

- <sup>8</sup> Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium 111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50-4.
- <sup>9</sup> Fagerhol MK. Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet* 2000;356:1783-4.
- <sup>10</sup> Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol NIK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2000;119:15-22.
- <sup>11</sup> Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterol* 2002;123:450-60.
- <sup>12</sup> Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1309-14.
- <sup>13</sup> Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet* 1990;336:763-5.
- <sup>14</sup> Bos C van den, Roth J, Koch HG, Hartmann M, Sorg C. Phosphorylation of MRP14, and S 100 protein expressed during monocytic differentiation, modulates Ca(2+)-dependent translocation from cytoplasm to membranes and cytoskeleton. *J Immunol* 1996;156:1247-54.
- <sup>15</sup> Youssef P, Roth J, Frosch M, Costello P, Fitzgerald O, Sorg C. Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodimer in rheumatoid arthritis synovial membrane. *J Rheumatol* 1999;26:2523-8.
- <sup>16</sup> Frosch M, Strey A, Vogl T, Wulffraat NM, Kuis W, Sunderkotter C, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:628-37.
- <sup>17</sup> John M, Fagerhol MC, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *J Clin Pathol* 1997;50:113-23.
- <sup>18</sup> Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:793-8.
- <sup>19</sup> Ton H, Brandsnes, Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjonsby H, et al. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta* 2000;292:41-54.
- <sup>20</sup> Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506-13.
- <sup>21</sup> Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr* 2002;91:45-50.
- <sup>22</sup> Kristinsson J, Armbruster CH, Ugstad M, Kriwanek S, Nygaard K, Ton H, et al. Fecal excretion of calprotectin in colorectal cancer: relationship to tumor characteristics. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:202-7.
- <sup>23</sup> Kristinsson J, Nygaard K, Aadland E, Barstad S, Sauar J, Hofstad B, et al. Screening of first degree relatives of patients operated for colorectal cancer: evaluation of fecal calprotectin vs. hemoccult II. *Digestion* 2001;64:104-10.
- <sup>24</sup> Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58:176-80.
- <sup>25</sup> Berstad A, Arslan G, Folvik G. Relationship between intestinal permeability and calprotectin concentration in gut lavage fluid. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:64-9.
- <sup>26</sup> Hanauer SB, Meyers S. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92:559-66.

Aanvaard op 8 juli 2003

## Voeding en gezondheid – toxische stoffen in de voeding

I.M.C.M. RIETJENS EN G.M. ALINK

Recente voedelschandalen, bijvoorbeeld betreffende de aanwezigheid van dioxinen, medroxyprogesteronacetaat en nitrofen in veevoer, en als gevolg daarvan de mogelijke aanwezigheid van deze stoffen in het consumptie- vlees, maar ook de detectie van bijvoorbeeld chlooramfenicol in garnalen en honing, hebben in de afgelopen jaren het vertrouwen van de consument in de veiligheid van zijn voedsel doen dalen. Daarnaast is er onrust onder een deel van de consumenten over de bij de productie van levensmiddelen gebruikte hulpstoffen, zoals pesticiden en voedseladditieven. Dit terwijl experts juist aangeven dat ons voedsel nog nooit zo veilig is geweest.

In dit artikel geven wij een overzicht van de verschillende groepen van toxische stoffen in onze voeding en de risico's die daardoor ontstaan voor de volksgezondheid (tabel). Groepen van mogelijk schadelijke stoffen in de voeding zijn de natuurlijke toxinen, hulpstoffen zoals additieven en pesticiden, stoffen die gebruikt wor-

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

den in verpakkingsmaterialen, milieucontaminanten zoals dioxinen en zware metalen, en stoffen die als gevolg van de verhitting in het voedsel ontstaan zoals acrylamide, heterocyclische aminen en polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's).

*Andere voedingsrisico's dan door afzonderlijke schadelijke stoffen.* Behalve mogelijk schadelijke stoffen die in de voeding aanwezig kunnen zijn, is er een aantal andere voedingsgerelateerde factoren met een gezondheidsrisico. De belangrijkste zijn een ongebalanceerd dieet, resulterend in obesitas of een tekort aan vitamines, overmatige alcohol- of vetconsumptie, en de aanwezigheid van oncogene virussen en microbiële verontreinigingen.<sup>1</sup> Ondanks de door experts ingeschatte veiligheid van ons voedsel stellen andere experts, zoals de Engelse epidemiologen Doll en Peto, dat gemiddeld 35% van alle kankergevallen wordt veroorzaakt door het voedsel,<sup>2</sup> waarbij alle bovengenoemde factoren een rol kunnen spelen. Dit betekent in Nederland jaarlijks meer dan 10.000 kankergevallen door voeding. Kanker-

Wageningen Universiteit, afd. Toxicologie, Tuinlaan 5, 6703 HE Wageningen.  
Mw.prof.dr.ir.I.M.C.M.Rietjens en dr.G.M.Alink, toxicologen.  
Correspondentieadres: mw.prof.dr.ir.I.M.C.M.Rietjens  
(ivonne.rietjens@wur.nl).

---

#### SAMENVATTING

- De belangrijkste voedingsgerelateerde factoren waardoor wij ziek kunnen worden, zijn een ongebalanceerd dieet, resulterend in obesitas, of een tekort aan vitaminen, overmatige alcohol- of vetconsumptie, de aanwezigheid van microbiële verontreinigingen, en de aanwezigheid van natuurlijke toxinen.
- Daarnaast speelt de aanwezigheid van milieucontaminanten en van producten die in voedsel ontstaan als gevolg van verhitting, een rol.
- Algemeen wordt wel aangenomen dat voedingsgerelateerde factoren samen voor ongeveer 35% bijdragen aan het ontstaan van kanker.
- De belangrijkste groepen gezondheidsbedreigende stoffen die in onze voeding aanwezig kunnen zijn, zijn natuurlijke toxinen zoals geproduceerd door planten (fytoxisen), door schimmels (mycotoxisen), door mariene algen (fycotoxisen), en door bacteriën en toxinen die aanwezig zijn in consumptiedieren, met name in vis.
- Daarnaast vormen de milieucontaminanten, met als belangrijke vertegenwoordigers de zware metalen en de persistente organische verontreinigingen als dioxinen en polychloorbifenylen, een belangrijke groep van toxische stoffen die toevallig in het voedsel aanwezig kunnen zijn.
- Een derde groep van toxische stoffen in de voedselketen vormen de verhitingsproducten als polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's), heterocyclische aminen en acrylamide.

---

epidemiologen hebben geconcludeerd dat veel kankers in principe voorkomen kunnen worden door aanpassing van levensstijl en leefomgeving, aangezien belangrijke specifieke oorzaken als roken, obesitas en een aantal oncogene virussen bekend zijn.<sup>1</sup> Echter, een deel van de factoren die bijdragen aan kankerincidenties, is nog altijd onbekend.<sup>1</sup> Het is daarom van belang vast te stellen in hoeverre toxische stoffen in de voeding een mogelijke bijdrage leveren.

#### NATUURLIJKE TOXINEN

Natuurlijke toxinen die een rol kunnen spelen in de voedselketen zijn de fytoxisen, afkomstig van planten, de mycotoxisen, afkomstig van schimmels, de fycotoxisen, afkomstig van mariene algen, en de bacteriële toxinen en toxinen die aanwezig zijn in consumptiedieren.

*Fytoxisen.* In de wetenschappelijke literatuur wordt een groot aantal toxinen beschreven die aanwezig kunnen zijn in de plantaardige componenten van ons voedsel. Deze toxinen komen echter voor in concentraties die niet als onveilig worden beschouwd bij de huidige consumptiepatronen en die een veilige geschiedenis kennen bij gebruik in plantaardige diëten. Ondanks het aanwezige toxine spreekt men bij die plantaardige voedingscomponenten van 'over het algemeen als veilig beschouwd' ('generally regarded as safe' (GRAS)). Een goed voorbeeld vormen aardappelen waarin het giftige solanine voorkomt. Solanine kan bij een inname van 3-6 mg/kg lichaamsgewicht dodelijk zijn. Bij de hoeveelheden solanine aanwezig in onze consumptieaardappel (4-60 mg/kg) is, uitgaande van het hoogste gehalte, een inname van meer dan 3 kg aardappelen/dag/volwassen persoon nodig om aan een dosis te komen die als schade-

lijk moet worden beschouwd ([www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je19.htm](http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je19.htm); [http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/Chem\\_Background/ExecSumm/ChaconineSolanine.html](http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/Chem_Background/ExecSumm/ChaconineSolanine.html)).<sup>3</sup> Te verwachten nadelige gezondheidseffecten bij subletale blootstelling zijn maag- en darmklachten en neurologische effecten. Het totale alkaloidgehalte, waaraan solanine voor een groot deel bijdraagt, mag in consumptieaardappelen niet hoger zijn dan 200 mg/kg.

Natuurlijke toxinen waarvoor bij de huidige consumptiepatronen en de te verwachten concentraties van de toxinen in de voeding grotere gezondheidsrisico's te verwachten zijn, zijn te vinden in de groep van de mycotoxisen, de fycotoxisen en de bacteriële toxinen.

*Mycotoxisen.* Mycotoxisen worden geproduceerd door schimmels en kunnen vóórkomen op granen, zoals tarwe, maïs en rogge, in noten, zoals pinda's, en in melk.<sup>4,6</sup> De belangrijkste mycotoxisen die in ons voedsel een risico vormen, zijn aflatoxisen, ochratoxine A, trichothecenen en fumonisinen.<sup>4,6</sup> Aflatoxisen veroorzaken bij de mens leverkanker, ochratoxine A mogelijk nierkanker, fumonisinen mogelijk slokdarmkanker en trichothecenen, waaronder het deoxynivalenol (DON, ook wel 'vomitoxine' genoemd), groeivertraging en schade aan het immuunsysteem.<sup>4,7</sup> Omdat veel van deze toxinen kankerwekkend zijn, zouden deze stoffen eigenlijk helemaal niet in de voeding voor mogen komen. Echter, de groei van mycotoxineproducerende schimmels en de productie van de bijbehorende mycotoxisen is niet altijd te voorkomen. Producten uit warme tropische landen hebben een verhoogd risico op besmetting met aflatoxine, terwijl in een natte zomer graanproducten uit gemiddelde streken, waaronder Nederland, verhoogde hoeveelheden trichothecenen bevatten, zoals DON. Als gevolg van de natte zomer van 1999 was er een verhoogde DON-inname door kinderen in Nederland die geschat is op 1,4 µg/kg lichaamsgewicht/dag.<sup>7</sup> Dit is dicht in de buurt van de door de Gezondheidsraad en de Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) vastgestelde dagelijkse inname van respectievelijk 2,5 en 1 µg/kg lichaamsgewicht/dag, waarbij geen nadelig effect op bijvoorbeeld het immuunsysteem of de reproductie te verwachten is.<sup>7</sup>

*Fycotoxisen.* Fycotoxisen zijn de toxinen geproduceerd door mariene algen die met name bij waterbloei in verhoogde mate aanwezig zijn. De toxinen van deze algen accumuleren in de voedselketen en komen vaak terecht in schaaldieren. Wanneer die schaaldieren bestemd zijn voor consumptie, is er een reële kans op vergiftiging bij de mens.<sup>8-10</sup> In de Waddenzee en andere Nederlandse kustwateren worden met name dinofysis-toxine-1 en -3 (DTX-1 en DTX-3) en okadazuur waargenomen, ook wel 'diarrhetic shellfish poison' (DSP) genoemd, die maag- en darmklachten veroorzaken, en recent ook het domoëzuur ofwel 'amnesic shellfish poison' (ASP), dat geheugenverlies, maag- en darmklachten en verwardheid kan veroorzaken.<sup>8-10</sup> Tot nu toe worden in Nederland bij de mens alleen verschijnselen gevonden veroorzaakt door DSP. Deze verschijnselen kenmerken zich door maagklachten en buikpijn, verschijnselen die

Overzicht van toxische stoffen, gerangschikt naar de acute of chronische effecten die ze veroorzaken, en de belangrijkste voedingsmiddelen waar deze in voor kunnen komen

<i>effect</i>	<i>toxische stof</i>	<i>komt voor in</i>
<i>acuut effect</i>		
maag-darmklachten	solanine 'diarrhetic shellfish poison' (DTX-1, DTX-3, okadazuur)	aardappelen schaaldieren
	'paralytic shellfish poison' (saxitoxine)	schaaldieren
	'amnesic shellfish poison' (domoïzuur)	schaaldieren
	ciguatoxinen	vis (in tropische gebieden)
	clupeotoxinen	haring, ansjovis, sardien
	cyclamaat (E952)	lightproducten
neurologische klachten (onder andere hoofdpijn, geheugenverlies, verlammingen)	'amnesic shellfish poison' (domoïzuur)	schaaldieren
	'paralytic shellfish poison' (saxitoxine)	schaaldieren
	botuline	vlees
	tetrodotoxine	kogelvis (Japan)
	scrombotoxinen	tonijn, makreel
	clupeotoxinen	haring, ansjovis, sardien
effecten op het immuunsysteem, allergie	azokleurstoffen	E102, E120, E122
	benzoaten	E210-E213
	parabenen	E214-E219
	sulfiet	E221-E228
	glutamaat	E620-E625
<i>chronische effecten</i>		
kanker	aflatoxine	graan en graanproducten, melk, melkproducten, noten, pindakaas
	ochratoxine A	graan en graanproducten, vlees, eieren, vis, kaas
	fumonisininen	maïs en maïsproducten
	acrylamide	verhitte (> 120°C) aardappel- of graanproducten, (onder andere chips, frites, brood)
	heterocyclische aminen (IQ, MeIQ, PhIP)	gebakken/gebraden producten
	PAK's	gebakken/gebraden producten
groeivertraging effecten op immuunsysteem, immuunsuppressie	trichothecenen (onder andere DON)	graan en graanproducten (onder andere brood)
effecten op voortplanting	trichothecenen (onder andere DON)	graan en graanproducten (onder andere brood)
	dioxinen en PCB's	vis, vlees, zuivel, eieren
	dioxinen en PCB's	vis, vlees, zuivel, eieren
	methylkwik	vis, schaaldieren
neurologische effecten	methylkwik	vis, schaaldieren

DTX = dinofysistoxine; IQ = 2-amino-3-methylimidazoquinoline; MeIQ = 2-amino-3,4-dimethylimidazoquinoline; PhIP = 2-amino-1-methyl-6-fenylimidazopyridine; PAK's = polycyclische aromatische koolwaterstoffen; DON = deoxynivalenol; PCB's = polychloorbifenylen.

gemakkelijk te verwisselen zijn met die van een zomergriepje. Het Rijksinstituut voor Kust en Zee controleert onze kustwateren voortdurend op het vóórkomen van DSP-, ASP- en ook van PSP-veroorzakende algen.<sup>8</sup> 'PSP' staat voor 'paralytic shellfish poison', een derde groep fycotoxinen, waartoe saxitoxine behoort, die verschijnselen veroorzaken als hoofdpijn, duizeligheid, braken, ongecoördineerde bewegingen, ademhalingsmoeilijkheden en verlamming. Dit toxine is tot nu toe niet in Nederlandse kustwateren aangetroffen.

**Bacteriële toxinen.** Het giftigste bacterietoxine dat wij kennen, is het botuline dat geproduceerd wordt door *Clostridium botulinum*. Dit toxine is tevens de meest toxische stof die wij kennen; de stof is 1000 keer zo giftig als dioxine. Er bestaan 7 verschillende typen botuline, waarvan enkele van belang zijn voor de mens (A, B en E). Botuline veroorzaakt verlammingen door de remming van de afgifte van acetylcholine in de synaptische spleet van de motorische eindplaat.<sup>11</sup> Vroeger kwamen botulinevergiftingen regelmatig voor door vleesconsumptie, maar sinds het vlees wordt behandeld met nitriet is botulisme bij de mens vrij zeldzaam. Botulisme

komt wel nog regelmatig voor bij vee, kippen en watervogels.

Microbiële voedselverontreinigingen leiden nog steeds veel tot ziekte; het gaat dan om bederfbacteriën en pathogenen, zoals *Salmonella* en *Campylobacter*, die veel gevonden worden op kip. Microbiële voedselvergiftiging vormt echter een onderwerp op zich.

**Toxinen van dieren.** Toxinen van dieren die van belang zijn voor de voedselketen komen vooral van vissen en zelden van zoogdieren. Een uitzondering hierop vormen de levers van een aantal mariene zoogdieren, met name arctische soorten als de ijsbeer, sommige zeehonden en walvissen, die te hoge concentraties vitamine A kunnen bevatten,<sup>12-14</sup> maar dat is voor de Nederlandse situatie minder relevant.

Voorbeelden van toxinen uit vissen waarvan gezondheidsproblemen zijn beschreven, zijn tetrodotoxine, dat voorkomt in onder andere kogelvissen (*Tetraodontidae*), die met name in Japan veel gegeten worden, waar per jaar enkele tientallen gevallen van vergiftiging met dodelijke afloop worden gemeld ([www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041514.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041514.htm)).<sup>15</sup>

Ook kunnen ciguatoxinen worden genoemd, die met name voorkomen in veel vissen uit tropische zeeën en die verantwoordelijk zijn voor 15% van alle gevallen van voedselvergiftiging in het Caribische gebied, en scobrotoxinen, histamineachtige verbindingen die in grote hoeveelheden voor kunnen komen in slecht geconserveerde tonijn en makreel ([www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000723.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000723.htm)).<sup>16</sup> De symptomen van vergiftiging met scobrotoxinen zijn hoofdpijn, brandende keel, snelle en zwakke pols en erythema.<sup>17,18</sup> Ook in slecht gepreserveerde oude kaas kan door bacteriële omzetting histamine ontstaan uit histidine.

Ook de clupeatoxinen behoren tot de groep van toxinen die voor kunnen komen in consumptievis, met name in haring, ansjovis en sardien. De vergiftigingen treden met name op in de zomer en de symptomen zijn een scherpe metaalsmaak, maag- en darmklachten, verlaagde bloeddruk, verlamming en in erge gevallen een snelle fatale afloop.

In het algemeen kan gesteld worden dat de vistoxinen in Nederland geen groot probleem vormen. Dit is meer het geval in Azië (kogelvis) en het Caribisch gebied (koraalvis, ciguatoxine).<sup>19</sup>

#### MILIEUCONTAMINANTEN

De ophoping van milieucontaminanten in de voedselketen is een reële bron van toxische stoffen in ons voedsel. Het bekendste voorbeeld in dit verband is verontreiniging van het voedsel met dioxinen. Deze contaminatie kan optreden doordat veevoer verontreinigd is geraakt met dioxinen of doordat bijvoorbeeld scharrelkippen verontreinigde grond of wormen oppikken en de dioxinen vervolgens in hun eieren terecht komen. Ook bepaalde zoetwaterpaling kan via verontreinigd slib hoge concentraties polychloorbifenylen en dioxinen bevatten.

Dioxinen kunnen het ontstaan van kanker bevorderen, het immuunsysteem aantasten en schadelijk zijn voor de voortplanting en de groei van de ongeboren vrucht.<sup>20-22</sup> Ook hier gaat het om stoffen die eigenlijk niet in het voedsel voor zouden mogen komen, maar die als verontreiniging niet uit de voedselketen te weren zijn. Voor dioxinen geldt dat de geschatte dagelijkse inname via het dieet ligt op of net boven het niveau dat door verschillende organisaties wordt aangegeven als een veilige grenswaarde. Innamen zijn de afgelopen 10 jaar in Nederland weliswaar gehalveerd, maar zijn ten opzichte van de veilig geachte innameniveaus nog steeds aan de hoge kant. De moeilijkheid bij het vaststellen van de door dioxinen veroorzaakte nadelige effecten op de volksgezondheid is dat het daarbij gaat om chronische effecten, waaraan ook een groot aantal andere, al dan niet aan dieet gerelateerde factoren bijdraagt.

Een andere belangrijke groep van milieucontaminanten waarbij blootstelling via de voeding een rol speelt, zijn de zware metalen, waarbij met name kwik een probleem vormt. Kwik komt voor in verschillende vormen: metallisch kwik, anorganisch kwik en organisch kwik, zoals methylkwik. De toxiciteit van kwik varieert sterk met de vorm waarin het voorkomt. Metallisch kwik

wordt via het maag-darmkanaal nagenoeg niet opgenomen en vormt daarom bij opname via de voeding geen risico. Methylkwik, daarentegen, dat voorkomt in met name vis en schaaldieren,<sup>23</sup> wordt zeer goed opgenomen in het maag-darmkanaal en is een stof die neurotoxiciteit veroorzaakt, met name bij het ongeboren kind. Een recent rapport van de National Research Council van de VS stelt dat met name kinderen van vrouwen die relatief veel vis en schaaldieren eten een verhoogd risico hebben op ontwikkelingsstoornissen als gevolg van blootstelling aan methylkwik in de baarmoeder ([http://books.nap.edu/books/0309071402/html/1.html#page\\_top](http://books.nap.edu/books/0309071402/html/1.html#page_top)).<sup>23</sup>

#### STOFFEN ALS GEVOLG VAN VERHITTING

Sinds de ontdekking in de zomer van 2002 van de aanwezigheid van betekenisvolle hoeveelheden van het kankerverwekkende acrylamide in voedingsmiddelen als frites, chips en brood is er opnieuw reden voor aandacht voor de vorming van toxische stoffen in de voeding als gevolg van de voedselbereiding zelf. Acrylamide is een voorbeeld van een dergelijke stof. Acrylamide ontstaat in de zogenaamde Maillard-reactie van het aminozuur asparagine met reducerende suikers bij temperaturen boven 120°C.<sup>24,25</sup> Bij proefdieren leidt acrylamide tot de vorming van tumoren in een groot aantal weefsels. Extrapolatie van deze proefdiergegevens naar de mogelijke kankerrisico's voor de Nederlandse bevolking, op basis van de geschatte dagelijkse inname van acrylamide, resulteert in een getal van 60 tot 110 extra kankergevallen in Nederland per jaar.<sup>26</sup> Dit komt overeen met ongeveer 0,3% van het totale aantal kankergevallen en met 1% van het aantal voedingsgerelateerde kankergevallen in Nederland, waarbij wij ervan uitgaan dat ongeveer eenderde van de kankergevallen voedingsgerelateerd is.<sup>1</sup>

Op basis van de hoeveelheden acrylamide die gemeenten zijn in verschillende productgroepen is berekend dat de bijdrage van de verschillende productgroepen aan de acrylamideblootstelling van de Nederlandse bevolking als volgt is opgebouwd:<sup>26</sup> chips: 40%; frites: 37%; toast, beschuit, crackers en knäckebröd: 8%; ontbijtgranen: 1%; en brood: 14%. Met name de bijdrage uit brood is moeilijk te elimineren of te verlagen door het verminderen van de consumptie.

Bakken en braden draagt ook bij aan de vorming van andere mogelijk voor de mens kankerverwekkende stoffen in de voeding. Dit betreft de heterocyclische aminen, zoals 2-amino-3-methylimidazoquinoline, 2-amino-3,4-dimethylimidazoquinoline en 2-amino-1-methyl-6-fenylimidazopyridine, die lever- en darmkanker kunnen veroorzaken,<sup>27,28</sup> en de reeds genoemde PAK's als benzo(a)pyreen (BaP), waarvan bekend is dat het bij mensen longkanker en bij dieren leverkanker veroorzaakt.<sup>29,30</sup> De gemiddelde inname via het voedsel van BaP in Nederland wordt geschat op 80-300 ng/dag, die van de totale PAK's op 15-20 µg/dag.<sup>30</sup> De virtueel veilige dosis voor BaP, gebaseerd op een kankerrisico van 1:10<sup>6</sup>, is 5 ng/kg lichaamsgewicht/dag voor BaP alleen, en 0,5 ng/kg lichaamsgewicht/dag, rekening houdend met de totale

PAK-inname.<sup>30</sup> Dit alles betekent jaarlijks in Nederland 30-150 kankergevallen door PAK's via de voeding. Het risico op kanker door de levenslange inname van heterocyclische aminen wordt geschat op 360:10<sup>6</sup>, dat komt neer op jaarlijks zo'n 75 gevallen in Nederland.

#### ADDITIEVEN, DIERGENEESMIDDELEN EN PESTICIDEN

Additieven, diergeneesmiddelen en pesticiden verschillen van de bovengenoemde stoffen in de voeding omdat ze in principe vermijdbaar zijn. Dit betekent dat deze stoffen onderhevig zijn aan wetgeving waarbij wordt vastgesteld wat randvoorwaarden zijn voor een veilig gebruik, en waarbij het gebruik van stoffen met toxicologische risico's in principe wordt verboden. Ondanks deze wettelijke kaders die de veiligheid van genoemde producten moeten garanderen, zitten er in de categorie van hulpmiddelen stoffen die, met name bij de consument, reden geven tot zorg. Voor additieven betreft het dan voornamelijk E-nummers die vermoede allergische reacties tot gevolg zouden hebben, en additieven die door de International Agency for Research on Cancer geassocieerd zijn in categorie 2B ('mogelijk kanker-*verwekkend*') of categorie 3 ('onvoldoende gegevens voor classificatie'). Het gaat bij beide typen effecten vooral om een aantal azokleurstoffen, bijvoorbeeld E110 ('sunset yellow') en E123 (amarant), en de antioxidantia butylhydroxyanisol (E320) en butylhydroxytolueen (E321). In het geval van vermoede allergische reacties gaat het ook om de azokleurstoffen tartrazine (E102), cochenille (E120) en azorubine (E122), de benzoaten (E210-E213) en parabenen (E214-E219), sulfiet (E221-E228) en glutamaat (E620-E625) (www.voedingscentrum.nl/index.jsp; achtereenvolgens kiezen voor 'productinformatie', 'e-nummers, additieven', 'e-nummerlijst').<sup>31</sup>

Het is echter van belang in geval van een aantal van deze stoffen, met name de antioxidantia, te beseffen dat het niet gebruiken van deze stoffen een groter risico voor de volksgezondheid kan betekenen dan het wél toepassen. Een goed voorbeeld hiervan vormen de benzoaten, die worden toegepast om de groei van schimmels en daarmee de productie van het zeer kankerwekkende aflatoxine in pinda's te voorkomen.

Een punt voor discussie zijn vaak de artificiële zoetstoffen, waaronder cyclamaat (E952) en aspartaam (E951). Er is voor beide zoetstoffen een zogenoemde acceptabele dagelijkse inname (ADI) vastgesteld en die is 40 mg/kg lichaamsgewicht/dag voor aspartaam en 7 mg/kg lichaamsgewicht/dag voor cyclamaat. De effecten die bij proefdieren worden waargenomen bij blootstelling ver boven het niveau waarbij geen schadelijk effect werd gezien ('no observed adverse effect level'), de waarde waarvan de ADI voor veilige blootstelling van de mens is afgeleid, zijn met name effecten op de groei. Deze worden weerspiegeld in een lagere toename in lichaamsgewicht als gevolg van afgenomen voedselinname (Toxicological evaluation of some flavouring substances and non-nutritive sweetening agents. FAO Nutrition Meetings Report Series nr 44A. WHO/Food

Add./86.33; www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44aje35.htm)<sup>32,33</sup> en voor cyclamaat ook diarree. Gezien de concentraties van deze stoffen in laagenergetische frisdranken ('lightdranken') kan worden berekend dat, met name voor cyclamaat, kinderen (tussen 4 en 8 jaar) de ADI relatief snel kunnen overschrijden, namelijk al bij het drinken van 2 glazen (0,5 l) lightfrisdrank per dag, terwijl voor volwassenen de grens ligt bij 4 glazen (1,3 l) per dag. Echter, een geringe overschrijding van de ADI is waarschijnlijk onvoldoende om bovengenoemde schadelijke effecten te veroorzaken. Voor aspartaam en ook voor andere artificiële zoetstoffen als sacharine en polyolen (zoals sorbitol) is de marge bovendien ruimer (zie de e-nummerlijst op www.voedingscentrum.nl/index.jsp). Deze problematiek is met name van belang gezien het toenemende probleem van obesitas en de neiging van de consument de problemen van overgewicht voor een deel op te vangen via het gebruik van lightproducten.

#### CONCLUSIE

Voeding speelt een belangrijke rol bij het instandhouden van een goede gezondheid. De belangrijkste voedingsgerelateerde factoren waardoor wij ziek kunnen worden zijn een ongebalanceerd dieet en voedselinfecties. Een aantal toxische stoffen in de voeding, van verschillende oorsprong, kan echter ook een mogelijke bijdrage leveren aan zowel acute als chronische gezondheidsproblemen. De tabel geeft een overzicht van de in dit artikel besproken acute en chronische nadelige gezondheidseffecten en de stoffen in de voeding die dergelijke effecten kunnen veroorzaken.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

---

#### ABSTRACT

##### *Nutrition and health – toxic substances in food*

– With respect to food, the most important factors causing adverse health effects are: an unbalanced diet, resulting in obesity or vitamin deficiencies, overconsumption of alcohol or fat, the presence of microbial contamination and the presence of natural toxins.

– Two additional factors, the presence of environmental contaminants and products formed on heating food, may also be of importance.

– It is generally assumed that, when combined, food-related factors contribute to around 35% of overall cancer incidence.

– The most important groups of health-threatening compounds to be found in the food chain include natural toxins, such as those produced by plants (phytotoxins), fungi (mycotoxins), marine algae (phycotoxins) and by bacteria, and toxins present in animals for human consumption, especially fish.

– A second important group of toxic compounds in food consists of environmental contaminants, including heavy metals and persistent organic pollutants, such as dioxins and polychlorinated biphenyls, all of which may unintentionally end up in the food chain.

– A third group of toxins present in food are those substances produced when food is heated, and include polycyclic aromatic hydrocarbons, heterocyclic amines and acrylamide.

---

## LITERATUUR

- 1 Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;411:390-5.
- 2 Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-308.
- 3 Friedman M, McDonald GM. Potato glycoalkaloids: chemistry, analysis, safety, and plant physiology. *Crit Rev Plant Sciences* 1997; 16:55-132.
- 4 Pohland AE. Mycotoxins in review. *Food Addit Contam* 1993;10: 17-28.
- 5 Coulombe jr RA. Biological action of mycotoxins. *J Dairy Sci* 1993; 76:880-91.
- 6 Smith JE, Lewis CW, Anderson JC, Solomons GL. Mycotoxins in human nutrition and health. European Commission Directorate-general XII. Science Research and Development. EU 16048 EN. Brussel: Europese Commissie; 1994.
- 7 Gezondheidsraad. Deoxynivalenol (DON). Publicatienr 2001/23. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001.
- 8 Peperzak L. Plaaggalgen in de Noordzee. Rapport DGW-93.053. Den Haag: Rijksinstituut voor Kust en Zee; 1994.
- 9 Fremy JM, Puech L, Krys S, Dragacci S. Recent advances in analytical procedures for the detection of diarrhetic phycotoxins: a review. *J Appl Phycol* 1999;11:377-84.
- 10 Koe WJ de, Samson RA, Egmond HP van, Gilbert J, Sabrina M, editors. Mycotoxins and phycotoxins in perspective at the turn of the millennium. Proceedings of the Xth IUPAC Symposium on mycotoxins and phycotoxins. Wageningen: Ponsen & Looyen; 2001.
- 11 Homann CN, Wenzel K, Kriechbaum N, Suppan K, Crevenna R, Ivanic G, et al. Botulinumtoxin – Die Dosis macht das Gift. Ein historischer Abriss. *Nervenarzt* 2002;73:519-24.
- 12 Fishman RA. Polar bear liver, vitamin A, aquaporins, and pseudotumor cerebri. *Ann Neurol* 2002;52:531-3.
- 13 Haskell ALH. Estimating the potential for vitamin A toxicity in women and young children. *J Nutr* 2002;132:2907S-19S.
- 14 Russell RM. The vitamin A spectrum: from deficiency to toxicity. *Am J Clin Nutr* 2000;71:878-84.
- 15 Narahashi T. Pharmacology of tetrodotoxin. *J Toxicol Toxin Rev* 2001;20:67-84.
- 16 Lewis RJ. The changing face of ciguatera. *Toxicon* 2001;39:97-106.
- 17 Taylor SL. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *Crit Rev Toxicol* 1986;17:91-128.
- 18 Ababouchi L, Afilal ME, Benabdeljelil H, Busta FF. Quantitative changes in bacteria, amino-acids and biogenic amines in sardine (*sardina-pilchardus*) stored at ambient-temperature (25-28-degrees C) and in ice. *Int J Food Sci Technol* 1991;26:297-306.
- 19 Wetsteyn JCFM, Kothe MJChr, Zijlstra EE, Kager PA. Onbegrepen neurologische klachten na een bezoek aan het Caraïbische gebied. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1144.
- 20 Sweeney MH, Mocarelli P. Human health effects after exposure to 2,3,7,8-TCDD. *Food Addit Contam* 2000;17:303-16.
- 21 Greene JF, Hays S, Paustenbach D. Basis for a proposed reference dose (RfD) for dioxin of 1-10 pg/kg-day. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2003;6:115-59.
- 22 Huwe JK. Dioxins in food: a modern agricultural perspective. *J Agricult Food Chem* 2002;50:1739-50.
- 23 Toxicological effects of methylmercury. National Research Council. Washington, D.C.: National Academic Press; 2000.
- 24 Stadler RH, Blank I, Varga N, Robert F, Hau J, Guy PA, et al. Acrylamide from Maillard reaction products. *Nature* 2002;419: 449-50.
- 25 Mottram DS, Wedzicha BL, Dodson AT. Acrylamide is formed in the Maillard reaction. *Nature* 2002;419:448-9.
- 26 RIVM, RIKILT. Acrylamide in graan- en aardappelproducten (advies op basis van Nederlandse gegevens m.b.t. gehalten en inname). Advies uitgebracht aan Keuringsdienst van Waren. Bilthoven: RIVM; 2002.
- 27 Skog KI, Johansson MAE, Jagerstad MI. Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: a review on formation, occurrence and intake. *Food Chem Toxicol* 1998;36:879-96.
- 28 Snyderwine EG, Sinha R, Felton JS, Ferguson LR. Highlights of the eighth international conference on carcinogenic/mutagenic N-substituted aryl compounds. *Mutat Res* 2002;506:1-8.
- 29 Besarati Nia A, Kleinjans JCS, Schooten FJ van. Biomonitoring of tobacco smoke carcinogenicity by dosimetry of DNA adducts and genotyping and phenotyping of biotransformational enzymes. *Biomarkers* 2002;7:209-29.
- 30 Kroese ED, Muller JJA, Mohn GR, Dortlant PM, Wester PW. Tumorigenic effects in Wistar rats of orally administered benzo(a)pyrene for two years (gavage studies). Implications for human cancer risks associated with oral exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. RIVM report nr 658603010. Bilthoven: RIVM; 2001.
- 31 Hannuksela M, Haahtela T. Hypersensitivity reactions to food additives. *Allergy* 1987;42:561-75.
- 32 Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002;35(2 Pt 2):S1-93.
- 33 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Aspartame: toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives series nr 15. Genève: JECFA; 1980. p. 18-86.

Aanvaard op 15 juli 2003

## *Percutane dilaterende tracheostomie bij intensive-carepatiënten: techniek, indicaties en complicaties*

D.A.DONGELMANS, N.J.M.VAN DER MEER EN M.J.SCHULTZ

Een tracheostomie is een sinds lang bekende methode om bij patiënten veilig een luchtweg te verkrijgen. Bij deze techniek wordt een tracheacanule ingebracht die kan worden gebruikt voor mechanische beademing; de patiënt kan echter ook spontaan door een tracheacanu-

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Intensive Care Volwassenen, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam. D.A.Dongelmans en dr.N.J.M.van der Meer, anesthesiologen-intensivisten; dr.M.J.Schultz, internist-intensivist. Correspondentieadres: D.A.Dongelmans (d.a.dongelmans@amc.uva.nl).

le ademen, en de canule kan dan ook worden gebruikt voor het uitzuigen van de luchtwegen als mobilisatie van sputum moeizaam verloopt. Artsen die zorg dragen voor patiënten die beademd zijn geweest worden regelmatig met een tracheacanule geconfronteerd, daar deze frequent wordt gebruikt door intensivisten bij het ontwen- nen van patiënten van de mechanische beademing.