



KOMISJA DS. TOKSYCZNOŚCI SUBSTANCJI CHEMICZNYCH W ŻYWNOŚCI, PRODUKTÓW KONSUMENCKICH I ŚRODOWISKA

KOMUNIKAT NA TEMAT GLIKOZYDÓW CYJANOGENNYCH W GORZKICH JĄDRACH PESTKACH MORELI

Wstęp - podstawowe informacje

1. Gorzkie jądra pestek moreli wprowadzono ostatnio na rynek w Wielkiej Brytanii jako zdrową żywność. Są one bogate w amigdaliny, glikozyd cyjanogeny. Komisję poproszono o rozpatrzenie czy istnieje wystarczająca ilość danych, by określić najwyższy dopuszczalny poziom [dawkę] spożycia cyjanoków czy substancji cyjanogeny.
2. W latach 70-tych i 80-tych XX wieku, ekstrahowaną z gorzkich jąder pestek moreli amigdaliny (znaną również pod nazwą letril lub witamina B17, chociaż nie jest ona uznawana za witaminę) sprzedawano jako specyfik w leczeniu raka. Terapia nowotworowa nigdy nie została potwierdzona i przypisywano jej skutki silnego zatrucia organizmu. Sprzedaż tych ekstraktów ograniczono w myśl "Rozporządzenia w sprawie leków (Substancji Cyjanogeny) z 1984 roku".
3. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (MHRA) zalecił, by pestki traktować jako produkty spożywcze, bez względu na ilość zawartego w nich cyjanoków, o ile nie są przedstawiane jako wyroby medyczne, mające służyć leczeniu, kuracji czy zapobieganiu pewnych schorzeniom.

Glikozydy cyjanogenne w produktach spożywczych

4. Podobnie jak w przypadku gorzkich jąder pestek moreli, niewielkie ilości cyjanoków występują również w migdałach, słodkich jądrach pestek moreli oraz w pestkach innych owoców, takich jak wiśnie czy czereśnie, i w konsekwencji cyjanek występuje w niektórych produktach spożywczych¹. Najwyższy dopuszczalny poziom cyjanoku, jaki może występować w związku z używaniem tych produktów jako przypraw i aromatów, reguluje Rozporządzenie w sprawie środków aromatyzujących z 1992 roku (z późniejszymi zmianami). Poza tym zawartość cyjanoku w żywności nie podlega szczególnym regulacjom, poza postanowieniami Ustawy o bezpieczeństwie żywności z 1990 roku, która uznaje za czyn karalny sprzedaż bądź posiadanie w celu sprzedaży produktów spożywczych, które są szkodliwe dla zdrowia.
5. Dane analityczne wskazują, iż będące obecnie w sprzedaży gorzkie jądra pestek moreli mają średnią zawartość cyjanoku (CN) wynoszącą 1450 mg/kg, około 0,5 mg cyjanoku na jądro pestki. Nie ma danych odnośnie rozpiętości wartości dla poszczególnych jąder pestek. Wartość wynosząca 1450 mg/kg

podaje się zgodnie z danymi z piśmiennictwa², które odnotowuje zawartość cyjanku wynoszącą odpowiednio <0,05, 1-2 i >2000 mg/kg dla jąder pestek moreli o niskiej, średniej i wysokiej zawartości amigdaliny.

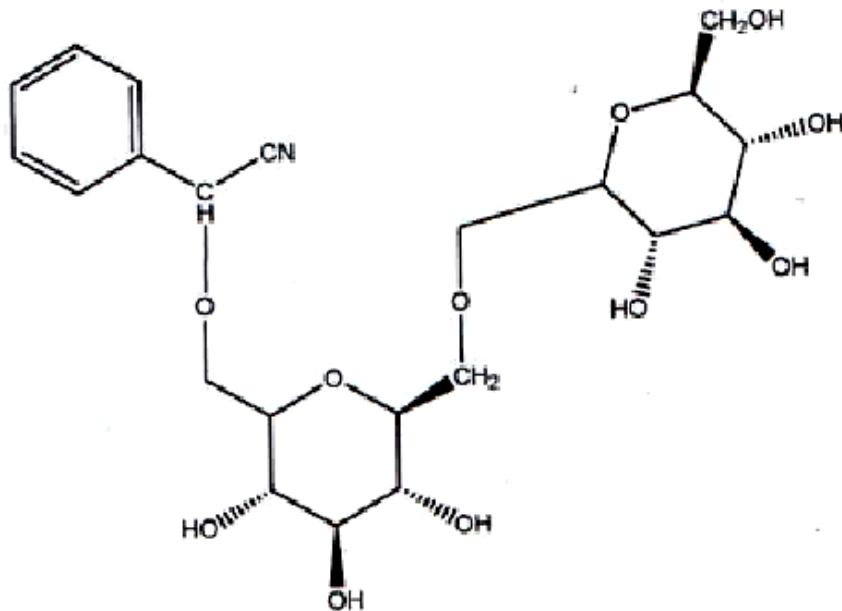
6. Kilka innych glikozydów cyjanogennych można znaleźć w produktach spożywczych, w tym linamarynę (maniok, fasola półksiężycowa / limeńska), prunazyne (paproć) i sambunigrinę (jagody bzu czarnego)¹.

Opinie i recenzje innych urzędów rejestracji i nadzoru

7. Baza danych na temat toksyczności cyjanoków ogranicza się w szczególności do długotrwałego ich spożywania.
8. W związku z występowaniem w żywności cyjanku, który pochodzi ze środków aromatyzujących, Rada Europy² zajęła się sprawdzeniem toksyczności cyjanoków i określiła tolerowaną dawkę dopuszczalnego dziennego spożycia (TDI). TDI ustalono w oparciu o dane z badań porównawczych przypadków⁴, które zajmowały się skutkami długotrwałego spożywania niedostatecznie przetworzonego manioku, związanego z występowaniem neurologicznej choroby "konzo". W tych badaniach chorobę "konzo" łączono ze spożyciem cyjanku w ilości od 0,19 do 0,37 mg na 1 kilogram wagi ciała (bw) dziennie. Pracę Tylleskär *et al* (1992)⁴ omówiono bardziej szczegółowo w paragrafie 19. Zastosowano współczynnik niepewności o wartości 10 dla zmienności osobniczej, co dało wartość TDI wynoszącą 20 µg na kilogram masy ciała dziennie. Dodatkowy współczynnik zastosowano, by ekstrapolować najniższy poziom obserwowanego działania szkodliwego (LOAEL) do poziomu dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian (NOAEL), gdyż uważano, że nasilenie choroby spowodowane było innymi niedoborami żywieniowymi w dietach, takimi jak siarczan, które nie byłyby istotne w przypadku innych populacji. Zauważono, że etiologia choroby "kenzo" nie została w pełni poznana.
9. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zajęła się bezpiecznym spożyciem cyjanku występującym w wodzie do picia⁵. TDI ustalono na podstawie danych z badań na świniach karmionych 1,2 mg cyjanku na kilogram masy ciała dziennie przez 6 miesięcy, co spowodowało zmiany zachowań [behawioralne] i zmiany parametrów biochemicznych w surowicy krwi⁶. Wykorzystano to do określenia TDI wynoszącego 12 µg na kilogram masy ciała dziennie. Nie stosowano dodatkowego współczynnika niepewności, by ekstrapolować LOAEL wobec NOAEL, gdyż wystąpiły pewne wątpliwości co do istotności biologicznej zaobserwowanych zmian.
10. W przeciwieństwie do powyższego, Europejski Urząd do spraw Bezpieczeństwa Żywności (EFSA)¹ stwierdził, że nie ma dostatecznych danych o przewlekłym spożyciu, by określić TDI dla cyjanku, ale stwierdził, że wysoki obecnie poziom spożycia wynoszący 3 - 6 µg na kilogram masy ciała dziennie pochodzący z produktów spożywczych (zwłaszcza w niektórych rodzajów marcepana) nie stanowi powodu do obaw.

Wchłanianie i metabolizm cyjanku.

11. Amigdalina (D-mandelonitrilel- β -D-glucoside-6- β -D-glucoside) (patrz rys. 1 poniżej) rozpada się na cyjanowodór, dwie cząsteczki glukozy i aldehyd benzoesowy. Enzym β -glukozydazy katalizuje hydrolizę amigdaliny; β -glukozydazę można również znaleźć w jądrach pestek moreli. Ponieważ enzymy β -glukozydazy nie występują w komórkach ludzkiego ciała, połknięcie całego jądra pestki moreli, może nie spowodować znacznego uwolnienia cyjanku⁷, jednakże żucie czy mielenie zwiększa toksyczność przez uwolnienie β -glukozydazy z lizosomów. Rozpad enzymatyczny amigdaliny następuje najszybciej w środowisku zasadowym. W środowisku kwaśnym żołądka β -glukozydaza może ulec dezaktywacji, ale potem enzym może częściowo reaktywować się w zasadowym środowisku jelita⁸. Rozpad hydrolityczny glikozydów cyjanogennych może również nastąpić pod wpływem flory bakteryjnej jelit⁹.



Rys. 1 Struktura amigdaliny

12. Zaraz po spożyciu cyjanowodór zostaje wchłonięty i rozprowadzony po całym ciele.

Toksyczność cyjanku i glikozydów cyjanogennych

Ostre zatrucie u ludzi

13. Cyjanek jest bardzo silnie toksyczny, z bardzo stromą i zależną od tempa wchłaniania krzywą zależności między dawką a reakcją⁹. Śmiertelna dawka cyjanku u ludzi wynosi od 0,5 do 3,5 mg na 1 kilogram wagi ciała¹. Oznaki i objawy ostrego zatrucia obejmują ból i zawroty głowy, dezorientację psychiczną, osłupienie / stupor, sinicę z drżeniem i konwulsjami, po czym następuje śpiączka prowadząca do śmierci.

14. Są opisy przypadków zatrucia (w tym śmiertelnego zatrucia) po spożyciu letril czy amigdaliny w dużej ilości [stężonej postaci], ale także zatruc spowodowanych jedzeniem jąder pestek moreli. Toksyczność cyjanku obserwowano w badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej, potwierdzających lub nie działanie amigdaliny¹⁰.
15. W swojej pracy Suchard *et al* (1998)⁷ autorzy opisali przypadek 41 letniej kobiety, u której stwierdzono stan śpiączki i hipotermię po zjedzeniu około 30 gorzkich jąder pestek moreli. Pacjentka dobrze zareagowała na odtruwanie i później wyzdrowiała. Autorzy odnotowali, że w USA opisano 5 innych przypadków zatrucia po spożyciu gorzkich jąder pestek moreli, ze względu na zawartą w nich amigdalinę. We wcześniejszym przypadku opisanym przez Rubino i Davidoff'a (1979)¹¹, dorosła kobieta trafiła do szpitala po zjedzeniu 20 - 40 jąder pestek.
16. Są opisy przypadków zatrucia u dzieci po zjedzeniu jąder pestek dzikich moreli¹². Spożyte ilości [dawki] nie są dokładnie znane, ale przypuszcza się, że dzieci zjadły ponad 10 jąder pestek. Podobne przypadki odnotowano w Gazie, gdzie jądra pestek pochodziły zarówno z dzikich moreli jak i z jąder pestek, które były niewłaściwie przerabianych na słodycze¹³.
17. W przypadku opisanym w pracy Bromley *et al* (2005)¹⁴, dorosła kobieta zgłosiła się na oddział nagłych wypadków z powodu zawrotów głowy i złego samopoczucia, po przyjęciu sześciu 500 mg tabletek amigdaliny, 30 minut wcześniej. Zatrucie było silniejsze niż można się było tego spodziewać dla przyjętej dawki. Autorzy stwierdzili, że 3 g witaminy C, którą pacjentka również przyjęła, wzmogły toksyczność amigdaliny, wspomagając uwalnianie cyjanku z cząsteczek i zmniejszając zasoby cysteiny (aminokwasu), która uczestniczy w procesie detoksykacji cyjanku.

Przewlekłe zatrucie u ludzi

18. Zaobserwowano kilka schorzeń występujących w populacjach, które żywią się maniokiem, a którym to chorobom przypisuje się długotrwałe spożywanie cyjanku. Schorzenia te to niedożywienie, cukrzyca, wrodzone wady rozwojowe, zaburzenia neurologiczne i mielopatia¹. Uważa się, że wole spowodowane nadczynnością tarczycy pojawia się u ludzi, w których diecie glikozydy cyjanogenne występują w ilości 10 do 50 mg/kg żywności.
19. Choroba "konzo" to odrębna forma mielopatii tropikalnej, charakteryzująca się nagłym wystąpieniem kurczowego niedowładu kończyn dolnych (lekkiego paraliżu nóg). Epidemie pojawiają się, gdy skrócone zostaną okresy przetwarzania manioku⁴. Kilka badań epidemiologicznych zajmowało się sprawą choroby "Kozo". (patrz^{1,8}). W populacji dotkniętej chorobą "konzo" w dawnym Zairze, schorzenie to wiązano ze spożyciem mąki maniokowej w ilościach większych niż 0,5 kg dziennie, odpowiadającej dawce spożycia w wysokości od 0,19 do 0,37 mg cyjanku na 1 kilogram masy ciała dziennie⁴. Poziomy rodaneków w moczu (odzwierciedlające spożycie cyjanku) porównywano w przypadkach chorych z grupą kontrolną, ale poziomy cyjanku w pełnej krwi były podwyższone

u chorych w 3 przypadkach na 3 w porównaniu do 2 przypadków na 23 w grupie kontrolnej, co sugeruje, że w chorobie Konzo utrzymujące się wysokie stężenie cyjanku we krwi wiązano z niedoborem siarki.

Zatrucie cyjankiem u zwierząt

20. W piśmiennictwie stwierdzono, że narażenie na cyjanek powoduje zależne od dawki zwiększenie ambiwalencji i spowolnienie czasu reakcji na bodźce u świń, którym podawano doustnie przez 6 miesięcy cyjanek w dawkach do 1,2 mg/kg masy ciała⁶. Ponieważ zaobserwowano, że miało to większy wpływ na zachowania wymagające niewielkiej energii, stwierdzono że może tu mieć miejsce wpływ na metabolizm glukozy. Wystąpiło zależne od dawki podwyższenie stężenia glukozy we krwi, co było widoczne po 12 tygodniach, a stało się istotne statystycznie po 18 tygodniach podawania cyjanku. W grupie otrzymującej najwyższą [górną] dawkę, nastąpił wzrost glukozy we krwi nawet o 60%. W przypadku wszystkich dawek nastąpiło obniżenie stężenia tyroksyny, a zwłaszcza trójiodotyroksyny, w surowicy krwi, ale najwyraźniej nastąpiło to tylko w przypadku najwyższej dawki.
21. Przez 13 tygodni podawano szczurom wodę do picia zawierającą do 300 mg/l cyjanku sodu (Narodowy Program Toksykologiczny / NTP, 1993- omawiany¹) (stanowiącą odpowiednik około 12,5 mg cyjanku na kilogram masy ciała dziennie). Nie wykazano żadnych istotnych zmian w parametrach hematologicznych, chemii klinicznej czy parametrach badania moczu. U szczurów nie wystąpiły żadne związane z leczeniem zmiany istotne czy histopatologiczne. Niewielkie zmiany zaobserwowano w jądrach i plemnikach leczonych samców. Porównywalne wyniki otrzymano w 13 tygodniowych badaniach na myszach. Wpływ na jądra zaobserwowano również u psów karmionych dietą zawierającą maniok bądź ryż z cyjankiem. Dane uzyskane w wyniku tych badań nasuwają przypuszczenia, że ludzie są bardziej podatni na zatrucie cyjankiem, gdyż dawka śmiertelna u ludzi wynosi od 0,5 do 3,5 mg na 1 kilogram masy ciała.
22. Nie ma żadnych dostępnych danych z badań pod kątem toksyczności przewlekłej i toksycznego wpływu na zdolność do rozrodu [rozmnażania się].

Ocena narażenia

23. Obecnie dostępne na rynku jądra pestek zawierają około 0,5 mg cyjanku na jądro pestki (brak dostępnych informacji na temat rozpiętości wartości dla poszczególnych jąder pestek). Konsumentom zaleca się jedzenie 5 jąder pestek w ciągu godziny, ale nie więcej niż 10 w ciągu dnia. To stanowi wielkość spożytego cyjanku wynoszącą 2,5 mg w ciągu godziny przy maksymalnej ilości 5 mg dziennie, odpowiadające wielkości 42 µg na kilogram masy ciała (w 1 godzinę) lub 83 µg na kilogram masy ciała dziennie. Te ostatnie dane liczbowe są odpowiednio 4 i 8 razy wyższe niż dawki TDI określone przez Radę Europy i Światową Organizację Zdrowia.

24. Podczas gdy sprzedawca [detailed] tych jąder pestek zaleca, by nie przekraczać dawek wielkości spożycia, na internecie można z łatwością znaleźć inne informacje, których autorzy radzą, by osoby cierpiące na nowotwory stopniowo zwiększały spożycie do 5 jąder pestek na godzinę, 6 do 10 razy dziennie. Odpowiada to maksymalnej dawce 15 do 25 mg cyjanku przyjmowanego dziennie (stanowiącej odpowiednik 250 - 417 μg na kilogram masy ciała).

Dyskusja i wnioski

25. Baza danych na temat toksyczności cyjanku i glikozydów cyjanogennych u ludzi jest niekompletna. Dawka śmiertelna przy ostrym zatruciu waha się od 0,5 do 3,5 mg na kilogram masy ciała. Opisy przypadków w doniesieniach z badań wskazują, iż poważne zatrucie i ostra toksyczność następują w wyniku zjedzenia około 30 gorzkich jąder pestek moreli w przypadku osób dorosłych, a mniejszej ilości u dzieci. Wiadomo, że stężenie cyjanku w jądrach pestek jest różne, ale publikacje go nie podają, co utrudnia dokonanie dokładnego porównania.
26. Mamy stosunkowo niewiele danych na temat skutków długotrwałego spożywania cyjanoków przez ludzi. Choroba "konzo" to schorzenie neurologiczne, powiązane ze spożywaniem cyjanku z niedostatecznie przetworzonego manioku. Rada Europy wykorzystała te dane do określenia dawki TDI w wysokości 20 μg na kilogram masy ciała dziennie dla cyjanku.
26. Zebrany w badaniach materiał na temat choroby "konzo" wskazuje, iż występuje wiele czynników zakłócających i chociaż spożywanie cyjanku może przyczynić się do powstania choroby, prawdopodobnie jest to jeden z wielu możliwych czynników przyczynowych, charakterystycznych dla diety o dużej ilości potraw z manioku ["wysokomaniokowej"].
27. Brak dostępnych wyników badań na temat prawidłowo odżywianych osób dorosłych, które wskazywałyby, że długotrwałe spożycie glikozydów cyjanogennych powoduje kumulację ryzyka powyżej silnego zatrucia [ostrej toksyczności] po wielokrotnym spożyciu. Jednakże dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach nasuwają wnioski, że niepożądane objawy mogą być skutkiem przewlekłego narażenia na cyjanok i glikozydy cyjanogenne. Światowa Organizacja Zdrowia wykorzystała dane na temat zmian parametrów biochemicznych i zmian zachowań u świń, by ustalić dawkę TDI na poziomie 12 μg na kilogram masy ciała dziennie, która to dawka jest porównywalna z tą, jaką ustaliła Rada Europy.
28. Ogólnie rzecz biorąc, Komisja doszła do wniosku, że ograniczone dane na temat długotrwałego spożycia jakimi dysponuje, są niewystarczające, by zaproponować dawkę TDI.
29. Zakres dawki śmiertelnej przy ostrym zatruciu u ludzi waha się od 0,5 do 3,5 mg na kilogram masy ciała. Dla najniższej dawki śmiertelnej można zastosować 100-krotny współczynnik niepewności (wartość 10 stanowi przyczynę zmienności osobniczej i 10 dla ekstrapolacji z obserwowanym działaniem

szkodliwym wobec dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian, uwzględniając stromą zależność reakcji od dawki). Oznacza to, że mało prawdopodobne jest, by dawka w wysokości 5 µg na kilogram masy ciała mogła spowodować poważne skutki, to jest nominalna ostra dawka referencyjna (ARfD). Jest ona porównywalna z dawkami TDI w wysokości 12 i 20 µg na kilogram masy ciała dziennie, ustalonymi odpowiednio przez Światową Organizację Zdrowia i radę Europy.

30. Zbierając dostępne wyniki badań [materiał dowodowy], można stwierdzić, że zjedzenie 1 jądra pestki dziennie, spowodowałoby spożycie 0,5 mg cyjanku dziennie (odpowiadające 8 µg na kilogram masy ciała dla osoby dorosłej o wadze 60 kg), co mieści się w zakresie tej wartości nominalnej ARfD i zaproponowanych przez innych dawek TDI i mało prawdopodobne jest, by stanowiło powody do obaw. Ten poziom spożycia stanowi wartość progową, powyżej której, zwiększenie spożycie pociąga za sobą zwiększenie również ryzyka.
31. Zjedzenie 10 jąder pestek dziennie zalecane w odniesieniu do badanego i poddanego kontroli produktu, odpowiadałoby spożyciu 5 mg cyjanku (stanowiącego równoważnik 83 5 µg na kilogram masy ciała). Stanowi to jedną szóstą najniższej dawki śmiertelnej i spowodowałoby to u osoby spożywającej cztero- do sześćo-krotnego przekroczenie dawek TDI, określonych dla cyjanków przez Światową Organizację Zdrowia i Radę Europy, a nominalnej ostrej dawki referencyjnej (ARfD) o 8 do 16 razy. Takie spożycie byłoby więc ryzykowne. Ponadto, łatwo dostępne informacje [z internetu] zalecają o wiele większe spożycie jąder pestek, co mogłoby spowodować ostre zatrucie lub nawet śmierć w przypadku niektórych osób. Biorąc pod uwagę kontekst i sytuację związaną z produktem, przekraczanie dawki zalecanej na opakowaniu. wydaje się całkiem prawdopodobne.

COT Statement 2006/15
Grudzień 2006 roku

PIŚMIENICTWO

1. EFSA (2004). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on Hydrocyanic Acid in Flavourings and other Food Ingredients with Flavouring Properties. Question no EFSA-Q-2003-0145. EFSA Journal (2004) 105.
2. Holzbecher, M.D., Moss, M.A., Ellenberger, H.A. (1984). The Cyanide Content of Laetrile Preparations, Apricot, Peach and Apple seeds. *Clinical Toxicology*, 22, 341-347.
3. CoE (2000) Council of Europe Committee of Experts on Flavouring Substances 46th meeting-RD 4.13/1-46 data sheet on HCN.
4. Tylleskär, T., Banea, M., Bikangi, N., Cooke, R.D., Poulter, N.H., Rosling, H. (1992). Cassava Cyanogens and Konzo, an Upper Motoneuron Disease Found in Africa. *The Lancet*, 339, 208-211.
5. WHO (2003). Cyanide in Drinking water. Background Document for development of WHO Guidelines for drinking water quality. WHO/SDE/WSH/03.04/05
6. Jackson, L.C. (1988) Behavioural Effects of Chronic Sublethal Dietary Cyanide in an Animal Model: Implications for Humans Consuming Cassava (*Mnihot esculenta*). *Human Biology*, 60, 597-614.
7. Suchard, J.R., Wallace, K.L. Gerkin, R.D. (1989) Acute Cyanide Toxicity Caused by Apricot Kernel Ingestion. *Annals of Emergency Medicine*, 32:6, 742-744
8. JECFA (1993) Joint Expert Committee on Food Additives. Cyanogenic glycosides. WHO Food Additives Series 30.
9. CICAD 61, (2004). Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 61, Hydrogen Cyanide and Cyanides: Human Health Aspects.
10. Moertel, C. G., Fleming, T.R., Rubin, J., Kvols, L.K., Sarna, G., Koch, R., Currie, V.E., Young, C.W., Jones. S.E., Davignon, J.P. (1982) A Clinical Trial of Amygdalin (Laetrile) in the Treatment of Cancer. *NEJM*, 306, 201-206.
11. Rubino, M.J., Davidoff, F. (1979). Cyanide Poisoning from Apricot Seeds, *Journal of the American Medical Association*, 241, 359.
12. Sayre, J.W., Kaymakcalavu, S. (1964) Hazards to Health. Cyanide Poisoning from Apricot Seeds among Children in Central Turkey. *NEJM*, 270, 1113- 1114.

13. Lasch, E.E., El Shawa, R. (1981). Multiple Cases of Cyanide Poisoning by Apricot Kernels in Children from Gaza. *Pediatrics*, 68, 5-7.
14. Bromley, J., Hughes, B.G.M., Leong, D.C.S., Buckley, N.A. (2005) Life-Threatening Interaction Between Complementary Medicines: Cyanide Toxicity Following Ingestion of Amygdalin and Vitamin C. *Annals of Pharmacotherapy*, 39, 1566-1569.
15. Kamalu, B.P. (1993). Pathological Changes in Growing Dogs Fed on a Balanced Cassava (*Manihot esculenta* Crantz) diet. *British Journal of Nutrition*, 69, 921-934.