

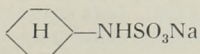
A ciklamátok biológiai hatása és egészségügyi megítélése (Irodalmi összefoglaló)

PINTÉR IMRE és CZUCZY PÉTER
Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest

Érkezett: 1972. szeptember 2.

A ciklamátoknak igen széles irodalma van. Ez főleg arra vezethető vissza, hogy egyrészt a ciklamátok mint jó ízű, kalória- és szénhidrát-mentes édesítőszer az utóbbi egy-két évig az elhízás elleni küzdelemben világszerte a cukor számottevő versenytársai lettek, s így reflektorfénybe kerültek, másrészt a ciklamátok és hatásuk vizsgálatára szolgáló újabb módszerekkel kapott eredmények folytán vitatottá vált korábban hitt teljes ártalmatlanságuk. A teljességre való törekvés igénye nélkül igyekszünk alább, a ciklamátokkal kapcsolatos irodalom egészségügyi vonatkozásairól képet adni.

A ciklamátokat, kémiai nevükön ciklohexilszulfamátokat, illetve édesítő tulajdonságaikat *Sveda* (1) fedezte fel 1944-ben antimikrobás hatású szerves szulfamátok kutatása közben.



Ez a vegyület kb. 30-szor édesebb a cukornál és a szaharinnal szemben előnyös tulajdonságai, hogy íze lényegesen hasonlít a szaharózéhoz, kesernyés utóíze nincs, és íze hőhatásra, sem savanyítás hatására nem változik.

Kezdeti vizsgálatok során a ciklamátokat teljesen ártalmatlannak találták. 1951-ben *Richards* és munkatársai (2) által közölt, több állatfajon végzett akut és krónikus vizsgálat szerint nem toxikus, változatlanul ürül a vesén keresztül, nem befolyásolja az oxigénfogyasztást és az emésztő enzimeket. A ciklamátok akut toxicitása kicsi, LD_{50} -e perorálisan 10–12 g/kg, intravénásan 3,5 g/kg (2). *Taylor* és munkatársai (3) patkányoknak 2% ciklamátot tartalmazó takarmányt adtak egész életükön keresztül, kutyákat pedig két éven át 1,5 g/kg ciklamáttal etettek. Kóros elváltozást egyik állatfajnál sem tapasztaltak, mindössze a széklet állománya változott időnként. Ezt a bélben megváltozott ozmózis viszonyokkal magyarázták, mely a szulfátos hashajtókhöz hasonló hatást idéz elő. Hasonlóak voltak *Stein* és munkatársai (4) vizsgálatainak eredményei, akik kutyák és patkányok mellett majmoknak is adtak 90 napig 8 g/kg ciklamátot. Külön figyelemre méltók *Oser* és munkatársainak (5) kísérletei, amelyeknek egy részét 1968-ban ismertették. 0,5, 1 és 2,5 g/kg 10 : 1 arányú ciklamát szaharinkeveréket adtak patkányoknak több mint 1 éven át. Számos biológiai és hematológiai vizsgálatot végeztek. Vizsgálataik a reprodukciós képességre és a növekedésre is kiterjedtek. Káros hatást nem észleltek, csak igen nagy dózisok esetén tapasztaltak növekedésgátlást. *Berymann* és munkatársai (6) vizsgálataikat emberre is kiterjesztették. Egészséges felnőtteken és gyermekeken, továbbá

diabéteszeseken, gasztrointesztinális, illetve vese-megbetegedésben szenvedőkkel végeztek vizsgálatokat. Egy éven át történő alkalmazás esetén sem tapasztaltak semmilyen káros elváltozást. *Schoenberger* és munkatársai (7) a ciklamát majra gyakorolt hatását vizsgálták. E szerint közepes vagy nagy adagok (5 g/nap) esetén sem tapasztaltak károsító hatást. A kedvező vizsgálati eredmények alapján a Food and Drug Administration (továbbiakban: FDA) az USA-ban 1950-ben engedélyezte a ciklamátok alkalmazását élelmiszerekben és italokban. Azóta a ciklamátok alkalmazása rendkívül gyorsan elterjedt, különösen 1967-ben vált széleskörűvé. 1968-ban a ciklamátfogyasztás 10 000 tonnát is elérte az USA-ban és ez évig már összesen 60 országban engedélyezték édesítőszerként való használatát. 1967-ben a WHO ideiglenesen maximálisan napi 50 mg/kg ciklamátfogyasztást ajánlott (8). Ennek a korlátozásnak csupán óvatosság és nem a ciklamátok valamilyen károsító hatására utaló vizsgálati eredmény volt az alapja.

A ciklamátok kedvezőtlen vagy káros hatásáról főleg nagyadagok alkalmazása esetén először 1964–1966-ban megjelent közlemények számolnak be. Ezek szerint a ciklamátot fogyasztó emberek többségénél a ciklamát változatlanul ürül, néhány százalékánál azonban metabolitként ciklohexilamin jelenik meg (9). E közvetetten szimpatikomimetikus anyag LD₅₀-e három nagyságrenddel kisebb, mint a ciklamaté, 230–250 mg/kg (10). Nem sokkal korábban *Tanaka* (11) azt találta, hogy a ciklamátok 180 mg/kg-os dózisban egerek 50%-ánál teratogén hatásúak. *Tanaka* közlését más szerzők vizsgálatai nem támasztják alá. *Lorke* (12, 13), valamint *Klotsche* (14) ilyen, sőt nagyobb adagban sem találja a ciklamátokat teratogénnek, vagy embriotoxikusnak. *Lorke* adatai szerint magzatkárosító hatás egereknél 10 g/kg-os dózis felett lép fel. Az előbbi szerzők *Tanaka* eredményét a szubsztancia valamilyen szennyező anyagának tulajdonítják.

Több szerző később arról számol be, hogy a ciklamátok, illetve a ciklohexilamin kromoszómátörést okoznak. Ilyen jelenséget mutattak ki hagyma termőkúpján (15), patkányon in vivo (16). *Stolz* és munkatársai (17), valamint *Stonne* és munkatársai (18) hasonló jelenségről számolnak be in vitro emberi limfocitákon, bőrfibroblastokon, illetve gégeráksejteken. *Buchinger* és munkatársai (19) ciklamátot fogyasztó és nem fogyasztó emberek kromoszóma állapotát vizsgálták. A 2–5 g ciklamátot fogyasztóknál és nem ciklamátot fogyasztóknál a kromoszóma törések gyakoriságát illetően szignifikáns különbséget tudtak kimutatni. Meg kell azonban jegyezni, hogy a ciklamátot fogyasztóknál a kromoszóma károsodás mértéke nem volt nagyobb, mint ami fellép egyszerű röntgen-átvilágítás során.

1969 után olyan közlemények is megjelentek, amelyek a ciklamátok máj-, illetve vesekárosító hatására utalnak (20, 21). Ugyanakkor más szerzők (22) ilyen hatást nem tapasztaltak.

Yong és *Sanderson* (23) 1969-ben arról számol be, hogy egy japán stewarddesnél, aki napi 12 g feletti mennyiségben ciklamátot fogyasztott, fotodermatitis jelentkezett, ami hipofoszfátémiával társult és vesetubuláris acidózis lépett fel. *Monieru* (24) 1969-ben arra hívta fel a figyelmet, hogy a ciklamátok gátolják a szulfonamidok és az antibiotikumok felszívódását. *Bajusz* (25) kalciumciklamát hatására miokardiális lesiót talált aranyhórcsónél. Más állatfajon ilyen jelenséget nem tapasztalt. *Classen* és munkatársai (26) szerint ciklamátok hatására csökken a szívizom nátrium-tartalma, ami igen veszélyes is lehet.

A ciklamátok rákkeltő hatását először 1969 júniusában a Wisconsin-i egyetemen figyelték meg. 20% ciklamát tartalmú koleszterin golyócskákat helyeztek egerek hólyagjába és 16 hónap múlva ezen állatok egy részében hólyagrakot mutattak ki (27). A Wisconsin-i egyetemen végzett megfigyelések alapján *Oser* és munkatársai (28) etetési vizsgálataikat, amelyek kezdetben a májra és vesére

gyakorolt hatására irányultak, a hólyagra is kiterjesztették. 2500 mg/kg ciklamát és szaharin 10 : 1 arányú keverékének hatására 80 patkány közül 8-nál hólyagrák fejlődött ki. A kontroll csoportban, valamint az 500 és 1000 mg/kg testsúlynyi mennyiséget fogyasztóknál ilyen elváltozásokat nem tapasztaltak egyetlen esetben sem.

E kísérletek eredménye alapján, mivel a ciklamátok alkalmazása az FDA szerint élelmiszerekben nem minősíthető többé veszélytelennek, az FDA 1969 október 20-án törölte a ciklamátokat a GRAS (Generally Recognised As Safe) listáról és 1970 január 1-től a ciklamát tartalmú italok, 1970 február 1-től az ilyen anyagot tartalmazó élelmiszerek árusítását betiltották az USA-ban. Röviddel ezt követően Angliában és más országokban pl. skandináv országokban is sor került a ciklamátok betiltására.

Megjegyezzük, hogy az említett 2500 mg/kg/nap adag a WHO által 1967-ben ideiglenesen elfogadhatónak minősített, emberre megállapított napi adagnak 50-szerese. A ciklamát-használat eltöltése főleg azon az alapon történt, hogy az USA-ban érvényes törvény az ún. Delaney Clausula megtiltja olyan élelmiszer adalékok alkalmazását, amelyek állatokban a beadás nyomán (adagtól és időtartamtól függetlenül) rákot okoznak.

Az amerikai kísérletekkel kb. egyidőben *Rudali* és munkatársai (29) egereket etettek 30 napos koruktól életük végéig 20 – 25 mg/nap (ez megfelel kb. 800 – 1250 mg/kg-nak) ciklamáttal. A rákra hajlamos egértözeknél csekély, de egyértelmű karcinogén hatás volt kimutatható. A ciklamátok rákkeltő hatásával kapcsolatban meg kell említeni *Burbank* és *Fraumeni* (30) munkáját, amelyben elemezték az USA-ban 1967-ig előfordult hólyagrák gyakoriságát. Nem találtak összefüggést a hólyagrák és a ciklamátok fogyasztása között. Meg kell jegyezni azonban, hogy az USA-ban a ciklamátok széleskörű felhasználására csak 1961-től került sor, a rák lappangási ideje pedig embernél kb. 20 év. Tehát ezek a felmérések koraiak voltak.

Az FDA később újra tanulmányozta a ciklamát kérdést és a ciklamát különleges feltételek melletti alkalmazására szóló engedélyt is visszavonta, mivel egy 70 kg-os ember számára még elfogadható adagnak összesen csak 168 mg/nap mennyiség tekinthető. Ennek a mennyiségnek az édesítő ereje mindössze 5,1 g (1 kocka) cukoréval egyenlő. Ilyen kis adag ciklamát fogyasztása pedig gyakorlatilag a kalóriabevitel csökkentése szempontjából semmilyen előnyt nem jelent (31).

Magyarországon ciklamátokat kizárólag törzskönyvezett diétás, elsősorban cukorbetegnek számára készülő szörpökben, befőttekben, illetve csokoládéban deklarálva alkalmazták. Alkalmazott mennyiségük csekély volt. Forgalomba kerültek még ciklamát tartalmú mesterséges édesítőszer tabletták is. A Mezőgazdasági és Élelmezésügyi Minisztérium e készítmények gyártási engedélyét az Egészségügyi Minisztérium kívánságára 1970 október és 1972 április között hozott határozataival felfüggesztette. Az Egészségügyi Minisztérium figyelembe vette állásfoglalásának kialakításánál az OÉTI szakvéleményét. E szakvélemény a nemzetközi szakirodalomban található adatokon alapult, amelyekből kitűnt, hogy a ciklamátok rákkeltő hatását etetési kísérlet során eddig csak az előbbieken említett igen nagy adaggal végzett egyetlen állatkísérlet mutatta. Az emberi fogyasztásnak megfelelő mennyiség bevétele esetén hasonló jelenséget állatkísérletben eddig nem tapasztaltak. Nem mutatkozott eddig semmi bizonyosság arra nézve, hogy ciklamátok emberben rákot okoztak volna. Ugyanakkor a szakvélemény nem hagyta figyelmen kívül az előbbieken említett és elsőként az amerikai hatóságok által kiadott tiltó rendelkezés alapjául szolgáló állatkísérlet eredményeit és a nemzetközi szakirodalomban található toxikológiai vonatkozású és egyéb kísérleti eredményeket sem.

A MÉM a legyártott szörpök és csokoládék forgalomba hozatalát még 1972 április 30-ig, a befőttek forgalomba hozatalát pedig 1972 július 31-ig engedélyezte. A Mezőgazdasági és Élelmezésügyi Minisztérium a ciklamát és szaharin keverékét tartalmazó „Polisette tablettá” gyártását és forgalomba hozatalát ugyan nem függesztette fel, azonban az Egészségügyi Minisztérium kívánságára megfelelő korlátozó, figyelmeztető szöveg feltüntetését írta elő minden egyes csomagolási egységen és azt, hogy a „Polisette” csak a Gyógyáruértékesítő Vállalaton keresztül hozható forgalomba.

Az a hazai intézkedés, hogy a ciklamátok élelmiszerkészítményekben és italokban történő felhasználásáról szóló engedélyeket nem vonták vissza, hanem felüggesztették, összhangban áll azzal, hogy a ciklamát vita még nem zárult le véglegesen. Világszerte folytatódnak a ciklamáttal kísérletek az eddiginél nagyobb számú és több fajta állaton, hogy ezek eredményei alapján megnyugtató választ tudjanak adni a „ciklamát-kérdés”-re: veszélyezteti-e, illetve károsítja-e a ciklamát hosszantartó ésszerű mértékű fogyasztása az ember és utódai egészségét vagy sem? Ezzel párhuzamosan hasonló sokoldalú alapossgal megkezdtek a szaharin ilyen irányú felülvizsgálatát is.

I R O D A L O M

- (1) Audrieth L. F., Sveda M. J.: *J. Org. Chem.*, 9, 98, 1944.
- (2) Richards R. K., Taylor J. D., O'Brien J. L., Duescher H. O.: *J. Am. Pharm. Assoc.* 40, 1, 1951.
- (3) Taylor J. D., Richards R. K., Wiegand R. G., Weinberg M. S.: *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 6, 313, 1968.
- (4) Stein A., Serrone A., Coulston D. M.: *Toxic. appl. Pharmac.*, 10., 7, 1967.
- (5) Oser B. L., Carson S., Vogin E. E.: *Nature*, 220, 178, 1968.
- (6) Berryman G. H., Hazel G., Taylor J. D., Sanders P. G., Weinberg M. S.: *Am. J. clin. Nutr.*, 21, 673, 1968.
- (7) Schoenberger J. A., Rix D., Sakamoto A., Taylor J. D., Kark R. M.: *Am. J. Med. Sci.*, 225, 551, 1953.
- (8) WHO Technical Report Series, No 383, 1968.
- (9) Kojima S., Ichibagase H.: *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*, 14, 971, 1966.
- (10) Dalderup L. M., Keller G. H. M., Schouten F.: *Lancet*, 18, 845, 1970.
- (11) Tanaka R.: *Jap. J. Publ. Health*, 11, 909, 1964.
Tanaka R.: *J. Iwate Med Ass.*, 16, 330, 1964.
cit. Lorke D. *Arzneim-Forsch.*, 19, 923, 1969.
- (12) Lorke D.: *Arzneim-Forsch.*, 19, 920, 1969.
- (13) Lorke D.: *Arzneim-Forsch.*, 19, 923, 1969.
- (14) Klotzsche C.: *Arzneim-Forsch.*, 19, 925, 1969.
- (15) Sax K., Sax H. J.: *J. Genet.*, 43, 89, 1968.
- (16) Legator M. S., Palmer K. A., Green S., Peterson K. W.: *Science*, 165, 1139, 1969.
- (17) Stolz D. R., Khera K. S., Bendall R., Gunner S. W.: *Science*, 167, 1501, 1970.
- (18) Stone D., Lamson E., Chang Y. S., Pickering K. W.: *Science*, 164, 568, 1969.
- (19) Bauchinger M., Schmid E., Pieper M., Zöllner N.: *Deutsche Med. Wochenschr.*, 95 2220, 1970.
- (20) Gättinger E., Hagmüller K., Hellauer H., Vinazzer H.: *Wiener Klin. Wschr.*, 80, 328, 1968.
- (21) Hagmüller K., Hellauer H., Winkler R., Zangger J.: *Wiener Klin. Wschr.*, 81, 927, 1969.
- (22) Zöllner N., Schnelle K.: *Arzneim-Forsch.*, 19, 913, 1969.
- (23) Yong I. M., Sanderson K. U.: *Lancet*, 1273, 1969.
- (24) *Moniteru: Pharm. Lab.*: 23, 1885, 1969.
- (25) Bajusz E.: *Nature* 223, 406, 1969.
- (26) Classen H. G., Solymoss B., Varga S.: *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 48, 226, 1970.
- (27) Név nélkül: *J. Amer. Med. Ass.*, 210, 795, 1969.
- (28) Price J. M., Biava C. G., Oser B. L., Vogin E. E., Steinfeld I., Ley H. L.: *Science*, 167, 1131, 1970.
- (29) Rudali G., Coezy E., Murányi Kowacz I.: *C. R. Acad. Sci.*, 26, 1910, 1962.
- (30) Burbank F., Fraumeni J. A.: *Nature* 227, 296, 1970.
- (31) Federal Register of August 27, 1970; 35 F. R. 13644.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ И САН-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЦИКЛОМАТОВ

И. Пинтэр и П. Цуци

Авторы знакомят работы проведенных в области исследования острой и хронической токсичности, а также прочие испытания биологического эффекта цикломатов. На основании первоначальных испытаний гигиеническая оценка цикломатов являлась положительным. В 1950 г. в США, ФДА, позже и в других странах было разрешено применять их в качестве вещества для подслащивания.

Позже с 1964 – 66 гг. были опубликованы статьи в которых подчеркивали разные вредные действия цикломатов наблюдаемых при скормливании экспериментальных животных. Авторы в дальнейшем сообщают опыты проведенных на животных, в которых ссылаются на карциногенный эффект цикломатов, а также отечественные и заграничные мероприятия, которые запрещают выпуск в оборот пищевых продуктов содержащих цикломат.

BIOLOGISCHE WIRKUNG UND GESUNDHEITLICHE BEWERTUNG DER CYCLAMATE

I. Pintér und P. Czucz

Die Verfasser besprechen die – die akute und chronische Toxicität, sowie die biologische Wirkung der Cyclamate betreffenden experimentellen Ergebnisse. Zu Beginn war die gesundheitliche Bewertung der Cyclamate günstig. In der USA und der FDA wurde ihre Anwendung als Versüssungsmittel in 1950. gestattet, und hernach auch in anderen Ländern zugelassen. Später, von 1964 – 66 an erschienen mehrere Arbeiten, welche auch auf die verschiedenen schädlichen bei Versuchstieren erfahrenen Wirkungen der Cyclamate hinwiesen. Die Verfasser beschreiben des Weiteren die auf die carcinogene Wirkung der Cyclamate hinweisenden Tierversuche, sowie die den Verkehr der cyclamathaltigen Lebensmittel und Getränke verbietenden und einschränkenden ausländischen und einheimischen Verordnungen.

BIOLOGICAL EFFECT AND HYGIENIC EVALUATION OF CYCLAMATES

I. Pintér and P. Czucz

Data of researches into the acute and chronic toxicity of cyclamates and of investigations of other type concerning their biological effect are presented. On the basis of initial tests the hygienic evaluation of cyclamates was favourable. Their use as sweetening agents was licenced in 1950 by the Food and Drug Administration of U.S.A., and later also by other countries.

Then, beginning from 1964–1966, several communications indicating various detrimental effects of cyclamates experienced in experimental animals were published. The experiments performed with animals pointing to the carcinogen effect of cyclamates are described, and various Hungarian and foreign measures prohibiting and limiting the sale of food preparations and beverages containing cyclamates are listed.

EFFET BIOLOGIQUE ET APPRÉCIATION SANITAIRE DES CYCLAMATES

I. Pintér et P. Czuczay

Les auteurs rendent compte sur les études de toxicité aigue et chronique des cyclamates, ainsi que des épreuves relatives à leur effet biologique. A partir des premières analyses, les cyclamates ont trouvé une appréciation favorable. Dans les États-Unis le FDA a accordé leur utilisation comme dulcifiant et d'autres pays y suivaient. Ensuite, à partir de 1964–66, plusieurs communications alléguaient à de divers effets nuisibles des cyclamates qu'on avait observés chez des animaux en expérience. Les auteurs décrivent les expériences effectuées sur des animaux qui se réfèrent à la carcinogénéité des cyclamates et donnent ensuite connaître les mesures prises à l'Étranger ainsi qu'en Hongrie afin d'interdire ou de limiter la mise en vente des denrées contenant des cyclamates.

HAZAI LAPSZEMLE

(folytatás)

- Ádám A., Farnady Gy.-né és Kiss B.:* A villamos vezetőképesség mérésének jelentősége a hús- és tejiparban (II. rész)- Élelmezési Ipar, 26. 174, 1972.
- Janzsó B. és Biacs P.,* Komputeres számítások az élelmiszeripari mikrobiológiában. Élelmezési Ipar, 26. 201, 1972.
- Hegedűs M.:* A B₁₂-vitamin analitikája. Élelmezési Ipar, 26. 215, 1972.
- Szabó G.:* Ömlesztett sajtok konzisztenciájának objektív meghatározása penetrométerrel. Tejipar, 20. 44, 1972.
- Keresztessy Á.-né és Berezvai F.:* A Gerber és a Röse-Gottlieb tejszír vizsgálati módszer összehasonlítása az MSz 3722 szabványban előírt tejbe mérő pipetta térfogatának felülvizsgálatára. Tejipar, 20. 62, 1972.
- Tapadó J.:* Az élelmiszerszínezékekről II. rész. Édesipar, 23. 139, 1972.
- Berndorf-Érné Kraszner É., Bogdán J.-né és Mosonyi Á.:* Új, csomagolt Graham-kenyér. Sütőipar, 14. 99, 1972.
- Főzy I.-né:* Dielektromos mérő módszer kakaó- és csokoládémassza víztartalmának meghatározására, I. rész. Édesipar, 23. 143, 1972.
- Bermell A., Calvo C., Durán L. és Primo E.:* Korszerű módszerek konzervek színének és állományának mérésére. Konzerv- és Paprikaipar, 20. 150, 1972.
- Nagy Zámbo I.:* Enzimes eljárással készített sörle kémiai összetétele, erjedési sajátosságai, gyakorlati tapasztalatok, I. rész. Söripar, 19. 165, 1972.
- Aczél A., Selmeczi Gy., Noske O. és Marik M.:* Butilhidroxitoluol (BHT) kimutatása és meghatározása étkezési sertézsírban. Húsipar, 22, 1972.
- Krámer M.-né:* Adatok a repceolaj Egészségügyi megítéléséhez. Élelmezési Ipar, 26. 336, 1972.
- Takács S.:* Az ivóvizek minősítésének közegészségügyi kérdései. Szabványosítás, 24. 295, 1972.