1 g

grillet hvitt kjøtt, og 1,4 g grillet prosessert kjøtt. Faggruppe 4 og 5 har antatt at rødt kjøtt består av svine- og oksekjøtt i forholdet 1:1 og at prosessert kjøtt er pølser og hamburgere i forholdet 1:1, dvs. kun rødt kjøtt. Ved de nivåene i kjøtt som er angitt i Tabell 11 ville deltakerne i EPIC-studien hatt et gjennomsnittlig PhIP-inntak på 1,7 ng/kg/dag fra grillmat alene (Vedlegg 4). Dette gjennomsnittet sier lite om inntaket blant de som spiser mye grillmat.

Det relative forhold mellom konsum av ulike typer grillkjøtt fra norske deltakere i EPIC-studien (Rohrmann *et al.*, 2002) er benyttet for å beregne inntak fra standardporsjoner som inneholder ulike typer kjøtt med ulikt nivå av PhIP (Tabell 7).

I verste-fall-beregningen har faggruppene lagt til grunn at høy grillfrekvens er 30 ganger i året. Opplysningskontoret for kjøtt grupperte de som grillet svært ofte som de som grillet mer enn 17 ganger i sesongen, og i de fylkene der grillfrekvensen var høyest grillet ca. halvparten av deltakerne så ofte. I mangel av bedre data er en høy grillfrekvens på 30 ganger lagt til grunn i verste-fall-beregningen, noe som er ca. dobbelt så ofte som vanlig grillfrekvens i fylker der folk griller mye. Hvis sesongen varer fra mai til august tilsvarer dette at maten jevnt over tilberedes ved grilling omtrent to ganger i uken. Dersom standard porsjonsstørrelse på 200 g legges til grunn tilsvarer det gjennomsnittlige grillmatinntaket (3,5 g/dag) i EPIC-studien en grillfrekvens på 6-7 ganger i sesongen.

Det er valgt å bruke 200 g som porsjonsstørrelse i verste-fall-beregningen. Dette er nær opp til standard porsjonsstørrelser brukt for menn ved inntaksberegninger i kostholdsundersøkelsen Norkost (Johansson & Solvoll, 1999). Beregninger for porsjonsstørrelse på 150g (kvinner) finnes i Vedlegg 4. Verste-fall-beregningen indikerte at PhIP-inntaket fra grillet mat kan komme opp i 8 ng/kg kroppsvekt/dag<sup>20</sup>.

Et alternativ til å grille maten er å steke den i panne. I Norge stekes/ovnstekes/grilles nær halvparten av kjøtt og fisk før konsum (Rohrmann *et al.*, 2002). Andelen som tilberedes ved disse metodene er høyere i Norge enn i Tyskland og Syd-Europa, men i samme størrelsesorden som i Sverige. Hvis de 30 måltidene med grillmat erstattes med meget godt stekt kjøtt vil inntaket av PhIP halveres, fra 8 ng/kg kroppsvekt/dag til 3,7 ng/kg kroppsvekt/dag. Dersom man steker halvparten av middagsmåltidene i året (180 måltider) vil den årlige eksponeringen være 6 ganger høyere, 22 ng/kg kroppsvekt/dag. Dersom 150 måltider er stekt og 30 grillet (totalt 180 måltider) blir eksponeringen ca. 27 ng/kg kroppsvekt/dag<sup>21</sup>. Dersom inntaket av PhIP fra stekt mat er så høyt som 22 ng/kg kroppsvekt/dag, vil grilling av 30 måltider i stedet for steking øke den årlige eksponeringen med ca. 20 %<sup>22</sup>. Verste-fall-beregningen av eksponering fra både grillet og stekt mat er et overestimat, da det ikke er tatt hensyn til fiskekonsum og det er antatt at sammensetningen av typer stekt kjøtt er som ved grilling.

<sup>20</sup>Eksempel på beregning av eksponering: Storfekjøtt utgjør 28,6 % av grillkjøttinntaket per sesong. Det konsumeres 30 grillmåltider. Porsjonsstørrelsen for menn er 200 g.  $0,286 \times 30 \text{ ganger/år} \times 200 \text{ g} = 1\,714 \text{ g grillt storfekjøtt/år}$ . Storfekjøtt inneholder 30 ng PhIP/g.  $1\,714 \text{ g/år} \times 30 \text{ ng/g} = 51\,429 \text{ ng PhIP/år}$  fra rødt kjøtt. Tilsvarende eksponering fra svinekjøtt: 51 429 ng PhIP/år. Tilsvarende eksponering fra kylling: 82 286 ng PhIP/år. Tilsvarende eksponering fra pølse: 0 ng PhIP/år. Tilsvarende eksponering fra hamburger: 20 400 ng PhIP/år. Summen av PhIP-inntak fra disse matvarene er 20 5543 ng PhIP/år, eller 563 ng PhIP/dag. Med antatt kroppsvekt 70 kg blir PhIP-inntaket fra grillet kjøtt 8,04 ng/kg kroppsvekt/dag

<sup>21</sup> $3,7 \text{ ng/kg kroppsvekt/dag (fra 30 stekte måltider)} \times 5 + 8 \text{ ng/kg kroppsvekt/dag (fra 30 grillmåltider)} = 26,5 \text{ ng/kg kroppsvekt/dag}$

<sup>22</sup> $100 - (26,5 \text{ ng/kg/dag} / 22 \text{ ng/kg/dag} \times 100) = 19,3$ , som rundes av til 20 %

Som nevnt over ble det i en svensk studie blant eldre personer funnet et inntak av PhIP som varierte fra 0-0,9 µg/person/dag, noe som tilsvarer 0-13 ng/kg kroppsvekt/dag ved en antatt kroppsvekt på 70 kg (Augustsson *et al.*, 1997). Verste-fall-beregningen i denne vurderingen er til tross for at den er antatt å være overestimert i samme størrelsesorden som inntaksberegningen fra Sverige.

Tilsvarende eksponeringsberegning er ikke gjort for barn, fordi verken grillmatinntak eller porsjonsstørrelser for barn er kjent. Det er grunn til å anta at barns eksponering kan være høyere fordi de har høyere matinntak per kg kroppsvekt enn voksne.

### 3.5.9 Beregning av MOE for PhIP ved høyt grillmatkonsum

Studien av karsinogenisitet av PhIP som ble gjort i rotter var ikke egnet for bench-mark-modellering fordi bare den høyeste dosen ga utslag i form av flere svulster (Hasegawa *et al.*, 1993), og T25 vil være et bedre referansepunkt. T25 for PhIP, 2,0 mg/kg kroppsvekt/dag, ble beregnet i (O'Brien *et al.*, 2006). MOE for PhIP fra verste-fall-beregning av eksponering fra grillmat alene er for menn ca. 250 000<sup>23</sup>. Hvis grillmaten isteden hadde vært godt stekt i panne beregnes MOE til ca. 550 000<sup>24</sup>.

Dersom den totale eksponeringen via stekt mat gjennom hele året tas med i betraktning blir MOE basert på T25 for totalt PhIP-inntak fra stekt (ikke grillet) kjøtt ca. 90 000<sup>25</sup>. MOE synker til 75 000<sup>26</sup> hvis 30 måltider stekt kjøtt erstattes med grillet kjøtt.

De anslagsvise beregningene over indikerer at PhIP-inntak per måltid grillet mat vil være i størrelsesorden dobbelt så stort som tilsvarende mengde stekt mat. Steking er en vanlig tilberedningsmåte blant nordmenn. Derfor vil stekt mat være en vesentlig større bidragsyter til PhIP-eksponering enn sesongbetont inntak av grillmat.

Studien som ligger til grunn for T25 beregningen var ikke egnet til BMDL<sub>10</sub>-beregning, siden bare høyeste dose ga utslag i form av flere svulster. T25 har et høyere referansepunkt enn BMDL<sub>10</sub> (noe mer enn 2,5 ganger høyere<sup>27</sup>), og det er Faggruppene 4 og 5 sin oppfatning at det er behov for tilsvarende høyere MOE når T25 benyttes som referansepunkt. Videre er det store usikkerheter knyttet til inntaksberegningene, både fordi PhIP-innhold i stekt og grillet mat er svært varierende og fordi nivåene i mat som er benyttet i anslagene er høye siden maten har vært meget godt stekt, på grensen til brent.

Som tidligere nevnt var PhIP-DNA og MeIQx- DNA-adduktnivåene i vev og blod generelt høyere i mennesker enn i gnagere som hadde fått tilsvarende doser. Videre bioaktiveres en større del av MeIQx og PhIP til mutagene metabolitter i mennesker enn i rotter og mus (Turteltaub *et al.*, 1999). Ved samme dose MeIQx var DNA-adduktnivået i human tykktarm 10 ganger høyere enn i gnagere. Dette tyder på at mennesker er vesentlig mer følsomme enn gnagere for HA. Videre var ikke adduktnivået lineært med den gitte dosen ved svært høye doser, slik at ekstrapolering fra høy-dose dyrestudier sannsynligvis underestimerer antall DNA-skader i vev etter lave doser (Turteltaub *et al.*, 1997).

<sup>23</sup>2 000 000/8,04 = 248 610 som avrundes til 250 000

<sup>24</sup>2 000 000/3,66 = 545 840 som avrundes til 550 000

<sup>25</sup>2 000 000/22,2 = 90 909 som rundes av til 90 000

<sup>26</sup>2 000 000/26,5 = 75 471 som rundes av til 75 000

<sup>27</sup>BMDL<sub>10</sub> har svulster i 10 % av dyrene som referansepunkt, mens T25 har svulster i 25 % av dyrene som referansepunkt. Ved lineær ekstrapolering blir forskjellen 2,5 ganger, men siden BMDL<sub>10</sub> forholder seg til lavere 95 % konfidensintervall blir forskjellen noe større, og avhengig av bredden på konfidensintervallet.

VKMs faggruppe 4 og 5 vurderer det slik at ved de usikkerhetene som er beskrevet over, vil en MOE på ca. 100 000 for PhIP gi tilstrekkelig beskyttelse. Eventuelle samvirkende effekter av andre HA som kan dannes i grillmat, som MeIQx, er ikke tatt i betraktning.

Det er behov for bedre kunnskap om innhold av HA i mat tilberedt ved ulike metoder, og bedre kunnskap om hvor ofte nordmenn konsumerer mat tilberedt ved grilling og steking. Dette vil senke usikkerheten rund inntaksberegningene. Videre er dyreforsøket som ligger bak vurderingen ikke godt nok til å gjøre en BMDL<sub>10</sub>-beregning for PhIP. Bedre dose-responskunnskap vil kunne senke usikkerheten rundt risikovurderingen noe. MOE for eksponering for MeIQx kunne ikke beregnes da det mangler studier å legge til grunn.

### **3.5.10 Oppsummering HA**

HA er stoffer som dannes i kjøtt og fisk ved pannesteking, grilling, ovnssteking, fritering og røyking. HA er sterkt mutagene og karsinogene. Høy temperatur øker dannelsen av HA.

To kjemiske klasser av HA finnes: amino-imidazo-azarener (AIA) og pyrolyseprodukter av aminosyrer. Ved vanlige steketemperaturer i panne (150-200°C) dannes AIA mens pyrolyseprodukter dannes i tillegg ved høyere temperaturer, som ved grilling. PhIP og MeIQx er de HA som har høyest forekomst i mat.

Konsentrasjonene av HA i stekt og grillet mat er sterkt varierende, og er avhengig av overflatetemperatur. Det dannes høyere nivå i kjøtt enn i fisk, og de høyeste konsentrasjonene er rapportert i grillet kyllingbryst (480 ng/g). Det er ikke funnet at PhIP dannes ved grilling av pølse.

Det dannes mindre HA når maten stekes/grilles ved lavere temperatur, snus flere ganger under steking/grilling, marineres eller forkokes i mikrobølgeovn.

Det er ikke funnet tidligere risikovurderinger av HA i regi av EFSA, EPA eller JECFA/WHO. T25 for PhIP er beregnet av en ekspertgruppe til 2 mg/kg kroppsvekt/dag i rotte.

Studier tyder på at PhIP kan være mer potent i mennesker enn i rotte.

Verste-fall-beregning med 30 grillmåltider i året og et høyt PhIP-innhold i mat gir et inntak på 8 ng/kg kroppsvekt/dag fra grillmat alene, noe som gir en MOE på 250 000. Dersom man tar hensyn til tilleggsbidrag fra måltider som er tilberedt ved steking, blir MOE ca. 75 000. Faggruppene vurderer det slik at med de dyrestudiene og eksponeringsberegninger som ligger til grunn vil en MOE på ca. 100 000 for PhIP gi tilstrekkelig beskyttelse. Bedre dose-responskunnskap slik at BMDL<sub>10</sub> kan beregnes vil kunne senke kravet til størrelsen på MOE noe.

Steking er en vanlig tilberedningsmåte blant nordmenn. Derfor vil stekt mat være en vesentlig større kilde til PhIP-eksponering enn sesongbetont inntak av grillmat. Grilling av 30 måltider i året i stedet for steking vil likevel øke den årlige eksponeringen ca. 20 %, forutsatt at halvparten av middagsmåltidene i året stekes/grilles.

Inntaksberegningene er svært usikre både når det gjelder verste-fall-eksponering fra grillmat, og når det gjelder gjennomsnittlig eksponering fra stekt mat. Nivåene i mat er usikre på

grunn av få rapporterte analyser og stor variasjon i konsentrasjoner, både mellom matvarer og innenfor samme matvare.

Det er ikke gjort eksponeringsberegning for barn, fordi verken grillmatinntak eller porsjonsstørrelser for barn er kjent. Det er grunn til å anta at barns eksponering kan være høyere fordi de har høyere matinntak per kg kroppsvekt enn voksne.

Det er behov for bedre kunnskap om innhold av HA i mat tilberedt ved ulike metoder, og bedre kunnskap om konsum av grillet og stekt mat blant nordmenn.

## 4 KONKLUSJON

Tilberedning av mat ved grilling er økende i Norge. De vanligste grilltypene brukt i Norge er kull- eller gassgrill med og uten lokk, samt engangsgrillere.

Det er en mulig sammenheng mellom høyt kjøttkonsum, stekningsgrad og risiko for utvikling av ulike typer kreft. En sannsynlig forklaring er eksponering for gentoksiske karsinogener som finnes i maten etter tilberedning. Sammenhengen kan skyldes både kjente karsinogener, som polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) og heterosykliske aromatiske aminer (HA), og mulige ukjente karsinogener.

Grillet mat inneholder mer PAH og HA enn stekt, ovnsstekt og kokt mat. Den delen av befolkningen som har høyest konsum av grillmat vil derfor sannsynligvis også ha høyere eksponering for PAH og HA enn den delen som spiser lite grillmat.

Landsdekkende kostholdsundersøkelser har ikke inkludert spørsmål om tilberedning av mat, og konsumet av grillmat i den generelle befolkningen er ikke kjent. Verste-fall-beregningene som faggruppene har gjort for å estimere inntak av gentoksiske og kreftfremkallende stoffer fra grillmat er svært usikre.

### **PAH**

- PAH er en stor gruppe forbindelser. Av disse er 14 gentoksiske og kreftfremkallende. De ulike forbindelsene har forskjellig kreftfremkallende potens. Benzo[*a*]pyren (BaP) er en av de mest potente og forekommer sammen med andre PAH-forbindelser i mat. BaP benyttes som markør for alle kreftfremkallende PAH-forbindelser i mat.
- PAH kan dannes ved ufullstendig forbrenning av fett som drypper ned på varmekilden under grillingen. Mengden PAH øker med stigende temperatur og redusert oksygentilførsel.
- Konsentrasjonen av BaP og andre kreftfremkallende PAH-forbindelser i grillet mat er svært varierende og vanligvis høyere i kjøtt enn i fisk, og det er ikke funnet opplysninger om innhold i grillede grønnsaker.
- Grilling over åpne flammer (bål) ser ut til å føre til svært høye mengder PAH. De høyeste BaP-konsentrasjonene er funnet i pølse grillet på bål. Pannestekt, ovnsstekt, kokt kjøtt og fisk inneholder svært lave eller ikke detekterbare mengder av kreftfremkallende PAH-forbindelser.
- En verste-fall-beregning med 30 grillmåltider i året og et høyt BaP-innhold i den grillede maten ga et estimert inntak på ca. 7 ng BaP/kg kroppsvekt/dag fra grillmat alene. Dette gir en eksponeringsmargin (MOE<sup>28</sup>) på ca. 14 000. Med et tillegg av 4 ng BaP/kg kroppsvekt/dag fra annen kost ble eksponeringen ca. 11 ng BaP/kg kroppsvekt/dag, og den beregnede MOE ca. 9 000. I verste fall vil BaP-inntak fra grillmat utgjøre ca. 60 % av det totale inntaket av BaP. VKMs faggruppe 4 og 5 anser at disse MOE gir mindre beskyttelse enn ønskelig tatt i betraktning usikkerheter i dyrestudien og i inntaksberegningene. Faggruppene vurderer at MOE i størrelsesorden 20 000 til 50 000, tilsvarende et BaP-inntak på inntil 2-5 ng BaP/kg kroppsvekt/dag, vil gi tilstrekkelig beskyttelse.

<sup>28</sup>For nærmere forklaring, se kapittel 3.3.

**HA**

- HA er sterkt gentoksiske og karsinogene stoffer som dannes i kjøtt og fisk ved steking og grilling. Noen typer HA dannes ved vanlig steketemperatur i panne fra ca 150 °C, mens ved høyere temperatur som oppstår ved grilling dannes både høyere konsentrasjoner av HA og flere typer. HA-forbindelser med høyest konsentrasjon i grillmat er PhIP og MeIQx.
- Konsentrasjonene av HA i stekt og grillet mat er sterkt varierende. Det dannes høyere nivåer i kjøtt enn i fisk, og det er ikke funnet opplysninger om innhold i grillede grønnsaker.
- Stekt mat er en større kilde til PhIP-eksponering enn sesongbetont konsum av grillmat. Grilling av 30 måltider i året i stedet for steking vil likevel øke den årlige eksponeringen med ca. 20 %.
- En verste-fall-beregning med 30 grillmåltider i året og et høyt PhIP-innhold i mat gir et inntak på 8 ng/kg kroppsvekt/dag fra grillmat alene. Inkluderes konsum av annen stekt mat blir totalinntaket ca. 27 ng/kg kroppsvekt/dag og MOE ca. 75 000. PhIP er sannsynligvis mer potent i mennesker enn i rotte. Sammen med begrensninger i dyrestudien og stor usikkerhet i eksponeringsberegningene vurderer faggruppene at en MOE på ca. 100 000 for PhIP ville gi tilstrekkelig beskyttelse.

***Vurdering av risiko knyttet til konsum av grillmat***

- Ut fra den kunnskap som finnes er det ikke mulig å kvantifisere risiko ved eksponering for karsinogene forbindelser fra grillmat i forhold til eksponering fra andre kilder, som steking (HA), forurenset mat og luft (PAH).
- Et stort antall epidemiologiske studier viser fra liten til moderat økt risiko for kreft i tarm, bryst, prostata og bukspyttkjertel etter høyt inntak av godt stekt og grillet kjøtt. Fordi dette er vanlige kreftformer, vil en liten økning i risiko utgjøre et stort antall krefttilfeller i befolkningen.
- Den økte risikoen for kreft forbundet med høyt konsum av godt stekt eller grillet kjøtt kan bare i begrenset grad forklares med inntak av PAH og HA. Det er knyttet stor usikkerhet både til innholdet av PAH og HA i grillet mat og til konsumet av grillet mat. I tillegg kan den økte risikoen skyldes ukjente faktorer. Størrelse på MOE som VKMs faggruppe 4 og 5 har beregnet for BaP og PhIP indikerer at det er ønskelig med et lavere inntak av disse stoffene enn det faggruppene har kommet fram til i verste-fall-beregningene. Samlet sett tillegger faggruppene de epidemiologiske studiene større vekt enn MOE-beregningene.
- Generelt bør eksponeringen for gentoksiske og karsinogene stoffer være så lavt som praktisk mulig.

***Faktorer som kan redusere konsentrasjonen av kreftfremkallende forbindelser i grillet mat***

- Redusert eksponering kan oppnås ved å grille sjeldnere eller ved å grille slik at lavere mengder kreftfremkallende forbindelser dannes.
- Det som først og fremst påvirker dannelsen av PAH er temperatur, lufttilførsel, avstanden fra og plasseringen av varmekilden. Det dannes mindre PAH når:
  - varmekilden er plassert over eller på siden av maten slik at fett ikke kan dryppe ned og antennes
  - avstanden mellom mat og varmekilde økes
  - det grilles mindre fettrike matvarer
  - det sørges for rene lavasteiner i gassgriller
  - det sørges for god lufttilførsel
- Det som først og fremst påvirker dannelsen av HA er temperatur og hvor lenge maten stekes/grilles. Det dannes mindre HA når:
  - det stekes/grilles ved lavere temperatur
  - maten vendes flere ganger under steking/grilling
  - maten marineres på forhånd eller forkokes i mikrobølgeovn
  - større kjøttstykker grilles, slik at overflaten blir mindre i forhold til volum
- Grilling over glør istedenfor grilling over åpen flamme (bål) kan gi lavere nivåer av både PAH og HA.
- Eksponering for PAH og HA kan reduseres ved å unngå å bruke eventuell oppsamlet stekesju til saus.

***Kunnskapshull og forskningsbehov***

- Det er behov for bedre kunnskap om mengder og sammensetning av grillmat som konsumeres og hvilke grillmetoder som benyttes i Norge. Spesielt mangler kunnskap om grillmatkonsum blant de som griller hyppig.
- Det er behov for kunnskap om barns konsum av grillet mat. Barns grillvaner følger ikke uten videre familiens grillvaner, fordi barn kan spise grillet mat også i skole- eller barnehagetiden. Grilling over bål/åpen flamme er vanlig blant barn på tur.
- Det er behov for bedre data omkring innholdet av PAH og HA, men også av andre kreftfremkallende stoffer i ulike typer matvarer, analysert med nyere analysemetoder.
- Det er behov for mer eksakt viten om effekten av brensel og forskjellige grilltypers innflytelse på dannelsen av PAH, HA og andre helseskadelige stoffer. Det mangler kunnskap om konsentrasjonen av PAH i mat grillet med nyere grilltyper som er mye brukt i Norge, spesielt griller med lokk og engangsgriller.



## VURDERT AV

Faggruppen for forurensninger, naturlige toksiner og medisinrester i matkjeden (Faggruppe 5):

Janneche Utne Skåre (leder), Jan Alexander, Tore Aune, Gunnar Sundstøl Eriksen, Kari Grave, Kåre Julshamn, Helle Katrine Knutsen, Helle Margrete Meltzer, Ole Bent Samuelson

Fra Faggruppen for tilsetningsstoffer, aroma, matemballasje og kosmetikk (Faggruppe 4):

Jan Alexander (leder), Mona-Lise Binderup, Trine Husøy, Kristine Naterstad, Inger-Lise Steffensen, Knut Helkås Dahl, Jan Erik Paulsen og Tore Sanner

Koordinatorer fra sekretariatet: Anne Finstad, Tor Øystein Fotland, Marie Louise Wiborg.

## TAKK TIL

Leder og medlemmer av *ad hoc*-gruppen takkes for det arbeidet de har hatt med å utarbeide rapporten.

Helle K. Knutsen (leder), Mona-Lise Binderup, Rose Vikse og Steinar Øvrebø.

## REFERANSER

Anderson KE, Kadlubar FF, Kulldorff M, Harnack L, Gross M, Lang NP, Barber C, Rothman N & Sinha R (2005) Dietary intake of heterocyclic amines and benzo(a)pyrene: associations with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 2261-2265.

Anderson KE, Sinha R, Kulldorff M, Gross M, Lang NP, Barber C, Harnack L, DiMugno E, Bliss R & Kadlubar FF (2002) Meat intake and cooking techniques: associations with pancreatic cancer. *Mutat Res* **506-507**, 225-231.

Andreassen A, Mollersen L, Vikse R, Steffensen IL, Mikalsen A, Paulsen JE & Alexander J (2002) One dose of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) or 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) induces tumours in Min/+ mice by truncation mutations or LOH in the Apc gene. *Mutat Res* **517**, 157-166.

Augustsson K, Skog K, Jagerstad M, Dickman PW & Steineck G (1999) Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet* **353**, 703-707.

Augustsson K, Skog K, Jagerstad M & Steineck G (1997) Assessment of the human exposure to heterocyclic amines. *Carcinogenesis* **18**, 1931-1935.

Balbi JC, Larrinaga MT, De Stefani E, Mendilaharsu M, Ronco AL, Boffetta P & Brennan P (2001) Foods and risk of bladder cancer: a case-control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev* **10**, 453-458.

Barlow S, Renwick AG, Kleiner J, *et al.* (2006) Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. *Food Chem Toxicol* **44**, 1636-1650.

Barrett JH, Smith G, Waxman R, Gooderham N, Lightfoot T, Garner RC, Augustsson K, Wolf CR, Bishop DT & Forman D (2003) Investigation of interaction between N-acetyltransferase 2 and heterocyclic amines as potential risk factors for colorectal cancer. *Carcinogenesis* **24**, 275-282.

Bennion BJ, Cosman M, Lightstone FC, Knize MG, Montgomery JL, Bennett LM, Felton JS & Kulp KS (2005) PhIP carcinogenicity in breast cancer: computational and experimental evidence for competitive interactions with human estrogen receptor. *Chem Res Toxicol* **18**, 1528-1536.

Binderup ML, Duedahl-Olsen L, Einarsson S, Fabech B, Haldorsen AKL, Johnsson H, Knutsen HK, Müller AK, Vuorinen PJ & Wiborg ML (2004) *Effect Of Oil Spills On Seafood Safety*: no. TemaNord 2004:553: Nordic Council of Ministers.

Bogen KT, Keating GA, Chan JM, Paine LJ, Simms EL, Nelson DO & Holly EA (2007) Highly elevated PSA and dietary PhIP intake in a prospective clinic-based study among African Americans. *Prostate Cancer Prostatic Dis*.

Bosetti C, Talamini R, Levi F, Negri E, Franceschi S, Airoldi L & La Vecchia C (2002) Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer* **87**, 1230-1233.

Bostrom CE, Gerde P, Hanberg A, Jernstrom B, Johansson C, Kyrklund T, Rannug A, Tornqvist M, Victorin K & Westerholm R (2002) Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environ Health Perspect* **110 Suppl 3**, 451-488.

Butler LM, Sinha R, Millikan RC, Martin CF, Newman B, Gammon MD, Ammerman AS & Sandler RS (2003) Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in a population-based study. *Am J Epidemiol* **157**, 434-445.

Chan AT, Tranah GJ, Giovannucci EL, Willett WC, Hunter DJ & Fuchs CS (2005) Prospective study of N-acetyltransferase-2 genotypes, meat intake, smoking and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* **115**, 648-652.

Chen BH & Chen YC (2001) Formation of polycyclic aromatic hydrocarbons in the smoke from heated model lipids and food lipids. *J Agric Food Chem* **49**, 5238-5243.

Cross AJ, Peters U, Kirsh VA, Andriole GL, Reding D, Hayes RB & Sinha R (2005) A prospective study of meat and meat mutagens and prostate cancer risk. *Cancer Res* **65**, 11779-11784.

Cross AJ, Ward MH, Schenk M, Kulldorff M, Cozen W, Davis S, Colt JS, Hartge P, Cerhan JR & Sinha R (2006) Meat and meat-mutagen intake and risk of non-Hodgkin lymphoma: results from a NCI-SEER case-control study. *Carcinogenesis* **27**, 293-297.

Culp SJ, Gaylor DW, Sheldon WG, Goldstein LS & Beland FA (1998) A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis* **19**, 117-124.

Dai Q, Shu XO, Jin F, Gao YT, Ruan ZX & Zheng W (2002) Consumption of animal foods, cooking methods, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **11**, 801-808.

de Vos RH, van Dokkum W, Schouten A & Jong-Berkhout P (1990) Polycyclic aromatic hydrocarbons in Dutch total diet samples (1984-1986). *Food Chem Toxicol* **28**, 263-268.

Delfino RJ, Sinha R, Smith C, *et al.* (2000) Breast cancer, heterocyclic aromatic amines from meat and N-acetyltransferase 2 genotype. *Carcinogenesis* **21**, 607-615.

Dybing E, Farmer PB, Andersen M, *et al.* (2005) Human exposure and internal dose assessments of acrylamide in food. *Food Chem Toxicol* **43**, 365-410.

Dybing E & Sanner T (2003) Risk assessment of acrylamide in foods. *Toxicol Sci* **75**, 7-15.

Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D & Tennant RW (1997) T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacol Toxicol* **80**, 272-279.

EFSA (2005) *Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic*. The EFSA Journal (2005) 282, 1-31.

[http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/sc\\_committee/sc\\_opinions/1201.Par.0002.File.dat/sc\\_op\\_ej282\\_gen tox\\_en3.pdf](http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/sc_committee/sc_opinions/1201.Par.0002.File.dat/sc_op_ej282_gen tox_en3.pdf)

- Eisenbrand G & Tang W (1993) Food-borne heterocyclic amines. Chemistry, formation, occurrence and biological activities. A literature review. *Toxicology* **84**, 1-82.
- EPA (2005) *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*. Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC. EPA/630/P-03/001B.
- Felton JS, Fultz E, Dolbeare FA & Knize MG (1994) Effect of microwave pretreatment on heterocyclic aromatic amine mutagens/carcinogens in fried beef patties. *Food Chem Toxicol* **32**, 897-903.
- Felton JS & Healy SK (1984) Activation of mutagens in cooked ground beef by human-liver microsomes. *Mutat Res* **140**, 61-65.
- Felton JS, Knize MG, Shen NH, Andresen BD, Bjeldanes LF & Hatch FT (1986a) Identification of the mutagens in cooked beef. *Environ Health Perspect* **67**, 17-24.
- Felton JS, Knize MG, Shen NH, Lewis PR, Andresen BD, Happe J & Hatch FT (1986b) The isolation and identification of a new mutagen from fried ground beef: 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Carcinogenesis* **7**, 1081-1086.
- FHI (2005) *Vurdering av mulig helsefare ved bruk av engangsgriller - Nasjonalt folkehelseinstitutt*.
- Fontana RJ, Lown KS, Paine MF, Fortlage L, Santella RM, Felton JS, Knize MG, Greenberg A & Watkins PB (1999) Effects of a chargrilled meat diet on expression of CYP3A, CYP1A, and P-glycoprotein levels in healthy volunteers. *Gastroenterology* **117**, 89-98.
- Frandsen H (2007) Deconjugation of N-glucuronide conjugated metabolites with hydrazine hydrate--biomarkers for exposure to the food-borne carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Food Chem Toxicol* **45**, 863-870.
- Gerhardsson d, V, Hagman U, Peters RK, Steineck G & Overvik E (1991) Meat, cooking methods and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer* **49**, 520-525.
- Glatt H (2006) Metabolic factors affecting the mutagenicity of heterocyclic amines. In *Acrylamide and other hazardous compounds in heat-treated foods*, pp. 358-396 [K Skog and J Alexander, editors]: Woodhead Publishing Limited.
- Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, *et al.* (2006) Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* **98**, 345-354.
- Greenberg A, Hsu CH, Rothman N & Strickland PT (1993) PAH profiles of charbroiled hamburgers: pyrene/B[a]P ratios and presence of reactive PAH. In *Polycyclic Aromatic Compounds*, pp. 101-110.
- Grimmer G, Brune H, Dettbarn G, Naujack KW, Mohr U & Wenzel-Hartung R (1988) Contribution of polycyclic aromatic compounds to the carcinogenicity of sidestream smoke of cigarettes evaluated by implantation into the lungs of rats. *Cancer Lett* **43**, 173-177.
- Gross GA (1990) Simple methods for quantifying mutagenic heterocyclic aromatic amines in food products. *Carcinogenesis* **11**, 1597-1603.

- Gunter MJ, Probst-Hensch NM, Cortessis VK, Kulldorff M, Haile RW & Sinha R (2005) Meat intake, cooking-related mutagens and risk of colorectal adenoma in a sigmoidoscopy-based case-control study. *Carcinogenesis* **26**, 637-642.
- Han DF, Zhou X, Hu MB, Wang CH, Xie W, Tan XD, Zheng F & Liu F (2004) Sulfotransferase 1A1 (SULT1A1) polymorphism and breast cancer risk in Chinese women. *Toxicol Lett* **150**, 167-177.
- Hasegawa R, Sano M, Tamano S, Imaida K, Shirai T, Nagao M, Sugimura T & Ito N (1993) Dose-dependence of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]-pyridine (PhIP) carcinogenicity in rats. *Carcinogenesis* **14**, 2553-2557.
- IARC (1983) *Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data. Monographs volume 32*: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.
- IARC (1984a) *Polynuclear aromatic hydrocarbons, Part 2, Carbon blacks, mineral oils (lubricant base oils and derived products) and some nitroarenes.*: Lyon, International Agency for Research on cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to humans, Volume 33.
- IARC (1984b) *Polynuclear aromatic hydrocarbons, Part 3. Industrial exposures in aluminum production, coal gasification, coke production and iron and steel founding*: Lyon, International Agency for Research on cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to humans, Volume 34.
- IARC (1985) *Polynuclear aromatic compounds, Part 4, Bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots.*: Lyon, International Agency for Research on cancer, 271 pp. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to humans, Volume 35.
- IARC (1993) *Volume 56. Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins Summary of Data Reported and Evaluation.*
- IPCS (1998) *Selected Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*: Environmental Health Criteria 202. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva.
- Ito N, Hasegawa R, Sano M, Tamano S, Esumi H, Takayama S & Sugimura T (1991) A new colon and mammary carcinogen in cooked food, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Carcinogenesis* **12**, 1503-1506.
- Jagerstad M & Skog K (2005) Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutat Res* **574**, 156-172.
- Jagerstad M, Skog K, Grivas S & Olsson K (1991) Formation of heterocyclic amines using model systems. *Mutat Res* **259**, 219-233.
- JECFA (2005) *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Sixty-fourth meeting. Rome, 8-17 February 2005. Summary and conclusions.* Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization.  
[http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/en/summary\\_report\\_64\\_final.pdf](http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/en/summary_report_64_final.pdf)

- Johansson L & Solvoll K (1999) *NORKOST 1997. Landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i alder 16-79 år* no. 2/1999: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet.
- Kampman E, Slattery ML, Bigler J, Leppert M, Samowitz W, Caan BJ & Potter JD (1999) Meat consumption, genetic susceptibility, and colon cancer risk: a United States multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **8**, 15-24.
- Kasai H, Shiomi T, Sugimura T & Nishimura S (1981a) Synthesis of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (Me-IQx), a potent mutagen isolated from fried beef. *Chem Lett*, 675-678.
- Kasai H, Yamaizumi Z, Nagao M, Sugimura T & Nishimura S (1981b) Structure of a potent mutagen isolated from fried beef. *Chem Lett*, 485-488.
- Kazerouni N, Sinha R, Hsu CH, Greenberg A & Rothman N (2001) Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food Chem Toxicol* **39**, 423-436.
- Keating GA & Bogen KT (2004) Estimates of heterocyclic amine intake in the US population. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **802**, 127-133.
- Knize MG & Felton JS (2005) Formation and human risk of carcinogenic heterocyclic amines formed from natural precursors in meat. *Nutr Rev* **63**, 158-165.
- Knize MG, Sinha R, Rothman N, Brown ED, Salmon CP, Levander OA, Cunningham PL & Felton JS (1995) Heterocyclic amine content in fast-food meat products. *Food Chem Toxicol* **33**, 545-551.
- Knutsen HK, Sanner T & Alexander J (2004) *Risikovurdering av PAH i skjell. Risikovurdering fra Underarbeidsgruppen for miljøgifter, SNTs vitenskapelige komité.* [www.vkm.no](http://www.vkm.no)
- Kroese ED, Muller JJA, Mohn GR, Dortant PM & Wester PW (2001) *Tumorigenic effects in Wistar rats orally administered benzo[a]pyrene for two years (gavage studies). Implications for human cancer risks associated with oral exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons.* RIVM Report nr. 658603 010 .
- Larsen JC & Larsen PB (1998) Chemical Carcinogens. In *Air Pollution and Health* [RE Hester and RM Harrison, editors]: Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry.
- Larsson BK, Sahlberg GP, Eriksson AT & Busk LA (1983) Polycyclic aromatic hydrocarbons in grilled food. *J Agric Food Chem* **31**, 867-873.
- Larsson SC & Wolk A (2006) Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* **119**, 2657-2664.
- Lauber SN, Ali S & Gooderham NJ (2004) The cooked food derived carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine is a potent oestrogen: a mechanistic basis for its tissue-specific carcinogenicity. *Carcinogenesis* **25**, 2509-2517.

- Layton DW, Bogen KT, Knize MG, Hatch FT, Johnson VM & Felton JS (1995) Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis* **16**, 39-52.
- Le Marchand L, Hankin JH, Pierce LM, *et al.* (2002) Well-done red meat, metabolic phenotypes and colorectal cancer in Hawaii. *Mutat Res* **506-507**, 205-214.
- Li D, Day RS, Bondy ML, Sinha R, Nguyen NT, Evans DB, Abbruzzese JL & Hassan MM (2007) Dietary mutagen exposure and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **16**, 655-661.
- Lijinsky W (1991) The formation and occurrence of polynuclear aromatic hydrocarbons associated with food. *Mutat Res* **259**, 251-261.
- Lijinsky W & Shubik P (1964) Benzo(a)pyrene and other polynuclear hydrocarbons in charcoal-broiled meat. *Science* **145**, 53-55.
- Lijinsky W & Ross AE (1967) Production of carcinogenic polynuclear hydrocarbons in the cooking of food. *Food Cosmet Toxicol* **5**, 343-347.
- Lintas C, De Mattheis MC & Merli F (1979) Determination of benzo[a]pyrene in smoked, cooked and toasted food products. *Food Cosmet Toxicol* **17**, 325-328.
- Lodovici M, Dolara P, Casalini C, Ciappellano S & Testolin G (1995) Polycyclic aromatic hydrocarbon contamination in the Italian diet. *Food Addit Contam* **12**, 703-713.
- Lopez-Abente G, Sanz-Anquela JM & Gonzalez CA (2001) Consumption of wine stored in leather wine bottles and incidence of gastric cancer. *Arch Environ Health* **56**, 559-561.
- Mauthe RJ, Dingley KH, Leveson SH, Freeman SP, Turesky RJ, Garner RC & Turteltaub KW (1999) Comparison of DNA-adduct and tissue-available dose levels of MeIQx in human and rodent colon following administration of a very low dose. *Int J Cancer* **80**, 539-545.
- Murray S, Gooderham NJ, Barnes VF, Boobis AR & Davies DS (1987) Trp-P-2 is not detectable in cooked meat and fish. *Carcinogenesis* **8**, 937-940.
- Murtaugh MA, Ma KN, Sweeney C, Caan BJ & Slattery ML (2004) Meat consumption patterns and preparation, genetic variants of metabolic enzymes, and their association with rectal cancer in men and women. *J Nutr* **134**, 776-784.
- Navarro A, Munoz SE, Lantieri MJ, del Pilar DM, Cristaldo PE, de Fabro SP & Eynard AR (2004) Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Nutrition* **20**, 873-877.
- Norat T, Bingham S, Ferrari P, *et al.* (2005) Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* **97**, 906-916.
- Nordic Expert Group (1989) *Risk Assessment of Cooked Food Mutagens. Report from a Second Nordic Meeting* no. 42: VårFöda.

- Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ & Jackson RT (1999) Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **91**, 2038-2044.
- Nowell S, Coles B, Sinha R, MacLeod S, Luke RD, Stotts C, Kadlubar FF, Ambrosone CB & Lang NP (2002) Analysis of total meat intake and exposure to individual heterocyclic amines in a case-control study of colorectal cancer: contribution of metabolic variation to risk. *Mutat Res* **506-507**, 175-185.
- Nowell S, Ratnasinghe DL, Ambrosone CB, *et al.* (2004) Association of SULT1A1 phenotype and genotype with prostate cancer risk in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **13**, 270-276.
- O'Brien J, Renwick AG, Constable A, *et al.* (2006) Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. *Food Chem Toxicol* **44**, 1613-1635.
- Ohgaki H, Takayama S & Sugimura T (1991) Carcinogenicities of heterocyclic amines in cooked food. *Mutat Res* **259**, 399-410.
- Phillips DH (1999) Polycyclic aromatic hydrocarbons in the diet. *Mutat Res* **443**, 139-147.
- Pott P (1975) *Chirurgial observations relative to cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures, and the mortification of the toes and feet*. London, Hawes, Clark and Colins, pp 63-68.
- Probst-Hensch NM, Sinha R, Longnecker MP, Witte JS, Ingles SA, Frankl HD, Lee ER & Haile RW (1997) Meat preparation and colorectal adenomas in a large sigmoidoscopy-based case-control study in California (United States). *Cancer Causes Control* **8**, 175-183.
- Rohrmann S, Linseisen J, Becker N, *et al.* (2002) Cooking of meat and fish in Europe--results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Clin Nutr* **56**, 1216-1230.
- Saint-Aubert B, Cooper JF, Astre C, Spiliotis J & Joyeux H (1992) Evaluation of the induction of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) by cooking on two geometrically different types of barbecue. *Journal of Food Composition and Analysis* **5**, 257-263.
- Salmon CP, Knize MG & Felton JS (1997) Effects of marinating on heterocyclic amine carcinogen formation in grilled chicken. *Food Chem Toxicol* **35**, 433-441.
- Salmon CP, Knize MG, Panteleakos FN, Wu RW, Nelson DO & Felton JS (2000) Minimization of heterocyclic amines and thermal inactivation of *Escherichia coli* in fried ground beef. *J Natl Cancer Inst* **92**, 1773-1778.
- Sanner T & Dybing E (2005) Comparison of carcinogenic and in vivo genotoxic potency estimates. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **96**, 131-139.
- Sanner T, Dybing E, Willems MI & Kroese ED (2001) A simple method for quantitative risk assessment of non-threshold carcinogens based on the dose descriptor T25. *Pharmacol Toxicol* **88**, 331-341.



SCF (2002) *Opinion of the Scientific Committee on Food on the risks to human health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in food. SCF/CS/CNTM/PAH/29 Final 4 December 2002* European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General.  
[http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/out153\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/out153_en.pdf)

Schiffman MH, Van Tassell R & Andrews AW (1990) Epidemiologic studies of fecal mutagenicity, cooked meat ingestion, and risk of colorectal cancer. *Prog Clin Biol Res* **340E**, 205-214.

Schneider K, Roller M, Kalberlah F & Schuhmacher-Wolz U (2002) Cancer risk assessment for oral exposure to PAH mixtures. *J Appl Toxicol* **22**, 73-83.

Shin A, Shrubsole MJ, Ness RM, Wu H, Sinha R, Smalley WE, Shyr Y & Zheng W (2007) Meat and meat-mutagen intake, doneness preference and the risk of colorectal polyps: The tennessee colorectal polyp study. *Int J Cancer*.

Sinha R, Chow WH, Kulldorff M, Denobile J, Butler J, Garcia-Closas M, Weil R, Hoover RN & Rothman N (1999) Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas. *Cancer Res* **59**, 4320-4324.

Sinha R, Gustafson DR, Kulldorff M, Wen WQ, Cerhan JR & Zheng W (2000) 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, a carcinogen in high-temperature-cooked meat, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* **92**, 1352-1354.

Sinha R, Knize MG, Salmon CP, Brown ED, Rhodes D, Felton JS, Levander OA & Rothman N (1998a) Heterocyclic amine content of pork products cooked by different methods and to varying degrees of doneness. *Food Chem Toxicol* **36**, 289-297.

Sinha R, Kulldorff M, Chow WH, Denobile J & Rothman N (2001) Dietary intake of heterocyclic amines, meat-derived mutagenic activity, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **10**, 559-562.

Sinha R, Kulldorff M, Curtin J, Brown CC, Alavanja MC & Swanson CA (1998b) Fried, well-done red meat and risk of lung cancer in women (United States). *Cancer Causes Control* **9**, 621-630.

Sinha R, Kulldorff M, Gunter MJ, Strickland P & Rothman N (2005a) Dietary benzo[a]pyrene intake and risk of colorectal adenoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 2030-2034.

Sinha R, Peters U, Cross AJ, Kulldorff M, Weissfeld JL, Pinsky PF, Rothman N & Hayes RB (2005b) Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Res* **65**, 8034-8041.

Sinha R, Rothman N, Brown ED, Salmon CP, Knize MG, Swanson CA, Rossi SC, Mark SD, Levander OA & Felton JS (1995) High concentrations of the carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo- [4,5-b]pyridine (PhIP) occur in chicken but are dependent on the cooking method. *Cancer Res* **55**, 4516-4519.

Sinha R, Rothman N, Salmon CP, Knize MG, Brown ED, Swanson CA, Rhodes D, Rossi S, Felton JS & Levander OA (1998c) Heterocyclic amine content in beef cooked by different

methods to varying degrees of doneness and gravy made from meat drippings. *Food Chem Toxicol* **36**, 279-287.

Skog K (2002) Problems associated with the determination of heterocyclic amines in cooked foods and human exposure. *Food Chem Toxicol* **40**, 1197-1203.

Skog K, Augustsson K, Steineck G, Stenberg M & Jagerstad M (1997) Polar and non-polar heterocyclic amines in cooked fish and meat products and their corresponding pan residues. *Food Chem Toxicol* **35**, 555-565.

Skog K, Jagerstad M & Reuterswärd AL (1992) Inhibitory effect of carbohydrates on the formation of mutagens in fried beef patties. *Food Chem Toxicol* **30**, 681-688.

Skog K, Steineck G, Augustsson K & Jagerstad M (1995) Effect of cooking temperature on the formation of heterocyclic amines in fried meat products and pan residues. *Carcinogenesis* **16**, 861-867.

Steck SE, Gaudet MM, Eng SM, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Santella RM & Gammon MD (2007) Cooked meat and risk of breast cancer-lifetime versus recent dietary intake. *Epidemiology* **18**, 373-382.

Steffensen IL, Paulsen JE & Alexander J (2002) The food mutagen 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole (AαC) but not its methylated form (MeAαC) increases intestinal tumorigenesis in neonatally exposed multiple intestinal neoplasia mice. *Carcinogenesis* **23**, 1373-1378.

Sugimura T, Nagao M & Kawachi T (1977) Mutagen-carcinogens in foods with special reference to highly mutagenic pyrolytic products in broiled foods. In *Origins of Human Cancer*, pp. 1561-1577 [HH Hiatt, JD Watson, and JA Winsten, editors]: Cold Spring Harbor, New York.

Synovate MMI (2006) *Grillundersøkelsen 2006. Utført for Opplysningskontoret for kjøtt*.

Terry PD, Lagergren J, Wolk A, Steineck G & Nyren O (2003) Dietary intake of heterocyclic amines and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **12**, 940-944.

Thiebaut HP, Knize MG, Kuzmicky PA, Hsieh DP & Felton JS (1995) Airborne mutagens produced by frying beef, pork and a soy-based food. *Food Chem Toxicol* **33**, 821-828.

Thorgeirsson UP, Gomez DE, Nagy P, Sinha CC & Adamson RH (1995) Histopathology of IQ-induced hepatocarcinogenesis in nonhuman primates. *Princess Takamatsu Symp* **23**, 274-280.

Tiemersma EW, Voskuil DW, Bunschoten A, Hogendoorn EA, Witteman BJ, Nagengast FM, Glatt H, Kok FJ & Kampman E (2004) Risk of colorectal adenomas in relation to meat consumption, meat preparation, and genetic susceptibility in a Dutch population. *Cancer Causes Control* **15**, 225-236.

Tucker JD, Carrano AV, Allen NA, Christensen ML, Knize MG, Strout CL & Felton JS (1989) In vivo cytogenetic effects of cooked food mutagens. *Mutat Res* **224**, 105-113.

- Turteltaub KW, Dingley KH, Curtis KD, Malfatti MA, Turesky RJ, Garner RC, Felton JS & Lang NP (1999) Macromolecular adduct formation and metabolism of heterocyclic amines in humans and rodents at low doses. *Cancer Lett* **143**, 149-155.
- Turteltaub KW, Mauthe RJ, Dingley KH, Vogel JS, Frantz CE, Garner RC & Shen N (1997) MeIQx-DNA adduct formation in rodent and human tissues at low doses. *Mutat Res* **376**, 243-252.
- Vikse R & Joner PE (1993) Mutagenicity, creatine and nutrient contents of pan fried meat from various animal species. *Acta Vet Scand* **34**, 363-370.
- Vikse R, Reistad R, Steffensen IL, Paulsen JE, Nyholm SH & Alexander J (1999) [Heterocyclic amines in cooked meat]. *Tidsskr Nor Laegeforen* **119**, 45-49.
- Wang YY, Vuolo LL, Spingarn NE & Weisburger JH (1982) Formation of mutagens in cooked foods. V. The mutagen reducing effect of soy protein concentrates and antioxidants during frying of beef. *Cancer Lett* **16**, 179-189.
- Ward MH, Cross AJ, Divan H, Kulldorff M, Nowell-Kadlubar S, Kadlubar FF & Sinha R (2007) Processed meat intake, CYP2A6 activity, and risk of colorectal adenoma. *Carcinogenesis*.
- Ward MH, Sinha R, Heineman EF, Rothman N, Markin R, Weisenburger DD, Correa P & Zahm SH (1997) Risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus with meat cooking method and doneness preference. *Int J Cancer* **71**, 14-19.
- WCRF (1997) *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective*. World Cancer Research Fund International. <http://www.wcrf.org/research/fnatpoc.lasso>
- Wijkmark J (2003) *Påverkar valet av grillkol miljön och din hälsa? - en jämförelse av tio olika sorters grillkol och briketter*. VERNA Ekologi AB.
- Wu K, Giovannucci E, Byrne C, Platz EA, Fuchs C, Willett WC & Sinha R (2006) Meat mutagens and risk of distal colon adenoma in a cohort of U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15**, 1120-1125.
- Zhang S, Hunter DJ, Rosner BA, Colditz GA, Fuchs CS, Speizer FE & Willett WC (1999) Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Natl Cancer Inst* **91**, 1751-1758.
- Zheng W, Gustafson DR, Sinha R, Cerhan JR, Moore D, Hong CP, Anderson KE, Kushi LH, Sellers TA & Folsom AR (1998) Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **90**, 1724-1729.
- Zheng W, Jin F, Dunning LA, Shu XO, Dai Q, Wen WQ, Gao YT & Holtzman JL (2001) Epidemiological study of urinary 6beta-hydroxycortisol to cortisol ratios and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **10**, 237-242.
- Zheng W, Wen WQ, Gustafson DR, Gross M, Cerhan JR & Folsom AR (2002) GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* **74**, 9-16.

Zhu J, Chang P, Bondy ML, Sahin AA, Singletary SE, Takahashi S, Shirai T & Li D (2003) Detection of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]-pyridine-DNA adducts in normal breast tissues and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **12**, 830-837.

Zhu J, Rashid A, Cleary K, Abbruzzese JL, Friess H, Takahashi S, Shirai T & Li D (2006) Detection of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]-pyridine (PhIP)-DNA adducts in human pancreatic tissues. *Biomarkers* **11**, 319-328.

## VEDLEGG 1

Gjeldende lovverk for PAH i mat:

Forskrift 27. september 2002 nr. 1028: Gir bestemmelser om grenseverdier for visse forurensende stoffer i diverse næringsmidler og for hvilke prøvetakingsmetoder som skal brukes ved offentlig kontroll av disse næringsmidlene. Gjennomfører EU-forordningen om PAH i mat.

Forordning (EF) nr. 208/2005: Fastsetter grenseverdier for PAH-forbindelsen benzo(a)pyren (BaP) i fett og oljer til humant konsum (med unntak av kakaosmør), barnemat, røkte kjøtt- og fiskeprodukter samt fisk, skjell og skalldyr.

*Oversikt over matvarer med grenseverdi for BaP*

|   | <b>Matvarer</b>  | <b>Grenseverdi for BaP<br/>(µg/kg våtvekt)</b> |
|---|--|--|
| 1 | Olje og fett (ikke kakaosmør) for humant konsum eller som ingrediens i bearbeidet mat  | 2,0  |
| 2 | Røkt kjøtt og røkte kjøttprodukter   | 5,0  |
| 3 | Muskelkjøtt av røkt fisk og røkte fiskeprodukter (ikke toskallede bløtdyr). Grenseverdien skal også gjelde for røkte krepsdyr bortsett fra brunt krabbekjøtt, hode og thorax-kjøtt fra hummer og tilsvarende andre store skalldyr ( <i>Nephropidae</i> og <i>Palinuridae</i> ) | 5,0  |
| 4 | Muskelkjøtt av fisk, andre typer enn røkt fisk   | 2,0  |
| 5 | Krepsdyr og blekksprut, andre typer enn røkt fisk. Grenseverdien skal også gjelde for krepsdyr bortsett fra brunt krabbekjøtt, hode og thorax-kjøtt fra hummer og tilsvarende andre store skalldyr ( <i>Nephropidae</i> og <i>Palinuridae</i> )                                | 5,0  |
| 6 | Toskallede bløtdyr   | 10   |
| 7 | Prosessert cerealbasert mat og barnemat beregnet for spedbarn og små barn  | 1,0  |
| 8 | Spedbarnsernæring og "follow-on" formulæ, inkludert morsmelkserstatning og "follow-on" milk  | 1,0  |
| 9 | Medisinske næringsmidler beregnet for spedbarn   | 1,0  |

## VEDLEGG 2

### Sammenlikning av BaP-risikovurderinger fra JECFA og SNTs underarbeidsgruppe for miljøgifter

T25-vurderingen fra SNTs underarbeidsgruppe for miljøgifter er 8,3<sup>29</sup> ganger mer konservativ enn JECFA-vurderingen. Her belyses hva som er årsaken til at disse risikovurderingene, som bygger på den samme studien, vurderer risiko forbundet med BaP-eksponering forskjellig.

JECFA benytter en eksponeringsmargin på 10 000 fra 100 µg/kg kroppsvekt/dag som gir 10 % av forsøksdyrene svulster. Forskjeller mellom dyr og mennesker er tatt hensyn til ved at den utgjør en faktor 10 i begrunnelsen for behov for MOE på minst 10 000. I praksis betyr det en lineær ekstrapolering ned til en 10<sup>-5</sup> risiko for forsøksdyrene. I motsetning til SNTs underarbeidsgruppe for miljøgifter har JECFA ikke foretatt en omregning fra forsøksdyr til mennesker (allometrisk skalering). Denne omregningen ( $Human\ dose = dose_{dyr} \times (kroppsvekt_{dyr}/kroppsvekt_{menneske})^{0,25}$ )<sup>30</sup> svarer til divisjon med en faktor på 6,8<sup>30</sup>.

I vurderingen til SNTs underarbeidsgruppe for miljøgifter er det tatt hensyn til at PAH-blandinger er 3 ganger så potente som BaP alene ved at det er benyttet en ytterligere usikkerhetsfaktor på 5. JECFA tok hensyn til økt potens av BaP i blanding med andre BaP ved å ta utgangspunkt i eksperimentene med BaP i blanding med tjære for å beregne BMDL<sub>10</sub>. Vurderingen til SNTs underarbeidsgruppe for miljøgifter er 1,7<sup>31</sup> ganger mer konservativ enn JECFAs vurdering i dette henseende.

I den norske vurderingen er det anvendt T25 og i JECFA's vurdering BMDL<sub>10</sub> til beregning av referansepunktet. BMDL<sub>10</sub> gir formodentlig den beste bestemmelse av referansepunktet, men krever bedre datagrunnlag enn T25, og ikke alle eksisterende data er gode nok. Anvendelse av det nedre konfidensintervallet fører også til at referansepunktet blir lavere i JECFAs vurdering enn i vurderingen fra SNTs underarbeidsgruppe for miljøgifter, men dette oppveier ikke de to andre usikkerhetsfaktorene.

Det er vesentlig anvendelsen av allometrisk skalering, som gjør vurderingen fra SNTs underarbeidsgruppe for miljøgifter forskjellig fra JECFAs vurdering, og som bidrar mest til at det nesten er en faktor 10 i forskjell på hva som ble beregnet som et helsemessig trygt inntak av BaP.

<sup>29</sup> JECFAs inntak som gir høy nok MOE (10000): 10 ng/kg kroppsvekt/dag. Underarbeidsgruppen for miljøgifter fant en livstidsrisiko på 10<sup>-5</sup> risiko ved 1,2 ng/kg kroppsvekt/dag. 10/1,2 = 8,3

<sup>30</sup> (0,032kg (kroppsvekt hos forsøksdyr)/70kg (menneskets kroppsvekt))<sup>0,25</sup>

<sup>31</sup> 5/3 = 1,7

## VEDLEGG 3

## Worst case scenarie - eksponering for BaP

| Fra EPIC:   |            |            |                 | Høyt nivå av BaP i mat |      |
|---|------------|------------|-----------------|------------------------|------|
| De norske deltakerne i EPIC studien er 1798 kvinner (35-64 år) fra nordvestlandet og sørøstlandet. Resultatene i artikkelen viser et gjennomsnittlig daglig inntak av 2 g grillet rødt kjøtt, 0,1 g grillet hvitt kjøtt, og 1,4 g grillet prosessert kjøtt. |            |            |                 |                        |      |
|   | gram kjøtt | BaP (ng/g) | Inntak BaP (ng) |                        | ng/g |
| Rødt kjøtt (storfe, svin 1:1)   | 2          | 29         | 58              | storfekjøtt            | 50   |
| Hvitt kjøtt = kylling   | 0.1        | 4          | 0.4             | svinekjøtt             | 8    |
| Prosessert kjøtt (pølse hamburger 1:1)  | 1.4        | 36.5       | 51.1            | hamburger              | 42   |
| <b>Totalt inntak BaP (ng)</b>   |            |            | <b>109.5</b>    | pølse                  | 31   |
| <b>ng/kg/dag (anta 70 kg)</b>   |            |            | <b>1.56</b>     | kylling                | 4    |

## Antakelser ved estimering av BaP-inntak fra grillet kjøtt

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| Gjennomsnittsporsjon kvinne (g)  | 150 |
| Gjennomsnittsporsjon mann (g)    | 200 |
| Antatt vekt kvinner og menn (kg) | 70  |
| Høy grillfrekvens 30 ganger/år   | 30  |

## Estimerte BaP inntak ved høy grillfrekvens

| g inntak typer grillkjøtt  | Forholdstall fra EPIC | grillmat          |                 | BaP inntak kvinne (ng) | BaP inntak mann (ng) |
|--|-----------------------|-------------------|-----------------|------------------------|----------------------|
|  |                       | Inntak kvinne (g) | Inntak mann (g) |                        |                      |
| 1 g storfe   | 0.286                 | 1286              | 1714            | 64286                  | 85714                |
| 1g svin  | 0.286                 | 1286              | 1714            | 10286                  | 13714                |
| 0.1 g kylling  | 0.029                 | 129               | 171             | 514                    | 686                  |
| 0.7 g pølse  | 0.200                 | 900               | 1200            | 27900                  | 37200                |
| 0.7 g hamburger  | 0.200                 | 900               | 1200            | 37800                  | 50400                |
| <b>Sum per år</b>  |                       | <b>4500</b>       | <b>6000</b>     | <b>140786</b>          | <b>187714</b>        |
| <b>Sum per dag</b>   |                       | <b>12</b>         | <b>16</b>       | <b>386</b>             | <b>514</b>           |
| <b>Sum per kg kroppsvekt (antatt 70 kg) per dag fra grillmat</b> |                       | <b>0.18</b>       | <b>0.23</b>     | <b>5.51</b>            | <b>7.35</b>          |

BaP inntak fra annen mat ved gjennomsnittlig BaP eksponering (JECFA 2005, ng/kg/dag)

|  |      |       |
|--|------|-------|
| Sum høyt inntak fra grillmat + gjennomsnittlig BaP eksponering fra annen mat | 4.00 | 4.00  |
|  | 9.51 | 11.35 |

## Beregning av MOE ved ulik BaP eksponering

|   |              |              |
|---|--------------|--------------|
| BMDL10 i forsøksdyr (ng/kg/dag)   | 100000       |              |
| MOE BaP fra annen mat ved gjennomsnittlig BaP eksponering fra annen mat                     | 25000        | 25000        |
| <b>MOE ved eksponering fra grillmat alene</b>   | <b>18148</b> | <b>13611</b> |
| <b>MOE ved høy eksponering fra grillmat + gjennomsnittlig BaP eksponering fra annen mat</b> | <b>10515</b> | <b>8813</b>  |

## VEDLEGG 4

## Worst case scenarie - eksponering for PhIP

## Fra EPIC:

De norske deltakerne i EPIC studien er 1798 kvinner (35-64 år) fra nordvestlandet og sørøstlandet. Resultatene i artikkelen viser et gjennomsnittlig daglig inntak av 2 g grillet rødt kjøtt, 0,1 g grillet hvitt kjøtt, og 1,4 g grillet prosessert kjøtt.

|                                      | gram kjøtt | PhIP (ng/g) | Inntak PhIP (ng) |
|--------------------------------------|------------|-------------|------------------|
| Rødt kjøtt (storfe, svin 1:1)        | 2          | 30          | 60               |
| Hvitt kjøtt kylling                  | 0.1        | 480         | 48               |
| Prosessert kjøtt (pølse hamburger 1) | 1.4        | 8.5         | 11.9             |
| <b>Totalt inntak PhIP (ng)</b>       |            |             | <b>119.9</b>     |
| <b>ng/kg/dag (anta 70 kg)</b>        |            |             | <b>1.71</b>      |

|                | Høy PhIP i grillet mat | Høy PhIP i stekt mat |
|----------------|------------------------|----------------------|
| <b>Matvare</b> | ng/g                   | ng/g                 |
| storfe kjøtt   | 30                     | 23                   |
| svine kjøtt    | 30                     | 23                   |
| hamburger      | 17                     | 2.3                  |
| pølse          | 0                      | 0                    |
| kylling        | 480                    | 70                   |

## Antakelser ved estimering av PhIP-inntak fra kjøtt

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| Gjennomsnittsporsjon kvinne (g)  | 150 |
| Gjennomsnittsporsjon mann (g)    | 200 |
| Antatt vekt kvinner og menn (kg) | 70  |
| Høy grillfrekvens 30 ganger/år   | 30  |

| g inntak typer grillkjøtt                           | Forholdstall | grillmat inntak (g) |             | PhIP inntak fra grillmat (ng) |               | PhIP inntak hvis grillmaten i stedet var godt stekt (ng) |               |
|---|--------------|---------------------|-------------|-------------------------------|---------------|--|---------------|
|   |              | Kvinne              | Mann        | Kvinne                        | Mann          | kvinne   | mann          |
| 1 g storfe  | 0.286        | 1286                | 1714        | 38571                         | 51429         | 29571  | 39429         |
| 1g svin   | 0.286        | 1286                | 1714        | 38571                         | 51429         | 29571  | 39429         |
| 0.1 g kylling                                       | 0.029        | 129                 | 171         | 61714                         | 82286         | 9000   | 12000         |
| 0.7 g pølse   | 0.200        | 900                 | 1200        | 0                             | 0             | 0  | 0             |
| 0.7 g hamburger                                     | 0.200        | 900                 | 1200        | 15300                         | 20400         | 2070   | 2760          |
| <b>Sum per år</b>                                   |              | <b>4500</b>         | <b>6000</b> | <b>154157</b>                 | <b>205543</b> | <b>70213</b>   | <b>93617</b>  |
| <b>Sum per dag</b>                                  |              | <b>12</b>           | <b>16</b>   | <b>422</b>                    | <b>563</b>    | <b>192</b>   | <b>256</b>    |
| <b>Sum per kg kroppsvekt (antatt 70 kg) per dag</b> |              | <b>0.18</b>         | <b>0.23</b> | <b>6.03</b>                   | <b>8.04</b>   | <b>2.75</b>  | <b>3.66</b>   |
| <b>T25 i forsøksdyr (ng/kg/dag)</b>                 | 2000000      |                     |             |                               |               |  |               |
| <b>MOE =</b>  |              |                     |             | <b>331480</b>                 | <b>248610</b> | <b>727787</b>  | <b>545840</b> |