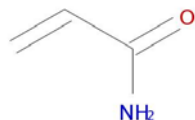


ACRYLAMIDE

Sci Com Advies 25-2008: Acrylamide: blootstelling van de Belgische bevolking, bijdrage van verschillende levensmiddelen en methodologie voor het vastleggen van actielimieten (dossier Sci Com 2007/37)



Figuur 1.1.1. Structuur van acrylamide
AA: $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, CAS nr. 79-06-1

Voorkomen & Vorming

AA is een chemische stof met een groot aantal industriële toepassingen, waaronder voornamelijk de productie van polyacrylamide, dat onder meer gebruikt wordt in verzorgingsproducten, pesticiden, verven, als flocculant bij waterbehandeling en in de papierindustrie.¹ AA is eveneens aanwezig in sigarettenrook (ECB, 2002).

AA wordt op natuurlijke wijze gevormd tijdens de verhitting van bepaalde vnl. koolhydraatrijke, plantaardige levensmiddelen, bij hoge temperaturen (> 100°C) zoals bij bakken, roosteren en frituren. De levensmiddelen die in het algemeen in belangrijke mate bijdragen aan de AA blootstelling, zijn frieten (16-30%), aardappelchips (6-46%), koffie (13-39%), gebak en zoete koekjes (10-20%), en brood en broodjes / toast (10-30%). Overige relevante levensmiddelen dragen minder dan 10% bij aan de blootstelling (WHO, 2006; JECFA, 2005). Met uitzondering van zwarte olijven, is AA niet aanwezig in rauwe of gekookte producten.

Er zouden diverse mechanismen aan de basis liggen van de vorming van AA. De belangrijkste vormingsroute is de Maillard reactie (MR) tussen het aminozuur asparagine en een reducerend suiker of tussen verschillende MR precursors (zoals de N-glucosides van asparagine en de α -dicarbonylverbindingen). 3-aminopropionamide, dat tijdens de MR gevormd kan worden, maar dat ook in rauwe producten kan voorkomen, is eveneens een mogelijke, potentieel belangrijke precursor van AA (Yaylayan & Stadler, 2005; Zyzak *et al.*, 2003).

De waargenomen AA gehalten zijn een gevolg van concurrerende, complexe processen van vorming en eliminatie of degradatie. De grootste hoeveelheid AA wordt geaccumuleerd tijdens de laatste stadia van het bakken, roosteren of frituren wanneer het vochtgehalte van het levensmiddel daalt en de oppervlaktetemperatuur stijgt, met uitzondering van koffie waarbij het AA gehalte significant daalt tijdens de latere stadia van het roosterproces. AA lijkt in de grote meerderheid van de betrokken levensmiddelen stabiel te zijn. Gemalen koffie, waarbij het AA gehalte afneemt tijdens de bewaring, is weerom een uitzondering (Lanz *et al.*, 2006; Hoenicke & Gatermann, 2005).

Toxiciteit

AA wordt na orale toediening bij proefdieren snel en extensief geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en grotendeels verspreid in de weefsels. AA wordt in een door CYP2E1 gekatalyseerde reactie omgezet in een chemisch reactief epoxide, glycidamide (GA). Een alternatieve route voor de metabolisatie van AA is conjugatie met glutathion. AA en zijn metabolieten worden snel uitgescheiden in de urine.

GA is veel reactiever t.o.v. het DNA dan AA en verschillende adducten met purinebasen werden *in vitro* geïdentificeerd. Na toediening van AA of GA, werden de DNA-adducten bij muizen aangetroffen in de lever, de longen, de testes, de leukocyten en de nieren en bij ratten in de lever, de schildklier, de testes, de borstklieren, het beenmerg, de leukocyten en de hersenen. Zowel AA als GA binden covalent met de aminozuren van hemoglobine (N-valine).

Het zenuwstelsel is de voornaamste locatie voor de AA toxiciteit (degeneratieve veranderingen in de perifere zenuwen evenals in de hersengebieden die van cruciaal belang zijn voor de kennisvergaring, het geheugen en andere cognitieve functies). De NOAEL voor de morfologische veranderingen in het zenuwstelsel in een 90 dagen durende studie bij ratten is 0,2 mg/kg lg per dag (LOAEL = 1 mg/kg lg per dag). De NOAEL voor degeneratieve laesies op het niveau van de zenuwen in 2 jaar durende studies bij ratten bedraagt 0,5 mg/kg lg per dag (LOAEL = 2 mg/kg lg per dag).

De mutageniteit van AA werd niet aangetoond in de Ames test, terwijl GA duidelijk mutageen is.

¹ Er zijn geen aanwijzingen dat sporen van AA in polyacrylamide significant zouden bijdragen aan de AA blootstelling.

AA is *in vitro* en *in vivo* clastogeen en mutageen in zoogdiercellen. Studies hebben aangetoond dat AA mutageen is in de geslachtscellen van mannelijke knaagdieren. De metabolisatie van AA naar GA is noodzakelijk voor de *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteit van AA.

In carcinogeniciteitsstudies bij Fischer 344 ratten veroorzaakte toediening van AA via het drinkwater een verhoogde incidentie van tumoren op verschillende plaatsen: folliculaire celadenomen in de schildklier, peritesticulaire mesotheliomen, pheochromocytomen in de bijniere bij de mannelijke ratten en borstkliertumoren, gliale tumoren in het centraal zenuwstelsel, folliculaire adenomen en adenocarcinomen van de schildklier, squameuze papillomen in de mondholte, adenocarcinomen in de baarmoeder, adenomen in de clitorale klier en hypofyse-adenomen bij de vrouwelijke ratten. Het 'International Agency on Cancer' classificeert AA in group 2A, "waarschijnlijk carcinogeen voor de mens" (IARC, 1994). AA is door de Europese Unie geclassificeerd als Carc. Cat.2; R45 en Muta. Cat.2; R46. Het JECFA heeft een BMDL₁₀ van 0,30 mg/kg lg per dag bepaald voor de inductie van borstkliertumoren bij ratten.

In studies m.b.t. de reproductieve toxiciteit bleken mannelijke knaagdieren een afgenomen vruchtbaarheid te vertonen en bleken er negatieve effecten te zijn op de hoeveelheid en morfologie van het sperma bij dosissen > 7 mg/kg lg per dag. AA is door de Europese Unie geclassificeerd als Repr. Cat.3; R62. Bij vrouwelijke knaagdieren werden geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid of reproductie waargenomen, met uitzondering van een lichte afname van het gewicht van de jongen bij dosissen \geq 2,5 mg/kg lg per dag. AA is bij muizen enkel foetaal toxisch bij maternotoxische dosissen van 45 mg/kg lg per dag en is niet teratogeen bij muizen of ratten. In een studie m.b.t. de ontwikkelingsneurotoxiciteit (orale toediening van dag 6 van de dracht tot dag 10 van de lactatie) bleek de NOAEL voor neurotoxiciteit 10 mg/kg lg per dag te zijn. De globale NOAEL voor effecten op de voortplanting en ontwikkeling was 2 mg/kg lg per dag.

Epidemiologische studies m.b.t. de industriële of accidentele blootstelling van de mens suggereren eveneens dat het zenuwstelsel de voornaamste locatie is voor de toxiciteit van AA bij de mens. Epidemiologische studies van werknemers blootgesteld aan AA laten evenwel niet toe het carcinogene risico van AA voor de mens te beoordelen. Het is eveneens onduidelijk of de blootstelling aan AA via de voeding al dan niet geassocieerd is met een verhoogd risico op kanker bij de mens. In Nederlandse studies werd een inverse associatie waargenomen tussen de AA inname en het risico op longkanker bij vrouwen, maar niet bij mannen (Hogervorst *et al.*, 2009a), een positieve associatie werd waargenomen m.b.t. niercelkanker (Hogervorst *et al.*, 2008a) en een verhoogd risico op baarmoederslijmvlies- en eierstokkanker werd waargenomen bij vrouwen in de postmenopauze (Hogervorst *et al.*, 2007).

Recent gepubliceerde epidemiologische "case control" of cohortstudies in relatie tot de AA inname berekend op basis van voedselconsumptiepeilingen ('food frequency questionnaires'), toonden in het algemeen geen verband aan tussen de AA inname en het risico op colorectale, maag-, pancreas- en slokdarmkanker (Hogervorst *et al.*, 2008b), borstkanker (Wilson *et al.*, 2009a; Larsson *et al.*, 2008), baarmoederslijmvlieskanker (Larsson *et al.*, 2009a), eierstokkanker (Larsson *et al.*, 2009b), prostaatkanker (Larsson *et al.*, 2009c; Wilsson *et al.*, 2009b), blaaskanker (Hogervorst *et al.*, 2008a) en hersentumoren (Hogervorst *et al.*, 2009b).

Het JECFA meent dat de genotoxische en carcinogene effecten de meest belangrijke effecten zijn waarmee rekening dient gehouden te worden bij de risico-evaluatie van AA (WHO, 2006; JECFA, 2005).

Blootstellingsschatting

In de literatuur worden waarden tussen 0,3 tot 2,0 µg/kg lg per dag vermeld voor de gemiddelde blootstelling van volwassenen aan AA. De hoge percentielen van blootstelling (P90 tot P97,5) variëren van 0,6-3,5 µg/kg lg per dag tot en met 5,1 µg/kg lg per dag voor P99. Voor België werden gelijkaardige resultaten bekomen (zie tabel 1.1.1.). Het achtergrondgehalte van hemoglobine-AA (GA) adducten in het menselijk bloed werd geschat overeen te komen met een dagelijkse inname van 100 µg AA per dag, wat neerkomt op 1,7 µg/kg lg per dag voor een persoon van 60 kg (Bolger *et al.*, 2010). De absolute cijfers voor de blootstelling evenals de relatieve bijdrage van elke levensmiddelengroep aan de blootstelling kunnen verschillen van studie tot studie, afhankelijk van het aantal en de aard van de levensmiddelengroepen die beschouwd worden, de methodologie van berekening, het type consumptiepeiling, ... Kinderen blijken twee tot drie maal meer blootgesteld te zijn aan AA wanneer de blootstelling uitgedrukt wordt op basis van het

lichaamsgewicht (Dybing *et al.*, 2005; JECFA, 2005).

Tabel 1.1.1. Blootstelling ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag) van de Belgische bevolking aan acrylamide (Sci Com, 2008)

	Gemiddelde	P50	P75	P90	P95	P97,5	P99	P99,9
volwassenen	0,35	0,20	0,40	0,76	1,13	1,58	2,33	5,64
kleuters	1,02	0,58	1,22	2,28	3,29	4,52	6,74	16,63

Risicokarakterisatie

Tabel 1.1.2. MOE waarden voor acrylamide

T25 (mg/kg lg/dag)	BMDL ₁₀ (mg/kg lg/dag)	Inname ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lg/dag)	MOE		Opmerkingen	Ref.
			T25	BMDL		
0,65	0,31	0,41	1600	760	gemiddelde blootstelling ♂ (Noorwegen)	O'Brien <i>et al.</i> (2006)
		0,42	1600	740	gemiddelde blootstelling ♀ (Noorwegen)	
		0,43	1500	720	gemiddelde blootstelling (USA)	
		0,92	710	340	90P blootstelling (USA)	
		2,31	280	130	90P blootstelling 2-5 jarigen (USA)	
	0,2 ⁽¹⁾	1/4		200/50	gemiddelde/hoge blootstelling	JECFA (2005)
	2 ⁽¹⁾			2000/500		
	0,3	1/4		300/75	gemiddelde/hoge blootstelling	
0,9	1,00	1/4	900/225	1000/250	gemiddelde/hoge blootstelling	Bolger <i>et al.</i> (2010)
0,7	0,16	1/4	175/44	160/40	gemiddelde/hoge blootstelling	
	0,3	0,2/1,6		1500 / 800	P50 / P97,5 blootstelling volwassenen (België)	Sci Com (2008)
		0,6/4,6		500 / 65	P50 / P97,5 blootstelling kinderen (België)	

⁽¹⁾ De berekening van de MOE is gebaseerd op een NOEL waarde i.p.v. op een BMDL.

Richtlijnen / Limieten

Tot op heden zijn er geen wettelijke richtlijnen m.b.t. het AA gehalte van levensmiddelen, op nationaal noch op Europees niveau. Duitsland is het enige land met een systematische mitigatiestrategie (Göbel & Kliemant, 2007; BVL, 2005). In België wordt een actielimiet van 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gehanteerd.

Mitigatie

In de literatuur worden verschillende methoden vermeld om het AA gehalte in levensmiddelen te reduceren, zoals de selectie van aardappel-, graan- en andere plantvariëteiten die lage gehalten van de AA precursors asparagine en glucose bevatten, het verwijderen van de AA precursors (bv. weken van aardappelschijfjes, hydrolyse van asparagine m.b.v. asparaginase tot asparaginezuur en ammoniak), de selectie van proces- en bewaarcondities (temperatuur, tijd, a_w en pH), het toevoegen van ingrediënten die de AA vorming inhiberen (zuren, aminozuren, antioxidantia, niet-reducerende suikers, chitosan, knoflookcomponenten, proteïnehydrolysaten, proteïnen, metaalionen), het verwijderen of "vangen" van AA via chromatografie, evaporatie, polymerisatie of reactie met andere levensmiddelingrediënten (Friedman & Levin, 2008; Claeys *et al.*, 2005; Stadler & Scholz, 2004; Taeymans *et al.*, 2004).

In deze context ontwikkelde de CIAA de "AA Toolbox". Deze bevat een korte beschrijving van in samenwerking met de industrie geëvalueerde interventiestappen die het gehalte aan AA in voedingsproducten kunnen reduceren (CIAA, 2009).

Het effect van deze mitigatiescenario's evenals de toepassing van signaalwaarden (naar het voorbeeld van het Duitse minimalisatieconcept) op de AA blootstelling van de Belgische consument werd in Sci Com advies 25-2008 uitgewerkt (Sci Com, 2008).

Opmerkingen
<p>In muizen, ratten en mensen wordt AA gemetaboliseerd tot het epoxide glycidamide (GA), wat kritisch is voor de genotoxische eigenschappen van AA. GA is het vermoedelijk actieve mutagen (Besaratina & Pfeifer, 2007). Recent werd GA aangetoond in chips (1,5 µg/kg) en frieten (0,3 – 0,6 µg/kg) (Granvogl <i>et al.</i>, 2008).</p>
Referenties
<p>Besaratina A. & Pfeifer G. (2007) A review of mechanisms of acrylamide carcinogenicity. <i>Carcinogenesis</i> 28, 519-528.</p> <p>Bolger M., Leblanc J.-C. & Setzer W. (2010) Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. Example: Acrylamide (CAS No. 79-06-1). <i>Food and Chemical Toxicology</i> 48, S25-S33.</p> <p>BVL (2005) Minimierungskonzept zur Senkung der Acrylamidgehalte in Lebensmitteln. http://www.bvl.bund.de/clin_027/nn_592438/DE/01_Lebensmittel/03_UnerwStoffeUndOrganismen/04_Acrylamid/00_Minimierungskonzept/minimierungskonzept_node.html_nnn=true</p> <p>CIAA (2009) CIAA acrylamide 'toolbox' - Rev. 12 – February 2009. http://www.ciaa.be/asp/documents/brochures_form.asp?doc_id=65</p> <p>Claeys W., De Vleeschouwer K. & Hendrickx M. (2005) Quantifying the formation of carcinogens during food processing: acrylamide. <i>Trends in Food Science & Technology</i> 16, 181-193.</p> <p>Dybing, E., Sanner, T., Roelfzema, H., Kroese, D. & Tennant, R.W. (1997) T25: A simplified carcinogenic potency index: Description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. <i>Pharmacol. Toxicol.</i> 80, 272-279.</p> <p>ECB (European Chemicals Bureau) (2002) European risk assessment report: acrylamide. 1st priority list, vol.24.</p> <p>Friedman M. & Levin C. (2008) Review of methods for the reduction of dietary content and toxicity of acrylamide. <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> 56, 6113-6140.</p> <p>Göbel A. & Kliemant A. (2007) The German minimization concept for acrylamide. <i>Food Additives and Contaminants</i> 24 (S1), 82-90</p> <p>Granvogl M., Koehler P., Latzer L. & Schieberle P. (2008) Development of a stable isotope dilution assay for the quantitation of glycidamide and its application to foods and model systems. <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> 56, 6087-6092.</p> <p>Hoenicke K. & Gatermann R. (2005) Studies on the stability of acrylamide in food during storage. <i>Journal of AOAC International</i> 88, 268-273.</p> <p>Hogervorst J., Schouten L., Konings E., Goldbohm A. & van den Brandt P. (2009a) Lung cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. <i>J. Natl. Cancer Inst.</i> 101, 651-662.</p> <p>Hogervorst J., Schouten L., Konings E., Goldbohm A. & van den Brandt P. (2009b) Dietary acrylamide intake and brain cancer risk. <i>Cancer epidemiol biomarkers prev</i> 2009, 18 (5), 1663-1666.</p> <p>Hogervorst J., Schouten L., Konings E., Goldbohm A. & van den Brandt P. (2008a) Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder and prostate cancer. <i>Am. J. Clin. Nutr.</i> 87, 1428-1438.</p> <p>Hogervorst J., Schouten L., Konings E., Goldbohm A. & van den Brandt P. (2008b) Dietary acrylamide intake is not associated with gastrointestinal cancer risk. <i>The Journal of Nutrition</i> 138, 2229-2236.</p> <p>Hogervorst J., Schouten L., Konings E., Goldbohm A. & van den Brandt P. (2007) A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 16 (11), 2304-2313.</p> <p>IARC (1994) International Agency for Research on Cancer - Summaries & Evaluations: Acrylamide (Group 2A). Vol. 60, p. 389. http://www.inchem.org/documents/iarc/vol60/m60-11.html</p> <p>JECFA (2005) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 8-17 February 2005. http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf</p> <p>Lanz I., Ternité R., Wilkens J., Hoenicke K., Guenther H. & van der Stegen G. (2006) Studies on acrylamide levels in roasting, storage and brewing of coffee. <i>Mol. Nutr. Food Res.</i> 50, 1039-1046.</p> <p>Larsson S., Åkesson A. & Wolk A. (2009a) Long-term dietary acrylamide intake and risk of endometrial cancer in a prospective cohort of Swedish women. <i>International Journal of Cancer</i> 124(5), 1196-1199.</p> <p>Larsson S., Åkesson A. & Wolk A. (2009b) Long-term dietary acrylamide intake and risk of</p>

- epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18(3), 994-997.
- Larsson S., Åkesson A. & Wolk A. (2009c) Long-term dietary acrylamide intake and prostate cancer risk in a prospective cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18(6), 1939-1941.
- Larsson S., Åkesson A. & Wolk A. (2008) Long-term dietary acrylamide intake and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Am. J. Epidemiol.* 169, 376-381.
- O'Brien, J., Renwick, A., Constable, A., Dybing, E., Müller, D., Schlatter, J., Slob, W., Tueting, W., van Benthem, J., Williams, G. & Wolfreys, A. (2006) Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1613-1635.
- Sci Com (2008) Advies 25-2008: Acrylamide: blootstelling van de Belgische bevolking, bijdrage van verschillende levensmiddelen en methodologie voor het vastleggen van actielimieten (dossier Sci Com 2007/37). <http://www.favv-afsca.fgov.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2008.asp>
- Stadler R. & Goldmann T. (2008) Acrylamide, chloropropanols and chloropropanol esters, furan. In: *Comprehensive Analytical Chemistry. Volume 51. Food Contaminants and Residue Analysis.* Pico Y. (Ed.), Wilson and Wilson's, Elsevier, p. 705-714.
- Stadler R. & Scholz G. (2004) Acrylamide: an update on current knowledge in analysis, levels in food, mechanisms of formation, and potential strategies of control. *Nutrition Reviews* 62, 449-467.
- Taeymans D., Wood J., Ashby P., Blank I., Studer A., Stadler R., Gonde' P., Van Eijck P., Lalljie S., Lingnert H., Lindblom M., Matissek R., Müller D., Tallmadge D., O'Brien J., Thompson S. & Silvani D. (2004) Whitmore, T. A review of acrylamide: An industry perspective on research, analysis, formation, and control. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 44, 323-347.
- WHO (2006) Evaluation of certain food contaminants. Sixty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Technical Report Series 930, pp.8-26.
- Wilson K., Mucci L., Cho E., Hunter D., Chen W. & Willett W. (2009a) Dietary acrylamide intake and risk of premenopausal breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 169(8), 954-961.
- Wilson K., Balter K., Adami H., Gronberg H., Vikstrom A., Paulsson B., Tornqvist M. & Mucci L. (2009b) Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and haemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the Cancer of the Prostate in Sweden Study. *International Journal of Cancer* 124(10), 2384-2390.
- Yaylayan V. & Stadler R. (2005) Acrylamide formation in food: A mechanistic perspective. *Journal of AOAC International* 88, 262-267.
- Zyzak D., Sanders R., Stojanovic M., Tallmadge D., Eberhart B., Ewald D., Gruber D., Morsch T., Strothers M., Rizzi G. & Villagran M. (2003) Acrylamide formation mechanism in heated foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51, 4782-4787.