

SKRYTÁ NEBEZPEČÍ PARABENŮ HIDDEN DANGERS OF PARABENS

Hon Zdeněk

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

Summary

Parabens, esters of p-hydroxybenzoic acid, are the most frequently used preservatives in cosmetic, pharmaceutical and industrial products. Acute and chronic studies in rodents demonstrate that parabens are essentially non-harmful. They are readily absorbed, metabolized and excreted. In persons with normal skin, they exert neither irritating nor sensitizing effects. However, the application of medicinal products comprising parabens onto damaged or affected skin can lead to its sensitization and subsequent dermatitis. In both *in vitro* and *in vivo* genetic tests, parabens are shown to be non-harmful. The chemical structure of parabens contains no groups that could suggest their carcinogenicity; this is also supported by experimental studies. Certain studies in laboratory animals demonstrate their negative effects on the reproduction. The ability of parabens to activate oestrogen receptors *in vitro* increases with prolongation of their alkyl chain. However, findings of parabens in certain tissue samples of mammary carcinoma and their adverse effects on the reproduction of experimental animals suggest that the problem should be considered, whether or not their use is actually safe.

Key words: Parabens – preservatives - risk

Souhrn

Parabeny, estery kyseliny p-hydroxybenzoové, jsou nejčastěji používaná konzervační činidla v kosmetice, farmacii a průmyslových produktech. Akutní i chronické studie na hlodavcích ukazují, že parabeny jsou prakticky netoxické. Jsou rychle absorbovány, metabolizovány a exkretovány. U jedinců s normální kůží nemají iritační ani senzitivizující účinek. Avšak aplikace výrobků obsahujících parabeny na poškozenou nebo porušenou kůži může vést k její senzibilizaci přecházející v dermatitidu. V genotoxických testech *in vitro* i *in vivo* se parabeny jeví jako neškodné. Chemická struktura parabenů neobsahuje nic, co by napovídalo o jejich možných karcinogenních účincích a experimentální studie to potvrzují. Některé studie na laboratorních zvířatech však svědčí o negativním účinku parabenů na reprodukci. Schopnost parabenů aktivovat *in vitro* estrogenové receptory se zvyšuje s prodlužujícím se alkylovým řetězcem. Nález parabenů v některých vzorcích tkáně rakoviny prsu a jejich negativní vliv na reprodukci u pokusných zvířat však vedou k zamyšlení, zda jejich další používání je opravdu bezpečné.

Klíčová slova: parabeny – konzervační látky – riziko

ÚVOD

Parabeny představují skupinu chemických látek, používaných jako konzervační činidla v potravinářství, kosmetice a farmacii. Jsou součástí mnoha oblíbených kosmetických výrobků, např. šamponů, mýdel, sprchových gelů, tělových emulzí a krémů, deodorantů, antiperspirantů a také řady farmakologických

přípravků a průmyslových výrobků. Přestože parabeny jsou považovány za prakticky netoxické látky, každodenní používání nejrůznější kosmetiky s jejich obsahem může představovat určité riziko alergií a jiných zdravotních problémů (1). V poslední době bylo dokonce vysloveno podezření, že existuje souvislost mezi rakovinou prsu a používáním antiperspi-

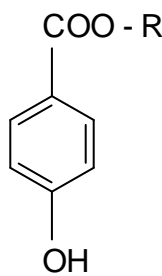
rantů a deodorantů s obsahem parabenů (9, 18). Tato práce shrnuje nejnovější poznatky z farmakologie a toxikologie parabenů a snaží se charakterizovat rizika, která tato konzervační činidla představují pro lidské zdraví.

CHEMIE PARABENŮ

Parabeny jsou alkylestery p-hydroxybenzoové kyseliny. Mezi nejdůležitější zástupce této skupiny patří methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben a heptylparaben (obr. 1). Parabeny a jejich soli řadíme mezi

chemické konzervanty, tedy mezi látky prodlužující trvanlivost potravin a krmiv tím, že je chrání před znehodnocením způsobeným nežádoucími mikroorganismy. Ze stejných důvodů jsou parabeny přidávány i do mnoha kosmetických přípravků. Parabeny jsou biologicky účinné v neutrálním i v mírně alkalickém prostředí a jejich antimikrobiální účinek vzrůstá s délkou alkylového řetězce. Prodlužování alkylového řetězce snižuje jejich rozpustnost ve vodě a zvyšuje rozpustnost v tucích.

Obr. 1 Chemická struktura a některé vlastnosti nejvýznamnějších parabenů



Název	R	Sumární vzorec	Molekulová hmotnost [g.mol ⁻¹]	E-code
Methylparaben	-CH ₃	C ₈ H ₈ O ₃	152,15	E 218 Na-sůl, E-219
Ethylparaben	-C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₀ O ₃	166,17	E 214 Na-sůl, E-215
Propylparaben	n-C ₃ H ₇	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	180,20	E 216 Na-sůl, E-217
Butylparaben	n-C ₄ H ₉	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	194,23	
Heptylparaben	n-C ₇ H ₁₅	C ₁₄ H ₂₀ O ₃	236,31	

FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE PARABENŮ

Původně byly parabeny, jako látky používané v kosmetických přípravcích, testovány pouze na kožní dráždivost. Bylo zjištěno, že u citlivých lidí působí na kůži iritačně a u přecitlivělých osob mohou vyvolat dermatitidu (15). Bylo také prokázáno, že lidé citliví na jeden z parabenů jsou citliví i na ostatní parabeny (7). Při kontaktu s okem působí parabeny jeho zarudnutí a otok očních víček (8).

Novější farmakologický výzkum prokázal i další účinky parabenů, z nichž rozhodně nejvýznamnější je jejich estrogenní aktivita, srovnatelná s aktivitou 17β-estradiolu nebo diethylstilbestrolu (6, 11). Za estrogenní aktivitu je pravděpodobně zodpovědný metabolit vznikající při jejich hydrolýze, tj. kyselina p-hydroxybenzoová (16). Nález estrogenní aktivity parabenů však vrhá nové světlo na jejich možná zdravotní rizika (17).

V laboratorních experimentech bylo proká-

záno, že již relativně nízké dávky parabenů (100 až 200 mg/kg s.c.) ovlivňují produkci spermií u krys a významně snižují jejich motilitu (10, 14). Pokud jde o butylparaben, považovaný za nejnebezpečnější, studie na laboratorních potkanech neprokázaly jeho genotoxicitu až do denní dávky 1000 mg/kg/den při perorálním podání (5). Akutní toxicita parabenů je však nízká, LD₅₀ pro králíka (p.o.) je 6 000 mg/kg.

V současné době se zkoumá možná spojitost parabenů s výskytem rakoviny prsu, která je z jedné nejrozšířenějších forem nádorových onemocnění u žen. Výskyt tohoto onemocnění v posledních desetiletích soustavně narůstá souběžně s prodlužující se průměrnou délkou života žen. Vědci a lékaři definovali řadu faktorů, které zvyšují riziko onemocnění. Probíhají desítky dlouhodobých výzkumů, jejichž cílem je najít postupy prevence vzniku nemoci a způsoby nejefektivnější léčby. V této souvislosti jsou sledovány možné souvislosti

mezi výskytem karcinomu prsu a používáním deodorantů a antiperspirantů (3, 4). Kolektiv pracovníků z univerzity v Readingu, vedený bioložkou Philippou Darbreovou, zkoumal dvacet nádorů rakoviny prsu a objevil v jejich tkáni stopy parabenu obsažených v deodorantech (2). Bioložka proto doporučuje, aby se tyto konzervační prostředky už nadále v kosmetických přípravcích nevyužívaly.

JSOU PARABENY OPRAVDU TAK NEBEZPEČNÉ?

Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) publikoval stanovisko k používání parabenu jakožto antimikrobiálních konzervačních prostředků v potravinách. Pro methylparaben, ethylparaben a jejich sodné soli odborníci navrhli stanovit hodnotu ADI (akceptovatelný denní příjem) v rozsahu 0-10 mg/kg tělesné hmotnosti. Výrobci deodorantů a antiperspirantů se při své obraně opírají o rozsáhlý výzkum, který v roce 2002 sledoval vztah mezi aplikací jejich produktů a rakovinou prsu. Výsledky žádný vztah mezi používáním antiperspirantů a rakovinou prsu neprokázaly (13). Zastánci teorie o příčinném vztahu mezi holením podpaží ve spojení s aplikací antiperspirantů a vznikem rakoviny prsu však tvrdí, že při holení vznikají drobná poškození, kterými vstupují do těla látky obsažené v antiperspirantu, mimo jiné i parabeny (14). Testy na laboratorních zvířatech, kterým byly parabeny aplikovány orálně i injekční cestou, odhalily, že tyto látky se chovají téměř identicky jako ženský hormon estrogen, který ve velkém množství může podporovat nádorové bujení (6). Testy na myších také odhalily zvýšený výskyt hepatocelulárních karcinomů a hepatocelulárních adenomů. Celkově lze shrnout, že k prokázání závislosti parabenu na rakovině prsu bude třeba provést ještě více výzkumů a randomizovaných studií.

JE STRACH PŘED PARABENY OPODSTATNĚNÝ

Ženám, které si chtějí dát pozor na parabeny lze doporučit, aby sledovaly složení kosmetických přípravků. I když souvislosti mezi parabeny a možností vzniku rakoviny prsu nejsou jednoznačně prokázány, je také známo, že mohou způsobovat kožní alergie u citlivých

osob. Lze také doporučit nepoužívat deodoranty a antiperspiranty ihned po oholení podpaží, aby se stačila poškozená kůže zhojit a tím se snížila pravděpodobnost vstřebání parabenu lymfatickým systémem v podpažní jamce do těla.

LITERATURA

1. Cashman, A. L., Warshaw, E. M. 2005. Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. *Dermatitis* 16: 57-66.
2. Darbre, P. D., Aljarrah, A., Miller, W. R., Coldham, N. G., Bauer, M. J., Pope, G. S. 2004. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol.* 24: 5-13.
3. Darbre, P. D. 2004. Underarm cosmetics and breast cancer. *Eu. r J. Cancer. Prev.* 13: 153.
4. Darbre, P. D. 2003. Underarm cosmetics and breast cancer. *J. Appl. Toxicol.* 23: 89-95.
5. Daston, G. P. 2004. Developmental toxicity evaluation of butylparaben in Sprague-Dawley rats. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 71: 296-302.
6. Golden, R., Gandy, J., Vollmer, G. 2005. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit. Rev. Toxicol.* 35: 435-458.
7. Goodman, L. S., Gilman, A. 1975 (eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., p. 992.
8. Hoffken, K. 2004. A warning by the German Cancer Society. Risk of breast cancer caused by deodorant sprays containing paraben? [Article in German] *MMW Fortschr. Med.* 146: 13.
9. Che, J. H., Kim, T. W., Park, J. S., Ryu, D. Y., Lim, Y. K., Kang, K. S., Lee Y. S. 2001. Decreased sperm number and motile activity on F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben) during gestation and lactation periods. *Int. J. Environ. Physiol. Toxicol.* 8: 224.
10. Lemini, C., Hernandez, A., Jaimez, R., Franco, Y., Avila, M. E., Castell, A. 2004. Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicol. Ind. Health.* 20: 123-132.
11. McGrath, K. G. 2003. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur. J. Cancer Prev.* 12: 479-485.
12. Mirick, D. K., Davis, S., Thomas, D. B. 2002. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002 94: 1578-1580.
13. Oishi, S. 2004. Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem. Toxicol.* 42: 1845-1849.
14. Osol, A., Hoover, J. E. et al. 1975 (eds.). *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 15th ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., p. 1090.
15. Pugazhendhi, D., Pope, G. S., Darbre, P. D. 2005. Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methyl-

- paraben in human breast cancer cell lines. *J. Appl. Toxicol.* 25: 301-309.
16. Soni, M. G., Karabin, I. G., Burdovo, G. A. 2005. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem. Toxicol.* 43: 985-1015.
17. Tzimas, G. 2004. Safety evaluation of cosmetics and pharmaceuticals with respect to developmental and

reproductive toxicity: A review. *Reprod. Toxicol.* 18: 751.

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji prof. RNDr. Jiřímu Patočkovi, DrSc., za pomoc při výběru literárních pramenů pro tento článek a za cenné rady při zpracování rukopisu.

Zdeněk Hon
Hon.Zdenek@seznam.cz