



БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ
ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА

✉ Гр. София, 1606, бул. "Пенчо Славейков" № 15
☎ +359 (0) 2 915 98 20, 📠 +359 (0) 2 954 95 93, www.babh.government.bg

**Канцерогенност на акриламид-доказателства по отношение на
хранителната експозиция**

д-р инж. Снежана Тодорова
главен експерт в дирекция „Оценка на риска“, ЦОР

Акриламидът е замърсител, който може да се получи в храните (по-специално растителни храни, които са богати на въглехидрати) по време на термичната преработка, но най-много при пържене, при висока температура (120°C или по-висока). Неблагоприятното му въздействие върху човека се изразява с невротоксичност и канцерогенност. Генотоксичността и канцерогенността му е изследвана върху лабораторни животни.

Целта на това обобщено научно становище е да извърши обмяна на мнения и опит по отношение на нова информация, свързана с канцерогенността на акриламид. В него е посочена информация от проведен колоквиум (среща), в който участниците са представили нови доказателства за акриламид засягащи следните категории: *епидемиологичен ефект, биомаркери, канцерогенност и хранителна експозиция*. Те са преразгледани (доразвити) на базата на предишна оценка на риска за акриламид в храни.

1. Епидемиологични проучвания

През последните години редица изследователски групи от цял свят са публикували данни от епидемиологични проучвания във връзка с хранителната експозиция на акриламид, а така също и рисковете за човешкото здраве и по специално риска от рак в различните органи на тялото на човек (бъбреци, пикочен мехур, яйчниците, рак на гърдата). Основните съображения при тези изследвания са базирани на:

- силата на изследванията за откриване на ефекти;

- как е извършена оценката на експозицията;
- използването на т. нар. въпросници, които EFSA употребява при оценка на експозицията за акриламид;
- какви статистически инструменти са прилагани и променливите към тях.

За целите на настоящото научно проучване е важно да се разгледат всички налични факти и методики, които са прилагани в различните *епидемиологични проучвания*. Те са обобщени както следва:

➤ **Преглед на епидемиологичните факти, относно хранителната експозицията на акриламид и риска от рак.**

A. Ретроспективните проучвания са първите, които публикуват информация за откриването на акриламид в храни. Тези изследвания откриват връзка между хранителната експозицията и риска от различните видове рак. Независимо от тези проучвания, за да се направи правилна оценка са били необходими други изследвания, преди да се направят епидемиологични изводи, тъй като при някои случаи е установено, че има разлика в резултатите при различните възрастови групи/популации. Това се дължи на противоречия в експозицията на акриламид, а така също и различия в хранителните и нехранителни фактори.

B. Използване на т. нар. въпросници

В тези въпросници се оценява експозицията на акриламид в храни, като за целите на анкетите, се избират такива честоти на консумация, които са актуални в момента на проучването за съответната държава и се сравняват с предходни години. Във въпросниците се подбират списъци с хранителни стоки и се задават подходящи отговори за тях (напр. често вариращи от „никога“ до „шест или повече на ден“).

Със споменатия по-горе метод са установени следните зависимости:

- връзка между експозицията на акриламид в храни и риска от рак на дебелото черво;
- връзка между експозицията на акриламид в храни и риска от рак на гърдата при жени, най-вече преди менопауза или след менопауза;

- връзката между хора употребяващи и неупотребяващи цигари. В Холандия е установено повишаване на риска от рак на яйчниците при жени след менопауза и значително увеличаване на риска от ендометриален рак сред жените, които никога не са употребявали тютюн, но са били изложени на експозиция на акриламид в храни.

- **Преглед на методологията, която е използвана за оценка на експозицията и съпоставимостта между различните проучвания. Преглед на доказателства за валидността на въпросниците - въз основа на оценки на експозицията на акриламид в храни.**

Два метода са използвани за оценка на хранителната експозиция на акриламид:

- честотни хранителни въпросници [food frequency questionnaires (FFQs)];
- привеждане (превръщане) на хемоглобина (Hb) от акриламид и глицидамид (glycidamide), в т. нар. биомаркери за експозицията на акриламид в храни.

I. Честотни хранителни въпросници (FFQs)

Извършването на оценка за хранителната експозиция на акриламид използвайки **FFQs** представлява сложен процес, тъй като трябва да се вземат предвид следните фактори: *количеството на храната, която се генерира при нагряване; вида на храната*. FFQs, които са използвани в проучванията като цяло са били предназначени за: *измерване* на процесите на готвене или за появата на *канцерогенност* по време на готвене.

Способността на FFQ за извършването на *прецизна* оценка за експозицията на акриламид в храни зависи от: *кои (вид) храни допринасят* за отделянето на акриламид при дадени (конкретни) популации; *точността*, с която хората докладват за консумацията на тези храни; *променливостта на съдържанието* на акриламид в тези храни. Тези фактори се изменят (ограничават) в следните случаи: според специфичната популация, която е определена да се оценява, както и от използвания специфичен FFQ; съществуващите данни за съдържанието на акриламид не е събрано (съсредоточено) за целта на оценяване на експозицията; пробовземането е насочено към специфични видове храни, които често са предназначени за регулярни или мониторингови цели.

Неправилно отчитане на експозицията може да доведе до неправилни резултати за FFQ. Наличието на грешки при измерването намалява точността за оценките за риска и значение на тестовете. Когато FFQ не зависи от резултата, неправилната класификация обикновено намалява относителните оценки на риска. Въпреки това, грешките в измерването на експозицията могат да нарушат относителните оценки на риска във всяка посока. Поради променливостта на риска оценките в проучванията, по отношение на акриламид и раковите заболявания, като резултат от него, могат да бъдат обяснени с грешките при измерването.

Биомаркери за акриламид, като акриламин в комбинация с глицидамид (glycidamide) включени в експозицията на хемоглобина са предложени като методи за **количествено определяне** на експозицията на акриламид. Този тип измервания трябва да бъдат като допълнителен коефициент за корекция в бъдещите епидемиологични изследвания за регулиране на грешките при оценките на риска от проведените измервания за акриламид, като се предполага, че тези грешки в двете измервания (FFQ и биомаркери) са сравними и независими.

II. Биомаркери за акриламид

Поради споменатите по-горе ограничения на FFQs за измерване на експозицията на акриламид в храна от полза би било да се обединят данните за биомаркери с наличните FFQ данни. На базата на тези обединения са направени редица проучвания, в които се споменават рисковете за човешкото здраве и по-специално се разглеждат случаите на рак на белите дробове при пушачи и непушачи. В тези изследвания се споменава, че съществена роля за болестта оказва продължителността на пушене, пола, метаболизма на хората. След проведените проучвания изследователите акцентират на факта, че са необходими допълнителни анализи, защото някои от детайлите по заболяемостта не са напълно ясни и изискват нови изследвания.

2. Биомаркери - нови прозрения за експозицията на акриламид и начина му на действие

Определянето на метаболизма на акриламида (AA) е на базата на разработването на биомаркери. Те са на изградени от:

1. CYP2E1 - междино епоксидиране на glycidamide (GA), който след това претърпява:

a) или свързване с glutathione до получаване на съединението N-acetyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)cysteine [N-acetyl-S-(3-amino-2-hydroxy-3-oxopropyl)cysteine] и N-acetyl-S-(1-carbamoyl-2-hydroxyethyl)cysteine

b) или ензиматична хидролиза до glyceramide, чрез епоксидна хидролиза;

2. Директно свързване на АА с глутатион (glutathione) за образуване на метаболит в урината N-acetyl-S-(3-amino-3-oxopropyl) cysteine. Свободният непроменен glycidamide се смята, че съставлява АА генотоксичност чрез присъединяването към ДНК. Продължителното излагане на АА в това проучване е било проследявано с хемоглобин присъединителни продукти, тъй като продължителността на живот на еритроцитите е 120 дни. Наскоро меркаптурова метаболитна киселина на АА и GA са количествено определени в човешката урина, като биомаркери за краткосрочна експозиция (с полуживот в диапазона от часове до няколко дни). В допълнение, **физиологично базираните токсикокинетични модели (PB-TK)** са разработени за АА, GA и глутатион конюгати на АА. Чернодробните GA-ДНК маркери и хемоглобиновите са включени като **токсикодинамичните (TD) компоненти в ТК/TD модел.**

➤ **Преглед на физиологично базираните токсикокинетични модели (PB-TK)**

Има **три основни PB-TK модели**, които се използват за определяне на АА. По хронологичен ред те са:

- **първият модел** е известен като **PB-TK/токсикодинамичен модел**, използващ хемоглобина и е разделен на две модела. **Той е с ограничена употреба в сравнение с по-новите мултифункционални модели.**

- **вторият модел** извършва прогнозиране за разликите по отношение вътрешната доза за акриламид и някои от неговите метаболити между деца, новородени и възрастни хора, като взема предвид отклоненията в населението по отношение на CYP2E1, glutathione-S-transferases (GSTM1) и epoxide hydrolase (EH), също така данни за онтогенезата на всеки ензим при новородени. Трябва да се знае, че връзката между вътрешната доза и токсикодинамичните аспекти на АА не се взети предвид.

- **третият модел** представлява **РВ-ТК/токсикодинамичен мултифункционален модел** за АА и неговите метаболити на glycidamide (GA); конюгатите на glutathione на акриламид и glycidamide. Чернодробни GA-ДНК маркери и Нб маркери с АА и GA са включени в токсикодинамичните компоненти на модела. Формирането на маркера и степените на затихване са определени от получените данни на тестваните видове. Тези данни са екстраполира до човешки модел. **Трябва да се отбележи факта, че това е най-актуалният и полезен модел за определяне на акриламид.**

3. Генотоксичност

На базата на редица научни изследвания е известно, че излагането на акриламид води до появата на ракови образувания. Така например експозицията на акриламид води до увеличаване на честотата на тумори на щитовидната жлеза, надбъбречната жлеза и тестисите (testicular mesothelium) при мъжките плъхове. Също така при щитовидната жлеза, надбъбречната жлеза и млечната жлеза при женските плъхове. Подобни туморни образувания се смятат, че са възможни и за хората. При определяне на генотоксичността се ползва т. нар. Benchmark моделирана доза (BDM) (benchmark dose), като и двата генотоксични и негенотоксични модели са предложени в този случай. Тази доза се базира на математически модели, получени от експериментални данни в определени граници и се отнася до централна оценка на дозата, която се очаква да бъде опасна за здравето на човека. Границата на експозицията (MOE), както е известно, се изчислява по следния начин:

$$\text{MOE} = \text{BDM} / \text{излагане (на опасност)}$$

Има различни видове софтуери, които се използват за изчисляване на BDM. Трябва да се отбележи факта, че повечето тестове, направени за акриламид, са отрицателни за мутагенност в прокаротиотни клетки, а така също и от съществено значение е вида на теста (дали е *in vitro* или *in vivo*).

4. Хранителна експозиция в Европа

От 2003г. насам държавите членки на Европейския съюз са подавали данни за наличието на акриламид в хранителните продукти на Съвместния изследователски център (JRC) на Европейската комисия. Подаването на данните се извършва, чрез официалните лаборатории за контрол на храни. Това се е извършвало пряко или чрез

своите компетентни органи и др. В материала се споменава, че базата данни и нейната надеждност са обсъдени, като по-специално внимание е обърнато към *аналитичните техники* тяхната чувствителност и специфичността, която е използвана за отчитане на концентрации на акриламид в храни. През 2007г. Комисията е отправила препоръки за наблюдение на нивата на акриламид в някои категории храни.

Химичните анализи, използвани за откриване на акриламид са добре утвърдени. **Основните методи**, които се използват са газова хроматография (GC/MS) и течна хроматография (LC-MS/MS). Тези техники осигуряват надеждни данни по отношение на чувствителността и специфичността на всички матрици. Въпреки това, има някои несигурности за данните при анализиране на продуктите от кафе.

В този научен доклад е посочен **стандартният метод** на разположение на акриламид за зърнени култури, преработени и консервирани. Той е разработен от Скандинавския комитет за анализ на храните (NMKL). Споменава се, че този метод вероятно може да бъде пригоден към други различни групи храни. В допълнение се акцентира, че има и **два сертифицирани сравнителни материали на пазара** - по един за препечен хляб и един за сухари.

Извод:

Въпреки, че анализът за акриламида е приложим от 2011г., нивата на акриламид в храни са сравняват с т.нар. индикативни стойности, препоръчани от Европейската Комисия. Според тази препоръка, те са предназначени единствено да служат като указание за необходимостта от проучване. Тези стойности не са прагове на безопасност. Поради това действие по прилагането и/или изпращане на бързо предупреждение, следва да се предприемат единствено въз основа на задълбочена оценка на риска, извършена за всеки конкретен случай, а не само защото е надхвърлена дадена индикативна стойност.

Литература: *Acrylamide carcinogenicity new evidence in relation to dietary exposure Scientific Colloquium Series of the European Food Safety Authority N° 11 - May 2008*

19.03.2014г.