

NOTAT

Til [REDACTED] (Fødevarestyrelsen)

Vedr. Anmodning om risikovurdering af kosttilskud, Fødevarestyrelsens j.nr.:
2018-29-7100-00460

Fra [REDACTED] (DTU Fødevareinstituttet)
[REDACTED] (DTU Fødevareinstituttet)

16. august 2018

[REDACTED]
j.nr. 18/10593

Risikovurdering af curcumin i kosttilskud

Forespørgsel

Curcumin er optaget på listen over generelle tilladelser i bekendtgørelse om tilsætning af visse andre stoffer end vitaminer og mineraler til fødevarer. En virksomhed har ansøgt Fødevarestyrelsen om at den daglige dosis i bekendtgørelsen forhøjes til 300 mg curcumin. Fødevarestyrelsen har på den baggrund anmodet DTU Fødevareinstituttet om at foretage en risikovurdering af curcumin ved en daglig dosering på 300 mg curcumin. Det er en gebyrbelagt anmeldelse i henhold til bekendtgørelse nr. 549 af 28. maj 2018 om tilsætning af visse andre stoffer end vitaminer og mineraler til fødevarer.

Fødevarestyrelsen anmoder om, at alle aldersgrupper medtages i vurderingen. DTU Fødevareinstituttet bedes i tilfælde af en negativ risikovurdering at redegøre nærmere for de negative fysiologiske effekter, som indtaget af fødevarer kan medføre.

Konklusion

EFSA (Den Europæiske Fødevarsikkerhedsautoritet) og JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives) har fastsat en Acceptabel Daglig Indtagelse (ADI) for curcumin på 3 mg/kg legemsvægt per dag. En ADI for et kemisk stof eller for tilsætningsstoffer som curcumin er fastsat for at beskytte forbrugeren ved indtagelse af stoffet gennem hele livet. En ADI skal beskytte alle køn og aldersgrupper, uanset hvad der måtte være vurderet som den kritiske effekt (den effekt som ADI er fastsat på baggrund af). I dette tilfælde er ADI fastsat på baggrund af reduceret tilvækst i F2-generationen i et 2-generations-reproduktionsforsøg i rotter. DTU Fødevareinstituttet har ikke fundet nyere toksikologiske undersøgelser, der taler for, at den af EFSA og JECFA fastsatte ADI bør revurderes.

DTUs vurdering er foretaget ud fra en antagelse om, at der kun indtages et dagligt kosttilskud indeholdende curcumin. Såfremt det samlede indtag af curcumin ligger under ADI, vil indtaget ikke give anledning til sundhedsmæssige bekymringer.

Kvinder i den fødedygtige alder (18-45 år) vurderes som den potentielt mest følsomme gruppe blandt voksne. For disse kvinder vil indtagelse af 300 mg curcumin fra et kosttilskud klart overskride ADI og hertil kommer et yderligere indtag fra kosten. For disse kvinder kan DTU Fødevareinstituttet ikke afvise en sundhedsmæssig bekymring.

For børn i alle aldersgrupper vil indtagelse af 300 mg curcumin fra kosttilskud føre til en markant overskridelse af ADI hvilket medføre en sundhedsmæssig bekymring.

Baggrund

Curcumin er godkendt som et tilsætningsstof (E 100) specificeret i EU Kommissionens forordning 231/2012¹. Her fremgår det bl.a., at curcumin fremstilles ved ekstraktion fra gurkemeje (*Curcuma longa* L), dvs. jordstængler af sorter af gurkemeje. Ekstraktionen foregår med anvendelse af en række, i forordningen, specificerede organiske opløsningsmidler (eks. ethylacetat). Ved krystallisation af ekstraktet fremkommer et koncentreret curcuminpulver. Produktet består hovedsagelig af curcuminer, dvs. det farvende princip (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-dien-3,5-dion) og dets to desmethoxyderivater i forskellige forhold. Der kan forekomme mindre mængder af olier og harpikser, der forekommer naturligt i gurkemeje. Indholdet af de farvegivende forbindelser (curcuminer/curcuminoider) skal være mindst 90%. Da gurkemeje også anvendes som selvstændigt krydderi og indgår i blandingskrydderier som karry, vil indtaget fra kosten bestå af bidraget fra anvendelse som tilsætningsstof og bidraget fra indtag som krydderi (EFSA 2010). EFSA estimerede dog i 2014, at bidraget fra krydderier var beskedent og dermed primært stammer fra anvendelsen som tilsætningsstof.

Virksomheden oplyser, at deres produkt er et ekstrakt af gurkemejerod og at indholdet af curcuminoider er $\geq 95\%$.

Vurdering

Curcumin har været vurderet adskillige gange af JECFA, og EFSA har vurderet curcumin i 2010. På baggrund af en række *in vitro* test af curcumin har stoffet længe været mistænkt for at være genotoksisk og dermed potentielt kræftfremkaldende, men på baggrund af to carcinogenicitetsforsøg med mus og rottet udført af NTP (1993), har JECFA og EFSA vurderet, at stoffet ikke er kræftfremkaldende (EFSA, 2010; JECFA, 1995). Både EFSA (2010) og JECFA (2004) har fastsat en ADI på 3 mg/kg legemsvægt pr. dag. ADI er fastsat for summen af curcuminer.

¹ KOMMISSIONENS FORORDNING (EU) Nr. 231/2012 af 9. marts 2012 om specifikationer for fødevarerilsætningsstoffer opført i bilag II og III til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008

Både EFSA og JECFA har fastsat ADI på basis af et 2-generations reproduktionsstudie i rotter, hvor der blev fundet en reduceret tilvækst i legemsvægten dag 7, 14 og 21 hos rotterunger tilhørende F2-generationen, hvis mødre også under diegivningsperioden fik den højeste dosering af et curcumineks-trakt (Ganiger et al., 2007). På baggrund af dette studie blev NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) fastsat til at være 250-320 mg/kg legemsvægt pr. dag. I overensstemmelse med den generelle standardpraksis ved toksikologiske vurderinger har EFSA og JECFA anvendt en usikkerhedsfaktor på 10 for at tage højde for forskelle mellem dyr og mennesker og en faktor 10 for variation mellem mennesker, og således fastsat en ADI på 3 mg/kg legemsvægt pr. dag. Ud over effekten på afkommet i det omtalte reproduktionsforsøg, så har lidt højere doser af curcumin også vist at kunne forårsage mavesår, hyperplasi og betændelse i mave-tarmsystemet hos rotter.

DTU har foretaget en litteratursøgning og undersøgt, om der siden EFSA's vurdering i 2010 er fremkommet nye studier af curcumin, der kunne give anledning til en revurdering af NOAEL, det vil sige nye reproduktionsstudier af en type og kvalitet, som vil forventes at kunne ændre vurderingen fastsat på baggrund af undersøgelsen udført af Ganiger et al. (2007). Der er ikke fundet sådanne studier. Virksomheden nævner nye undersøgelser, der peger på fordele ved at øge tilsætningen af curcumin. Ud fra beskrivelsen tyder det på, at disse undersøgelser vedrører mulige gunstige helbredsmæssige effekter af curcumintilsætning og ikke er toksikologiske undersøgelser, som kan anvendes til at identificering et NOAEL og dermed fastsættelse af en ADI. DTU Fødevareinstituttet anvender derfor fortsat den ADI, der er fastsat af JECFA og EFSA.

Indtag fra andre kilder end kosttilskud

EFSA vurderer med jævne mellemrum, om man med de tilladte niveauer overskrider ADI for forskellige tilsætningsstoffer. EFSA har senest set på eksponeringen af curcumin i 2014. EFSA har estimeret voksne danskeres samlede indtag fra kosten til at være 0,3 mg/kg legemsvægt pr. dag for den gennemsnitlige danske befolkning og op til 1,0 mg/kg legemsvægt pr. dag for de danskere, der har det højeste indtag (95-percentilen). Blandt større børn og unge, defineret som de 10-17 årige, er de tilsvarende indtagsestimater væsentligt højere, hhv. 0,7 og 1,8 mg/kg legemsvægt pr. dag, mens EFSA for børn (4-9 år) estimerer indtaget til hhv. 0,9 og 1,9 mg/kg legemsvægt pr. dag. Der foreligger ikke estimater for danske småbørn (EFSA, 2014). Indtagsestimaterne er beregnet på basis af et scenarie, hvor der tages højde for mærkeloyalitet ("Brand-loyal scenario"). EFSA har ikke foretaget beregninger for 50-percentilen.

Vurdering relateret til kvinder i den fødedygtige alder

I henhold til EFSA (2012) anvendes 70 kg som gennemsnitvægt for den voksne befolkning. De 70 kg stemmer fint overens med den gennemsnitlige legemsvægt på 71,0 kg, for danske kvinder i den fødedygtige alder (18 - 45 år, DTUs kostdatabase), som DTU Fødevareinstituttet anser for at være den potentielt mest følsomme voksne befolkningsgruppe i forhold til at sikre deres børn mod skadevirkninger.

Det vil sige, at en kvinde samlet set vurderes til at kunne indtage 210 mg curcumin uden at overskride ADI, når man alene ser på bidraget fra kosttilskuddet.

Et indtag på 300 mg pr. dag fra kosttilskud vil således, selv hvis der ikke blev taget hensyn til indtag fra kosten, ligge klart over ADI. For kvinder med et gennemsnitligt indtag af curcumin fra kosten, vil det samlede indtag (hvor indtaget fra kosten inddrages) ligge på 320 mg og kvinder med et højt indtag af curcumin fra kosten (95-percentilen) vil samlet have et indtag på 370 mg pr. dag (se tabel 1 og 2 for en oversigt over de nærmere beregninger). For sidstnævnte gruppe er der maksimalt plads til at indtaget fra kosttilskud udgør 140 mg pr. dag, hvis man skal holde sig under ADI. For kvinder i den føde-dygtige alder kan DTU Fødevareinstituttet ikke afvise en sundhedsmæssig bekymring, hvis det samlede indtag af curcumin overskrider ADI.

Vurdering relateret til børn og unge

En ADI skal beskytte alle køn og aldersgrupper uanset ud fra hvad der måtte være den kritiske effekt. I nedenstående tabel 1 er der vist beregninger for, hvor meget curcumin børn og unge i forskellige aldersgrupper kan indtage, før ADI overskrides. For disse beregninger er der taget udgangspunkt i de tidligere nævnte indtag af curcumin fra kosten. Ud over børn og unge er der ligeledes opført en beregning med udgangspunkt i de 1-2 årige, som er den aldersgruppe, der kan indtage mindst curcumin pr. person, før ADI overskrides. I mangel af data for indtaget fra kosten for denne aldersgruppe skønnes indtaget fra kosten, pr. kg legemsvægt at ligge på niveau med de 4-9 årige børn.

Tabel 1. Beregninger af maksimalt curcumin indtag + bidrag fra kosten

Alder	Legemsvægt	ADI x	Bidrag fra kosten	
		legemsvægt	Gennemsnit	95-Percentilen
Voksne	70,0 kg	210 mg	21 mg	70 mg
Større børn og unge (10-17 år)	54,2 kg*	163 mg	38 mg	98 mg
Børn (4-9 år)	26,0 kg*	78 mg	23 mg	49 mg
Småbørn (1-2 år)	11,3 kg*	34 mg	10 mg	21 mg

* Gennemsnitlige legemsvægt baseret på data fra DTUs kostdatabase.

Tabel 2 viser en samlet oversigt for hvor meget curcumin, der kan tilsættes et kosttilskud før ADI overskrides for forskellige aldersgrupper. Det antages, at en person kun indtager et dagligt kosttilskud tilsat curcumin. Den midterste kolonne viser, hvor meget curcumin, der maksimalt kan tilsættes til et kosttilskud, før ADI overskrides, hvis bidraget af curcumin fra kosten er gennemsnitligt. Den sidste kolonne viser, hvor meget curcumin, der maksimalt kan tilsættes kosttilskuddet, før ADI overskrides, når bidraget fra curcumin fra kosten ligger på 95-percentilen.

Tabel 2. Mængde af curcumin, der maksimalt kan tilsættes et kosttilskud uden at ADI overskrides

	Hvis bidraget fra kosten er gennemsnitligt	Hvis bidraget fra kosten ligger på 95-percentilen
Voksne	189 mg	140 mg
Større børn og unge (10-17 år)	125 mg	65 mg
Børn (4-9 år)	55 mg	29 mg
Småbørn (1-2 år)	24 mg	13 mg

Som det kan ses af tabel 1 og 2, så vil et dagligt indtag på 300 mg curcumin fra et kosttilskud overskride ADI for alle aldersgrupper. Overskridelsen vil være mest markant for de yngre forbrugere.

Referencer

- EFSA 2010. Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive, EFSA panel on food additives and nutrient sources added to food (ANS). In EFSA Journal (Parma, Italy, European Food Safety Authority), 46.
- EFSA 2012. Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. In EFSA Journal (Parma, Italy, European Food Safety Authority), 46.
- EFSA 2014. Refined exposure assessment for curcumin (E 100). In EFSA Journal (Parma, Italy, European Food Safety Authority), 43.
- Ganiger, S., Malleshappa, H.N., Krishnappa, H., Rajashekhar, G., Rao, V.R., Sullivan, F., 2007. A two-generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rats. Food Chem. Toxicol. 45, 64-69.
- JECFA 1995. Evaluation of certain food additives and contaminants, 44th report. In WHO Technical report series (TRS) (Geneva, Switzerland, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), 1-54.
- NTP 1993. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of turmeric oleoresin (CAS No. 8024-37-1) (Major Component 79%-85% curcumin, CAS No. 458-37-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies) (National Toxicology Program), 275 pp.