

# **VYHODNOCENÍ ZDRAVOTNÍHO RIZIKA DIOXINOVÝCH LÁTEK**

**Světová zdravotnická organizace  
(český překlad Přemysl Mácha)**

**vydalo ekologické sdružení ARNIKA**

**řada Argumenty, sv. 1.  
Praha 2002**

## Předmluva k českému překladu

Vážení čtenáři,

předkládáme vám překlad závěrečného shrnutí "Vyhodnocení zdravotního rizika dioxinů: přehodnocení přípustného denního příjmu (TDI)", jak jej publikovala v květnu 1998 Světová zdravotnická organizace (WHO). Tento překlad jsme v horší kvalitě bez jazykové úpravy publikovali již před dvěma roky umístili na internetové stránky věnované problematice dioxinových látek (tedy třem skupinám látek - PCDD, PCDF a PCB). Jejich adresa je <http://www.ecn.cz/dioxin>.

Domníváme se, že tento překlad může být přínosem pro českou odbornou i laickou veřejnost vzhledem k tomu, že o dioxinech a jim podobných látkách se sice hodně diskutuje, ale často bez dostatečné odborné znalosti.

Od publikování tohoto materiálu WHO si slibujeme mimo jiné i rozbití mýtu, že dioxiny nejsou až tak nebezpečné, jak se o nich traduje a že "ještě žádného člověka nezabily". Rovněž doufáme, že pomůže v české společnosti zakotvit akceptování doporučeného maximálního denního příjmu dioxinových látek na úrovni 1 - 4 pgTEQ/kg váhy/den.

Očekáváme rovněž, že i v České republice začneme důsledněji než dosud při odhadech zátěže lidského organismu toxickými látkami mezi dioxinové látky (dioxin-like compounds) zahrnovat nejen dioxiny (tedy polychlorované dibenzo-p-dioxiny - PCDD - a dibenzofurany - PCDF), ale také koplánární polychlorované bifenylly (PCB). Alespoň WHO to ve svém materiálu doporučuje.

Předložený překlad si nedělá nárok na absolutní dokonalost, co se týče výstižnosti odborných termínů, nicméně doufáme, že nezklame vaše očekávání.

Ve studii WHO se často vyskytují termíny environmentální koncentrace či environmentální expozice. Ponechali jsme zde cizí výraz environmentální, protože snáze vystihuje pojem koncentrace v životním prostředí ve smyslu venkovního životního prostředí anebo expozice z životního prostředí. Snad nám tento cizí výraz při četbě prominete.

Za překlad rozsáhlé studie děkujeme Přemyslu Máchovi, M. A. a za pomoc při přípravě této publikace Milanu Návoji a Lence Maškové (pracovníkům Arniky) a Jakubovi Němečkovi ze studia Tyfon.

V Praze, 5. listopadu 2002

RNDr. Jindřich Petrlík a Ing. Milan Havel  
(program Toxické látky a odpady sdružení Arnika)

## Obsah:

Úvod	4
Vystavení dioxinovým látkám	5
<i>Environmentální expozice</i>	5
<i>Míra expozice při průmyslových haváriích</i>	6
<i>Zátěž v zaměstnání</i>	6
Mechanismus působení	6
Toxikologická kinetika	6
Účinky na laboratorní zvířata	9
<i>Nekarcinogenní účinky</i>	9
<i>Karcinogenní účinky</i>	9
Účinky na člověka	10
<i>Poznatky o karcinogenitě pro člověka</i>	10
<i>Nekarcinogenní účinky u dětí</i>	11
<i>Nekarcinogenní účinky u dospělých</i>	12
Modelování vztahu mezi dávkou a účinkem	16
<i>Rakovina u člověka</i>	16
Experimentální studie rakoviny	16
<i>Mechanický model</i>	16
<i>Regresivní model</i>	17
Modely pro nerakovinotvorné účinky	17
Adekvátnost konceptu TEF	18
Vyhodnocení a závěr	19
<i>Expozice</i>	19
<i>Toxikokinetika</i>	20
<i>Zdravotní účinky</i>	20
<i>Stanovení TDI</i>	23
<i>Kojení</i>	24
Některé v textu používané zkratky	25

# ZÁVĚREČNÉ SHRNU TÍ

## Vyhodnocení zdravotního rizika dioxinů: přehodnocení přípustného denního příjmu (TDI)

Konzultace WHO  
25. - 29. května 1998, Ženeva, Švýcarsko  
Evropské centrum pro životní prostředí a zdraví při WHO  
Mezinárodní program pro bezpečnou chemii

### Úvod

Polychlorované dibenzodioxiny (PCDD), polychlorované dibenzofurany (PCDF) a polychlorované bifenyly (PCB) tvoří skupinu chemických sloučenin, které jsou perzistentní v životním prostředí. Mnoho kongenerů dioxinů a furanů a také některých ko-planárních PCB se vyznačuje širokou škálou toxických účinků podobných těm, které jsou typické pro nejtoxičtější látku této skupiny: 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin. Mezi tyto účinky se řadí kožní onemocnění, poruchy imunitního a reprodukčního systému, teratogenita, karcinogenita a poruchy hormonální činnosti.

V posledních letech koordinuje Evropské centrum pro životní prostředí a zdraví při Světové zdravotnické organizaci (WHO-ECEH) ve spolupráci s Mezinárodním programem pro chemickou bezpečnost (IPCS) obsažný program zabývající se PCDD, PCDF a PCB. Tento program se zaměřuje na zhodnocení možných zdravotních rizik, prevenci a snížení zátěže veřejnosti těmito látkami.

Doposud se uskutečnilo již několik setkání WHO zaměřených na vyhodnocení zdravotních rizik dioxinů a jim příbuzných látek. Na setkání v Bilthovenu v Holandsku v prosinci 1990 byl stanoven přípustný denní příjem (TDI—tolerable daily intake) ve výši 10 pg na kg hmotnosti a den pro TCDD. Od té doby se objevily nové toxikologické, epidemiologické a fyziologické poznatky, obzvláště o vlivu dioxinů na neurologický vývoj, rozmnožovací soustavu a hormonální systém. Proto WHO-ECEH a IPCS uspořádaly společnou konzultaci na téma "Vyhodnocení zdravotního rizika dioxinů: přehodnocení přípustného denního příjmu (TDI)".

Tato konzultace proběhla 25. - 29. května 1998 v centrále WHO v Ženevě ve Švýcarsku za účasti 40 expertů z Austrálie, Belgie, Kanady, Dánska, Finska, Německa, Itálie, Japonska, Holandska, Nového Zélandu, Španělska, Švédska, Spojeného království a Spojených států amerických. Konzultace se také zúčastnili experti z Programu pro životní prostředí OSN (UNEP), Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC), Mezinárodního programu pro chemickou bezpečnost (IPCS) a Evropského programu pro životní prostředí a zdraví při Světové zdravotnické organizaci (WHO-ECEH). Dr. John Christian Larsen byl zvolen předsedajícím a Dr. William Farland spolupředsedajícím. Dr. Mark Feeley a profesor Dieter Schrenk byli zvoleni zapisovateli a Dr. F.X. Rolaf van Leeuwen a Dr. Maged Younes vědeckými tajemníky. Ministerstvo životního prostředí SRN, Ministerstvo zdravotnictví a sportu Holandska a organizace Health Canada poskytly finanční podporu.

Účastníci si připravili podklady pro diskusi na téma: zdravotní rizika pro kojence, rakovinotvorné a nerakovinotvorné následky pro lidi a zvířata, fyziologické aspekty, toxikologická

kinetika, modely, vystavení, platnost konceptu ekvivalentní toxicity (TEQ) a přístupy k vyhodnocování rizik spojených s dioxiny v různých zemích.

Schůze byla otevřena projevem Dr. R. van Leeuwena z WHO-ECEH, který přivítal všechny účastníky a představil hlavní cíl tohoto setkání: vyhodnocení zdravotních rizik dioxinů s ohledem jak na klasické způsoby vyhodnocování tak na nové statistické způsoby se zaměřením na stanovení hodnoty přijatelného denního příjmu (TDI) pro dioxiny. Dr. van Leeuwen pak poukázal na důležitost důkladného vědeckého zhodnocení všech dostupných poznatků a na potřebu průhlednosti při stanovování TDI.

Dr. M. Mercier (předseda IPCS) přivítal účastníky v prostorách WHO a ocenil blízkou spolupráci mezi WHO-ECEH a IPCS. Poznamenal, že vyhodnocení zdravotních rizik spojených s dioxiny není jen evropská záležitost, o čemž ostatně svědčil geografický původ přítomných expertů, a vyjádřil důvěru ve schopnosti a vědeckou kvalifikovanost přítomných expertů splnit zadaný úkol.

## **Vystavení dioxinovým látkám**

### *Environmentální expozice*

Člověk může být PCDD, PCDF a PCB vystaven buď ve venkovním životním prostředí (environmentální vystavení) anebo při přímé kontaminaci v zaměstnání a při průmyslových haváriích.

Odhaduje se, že přes 90 procent environmentální expozice má svůj původ v potravě, obzvláště pak v těch složkách potravy, které pocházejí ze živočišné výroby. Do potravy se PCDD a PCDF dostávají především emisemi a následnou depozicí těchto látek z různých zdrojů (např. spalováním odpadu, chemickou výrobou) do jednotlivých složek životního prostředí. PCDD a PCDF se tak dostávají do půdy a vody, v nichž dochází k bioakumulaci v potravním řetězci. Mezi dalšími zdroji kontaminace potravin figurují kontaminované krmné směsi pro dobytek, drůbež a ryby, nesprávné použití čistírenských kalů, zaplavování pastvin, odpadní vody a určité typy výroby potravin.

Z dostupných informací z různých studií závažnosti environmentální expozice obyvatel průmyslových zemí vyplývá, že průměrná hodnota expozice se pohybuje mezi 50 až 200 pg I-TEQ/osobu/den, neboli 1-3 pg I-TEQ/kg hmotnosti/den pro dospělého člověka vážícího 60 kg. Toto představuje průměrnou hodnotu vystavení pro člověka v rozmezí 10 až 30 pg I-TEQ/g lipidů, což se rovná zátěži 2 až 6 ng I-TEQ/kg hmotnosti. Kdyby se do těchto hodnot započítal také vliv dioxinům podobných PCB (non-ortho a mono-ortho PCB), denní příjem v TEQ by mohl být řádově 2- až 3-krát vyšší. Zvláštní konzumační návyky, obzvláště takové, které obsahují malé množství živočišného tuku, nebo naopak vysoká konzumace kontaminovaných potravin mohou vést k nižším nebo vyšším hodnotám denního příjmu.

Denní příjem PCDD/PCDF a PCB se zvyšuje během dospívání a stabilizuje se u dospělých jedinců kolem 20. roku. Denní příjem v přepočtu na hmotnost však klesá během stejného období přímo úměrně rostoucí hmotnosti jedince. Přes rozdíly v absolutních hodnotách environmentální expozice PCDD/PCDF/PCB, zůstává jeho složení z hlediska zastoupení jednotlivých kongenerů víceméně stejné. Nejnovější studie ze zemí, kde byla koncem 80. let přijata opatření ke snížení emisí

dioxinů (např. Holandsko, Velká Británie a Německo), jasně dokazují snížení koncentrací PCDD/PCDF a PCB v potravě a jejich následného příjmu téměř o polovinu za posledních 7 let.

V porovnání s dospělými jedinci je denní příjem PCDD/F a PCB u *kojených novorozeňat* v přepočtu na hmotnost řádově 1-2x vyšší. Nejnovější studie WHO prokázala rozdíly v kontaminaci mateřského mléka PCDD/F a PCB mezi průmyslovými zeměmi, kde byly průměrné hodnoty vyšší (10-35 pg I-TEQ/g mateřského mléka) než v méně rozvinutých zemích (méně než 10 pg I-TEQ/g mateřského mléka). V jedné zemi byly zjištěny až pětinasobné rozdíly pro většinu kongenerů v závislosti na věku matky, počtu kojených dětí, době kojení a stravovacích návycích.

Dlouhodobé průzkumy prokázaly, že se koncentrace PCDD/F v mateřském mléce snížily téměř ve všech oblastech, pro které existují spolehlivá měření. Studie WHO dále ukázala, že největší snížení zaznamenaly oblasti, ve kterých byly původní koncentrace nejvyšší. Z nejnovějších výsledků měření z Německa vyplývá, že se koncentrace PCDD/F v mateřském mléce snížily v období 1989 - 1997 o 65%. Všechny tyto poznatky naznačují, že došlo k podstatnému snížení celkového příjmu PCDD/F v posledních letech.

### ***Míra expozice při průmyslových haváriích***

Známé příklady expozice místních obyvatel PCDD/F a PCB při nehodách jsou průmyslová havárie v Sevesu a požáry elektrických zařízení obsahujících PCB. V Sevesu dosahovaly hodnoty koncentrací 2,3,7,8-TCDD v séru až 56000 pg/g lipidů se střední hodnotou 450 pg/g lipidů pro zónu A a 126 pg/g lipidů pro zónu B. Vysoká expozice může být také způsobena náhodně kontaminovanými potravinami. Známé jsou případy kontaminace stolního oleje, např. v Yusho (Japonsko) a v Yu-Cheng (Tchajwan). Skupina pacientů z Yusho byla zřejmě vystavena průměrným orálním dávkám PCB, PCDF a polychlorovaným kvartofenylům (PCQ) obsaženým v rýžovém oleji v hodnotách kolem 154000 pg I-TEQ/kg hmotnosti/den, což je dávka o pět řádů vyšší než zjištěná hodnota environmentální expozice v několika zemích.

### ***Zátěž v zaměstnání***

Vystavení PCDD/F a příbuzným látkám může hrozit také v různých průmyslových procesech, kde tyto látky nechtěně vznikají, jako např. ve spalovnách odpadů, při výrobě pesticidů a jiných chemikálií. Zatímco mnohé z těchto potenciálních zdrojů již byly identifikovány a vystavení zaměstnanců bylo sníženo nebo mu bylo úplně zabráněno, zpětnou analýzou se odhaduje, že střední koncentrace 2,3,7,8-TCDD v krvi zaměstnanců zvláště vystavených těmto látkám se pohybovala mezi 140 a 2000 pg/g lipidů. Tyto odhady jsou o 1-3 řády vyšší než pro veřejnost vystavenou pouze environmentálními dávkami.

Zatížení těla dávkami PCDD/F a PCB se v těchto případech liší od běžné environmentální expozice. Typické pro vystavení při zaměstnání a nehodách je nerovnoměrné zastoupení kongenerů, ve kterém jich obvykle několik dominuje a zbytek se nachází jen ve stopových množstvích. Toto je způsobeno rozdíly mezi přímou a nepřímou expozicí prostřednictvím potravního řetězce, ve kterém bioakumulace může změnit zastoupení kongenerů.

## **Mechanismus působení**

Široká škála poznatků především o TCDD, ale také o dalších PCDD/F a jim podobných látkách ukazuje na klíčovou roli Ah receptoru při biologickém působení dioxinů. Tyto poznatky byly

získány v experimentálních modelech působení dioxinů na různé živočišné druhy včetně člověka. Ačkoliv přesný princip molekulárního působení aktivovaného receptoru není ještě znám, předpokládá se, že důvodem pro toxicitu dioxinů jsou změny v biochemických a buněčných procesech, které aktivovaný receptor vyvolává. Farmakologické studie zaměřující se na vztah mezi chemickou strukturou a reakcí a genetické studie zkoumající reakce u myši a buněk chudých na Ah receptory na expozici dioxinům potvrzují, že Ah receptor hraje klíčovou roli při biologickém působení TCDD. Např. u myši chudých na Ah receptory byly pozorovány menší nebo žádné toxické reakce než u normálních jedinců.

Aktivovaný receptor způsobuje dvě hlavní změny: intenzifikaci transkripce skupiny genů vnímavých vůči dioxinům a okamžitou aktivaci tyrosinových kináz. Mezi geny, jejichž zvýšenou transkripci vyvolává aktivovaný Ah receptor, patří také geny vyvolávající syntézu enzymů, jako je cytochrom P4501A1, 1A2, 1B1, glutathion S-transferáza a UDP-glukuronosyltransferáza. Ah receptorem může být také přímo či nepřímo regulován projev dalších skupin genů. Aktivace receptoru může způsobit poruchy endokrinního a parakrinního systému a změny v buněčných procesech včetně růstu a dělení. Některé z těchto vlivů již byly pozorovány jak u zvířat tak u člověka, což naznačuje, že mechanismus působení je stejný.

## **Toxikologická kinetika**

Toxikokinetické determinanty dioxinů a dalších příbuzných látek závisí na třech hlavních vlastnostech: lipofilita, metabolismus a schopnost vázání na CYP1A2 v játrech. Lipofilita se zvyšuje se stupněm chlorace a ovlivňuje absorpci a dělení tkáně. Metabolismus určuje rychlost odbourávání. Perzistentní sloučeniny jsou pomalu metabolizovány a odbourávány a proto dochází k jejich bioakumulaci. Indukce CYP1A2, která je částečně ovlivněna aryluhlovodíkovým receptorem (AhR), vede k oddělení TCDD v játrech. Indukční vztah mezi strukturou a biologickou reakcí se v tomto případě liší od vázání na CYP1A2. Při vázání na tento indukovatelný jaterní protein dochází k nelineárnímu rozložení TCDD v tkáních: čím vyšší dávka, tím nižší koncentrace v mimojaterních tkáních a tím vyšší koncentrace v játrech. Indukce tohoto proteinu je stejná pro zvířata i člověka a vyvolává zvýšení poměru obsahů TCDD mezi játry a tukovými tkáněmi. Tento proces má jen malý vliv na nevázané TCDD a na sérum TCDD v environmentálních koncentracích.

Základní determinanty farmakokinetického chování jsou identické u zvířat i člověka. Několik rozsáhlých klasických a fyziologických modelů popsalo kinetické chování vstřebaných látek a přispělo tak k lepšímu pochopení, že poločas odbourávání není pevně stanoven, ale naopak závisí na velikosti dávky, stavbě těla, věku a pohlaví.

S ohledem na skutečnost, že se jedná o perzistentní bioakumulativní látky, jak můžeme stanovit adekvátní velikost dávky, která by umožnila porovnání míry rizika pro různé živočišné druhy? Nevázané koncentrace v cílových tkáních by mohly sloužit jako adekvátní míra pro srovnávání. Avšak celková zátěž, která také závisí na koncentracích ve tkáních a séru, musí být v úvahu položena zadržování, které se druh od druhu liší. Např. mnohem vyšší denní dávky u potkanů vyvolávají stejnou tělesnou zátěž jako nižší dávky u člověka. Proto, abychom mohli porovnat rizika mezi zvířaty a člověkem, je nutné použít jako standard srovnávání celkovou zátěž těla.

Je důležité si uvědomit, že měření koncentrací dioxinů v tukových tkáních v případech abnormálního vystavení může podcenit celkovou tělesnou zátěž díky ukládání dioxinů v játrech. Použití modelů PBPL umožňuje adekvátní vyhodnocení tělesné zátěže za použití měření koncentrací

v tkáních či denní dávky jako vstupní data. Použití méně složitých modelů, které předpokládají stálou hodnotu vystavení a jsou založeny na kinetice prvního řádu, dává přibližně stejné výsledky pro případy běžné environmentální expozice.

**Tabulka 1. Nejcitlivější účinky 2,3,7,8-TCDD na zvířata**

Účinek	Druh	Vystavení (LOEL nebo LOAEL)*	Tělesná zátěž matky (hodnoty přesahující environmentální vystavení)**
<i>Negativní účinky</i>			
Vývojové poruchy			
- neurotoxicita (schopnost rozpoznat objekty)	opice Rhesus	~160 pg/kg/d	42 ng/kg***
Reproduktivní poruchy			
- snížená hladina spermatu	krysa	64,000 pg/kg****	28 ng/kg
- vaginální deformace		200,000 pg/kg****	73 ng/kg
Imunotoxicita			
	krysa	100,000 pg/kg****	50 ng/kg
Imunologické (citlivost na viry)			
	myš	10,000 pg/kg****	10 ng/kg
Hormonální (endometriosia)			
	opice Rhesus	~160 pg/kg/d	42 ng/kg***
<i>Účinky, které mohou ale nemusí vést k negativním následkům</i>			
Biochemické účinky			
-CYP1A1			
	myš	150 pg/kg/d	3 ng/kg
	krysa	100 pg/kg/d	3 ng/kg
-CYP1A2			
	myš	450 pg/kg/d	10 ng/kg
-EGFR			
	krysa	100 pg/kg/d	3 ng/kg
-IL1beta			
	myš	300 pg/kg/d	~10 ng/kg
Účinky ovlivňující funkčnost			
-oxidační stres			
	myš	450 pg/kg/d	10 ng/kg
-podskupiny lymfocytů			
	marmoset	~200 pg/kg/d	6-8 ng/kg

\*LOEL –nejnižší hodnota, u které byl pozorován statisticky významný účinek na testovaný organismus (=lowest observed effect level)



LOAEL—nejnižší hodnota, u které byl pozorován sledovaný negativní účinek (lowest observed adverse effect level)

\*\* Environmentální tělesná zátěž u krys a myši je přibližně 4 ng/kg (TEQ)

\*\*\* Tělesná zátěž po ukončení vystavení

\*\*\*\* Jednorázová dávka

Poločas zadržování se liší u jednotlivých PCDD/F a PCB. Celková toxicita (TEQ) je ale určena z velké míry jen malou podskupinou těchto látek. V případech environmentální expozice se může použít jako rozhodující poločas zadržování poločas typický pro TCDD, ale je nutno si uvědomit, že takový postup podcení denní dávky sloučenin s krátkým poločasem a naopak přecení vystavení látkám s poločasem delším než průměr. Při vystavení vysokým dávkám PCDD/F a PCB je důležité zahrnout do výpočtů farmakokinetické údaje o jednotlivých sloučeninách.

## Účinky na laboratorní zvířata

### *Nekarcinogenní účinky*

Různé studie dokumentující vliv PCDD/F a PCB na organismus objevily širokou škálu účinků. Největší množství informací existuje o vlivu 2,3,7,8-TCDD na zdraví; již méně informací je známo o vlivu dalších PCDD/F a PCB. Proto se následující zhodnocení účinků dioxinů na zvířecí organismus zaměřuje právě na 2,3,7,8-TCDD.

Z důvodu velkého množství různých účinků při různých dávkách jsou nejdůležitější účinky shrnuty v Tabulce 1. V této tabulce jsou uvedeny hodnoty LOEL a LOAEL. Účinky jsou označeny buď jako negativní (toxické) nebo jako biochemické a jako poruchy funkčnosti. Biochemické účinky pozorované na úrovni nejnižší tělesné zátěže či koncentrace v tkáních jsou pouze předzvěstí sledu účinků, které mohou, ale nemusí, vyústit v negativní následky pro organismus jedince a jeho potomky.

Mezi nejzávažnější účinky (s ohledem na tělesnou zátěž) se řadí: endometriosy, poruchy kognitivního vývoje, poruchy reprodukčního systému (hladina spermatu, urogenitální deformace u žen) a imunotoxické účinky, jak u vyvíjejícího se tak u dospělého jedince. Nejzávažnější biochemické účinky zahrnují indukci CYP1A1/2, redukcí EGF receptoru a oxidační stres (tabulka 1).

Nejnižší dávky, u kterých byly pozorovány statisticky významné účinky, zvýšily tělesnou zátěž u vystavených zvířat na 3-72 ng TCDD/kg tak, že spodní hranice uvedeného intervalu se překrývá s hodnotami běžně naměřenými u obyvatel průmyslových zemí, kteří jsou vystaveni jen environmentálním koncentracím PCDD/F a PCB.

### *Karcinogenní účinky*

Dlouhodobé studie vlivu 2,3,7,8-TCDD na organismus prokázaly jeho karcinogenitu pro mnoho druhů bez ohledu na pohlaví jedince. Krátkodobé studie neobjevily žádné přímé poškození DNA vlivem TCDD, včetně případů kovalentní vazby TCDD na řetězce DNA, což potvrzuje hypotézu, že TCDD není iniciátor rakoviny. Sekundární mechanismy mohou ale hrát důležitou roli v pozorované karcinogenitě TCDD a příbuzných látek.

Účinky na úrovni LOAEL pro TCDD v Kocibově studii zahrnovaly tvorbu jaterních adenomů u krys při hodnotách 10 ng/kg hmotnosti/den. Nejnižší hodnota, při které žádné účinky pozorovány nebyly (NOEL), se pohybovala okolo 1 ng/kg/den, což představovalo tělesnou zátěž na

úrovni 60 ng TCDD/kg hmotnosti. Taky je prokázáno, že TCDD způsobuje rakovinu štítné žlázy u samců krys. Mechanismus vzniku takového nádoru je zřejmě spojen se změnou v metabolismu hormonu vylučovaného štítnou žlázou a následnou obrannou reakcí (TSH), která vyúsťuje v chronickou stimulaci folikulárních buněk štítné žlázy.

Studie kožních poruch u myší potvrzuje hypotézu, že TCDD není iniciátor rakoviny, ale že pracuje jako její promotor. Z těchto studií také vyplývá, že na promoci tvorby kožních nádorů se podílí Ah receptor.

Podrobné studie promoce jaterních nádorů u samic krys dále potvrzují hypotézu o negenotoxickém mechanismu indukce jaterní neoplazmy vlivem TCDD. Schopnost TCDD podpořit tvorbu nádorů a snížit apoptotické procesy v centrálních jaterních nádorech také potvrzují domněnku o nepřímém mechanismu karcinogenity TCDD.

Některé další PCDD/F a non-ortho a mono-ortho PCB jsou také promotory rakoviny.

## Účinky na člověka

Při vyhodnocování poznatků o vlivu PCDD/F a PCB byly brány v úvahy jen studie obsahující údaje o měření koncentrací těchto látek v séru a tukových tkáních.

### *Poznátky o karcinogenitě pro člověka*

Mezi nejlepší zdroje informací pro vyhodnocení karcinogenity 2,3,7,8-TCDD patří čtyři průmyslové studie výrobců herbicidů (jedna ze Spojených států, jedna z Holandska a dvě z Německa) a jedna studie obyvatel kontaminované oblasti u Sevesa v Itálii. V neposlední řadě je to studie IARC srovnávací skupiny jedinců z řad jak zaměstnanců chemiček tak rozprašovačů herbicidů z několika zemí, kteří byli vystaveni vysokým dávkám dioxinů.

Ve většině epidemiologických studií byli pozorováni jedinci vystaveni směsi PCDD včetně TCDD jako kontaminantu fenoxových herbicidů a chlorfenolů. Tyto epidemiologické studie proto neumožňují vyhodnotit zdravotní riziko různých PCDD mimo TCDD. Studie však zkoumaly jedince s nejvyšší zaznamenanou hodnotou vystavení 2,3,7,8-TCDD. U těchto jedinců byly zjištěny koncentrace 2,3,7,8-TCDD v krevních lipidech v době poslední expozice dioxinům v průměrných hodnotách 2.000 ng/kg (extrémně i 32.000 ng/kg) v případě americké studie, 1.434 ng/kg geometrického průměru (hodnoty kolísaly mezi 301 - 3.683 ng/kg) v případě holandských dělníků, kteří se podíleli na odstraňování následků havárie TCP reaktoru, 1.008 ng/kg (geometr. průměr) v případě německých zaměstnanců trpících vážnou chlorakné po havárii a 2.252 ng/kg v případě skupiny jedinců z Boehringeru v Německu.

Zjištěné hodnoty 2,3,7,8-TCDD u těchto jedinců v době vystavení se pohybovaly ve stejném rozmezí jako krevní koncentrace v Kocibově dvouleté studii karcinogenity TCDD pro krys. Hodnoty vystavení v Sevesu (střední hodnota pro Zónu A byla 443 ng/kg, pro Zónu B 94 ng/kg) byly v průměru nižší než u těchto jedinců, ale u 25% z celkových 736 obyvatel Zóny A se hodnoty pohybovaly na úrovni 2.000 ng/kg, což přibližně odpovídá koncentracím naměřeným u již zmíněných zaměstnanců.

Větší riziko onemocnění rakovinou obecně bylo zjištěno ve studiích zaměstnanců vystavených dioxinům při zaměstnání. Celkový nárůst počtu onemocnění byl nízký; markantnější byl

u podskupin, které byly vystaveny nejvyšším dávkám 2,3,7,8-TCDD. Silný vztah mezi expozicí a tvorbou různých druhů rakoviny byl jasně pozorován u obou německých skupin, především u skupiny vystavené nejvyšším dávkám. Větší riziko onemocnění různými druhy rakoviny bylo zjištěno také u podskupiny v dlouhodobé americké studii a u nejvíce exponované podskupiny v holandské studii. Tyto výsledky potvrzují předpoklad o souvislosti mezi onemocněním různými druhy rakoviny a mírou expozice. Německá studie vyhodnotila zvláště vliv TCDD a PCDD/F (převedených podle I-TEQ) a pozorovala silnou souvislost mezi onemocněním a vystavením v obou případech.

V Sevesu se mortalita způsobená rakovinou nelišila od běžné mortality, ale u některých konkrétních druhů rakoviny bylo riziko větší než průměrné. Seveská studie ale nezkoumala zasažené jedince se stejně dlouhým odstupem času jako ostatní studie. Ve většině z těchto studií bylo zaznamenáno zvýšené riziko vývinu sarkomů měkkých tkání, rakoviny plic, non-Hodgkinových lymfomů a rakoviny zažívacího traktu. Statisticky významné zvýšené riziko onemocnění dalšími typy rakoviny bylo pozorováno v jednotlivých skupinách pro Kahlerovu nemoc, rakovinu dutiny ústní a ledvin, leukemii a rakovinu prsu u žen.

Jediná studie v Sevesu zkoumala rakovinu u dětí do 19. roku věku. Zvýšené riziko onemocnění bylo pozorováno u rakoviny vaječníků a štítné žlázy a také u neoplazie hematopoetických tkání. Výsledky jsou však založeny na pozorování malé skupiny jedinců.

Dvě studie vyhodnotily riziko onemocnění rakovinou u skupiny jedinců vystavených kontaminovanému rýžovému oleji v Japonsku (Yusho) a Tchajwanu (Yucheng). Japonský olej obsahoval řádově 1.000 mg/kg PCB a 5 mg/kg PCDF. Odhady příjmu jsou založeny na studii 141 případů (Masuda 1994). Zasažení jedinci zkonsumovali přibližně 600 ml oleje během jednoho měsíce, a tak přijali zhruba 600 mg PCB a 3,5 mg PCDF celkem. Za předpokladu 60 kg jako průměrné tělesné hmotnosti se denní dávky pohybovaly kolem 0,33 mg PCB/kg/den a 0,002 mg PCDF/kg/den.

Tchajwanský olej obsahoval 100 mg/kg PCB a 0,4 mg/kg PCDF. Studie je založena na pozorování 99 případů. Jedinci tchajwanské skupiny zkonsumovali přibližně 1 g PCB a 3,8 mg PCDF během deseti měsíců. Denní dávky se pohybovaly okolo 0,06 mg PCB/kg/den a 0,0002 mg PCDF/kg/den. Kontaminovaný rýžový olej obsahoval úplnou směs chlorovaných cyklických sloučenin včetně dioxinů podobných i nepodobných PCB, PCQ (=polychlorovaných kvartfenylů), PCT (=polychlorovaných terfenylů) a PCDF. U japonské skupiny bylo zjištěno zvýšené riziko onemocnění rakovinou jater (OR=3,1) po 22 letech a nezvýšené riziko (OR=0,8) u tchajwanské skupiny po 12 letech.

Epidemiologické studie jedinců a skupin vystavených nejvyšším dávkám 2,3,7,8-TCDD dávají silné důkazy o zvýšeném riziku onemocnění různými druhy rakoviny (obecně) a méně silné důkazy o zvýšeném riziku onemocnění konkrétními druhy rakoviny. Relativní míra obecného rizika onemocnění pro všechny druhy rakoviny s dlouhodobější latencí je rovna 1,4 u skupin vystavených vysokým dávkám. Zatímco je velmi málo pravděpodobné, že toto zjištěné riziko je ve skutečnosti způsobeno jinými faktory, tato možnost nemůže být vyloučena. Je důležité mít na paměti, že široká veřejnost je vystavena dávkám TCDD řádově 2 až 3-krát nižším a dávkám PCDD/F 1 až 2-krát nižším než ty, kterým byli vystaveni zaměstnanci v předešlých studiích či obyvatelé Sevesa.

### ***Nekarcinogenní účinky u dětí***

Od roku 1980 byly sledovány dvě skupiny amerických dětí se známou environmentální expozicí PCB a od roku 1990 pak dvě skupiny holandských dětí se známým environmentálním

vystavením PCB a PCDD/F. Za Asie pocházejí údaje o japonských dětech vystavených kontaminantům rýžového oleje přes placentu a podrobné údaje jsou také o tchajwanských dětech zasažených podobně jako u japonské skupiny ze studie shrnující dlouhodobé sledování.

Odhadnutá hodnota koncentrace PCB v lipidech v mateřském mléce se u horních 10 % zkoumaných amerických matek pohybovala okolo 1,5 mg/kg; rozbor poměrného zastoupení jednotlivých PCB nebyl v té době možný. Matky v této skupině byly vystaveny také dalším chlorovaným pesticidům a těžkým kovům. V případě holandské skupiny byly zjištěny průměrné koncentrace dioxinů vyjádřené v ekvivalentu TCDD (I-TEQ) v mateřském mléce na úrovni 30,2 pg/g lipidů (z intervalu 11,1 - 76,4 pg/g) a PCB na úrovni 0,64 mg/g lipidů.

Opoždění a změny neurologického vývoje včetně novorozenecké hypotonie byly pozorovány u obou amerických a jedné z holandských skupin přes rozdíly věku a způsobů vyšetření. U obou amerických skupin se pozorované neurologické problémy vyskytovaly pouze u kojenců s nejvyšší transplacentální expozicí s náznakem nelineárního účinku.

U obou holandských skupin s podobnou mírou vystavení PCDD/F a PCB byly sledovány a vyhodnoceny hladiny hormonu štítné žlázy. Nitroděložní vystavení TEQ dioxinů a PCB dle měření koncentrací těchto látek v mateřském mléce může ovlivňovat vylučování hormonu štítné žlázy (TT4, TSH) u kojenců až do věku tří měsíců. Mezi následky transplacentální expozice japonských a tchajwanských dětí byly pozorovány ektodermální defekty, obecné dlouhodobě trvající opoždění vývoje, nízká váha při narození, menší přetrvávající poruchy chování, menší velikost penisu během puberty, u dívek snížená výška během puberty a ztráta sluchu.

S ohledem na různorodost látek, jimž jsou lidé vystaveni, nesmíme opomenout skutečnost, že není jisté, do jaké míry dioxiny a jim podobné či nepodobné látky tyto následky opravdu způsobují. Ve všech studiích kojenců a dětí byly následky dávány do souvislosti spíše s transplacentálním přenosem než s kojením. Kojená novorozeňata ve skupině z Rotterdamu/Groningenu se vyznačovala lepším neurologickým vývojem než novorozeňata krmená z láhve. Avšak uvnitř skupiny kojených novorozeňat nejhorší neurologické výsledky na testech Bayley PDI vykazovala právě ta novorozeňata, která byla při kojení vystavena nejvyšším koncentracím celkového TEQ (více než 50 pg/g tuku v mléce).

U dětí v Sevesu, které byly vystaveny vysokým dávkám TCDD, byly pozorovány tyto následky: menší přechodné zvýšení hladiny jaterních enzymů, počtu lymfocytů a jejich podskupin, intenzifikace komplementární aktivity, a přechodná chlorakné. U dětí rodičů vystavených vysokým dávkám TCDD byla také zaznamenána změna v poměru novorozeňat ženského a mužského pohlaví ve prospěch žen.

### ***Nekarcinogenní účinky u dospělých***

Několik přetrvávajících účinků spojených s vystavením PCDD/F a PCB bylo pozorováno u více než dvou sledovaných populací. Mezi tyto skupiny patří již zmíněné průmyslové studie: US Air Force Ranch Hands (jedinci byli vystaveni TCDD během provádění postřiků Agent Orange; koncentrace TCDD v séru v době expozice se odhaduje na 50 pg/g lipidů), Center for Disease Control Vietnam Experience Study (vystaveni TCDD během roční výpravy do Vietnamu; průměrné koncentrace TCDD v séru v době studie v roce 1987 byly 4 pg/g lipidů) a studie zasažených skupin ze Sevesa, Yusha a Yuchengu. Zvýšené GGT lze pozorovat v případech NIOSH (Holandsko), Ranch Hands a Vietnam Experience (NIOSH: hladiny GGT mimo interval, OR=2,27, 95%CI, 1,17-4,39; Vietnam Experience: OR=1,3, 95%CI, 1,0-1,8; Ranch Hands: koncentrace GGT u nejvíce vystavené skupiny 33,3 pg/g lipidů ve srovnání s kontrolní skupinou, p<0,001). Statisticky nevýznamný byl

vztah mezi dávkou a zvýšením hladiny triglycerinu v případě skupiny NIOSH. Statisticky významné bylo zvýšení ve skupině Ranch Hands při koncentracích TCDD v séru nad 15 pg/g lipidů. U stejné skupiny (u jedinců s koncentracemi 2,3,7,8-TCDD nad 94 pg/g lipidů; OR= 1,5, 95%CI, 1,2, 2,0) také došlo ke statisticky významnému zvýšení průměrné hladiny plazmové glukózy. Ve skupině NIOSH u jedinců s koncentracemi TCDD v séru nad 1.500 pg/g lipidů došlo ke zvýšení četnosti onemocnění cukrovkou. K podobnému zvýšení mortality způsobené cukrovkou došlo i u seveských žen , obzvláště pak u žen ze zóny B (zóna A, pozor.=2, RR=1,8, 95%CI, 0,4-7,3; zóna B, pozor.=13, RR=1,9, 95%CI 1,1-3,2; zóna R, pozor.=74, RR=1,2, 95%CI 1,0-1,6).

Zvýšená mortalita způsobená kardiovaskulárními chorobami byla pozorována v několika průmyslových studiích a v zónách A a R v Sevesu. Pozitivní vztah byl také zjištěn u srdeční ischemie u nejsilněji zasažených skupin jak ve studiích z Německa a Holandska tak ve studii IARC.

**Shrnutí:** Nerakovinotvorné účinky byly vyhodnoceny u skupin vystavených dioxinům a jim podobným a nepodobným polychlorovaným aromatickým látkám na základě pozorování různé míry expozice od pozadových až po velmi vysoké koncentrace. U dětí exponovaných při nitroděložním vývoji environmentálními koncentracím bylo pozorováno mírné opoždění vývoje (u amerických a holandských dětí) a mírné změny činnosti štítné žlázy (holandská novorozeňata do třetího měsíce věku). Různé dlouhodobé následky byly pozorovány u dětí z Yusho a Yucheng s vysokou mírou transplacentální expozice. Mnoho z pozorovaných následků u dospělých přetrvávalo pouze po dobu expozice a pak zmizelo. Jedinci, kteří byli vystaveni PCDD/F, PCB aj., se od kontrolních skupin ale liší změnami v koncentracích lipidů, plazmové glukózy a GGT a vyšší úmrtností na kardiovaskulární choroby. V obou asijských případech jedinci trpěli vyšší úmrtností na nemaligní jaterní choroby.

**Tabulka 2. Odhadované tkáňové koncentrace u lidských populací vystavených dioxinům a příbuzným látkám**

Sledovaná populace (rok expozice)	Okolnosti expozice	Převládající látka	Počet vzorků	Koncentrace v séru v době studie(pg/g lipidů)	Odhadované koncentrace v séru v době poslední expozice (pg/g lipidů)	Odhadovaná tělesná zátěž v době poslední expozice (ng/kg hmotnosti)1
Yusho (1968)	Japonsko: Konzumace kontaminovaného rýžového-oleje	PCB PCDF PCQ PCT		Mokrý váha v tukových tkáních rok po skončení vystavení 2,8 mg/kg PCB, 5,7 mg 2,3,4,7,8 PeCDF, 1,7 mg Hx celkem	--	600 mg PCB 3,5 mg PCDF (60 kg hmotnosti)
Yucheng (1979)	Tchajwan: Konzumace kontaminovaného rýžového-oleje	PCB PCDF PCQ PCT		Upravené sérum rok po skončení expozice 60 mg/kg celkem PCB (rozmezí 4-188) 0,14 m g/kg PCDF (rozmezí 0-0,27)	--	Celkově pozřeno: 1.000 mg PCB 3,8 mg PCDF
Seveso (1976)	havárie TCP reaktoru	TCDD	1976 Zóna A: 296 Zóna B: max:80 Zóna R: 48 1992 Zóna A: 6 Zóna B*: 52 Zóna R: 52	1976 Zóna A: ND-56,000 (medián=450) Zóna B: ND -1450 (medián=126) Zóna R: ND-100 (medián= 50) 1992 Zóna A: 61,5 (průměr) 71,5 (medián) Zóna B: 16,8 (průměr) 12,5 (medián) Zóna R: 5,3 (průměr) 5,5 (medián)	Zóna A:333,8 388,7 Zóna B: 111,4 77,6	67 78 22 16

\* náhodně vybrané

ND = not detected (nezaznamenáno, pod hranici rozeznatelnosti měřicí metodou)

**Tabulka 2. Odhadované tkáňové koncentrace u lidských populací vystavených dioxinům a příbuzným látkám (pokrač.)**

Průmysl NIOSH Netherlands BASF Boehringer-Ingelheim	výroba TCP	TCDD	253 48 138 48	ND-3300 medián: 90 průměr: 220 geom. Průměr 22,9 (výroba) 87,2 (havárie) 15,4 (geom.) 84,1(medián): 5 let po ukončení studie 48,9 (medián): 11 let po ukončení	ND-32.000 medián: 2.000 geom. průměr 286 (17-1160) 1.434 (301-3.683) cca. 400 141 (3-2.252)	ND-6.400 medián: 400 geom. průměr 57 (3-232) 287 (60-737) cca. 80 28 (1-450)
U.S. Air Force Ranch Hand	Rozprašování Agent Orange ve Vietnamu	TCDD		ND-800 medián:12,4	cca. 50	cca 10
Obyvatelé Německa (Německo, 1996)	Environ-ment ální expozice	PCDD PCDF	139	průměr: 16,1 medián: 15,2 nejnižší: 7,3 95% 26,7	--	rozmezí: 1,5-5 ng (I)TEQ/kg hmotnosti

ND = not detected (nezaznamenáno, pod hranicí rozeznatelnosti měřicí metodou)

U skupin z Yusha a Yuchengu byly pozorovány tyto chronické následky: chlorakné, konjunktivitida, mazové cysty a záněty, zpomalený přenos informací nervovým systémem, únava a malátnost, hyperpigmentace a hyperkeratosa a zvýšená úmrtnost na nemaligní jaterní choroby.

## **Modelování vztahu mezi dávkou a účinkem**

Mezi hlavními problémy, o kterých se diskutovalo, byly: vhodnost dostupných údajů pro získání potřebných výsledků, typ použitého modelu, nepřesnost modelu a průhlednost modelu s ohledem na základní předpoklady. Musí existovat způsob (např. za použití různých skupin dat) jak potvrdit či vyvrátit výsledky dané modelem před jejich oficiálním přijetím. V neposlední řadě, použití přímých údajů spíše než jejich pouhé shrnutí podstatně zvyšuje hodnotu modelu.

### ***Rakovina u člověka***

Výběr skupiny dat závisí ve velké míře na jejich počtu a úplnosti. Proto se v modelech tvorby rakoviny u člověka nejčastěji používají údaje získané z průmyslových studií citovaných v monografii IARC z roku 1997.

U všech těchto skupin je vystavení vypočítáváno zpětně na základě rozborů séra vypracovaných již po ukončení expozice. Průměrná tělesná zátěž během života byla vypočtena na základě předpokladu o neměnnosti environmentálních koncentrací před a po výkonu zaměstnání a o neměnnosti intenzity vystavení TCDD na pracovišti v zaměstnání. Při zpětném vypočítávání tělesné zátěže při expozici se také předpokládá stálý poločas zadržování 7,1 let. Při odhadu regrese byl použit multiplikační lineární model rizika onemocnění založený na odhadu maximální pravděpodobnosti. ED01 potřebný pro udržení stabilní tělesné zátěže s 1% rizikem během života způsobuje zátěž 3-13 ng/kg, což představuje denní dávku v rozmezí 2-7 ng/kg/den. Jestliže riziko souvisí s abnormálním krátkodobým vystavením spíše než s vystavením trvalým, bude tento odhad nižší než skutečná hodnota. Pokud větší část expozice proběhla v počátečních letech zaměstnání a nebyla rovnoměrně rozložena na celou dobu zaměstnání, ED01 by se zvětšil přibližně třikrát. Je důležité si uvědomit, že průměrná intenzita vystavení se velmi neliší od těchto hodnot (např. jedinci ve skupině NIOSH v dolní části intervalu, tedy s méně než jedním rokem vystavení při zaměstnání, se vyznačovali tělesnou zátěží na úrovni 10 ng/kg). Model však předpokládá linearitu v množině dat, což s největší pravděpodobností zaručí konzervativní odhad.

## **Experimentální studie rakoviny**

Byly použity dva typy modelů: mechanické a regresivní. Je nutné si povšimnout skutečnosti, že mechanický model je založen na mnoha různých předpokladech a že jiné předpoklady mohou být stejně dobře pravdivé a mohou vést k vytvoření nových modelů, které adekvátněji popíší dostupná data.

### ***Mechanický model***

Při předpovídání pravděpodobnosti onemocnění rakovinou jater u samičky Sprague-Dawleyho křisy z Kocibovy studie byly použity údaje o molekulárních a buněčných dějích a o promoci. Model předpokládal, že vystavení dioxinům vyvolává zvýšenou buněčnou aktivitu (dělení), a tak nepřímo podporuje rychlost mutace díky indukci jaterních enzymů, které pak způsobují oxidační stres. Nulová hypotéza předpokládající žádný účinek nemohla být pro tento model vyvrácena. Každé části modelu byla ponechána volnost měnit se nezávisle na ostatních a nebyla předem svázána do lineárního či nelineárního vztahu. Nakonec se ukázal jako nejlepší lineární model, který předpověděl při 1% riziku během života zátěž 2,6 ng/kg a denní dávku 150 pg/kg/den. Zatímco je ED01 v denních dávkách mnohem vyšší než pro člověka, stabilní tělesná zátěž je přibližně stejná u křisy i u lidí. Toto je zapříčiněno farmakokinetickými rozdíly mezi těmito druhy.



## ***Regresivní model***

Model Armitage-Dollův byl použit při výpočtu nejvhodnější křivky pro údaje z několika opakujících se studií rakoviny u krys a myši. Tvar křivky bylo možno nejlépe vystihnout buď lineárním modelem anebo nelineárními kvadratickými funkcemi.

Pro 8 z celkového počtu 13 studií se ukázal jako nejvhodnější lineární model. Avšak lze také použít nelineární model. Hodnota ED01 založeného na stabilní tělesné zátěži se pohybovala v intervalu od 10 do 746 ng/kg, což představuje denní dávku od 1,3 do 41,4 ng/kg/den. Když se tyto výsledky porovnají s odhady pro onemocnění rakovinou u člověka, je zřejmé, že tělesná zátěž je opět přibližně stejná, zatímco denní dávky jsou vyšší pro krysy a myši, jak ostatně již vyplývá z rozdílů ve farmakokinetice jednotlivých druhů. Získávání údajů o zvířatech nevyžaduje náročnou zpětnou kalkulaci tělesné zátěže v době posledního vystavení ED01.

## **Modely pro nerakovinotvorné účinky**

Zatím nebyly vypracovány modely pro vyhodnocení nerakovinotvorných účinků u člověka. Údaje o zvířatech, které byly použity na vypracování modelů, zahrnují data o čtyřech skupinách vystavených různým dávkám a data o skupinách, ve kterých došlo k úplnému či téměř úplnému účinku. Hillova rovnice byla použita spolu s nelineární metodou nejmenších čtverců a upravena pro pozorovanou varianci. Funkce pak byla použita při zjišťování tvaru křivky. V případě studií vystavení mnohonásobným dávkám byla vypočítána průměrná tělesná zátěž jako u rakovinových případů. V případě studií jednorázové expozice prostřednictvím bolusu (= jednorázově podané dávky) se předpokládalo, že tělesná zátěž je rovna podané dávce, popř. že je rovna podané dávce minus množství odbourané mezi podáním a měřením účinků vypočtené na základě kinetiky prvního řádu.

Modelování 45 nerakovinotvorných studií hlodavců ukázalo, že pro 21 byly nejvhodnější téměř lineární modely, zatímco pro ostatní to byly modely nelineární. Biochemické účinky byly hlavně lineární, ale většina negativních účinků byla nelineární. Snížení množství spermatu spojené s nitroděložním vystavením však bylo lineární. Když se porovnal ED01 u biochemických účinků s hodnotami LOEL, ED01 často převyšoval hodnotu reakce. To může být vysvětleno citlivostí měření, která se používají při sledování biochemických reakcí. V případě snížených hladin spermatu byl ED01 nižší než LOEL. To může být vysvětleno citlivostí přístrojů, designem studie a složitostí reakcí. U některých studií se ukázalo silně problematické odhadnout maximální účinek a biologická pravděpodobnost správnosti křivky byla nejasná, což potvrdilo potřebu mechanických modelů pro nerakovinotvorné účinky.

Užitečnost modelů spočívá v tom, že umožňují srovnávat např. hodnoty 1% rizika. Můžeme tak s jejich pomocí srovnávat různé účinky. Tato metoda vyruší chyby vycházející ze snahy odlišných designů různých studií, jež podléhají tlaku na "schopnost rozpoznat" účinky vzhledem ke zkoumaným potenciálním důsledkům zátěže. Je důležité si povšimnout, že ED01 se pro mnoho nerakovinotvorných účinků pohybovala v rozmezí <1 až 100 ng/kg tělesné zátěže. To samé platí i pro rakovinu. Předpovědi účinků vycházející z modelů byly porovnány se skutečností s ohledem na důležitost modelování pro vyhodnocení rizika, které expozice dioxinům představuje. V některých případech se objevily podstatné nesrovnalosti, což by mělo vést k opatrnosti při používání modelů. I když je patrné, že modelování se ještě plně nehodí pro komplexní vyhodnocování rizik spojených s dioxiny, pomáhá při pochopení a uspořádání dat a zvyšuje průhlednost výzkumu.

## Adekvátnost konceptu TEF

Komplexnost směsí polychlorovaných dibenzo-p-dioxinů (PCDD), dibenzofuranů (PCDF) a bifenylyů (PCB) způsobuje potíže při stanovování rizika pro člověka. Z tohoto důvodu byl vyvinut koncept faktorů ekvivalentní toxicity (TEF) (pozn. tedy jakýchsi koeficientů toxicity), který měl usnadnit stanovování rizika a kontrolu nad intenzitou vystavení těmto směsím. Hodnoty TEF pro jednotlivé kongenery lze použít v kombinaci s jejich chemickými koncentracemi při výpočtu celkové

**Tabulka 3. Faktory ekvivalentní toxicity stanovené WHO pro vyhodnocení rizika pro člověka na základě závěrů setkání WHO ve Stockholmu ve Švédsku, 15. - 18. června 1997 (Van den Berg et al., 1998).**

Kongener	Hodnota TEF	Kongener	Hodnota TEF
<i>Dibenzo-p-dioxiny</i>		<i>Non-ortho PCB</i>	
2,3,7,8-TCDD	1	PCB 77	0.0001
1,2,3,7,8-PnCDD	1	PCB 81	0.0001
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	PCB 126	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1	PCB 169	0.01
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01	<i>Mono-ortho PCB</i>	
OCDD	0.0001	PCB 105	0.0001
		PCB 114	0.0005
<i>Dibenzofurany</i>		PCB 118	0.0001
2,3,7,8-TCDF	0.1	PCB 123	0.0001
1,2,3,7,8-PnCDF	0.05	PCB 156	0.0005
2,3,4,7,8-PnCDF	0.5	PCB 157	0.0005
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1	PCB 167	0.00001
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1	PCB 189	0.0001
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1		
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01		
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01		
OCDF	0.0001		

Van den Berg, M., Birnbaum, L., Bosveld, B.T.C., Brunström, B., Cook, P., Feeley, M., Giesy, J.P., Hanberg, A., Hasegawa, R., Kennedy, S.W., Kubiak, T., Larsen, J.C., van Leeuwen, F.X.R., Liem, A.K.D., Nolt, C., Peterson, R.E., Poellinger, L., Safe, S., Schrenk, D., Tillitt, D., Tysklind, M., Younes, M., Waern, F., Zacharewski, T. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environmental Health Perspective*, 106 (12), 775-792, 1998

koncentrace toxických ekvivalentů TCDD (TEQ), a to pro všechny sloučeniny příbuzné dioxinům, které jsou přítomné ve směsi. Způsob výpočtu je následující (rovnice je založena na předpokladu, že se celková toxicita sčítá, nejsou vzaty v úvahu případné antagonistické či synergické vztahy):

$$TEQ = a (PCDD_i \times TEF_i) + a (PCDF_i \times TEF_i) + a (PCB_i \times TEF_i)$$

Většina studií zkoumajících interakci kongenerů PCDD, PCDF a PCB v binárních a komplexních směsích potvrzuje sčítací charakter interakce. Mezi těmito studii jsou také výzkumy provedené na různých druzích obratlovců (ryby, ptáci a savci) a studie environmentálních směsí. TEF je platné pouze pro účinky zprostředkované AhR. Podmínky, které sloučenina podobná dioxinům musí splnit, aby byla zařazena do systému TEF, jsou:

- n musí se strukturou podobat PCDD a PCDF
- n musí se vázat na Ah receptor
- n musí vyvolat biochemické a toxické reakce prostřednictvím Ah receptoru
- n musí být perzistentní a musí se akumulovat v potravním řetězci

Při přehodnocování TEF pro savce expertní skupina WHO nedávno použila způsob, kterým pozvedla důležitost výsledků studií toxicity na zvířatech, obzvláště u subchronické expozice, nad studie nitroděložního vystavení a biochemické studie. Výsledky expertní skupiny jsou shrnuty v tabulce 3.

Zatímco sčítací charakter interakce sloučenin ve směsi byl pozorován ve většině studií, jiné než sčítací interakce PCDD/F a PCB byly zjištěny u vystavení většího než environmentálního. Předpokládá se, že tyto nesčítací účinky jsou způsobeny různorodostí mechanismů působení jednotlivých kongenerů a/nebo farmakokinetickými interakcemi. Obzvláště u *mono-ortho* PCB bylo zjištěno, že účinky jako karcinogenita, akumulace porfyrinu, změny koncentrací hormonů štítné žlázy a neurotoxicita mohou být způsobeny jak za účasti Ah receptoru tak bez něj.

Kromě toho je možné, že na účincích vyvolaných *mono-ortho* PCB, které nejsou zprostředkovány Ah receptorem, se podílejí i di-, tri- a tetra-chloro-*ortho*-substituované PCB. Přes tyto a další nejistoty spojené s používáním TEF, zůstává jeho koncept z pragmatického hlediska nejvhodnějším způsobem vyhodnocování toxicity PCDD/F a PCB. Používání TCDD jako jediné míry toxicity směsí PCDD/F a PCB podceňuje celkové riziko těchto látek. Proto se doporučuje používání systému TEF, který bere v úvahu i vliv látek jiných než TCDD, včetně *non-ortho* a *mono-ortho* PCB. Tím se umožní srovnání na základě TEQ s ohledem na přijatelný denní příjem (TDI) pro TCDD.

## Vyhodnocení a závěr

### *Expozice*

K dispozici jsou bohaté informace o koncentracích PCDD/F ve vzorcích z životního prostředí, potravinách, lidských tkáních a také v mateřském mléce v mnoha průmyslových zemích. Méně informací existuje o dioxinům podobných PCB. Dostupné údaje svědčí o snížení koncentrací těchto látek během posledních 10 let, hlavně díky účinným opatřením na omezení jejich úniku do životního prostředí a potravního řetězce.

Z výsledků studií sledujících koncentrace dioxinů v potravinách v mnoha průmyslových zemích vyplývá, že denní příjem PCDD/F se pohybuje v intervalu 50-200 pg I-TEQ/osobu/den nebo 1-3 pg I-TEQ/kg hmotnosti/den pro dospělého člověka o hmotnosti 60 kg. Tyto hodnoty představují průměrné koncentrace v tkáních na úrovni 10-30 pg I-TEQ/g lipidů a tělesnou zátěž 2-6 ng I-TEQ/kg hmotnosti. Jestliže do těchto koncentrací započítáme vliv dioxinům podobných PCB (*non-ortho* a *mono-ortho* PCB), denní příjem může být ve skutečnosti až třikrát vyšší.

Nejnovější studie WHO sledující koncentrace kontaminantů v mateřském mléce zjistila, že průměrné koncentrace PCDD/F vyjádřené v TEQ byly menší než 10 pg/g tuku v mléce

v rozvojových zemích a 10-35 pg/g tuku v průmyslových zemích. Po započítání dioxinům podobných PCB se celkové koncentrace vyjádřené v TEQ zvýšily dvojnásobně. Např. ve velké skupině vzorků mateřského mléka z Holandska analyzovaných v letech 1990-91 byla zjištěna průměrná koncentrace PCDD/F v TEQ 34,4 pg/g tuku v mléce. Po započítání vlivu dioxinům podobných PCB se celková hodnota TEQ zvýšila na 72,3 pg/g tuku v mléce. Průměrný denní příjem kojenců s ohledem na hmotnost proto může řádově jedenkrát až dvakrát převyšovat denní příjem u dospělého jedince. Za zmínku stojí skutečnost, že ve většině průmyslových zemí došlo až k 50% snížení celkových koncentrací PCDD/F a PCB v mateřském mléce během posledních deseti let.

Při výpočtech intenzity environmentálního vystavení a tělesné zátěže (na základě faktorů ekvivalentní toxicity stanovených WHO v roce 1997) s ohledem na příspěvek jednotlivých kongenerů k celkové toxicitě se zjistilo, že TCDD se na celkové toxicitě podílí jen 10-20%. Po započtení vlivu dioxinům podobných PCB se tato hodnota ještě snížila a to na 5% celkové toxicity.

Jednání doporučilo, aby se v příštích výpočtech toxicity používaly TEF stanovené WHO v roce 1997 (viz kapitolu Adekvátnost konceptu TEF). Toto bude mít za následek přibližně 10% zvýšení při výpočtech toxicity ve srovnání s I-TEF a původními TEF WHO pro PCB z roku 1994.

### **Toxikokinetika**

Hlavními determinanty kinetiky a poločasu zadržování těchto sloučenin je množství uloženého tuku v těle, míra vázání na CYP1A2 v játrech a rychlost metabolismu a vylučování. Důležitou roli hraje také velikost dávky. Bylo zjištěno, že člověk, stejně jako zvířata, při větších dávkách zadržuje tyto látky v játrech. S ohledem na výše zmíněné determinanty však musí být hlodavci vystaveni podstatně vyšším dávkám než člověk (100 až 200-krát vyšším), aby došlo k nárůstu tělesné zátěže na hodnotu, jaká byla pozorována u člověka vystaveného pouze environmentálními koncentracím. Z farmakokinetického hlediska pak odhady tělesné zátěže představují nejvhodnější parametr pro mezidruhové srovnávání.

Vztah mezi průměrným denním příjmem a tkáňovými koncentracemi potvrzují údaje z Německa, které ukázaly, že během sedmi let (1989 - 1996) snižování denního příjmu vyjádřeného v TEQ doprovázel srovnatelný pokles koncentrací dioxinů v mateřském mléce a v krvi. S ohledem na poměrně dlouhé poločasy zadržování dioxinů a příbuzných látek, odhady tělesné zátěže způsobené stabilní intenzitou vystavení většinou nejsou ovlivněny krátkodobými či jednorázovými nadprůměrnými dávkami.

### **Zdravotní účinky**

Úloha Ah receptoru je známa v toxikokinetickém řetězci působení PCDD/F a PCB (non-ortho a mono-ortho PCB), včetně biochemických a toxikologických účinků. Schopnost Ah receptoru vázat dioxiny a reakce vyvolané takto aktivovaným receptorem podporuje hypotézu o nižší citlivosti člověka vůči TCDD v porovnání s hlodavci, zatímco ostatní biochemické a buněčné účinky se vyznačují citlivostí, která se mezi těmito dvěma druhy zásadně neliší. Ze studií placentálních vzorků vyplývá, že v lidské populaci existují značné rozdíly ve schopnosti Ah receptoru vázat dioxiny.

**Tabulka 4. Tělesná zátěž TCDD u zvířat a odhadovaný denní příjem (EDI) pro člověka**

<b>Studie</b>	<b>Účinek (LOAEL)</b>	<b>Tělesná zátěž matky* (ng/kg hmotnosti)</b>	<b>Hodnota EDI pro člověka (pg/kg hmotnosti/den)</b>
---------------	-----------------------	-----------------------------------------------	------------------------------------------------------

Gray et al., 1997a	Krasy: snížená hladina spermií u potomků	28	14
Gehrs et al., 1997b; Gehrs & Smailowicz 1998	Snížení obrany-schopnosti orga-nismu u potomků	50	25
Gray et al., 1997b	Vyšší míra genitál-ních deformací u potomků	73	37
Schantz a Bowman, 1989	Opice: Poruchy neurologického vývoje (rozpozná-vání objektů) u potomků	42	21
Rier et al., 1993	Endometriososa	42	21

\* - zvýšení nad environmentální koncentrace

- Gehrs, B.C., Riddle, M.M., Williams, W.C. and Smailowicz, R.J. Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. II. Effects on the pup and the adult. *Toxicology* 122:229-240, 1997b.

- Gehrs, B.C. and Smailowicz, R.J. Persistent suppression of delayed-type hypersensitivity (DTH) in rats perinatally exposed to TCDD. *Toxicologist* 42:1501, 1998.

- Gray, L.E., Ostby, J.S. and Kelce, W.R. A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in male Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 146:11-20, 1997a.

- Gray, L.E., Wolf, C., Mann, P. and Ostby, J.S. In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 146:237-244, 1997b.

- Rier, S.E., Martin, D.C., Bowman, R.E., Dmowski, W.P. and Becker, J.L. Endometriosis in Rhesus Monkeys (*macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21:433-441, 1993.

- Schantz, S. and Bowman, R.E. Learning in monkeys exposed perinatally to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol. Teratol.* 11:13-19, 1989.

U pokusných zvířat byly pozorovány biochemické účinky (indukce CYP1A1/2, snížení hladiny EGFR aj.) při tělesných zátěžích podobným těm, které byly zaznamenány u lidské populace. Tyto účinky mohou ale nemusí mít spojitost s toxicitou TCDD.

Během vyhodnocování negativních účinků dioxinů při nízkých dávkách byla pro výpočet intenzity posledního vystavení (ED01) za účelem srovnávání následků expozice vyzkoušena metoda toxikokinetického modelování. Tato metoda závisí do velké míry na předpokladech, na kterých je založena, a nejistoty spojené s interpretací výsledků přetrvávají. Proto byly v tomto hodnocení použity tradičnější způsoby založené na stanovení tělesné zátěže a empirickém pozorování (LOAEL a NOAEL).

Jak již bylo zmíněno, u TCDD byla pozorována široká škála účinků, menší už u ostatních PCDD/F a PCB, a to jak při pokusech na zvířatech tak ve studiích lidských populací vystavených komplexním směsím těchto látek. Z důvodu stanovení rizika pro člověka se konzultace zaměřila na účinky pozorované již při nízkých dávkách. Tabulka 1, část "Nerakovinotvorné účinky u zvířat",

obsahuje celou řadu pozorovaných LOAEL, které byly považovány za negativní a které vznikají při tělesné zátěži v intervalu 10-73 ng/kg. Tyto výsledky představují důležité vstupní údaje pro stanovení účinků spojených s nízkými dávkami PCDD/F.

Mezi těmito účinky nalezneme také vývojové a reprodukční poruchy u krys a opic. Účinky jsou popsány spolu s mírou zvýšení tělesné zátěže nad environmentální koncentrace. Z těchto hodnot tělesné zátěže lze snadno vypočítat denní příjem, který by u člověka při chronickém vystavení způsobil podobnou tělesnou zátěž. Za předpokladu stabilních podmínek je možno tento příjem odhanout takto:

$$\text{příjem (ng/kg/den)} = \text{tělesná zátěž (ng/kg)} * (\ln(2) / \text{poločas zadržování}) / f,$$

kde f je podíl vstřebané dávky, které se u člověka odhaduje na 50% celkového množství obsaženého v potravě, a kde za poločas zadržování je dosazen poločas zadržování pro TCDD, což je 7,5 let. Výsledky těchto výpočtů jsou uvedeny v Tabulce 4. S ohledem na velké rozdíly v poločasech zadržování u jednotlivých druhů je žádoucí srovnat takto získané hodnoty mezi druhy. Bez povšimnutí nelze nechat skutečnost, že denní příjem pro člověka je v této metodě vypočítáván na základě tělesné zátěže u zvířat, při které byly pozorovány negativní účinky.

Konzultace také zvažila studii zvýšené citlivosti vůči virovým onemocněním pozorované u myši vystavených akutním dávkám TCDD, ale nezařadila ji mezi ostatní LOAEL z důvodu absence jasného vztahu mezi dávkou a účinkem. Tato absence naznačuje, že ve hře je zřejmě nějaký neznámý mechanismus. Také u dětí ze Sevesa trpících chlorakné, které byly vystaveny vysokým dávkám TCDD, byly pozorovány jen menší přechodné změny u různých nespecifikovaných parametrů imunitního systému (viz níže). Z podobné analýzy rakovinotvorných účinků pozorovaných u zvířat při chronickém vystavení vyplývá hodnota denního příjmu pro člověka na úrovni 150 pg/kg/den pro LOAEL (10 ng/kg/den) v Kocibově studii účinků u krys, což odpovídá tělesné zátěži 294 ng TCDD/kg. Kromě pozorovaných negativních účinků byly také zjištěny různé biochemické změny při tělesné zátěži v intervalu 3-10 ng/kg. Některé z nich jsou také uvedeny v tabulce 1. Ačkoliv jsou tyto změny pozorovány při nízké tělesné zátěži, jsou předzvěstí dalších reakcí způsobených expozicí dioxinům a mohou, ale nemusí, vyústit v negativní účinky.

U člověka matčina konzumace vysokých dávek komplexních směsí teplem degradovaných PCB (PCB, PCDF a PCQ) způsobila různé přetrvávající negativní vývojové a neurologické poruchy u novorozeňat. V době vystavení byla tělesná zátěž u těchto matek 2-3 µg TCDD TEQ/kg. Nerakovinotvorné účinky byly pozorovány především u pracovníků mužského pohlaví vystavených při výkonu zaměstnání vysokým dávkám TCDD a do menší míry vysoce chlorovaným PCDD. Tyto účinky zahrnovaly: změny lipidů v séru, zvýšené hodnoty GGT v séru, zvýšená míra kardiovaskulárních onemocnění a cukrovky. Tyto účinky byly spojeny s tělesnou zátěží v době posledního vystavení v intervalu 28-400 ng/kg.

U obyvatel Sevesa (dětí i dospělých), kteří byli akutně vystaveni pouze vysokým dávkám TCDD s následnou koncentrací TCDD v sérových lipidech kolem 450 ng/kg u jedinců z nejvíce exponované zóny (zóna A), byly pozorovány různé účinky včetně chlorakné, zvýšení aktivity enzymů v séru (GGT) a změny v hladině lymfocytů. Studie dětí ze zóny A nepotvrdily poruchy imunitního systému. Studie úmrtnosti potvrdily zvýšenou mortalitu způsobenou kardiovaskulárními chorobami u mužů ze zóny A a změnu poměru mezi novorozeňaty ženského a mužského pohlaví (převaha jedinců ženského pohlaví), které se narodily rodičům pocházejícím ze zóny A.

Jak již bylo zmíněno, zpětně vypočítané koncentrace 2,3,7,8-TCDD v krvi u skupin zaměstnanců, pro které byly prokázány rakovinotvorné účinky, se překrývají s hodnotami

koncentrací zjištěných u krys vystavených nejvyšším dávkám (100 ng/kg/den) v Kocibově studii. Tyto údaje naznačují, že člověk může být stejně citlivý vůči negativnímu působení dioxinů a příbuzných látek jako ostatní zvířata, ačkoliv často chybí údaje, které by taková srovnání umožnily.

Konzultace považuje za nejlépe podložené výsledky epidemiologických studií skupin vystavených nejvyšším dávkám TCDD dokumentující zvýšené riziko onemocnění rakovinou obecně. U konkrétních druhů rakoviny již údaje tak spolehlivé nejsou. Relativní riziko onemocnění rakovinou ve skupině, která byla vystavena nejvyšším dávkám a byla sledována po nejdelší dobu, bylo 1,4. Přestože je velmi málo pravděpodobné, že ve skutečnosti byly sledované účinky vyvolané jinými vlivy, nemůže být tato možnost úplně vyloučena.

U průmyslových skupin či obyvatel Sevesa, u kterých byly sledovány statistiky onemocnění rakovinou, byla intenzita expozice řádově dva- až třikrát (u PCDD/F jeden- až dvakrát) vyšší než průměr. Střední hodnota tělesné zátěže se pohybovala v intervalu 20-100 ng/kg.

Interpretace výsledků studií sledující vliv expozice dioxinům na hmotnost při narození, hladinu hormonů štítné žlázy u matky a novorozeněte a vývoj nervového systému novorozeněte je problematická s ohledem na současné vystavení skupiny od dioxinů se lišícím PCB (a možná i jiným látkám), které také mohly sehrát klíčovou roli při vyvolání těchto účinků. Zaznamenané účinky byly pozorovány při tělesné zátěži jen mírně vyšší než u environmentální tělesné zátěže a proto podtrhují potřebu přijetí opatření, které by jejich úniku do životního prostředí zabránily.

### *Stanovení TDI*

Stanovení TDI pro dioxiny a příbuzné látky vyžaduje spolehlivé stanovení hodnot NOAEL nebo LOAEL pro nejdůležitější a nejrelevantnější negativní účinky, které pak mohou sloužit jako referenční bod pro všechny ostatní negativní účinky. Hodnoty LOAEL stanovené pro nejcitlivější účinky u pokusných zvířat (Tabulka 4) a na nich založené hodnoty tělesné zátěže byly použity pro výpočet hodnot dlouhodobého denního příjmu pro člověka v intervalu 14-37 pg/kg/den. Konzultace si povšimla skutečnosti, že koncentrace v dolní a horní oblasti tohoto intervalu byly spojené s reakcemi vyvolanými akutními dávkami (bolusy) u krys. Tento interval také zahrnoval účinky po dobu čtyř let pozorované u opic, které se více podobaly příjmu u člověka. S ohledem na nejistoty spojené se stanovováním jednoho spolehlivého LOAEL pro určení TDI, konzultace došla k závěru, že použití intervalu 14-37 pg/kg/den pro denní příjem u člověka je opodstatněné pro vyhodnocení zdravotních rizik spojených s dioxiny a příbuznými látkami.

Při stanovování TDI na základě TEQ bylo nutno vyřešit otázku použití faktorů nejistoty proto, aby bylo možno:

- a) použít interval hodnot LOAEL místo jedné pevné hodnoty NOAEL,
- b) zahrnout do výpočtů možné rozdíly mezi citlivostí člověka a pokusných zvířat,
- c) zahrnout do výpočtů možné rozdíly v citlivosti uvnitř lidské populace,
- d) zahrnout do výpočtů rozdíly v poločasech zadržování pro komplexní směsi látek. Jelikož jako základ byla použita hodnota tělesné zátěže, není nutno započítávat do výpočtů faktor nejistoty pro rozdíly v toxikokinetice mezi jednotlivými druhy. S ohledem na možné rozdíly v citlivosti v účinkům dioxinů a příbuzných látek jsme již zmínili, že v některých případech je člověk stejně citlivý jako pokusná zvířata. To znamená, že je nutno použít jen nízký faktor nejistoty pro rozdíly v citlivosti.

Jelikož hodnoty LOAEL uvedené v Tabulce 4 se lišily jen dva- až třikrát od hodnot NOAEL a jelikož rozdíly v poločasech zadržování mezi dioxiny a dioxinům podobnými PCB byly také malé

(a částečně vyrovnané použitím faktorů ekvivalentní toxicity), konzultace došla k závěru, že použití faktoru nejistoty v hodnotě 10 je dostačující.

Aplikováním faktoru nejistoty 10 na interval hodnot LOAEL 14-37 pg TCDD/kg hmotnosti/den **byl určen přijatelný denní příjem (TDI), vyjádřen jako interval, 1-4 TEQ pg/kg hmotnosti/den pro dioxiny a příbuzné látky.**

Konzultace zdůraznila, že TDI představuje přijatelný denní příjem pro celoživotní vystavení a že krátkodobé, občasné vystavení vyšším dávkám by nemělo způsobit negativní zdravotní následky za předpokladu, že hodnota průměrného příjmu není dlouhodobě překročena. Je nutné mít na vědomí, že určité menší následky se mohou objevit u některých částí populace průmyslových zemích za současných hodnot denního příjmu (2-6 TEQ pg/kg hmotnosti/den) a tělesné zátěže (4-12 TEQ ng/kg hmotnosti). Není však jednoznačně podloženo, že tyto účinky jsou způsobeny jen a pouze dioxiny bez účasti dalších látek, a proto se tyto hodnoty považují za dočasně přijatelné. Konzultace však zdůraznila, že hodnoty TDI v horním konci intervalu (4 pg TEQ/kg/den) by měly být dočasně považovány za maximální přijatelný denní příjem a že konečný cíl je snížení hodnot denního příjmu na 1 pg TEQ/kg/den.

Konzultace proto doporučuje, aby se okamžitě přistoupilo k přijetí veškerých možných opatření ke snížení úniku dioxinů a příbuzných látek do životního prostředí tak, aby se snížily jejich koncentrace v potravním řetězci a v konečném důsledku i hodnoty tělesné zátěže u člověka. Dále by se mělo přistoupit k okamžitým opatřením ke snížení zatížení z konkrétních zdrojů u konkrétních podskupin, které jsou vystaveny vyšším dávkám než celkové populace.

### *Kojení*

Kojení novorozenci jsou vystaveni vyšším dávkám těchto látek s ohledem na jejich hmotnost, ačkoliv jen během poměrně krátkého období jejich života. Je však důležité si uvědomit, že kojení má pozitivní účinky i přes vysoký obsah kontaminantů v mateřském mléce. Menší účinky pozorované ve studiích byly spojeny spíše s transplacentálním přenosem dioxinů než s kojením. Proto konzultace jen zopakovala závěry předchozích schůzí WHO o zdravotním vlivu kojení mateřským mlékem kontaminovaným dioxiny a příbuznými látkami, že dostupné údaje si nevynucují změnu doporučení WHO, která kojení schvalují a podporují. Na základě nových klinických údajů, které podporují hypotézy o biologické přijatelnosti určitých experimentálních pozorování, by měla být přijata opatření pro identifikaci a kontrolu zdrojů znečištění životního prostředí těmito látkami.

Konzultace se zmínila, že během posledních deseti let došlo k jasnému snížení koncentrací dioxinů v mateřském mléce téměř ve všech sledovaných oblastech s vhodnými údaji. Toto je s největší pravděpodobností způsobeno zvýšeným sledováním a kontrolou zdrojů environmentálního znečištění. Příští konzultace za přibližně pět let by měla vyhodnotit úspěšnost plnění těchto cílů.



## Některé v textu používané zkratky:

AhR - Ah receptor

EDI - estimated daily intake = odhadovaný denní příjem

IARC - Mezinárodní organizace pro výzkum rakoviny

I-TEQ - mezinárodní toxický ekvivalent

LOAEL - nejnížší hodnota, u které byl pozorován sledovaný negativní účinek (lowest observed adverse effect level)

LOEL - nejnížší hodnota, u které byl pozorován statisticky významný účinek na testovaný organismus (=lowest observed effect level)

ND - not detected = nezaznamenáno, či pod hranicí měřitelnosti

NOAEL - nejvyšší hodnota, při které nebyly zjištěny sledovaný negativní účinek (no observed adverse effect level)

NOEL - nejvyšší hodnota, při které nebyly pozorovány žádné účinky (no observed adverse effect level)

PCB - polychlorované bifenylly

PCDD - polychlorované dibenzo-p-dioxiny

PCDF - polychlorované dibenzofurany

PCT - polychlorované terfenylly

TCDD - tetrachlordibenzo-p-dioxin

TDI - tolerable daily intake = přípustný denní příjem

TEF - faktor ekvivalentní toxicity vyvinutý WHO (zahrnuje nově stanovené toxické ekvivalenty PCDD/F a PCB)

TEQ - celková toxicita, toxický ekvivalent

WHO - Světová zdravotnická organizace

## **Vyhodnocení zdravotního rizika dioxinových látek**

Světová zdravotnická organizace  
(český překlad Přemysl Mácha)

vydalo ekologické sdružení ARNIKA  
jako 1. svazek řady Argumenty  
v Praze, v listopadu 2002

grafický návrh obálky: Jakub Němeček, studio Tyfon  
grafická úprava textu: Milan Návoj  
k vydání připravil program Toxické látky a odpady  
sdružení Arnika  
Chlumova 17, Praha 3  
URL: <http://toxic.arnika.org>

Vydání této studie umožnila finanční podpora:  
nizozemské nadace Stichting DOEN, Nadace Partnerství, ze zdrojů programu Phare Evropské unie a  
nizozemského velvyslanectví v Praze ze zdrojů programu Matra/KAP