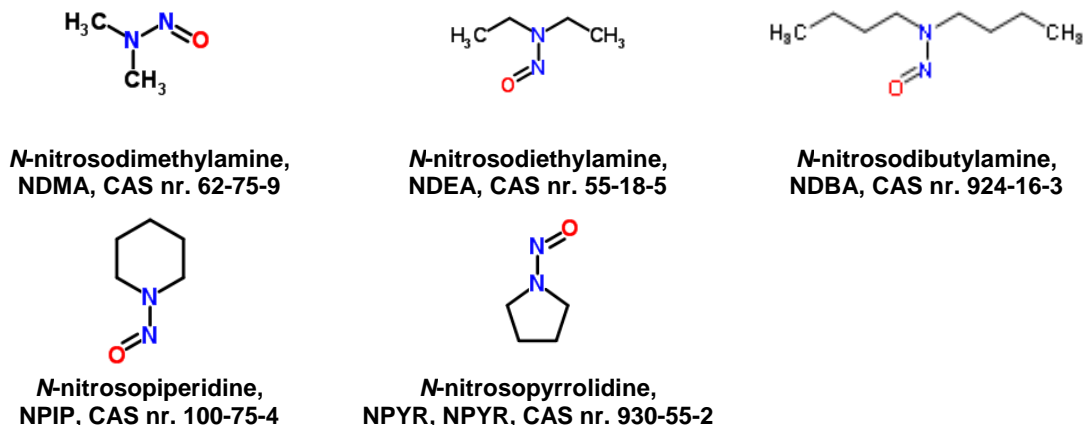


NITROSAMINES

Veelal wordt onderscheid gemaakt tussen vluchtige en niet-vluchtige nitrosamines. De belangrijkste vluchtige nitrosamines die in levensmiddelen aangetroffen worden, worden weergegeven in figuur 1.9.1. De niet-vluchtige nitrosamines zijn veel minder bestudeerd omdat deze moeilijk te analyseren zijn.



Figuur 1.9.1. Structuur van enkele belangrijke vluchtige nitrosamines.

Voorkomen & Vorming

Nitrosamines (NDMA in het bijzonder) kunnen gevormd worden tijdens de bereiding en/of de bewaring van levensmiddelen uit nitrieten of stikstofoxides (die aanwezig kunnen zijn in de drooglucht) en secundaire amines of aminosuren (veelal o.v.v. proteïnen), in zuur milieu, inclusief dat van de maag ('endogene nitrosatie'), maar ook bij hoge temperaturen (bv. tijdens het frituren). De met nitrosamines gecontamineerde levensmiddelen kunnen onderverdeeld worden in volgende grote groepen (WHO, 2008):

- levensmiddelen waarvan de houdbaarheid verlengd wordt door toevoeging van nitraat en/of nitriet, zoals vleesproducten (bv. spek) en kazen;
- levensmiddelen waarvan de houdbaarheid verlengd wordt door roken, zoals vis- en vleesproducten (t.g.v. stikstofoxides in de drooglucht);
- levensmiddelen die gedroogd worden door verbrandingsgassen zoals mout (wat de aanwezigheid in bier en bepaalde alcoholen verklaart), vetarme gedroogde melkproducten en kruiden (verbrandingsgassen kunnen stikstofoxides bevatten);
- gepekeld en gezouten levensmiddelen, in het bijzonder gepekeld groenten (aangezien er microbiologische reductie van nitraat naar nitriet optreedt);
- levensmiddelen die geteeld of bewaard worden onder vochtige condities (t.g.v. microbiologische besmetting kunnen nitrosamines gevormd worden);
- van materialen in contact met vlees, zoals elastische rubberen draden die worden gebruikt voor de opmaak en het behoud van bepaalde vleesstukken (Langley-Danzysz, 1992).

Verhitting van levensmiddelen leidt tot mogelijke extra vorming van nitrosamines.

M.b.t. verwerkte vleeswaren, dient in het bijzonder aandacht besteed te worden aan spek, vooral wanneer deze gebakken is (hoge consumptie en vacuüm verpakking, die het gebruik van nitriet om het risico van botulisme vergiftiging te voorkomen, inhoudt) (Pignatelli, 1995; Liu *et al.*, 1988).

Nitrosamines kunnen ook in het lichaam gevormd worden. Nitraat dat aanwezig is of toegevoegd wordt aan sommige levensmiddelen, kan door bacteriën in het speeksel en de maag makkelijk gereduceerd worden tot nitriet. Door de zure condities in de maag wordt nitriet reactief, en kan het afgebroken worden tot stikstofoxide, reageren met vitamine C (ascorbinezuur) of reageren met verschillende bestanddelen uit de voeding om zo nitrosocomponenten (NOC) te vormen, waaronder ook de nitrosamines (Vermeer *et al.*, 1998). De omvang van deze endogene nitrosatie of *in vivo* nitraat-nitriet-nitrosamines kettingreactie blijft stof tot discussie (BfR, 2003). Evenwel zou deze blootstellingsroute de belangrijkste zijn (zie verder).

De huidige conserveer- en droogtechnieken werden evenwel mettertijd gewijzigd, wat resulteerde in een opmerkelijke reductie van de nitrosamines in de voeding, in het bijzonder in Westerse landen. Het EC Scientific Committee on Food geeft zijn adviezen van 1990 en 1995 de

aanbeveling dat de blootstelling aan voorgevormde nitrosaminen in levensmiddelen geminimaliseerd dient te worden door de toevoeging van nitriet te verlagen tot het minimum dat nodig is om de vereiste bewaring en microbiologische veiligheid te waarborgen (EFSA, 2003).

Toxiciteit

NDMA is zeer toxisch na een acute orale blootstelling bij ratten (LD₅₀ van 23 tot 40 mg/kg lg per dag). Na herhaalde orale blootstelling op korte termijn (3 weken tot 1 maand) worden levereffecten die veelal geassocieerd worden met een verminderde overleving, waargenomen in verschillende soorten zoogdieren (ratten, muizen, hamsters, Guinese biggetjes, apen, ...). Daarenboven werd bij ratten een congestie in verschillende organen (nieren, longen, milt en myocardium) waargenomen, evenals gastro-intestinale bloedingen. Bij mannen werden 2 sterfgevallen door acute inname van NDMA en een 3^e geval toegeschreven aan de consumptie van ten minste 4 dosissen van ongeveer 250-300 mg NDMA over een periode van 2 jaar, gemeld. In 3 gevallen werd leverbeschadiging waargenomen en in 2 acute gevallen werd eveneens een hersenbloeding geconstateerd.

Er is voldoende bewijs dat NDMA *in vitro* en *in vivo* carcinogeen is (WHO, 2008). NDMA verhoogt de incidentie van levertumoren en tumoren van de Leydig cellen bij ratten na inname van dit nitrosamine via het drinkwater (5 mg/l) of via voedsel (10 mg/kg lg). Bij de muis werden tumoren in lever, longen en nieren waargenomen na toediening via het drinkwater (0,01 - 5 mg/l). Bovendien was in sommige gevallen de periode van blootstelling relatief kort (bv. 3 weken). Epidemiologische studies zouden een mogelijke associatie hebben aangetoond met kanker van de maag en van het bovenste spijsverteringskanaal, en met colorectale en longkanker. NDMA is tevens *in vitro* en *in vivo* genotoxisch (WHO, 2008).

Nitrosamines vereisen metabolische activering om onstabiel en reactief te worden. Het zijn deze zeer reactieve moleculen die schade aan het DNA en mutaties veroorzaken en uiteindelijk kunnen leiden tot kanker. De DNA-adducten die na blootstelling aan NDMA gevormd worden, zijn voornamelijk N⁷-methylguanine en dan O⁶-methylguanine.

Blootstellingsschatting

Op basis van een ruwe massabalans van exogene blootstelling en excretie via de urine en feces, blijkt dat 45-75% van de NOCs (nitrosamines) endogeen gevormd worden (Tricker, 1997).

Tabel 1.9.1. Blootstelling (µg/persoon per dag) aan nitrosamines

Blootstellingsroute	Inname	(Indicator)nitrosamine	Opmerking	Ref.
Endogeen gevormd	1-1000	NPRO, NPIP NDMA ^a	Grote interindividuele variatie	1
Voeding	0,5-1,2	NDMA	Variabel, afhankelijk van het	1
	0,1-0,2	NPYR	levensmiddel	1
	< 1	NDMA	op basis van database	2
	0,3 – 0,7	NDMA	Jackszyn <i>et al.</i> (2004)	3
Water	80-120		voor een persoon van 60kg	4
	0,02 – 0,06	NDMA	0,79 µmol per dag	3
Beroepsgebonden			voor een persoon van 60kg	4
Sigaretten	3,4		0,15-0,30 µmol per dag	4
Andere ^b	0,1		0,02 µmol per dag	4
			0,001 µmol per dag	4

^a NPRO = N-nitrosoproline, excretie van NPRO in de urine als indicator voor endogene nitrosatie

^b farmaceutische producten, cosmetica, binnen-/buitenlucht

(1) Bartsch & Montesano, 1984; (2) Jackszyn *et al.*, 2006; (3) WHO, 2008; (4) Tricker, 1997

Risicokarakterisatie

Tabel 1.9.2. Kankerrisico geassocieerd met de aanwezigheid van nitrosamines in drinkwater (California Department of Public Health, 2009)

Nitrosamine	IARC groep	10 ⁶ Risk Level (ng/l) ^a
NDEA	2A	1
NDMA	2A	3

fiche 1.9. Nitrosamines

Versie 22/03/2010

NDBA	2B	3
NPIP	2B	3,5
NYPR	2B	15

^a: concentraties in drinkwater die overeenkomen met het minimaal levenslang kankerrisico van 10^{-6} , in de veronderstelling van een consumptie van 2 liter water per dag.

O'Brien *et al.* (2006) berekenden voor NDMA een MOE van 4.300 en van 11.000 op basis van respectievelijk een BMDL₁₀ van 0,062 mg/kg lg per dag en een T25 van 0,15 mg/kg lg per dag gemodelleerd voor lever celtumoren bij mannelijke ratten (excl. hoogste dosis) na blootstelling aan NDMA, en een inname van 14 mg/kg lg per dag voor vluchtige nitrosamines.

Richtlijnen / Limieten

/

Mitigatie

De reductie van de consumptie van nitrieten en nitraten in de voeding vormt een eerste maatregel om de blootstelling aan nitrosamines te reduceren; De vorming van nitrosamines wordt gekatalyseerd door thiocynaat (een bestanddeel van planten van de koolfamilie, maar ook een lichaamsmetabooliet, in grote hoeveelheid aanwezig in het speeksel van rokers: 330 mg/l), maar ook door I⁻, Br⁻ en Cl⁻ ionen, fosfaat en carboxylaat. Bepaalde bacteriën, in het bijzonder deze die geïsoleerd worden uit levensmiddelen zoals gedroogde vis en vlees, kunnen de nitrosatie van secundaire amines katalyseren bij neutrale pH (Pignatelli, 1995). Vitamine C en E daarentegen inhiberen de reactie door competitie. Ook polyfenolen zouden de endogene nitrosatie inhiberen (Pignatelli, 1995; Bartsch & Montesano, 1984; Mottram *et al.*, 1975). Sommige zwavelverbindingen (zwaveldioxide, sulfietionen, zwavel aminozuren) fungeren tevens als inhibitor van de nitrosatie.

Opmerkingen

Gezien de vluchtigheid van bepaalde nitrosamines en bijgevolg hun eliminatie via waterdamp tijdens het koken, zijn de personen die het meest blootgesteld worden de koks. Een goede verluchting van de lokalen is daarom noodzakelijk.

Referenties

- Bartsch H. & Montesano R. (1984) Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis* 5(11), 1381-1393.
- BfR (2003) Nitrat in diätetischen Lebensmitteln für Säuglinge oder Kleinkinder – Neufestsetzung der Höchstmenge. http://www.bfr.bund.de/cm/208/nitrat_in_diaetischen_lebensmitteln.pdf
- California Department of Public Health (2009) NDMA and other nitrosamines - Drinking water issues. <http://www.cdph.ca.gov/CERTLIC/DRINKINGWATER/Pages/NDMA.aspx>
- EFSA (2003) Opinion of the Scientific Panel on biological hazards (BIOHAZ) related to the effects of nitrites/nitrates on the microbiological safety of meat products. (Question number: EFSA-Q-2003-026). http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620777851.htm
- IARC (1978) Some N-Nitroso Compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 1. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 365 pp.
- Jakszyn P., Bingham S., Pera G., Agudo A., Luben R., Welch A., Boeing H., del Giudice G., Palli D., Saieva C., Krogh V., Sacerdote C., Tumino R., Panico S., Berglund G., Simań H., Hallmans G., Sanchez J.M., Larrañaga N., Barricarte A., Chirlaque M.D., Quiro's J., Key T., Allen N., Lund E., Carneiro F., Linseisen J., Nagel G., Overvad K., Tjonneland A., Olsen A., Bueno-de-Mesquita H.B., Ocke' M.O., Peeters P., Numans M., Clavel-Chapelon F., Trichopoulou A., Fenger C., Stenling R., Ferrari P., Jenab M., Norat T., Riboli E. & Gonzalez C. (2006) Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis* 27(7), 1497-1501.
- Jakszyn P., Agudo A., Ibanez R., Garcia-Closas R., Pera G., Amiano P. & Gonzalez C. (2004) Development of a food database of nitrosamines, heterocyclic amines, and polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Nutr.* 134, 2011-2014.
- Langley-Danysz P. (1992) Les nitrosamines sortent du filet. *Revue Ind. Agro. Alim.* 487, 25-27.
- Liu R.H., Conboy J.J. & Hotchkiss J.H. (1988) Nitrosation by nitro-nitroso derivatives of olefins: a potential mechanism for N-nitrosamine formation in fried bacon. *J. Agric. Food Chem.* 36, 984-987.
- Mirvish S.S. (2008). Chap. 18. Methods for the determination of N-nitroso compounds in food and

- biological fluids. In: Comprehensive Analytical Chemistry. Volume 51. Food Contaminants and Residue Analysis. Pico Y. (Ed.), Wilson and Wilson's, Elsevier, p. 654-679.
- Mottram D., Patterson R., Rhodes D. & Gough T. (1975). Influence of ascorbic acid and pH on the formulation of n-nitroso and n-nitrosodimethylamine in cured pork containing added dimethylamine. *J. Sci. Food & Agric.* 26(1), 47-53.
- 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.
- Pignatelli B. (1995) Formation et distributions des composés N-nitrosés (CNO) dans l'alimentation. In: Moll M. et Moll N. (eds), Sécurité alimentaire du consommateur. Lavoisier, Tec & Doc: Londen, Parijs, pp 177-207.
- Tricker A. (1997) N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur. J. Cancer Prev.* 6(3), 226-268.
- Vermeer I., Pachon D., Dallinga J., Kleinjans J. & van Maanen J. (1998) Volatile N-nitrosamine formation after intake of nitrate at the ADI level in combination with an amine-rich diet. *Environmental Health Perspectives* 106, 459-465.
- WHO (2008) N-Nitrosodimethylamine in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization (WHO/HSE/AMR/08.03/8).
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/ndma_2add_feb2008.pdf
- NTP (2008) Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. Internet (accessed April 2008):
<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>