

## Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 58, No 4 (2007)



### Ochratoxin A in foods of animal origin

A. GOVARIS (Α. ΓΚΟΒΑΡΗΣ), N. SOLOMAKOS (Ν. ΣΟΛΩΜΑΚΟΣ), A. PAXARA (Α. ΠΕΞΑΡΑ)

doi: [10.12681/jhvms.14995](https://doi.org/10.12681/jhvms.14995)

### To cite this article:

GOVARIS (Α. ΓΚΟΒΑΡΗΣ) Α., SOLOMAKOS (Ν. ΣΟΛΩΜΑΚΟΣ) Ν., & PAXARA (Α. ΠΕΞΑΡΑ) Α. (2017). Ochratoxin A in foods of animal origin. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 58(4), 313–320.  
<https://doi.org/10.12681/jhvms.14995>

## Ωχρατοξίνη Α και τρόφιμα ζωικής προέλευσης

Α. Γκόβαρης, Ν. Σολωμάκος, Α. Πεξαρα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η ωχρατοξίνη Α (ΩΤΑ) είναι μια μυκοτοξίνη που παράγεται κυρίως από τους μύκητες *Aspergillus ochraceus* και *Penicillium verrucosum*. Η ΩΤΑ έχει νεφροτοξική, ανοσοκατασταλτική, τερατογόνο, μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δράση τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους και θεωρείται ότι αποτελεί μια από σημαντικότερες αιτίες της ενδημικής νεφροπάθειας του ανθρώπου στα Βαλκάνια. Η παρουσία της τοξίνης στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης προέρχεται κυρίως από ζώα που έχουν προηγουμένως καταναλώσει ζωοτροφές μολυσμένες με ΩΤΑ. Τα αποτελέσματα ερευνών σε διάφορες χώρες έδειξαν ότι το χοιρινό κρέας είναι η πιο σημαντική πηγή μόλυνσης του ανθρώπου από την ΩΤΑ, σε σύγκριση με άλλα ζωικά τρόφιμα. Τα πλέον μολυσμένα με την τοξίνη ζωικά τρόφιμα βρέθηκαν να είναι τα κρεατοσκευάσματα από αίμα και νεφρούς χοίρου. Στο αγελαδινό γάλα ανιχνεύθηκε, επίσης, η παρουσία της ΩΤΑ αλλά σε μικρά ποσοστά, επειδή στα μηρυκαστικά η χλωρίδα της μεγάλης κοιλίας τους μετατρέπει την ΩΤΑ σε ωχρατοξίνη α, η οποία θεωρείται μη τοξικός μεταβολίτης. Μέχρι σήμερα η Ευρωπαϊκή Ένωση δεν έχει θέσει επίσημα όρια για την παρουσία της ΩΤΑ στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, σε αντίθεση με την εφαρμογή ορίων για διάφορα άλλα προϊόντα φυτικής προέλευσης.

**Λέξεις ευρετηρίασης:** ωχρατοξίνη Α, μυκοτοξίνη

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μυκοτοξίνες είναι προϊόντα του μεταβολισμού μυκήτων, που ανήκουν κυρίως στα γένη *Aspergillus*, *Fusarium* και *Penicillium* και παρουσιάζουν τοξική δράση στον άνθρωπο, στα ζώα, στα ψάρια, στα φυτά και στους μικροοργανισμούς (ICMSF 1996). Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί περισσότερες από 400 μυκοτοξίνες, αλλά μόνο μερικές από αυτές έχουν απομονωθεί στα τρόφιμα (Murphy και συν 2006). Υπολογίζεται ότι το 25% των αγροτικών προϊόντων σε παγκόσμια κλίμακα είναι μολυσμένο με μυκοτοξίνες, προκαλώντας μεγάλες οικονομικές απώλειες (McLean και Dutton 1995, Wang και Groopman 1999, Atroshi και συν 2002).

## Ochratoxin A in foods of animal origin

Govaris A., Solomakos N., Pexara A.

**ABSTRACT.** Ochratoxin A (OTA) is a mycotoxin produced by the fungi *Aspergillus ochraceus* και *Penicillium verrucosum*. OTA shows a nephrotoxic, teratogenic, immunotoxic and carcinogenic action against animals and humans. In humans, OTA is implicated in the aetiology of Balkan endemic nephropathy. OTA can be mainly found in foods of animal origin as a result of indirect transmission from animals exposed to naturally contaminated feed. Results from research works in various countries showed that the pork meat was the most important source of human contamination with OTA, as compared to other products of animal origin. Sausages containing blood or pork kidney presented the highest amounts of OTA among other food products of animal origin. The presence of OTA in cow's milk was rather low, since the bacteria in the rumen of ruminants are capable of splitting OTA to ochratoxin α, which is generally accepted as no toxic metabolite. The European Union has not yet set limits of ochratoxin in foods of animal origin, in contrast to these of limits in foods of plant origin.

**Key words:** Ochratoxin A, mycotoxin

Οι κυριότερες μυκοτοξίνες είναι οι αφλατοξίνες, οι φουμονισίνες, η πατουλίνη και οι ωχρατοξίνες (Kabak και συν 2006). Η πιο σημαντική από τις ωχρατοξίνες είναι η ωχρατοξίνη Α (ΩΤΑ), αφού είναι η περισσότερη τοξική και εντοπίζεται συχνότερα σε σχέση με τις ωχρατοξίνες Β και C. Η ΩΤΑ απομονώθηκε για πρώτη φορά στη Νότιο Αφρική το 1965 από το μύκητα *Aspergillus ochraceus*, στον οποίο οφείλεται και η μετέπειτα ονομασία της (van de Merwe και συν 1965).

Η ΩΤΑ ταξινομήθηκε το 1993 από το διεθνή οργανισμό έρευνας κατά του καρκίνου ως δυνητικά καρκινογόνος ουσία (κατηγορία 2B) (IARC 1993). Επίσης, η ΩΤΑ συμπεριλαμβάνεται στους σημαντικότερους αι-

Εργαστήριο Υγιεινής Τροφίμων Ζωικής Προέλευσης, Τμήμα Κτηνιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τρικαλών 224, 431 00 Καρδίτσα

Ημερομηνία υποβολής: 15.11.2007  
Ημερομηνία εγκρίσεως: 20.12.2007

Laboratory of Hygiene of Foods of Animal Origin, Faculty of Veterinary Medicine, University of Thessaly, 224 Trikalon str., 431 00 Karditsa, Greece

Submission date: 15.11.2007  
Approval date: 20.12.2007

τιολογικούς παράγοντες της ενδημικής νεφροπάθειας των Βαλκανίων (Balcan Endemic Nephropathy ή BEN), των όγκων της ουροφόρου οδού (Urinary Tract Tumors ή UTT) και πιθανώς και σε άλλες νεφροπάθειες του ανθρώπου (Abouzied και συν 2002). Η σημασία της ΩΤΑ για τη δημοσία υγεία αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Είναι χαρακτηριστικό ότι, σύμφωνα με έρευνες σε χώρες της Κεντρικής Ευρώπης, το 90% των εξετασθέντων δειγμάτων αίματος ανθρώπων ήταν θετικό στην παρουσία ΩΤΑ με συγκεντρώσεις  $>0.1$  ppb (Petzinger και Weidenbach 2002).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την παρουσία της ΩΤΑ στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης.

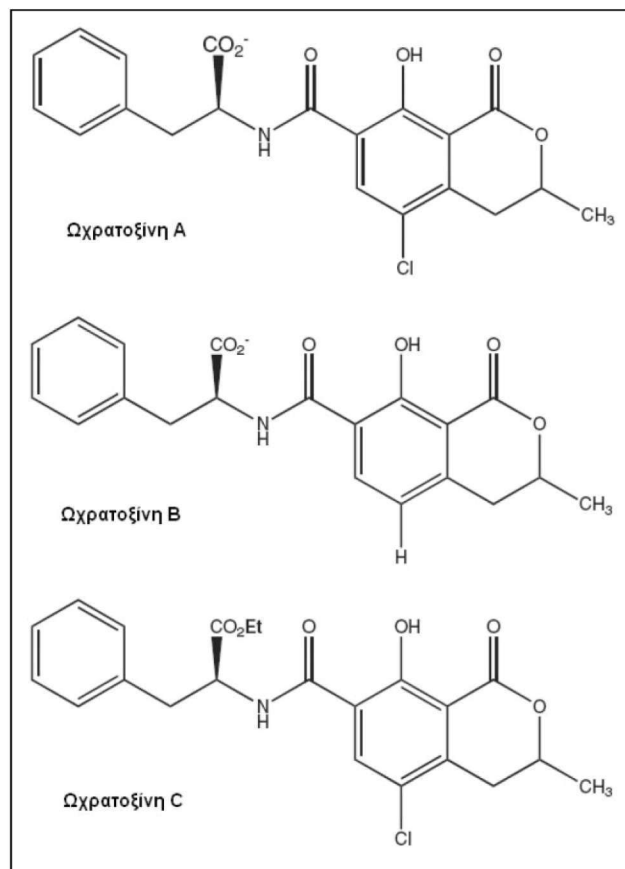
## ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΩΤΑ

Η ΩΤΑ παράγεται από διάφορους μύκητες που ανήκουν στα γένη *Aspergillus* (*A. ochraceus*, *A. alliaceus*, *A. auricomus*, *A. carbonarius*, *A. glaucus*, *A. melleus*, *A. sulphureus*, *A. sclerotium*, *A. niger* κ.α.) και *Penicillium* (*P. verrucosum*, *P. nordicum*, *P. viridicatum*, *P. chrysogenum*) (Lai και συν 1970, Hesseltine και συν 1972, Ciegler και συν 1973, Land και Hult 1987, Varga και συν 1996, Bennett και Klich 2003). Η δυνατότητα παραγωγής ΩΤΑ εξαρτάται από τα στελέχη των μυκήτων. Έτσι, το 90% των απομονωθέντων στελεχών *A. niger* μπορεί να παράγει ΩΤΑ (Abarca και συν 2001), ενώ για τον *P. verrucosum* αναφέρεται ότι το 74% των στελεχών που απομονώθηκαν στην Ευρώπη μπορεί να παράγει ΩΤΑ *in vitro* (Frisvad και συν 2005). Δύο, όμως, είναι τα κυριότερα είδη μυκήτων που απομονώνονται συχνότερα από τα τρόφιμα και τις ζωοτροφές και ενοχοποιούνται για την παραγωγή ΩΤΑ, οι *A. ochraceus* και *P. verrucosum*.

Ο *P. verrucosum* εντοπίζεται κυρίως στις ψυχρές κλιματικές ζώνες, ενώ ο *A. ochraceus* εντοπίζεται συνήθως σε τροπικά κλίματα (WHO 1990, Marquardt και Frohlich 1992). Η ιδανική θερμοκρασία για την παραγωγή της ΩΤΑ κυμαίνεται από 12 έως 37°C για τον *A. ochraceus* και 4 έως 31°C για τον *P. verrucosum* (Northolt και συν 1979, Pitt και συν 2000). Οι Sweeney και συν (2000) αναφέρουν ότι ο *P. verrucosum* και ο *A. ochraceus* μπορούν να αναπτυχθούν σε τιμές Συντελεστή Ενεργού Ύδατος (ΣΕΥ) μέχρι 0,8 και 0,77, αντίστοιχα. Ο *A. ochraceus* μπορεί να αναπτυχθεί καλύτερα σε τρόφιμα, όπως φυστίκια και σόγια, ενώ η ανάπτυξη του *P. verrucosum* ευνοείται στο καλαμπόκι και τη βρώμη (Madhyastha και συν 1990, Hope και συν 2005).

## ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η ΩΤΑ περιγράφεται χημικά σαν μια ένωση φαι-



Εικόνα 1. Χημικοί τύποι των ochratoxins A, B και C.

Figure 1. Chemical structures of ochratoxins A, B and C.

νυλαλανίνης - κουραμίνης (dihydroisoscouramin) με διπλό αμιδικό δεσμό (EMAN 2005). Σε αντίθεση με τις άλλες ochratoxines, η ΩΤΑ διαθέτει ένα άτομο χλωρίου στη θέση C5 του δακτυλίου της κουραμίνης, όπως απεικονίζεται στην εικόνα 1. Η καρβοξυλική ομάδα της φαινυλαλάννης παραμένει αδέσμευτη, με αποτέλεσμα η ΩΤΑ να αποτελεί ένα ασθενές οξύ ( $pK_a=7,1$ ). Η ΩΤΑ είναι μια άχρωμη κρυσταλλική ένωση, μερικώς διαλυτή σε οργανικούς διαλύτες, όπως το χλωροφόρμιο, η μεθανόλη και το ακετονιτρίλιο, ενώ το άλας της με νάτριο είναι διαλυτό στο νερό. Επίσης, είναι εξαιρετικά ασταθής στην επίδραση του φωτός, με αποτέλεσμα να αποδομείται ακόμα και μετά από σύντομη έκθεση στο φως, ιδιαίτερα σε συνθήκες αυξημένης υγρασίας, ενώ είναι σχετικά σταθερή στη θέρμανση.

## ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η τοξικότητα της ΩΤΑ στα ζώα και στους ανθρώπους έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία 30 χρόνια (Marquardt και Frohlig 1992, Petzinger και Ziegler 2000). Στους περισσότερους οργανισμούς, η ΩΤΑ απορροφάται στο λεπτό έντερο και ιδιαίτερα στο πρόσθιο τμήμα του. Αντίθετα, στα μηρυκαστικά η χλωρίδα

της μεγάλης κοιλίας τους διασπά τον αμιδικό δεσμό της ΩΤΑ, με αποτέλεσμα το σχηματισμό φαινυλανίνης και ενός μη τοξικού μεταβολίτη (ωχρατοξίνη α). Η ΩΤΑ, μετά την απορρόφησή της από το έντερο, δεσμεύεται από την αλβουμίνη και από άλλα μακρομόρια του ορού του αίματος. Η δέσμευση της τοξίνης από την αλβουμίνη είναι τόσο ισχυρή, ώστε η απομάκρυνσή της μέσω του ήπατος ή των νεφρών να είναι ιδιαίτερα δύσκολη (Chu 1971). Έτσι, η ΩΤΑ έχει αυξημένη ημιπερίοδο ζωής (LD50) στον ορό διαφόρων θηλαστικών, εκτός των μηρυκαστικών ζώων. Σε περίπτωση μόλυνσης από την πεπτική οδό, ο μεγαλύτερος LD50 της ΩΤΑ αναφέρεται για τον άνθρωπο (840 ώρες) και το χοίρο (120 ώρες) (Stander και συν 2001). Η τοξίνη μεταβολίζεται ελάχιστα στους ιστούς των θηλαστικών και μόνο μια μικρή ποσότητά της μετατρέπεται με οξείδωση σε μεταβολίτες 4R ή 4S - υδροξυωχρατοξίνης Α (Li και συν 1998). Στις οξειδωτικές αυτές διεργασίες εμπλέκεται το κυτόχρωμα P 450 (Stormer και συν 1983). Η ΩΤΑ απεκκρίνεται κυρίως μέσω της χολής και των ούρων (Kontaxi και συν 1996, Tsuda και συν 1999).

Η ΩΤΑ έχει νεφροτοξική, ανοσοκατασταλτική, τερατογόνο, μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δράση τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους (O'Brien και Dietrich 2005). Όπως προαναφέρθηκε, έχει χαρακτηριστεί επίσημα ως δυνητικά καρκινογόνος ουσία (κατηγορία 2B). Η ΩΤΑ είναι σαφώς ανοσοκατασταλτικός παράγοντας (Stormer και Lee 1995) και παράλληλα αποτελεί δυνητικά τερατογόνο ουσία για μύες, επίμυες και κοτόπουλα (Huff 1991). Επιδρά στο μεταβολισμό της γλυκόζης και αυξάνει τη συσσώρευση του γλυκογόνου στο ήπαρ διάφορων οργανισμών (Verma και Shalini 1998). Αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών όγκων σε μύες και των δύο φύλων, ενώ προκαλεί νεφροκυτταρικά αδενώματα και καρκινώματα σε αρσενικούς μύες, καθώς και σε επίμυες ανεξαρτήτως φύλου (IARC 1993). Ο μηχανισμός τοξικότητας της ΩΤΑ στους διάφορους οργανισμούς αποδίδεται (Fink-Gremmels 2005) στην ικανότητα της τοξίνης να προκαλεί νέκρωση και υπερπλασία των νεφρικών κυττάρων, στην αναστολή της σύνθεσης πρωτεϊνών, στην απελευθέρωση ελευθέρων ριζών, στη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων των νεφρικών κυττάρων και στη δραστηριοποίηση ενζύμων, όπως τα CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 και πιθανώς το CYP1B1 και στις οξυγενάσεις (κυκλοοξυγενάση και λιποοξυγενάση) που μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο DNA των κυττάρων.

Ο σκύλος και ο χοίρος αποτελούν τα περισσότερα ευαίσθητα είδη στη δράση της ΩΤΑ με τιμές LD<sub>50</sub> 0,2 και 1 mg/kg σωματικού βάρους (ΣΒ), αντίστοιχα, ενώ οι αρουραίοι και τα ποντίκια είναι τα περισσότερα αν-

θεκτικά είδη με τιμές LD50 58 και 30 mg/kg ΣΒ, αντίστοιχα. Για τα μηρυκαστικά δεν υπάρχουν αναφορές για τις τιμές LD50 (Marquardt και Frohlich 1992).

Κατά την οξεία τοξίκωση από ΩΤΑ στα περισσότερα είδη οργανισμών, τα όργανά τους εμφανίζονται αιμορραγικά, ενώ παρουσιάζουν εναποθέσεις ινικής σε σπλήνα, ήπαρ, εγκέφαλο, νεφρούς και καρδιά. Παράλληλα, παρατηρούνται συχνά εντερίτιδες και νεκρώσεις σε ήπαρ, νεφρούς και λεμφοειδείς ιστούς (O'Brien και Dietrich 2005).

Οι υποξείες και χρόνιες τοξικές από ΩΤΑ προκαλούν νεφροπάθειες σε διάφορα είδη ζώων. Ο χοίρος είναι το πλέον ευαίσθητο ζώο στην εκδήλωση νεφροπάθειας από χρόνια δράση της ΩΤΑ. Η νεφροπάθεια των χοίρων από χρόνια μυκοτοξίκωση είναι ιδιαίτερα συχνή στις Σκανδιναβικές χώρες (Krogh και συν 1976, Curtui και συν 2001). Οι Krogh και συν (1974) αναφέρουν ότι η χορήγηση ΩΤΑ σε χοίρους μέσω της τροφής σε συγκεντρώσεις 200 - 4.000 μg/kg είχε ως αποτέλεσμα την εκδήλωση νεφροπάθειας μετά από χρονικό διάστημα 4 μηνών, σε όλες τις χορηγούμενες συγκεντρώσεις της τοξίνης.

Στα πτηνά, η ΩΤΑ έχει μεγαλύτερη νεφροτοξική από ηπατοτοξική δράση (Biro και συν 2002). Η χρόνια επίδραση της τοξίνης στα πτηνά έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο ρυθμό ανάπτυξης, μειωμένη ανάπτυξη των οστών και αναιμία (Marquardt και Frohlich 1992).

Ελάχιστα αναφορές υπάρχουν για τη χρόνια επίπτωση της ΩΤΑ στα άλλα είδη παραγωγικών ζώων (O'Brien και Dietrich 2005). Περιστατικά οξείας ή χρόνιας τοξίκωσης από ΩΤΑ δεν έχουν αναφερθεί για τα μηρυκαστικά. Η χλωρίδα της μεγάλης κοιλίας των προβάτων παρουσιάζει μικρότερη ικανότητα μεταβολισμού της ΩΤΑ σε σχέση με την αντίστοιχη των αγελάδων (Hohler και συν 1999). Οι Blank και συν (2003) αναφέρουν ότι η συγκέντρωση της ΩΤΑ στον ορό των προβάτων παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με τη χορηγούμενη συγκέντρωση της τοξίνης και προτείνουν ότι η χορήγηση μολυσμένης τροφής πρέπει να αποφεύγεται.

Η ενδημική νεφροπάθεια των Βαλκανίων (BEN) είναι μια πάθηση των νεφρών του ανθρώπου που αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1950 στη Βουλγαρία, τη Ρουμανία και την πρώην Γιουγκοσλαβία (Tanchev και συν 1956, Danilovic και συν 1957, Fortza και Negoescu 1961). Η ΩΤΑ θεωρείται ότι αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα της BEN. Αυτό οφείλεται στο ότι η τοξίνη απομονώνεται σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις από τα αποθηκευμένα τρόφιμα των προσβεβλημένων οικογενειών, βρίσκεται στο αίμα των προσβεβλημένων ατόμων σε συγκεντρώσεις  $\geq 2$  μg/l και απομονώνεται συχνότερα από τα ούρα των κατοίκων στις περιοχές που ενδημεί η νόσος και μάλιστα, βρίσκεται

σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στα άτομα που πάσχουν από BEN (Petkova-Bocharova και Castegnaro 1991, Pfohl-Leskowicz και συν 2002).

Τα κύρια χαρακτηριστικά της BEN είναι οι αμφοτερόπλευρες αλλοιώσεις του νεφρικού φλοιού. Στα προχωρημένα στάδια της νόσου, το μέγεθος και το βάρος των νεφρών μειώνονται σημαντικά, με διάχυτη ίνωση του νεφρικού φλοιού χωρίς συνήθως να συνοδεύονται από άλλες ενδείξεις φλεγμονής.

## ΩΤΑ ΚΑΙ ΤΡΟΦΙΜΑ ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ

Η παρουσία της ΩΤΑ στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης μπορεί να προέλθει: άμεσα, λόγω της απευθείας επιμόλυνσής τους με τοξικούς μύκητες και έμμεσα, λόγω της κατανάλωσης από τα ζώα ζωοτροφών που περιέχουν ΩΤΑ (Kuiper-Goodman και Scott 1989) και που αποτελεί την πλέον συχνή μορφή μόλυνσης των τροφίμων (Matrella και συν 2006).

Λίγες σχετικά μελέτες έχουν δημοσιευτεί για την παρουσία της ΩΤΑ στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Αντίθετα, οι περισσότερες μελέτες για την παρουσία της τοξίνης αφορούν στα δημητριακά και σε άλλα τρόφιμα φυτικής προέλευσης. Χαρακτηριστικά, οι δημοσιευμένες μελέτες για την παρουσία της ΩΤΑ στα τρόφιμα την πενταετία 2000 – 2005 ήταν 24 για το κρέας και τα κρεατοσκευάσματα, ενώ για το κρασί, τον καφέ και τα δημητριακά στο ίδιο χρονικό διάστημα ήταν 63, 53 και 43, αντίστοιχα (Jorgensen 2005).

Από τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, το χοιρινό κρέας, καθώς και τα κρεατοσκευάσματά του, θεωρούνται ως η πιο σημαντική πηγή μόλυνσης του ανθρώπου από την ΩΤΑ (Curtui και συν 2001). Στους χοίρους, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ΩΤΑ εντοπίζονται στο αίμα, τους νεφρούς, το ήπαρ, τους μύες και το λίπος (Chiavaro και συν 2002α). Συνεπώς, τα κρεατοσκευάσματα που εμπεριέχουν αίμα και νεφρούς χοίρου πρέπει να θεωρούνται σημαντικούς παράγοντες για πιθανή μόλυνση των καταναλωτών από την τοξίνη.

Σύμφωνα με τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα ερευνών για την ανίχνευση της ΩΤΑ σε τρόφιμα που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες χώρες κατά το χρονικό διάστημα 1990-1998, σε σύνολο 23.167 εξετασθέντων δειγμάτων τροφίμων θετικών στην παρουσία ΩΤΑ, το 85% προερχόταν από χώρες της Ευρώπης (Κροατία, Δανία, Φιλανδία, Γαλλία, Ισπανία, Σουηδία, Ελβετία και Ηνωμένο Βασίλειο), το 7% από χώρες της Νοτίου Αμερικής (Βραζιλία και Ουρουγουάη), το 6% από χώρες της Βορείου Αμερικής (Καναδά και Η.Π.Α.), 1% από χώρες της Αφρικής (Σιέρα Λεόνε και Τυνησία) και 1% από χώρες της Ασίας (Ντουμπάι και Ιαπωνία) (JECFA 2001). Οι μέσες συγκεντρώσεις της τοξίνης που ανιχνεύθηκαν στα κρεατοσκευάσματα από χοιρι-

νό κρέας ήταν 0,052 μg/kg, ενώ συγκριτικά οι αντίστοιχες τιμές στα δημητριακά ήταν 0,94 μg/kg.

Στα πλαίσια της Ε.Ε. πραγματοποιήθηκαν δύο επισημονικά προγράμματα για την καταγραφή της παρουσίας της ΩΤΑ στα τρόφιμα στις χώρες της Ένωσης (EU SCOOP task 3.2.2. 1997, EU SCOOP task 3.2.7. 2002) για τα χρονικά διαστήματα 1997-1999 και 2000-2002. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των δύο μελετών έδειξαν ότι σε σύνολο 1.860 δειγμάτων κρέατος που εξετάστηκαν για την παρουσία της ΩΤΑ (στοιχεία από Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία και Ηνωμένο Βασίλειο) ανιχνεύθηκε σχετικά χαμηλό ποσοστό θετικών δειγμάτων (18%). Το σύνολο των θετικών δειγμάτων προερχόταν από τρόφιμα χοιρινού κρέατος και η μέση συγκέντρωση τοξίνης σε αυτά ήταν 0,19 μg/kg. Στις ίδιες μελέτες, η συσχέτιση των συγκεντρώσεων της ΩΤΑ στο πλάσμα αίματος ανθρώπων από Γαλλία, Νορβηγία και Σουηδία με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις της τοξίνης στα τρόφιμα, έδειξε ότι τα δημητριακά συνέβαλαν κατά 50% και ακολουθούσαν το κρασί με 13%, ο καφές με 10%, τα μπαχαρικά με 8%, άλλα τρόφιμα με 6%, η μύρτα με 5%, το κακάο με 4%, τα αποξηραμένα φρούτα με 3%, ενώ το κρέας συνέβαλε μόλις 1%.

Οι Jorgensen και Petersen (2000) συνόψισαν τα αποτελέσματα ερευνών για την παρουσία της ΩΤΑ σε νεφρούς χοίρων που έπασχαν από νεφροπάθεια το χρονικό διάστημα 1983 έως το 2000 στη Δανία. Αξιοσημείωτη ήταν η μείωση του αριθμού των μολυσμένων χοίρων από ΩΤΑ, από 11.000 που ήταν κατά το χρονικό διάστημα 1983-1989 σε 109 κατά το διάστημα 1990-2000. Η μείωση αυτή αποδίδεται στο πρόγραμμα ελέγχου που εφαρμόστηκε για την παρουσία της ΩΤΑ σε ζωοτροφές και στα σφάγια χοίρων. Στη Δανία, οι νεφροί από χοίρο, που παρουσιάζουν συμπτώματα νεφροπάθειας κατά την επιθεώρηση του σφάγιου, εξετάζονται για την παρουσία της τοξίνης. Στα πλαίσια αυτού του προγράμματος ελέγχου, τα σφάγια των χοίρων θεωρούνται ως μολυσμένα όταν η συγκέντρωση της ΩΤΑ στους νεφρούς υπερβαίνει τα 25 μg/kg.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Βόρεια Ιταλία για την παρουσία της ΩΤΑ σε μύες και νεφρούς χοίρων, οι Matrella και συν (2006) αναφέρουν ότι σε σύνολο 54 δειγμάτων, που εξετάστηκαν με μεθόδους ELISA ή HPLC, όλα τα δείγματα βρέθηκαν μολυσμένα με τοξίνη. Συγκεκριμένα, στο 78% των δειγμάτων βρέθηκε ότι η συγκέντρωση της τοξίνης ήταν μεγαλύτερη από 0,05 ng/g. Στην ίδια μελέτη, στο 20% των δειγμάτων η συγκέντρωση της τοξίνης ήταν μεγαλύτερη από 0,5 ng/g, ενώ η μεγαλύτερη συγκέντρωση που καταγράφηκε ήταν 0,9 ng/g. Οι μέσες τιμές που καταγράφηκαν ήταν 0,024 και 0,29 ng/g για τους μύες και τους νεφρούς των χοίρων που εξετάστηκαν, αντίστοιχα. Συ-

μπερασματικά, η συγκέντρωση της ΩΤΑ σε όλα τα δείγματα ήταν χαμηλότερη από το επίσημο όριο στην Ιταλία (1ng/g) για τα προϊόντα από χοιρινό κρέας.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Ρουμανία, οι Curtui και συν (2001) αναφέρουν ότι εξέτασαν δείγματα αίματος, νεφρών, ήπατος και μυών από σφάγια χοίρων για την παρουσία της ΩΤΑ. Το 98% των δειγμάτων αίματος βρέθηκε θετικό στην παρουσία της τοξίνης σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονταν από 0,05 έως 13,4 ng/ml. Τα ποσοστά θετικών δειγμάτων νεφρών και ήπατος κυμάνθηκαν σε ανάλογα επίπεδα (79 και 75%) με μέση συγκέντρωση τοξίνης 0,54 και 0,16 ng/g, αντίστοιχα. Αντίθετα, στους μύες καταγράφηκε το μικρότερο ποσοστό μόλυνσης (17%), καθώς και η μικρότερη μέση συγκέντρωση τοξίνης στα θετικά δείγματα (0,15 ng/g). Σε άλλη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Ρουμανία, οι Curtui και Gareis (2001) αναφέρουν ότι σε 52 δείγματα αίματος από χοίρους βρέθηκαν θετικά τα 49 (94%) με συγκεντρώσεις της τοξίνης από 0,1 έως 13,4 ng/kg.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Δανία το 1999 (Jorgensen και Petersen 2002) εξετάστηκαν 300 ζεύγη δειγμάτων από νεφρούς και μύες χοίρων. Στη μελέτη αυτή, η συγκέντρωση της ΩΤΑ στους νεφρούς των χοίρων κυμαινόταν από 0 έως 15 μg/kg (μέση συγκέντρωση 0,50 μg/kg), ενώ στους μύες από τα ίδια ζώα η αντίστοιχη συγκέντρωση κυμαινόταν από 0 έως 2,9 μg/kg (μέση συγκέντρωση 0,12 μg/kg). Οι ερευνητές υπολόγισαν ότι το επίπεδο της τοξίνης στα δείγματα από τους μύες βρισκόταν στο 39% του επιπέδου της συγκέντρωσής της στους νεφρούς.

Σε μελέτη των Gareis και Scheuer (2000), η οποία πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία, αναφέρεται ότι το 77% των αλλαντικών αίματος και το 7% των αλλαντικών τύπου «πατέ» βρέθηκαν μολυσμένα από ΩΤΑ, με μέγιστες συγκεντρώσεις της τοξίνης 4,6 και 3,2 μg/kg, αντίστοιχα.

Στην Ιταλία, οι Monaci και συν. (2004) εξέτασαν 30 δείγματα αλλαντικών από χοιρινό κρέας και βρήκαν ότι τα 14 ήταν μολυσμένα με ΩΤΑ με συγκεντρώσεις 0,006 έως 1 ng/kg (μέση συγκέντρωση 0,4 ng/kg). Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε επίσης στην Ιταλία, οι Chiavaro και συν (2002β) εξέτασαν 42 δείγματα αλλαντικών για την παρουσία ΩΤΑ. Τα 24 δείγματα βρέθηκαν μολυσμένα με την τοξίνη σε συγκεντρώσεις 0,04 έως 1 μg/kg, 7 δείγματα με συγκεντρώσεις 1-2 μg/kg και 1 δείγμα με 2,3 μg/kg. Επιμόλυνση των κρεατοσκευασμάτων με ΩΤΑ από μολυσμένα με την τοξίνη μπαχαρικά αναφέρεται, επίσης, από διάφορους ερευνητές (Nunez και συν 1996, Bailly και συν 2005).

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την παρουσία της ΩΤΑ στο κρέας των πτηνών έδειξε ότι το πο-

σοστό μόλυνσης είναι πολύ μικρό (EFSA 2004). Οι Canela και συν (1994) αναφέρουν ότι εξέτασαν 24 δείγματα ήπατος από κοτόπουλα στην Ισπανία και δεν βρήκαν κανένα δείγμα μολυσμένο. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι είναι δυνατή η μεταφορά της τοξίνης από τη μολυσμένη τροφή των ορνίθων στα αυγά τους (Piskorska-Pliszczyńska και Juszkievicz 1990).

Παρουσία της ΩΤΑ έχει αναφερθεί σε γάλα ανθρώπου, κουνελιού και ποντικού (Skaug και συν 2001). Επίσης, έχει αναφερθεί η παρουσία της τοξίνης σε αγελαδινό γάλα, γεγονός που δείχνει ότι μικρές συγκεντρώσεις μπορούν να ξεφύγουν από το μεταβολισμό της μεγάλης κοιλίας, να απορροφηθούν και να περάσουν στο γάλα (Breitholtz-Emanuelsson και συν 1993). Οι Breitholtz-Emanuelsson και συν (1993) αναφέρουν ότι εξέτασαν 36 δείγματα νωπού αγελαδινού γάλακτος από δεξαμενές γάλακτος στη Σουηδία για την παρουσία ΩΤΑ. Από το σύνολο των δειγμάτων, στα 5 δείγματα (13,9%) ανιχνεύθηκε η ΩΤΑ σε συγκεντρώσεις 10 – 40 ng/L. Σε άλλη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Νορβηγία, βρέθηκαν συγκεντρώσεις ΩΤΑ (11 - 58 ng/L) σε δοχεία νωπού αγελαδινού γάλακτος (Skaug 1999). Αντίθετα, οι Valenta και Goll (1996) αναφέρουν ότι σε δείγματα αγελαδινού γάλακτος, που συλλέχθηκαν από το εμπόριο στη Γερμανία, δεν καταγράφηκε η παρουσία της τοξίνης.

## ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΡΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

Από την ανακάλυψη των μυκοτοξινών στις αρχές της δεκαετίας του 1960, έχουν θεσπιστεί σε πολλές χώρες νομοθετικά μέτρα για την προστασία των καταναλωτών από τις βλαβερές επιπτώσεις των μυκοτοξινών. Έως το 2003, περίπου 40 χώρες είχαν θεσπίσει νομοθετικά ή με τη μορφή οδηγίας όρια για την ΩΤΑ σε τρόφιμα, κυρίως, φυτικής προέλευσης και στις ζωοτροφές (FAO 2004).

Η Επιστημονική Επιτροπή για τα Τρόφιμα της Ευρωπαϊκής Ένωσης (SCF) έχει θεσπίσει ως μέγιστη ημερήσια δόση της ΩΤΑ τα 5 μg/kg (SCF 1998). Στην Ε.Ε., ως μέγιστα όρια για την ΩΤΑ έχουν θεσπιστεί τα 5 μg/kg για τους δημητριακούς καρπούς, τα 3 μg/kg για τα προϊόντα που προέρχονται από τα δημητριακά και προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση και τα 10 μg/kg για αποξηραμένα προϊόντα, όπως οι σταφίδες (Ε.Ε. Οδηγία 472/2002). Η μεταγενέστερη Οδηγία 123/2005 θέσπισε ως ανώτατο όριο τα 5 μg/kg για τον ψημένο καφέ, τα 10 μg/kg για το διαλυτό καφέ, τα 2 μg/kg για το κρασί και τα 2 μg/kg για το χυμό σταφυλιού και το μούστο (Ε.Ε. Οδηγία 123/2005).

Νομοθετικά μέτρα για την ΩΤΑ στα τρόφιμα έχουν θεσπιστεί και σε άλλες χώρες της Ευρώπης και της Βορείου και Λατινικής Αμερικής, με όρια που ποικίλουν

από 3 – 50 µg/kg (FAO 2004). Στην Ε.Ε. δεν έχουν θεσπιστεί ακόμα συγκεκριμένα όρια για την ωχρατοξίνη Α για τις ζωοτροφές, αλλά κάποιες χώρες (Εσθονία, Λιθουανία, Σλοβενία, Σουηδία ) έχουν θεσπίσει όρια σε τοπικό επίπεδο (FAO 2004). Εθνική νομοθεσία για την ΩΤΑ στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης υπάρχει σε 3 χώρες και συγκεκριμένα στη Δανία (νεφροί χοίρων  $\leq 25$  µg/kg), στην Εσθονία (ήπαρ χοίρων,  $\leq 20$  µg/kg)

και στην Ιταλία (χοιρινό κρέας και κρεατοσκευάσματα  $\leq 1$  µg/kg), (FAO 2004).

Συμπερασματικά, προτείνεται να ενθαρρυνθεί η εφαρμογή προγραμματίων ελέγχου που θα καταγράφουν την παρουσία της ΩΤΑ στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, δίνοντας ιδιαίτερη βαρύτητα στο χοιρινό κρέας και στα κρεατοσκευάσματα που παρασκευάζονται από αυτό. □

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

- Abarca ML, Accensi F, Bragulat MR, Cabanes FJ (2001) Current importance of ochratoxin A-producing *Aspergillus* spp. *J Food Protect.* 64: 903–906.
- Abouzed MM, Horvath AD, Podlesny PM, Regina NP, Metodiev VD, Kamenova-Tozeva RM, Niagolova ND, Stein ND, Petropoulos EA, Ganey VS (2002) Ochratoxin concentrations in food and feed from a region with Balkan Endemic Nephropathy, *Food Addit Contamin.* 19:755–764.
- Atroshi F, Rizzo A, Westermack T, Ali-Vehmas T (2002) Antioxidant nutrients and mycotoxins. *Toxicol.* 180:151–167.
- Bailly JD, Tabuc C, Querin A, Guerre P (2005) Production and stability of patulin, ochratoxin A, citrinin and cyclopiazonic acid on dry cured ham. *J Food Prot* 68:1516–1520.
- Bennett JW and Klich M (2003) Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev.* 16: 497–516.
- Biró K, Solti L, Barna-Vetró I, Bagó G, Glavits R, Szabó E, Fink-Gremmels J (2002) Tissue distribution of ochratoxin A as determined by HPLC and ELISA and histopathological effects in chickens, *Avian Pathol.* 31:141–148.
- Blank R, Rolfs JP, Südekum K-H, Frohlich AA, Marquardt RR, Wolfram S (2003) Effects of chronic ingestion of ochratoxin A on blood levels and excretion of the mycotoxin in sheep, *J Agric Food Chem.* 51:6899–6905.
- Breitholtz-Emanuelsson A, Olsen M, Oskarsson A, Palminger I, Hult KV (1993) Ochratoxin A in cow's milk and in human milk with corresponding human blood samples. *J Assoc Off Anal Chem.* 76: 842–846.
- Canela R, Viladrich R, Velazquez CA, Sanchis V (1994) A survey of porcine kidneys and chicken liver for ochratoxin A in Spain. *Mycopathol.* 125:29–32.
- Chiavaro E, Lepiani A, Colla F, Bettoni P, Pari E, Spotti E (2002α) Ochratoxin A determination in ham by immunoaffinity clean-up and quick fluorometric method, *Food Addit Contamin.* 19:575–581.
- Chiavaro E, Lepiani A, Colla F, Bettoni P, Pari E, Spotti E (2002β) Ochratoxin A determination in ham by immunoaffinity clean-up and quick fluorometric method, *Food Addit Contamin.* 19:575–581.
- Chu FS (1971) Interaction of ochratoxin A with bovine serum albumin. *Arch Biochem Biophys.* 147:359.
- Ciegler A, Fennell DI, Sansing GA, Detroy RW, Bennett GA (1973) Mycotoxin-producing strains of *Penicillium viridicatum*: Classification into subgroups. *Appl Microbiol.* 26: 271–278.
- Curtui VG, Gareis M (2001) A simple HPLC method for the determination of the mycotoxins ochratoxin A and BBB in blood serum of swine, *Food Addit Contamin.* 17:635–643.
- Curtui VG, Gareis M, Usleber E, Märtlbauer E (2001) Survey of Romanian slaughtered pigs for the occurrence of mycotoxins ochratoxin A and B and zearalenone, *Food Addit Contamin.* 8:730–738.
- Danilovic V, Djurilic M, Mokranjac M, Stojimirovic B (1957) *Presse Med.* 65:2039–2040.
- E.E. Οδηγία No 123/2005 (2005) European Commission 2005. Commission regulation (EC) No 123/2005 of 26 January 2005 amending regulation (EC) No 466/2001 as regards ochratoxin A. Official Journal of the European Union L25:3–5.
- E.E. Οδηγία No 472/2002 (2002) European Commission 2002. Commission regulation (EC) No 472/2002 of 12 March 2002 amending regulation (EC) No 466/2001 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs (Official Journal of the European Union L 75 of 16.3.2002)
- EC (European Commission) (1997) SCOOP, task 3.2.2. Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population in EU member states. European Commission, Directorate-General for Industry, Reports on tasks for scientific co-operation EUR 17523 EN. Revised version, November 1997.
- EC (European Commission) (2002) SCOOP, task 3.2.7. Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU Member States. European Commission, Directorate-General Health and Consumer Protection, Reports on tasks for scientific operation. January. [http://europa.eu.int/comm/food/fs/scoop/3.2.7\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/scoop/3.2.7_en.pdf).
- EFSA (2004) Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to aflatoxin B1 as undesirable substance in animal feed. *EFSA J.* 39:1–27.
- EMAN (European Mycotoxin Awareness Network) (2005) Fact sheets on evaluation and risk issues, fact sheet 1, decontamination, processing effect and risk analysis aspects. Available online at: <http://193.132.190.215/eman2/index.asp>
- FAO (Food and Agriculture Organization) (2004) Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003. FAO Food and Nutrition Paper 81. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.
- Fink-Gremmels J (2005) Conclusions from the workshops on Ochratoxin A in Food: Recent developments and significance, organized by ILSI Europe in Baden (Austria), 29 June–1 July 2005. *Food Addit Contam.* 22:1–5.
- Fortza N, Negoescu M (1961) *Cercet Med.* 1:217–221.
- Frisvad JC, Lund F, Elmholt S (2005) Ochratoxin A producing *Penicillium verrucosum* isolates from cereals reveal large AFLP fingerprinting variability. *J Appl Microbiol.* 98: 684–692.
- Gareis M and Scheuer R (2000) Ochratoxin A in meat and meat products. *Arch Lebensmittel.* 51: 102–104.
- Hesseltine CW, Vandegraft EE, Fennell DI, Smith ML, Shotwell OL (1972) *Aspergilli* as ochratoxin producers. *Mycol.* 64: 539–550.
- Höhler D, Südekum K-H, Wolfram S, Frohlich AA, Marquardt RR

- (1999) Metabolism and excretion of ochratoxin A fed to sheep, *J Anim Sci.* 77:1217-1223.
- Hope R, Aldred D, Magan N (2005) Comparison of environmental profiles for growth and deoxynivalenol production by *Fusarium culmorum* and *F. graminearum* on wheat grain. *Lett Appl Microbiol.* 40:295-300.
- Huff JE (1991) Carcinogenicity of ochratoxin A in experiments animals. In *Mycotoxins Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumour*, eds Castegnaro M, Plestina R, Chernozemsky in, Bartsch H, pp 229-244. IARS, Lyon.
- IARC (1993) Ochratoxin A. In IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins, pp. 489-521. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.
- ICMSF (1996) Toxigenic fungi: *Aspergillus*. In: Roberts TA, Baird-Parker AC, Tompkin RB, editors. *Microorganisms in foods 5: microbiological specifications of food pathogens*. International Commission on Microbiological Specifications for Foods. London.
- JECFA (2001) Ochratoxin A. In: Safety evaluation of certain mycotoxins in food. WHO Food Additives Series. No. 47. Geneva: WHO. pp 281-415.
- Jorgensen K and Petersen A (2002) Content of ochratoxin A in paired kidney and meat samples from healthy Danish slaughter pigs. *Food Addit Contamin.* 19:562-567.
- Jorgensen K (2005) Occurrence of ochratoxin A in commodities and processed food - A review of EU occurrence data. *Food Addit Contam.* 22:26-30.
- Kabak B, Dobson ADW, Var I (2006) Strategies to Prevent Mycotoxin Contamination of Food and Animal Feed: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 46:593-619.
- Kontaxi M, Eckhardt B, Hagenbuch B, Stieger B, Meier PJ, Petzinger E. (1996) Uptake of the mycotoxin ochratoxin A in liver cells occurs via the cloned organic anion transporting polypeptide. *J Pharmacol Exp Ther.* 279:1507-1513.
- Krogh P, Axelsen NH, Elling F, Gyrd-Hansen N, Hald B, Hyldgaard-Jensen J, Larsen AE, Madsen A, Mortensen HP, Moller T, Petersen OK, Ravnsko V, Rostgaard M, Aalund O (1974) Experimental porcine nephropathy. Changes of renal function and structure induced by ochratoxin A contaminated feed, *Acta Pathol Microbiol Scand.* 246:1.
- Krogh P, Elling F, Gyrd-Hansen N, Hald B, Larsen AE, Lillehoj EB, Madsen A, Mortensen HP, Ravnskov U (1976) Experimental porcine nephropathy: changes of renal function and structure perorally induced by crystalline ochratoxin A, *Acta Pathol Microbiol Scandinavica.* 84:429.
- Kuiper-Goodman T and Scott PM (1989) Uncertainties in the risk assessment of three mycotoxins: Aflatoxin, ochratoxin and zearalenone. *Can J Physiol Pharmacol.* 68:1017-1024.
- Lai M, Semeniuk G, Hesseltine CW (1970) Conditions for production of ochratoxin A by *Aspergillus* species in synthetic medium. *Appl Microbiol.* 19: 542-544.
- Land CJ and Hult K (1987) Mycotoxin production by some wood associated *Penicillium* spp. *Lett Appl Microbiol.* 4: 41-44.
- Li S, Marquardt RR, Frohlich AA (1998) Confirmation of ochratoxins in biological samples by conversion into methyl esters in acidified methanol. *J Agric Food Chem.* 46: 4307-4312.
- Madhyastha SM, Marquardt RR, Frohlich AA, Platford G, Abramson D (1990) Effects of different cereal and oilseed substrates on the growth and production of toxins by *Aspergillus alutaceus* and *Penicillium verrucosum*. *J Agric Food Chem.* 38:1506-1510.
- Marquardt RR and Frohlich AA (1992) A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 70:3968-3988.
- Matrella R, Monaci L, Milillo MA, Palmisano F, Tantillo MG (2006) Ochratoxin A determination in paired kidneys and muscle samples from swines slaughtered in southern Italy. *Food Cont.* 17:114-117.
- McLean M and Dutton MF (1995) Cellular interactions and metabolism of aflatoxin: an update. *Pharmac Ther.* 65:163-192.
- Monaci L, Tantillo G, Palmisano F (2004) Determination of ochratoxin A in pig tissues by liquid-liquid extraction/clean-up and high performance liquid chromatography. *Anal Bioanal Chem.* 378: 1777-1782.
- Murphy PA, Hendrich S, Landgren C, Bryant CM (2006) Food Mycotoxins: An update. *J Food Sci.* 71:R51- R65.
- Northolt MD, Van Egmond HP, Paulsch WE (1979) Ochratoxin A production by some fungal species in relation to water activity and temperature. *J Food Protect.* 42:485-490.
- Nunez F, Rodriguez NM, Bermudez ME, Cordoba JJ, Asensio MA (1996) Composition and toxigenic potential of the mould population on dry-cured Iberian ham. *Int J Food Microbiol.* 32: 185-197.
- O'Brien E and Dietrich DR (2005) Ochratoxin A: The continuing enigma. *Crit Rev Toxicol.* 35: 33-60.
- Petkova-Bocharova T, Castegnaro M (1991) Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary system tumours in Bulgaria, in: Castegnaro M, Plestina R, Dirheimer G, Chernozemsky IN, Bartsch H (Eds.), *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours*, IARC Scientific Publications No. 115, IARC, Lyon 1991, pp. 135-137.
- Petzinger E, Ziegler K (2000) Ochratoxin A from a toxicological perspective, *J Vet Pharmacol Therap.* 23:91-98.
- Petzinger E and Weidenbach A (2002) Mycotoxins in the food chain: The role of ochratoxins. *Livest Prod Sci.* 76:245-250.
- Pfohl-Leszkowicz A, Petkova-Bocharova T, Chernozemsky IN, Castegnaro M (2002) *Food Addit. Contam.* 19: 282-302.
- Piskorska-Pliszczynska J and Jusziewicz T (1990) Tissue deposition and passage into eggs of ochratoxin A in Japanese quail. *Environm. Pathol. Toxicol. Oncol.* 10: 8-10
- Pitt JJ, Basílico JC, Abarca ML, López C (2000) Mycotoxins and toxigenic fungi. *Med Mycol.* 38:41-46.
- SCF (1998) Opinion on ochratoxin A. Expressed on 17 September 1998, the Scientific Committee on Food, the European Commission. [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out14\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out14_en.html)
- Skaug MA (1999) Analysis of Norwegian milk and infant formulas for ochratoxin A. *Food Addit. Contam.* 16:75-78.
- Skaug MA, Helland I, Solvoll K, Saugstad OD (2001) Presence of ochratoxin A in human milk in relation to dietary intake. *Food Addit Contamin.* 18:321-327.
- Stander MA, Nieuwoudt TW, Steyn PS, Shephard GS, Creppy EE, Sewram V (2001) Toxicokinetics of ochratoxin A in vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops*). *Arch Toxicol.* 75:262-269.
- Størmer FC, Støren O, Hansen CE, Pederson JL, Aasen AJ (1983) Formation of (4R)- and (4S)-4- hydroxyochratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A by rabbit liver microsomes, *Appl Environ Microbiol.* 45:1183-1187.
- Stormer FC, Lee T (1995) Effects of ochratoxin A upon early and late events in human T-cell proliferation, *Toxicol.* 95:45-50.
- Sweeney MJ, White S, Dobson ADW (2000) Mycotoxins in

- agriculture and food safety. *Irish J Agric Food Res.* 39:235–244.
- Tanchev I, Evstatiev ZV, Dorosiev G, Pencheva ZH, Zvetkov G (1956) *Savr Med.* 7:14–29.
- Tsuda M, Sekine T, Takeda M, Cha SH, Kanai Y, Kimura M, Endou H (1999) Transport of ochratoxin A by renal multispecific organic anion transporter 1. *J Pharmacol Exp Ther.* 289:1301–1305.
- Valenta H, Goll M (1996) Determination of ochratoxin A in regional samples of cow's milk from Germany. *Food Addit. Contam.* 13:669–676.
- van der Merwe KJ, Steyn PS, Fourie L (1965) Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by *Aspergillus ochraceus*. *Wilh. Nature.* 205: 1112–1113.
- Varga J, Kevei E, Rinyu E, Teren J, Kozakiewicz Z (1996) Ochratoxin production by *Aspergillus* species. *Appl Environ Microbiol.* 62: 4461–4464.
- Verma RJ and Shalini M (1998) Hyperglycemia induced in rabbits exposed to ochratoxin, *Bull Environ Contam Toxicol.* 60:626-631.
- Wang J and Groopman JD (1999) DNA damage by mycotoxins. *Mutat Res.* 424:167–181.
- World Health Organization (WHO) (1990) Environmental health criteria 105: Selected mycotoxins: Ochratoxins, trichothecenes, ergot. Geneva: WHO.