

Tudományos állásfoglalás

Tudományos állásfoglalás az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazni kívánt GABA (Gamma-aminovajsav) biztonságosságáról

Szakértői Testület

2025. 02. 27.

Tartalomjegyzék

Bevezetés	1
1. A feladat meghatározása	2
2. A GABA kémiai jellemzői	2
3. A GABA és a gabapentin kapcsolata.....	3
4. Természetes előfordulása és (feltételezett) élettani hatásai	3
5. Előállítási/gyártási folyamat leírása, stabilitás.....	7
6. Előfordulása dúsított élelmiszerekben, étrend-kiegészítőkb.....	8
7. Meglévő értékelések és nemzeti szabályozások Európában és Európán kívül.....	9
8. Következtetés	11
Irodalomjegyzék	12

Bevezetés

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet korábbi (2013-as) állásfoglalása a gamma-aminovajsavval (GABA-val) kapcsolatban: „A gamma-aminovajsav (GABA) komponens a központi idegrendszer stimulánsa és neurotranszmitter anyaga. A GABA neurotranszmitterhez hasonló készítmények az antikonvulsív hatású, a GABA-val szerkezetileg rokon gabapentint tartalmazó Neurontin, Gabagamma, Gordius készítmények, amelyek antiepileptikumként vényköteles gyógyszerként vannak regisztrálva. A leírtak alapján nem javasoljuk a termék étrend-kiegészítőként való forgalmazását”.

A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK; az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet - OGYÉI - jogutódja) Élelmezés és Táplálkozás Módszertani Osztálya és a Kiemelt Élelmiszerek Nyilvántartása Osztálya egy RASFF riasztás (RASFF 2022.2268) kapcsán ismételten felülvizsgálta a gamma-aminovajsav (GABA) étrend-kiegészítőkből történő felhasználhatóságát.

A RASFF riasztás alapján elmondható, hogy GABA-t az egyes EU-s tagállamokban továbbra is gyógyszerhatóanyagként kezelik, míg más tagországokban felhasználható étrend-kiegészítőkből is.

Az anyag új élelmiszer (novel food) státuszát tekintve több tagállam véleménye az, hogy a GABA étrend-kiegészítő esetében nem tekintendő új élelmiszernek; illetve bizonyos tagállamok (pl.: Csehország) 1995 óta történő fogyasztási hagyományt is igazoltak étrend-kiegészítő esetében (forrást azonban nem neveztek meg).

A fentiekben kifejtettek alapján a 2023. március 2-ai Tudományos Tanácsadó Testületi ülésen a Tagok megállapodtak abban, hogy a Testület tovább folytatja kutatómunkáját a GABA felülvizsgálatával kapcsolatban. A Tagok a felülvizsgálat során összegyűjtött anyagok áttekintése után egyetértettek abban, hogy a GABA és a gabapentin (melyet korábban

„rokonvegyületnek” tekintettek) farmakológiai hatása és hatásmechanizmusa teljesen eltérő. A GABA étrend-kiegészítőkben történő biztonságos felhasználhatóságának érdekében azonban szükséges meghatározni azt a maximális napi beviteli mennyiséget, amely nem jelent közegészségügyi kockázatot. A fentiek értelmében a Testület egyetértett abban, hogy szükséges továbbfolytatni a kutatómunkát.

1. A feladat meghatározása

Az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazható (gyógy)növények, növényi preparátumok és egyéb élettani és táplálkozási hatással rendelkező anyagok értékelésében és felülvizsgálatában a Tudományos Tanácsadó Testület vesz részt.

Az étrend-kiegészítők jelentős része a vitaminokon és ásványi anyagokon kívül (gyógy)növényeket és egyéb táplálkozási- és élettani hatással rendelkező anyagokat (hatóanyagot) is tartalmazhatnak. Nehézség, hogy ezen anyagok közegészségügyi-táplálkozásegészségügyi megítéléshez az esetek többségében nem állnak rendelkezésre jogszabályban meghatározott adatok.

A 2023. március 2-i Tudományos Tanácsadó Testületi ülésen a Tagok egyetértettek abban, hogy szükséges ismételtten áttekinteni a GABA-val kapcsolatosan összegyűjtött korábbi és a legfrissebb szakirodalmi/egyéb adatokat. A GABA megítélése az egyes tagállamokban eltérő; jelen vannak a piacon étrend-kiegészítőként, de ugyanakkor egyes tagállamokban gyógyszerhatóanyagként tartják számon.

A GABA étrend-kiegészítőkben történő biztonságos felhasználhatóságának érdekében szükséges meghatározni azt a maximális napi beviteli mennyiséget, mely nem jelent közegészségügyi kockázatot.

2. A GABA kémiai jellemzői

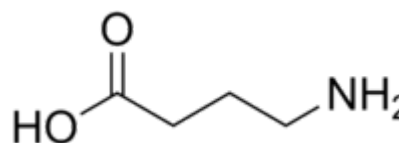
IUPAC név: 4-amino-butánsav

Molekulaképlet: $C_4H_9NO_2$

Moláris tömeg: 103,12 g/mol

Szinonímák:

- γ -aminovajsav/gamma-aminovajsav
- 4-aminovajsav



1. ábra: A GABA molekuláris szerkezete

A gamma-aminovajsav (röviden GABA, az angol gamma-aminobutyric acid-ból) egy négy szénatomos, nem fehérje építő aminosav, amely széles körben elterjedt a növényekben, az állatokban és a mikroorganizmusokban. Többnyire ikerionként fordul elő, azaz a karboxilcsoport deprotonált és az aminocsoport protonált állapotban van. Konformációja a környezetétől függ. Konformációs rugalmassága fontos a biológiai funkció szempontjából, mivel a szakirodalom szerint, a különböző konformációjú GABA különböző receptorokhoz kötődik. Számos gyógyszerészeti alkalmazásban használt GABA analóg merevebb szerkezettel rendelkezik, a kötődés jobb szabályozása érdekében.^{1,2,3}

3. A GABA és a gabapentin kapcsolata

Ahogy a bevezetőben is említésre került, a GABA és a gabapentin farmakológiai hatása és hatásmechanizmusa teljesen eltérő.

A gabapentin epilepszia és perifériás neuropátiás fájdalom (az idegek károsodása következtében kialakult hosszan fennálló fájdalom) elleni szintetikus gyógyszer-hatóanyag.⁴ Nem összekeverendő a szerkezetileg rokon vegyülettel, a GABA elnevezésű idegi ingerület-átvivő anyaggal.

A GABA és a gabapentin kémiaiilag közel állnak ugyan egymáshoz, de a fő különbség az, hogy a GABA egy gátló neurotranszmitter, amely szabályozhatja a központi idegrendszer idegrendszeri ingerlékenységét, míg a gabapentin olyan szintetikus gyógyszer-hatóanyag, amely utánózhata a GABA hatását. A gabapentin könnyebben átjut a vér-agy gáton, mint a GABA és megnöveli az agyban a GABA koncentrációját, de nem kötődik a GABA-receptorokhoz.^{4,5}

A gabapentin gyakori mellékhatásai lehetnek a vírusfertőzés, a szédülés, az aluszékonyság, a fáradtság, a láz és a mozgás-koordináció hiánya.^{4,5}

Jelen állásfoglalásunk a továbbiakban kizárólag a GABA (gamma-aminovajsav) vegyület bemutatásával és étrend-kiegészítőkben történő biztonságos felhasználhatóságával foglalkozik.

4. Természetes előfordulása és (feltételezett) élettani hatásai

A gamma-aminovajsavat először burgonyagumóban azonosították 1949-ben. Azóta a GABA-t számos szervezetben vizsgálták, beleértve a baktériumokat, a gombákat, a növényeket és az állatokat is. Ez a kis molekula szinte minden élő szervezetben megtalálható és számos lényeges szerepét és funkcióját azonosították már.⁶

A GABA természetes módon előfordul különböző élelmiszerekben (pl. gyümölcsökben, zöldségekben, gabonafélékben, ehető gombákban stb.). Az egyes fermentált élelmiszerek (pl. koreai kimchi, joghurt, tej, fermentált szója) azonban akár magasabb mennyiségben is tartalmazhatnak GABA-t.^{3,6,7,8,9,10,11}

1. táblázat: Természetes GABA-tartalom az élelmiszerekben¹²

Élelmiszer megnevezése	GABA-tartalom (mg/kg)
paradicsom	350-2010
spenót	300-400
burgonya	160-610
eper	1560-3640
licsi	1700-3500
tökmag	3710-15530
köles	429
árpakorpa	948
búzacsíra	1630

Élelmiszer megnevezése	GABA-tartalom (mg/kg)
<i>Flammulina velutipes</i>	229.7
<i>Agaricus bisporus</i>	125.4
<i>Hypsizygus marmoreus</i>	114.1
méz	4.17-9.77
tej	69-70 mg/L

A növényekben jelenlévő GABA mennyiségét számos tényező befolyásolhatja, beleértve a fajt és a fajtát, a környezeti feltételeket, a termesztés alatti stresszt és a betakarítás utáni feldolgozási lépéseket is. Kutatások szerint, a GABA felhamozódása biotikus (természetes környezeti eredetű) és/vagy abiotikus stressz hatására következik be, például hipoxia, hidegsokk, víz és fény által okozott stressz. A GABA-tartalom a növény növekedési és fejlődési szakaszától függően is változik.⁶

Marseglia és társai (2014) HPLC vizsgálattal meghatározták különböző földrajzi helyről származó kakaóbab-mintákban a γ -aminovajsav-tartalmat. A grenadai bab esetén mérték a legalacsonyabb GABA-tartalmat (31,7 mg/100 g), míg a maximális érték az ecuadori kakaóbabhoz tartozott (101,2 mg/100 g). A kakaómintáknál regisztrált magas GABA variabilitási tartalom arra utalhat, hogy a GAD enzim génexpressziója eltérő a különböző földrajzi eredetű kakaóbabokban. Vizsgálták továbbá a szárítás, pörkölés hatását is a GABA-tartalomra, amelyről elmondható, hogy szignifikánsan csökkentette a GABA mennyiségét az egyes mintákban.⁷

Ramos-Ruiz és munkatársai (2018) a GABA természetes előfordulásait tekintette át kutatómunkájában. Kiterjedt vizsgálatuk során megállapították, hogy a GABA-tartalom általában magasabb a növényekben, mint az állatokban, koncentrációja a mg/g tartományba esik, a növényi mátrixtól, a fejlődési szakasztól, valamint a betakarítás utáni és a feldolgozási körülményektől függően. Vizsgálataik szerint a GABA szinte minden vizsgált gyümölcsben és zöldségben, beleértve a búzát és a rizst, mint a világ legtöbbet termesztett növényeit, és számos élelmiszerként fogyasztott növényben is jelen van, mint a paradicsom, a burgonya, a spárga vagy a spenót. Állatoknál a GABA-t szignifikánsan magas mennyiségben találták meg az agyban és a központi idegrendszerben, valamint néhány specifikus perifériás szövetben, például a hasnyálmirigyben, a női reproduktív szövetekben és a retinában. A többi perifériás szövetben a GABA kisebb mennyiségben volt jelen, $\mu\text{g/g}$ -os tartományban. Élelmiszerekben és takarmányokban lévő GABA-koncentrációt is meghatároztak. Eredményeik alapján ezekben a mátrixokban természetes módon is jelentős szintet ér el a GABA-koncentráció (teában akár 4 mg/g, lisztben 0,07 mg/g, sajtban akár 9,6 mg/g, rizslisztben 0,4 mg/g stb.).⁶

A GABA a növények és a mikroorganizmusok anyagcsereterméke, amely a glutaminsav dekarboxilezése során (glutamát, mint prekursor jelenlétében) jön létre.^{3,13} Az élőlények glutamátból vagy sóiból irreverzibilisen szintetizálják a GABA-t; az L-glutaminsav-dekarboxiláz (GAD) enzimet és a piridoxál-foszfátot kofaktorként használva. Ez a folyamat a fő serkentő neurotranszmitt (glutamátot) fő gátlóvá (GABA-vá) alakítja át.^{1,13} A GABA kétféle specifikus receptoron, a GABA_A -n (ionotróp) és a GABA_B -n (metabotróp) keresztül fejti ki gátló hatását, amelyek különböző farmakológiai, szerkezeti és molekuláris különbségeket mutatnak.¹³

A szintézis részletesebben az állásfoglalás „5. Előállítási/gyártási folyamat leírása, stabilitás” részében olvasható.

A GABA tehát a központi idegrendszer (CNS) fő gátló neurotranszmittere és az emlősökben az egyik legnagyobb mennyiségben előforduló neurotranszmitter, amely az agy legtöbb területén eloszlik, és a felnőtt gerincesek gátló szinapszisainak 40%-ában részt vesz. Jelentős szerepet játszik az agyi anyagcsere, valamint az élettani folyamatok szabályozásában. Az emberi agy GABA-szintetizáló képessége azonban az életkor előrehaladtával fokozatosan csökken.³

Annak ellenére, hogy a GABA kulcsszerepet játszik a központi idegrendszer fiziológiájában, számos egyéb folyamatot is szabályoz, továbbá számos terápiás gyógyszer célpontja. Például a GABA fontos szerepet játszik az alvási ciklus szabályozásában. Évtizedek óta benzodiazepineket és gaboxadolt írnak fel az álmatlanság kezelésére, amik fokozzák a GABA hatását. Epilepsziás betegségben a farmakológiai és génexpressziós vizsgálatok azt sugallják, hogy a GABA_A szabályozásának gátlása révén szerepet játszhat a rohamok megelőzésében. Depresszió és szorongás esetén vizsgálatok mutatják, hogy a GABA-receptorokat kódoló gének szabályozásában bekövetkezett változások történtek. Ugyanígy a GABA-receptorokat összefüggésbe hozták az alkoholizmussal és a premenstruációs szindrómával.¹³

A szakirodalomban fellelhető adatok alapján feltételezhető, hogy a GABA képes megelőzni és/vagy kezelni különböző betegségeket, különösen a magas vérnyomást, a cukorbetegséget és neurológiai rendellenességeket.¹⁴

A GABA vérnyomáscsökkentő hatását már számos állati és humán kísérletben is kimutatták.^{3,15} GABA-t tartalmazó fermentált tej (FMG) vérnyomáscsökkentő hatását vizsgálta 39 enyhén magas vérnyomásban szenvedő egyénnél. A vizsgálat során a vizsgált betegek egy csoportja (20 fő) 12 hétig 100 ml FMG-t (10-12 mg GABA-t) kapott, míg a többiek placebót, valamint a 13-14. héten mindkét csoportot egyéb beadott anyag nélkül vizsgálták. A kísérlet során számos hematológiai, valamint biokémiai adatot feljegyeztek, ezek között szerepelt például a koleszterin, glükóz értékek és a vérnyomás. Az eredmények azt mutatták, hogy a GABA-val kezelt csoportban nagyobb mértékben csökkent a magas vérnyomás, mint a placebo csoportban. Bár a kísérlet rövid időintervallumban (14 hét) zajlott le és a résztvevő alanyok száma is korlátozott volt; a végeredmény mégis azt sugallja, hogy a 10 mg/nap GABA kiegészítés nem okoz semmilyen mellékhatást.¹⁵

A vérnyomás spontán hipertóniás patkányokban (SHR) és hipertóniás embereknél csökken, a GABA-ban gazdag élelmiszer fogyasztásának hatására. A szisztolés vérnyomás (SBP) az SHR-ben jelentősen csökkent 8 hetes GABA és peptidekkel dúsított szója-ital orális adagolása után. Ezenkívül egy 6 hétig GABA-val dúsított szójaszósszal táplált patkány esetében az SBP csökkenését is kimutatták. Egy másik, GABA-ban gazdag fermentált szójabab étrend hatékonyan csökkentette a vérnyomást SHR-ben.³ Ezenkívül 50 g GABA-val dúsított sajt (amely 16 mg GABA-t tartalmaz) $5,5 \pm 3,9$ Hgmm-rel csökkentette az SBP-t férfiaknál.¹⁶ Egy egyszeri adagolású vizsgálatban a GABA-val dúsított paradicsomfajtával végzett kezelés az SBP szignifikáns csökkenését váltotta ki a kontrollcsoportéhoz képest.¹⁷ A vérnyomáscsökkentő hatást embereknél egy GABA-val dúsított algával (20 mg GABA) is tanulmányozták, amely csökkentette a vérnyomást orális adagolás után 12 hétig. Ezenkívül egy gombafaj (*Agaricus blazei*), amely megnövekedett GABA-szinttel rendelkezik, vérnyomáscsökkentő hatással volt enyhén magas vérnyomású emberekre.¹⁸ 80 mg GABA szintén csökkentette a vérnyomást enyhén magas vérnyomásban szenvedő felnőtteknél.¹⁹ Más szerzők szerint napi egy adag (30 g) GABA-val dúsított reggeli gabonapehely fogyasztása csökkentette a vérnyomást (kb. 10 mg GABA).^{3,20}

Emberekben egyes tanulmányok a prolaktin, a növekedési hormon, az inzulin és a glukagon szekréciójának növekedéséről számoltak be egyszeri, nagy dózisú (5 g) GABA orális bevétele után. Mellékhatásokat nem tapasztaltak a kísérletek során.²¹

A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a GABA antidiabetikus hatást fejt ki az 1-es típusú cukorbetegség rágszálómodelljeiben. Mivel keveset tudunk a GABA felszívódásáról és emberi szervezetre gyakorolt hatásairól, egészséges önkénteseken vizsgálták a GABA farmakokinetikáját és farmakodinamikáját. Tizenkét alanyt vetettek alá egy három időszakos vizsgálatnak, amelyben placebót, egyszer 2 g GABA-t és naponta háromszor 2 g GABA-t adtak egymás után 7 napon keresztül, az egyes időszakok között 7 napos kimosódási periódussal. Az eredmények azt mutatták, hogy a GABA gyorsan felszívódik (T_{max} : 0,5-1 óra), felezési ideje ($t_{1/2}$) 5 óra. Nem figyeltek meg felhalmozódást 7 napon át tartó ismételt orális GABA adagolás után. Figyelemre méltó, hogy a GABA szignifikánsan megnövelte az inzulinszintet az alanyoknál. Nem volt azonban jelentős különbség az inzulin-glukagon arányban és nem változott szignifikánsan a glükózszint ezeknél az egészséges alanyoknál a vizsgálati időszak alatt. Fontos, hogy a GABA szignifikánsan csökkentette a glikált albumin szintjét az ismételt adagolási időszakban. Az ismételt adagolást kapó alanyoknál, a placebohoz vagy az egyszeri adagolási periódushoz képest, megnövekedett a kisebb nemkívánatos események előfordulási gyakorisága; leginkább átmeneti kellemetlenségek - például szédülés és torokfájás fordultak elő. A vizsgálat során azonban nem figyeltek meg súlyos nemkívánatos eseményeket. Eredményeik azt mutatják, hogy a GABA tolerálható; endokrin hatásai a cukorbetegség lehetséges terápiás előnyeire utalnak.²²

2006-ban Abdou és munkatársai orálisan beadott 200 mg GABA és placebo stressz alatti relaxációra gyakorolt hatását vizsgálták. Eredményeik azt mutatják, hogy a GABA hatékonyan működhet természetes relaxánsként és hatása a beadása után 1 órán belül érezhető, relaxációt vált ki és csökkenti a szorongást. A kísérlet során nem számoltak be mellékhatásokról, de nem is említik, hogy ezen hatásokat vizsgálták volna.²³

Bár számos humán klinikai vizsgálatot végeztek a természetes és/vagy bioszintetikus orális GABA-bevitel stresszre és alvásra gyakorolt szerepére vonatkozóan vegyes eredmények születtek. Hepsomali P. és munkatársai (2020) szisztematikus áttekintést végeztek annak vizsgálatára, hogy a természetes és/vagy bioszintetikus orális GABA bevitelnek van-e hatása a stresszre és az alvásra. Csak placebo-kontrollos humán vizsgálatokat kerestek, amelyek a stresszt, az alvást és a kapcsolódó pszichofiziológiai eredményeket vizsgálták a természetes GABA (azaz az élelmiszerekben természetesen jelen lévő GABA) vagy a bioszintetikus GABA (pl. a fermentációval előállított GABA) bevitelével. Tizennégy tanulmány felelt meg a kritériumoknak. Az eredmények azt mutatják, hogy a stresszre gyakorolt hatásra vonatkozóan korlátozott a bizonyíték, az alvásra vonatkozóan pedig csak nagyon korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre az orális GABA-bevitel hatásának szempontjából.²⁴

A kísérleti eredmények és a rendelkezésre álló szakirodalmak alapján elmondható, hogy bár mellékhatások feltehetően nem jelentkeznek, de a már naponta kisebb mennyiségben (napi 10-200 mg GABA) elfogyasztott GABA is jelentősen befolyásolja az élettani folyamatokat (vérnyomás-csökkenés, inzulinszint növelése).

A GABA-val dúsított teákat a vérnyomás, a stressz és a szorongás elleni jótékony hatása miatt is fogyasztják. Ezek a hatások magukban foglalhatják a GABA központi és perifériás idegrendszerre gyakorolt hatását. A GABA-val dúsított teák előállítására szolgáló anaerob eljárások 10-20-szorosára növelhetik a GABA szintet, valamint jelentősen megváltoztatják más összetevők szintjét is, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a GABA hatásával. Ide tartozik az epigallocatechin-gallát, a koffein és a teanin. Ezen aktív összetevők lehetséges kölcsönhatásai bonyolulttá teszik a GABA-val dúsított teák hatásának megértését. Több

adatra van szükség annak megállapításához, hogy hol és hogyan hat a GABA, a GABA-val dúsított teák fogyasztását követően.²⁵

A GABA-val kapcsolatban az alábbi egészségre vonatkozó állítás került beadásra: „*Helps maintain activity, memory, perception of the environment, particularly in the elderly/Promotes mental concentration/Stimulates physical and mental capacities* (ID 1768)”. A felhasználás feltétele 550 mg GABA az ajánlott napi adagban. Az állítólagos hatás a „mentális egészség”, amely azonban az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) Diétás termékekkel, táplálkozással és allergiákkal foglalkozó testületének véleménye (2009) alapján nem kellően meghatározott, feltételezhetően a kognitív funkciókra vonatkozik, amelyek magukban foglalják a memóriát, a figyelmet (koncentrációt), a tanulást, az intelligenciát és a problémamegoldást, amelyek jól meghatározott konstrukciók, és validált pszichometriai kognitív tesztekkel mérhetők. **Az EFSA Tudományos Testületének véleménye azonban az, hogy ok-okozati összefüggés nem állapítható meg a gamma-aminovajsav táplálékkal történő bevitele és a normál kognitív funkció között, így az állítás elutasításra került.**²⁶

5. Előállítási/gyártási folyamat leírása, stabilitás

A GABA előállításának három fő módja a következő: kémiai szintézis, enzimátikus biokatalízis és mikrobiális fermentáció. A GABA szintetikus előállításának különböző kémiai módja ismert, pl.: rendkívül összetett ötlépéses nitril redukción, észter hidrolízist és deetoxikarbonilezést alkalmaznak GABA szintetizálásra egy funkcionálisan módosított intermedierből.²⁷ Ismert még alkének rézkomplex transzferekkel katalizált karboaminózasi reakciója is, melyet szintén alkalmaztak már.²⁸ Az enzimátikus biokatalízissel folytatott GABA előállítás során a glutaminsav dekarboxilezése történik, melyhez glutaminsav α -dekarboxiláz (GAD) katalizálása szükséges. Az említett két módszerrel szemben, azonban általánosságban elmondható, hogy a mikrobiális fermentációt részesítik előnyben. A kémiai szintézissel történő előállítás során különféle nemkívánatos melléktermékek képződnek, veszélyes reagensek használatára van szükség, illetve a többlépcsős kémiai reakciók bonyolultsága is megnehezíti azt az eljárást. Az enzimátikus biokatalízis esetében pedig a GAD tisztítási költségei, valamint stabilitási- és újrafelhasználhatósági korlátok jelentenek problémát, így előnyösebb a mikrobiális fermentációval történő GABA előállítás.²⁹

Mind a baktériumok, mind a gombák jó forrásként szolgálhatnak a GABA termeléséhez. A gombák közül a legjelentősebbek a GABA termelésben a *Monascus*, *Neurospora*, *Rhizopus* és *Aspergillus* nemzetségbe tartozó gombák.³ A baktériumok közül ki kell emelni a tejsav baktériumok (LAB) nemzetségét, melyek a legszélesebb körben vizsgáltak GABA-termelést illetően. Az olyan törzsek, mint a *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus lactis*, *Lactococcus lactis*, *Pediococcus pentosaceus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus brevis*, *Pediococcus acidilactici* és *Lactobacillus sakei* a legnépszerűbbek GABA előállításához.^{3,30} Két fő útvonal létezik, a glutamát-dekarboxiláz (GAD) és a putreszcín (Puu) útvonal a GABA mikrobiális termelése során. A Puu útvonal, két különböző utat foglal magában, van egy kisebb útvonal, amely az *Aspergillusban oryzae* és *Escherichia coli* esetében található meg, de nem az olyan gyakori termelőkben, mint pl.: *Bifidobacterium* vagy *Lactobacillus*. Az első út magában foglalja a Puu átalakulását γ -glutamil-putreszciné, ami további oxidáción megy keresztül, így γ -Glu-GABA-t kapnak, amelyet ezt követően hidrolizálnak, és így kapják GABA-t. A második úton a Puu közvetlenül γ -amino-butiraldehiddé bomlik le, amely oxidációját követően GABA képződik. A GABA-gyártók többsége GAD útvonalat használja a GABA előállítására, mely során a „nyersanyagot”, azaz mononátrium-glutamátot (MSG) vagy glutamátot juttatnak a sejtbe, majd koenzim, azaz

piridoxal-5-foszfát (PLP) segítségével GAD-dal végzett dekarboxilezés történik. A Glu/GABA antiporter ezt követően a GABA-t az extracelluláris mátrixba szállítja.³¹

A GABA termeléssel kapcsolatos termelési tanulmányok többségét sült és fermentált tenyésztési, fermentációs eljárással végezték. A fermentáció feltételei, például a pH, a hőmérséklet, a tenyésztési idő és a táptalaj összetétele kritikusan befolyásolja a GABA előállítását.^{31,32} Az optimális pH fenntartása nagyon fontos a fermentáció során, mivel az befolyásolja a GAD működését. Az optimális pH a GAD számára mikrobafajonként változik, általában a lúgos pH - különösen a 8 feletti pH - nem alkalmas GABA termeléshez, mivel aktiválja a GABA-bontó enzimeket (pl. borostyánkő-szemialdehid-dehidrogenáz és GABA-transzamináz).^{31,33} A GABA-termeléssel kapcsolatos legtöbb tanulmány szerint az optimális hőmérséklet 25°C és 40°C közötti. Általában LAB összetett tápanyagszükséglettel rendelkeznek, ezért GABA termeléshez különleges táptalajt (Man, Rogosa és Sharpe (MRS)) igényelnek glutamáttal vagy mononátrium-glutamáttal (MSG) és PLP-vel kiegészítve, ami a fermentációs folyamat magas költségeihez vezet, különösen ipari szinten. Ezért erőfeszítéseket tesznek a GABA költséghatékony előállításáért, amely lehetővé teszi a közvetlen GABA termelését glükózból, amely leginkább biomassza forrásokból származik.³⁴

Kutatások során az élelmiszer-feldolgozás „GABA-koncentrációra” gyakorolt hatásait is vizsgálták GABA-oldatban és csíráztatott szójából készült szójaitalban. Az eltérő feldolgozási lépések közé tartozott a pH (2,0-8,0), a hőmérséklet (70 és 90°C), a tárolás (8 nap) és a cukor hozzáadásának (0% és 5%) megváltoztatása. A kísérleti eredmények során szignifikáns hatást nem figyeltek meg a hőmérséklet-, a cukorkoncentráció- és a pH-tartomány (2,0-8,0) megváltoztatása során a GABA oldat esetében. A hőmérséklet növelése azonban a GABA-koncentráció csökkenését eredményezte pH 4,0-8,0 tartományban, cukor hozzáadása nélkül a csíráztatott szójatejben (ez azonban 5% cukor hozzáadása és 6,5 pH tartományban nem volt megfigyelhető). A vizsgálatok során azt állapították meg, hogy a GABA koncentráció csökkenése nélkül (cukor hozzáadása nélkül, 4°C-on) 8 napig eltartható a csíráztatott szójatej. Hasonlóképpen, a GABA szinte stabil volt a gyomorban történő emésztést imitáló kísérletben is, mely során a csíráztatott szójatejet pH 2-re állították be és 2 órán át 37°C-on inkubálták.³⁵

A GABA hatóanyag stabilitásával kapcsolatosan jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő szakirodalom.

6. Előfordulása dúsított élelmiszerekben, étrend-kiegészítőkben

A GABA-val dúsított élelmiszerek is egyre elterjedtebbek, ilyen például a gabaron tea, a fermentált tej és a „funkcionális” kenyér, amelyek rendre 150, 140 és 504 mg/100 g GABA-t is tartalmazhatnak. A GABA-val dúsított élelmiszereket szabályozott fermentációval állítják elő.⁷

Az első, GABA-val dúsított élelmiszert, a „GABA teát” 1987-ben Tsushida és munkatársai fejlesztették ki anaerob módon inkubált zöld teából (gabaron teából). A speciális fermentációs folyamat alatt a zöld tealevélben található GABA mennyisége feldúsult, anélkül, hogy a katechin és a koffein mennyisége jelentősen csökkent volna. A tealevelek kezdetben 3 mg/100 g GABA-t tartalmaztak, amelyet 150 mg/100 g GABA-tartalomig sikerült ezzel a technológiával dúsítani. A módszert megismételték oolong és fekete teákkal is, amelyek esetén hasonló eredményeket tapasztaltak. Ezt követően a „GABA teát” széles körben terjeszteni kezdték, elsősorban magas vérnyomásban szenvedő emberek körében.^{7,36,37}

2003-ban Aoki és társai publikálták az új, magas GABA-tartalmú, tempeh-szerű fermentált szójabab („GABA-tempeh”) előállítására vonatkozó tanulmányukat. *(A tempeh egy Indonéz tradicionális étel, amely Rhizopus spp.-vel fermentált szójababból készül, így magasabb*

mennyiségben tartalmaz peptideket és szabad aminosavakat, a nem fermentált szójababhoz képest.) A GABA-tempeh-ben található GABA mennyisége a 700-1700 mg/100 g-ot is elérte.¹⁰

Általánosságban elmondható, hogy a GABA számos étrend-kiegészítő termék összetevőjeként megtalálható az európai piacon. Egy kutatás során különböző adatbázisokat elemeztek annak érdekében, hogy a GABA étrend-kiegészítőkben jelen lévő mennyiségét (beviteli szintjét) meghatározzák. A különféle adatbázisokban fellelhető adatok alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a GABA összetevő vonatkozásában az étrend-kiegészítők jelölésén (címkéjén) feltüntetett ajánlott beviteli mennyiség 1,5 µg és 3000 mg/nap közötti tartományban van és a legtöbb termék esetében az ajánlott bevitel napi 100 mg, osztott adagokban. A legtöbb vizsgált termék jelölésén a GABA tartalmú készítmények fogyasztását 18 éves kor felett javasolták. Egyes termékek esetében pedig az alábbi figyelmeztetés is megfigyelhető volt a címkén: „Bizonyos személyek enyhe bizsergést tapasztalhatnak a bőrön és/vagy enyhe légzőszomjat röviddel a GABA bevétele után. Ez erre az aminosavra jellemző és gyorsan elmúlik.”¹¹

7. Meglévő értékelések és nemzeti szabályozások Európában és Európán kívül

A GABA összetevő az EU-s tagállamok által létrehozott „pozitív” és „negatív” listákon, illetve az **Új Élelmiszer** Katalógusban³⁸ nem szerepel, bár egy belgák által összeállított lista alapján (Indicative list of substances NOT NFS 2013) étrend-kiegészítők esetében nem tekintendő új élelmiszernek.

A **Francia** Élelmiszerbiztonsági Hatóság szakvéleménye szerint az eddig rendelkezésre álló publikációk alapján nem indokolt a kiegyensúlyozott, vegyes étrend GABA-val történő kiegészítése egészséges embereknel. A GABA-fogyasztás biztonságossága nem garantálható még a pontos napi adag ismeretében sem.^{6,11}

A Francia Élelmiszerbiztonsági Ügynökség (AFSSA) véleménye alapján elmondható, hogy a GABA nem esszenciális tápanyag, elegendő mennyiségben szintetizálódik a szervezetben a központi idegrendszerben és számos szövetben (máj, vese stb.) jelenlévő glutamát-dekarboxiláz hatására. Tekintettel arra, hogy a gamma-aminovajsav számos élelmiszerben jelen van, valamint a változatos és kiegyensúlyozott étrend eltérő mennyiségben tartalmazhat GABA-t, a lakosság GABA-fogyasztását meghatározni nehézkes. Egyes vélemények szerint néhány mg és néhány tíz mg között is lehet naponta.¹¹

Az **Olasz** Egészségügyi Minisztérium által létrehozott étrend-kiegészítőkben felhasználható egyéb anyagok listáján is megtalálható a GABA összetevő, azonban a táblázat további oszlopaiban megjegyzések nem kerültek feltüntetésre.³⁹

A **Svéd** Gyógyszerügynökség által elkészített útmutatóban, mely főként a gyógyszerek és az élelmiszerek megkülönböztetésére szolgál; az alábbiak szerepelnek a GABA-val kapcsolatban: „Gamma-aminosmörnya: Nej, produkten är vanligtvis inte ett läkemedel”; mely szerint a GABA-t tartalmazó készítmények nem tekintendők gyógyszernek.⁴⁰

Egy RASFF risztás⁴¹ kapcsán elmondható, hogy a **Finn** Gyógyszerügynökség gyógyszer hatóanyagként kezeli a GABA összetevőt a termékekben, melyet alátámaszt az is, hogy a GABA megtalálható a Finn Gyógyszerlistán.⁴²

Kanadában a GABA-t „health product” termékek összetevőjeként ismerik el. Az NNHPD (Natural and Non-prescription Health Products Directorate - Természetes és Vény nélkül kapható Egészségügyi Termékek Igazgatósága) Kognitív Funkciós Termékek monográfiája **napi 50-3000 mg GABA bevittet javasol, amely nem haladhatja meg a 750 mg-ot**

egyszeri adagonként. Abban az esetben, ha a GABA mennyiség az adott termékben meghaladja a napi 300 mg-ot, illetve a készítmény alkalmazása **4 hétnél hosszabb ideig zajlik, akkor javasolt egészségügyi szakemberrel konzultálni.**⁴³

Ausztráliában a GABA nem található meg az „Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG, Woden [ACT], Ausztrália)” nyilvántartásában, mely az engedélyezett „terápiás termékeket” (beleértve pl. a gyógyszereket is) tartalmazza; így jelenleg nem használják a GABA-t az Ausztráliába szállított termékekben.

Új-Zélandon a Medsafe egyik dokumentuma az 1975. évi kábítószerrel való visszaélésről szóló törvény értelmében a GABA-t ellenőrzött B1 kábítószerként említi meg.⁴³

Az élelmiszer-adalékanyagokkal foglalkozó közös FAO/WHO Szakértői Bizottság (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives - **JECFA**) értékelést végzett a GABA-val kapcsolatban, hogy meghatározza annak **élelmiszer-adalékanyagként/szennyezőanyagként** való biztonságosságát. A Bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a GABA ízesítőanyagként/aromaanyagként történő használata nem ad okot biztonsági aggályokra, a jelenleg becsült expozíciós szint (az amerikai populációban, becslések szerint 0,1 µg/nap) mellett. Bár a GABA endogén neurotranszmitter, az adalékanyagként történő használatából eredő mennyiség jelentéktelennek tekinthető.^{43,44}

Egy GABA-t tartalmazó új élelmiszer - a BIOGABA® - engedélyezésére irányuló kérelmet nyújtottak be 2010-ben az Ír Élelmiszerbiztonsági Hatósághoz (**Food Safety Authority of Ireland - FSAI**). A kérelem alapján a BIOGABA®-t számos élelmiszerben felhasználták volna, többek között étrend-kiegészítőkben is. A kérelemező javaslata alapján megközelítőleg **120 mg/nap** mennyiségnek megfelelő GABA került volna így elfogyasztásra, továbbá javaslata alapján a termékek címkéjén figyelmeztető szöveg jelent volna meg, miszerint a terhes nők és a 3 éves kor alatti gyermekek nem fogyaszthatják ezen élelmiszereket. A kérelemező számításai szerint a természetben előforduló GABA jelenlegi elméleti bevitel e kiegyensúlyozott étrendben körülbelül 24 mg/nap. Az FSAI a kérelem vizsgálatokor korlátozottan nyilvánította a beadott toxikológiai adatokat; valamint javasolta, hogy a kérelmet az EFSA-hoz továbbítsák további toxikológiai vizsgálat céljából. A BIOGABA® új élelmiszerként történő engedélyezésére még nem került sor.⁴⁵

Számos tanulmány során a GABA étrendi kiegészítés hatását vizsgálták különböző étrend-kiegészítők és funkcionális élelmiszerek fogyasztása során. **Az egyes betegségek kezelésének vonatkozásában végzett klinikai vizsgálatok során súlyos nemkívánatos hatást nem tapasztaltak a GABA bevitel során, az észlelt mellékhatásokat pedig enyhe vagy közepes fokúnak minősítették.**

Az **Egyesült Államok Gyógyszerkönyve** (USP, az Egyesült Államok Gyógyszerkönyvi Egyezménye adja ki évente) átfogó biztonsági értékelést végzett a GABA-ra vonatkozó klinikai vizsgálatok, nemkívánatos eseményekre vonatkozó információk és toxikológiai adatok értékelésével. Az áttekintett klinikai vizsgálatok nem mutattak ki súlyos nemkívánatos eseményeket a GABA-val kapcsolatban napi 18 g/nap bevitelnél 4 napon keresztül, és hosszabb vizsgálatokban 12 hétig tartó 120 mg/nap bevitelnél. Az 5 g/nap és 10 g/nap dózisok esetén az egyetlen megfigyelt enyhe mellékhatás a torokban jelentkező enyhe égő érzés volt, amely néhány perc múlva már nem volt megfigyelhető. Egy másik klinikai vizsgálat során, mely során napi 6 g-ot (napi háromszor 2 g-os osztott adagokban) adagoltak 7 napon keresztül, szintén nem észleltek súlyos mellékhatásokat. Egyes tanulmányok kimutatták, hogy a GABA bevitel átmeneti és mérsékelt vérnyomás-csökkenéssel társul. Nem álltak rendelkezésre tanulmányok a GABA terhesség és szoptatás alatti hatásairól, és nem találtak GABA-val kapcsolatos esetjelentéseket vagy spontán nemkívánatos eseményeket. Mivel egyes tanulmányok kimutatták, hogy a GABA a vérnyomás csökkenésével jár, elképzelhető,

hogy a GABA és a vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel egyidejű alkalmazása növelheti a hipotenzió kockázatát. Óvatosság javasolt terhes és szoptató nők esetében, mivel a GABA hatással lehet a neurotranszmitterekre és az endokrin rendszerre, azaz megemelkedhet a növekedési hormon és a prolaktin szint.⁴³

8. Következtetés

A Testület a szakirodalmakban fellelhető adatok áttekintése alapján, arra a következtetésre jutott, hogy a GABA étrend-kiegészítőkben mennyiségi korlátozás nélkül történő általános alkalmazása nem indokolt, mivel a GABA jelentős élettani hatással rendelkező vegyület, amely mennyiségtől függően jelentősen befolyásolhatja az emberi szervezet működését.

A GABA biztonságosságának és tolerálhatóságának étrend-kiegészítők/élelmiszerek esetében végzett értékelésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő adat. Elmondható azonban, hogy az egyes betegségek kezelésének vonatkozásában végzett klinikai vizsgálatok során súlyos nemkívánatos hatást nem tapasztaltak a GABA bevitel során, azonban már kisebb beviteli mennyiség rövid távú használata esetén is bizonyos biomarkerek eltérését eredményezte és tapasztalható volt bizonyos élettani hatása (pl. vérnyomáscsökkentés).

A GABA természetesen megtalálható bizonyos élelmiszerekben is és a GABA biztonságosságára vonatkozó tudományos adatok kedvező biztonságossági profilra utalnak.

A rendelkezésre álló szakirodalmi és egyéb biztonságossági adatok alapján megállapítható, hogy a GABA étrend-kiegészítőkben felhasználható, amennyiben az étrend-kiegészítő termék napi adagjában a GABA mennyisége nem haladja meg a 120 mg-ot, a javasolt figyelmeztetések feltüntetése mellett.

Mindezekre figyelemmel a Testület véleménye az, hogy GABA kerüljön be az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt növények, valamint egyéb táplálkozás-élettani hatással rendelkező anyagok listájára az előzőekben kifejtettek szerint.

Fontos kiemelni továbbá, hogy egyes tanulmányok alapján a GABA bevitel átmeneti és mérsékelt vérnyomás-csökkenéssel társul, valamint a GABA vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása növelheti a hipotenzió kockázatát. A GABA terhesség és szoptatás ideje alatti, valamint gyerekekre vonatkozó hatásával kapcsolatban pedig nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok. **Az előzőek értelmében az étrend-kiegészítő termék jelölésén figyelmeztetni kell a fogyasztót arról, hogy alkalmazása a várandósság és a szoptatás ideje alatt, valamint 18 év alattiak számára nem ajánlott; továbbá arról, hogy alkalmazása nem javasolt alacsony vérnyomás esetén, illetve vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülőknél, mert befolyásolhatja a terápiát.**

Amennyiben a jelen állásfoglalás kiadását követően új tudományos adatok kerülnek publikálásra, vagy a meglévő adatok értékelését érdemben befolyásoló új szempontok merülnek fel a GABA biztonságosságát illetően, úgy a Testület kérelemre vagy saját döntése alapján a honlapon közzétett eljárásrend szerint elvégzi a szükséges felülvizsgálatot.

Irodalomjegyzék

- ¹ <https://www.worldofmolecules.com/life/gaba.htm> (2023. 09. 12.)
- ² Devashis Majumdar, Sephali Guha, Conformation, electrostatic potential and pharmacophoric pattern of GABA (gamma-aminobutyric acid) and several GABA inhibitors, Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, Volume 180, 1988, Pages 125-140, ISSN 0166-1280, [https://doi.org/10.1016/0166-1280\(88\)80084-8](https://doi.org/10.1016/0166-1280(88)80084-8).
- ³ Marina Diana, Joan Quílez, Magdalena Rafecas, Gamma-aminobutyric acid as a bioactive compound in foods: a review, Journal of Functional Foods, Volume 10, 2014, Pages 407-420, ISSN 1756-4646, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.07.004>.
- ⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/neurontin-article-30-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf. (2023. 04. 14.)
- ⁵ <https://www.differencebetween.com/what-is-the-difference-between-gaba-and-gabapentin/> (2023. 08. 14.)
- ⁶ Ramos-Ruiz, R., Poirot, E., Flores-Mosquera, M., & Yildiz, F. (2018). GABA, a non-protein amino acid ubiquitous in food matrices. Cogent Food & Agriculture, 4(1). <https://doi.org/10.1080/23311932.2018.1534323>
- ⁷ Marseglia, A., et al., Presence and variation of γ -aminobutyric acid and other free amino acids in cocoa beans from different geographical origins, Food Research International (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2014.05.026>
- ⁸ Wan-Chung Liao, Chung-Yi Wang, Yuan-Tay Shyu, Roch-Chui Yu, Kuo-Chieh Ho, Influence of preprocessing methods and fermentation of adzuki beans on γ -aminobutyric acid (GABA) accumulation by lactic acid bacteria, Journal of Functional Foods, Volume 5, Issue 3, 2013, Pages 1108-1115, ISSN 1756-4646, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.03.006>.
- ⁹ Hideyuki AOKI, Yuji FURUYA, Yasushi ENDO & Kenshiro FUJIMOTO (2003) Effect of γ -Aminobutyric Acid-enriched Tempeh-like Fermented Soybean (GABA-Tempeh) on the Blood Pressure of Spontaneously Hypertensive Rats, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 67:8, 1806-1808, DOI: 10.1271/bbb.67.1806
- ¹⁰ Aoki, H., Uda, I., Tagami, K., Furuya, Y., Endo, Y., & Fujimoto, K. (2003). The production of a new tempeh-like fermented soybean containing a high level of gamma-aminobutyric acid by anaerobic incubation with Rhizopus. Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 67(5), 1018–1023. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.1018>
- ¹¹ Afssa, AVIS de l'agence de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparation de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires. 2007, Saisine n° 2007-SA-0231
- ¹² https://www.researchgate.net/figure/Natural-g-aminobutyric-acid-GABA-content-in-foods_tbl1_366501393 (2023. 09. 11.)
- ¹³ Lenin, Ochoa-de, la, Paz., Rosario, Gulias-Cañizo., Estela, D'Abril, Ruíz-Leyja., Hugo, Sánchez-Castillo., Jorge, Parodi. (2021). The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. 22(2):67-76. doi: 10.24875/RMN.20000050
- ¹⁴ Koh WY, Lim XX, Teoh ESW, Kobun R, Rasti B. The Effects of Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Enrichment on Nutritional, Physical, Shelf-Life, and Sensorial Properties of

Dark Chocolate. Foods. 2023 Jan 3;12(1):213. doi: 10.3390/foods12010213. PMID: 36613430; PMCID: PMC9818575.

¹⁵ Inoue, K & Shirai, T & Ochiai, H & Kasao, Masashi & Hayakawa, K & Kimura, M & Sansawa, H. (2003). Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing -aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives. European journal of clinical nutrition. 57. 490-5. 10.1038/sj.ejcn.1601555.

¹⁶ Kat Pouliot-Mathieu, Catherine Gardner-Fortier, Simone Lemieux, Daniel St-Gelais, Claude P. Champagne, Jean-Christophe Vuilleumard, Effect of cheese containing gamma-aminobutyric acid-producing lactic acid bacteria on blood pressure in men, PharmaNutrition, Volume 1, Issue 4, 2013, Pages 141-148, ISSN 2213-4344, <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2013.06.003>.

¹⁷ Yoshimura, M., Toyoshi, T., Sano, A., Izumi, T., Fujii, T., Konishi, C., Inai, S., Matsukura, C., Fukuda, N., Ezura, H., & Obata, A. (2010). Antihypertensive effect of a gamma-aminobutyric acid rich tomato cultivar 'DG03-9' in spontaneously hypertensive rats. Journal of agricultural and food chemistry, 58(1), 615–619. <https://doi.org/10.1021/jf903008t>

¹⁸ Watanabe, Y., Cornélissen, G., Watanabe, M., Watanabe, F., Otsuka, K., Ohkawa, S., Kikuchi, T., & Halberg, F. (2003). Effects of autogenic training and antihypertensive agents on circadian and circaseptan variation of blood pressure. Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y.: 1993), 25(7), 405–412. <https://doi.org/10.1081/ceh-120024984>

¹⁹ Matsubara, F. & Ueno, H. & Tadano, K. & Suyama, T. & Imaizumi, K. & Suzuki, Toshimi & Magata, K. & Kikuchi, N. & Muneyuki, K. & Nakamichi, N. & Kumagai, H. & Saruta, T.. (2002). Effects of GABA supplementation on blood pressure and safety in adults with mild hypertension. Japanese Pharmacology and Therapeutics. 30. 963-972.

²⁰ Joye, I. J., Lamberts, L., Brijs, K., & Delcour, J. A. (2011). In situ production of γ -aminobutyric acid in breakfast cereals. Food Chemistry, 129, 395–401.

²¹ Cavagnini, F., Invitti, C., Pinto, M., Maraschini, C., Di Landro, A., Dubini, A., & Marelli, A. (1980). Effect of acute and repeated administration of gamma aminobutyric acid (GABA) on growth hormone and prolactin secretion in man. Acta endocrinologica, 93(2), 149–154. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0930149>

²² Li, J., Zhang, Z., Liu, X., Wang, Y., Mao, F., Mao, J., Lu, X., Jiang, D., Wan, Y., Lv, J. Y., Cao, G., Zhang, J., Zhao, N., Atkinson, M., Greiner, D. L., Prud'homme, G. J., Jiao, Z., Li, Y., & Wang, Q. (2015). Study of GABA in Healthy Volunteers: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Frontiers in pharmacology, 6, 260. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00260>

²³ Abdou, A. M., Higashiguchi, S., Horie, K., Kim, M., Hatta, H., & Yokogoshi, H. (2006). Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. BioFactors (Oxford, England), 26(3), 201–208. <https://doi.org/10.1002/biof.5520260305>

²⁴ Hepsomali, P., Groeger, J. A., Nishihira, J., & Scholey, A. (2020). Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. Frontiers in Neuroscience, 14. doi: 10.3389/fnins.2020.00923

²⁵ Hinton, T., & Johnston, G. A. R. (2020). GABA-enriched teas as neuro-nutraceuticals. Neurochemistry International, 141, 104895. doi:10.1016/j.neuint.2020.104895

- ²⁶ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.1274>
- ²⁷ Cook, Matthew & Witherell, Ross & White, Robert. (2010). Synthesis of the Neurotransmitter 4-Aminobutanoic Acid (GABA) from Diethyl Cyanomalonate. Letters in Drug Design & Discovery. 7. 10.2174/157018010789869361.
- ²⁸ Zhu, N., Wang, T., Ge, L., Li, Y., Zhang, X., & Bao, H. (2017). γ -Amino Butyric Acid (GABA) Synthesis Enabled by Copper-Catalyzed Carboamination of Alkenes. Organic letters, 19(18), 4718–4721. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01969>
- ²⁹ Xu, N., Wei, L., & Liu, J. (2017). Biotechnological advances and perspectives of gamma-aminobutyric acid production. World journal of microbiology & biotechnology, 33(3), 64. <https://doi.org/10.1007/s11274-017-2234-5>
- ³⁰ Li, H., Qiu, T., Huang, G., & Cao, Y. (2010). Production of gamma-aminobutyric acid by Lactobacillus brevis NCL912 using fed-batch fermentation. Microbial cell factories, 9, 85. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-9-85>
- ³¹ Diez-Gutierrez, Lucia & San Vicente, Leire & Barron, Luis & Villarán, María & Chavarri, Maria. (2019). Gamma-aminobutyric acid and probiotics: Multiple health benefits and their future in the global functional food and nutraceuticals market. Journal of Functional Foods. 64. 103669. 10.1016/j.jff.2019.103669.
- ³² Kook, Moo-Chang & Cho, Seok-Cheol. (2013). Production of GABA (gamma amino butyric acid) by Lactic Acid Bacteria. Korean Journal for Food Science of Animal Resources. 33. 10.5851/kosfa.2013.33.3.377.
- ³³ Peppas S, Pansieri C, Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Tsantes AG, Brunetta E, Tsantes AE, Bonovas S. The Brain-Gut Axis: Psychological Functioning and Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med. 2021 Jan 20;10(3):377. doi: 10.3390/jcm10030377. PMID: 33498197; PMCID: PMC7863941.
- ³⁴ Yuan, S. F., & Alper, H. S. (2019). Metabolic engineering of microbial cell factories for production of nutraceuticals. Microbial cell factories, 18(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12934-019-1096-y>
- ³⁵ Le, Phuong & Le, Thien & Raes, Katleen. (2019). Effects of pH and heat treatment on the stability of γ -aminobutyric acid (GABA) in germinated soymilk. Journal of Food Processing and Preservation. 44. 10.1111/jfpp.14301.
- ³⁶ Tsushida, T., Murai, T., Omori, M. and Okamoto, J. (1987) Production of New Type Tea Containing a High Level of γ -Aminobutyric Acid. Nippon NogeikagakuKaishi, 61, 817-822. <http://dx.doi.org/10.1271/nogeikagaku1924.61.817>
- ³⁷ https://en.wikipedia.org/wiki/GABA_tea (2023. 09. 12.)
- ³⁸ <https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/novel-food-catalogue/search> (2023. 09. 12.)
- ³⁹ https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_4_file.pdf (2023. 09. 12.)
- ⁴⁰ <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/kopa-anvanda-och-hantera/vad-ar-ett-lakemedel/amnesguiden#hmainbody1> (2023. 09. 12.)
- ⁴¹ <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/screen/notification/543660> (2023. 08. 14.)

42

https://fimea.fi/documents/160140/765540/28293_Liite_1_laakeluettelon_aineet_2015_01_25.pdf (2023. 08. 14.)

⁴³ Oketch-Rabah HA, Madden EF, Roe AL, Betz JM. United States Pharmacopeia (USP) Safety Review of Gamma-Aminobutyric Acid (GABA). *Nutrients*. 2021 Aug 10;13(8):2742. doi: 10.3390/nu13082742. PMID: 34444905; PMCID: PMC8399837.

⁴⁴ https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43870/9789241209472_eng.pdf (2023. 09. 11.)

⁴⁵ <https://www.fsai.ie/getmedia/8c6b4a8a-3112-498c-a9f2-4f2cc545af53/final-biogaba-report.pdf> (2023. 09. 11.)