REVIEW

ZDRAVOTNÍ RIZIKA CHLOROPROPANOLŮ V POTRAVINÁCH

Health risks of chloropropanols in foodstuffs

Jiří Patočka, Šárka Andělová, Mirwais Bakhshi, Petr Brulík, Andrea Dalihodová, Petra Holinková, Jakub Hrdina, Jitka Josková, Lucie Jozová, Petra Kissová, Michaela Kluiberová, Iva Lichtenbergová, Monika Litvanová, Sundano Kutoma Lubasi, Michaela Manová, Marie Maxová, Nawa Mubiana, Adam Novák, Petra Nováková, Kateřina Podlenová, Lucie Růžicková, Lenka Svátková, Markéta Turečková, Lucie Vinklerová, Alena Vlášková, Ondřej Zajíc

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie

Summary

Certain chlorinated propanols occur as contaminants in some foodstuffs, particularly in plant protein hydrolyzates. The most frequently occurring contaminant from this chemical group known as chloropropanol is 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD). Together with 1,3-dichloropropanol (1,3-DCP), it was identified as a substance produced in the manufacture of spicy admixtures through the acid hydrolysis of plant proteins. 3-MCPD is a contaminant encountered in the course of the meal preparation and it was first found in different spices, such as plant protein hydrolyzates and soya or oyster sauce. 3-MCPD and 1,3-DCP can also be produced in foodstuffs as a result of heat effects (for example when baking cereal products) similarly as in the course of the food preparation and storage, but the accurate mechanism of their production is still unknown. Chloropropanols are produced in foodstuffs simultaneously containing fat and salt, if they are exposed to high temperature in the course of cooking. Studies are aimed at 3-MCPD, which induces infertility in rats, inhibits immunity reactions and is likely to be carcinogenic. In 2001, the Scientific Committee for Foodstuffs established the tolerable daily intake of 3-MCPD as 2 mg/kg (per kg body weight) and anchored in legal EU regulations of 3-MCPD concentrations of 20 mg/kg for food prepared from hydrolyzed plant proteins and for the soya sauce. In 2007, 3-MCPD-esters of fatty acids (3-MCPD esters) were first found in a number of foodstuffs including refined edible fats, such as margarine and oils but also in products for suckling babies and in the human milk. In spite of the fact that there are a number of toxicological studies performed in animals, little is known about the mechanism of the 3-MCPD ester production, their bioavailability, toxicological kinetics, toxicological dynamics and toxicity. The article presented here deals with possible risks of 3-MCPD and 1,3-DCP to human health.

Key words: food contaminants – chloropropanols – 3-MCPD – 1,3-DCP – health risks

Souhrn

Některé chlorované propanoly se objevují jako kontaminanty v některých potravinách, zejména v hydrolyzátech rostlinných proteinů. Nejčastějším kontaminantem této chemické skupiny látek známých jako chloropropanoly je 3-monochloropropan-1,2-diol (3-MCPD). Spolu s 1,3-dichlor-

propanolem (1,3-DCP) byl identifikován jako látka vznikající při výrobě pikantních přísad kyselou hydrolyzou rostlinných proteinů. 3-MCPD je kontaminant objevující se během přípravy jídla a poprvé byl nalezen v různých pochutinách, jako jsou hydrolyzáty rostlinných proteinů a sójová nebo ústřicová omáčka. 3-MCPD a 1,3-DCP mohou vznikat také v potravinách jako výsledek působení tepla (např. při pečení výrobků z cereálií), stejně jako v průběhu přípravy jídla a jeho skladování, ale přesný mechanismus jejich vzniku není znám. Chloropropanoly vznikají v potravinách obsahujících současně tuk a sůl, jestliže jsou vystaveny vysoké teplotě v průběhu vaření. Studie se zaměřují na 3-MCPD, který vyvolává neplodnost u potkanů, tlumí imunitní reakci a je pravděpodobně karcinogenní. V roce 2001 stanovil Vědecký výbor pro potraviny tolerovatelný denní příjem 3-MCPD na 2 mg/kg (na kg tělesné hmotnosti) a do právních předpisů EU zakotvil maximální koncentraci 3-MCPD 20 mg/kg pro potraviny připravené z hydrolyzovaných rostlinných bílkovin a pro sójovou omáčku. V prosinci 2007 byly poprvé nalezeny v řadě potravin 3-MCPD estery mastných kyselin (3-MCPD estery), včetně rafinovaných jedlých tuků, jako je margarín a oleje, ale také v kojeneckých výrobcích a mateřském mléce. I když pro 3-MCPD existuje řada toxikologických studií na zvířatech, jen málo je známo, jak vznikají 3-MCPD estery, jaká je jejich biologická dostupnost, toxikinetika, toxodynamika a toxicita. Tento článek se zabývá možnými riziky 3-MCPD a 1,3-DCP pro lidské zdraví.

Klíčová slova: potravinové kontaminanty – chloropropanoly – 3-PCPD – 1,3-DCP – zdravotní rizika

ÚVOD

Některé chlorované propanoly se objevují jako nežádoucí součásti potravin a potravinářských surovin. Vznikají při technologickém zpracování surovin, zejména při kyselé hydrolyze rostlinných proteinů se stopami tuků, za použití kyseliny chlorovodíkové (Velíšek et al., 1978). Nejčastěji nacházenými chloropropanoly jsou 3-chlor-1,2-propandiol (3-MCPD) a 1,3-dichlor-2-propanol (1,3-DCP). Nalezeny byly ale také další chloropropanoly, např. 2-chlor-1,3-propandiol (2-MCPD) a 2,3-dichlor-1-propanol (2,3-DCP). Množství chloropropanolů v potravinách je rozdílné, nejvyšší hodnoty byly naměřeny u výrobků jako sójová nebo ústřicová omáčka (Wong et al., 2006). V malém množství jsou však chloropropanoly obsaženy téměř ve všech potravinách a potravinových surovinách, včetně dětské a kojenecké výživy (Zelinková et al., 2009). Na základě provedených laboratorních testů je nejnebezpečnějším chloropropanolem 3-MCPD, který se v potravinách často nachází i v podobě esterů s vyššími mastnými kyselinami. Tato látka je mutagenní a karcinogenní. Doporučený tolerovaný denní příjem (TDI) volného 3-MCPD je 2 mg/kg. Cílem tohoto přehledného článku je podat informace o výskytu chloropropanolů v potravinách a jejich možném vlivu na lidské zdraví.

Chemie chloropropanolů

Chlorované propanoly (chloropropanoly) patří do skupiny tříuhlíkatých alkoholů a diolů. Na tyto alkoholy a dioly se váže jeden nebo dva atomy chloru. Z nutričně toxikologického hlediska jsou důležité ty chloropropanoly, které se vyskytují v potravinách a jsou součástí lidské výživy. Jejich chemické strukturní vzorce jsou uvedeny v tabulce 1. Jsou to zejména: 3-chlorpropan-1-ol [1], 3-chlorpropan-1,2-diol (3-MCPD) [2], 2-chlorpropan-1,3-diol (2-MCPD) [3], 1,3-dichlorpropan-2-ol (1,3-DCP) [4] a 2,3-dichlorpropan-1-ol (2,3-DCP) [5] (Velíšek, Hajšlová, 2009).

3-MCPD a 2,3-DCP jsou chirální sloučeniny existující ve dvou opticky aktivních enantiomerech, R- a S-. U 3-MCPD jsou to optické antipody (2R)-3-chlorpropan-1,2-diol [6] a (2S)-3-chlorpropan-1,2-diol [7] a u 2,3-DCP (2R)-2,3-dichlorpropan-1-ol [8] a (2S)-2,3-dichlorpropan-1-ol [9] (Velíšek et al., 2002). V potravinách a hydrolyzátech bílkovin se oba enantiomery každého chloropropanolu nachází v poměru 50:50, tedy v podobě racemické směsi (Velíšek, Hajšlová, 2009). Všechny studie, které jsou v tomto článku diskutovány, byly prováděny s racemáty chloropropanolů, pokud není uvedeno jinak.

Počátkem 80. let minulého století byly v potravinách objeveny též monoestery a diestery chloropropanolů, v nichž jsou jedna nebo dvě hydroxylové skupiny acylovány zbytkem mastné kyseliny [10–15] (Velíšek et al., 1980; Seefelder et al., 2008). Tyto estery se vyskytují zejména

v rostlinných olejích a jejich obsah je velmi závislý na technologii zpracování. Nejnížší je u olejů lisovaných za studena, u olejů rafinovaných jsou hodnoty až stonásobně vyšší (Yaylayan, 2009).

Tabulka 1 Chemické strukturní vzorce chloropropanolů nacházených v potravinách*

Pořadové číslo	Strukturní vzorec	Pořadové číslo	Strukturní vzorec
[1]		[2]	
[3]		[4]	
[5]		[6]	
[7]		[8]	
[9]		[10]	
[11]		[12]	
[13]		[14]	
[15]			

* Vzorce podle zdroje Chemie potravin II, vytvořeny v programu ChemSketch

Chloropropanoly v potravinách

Největší množství chloropropanolů bylo nalezeno v potravinách, které se připravují kyselou hydrolýzou rostlinných proteinů (Nyman et al., 2003a, b). Byly však také nalezeny ve výrobcích, při nichž jsou potravinářské suroviny vystavovány vysokým teplotám, jako jsou např. cereálie, pečivo, maso apod. (Crews et al., 2002; Hamlet et al., 2002). Chloropropanoly se mohou do potravin dostávat také z vodovzdorných papírů používaných jako potravinářské obaly (Stadler, Lineback, 2009; Pace, 2011). I když o chloropropanolech v potravinách máme již celou řadu informací, některé molekulární mechanismy jejich vzniku zůstávají stále určitou záhadou (Rahn, Yaylayan, 2011).

Mechanismus vzniku chloropropanolů v potravinách

Chloropropanoly vznikají v potravinách z přirozeně přítomných lipidických surovin a chloridových iontů (Collier et al., 1991). Chloridové ionty jsou prakticky všudepřítomné a rovněž rezidua lipidů lze nalézt ve všech potravinách. Také při kyselé hydrolýze bílkovin, při níž vznikají největší množství chloropropanolů, jsou přítomny také lipidy a chloridové ionty jsou dodávány v podobě kyseliny chlorovodíkové (Wenzl et al., 2007). Hlavními prekurzory chloropropanolů jsou tři lipidické složky: triacylglyceroly, fosfolipidy a glycerol (Stadler, Lineback, 2009). Primárními produkty chemických reakcí mezi lipidy a chlorovodíkem jsou diestery MCPD, které se

hydrolyzují na monoestery MCPD. Estery DCP vznikají z esterů MCPD reakcí s chloridy. Volné chloropropanoly následně vznikají hydrolýzou esterů (Robert et al., 2004). V menší míře mohou chloropropanoly vznikat také z allylalkoholu. Nedávno bylo zjištěno (Rahn, Yaylayan, 2010), že významná množství chloropropanolů se tvoří také při pyrolytické reakci glycerolu se sukralózou, syntetickým chlorovaným sacharidem, používaným jako bezpečné nekalorické sladidlo pro diabetiky (Grotz, Munro, 2009).

Vznik z triacylglycerolů

Hlavní reakcí, která vede k esterům MCPD a DCP i k volným chloropropanolům v kyselých hydrolýzách bílkovin, je zřejmě vznik reaktivních meziproduktů (cyklických acyloxoniových kationů) z triacylglycerolů, popřípadě z diacylglycerolů a monoacylglycerolů (schéma 1). Reakcí cyklických acyloxoniových kationů s chloridovými ionty vznikají diestery 3-MCPD nebo diestery 2-MCPD. Ty mohou odštěpením další mastné kyseliny přecházet opět na cyklické acyloxoniové ionty, resp. příslušné hydroxyderiváty. Tyto acyloxoniové ionty mohou vznikat i eliminací mastné kyseliny z monoacylglycerolů. Reakce s chloridy potom vede k monoesterům 3-MCPD (2-MCPD), esterům 1,3-DCP a 2,3-DCP. Poměr 3-MCPD a 2-MCPD vzniklých z triacylglycerolů závisí na sterických a dalších vlivech (terminální esterová skupina) a je přibližně 10:1 (Collier et al., 1991; Stadler, Lineback, 2009).

Schéma 1 Vznik chloropropanolů a esterů chloropropanolu z triglyceridů podle Colliera et al. (1991) a Stadlera a Linebacka (2009)

Vznik z fosfolipidů

Fosfolipidy se hydrolyzují na deacylované produkty. Parciální estery, zřejmě mechanismy analogickými vzniku esterů MCPD, poskytují chlor-

deriváty esterů, které se potom hydrolyzují na směs 3-MCPD a 2-MCPD. Poměr 3-MCPD a 2-MCPD bývá asi 4:1 (schéma 2).

Schéma 2 Vznik chloropropanolů z fosfolipidů podle Hamleta et al. (2002)

Vznik z glycerolu

Kyselé hydrolyzáty bílkovin obsahují glycerol vzniklý hydrolyzou acylglycerolů. V kyselém prostředí hydrolyzátu dochází k protonaci hydroxyskupin na alkyloxoniové ionty. U primárních hydroxylových skupin je v dalším kroku voda z alkyloxoniového kationu substituována chloridovým aniontem. Tento krok je stereospecifický, probíhá s inverzí konfigurace na uhlíku nesoucím odstupující skupinu, a vzniká racemická směs 3-MCPD. Alkyloxoniový kation vzniklý

ze sekundární hydroxylové skupiny disociuje na karbokation a vodu. Reakcí karbokationu s chloridovým iontem vzniká 2-MCPD. 3-MCPD a 2-MCPD vznikají v poměru zhruba 2:1. Podobně jako z triacylglycerolů, také z glycerolu mohou vznikat cyklické acyloxoniové ionty, které poskytují s chloridovými ionty směs 3-MCPD a 2-MCPD v poměru přibližně 6:1 (schéma 3). Z glycerolu a chlorovodíku se jako důležité suroviny chemického průmyslu vyrábí dichloropropanoly také průmyslově (Song et al., 2009).

Schéma 3 Vznik chloropropanolů z glycerolu podle Stadlera a Linebacka (2009)

Další reakcí, která se předpokládá v potravinách s nízkým obsahem vody při tepelném zpracování za vyšších teplot, je dehydratace karbokationu na kation glycidolu (hydroxyme-

tyloxiranu), ze kterého vzniká 3-MCPD nebo 2-MCPD otevřením oxiranového kruhu chloridovými ionty. V tomto případě vzniká 3-MCPD a 2-MCPD v poměru 3:1 (schéma 4).

Schéma 4 Vznik 3-MCPD a 2-MCPD z glycerolu podle Hamleta et al. (2002)

Vznik z allylkoholu

Allylkohol je jedním z produktů alliinu, důležité složky cibule, česneku a dalších rostlin čeledi česnekovitých (*Alliaceae*). Adicí chlorné kyseliny (např. z chlorované vody) na allylkohol mohou vznikat 3-MCPD a 2-MCPD.

ho v potravinářské balicí technice. Při jeho výrobě se používá materiál na bázi epichlorhydrinu, o němž je také známo, že může vést k produkci 3-chlor-1,2-propandiolu (3-MCPD) (Stadler, 2007). Dalším produktem epichlorhydrinu může být i 1,3-dichlor-2-propanol (Boden et al., 1997) (schéma 5).

Vznik ve vodovzdorném lisovaném papíru

Chloropropanoly vznikají také při výrobě vodovzdorného lisovaného papíru, hojně používané-

Schéma 5 Vznik chloropropanolů z epichlorhydrinu při výrobě vodovzdorného papíru podle Bodena et al. (1997) a Stadlera (2007)

Toxikologie chloropropanolů

Světová zdravotnická organizace popsala až dosud toxikologický profil a charakterizovala zdravotnická rizika dvou chloropropanolů, 3-MCPD a 1,3-DCP (WHO, 2001a, b). Toxikologická charakteristika ostatních chloropropanolů, včetně jejich esterů s mastnými kyselinami, nebyla dosud provedena.

3-MCPD

Vyskytuje se jako kontaminant v potravinách ve své volné formě (diol) nebo v esterifikované

formě (estery s mastnými kyselinami) (Gawarska et al., 2009). Estery 3-MCPD byly nalezeny zejména v jedlých olejích (Zelinková et al., 2006). Bylo prokázáno, že 3-MCPD monoestery i 3-MCPD diestery jsou štěpeny střevní lipázou. *In vitro* bylo zjištěno, že uvolnění 3-MCPD z 3-MCPD monoesterů je velmi rychlé, více než 95 % za 1 min. Uvolnění z diesterů je pomalejší a dosahuje asi 45, 65 a 95 % 3-MCPD po 1, 5 a 90 min. inkubaci s lipázou (Seefelder et al., 2008).

Kinetika a metabolismus

3-MCPD je v těle distribuován do všech tělesných tekutin a snadno přestupuje přes bariéru krev-mozek i bariéru krev-varle. Snadno také přechází přes placentární bariéru a prostupuje do všech tkání plodu (El Ramy et al., 2006).

Po i.p. podání 3-MCPD je pouze 8,5 % vyloučeno močí v nezměněné formě, část je detoxikována konjugací s glutathionem a kyselinou šťavelovou a asi 30 % je metabolizováno až na CO₂. Dalšími metabolity jsou epoxidový derivát glycidol a beta-chlor-mléčná kyselina (El Ramy et al., 2007). Estery 3-MCPD byly nalezeny také v mateřském mléce s průměrnou hodnotou 1 014 µg/kg (max. 2 195 µg/kg), což odpovídá 35,5 µg/kg volného 3-MCPD (Zelinková et al., 2008). Hlavní typy esterů 3-MCPD byly symetrické diestery s kyselinou laurovou, palmitovou a olejovou a asymetrické diestery s kyselinou palmitovou/olejovou (Zelinková et al., 2008). S ohledem na hodnocení zdravotních rizik je klíčovou otázkou to, do jaké míry jsou tyto 3-MCPD estery mastných kyselin hydrolyzovány v lidském střevě. V recentní studii Buhrke se spolupracovníky (2011) došli k závěru, že monoestery 3-MCPD jsou pravděpodobně v lidském střevě hydrolyzovány, čímž se zvyšuje zatížení organismu volným 3-MCPD.

Akutní toxicita

Střední smrtná dávka (LD₅₀) pro laboratorního potkana při p.o. podání je 150 mg/kg. Toxicita obou enantiomerů 3-MCPD a srovnání s racemátem bylo testováno na myších, kterým byly látky podávány do potravy. LD₅₀ (95 % CI) R, S a (R,S)-3-MCPD byly 290,54 mg/kg (280,74–300,68), 117,57 mg/kg (113,82–121,45), resp. 190,73 mg/kg (177,76–204,59). Výsledky ukazují, že akutní toxicita S-enantiomeru 3-MCPD je vyšší než toxicita R-enantiomeru a toxicita racemátu a že oba stereoisomery jsou neurotoxické (Qian et al., 2007).

Subchronická toxicita

byla testována na hybridních myších B6C3F1, kterým byl po dobu 13 týdnů přidáván do vody 3-MCPD v množství 0, 5, 25, 100, 200 a 400 ppm. Všechny myši přežily až do konce experimentu. Průměrné přírůstky hmotnosti při koncentraci 400 ppm byly u obou pohlaví výrazně nižší než u kontrol. U zvířat došlo ke zvětšení ledvin bez odpovídajícího histologického nálezu,

u samců byla zjištěna snížená pohyblivost spermií a u samic zvýšená incidence degenerace germinálního epitelu ovarii. U skupiny zvířat s 400 ppm 3-MCPD byl zjištěn opožděný nástup a zkrácení délky cyklu říše. Bylo zjištěno, že cílovými orgány toxického účinku 3-MCPD jsou ledviny, varlata a vaječníky (Cho et al., 2008a).

Genotoxicita a karcinogenita

3-MCPD je považován za karcinogen pro krysy, u nichž vyvolává především rakovinu ledvin (Cho et al., 2008b; Han et al., 2009; Hwang et al., 2009). El Ramy se spolupracovníky (2007) se pokusili o objasnění možného zapojení genotoxických mechanismů 3-MCPD způsobujících karcinogenitu na úrovni cílových orgánů. Zjistili absenci genotoxického potenciálu 3-MCPD *in vivo* v cílových, stejně jako v necílových orgánech. Zjistili však, že metabolit 3-MCPD, glycidol, vyvolává poškození DNA v buňkách CHO (chinese hamster ovary), zatímco beta-chlor-mléčná kyselina, hlavní metabolit 3-MCPD u potkanů, je bez DNA-škodlivých účinků *in vitro* na buňkách savců (El Ramy et al., 2007). 3-MCPD je genotoxický *in vitro*, ale neexistuje žádný důkaz genotoxicity *in vivo* (Lynch et al., 1998). Také Frei s Würglerem (1997) prokázali, že 3-MCPD není genotoxický.

Reprodukční toxicita

3-MCPD má negativní vliv na mužskou reprodukci a způsobuje neplodnost u potkanů a člověka. Bylo prokázáno statisticky významné snížení průměrné tělesné hmotnosti březích potkanů, kterým bylo podáno 10, resp. 25 mg 3-MCPD/kg tělesné hmotnosti. Varlata plodu vystaveného účinku 3-MCPD však vykazovala normální histologii a produkovala testosteron na úrovni kontrolních hodnot. Navíc 3-MCPD nezměnil genovou expresi ve varlatech plodu. Tato zjištění ukazují, že 3-MCPD má u krys minimální vliv na testikulární organogenezi (El Ramy et al., 2006). Kwack se spolupracovníky (2004) ukázali, že 3-MCPD má spermatotoxický efekt, který je důsledkem inhibice aktivity H⁺-ATPázy v *epididymis cauda*, a naznačují, že změny pH v *epididymis cauda* by mohly vést k narušení zrání spermií a snížení jejich motility.

Neurotoxicita

Některé zprávy naznačují, že při dlouhodobé konzumaci může 3-MCPD vyvolat u pokusných

zvířat neurotoxicitu nebo mít neurobehaviorální účinky (Kim et al., 2004). Jak zjistili korejšti autoři, neurotoxicita 3-MCPD je zprostředkována přes poruchu signální dráhy oxidu dusnatého v neokortexu a striatu (Kim, 2008).

Maximální tolerovaný denní příjem

Maximální tolerovaný denní příjem (TDI) 3-MCPD byl stanoven na 2 µg na kg tělesné hmotnosti. Při stanovení této hodnoty se vycházelo ze studií karcinogenity 3-MCPD na kryších, u nichž hodnota LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level, nejnižší dávka nebo expoziční koncentrace látky, při které je ještě pozorován statisticky významný nepříznivý účinek na organismus v porovnání s kontrolní skupinou) byla 1,1 mg na kg tělesné hmotnosti. Limit pro obsah 3-MCPD v kyselých bílkovinných hydrolyzátech a sýrových omáčkách byl stanoven na 0,02 mg/kg. Současné znalosti mechanismů tvorby a toxikologické významnosti 3-MCPD jsou však stále ještě neúplné. Je proto zapotřebí dalších studií k získání průkazných a nezvratných údajů u skutečných rizicích 3-MCPD pro zdraví člověka. Ukázalo se také, že analytické metody vyvinuté pro analýzu 3-MCPD a jeho esterů až dosud produkovaly mnohdy klamné údaje, které byly významně rozdílné od výsledků získaných pomocí jiných měřících metod. V průmyslové výrobě potravin se doporučuje snížit množství prekurzorů chloropropanolů prostřednictvím komplexních opatření vycházejících z HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points, analýza rizik a kritické kontrolní body) a řízení jakosti (IFST, 2011).

1,3-DCP a 2,3-DCP

Oba dichloropropanoly bývají v potravinách nacházeny méně často a v menších množstvích než 3-MCPD, ale 1,3-DCP i 2,3-DCP jsou to genotoxické karcinogeny, které mohou způsobit rakovinu přímým poškozením genetického materiálu (Hahn et al., 1991). Dichlorované propanoly mají vyšší genotoxicitu než monochlorpropandioly (Le Curieux et al., 1994), na které se ale metabolizují (Koga et al., 1992). Jejich přítomnost v potravinách je proto velmi nežádoucí a jejich množství je nutné udržovat na co nejnižší hladině.

Dichloropropanoly vykazují selektivní organovou toxicitu, jsou hepatotoxické. V játrech

pokusných zvířat byly nalezeny masivní nekrózy, zatímco ostatní orgány nebyly poškozeny (Haratake et al., 1993; Katoh et al., 1998).

Kinetika a metabolismus

Studie kinetiky 1,3-DCP jsou velmi omezené. Existuje jediná studie na zvířatech, která uvádí, že asi 5 % perorálně podané dávky 1,3-DCP se vylučuje močí v nezměněné formě. Další část 1,3-DCP se konjuguje s glutathionem a kyselinou šťavelovou (WHO, 2001b). Podobně nejsou k dispozici výsledky, které by mohly vyhodnotit stupeň nebo rozsah případných rozdílů v metabolismu mezi savci a bakteriemi používanými v testech genotoxicity.

Metabolismus 1,3-DCP byl zkoumán u savců (Jones, Fakhouri, 1979; Koga et al., 1992), ale ne u lidí nebo na lidských orgánech, což by umožnilo posoudit rizika a stanovit limity bezpečnosti této látky u lidí. Relevance výsledků *in vitro* testů pro predikci interakce 1,3-DCP s genetickým materiálem u člověka je poměrně spolehlivá a má se za to, že výsledky *in vitro* testů genotoxicity mohou být použity k posouzení genotoxicity 1,3-DCP u člověka.

Akutní toxicita

Střední smrtná dávka (LD₅₀) 1,3-DCP pro potkana při p.o. podání byla 120 mg/kg a při i.p. aplikaci 110 mg/kg (Pallade et al., 1966). V jiné studii byla zjištěna LD₅₀ pro krysu při p.o. podání 140 mg/kg a pro králíka 800 mg/kg při aplikaci na kůži (Smyth et al., 1962).

Inhalační toxicita

1,3-DCP je významná chemická surovina pro syntézu řady dalších důležitých látek. Protože je vyráběna ve velkém množství a je těkavá, byla testována i na inhalační toxicitu. Subchronická toxicita 1,3-DCP byla testována na laboratorních potkanech, kteří po dobu 13 týdnů inhalovali páry látky v koncentracích 0, 5, 20 nebo 80 ppm (6 hodin denně, 5 dnů v týdnu). Jen mírný toxický účinek byl pozorován u koncentrace 1,3-DCP 5 ppm, který se projevil pouze sníženým středním objemem erytrocytů a poklesem hemoglobinu a zvýšením hmotnosti jater u obou pohlaví. U nejvyšší koncentrace 1,3-DCP, 80 ppm, byl u obou pohlaví pozorován pokles přírůstku tělesné hmotnosti, zvýšení bílkoviny v moči, zvýšení hmotnosti jater a ledvin a zvýšení počtu leukocytů. Hematologické a biochemické

vyšetření séra odhalilo pokles hemoglobinu, hematokritu, středního objemu erytrocytů, stejně jako zvýšení počtu krevních destiček a hladiny AST. Počet bílých krvinek byl výrazně nižší pouze u samců, nikoliv však u samic. Byly nalezeny histopatologické změny na ledvinách a játrech, včetně zvýšeného výskytu multifokální nekrózy, zánětu, pigmentace, biliární hyperplazie a chronické nefropatie. Teprve u dávek 1,3-DCP nižších než <5 ppm nebyly pozorovány toxické účinky této látky (Kim et al., 2007).

Hepatotoxicita

Hepatotoxicita byla prokázána u laboratorních potkanů, kterým byly 1,3-DCP i 2,3-DCP aplikovány subkutánně v dávce 0,02 mg/kg (Imazu et al., 1992). Zvířata měla zvýšené hladiny jaterních transamináz a také alkalické fosfatázy a laktátdehydrogenázy. Hladiny kreatininu a močoviny v séru byly také významně zvýšené, což je neklamný důkaz o hepatotoxickém účinku dichloropropanolů (Fujishiro et al., 1994). Obě látky také vyvolávají depleci glutathionu, jsou-li inkubovány s jaterními mikrosomy (Garle et al., 1999). V experimentech na izolovaných hepatocytech vykazoval hepatotoxicitu pouze 1,3-DCP, nikoliv však 2,3-DCP (Hammond et al., 1996). 1,3-DCP také redukoval membránový potenciál mitochondrií a způsoboval depleci ATP (Hammond et al., 1996). Bylo zjištěno, že na jeho toxicitě se podílí isoenzym cytochromu P4502E1 (Hammond, Fry, 1997). Hirata se spolupracovníky (1993) však zjistili, že u myši působí hepatotoxicky oba isomery dichloropropanolu.

Reprodukční toxicita

Pokusy na samcích laboratorního potkana prokázaly testikulární toxicitu obou dichloropropanolů, projevující se zejména zhoršenou kvalitou spermií. Toxicita byla vyšší u isomeru 1,3-DCP než u isomeru 2,3-DCP (Omura et al., 1995).

Embryotoxicita a teratogenita

Lee se spolupracovníky (2009) studovali potenciální nepříznivé účinky 1,3-DCP u březích samic potkana a jeho účinek na vývoj plodu. Látka byla podávána březím samicím potkanů sondou v dávkách 0, 10, 30 a 90 mg/kg denně. Toxické působení na matku bylo pozorováno pouze u dávky 90 mg/kg/den. K projevům toxicity včetně klinických příznaků onemocnění patřilo

snížení tělesné hmotnosti, snížení příjmu potravy a zvýšení hmotnosti nadledvin a jater. Vývojové toxické účinky včetně snížení tělesné hmotnosti plodu a kostním změnám došlo rovněž jen u nejvyšší dávky. U dávky 30 mg/kg/den byl pozorován jen minimální toxický účinek na matku, který se projevil snížením příjmu potravy a zvýšením hmotnosti jater. Žádné odchylky v průběhu gravidity nebo vývojové účinky nebyly pozorovány při dávce 10 mg/kg/den. Autoři došli k závěru, že všechny embryotoxické a teratogenní účinky 1,3-DCP jsou pouze vedlejším účinkem toxického vlivu tohoto dichloropropanolu na matku. Teratogenní účinek 1,3-DCP byl zatím prokázán pouze u kuřecích embryí (L'Huillier et al., 2002).

Neurotoxicita

Některé zprávy naznačují, že chronická expozice 1,3-DCP může působit neurotoxicky nebo mít neurobehaviorální účinky u pokusných zvířat. Song se spolupracovníky (2004) však žádné významné neurotoxické účinky u 1,3-DCP nepozorovali. A to i přesto, že u potkanů, kterým podávali 1,3-DCP ve vysokých dávkách, se významně snížila tělesná hmotnost. Tyto výsledky naznačují, že 1,3-DCP není neurotoxický a nemění neuromotorickou aktivitu zvířat.

Toxicita pro člověka

V literatuře je popsán smrtelný případ otravy 59letého dělníka z chemické továrny, který zemřel na akutní selhání jater po nadýchání dichloropropanolů. Několik hodin poté, co dokončil čištění nádrže, v níž byla přepravována směs dichloropropanolů, objevila se u něj malátnost, nevolnost a zvracení. Po přijetí do nemocnice byly naměřeny zvýšené hladiny jaterních enzymů GOT a GPT v séru, snížení protrombinového času a významný pokles leukocytů a krevních destiček. V séru byly nalezeny dichloropropanoly. Sérový kreatinin a močovina byly zvýšeny jen mírně. Pacient upadal do bezvědomí a byla u něj diagnostikována akutní hepatitida. Třetí a čtvrtý den po intoxikaci byla provedena transfuze, ale jaterní funkce se i nadále zhoršovaly. Pátý den pacient zemřel (Iwasa et al., 1992).

Maximální tolerovaný denní příjem (TDI)

Hodnota TDI nebyla dosud pro 1,3-DCP ani pro 2,3-DCP stanovena, protože oba dichloropropanoly jsou ve srovnání s chlorpropandiolem

3-MCPD nacházeny v potravinách v mnohem menším množství a jejich rizikovost je nižší.

Potraviny a potravinářské suroviny s nejvyšším obsahem chloropropanolů

Ve vztahu k mechanismu, jakým chloropropanoly v potravinách vznikají, tj. že prekurzory pro jejich syntézu – lipidické složky a chloridové ionty jsou všudypřítomné – nepřekvapí, že je nacházíme téměř všude. Jsou ovšem potraviny v naší výživě, které obsahují chloropropanoly ve větším množství, v takovém množství, které by mohlo při jejich konzumaci působit nepříznivě na naše zdraví. Nejrizikovější skupinou potravin jsou výrobky, které se připravují hydrolyzou roteinů kyselinou chlorovodíkovou (Collier et al., 1991). Jsou to zejména sójové omáčky a výrobky z nich (Nyman et al., 2003a,b). Množství chloropropanolů v těchto výrobcích je však velmi proměnlivé. Např. ve výrobcích koupenných ve Velké Británii se nalezené koncentrace 3-MCPD pohybovaly v širokém rozmezí od 0,02 až do 30,5 mg/kg (Mac Arthur et al., 2000), mnohdy vysoko nad povoleným limitem, který je pro tuto látku ve většině zemí 0,45 mg/kg

(Wong et al., 2006). V čínské studii (Xua et al., 2006) bylo hodnoceno 104 vzorků sójových omáček od různých výrobců. Naměřené množství 3-MCPD se pohybovalo od 1,3 do 48 200 µg/kg (u 17 vzorků bylo naměřené množství větší než 1 000 µg/kg) a v 6 vzorcích byl nalezen také 2,3-DCP v množství od 3,8 do 210 µg/kg. V asijských zemích patří mezi nejzávažnější zdroje chloropropanolů sójové omáčky a instantní těstoviny. Naměřené množství 3-MCPD se v těchto éproduktech pohybovalo od 4,4 do 3 610 µg/kg (od 0,2 do 19,5 µg v jednom balení) a naměřená množství 2-MCPD od 10 do 1 110 µg/kg (0,2 až 5,0 µg v jednom balení).

Obsah 3-MCPD v některých potravinářských výrobcích na trhu v ČR je uveden v tabulce 2. Obsah volného 3-MCPD je ve všech výrobcích nízký a ve většině případů nedosahuje limitu stanoveného pro sójové omáčky. Estery 3-MCPD s vyššími mastnými kyselinami jsou však přítomny v mnohem větším množství (Hejšlová et al., 2011). Zdravotní rizika plynoucí z konzumace 3-MCPD-esterů však nejsou dostatečně prostudována a představují proto určitý problém (Weißhaar, 2008).

Tabulka 2 Výskyt chloropropanolů a jejich esterů ve významných komoditách tržní sítě ČR (podle Hejšlové et al., 2011)

Typ výrobku	Volný 3-MCPD (µg/kg)	3-MCPD-estery (µg/kg)
Běžné pečivo	15–16	70–77
Bramborové kaše	3–41	37–275
Bramborové knedlíky	3–9	10–13
Bramborové lupínky	3	355–722
Crackery	<3	257–611
Croissant	<3	86
Dětské sušenky	<3	538–691
Instantní jíšky	<3	553–1 861
Mouka	<3	16–41
Müsli	3–9	92–532
Perníkové korpusy	<3	9–13
Snídaňové cereálie	<3	20–332
Sójové nápoje	3–41	37–275

Zdravotní rizika chloropropanolů

Chloropropanoly v potravinách představují potenciální zdravotní riziko, plynoucí z jejich toxi-

kologických vlastností, ale skutečná rizika nejsou dosud dostatečně prozkoumána. Nejnebezpečnějším chloropropanolem je pravděpodobně

3-MCPD, u nějž toxikologické studie naznačují, že je karcinogenní u krys a *in vitro* vykazuje genotoxickou aktivitu. Genotoxický potenciál 3-MCPD *in vivo* prověřoval ve Velké Británii Výbor pro mutagenitu a Výbor pro karcinogenitu, dále Spojený výbor expertů FAO/WHO pro potravinářská aditiva a kontaminanty a Vědecký výbor pro potraviny Evropské komise. Experti se dohodli na tom, že genotoxická aktivita pozorovaná *in vitro* se neprojevuje *in vivo*. Na základě tohoto byl stanoven dočasný maximální tolerovatelný denní příjem, a to 2 µg/kg tělesné hmotnosti. Evropská komise vydala regulační limit 0,02 mg/kg pro 3-MCPD v hydrolyzované rostlinné bílkovině a sójové omáčce. Poradní výbor pro potraviny ve Velké Británii (FAC) doporučuje výrobcům, aby podnikli všechny kroky nezbytné ke snižování koncentrace 3-MCPD v potravinách a potravinářských přísadách na nejnížší technologicky dosažitelnou úroveň. Dosud se nepodařilo objasnit přesné mechanismy tvorby 3-MCPD ani rozdíly v hladinách 3-MCPD nalezené v potravinách. Jakmile budou k dispozici údaje o stabilitě 3-MCPD za podmínek výroby a skladování potravin, umožní to, společně s objasněním mechanismů tvorby, aby výrobci potravin mohli lépe kontrolovat hladiny 3-MCPD v potravinách (Kvasničková, 2002). Poslední doporučení Světové zdravotnické organizace hovoří o tom, že v souvislosti s chloropropanoly je třeba věnovat pozornost zejména komplexnímu toxikologickému výzkumu esterů mastných kyselin s 3-MCPD (FAO WHO, 2011).

ZÁVĚR

Chloropropanoly jsou chemické kontaminanty potravin, které vznikají především při výrobě hydrolyzovaných proteinů vařením bílkovinných surovin s kyselinou chlorovodíkovou. Bílkovinné hydrolyzáty jsou složkou řady kořeníčích přípravků. Nejnovější výzkumy ukazují, že chloropropanoly, zejména 3-MCPD, se vyskytují řádově v desítkách µg/kg i v řadě jiných potravin (slad, cereálie, pekařské výrobky – chlebová kůrka, sýry, tuky a masné výrobky, nakládané ryby). Zpracování potravin při vysoké teplotě a v nich obsažený tuk spolu s chloridem sodným jsou předpokladem vzniku 3-MCPD. Výzkumníci hledají technologické postupy, jejichž pomocí lze vzniku 3-MCPD zabránit, nebo jeho

obsah v potravině dodatečně snížit. 3-MCPD je pravděpodobně karcinogenní. U myši působí karcinogenně a ve vysokých dávkách vyvolává neplodnost. Genotoxicita u lidí nebyla potvrzena.

Rizika chloropropanolů pro zdraví člověka nejsou dosud dostatečně prozkoumána, ale je zřejmé, že se jedná o nebezpečné kontaminanty, které mohou způsobit zdravotní problémy. Jejich obsah v rizikových potravinách je proto kontrolními orgány přísně sledován a nevyhovující výrobky, v ČR zejména výrobky z asijských zemí, jsou stahovány z trhu.

* Článek vznikl kompilací seminárních prací studentů ZSF JU v Českých Budějovicích, magisterského studijního směru Odborný pracovník v ochraně veřejného zdraví, v předmětu lékařská a nutriční toxikologie.

LITERATURA

1. Boden L, Lundgren M, Stensio KE, Gorzynski M (1997). Determination of 1,3-dichloro-propanol and 3-chloro-1,2-propanediol in papers treated with polyamidoamine-epichlorohydrin wet-strength resins by gas chromatography-mass spectrometry in selective ion monitoring mode. *J Chrom A*. 788: 195–203.
2. Buhrke T, Weisshaar R, Lampen A (2011). Absorption and metabolism of the food contaminant 3-chloro-1,2-propanediol (3-MCPD) and its fatty acid esters by human intestinal Caco-2 cells. *Arch Toxicol*. 85/10: 1201–1208.
3. Collier PD, Cromie DDO, Davies AP (1991). Mechanism of formation of chloropropanols present in protein hydrolysates. *JAOCs*. 68/10: 785–790.
4. Crews C, Hough P, Brereton P, Harvey D, MacArthur R, Matthews W (2002). Survey of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in selected food groups, 1999–2000. *Food Addit Contam*. 19/1: 22–27.
5. El Ramy R, Ould Elhkim M, Poul M, Forest MG, Leduque P, Le Magueresse-Battistoni B (2006). Lack of effect on rat testicular organogenesis after in utero exposure to 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD). *Reprod Toxicol*. 22/3: 485–492.
6. El Ramy R, Ould Elhkim M, Lezmi S, Poul JM (2007). Evaluation of the genotoxic potential of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) and its metabolites, glycidol and beta-chlorolactic acid, using the single cell gel/comet assay. *Food Chem Toxicol*. 45/1: 41–48.
7. FAO WHO (2011). Codex Alimentarius Commission, Priority list of contaminants and naturally occurring toxicants proposed for evaluation by JECFA. [online]. [cit. 2011-07-04] Dostupné z: <ftp://ftp.fao.org/codex/cccf5/CRDs/CRD%2002%20PRIORITYLIST.pdf>

8. Frei H, Würzler FE (1997). The vicinal chloralcohols 1,3-dichloro-2-propanol (DC2P), 3-chloro-1,2-propanediol (3CPD) and 2-chloro-1,3-propanediol (2CPD) are not genotoxic *in vivo* in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Mut Res Genet Toxicol Environ Mutagenesis*. 394/1–3: 59–68.
9. Fujishiro K, Imazu K, Makita Y, Inoue N (1994). Liver injury induced by dichloropropanols – changes in the time course on hematological and blood chemical examinations. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 85/8: 247–250.
10. Garle MJ, Sinclair C, Thurley P, Fry JR (1999). Haloalcohols deplete glutathione when incubated with fortified liver fractions. *Xenobiotica*. 29/5: 533–545.
11. Gawarska H, Sawilska-Rautenstrauch D, Starski A, Karłowski K (2009). Occurrence of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in food products. [Article in Polish] *Rocz Panstw Zakl Hig*. 60/3: 213–216.
12. Grotz VL, Munro IC (2009). An overview of the safety of sucralose. *Regul Toxicol Pharmacol*. 55/1: 1–5.
13. Hamlet CG, Sadd PA, Crews C, Velisek J, Baxter DE (2002). Occurrence of 3-MCPD and related compounds in foods: a review. *Food Addit Contam*. 19/7: 619–631.
14. Hammond AH, Fry JR (1997). Involvement of cytochrome P4502E1 in the toxicity of dichloropropanol to rat hepatocyte cultures. *Toxicology*. 118/2–3: 171–179.
15. Hammond AH, Garle MJ, Fry JR (1996). Toxicity of dichloropropanols in rat hepatocyte cultures. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1/1: 39–43.
16. Hahn H, Eder E, Deininger C (1991). Genotoxicity of 1,3-dichloro-2-propanol in the SOS chromotest and in the Ames test. Elucidation of the genotoxic mechanism. *Chem Biol Interact*. 80/1: 73–88.
17. Hajšlová J, Martínek P, Čepl J, Homola J, Hrbek P (2011). Strategie zajištění chemické bezpečnosti tepelně zpracovaných výrobků z brambor a cereálií. Projekt MŠMT č. 2B06168, VŠCHT Praha.
18. Han BS, Cho WS, Lee H, Nam KT, Park KD, Choi M, Kim SH, Jeong J, Jang DD (2009). P95: Carcinogenicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol in Sprague-Dawley rats. *Exp Toxicol Pathol*. 61/3: 283–284.
19. Haratake J, Furuta A, Iwasa T, Wakasigi C, Imazu K (1993). Submassive hepatic necrosis induced by dichloropropanol. *Liver*. 13/3: 123–129.
20. Hirata M, Tanaka A, Omura M, Inoue N (1993). Acute toxicity of dichloropropanols in mice: Comparison between toxicities of two isomers (in Japanese). *Jap J Ind Health*. 35: 400.
21. Hwang M, Yoon E, Kim J, Jang DD, Yoo TM (2009). Toxicity value for 3-monochloropropane-1,2-diol using a benchmark dose methodology. *Reg Toxicol Pharmacol*. 53/2: 102–106.
22. Cho WS, Han BS, Lee H, Kim C, Nam KT, Park KD, Choi M, Kim SJ, Kim SH, Jeong J, Jang DK (2008a). Subchronic toxicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol administered by drinking water to B6C3F1 mice. *Food Chem Toxicol*. 46/5: 1666–1673.
23. Cho WS, Han BS, Nam KT, Park K, Choi M, Kim SH, Jeong J, Jang DD (2008b). Carcinogenicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol*. 46/9: 3172–3177.
24. IFST (Institute of Food Science and Technology), November 2011. [online]. [cit. 2011-11-01]. Dostupné z: http://www.ifst.org/science_technology_resources/for_food_professionals/information_statements/56829/3-MCPD_and_glycidyl_esters
25. Imazu K, Fujishiro K, Inoue N, Koga M, Iwasa T (1992). Toxicity of dichloropropanols – changes in hematological findings and serum chemistry. [Article in Japanese] *J UOEH*. 14/1: 73–76.
26. Iwasa T, Abe T, Hiramatsu K, Kubori S, Inoue N, Fujishiro K, Koga M (1992). Fulminant hepatitis after the inhalation of dichloropropanols. [Article in Japanese] *J UOEH*. 14/1: 67–71.
27. Jones AR, Fakhouri G (1979). Epoxides as obligatory intermediates in the metabolism of alpha-halohydrins. *Xenobiotica*. 9: 595–599.
28. Katoh T, Haratake J, Nakano S, Kikuchi M, Yoshikawa M, Arashidani K (1998). Dose-dependent effects of dichloropropanol on liver histology and lipid peroxidation in rats. *Ind Health*. 36/4: 318–323.
29. Kim HY, Lee SB, Lim KT, Kim MK, Kim JC (2007). Subchronic inhalation toxicity study of 1,3-dichloro-2-propanol in rats. *Ann Occup Hyg*. 51/7: 633–643.
30. Kim K (2008). Differential expression of neuronal and inducible nitric oxide synthase in rat brain after subchronic administration of 3-monochloro-1,2-propanediol. *Food Chem Toxicol*. 46/3: 955–960.
31. Kim K, Song C, Park Y, Koh S, Kim J, Kim S, Kim Y, Kim SU, Jung H (2004). 3-monochloropropane-1,2-diol does not cause neurotoxicity *in vitro* or neurobehavioral deficits in rats. *Neurotoxicology*. 25/3: 377–385.
32. Koga M, Inoue N, Imazu K, Yamada N, Shinoki Y (1992). Identification and quantitative analysis of urinary metabolites of dichloropropanols in rats. *J UOEH*. 14/1: 13–22.
33. Kvasničková A (2002). Výskyt 3-MCPD a příbuzných sloučenin v potravinách. *Agronavigátor ÚZEI*. [online]. [cit. 2002-9-9]. Dostupné z: <http://www.agronavigator.cz/default.asp?ids=158&ch=13&typ=1&val=723>
34. Kwack SJ, Kim SS, Choi XW, Rhee GS, Lee RD, Seok JH, Chae SY, Won YH, Lim KJ, Choi KS, Park KL, Lee BM (2004). Mechanism of antifertility in male rats treated with 3-monochloro-1,2-propanediol (3-MCPD). *J Toxicol Environ Health. Part A*. 67/23–24: 2001–2004.
35. Le Curieux F, Marzin D, Erb F (1994). Study of the genotoxic activity of five chlorinated propanones using the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the newt micronucleus test. *Mutat Res*. 341/1: 1–15.
36. Lee JC, Shin IS, Ahn TH, Kim KH, Moon C, Kim SH, Shin DH, Park SC, Kim YB, Kim JC (2009). Developmental toxic potential of 1,3-dichloro-2-propanol in Sprague-Dawley rats. *Reg Toxicol Pharmacol*. 53/1: 63–69.
37. L'Huillier NL, Pratten MK, Clothier RH (2002). The relative embryotoxicity of 1,3-dichloro-2-propanol

- on primary chick embryonic cells. *Toxicology In Vitro*. 16/4: 433–442.
38. Lynch BS, Bryant DW, Hook GJ, Nesmann ER, Munro IC (1998). Carcinogenicity of monochloro-1,2-propanediol (α -chlorohydrin, 3-MCPD). *Int J Toxicol*. 17/1: 47–76.
 39. Mac Arthur R, Crews C, Davies A, Brereton P, Hough P, Harvey D (2000). 3-Monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in soy sauces and similar products available from retail outlets in the UK. *Food Addit Contam*. 17/11: 903–906.
 40. Nyman PJ, Diachenko GW, Perfetti GA (2003a). Survey of chloropropanols in soy sauces and related products. *Food Addit Contam*. 20/12: 909–915.
 41. Nyman PJ, Diachenko GW, Perfetti GA (2003b). Determination of 1,3-dichloropropanol in soy and related sauces using gas chromatography/mass spectrometry. *Food Addit Contam*. 20/12: 903–908.
 42. Omura M, Hirata M, Zhao M, Tanaka A, Inoue N (1995). Comparative testicular toxicities of two isomers of dichloropropanol, 2,3-dichloro-1-propanol, and 1,3-dichloropropanol, and their metabolites α -chlorohydrin and epichlorohydrin, and the potent testicular toxicant 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Bull Environ Contam Toxicol*. 55/1: 1–7.
 43. Pace GV (2011). Migration studies of chloropropanols from paperboard packaging in contact with foodstuffs. Doctoral Dissertation, New Brunswick, New Jersey. p. 1–150.
 44. Pallade S, Goldstein J, Serban P, Anitescu C, Gabrielscu E (1966). 14th International Congress of Occupational Health, Madrid, Spain. Chem. Abstr. 64: 8835g. Cited by JECFA (2002).
 45. Qian G, Zhang H, Zhang G, Yin L (2007). Study on acute toxicity of R, S and (R,S)-3-monochloropropane-1,2-diol. [Article in Chinese] *Wei Sheng Yan Jiu*. 36/2: 137–140.
 46. Rahn AKK, Yaylayan VA (2010). Thermal degradation of sucralose and its potential in generating chloropropanols in the presence of glycerol. *Food Chem*. 118/1: 56–61.
 47. Rahn AKK, Yaylayan VA (2011). What do we know about the molecular mechanism of 3-MCPD ester formation? *Eur J Lipid Sci Technol*. [online]. 113: 323–329. doi: 10.1002/ejlt.201000310 [cit. 2011-11-29]. Dostupné z: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejlt.201000310/full>>
 48. Robert MC, Oberson JM, Stadler RH (2004). Model studies on the formation of monochloropropanediols in the presence of lipase. *J Agric Food Chem*. 52/16: 5102–5108.
 49. Seefelder W, Varga N, Studer A, Williamson G, Scanlan FP, Stadler RH (2008). Esters of 3-chloro-1,2-propanediol (3-MCPD) in vegetable oils: significance in the formation of 3-MCPD. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 25/4: 391–400.
 50. Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA (1962). Range-finding toxicity data: List VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J*. 23: 95–107. Cited by JECFA (2002).
 51. Song C, Kim K, Park Y, Kim J, Koh S, Kim J, Kim Y, Kim S, Kim Y, Yang K, Jung H (2004). Neurotoxicity study of 1,3-dichloro-2-propanol in rats. *J Toxicol Pathol*. 17/1: 37–41.
 52. Song SH, Lee SH, Park DR, Kim H, Woo SY, Song WS, Kwon MS, Song IK (2009). Direct preparation of dichloropropanol from glycerol and hydrochloric acid gas in a solvent-free batch reactor: Effect of experimental conditions. *Korean J Chem Engin*. 26/2: 382–386.
 53. Stadler RH (2007). Thermal generation of process contaminants: Furan, chloropropanols, acrylamide, and other undesired vinyllogous compounds. Abstracts of Papers, 234th ACS National Meeting, Boston MA, US, August 19–23.
 54. Stadler RH, Lineback DR (2009). Process-induced food toxicants: occurrence, formation, mitigation, and Health Risks. John Wiley and Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. ISBN 978-0-470-07475-6.
 55. Velíšek J, Hajšlová J (2009). *Chemie potravin II*. vyd. 3. Tábor: OSSIS, 623 s. ISBN 978-80-86659-16-9.
 56. Velíšek J, Davídek J, Hajšlová J, Kubelka V, Janíček G, Máňková B (1978). Chlorohydrins in protein hydrolysates. *Z Lebensm Unter Forsch*. 167: 241–244.
 57. Velíšek J, Davídek J, Kubelka V, Janíček G, Svobodová Z, Šimicová Z (1980). New chlorine-containing organic compounds in protein hydrolysates. *J Agric Chem*. 28: 1142–1144.
 58. Velíšek J, Doležal M, Crews C, Dvořák T (2002). Optical isomers of chloropropanediols: mechanism of their formation and decomposition in protein hydrolysates. *Czech J Food Sci*. 20: 161–170.
 59. Weißhaar R (2008). 3-MCPD-esters in edible fats and oils – a new and worldwide problem. *Eur J Lipid Sci Technol*. 110/8: 671–672.
 60. Wenzl T, Lachenmeier DW, Gökmen V (2007). Analysis of heat-induced contaminants (acrylamide, chloropropanols and furan) in carbohydrate-rich food. *Anal Bioanal Chem*. 389/1: 119–137.
 61. WHO (2001a). 3-Chloro-1,2-propanediol. Safety evaluation of certain food additives and contaminants: WHO food additives series: 48. Geneva: WHO; 2001a. [cit. 2007-01-30] Dostupné z: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je18.htm>
 62. WHO (2002b). 1,3-Dichloro-2-propanol. Safety evaluation of certain food additives and contaminants: WHO food additives series: 48. Geneva: WHO; 2001b. [cit. 2007-01-30] Dostupné z: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je19.htm>
 63. Wong KO, Cheong YH, Seah HL (2006). 3-Monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in soy and oyster sauces: Occurrence and dietary intake assessment. *Fod Kontrol*. 17/5: 408–413.
 64. Yaylayan VA (2009). Molecular mechanism of 3-MCPD ester formation: facts and hypothesis. ILSI Workshop on 3-MCPD esters. Brussels, Belgium, February 5–6.
 65. Xua X, Rena Y, Wua P, Shena X, Hana J, Fengb X (2006). The simultaneous separation and determination of chloropropanols in soy source and other flavoring with gas chromatography-mass spectrometry in negative chemical and electron impact ionization modes. *Food Add Contam*. 23/2: 110–119.

66. Zelinková Z, Švejková B, Velišek J, Doležal M (2006). Fatty acid esters of 3-chloropropane-1,2-diol in edible oils. Food Addit Contam. 23/12: 1290–1298.
67. Zelinková Z, Novotný O, Schůrek J, Velišek J, Haňšlová J, Doležal M (2008). Occurrence of 3-MCPD fatty acid esters in human breast milk. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 25/6: 669–676.
68. Zelinková Z, Doležal M, Velišek J (2009). Occurrence of 3-chloropropane-1,2-diol fatty acid esters in infant and baby foods. Eur. Food Res. Technol. 228: 571–578.

Jiří Patočka et al.
prof.patočka@gmail.com