



Beoordeling van cyanogene glycosiden in lijnzaad

Onderwerp

Het Voedingscentrum geeft op haar website een voedingsadvies voor lijnzaad vanwege de aanwezigheid hierin van cyanogene glycosiden. In 2015 heeft het RIVM vragen van het Voedingscentrum beantwoord over het aanpassen van het advies, ook naar aanleiding van een opinie van het Duitse Bundesinstitut für Risicobewertung (BfR) (RIVM, 2015). Het RIVM heeft toen aangegeven dat de beoordeling van lijnzaad mogelijk aangepast zou moeten worden op basis van de uitkomsten van opinies van de Europese Voedselveiligheidsautoriteit (EFSA) over cyanogene glycosiden. In 2016 heeft EFSA een opinie uitgebracht over cyanogene glycosiden in abrikozenpitten en producten die abrikozenpitten bevatten (EFSA, 2016), en in 2019 een opinie over cyanogene glycosiden in andere producten zoals lijnzaad (EFSA, 2019). Naar aanleiding van deze EFSA-opinies heeft de Europese Commissie maximumgehalten voor waterstofcyanide in lijnzaad vastgesteld.

Vraagstelling

RIVM heeft in 2015 vragen beantwoord van het Voedingscentrum over hun advies over lijnzaad. Naar aanleiding van het uitkomen van EFSA opinies over cyanogene glycosiden en de vaststelling van een maximumgehalte voor waterstofcyanide in lijnzaad vraagt het Voedingscentrum het RIVM wat dit betekent voor de maximaal te consumeren hoeveelheid lijnzaad en de zinsnede "beperkt en tijdelijk gebruik". Hiermee wordt de eerdere beoordeling uit 2015 geactualiseerd.

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T +31 88 689 8989
info@rivm.nl

Inleiding

Cyanogene glycosiden zijn gifstoffen die van nature aanwezig zijn in veel plantensoorten. Op de website van het Voedingscentrum staat informatie over cyanogene glycosiden met daarbij diverse voedingsadviezen^{1,2}. Voor lijnzaad staat het volgende op de website:

“Een beperkt en tijdelijk gebruik van 15 tot 45 gram gebroken lijnzaad per dag geeft geen problemen. Toch is het beter om geen grote hoeveelheden lijnzaad te eten en niet te lang.”

“Mocht je lijnzaad gebruiken, dan is het advies om dit met mate te doen en niet voortdurend. Een hoeveelheid van 15 gram gebroken lijnzaad wordt als veilig beschouwd, als je dit niet gedurende lange tijd doet. Dit komt ongeveer overeen met 1 tot 2 eetlepels. Gebruik je tot maximaal 45 gram, dan is het beter om dit over de dag over 3 porties te verdelen, in plaats van in één keer.”

Cyanogene glycosiden in lijnzaad

Cyanogene glycosiden komen in veel plantensoorten voor, waaronder in lijnzaad. Uit cyanogene glycosiden kan cyanide (blauwzuur, waterstofcyanide, HCN) vrijgemaakt worden door het enzym beta-glucosidase. Dit enzym zit ook in planten. De belangrijkste cyanogene glycosiden in lijnzaad (*Linum usitatissimum*) zijn linamarine, linustatine en neolinustatine. De totale hoeveelheid cyanogene glycosiden in lijnzaad(producten) kan sterk variëren.

Toxicologie

JECFA

Het Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) heeft cyanogene glycosiden in 2011 beoordeeld (JECFA, 2011; 2012). Hiervoor waren kortdurende toxiciteitsstudies, genotoxiciteitsstudies, ontwikkelingstoxiciteitsstudies en immunologische en neurotoxiciteitsstudies beschikbaar. JECFA heeft een acute reference dose (ARfD) uitgedrukt in cyanide-equivalenten van 0,09 mg/kg lg afgeleid op basis van een ontwikkelingstoxiciteitsstudie met linamarine. Voor langdurige blootstelling aan cyanogene glycosiden is een Provisional Maximal Tolerable Daily Intake (PMTDI) van 20 µg/kg lg in cyanide equivalenten vastgesteld. Het uitgangspunt hiervoor is een BMDL_{1SD}³ van 1,9 mg/kg lg per dag voor een afname in relatieve cauda epididymis⁴ gewicht in ratten uit een 13 weken studie met natriumcyanide (NTP, 1993). Hierop is een onzekerheidsfactor van 100 voor inter- en intraspecies extrapolatie toegepast. JECFA geeft hierbij aan dat een extra onzekerheidsfactor voor de afwezigheid van chronische toxiciteitsstudies niet nodig is vanwege het feit dat de toxiciteit van cyanide over het algemeen acuut is en een afname in relatieve cauda epididymis gewicht waargenomen in de 13-weken studie een gevoelig effect is (d.w.z. het eerst waargenomen effect zal niet veranderen in een langer durende studie).

EFSA

Op verzoek van de Europese Commissie heeft EFSA een wetenschappelijke opinie opgesteld over de acute gezondheidsrisico's bij de mens gerelateerd aan de aanwezigheid van cyanide in abrikozenpitten en producten waarin verschillende procesvormen, zoals malen, van rauwe abrikozenpitten zijn toegepast (EFSA, 2016).

¹ <https://www.voedingscentrum.nl/nl/service/vraag-en-antwoord/veilig-eten-en-e-nummers/kan-ik-onbeperkt-gebroken-lijnzaad-gebruiken.aspx>. Geraadpleegd in maart 2023

² <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/cyanogene-glycosiden.aspx>. Geraadpleegd in maart 2023

³ Ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval behorende bij de benchmark dose die tot een verandering in de respons leidt ter grootte van 1x de standaard deviatie t.o.v. het gemiddelde van de controle groep

⁴ Onderste gedeelte van de bijbal

EFSA heeft hierin een ARfD voor cyanide van 20 µg/kg lg afgeleid op basis van Abraham *et al.* (2016). In vrouwelijke vrijwilligers resulteerde een dosering van 6,8 mg cyanide (overeenkomend met 0,105 mg/kg lg bij een gemiddeld lichaamsgewicht van 65 kg) uit abrikozenpitten in een gemiddelde maximale bloedconcentratie van ongeveer 20 µM wat als kritische bloedconcentratie voor het optreden van effecten van cyanide wordt beschouwd. Deze dosering is als basis voor de ARfD gebruikt. Met toepassing van een onzekerheidsfactor van 1,5 voor interindividuele verschillen in toxicokinetiek en van 3,16 voor toxicodynamiek resulteerde dit in een ARfD van $0,105 \text{ mg/kg lg} \div (1,5 \times 3,16) =$ afgerond 20 µg/kg lg. Lijnzaad is in deze opinie niet behandeld.

In 2019 heeft EFSA een wetenschappelijke opinie gepubliceerd over de gezondheidsrisico's gerelateerd aan het voorkomen van cyanogene glycosiden in andere voedingsmiddelen dan abrikozenpitten waaronder lijnzaad (EFSA, 2019). Hierin concludeerde EFSA dat de ARfD van 20 µg/kg lg voor cyanide, zoals afgeleid in de opinie uit 2016 voor cyanide uit abrikozenpitten (EFSA, 2016), volstaat voor de acute blootstelling aan cyanide uit alle voedingsmiddelen die cyanogene glycosiden bevatten, ongeacht de bron. Vanwege verschillen in de biobeschikbaarheid van cyanide uit verschillende producten concludeerde EFSA wel dat er correctiefactoren toegepast moeten worden om de blootstelling aan cyanide uit verschillende bronnen te berekenen. Hierbij geldt hoe hoger de correctiefactor, hoe lager de biobeschikbaarheid. De blootstelling moet worden gedeeld door deze correctiefactor. Voor lijnzaad wordt hiervoor een correctiefactor van 3 toegepast. Deze factor is berekend vanuit de studie van Abraham *et al.* (2016) waarin ook de biobeschikbaarheid van cyanide uit verschillende producten onderzocht is door de plasmaconcentratie-tijd curves voor cyanide uit cassave, lijnzaad, marsepein/spijs en bittere abrikozenpitten met elkaar te vergelijken. EFSA heeft geconcludeerd dat er geen gezondheidskundige grenswaarde afgeleid kan worden voor chronische blootstelling aan cyanide op basis van het beschikbare bewijs uit dierstudies en humane studies.

Ook de NTP-studie (NTP, 1993) die JECFA heeft gebruikt voor de afleiding van de PMTDI achtte EFSA niet bruikbaar om als basis te dienen voor het afleiden van een point-of-departure voor effecten op het mannelijk voortplantingssysteem. EFSA geeft in haar beoordeling als reden hiervoor aan dat veranderingen in cauda epididymis gewicht niet goed meetbaar zijn en daarom een grote onzekerheid in zich hebben, en daarom niet bruikbaar zijn voor de risicobeoordeling. Daarnaast noemt EFSA dat de beoordeling van het niveau van de spermatogenese in de NTP-studie gebaseerd is op een niet goed beschreven of gevalideerde methode, de verschillen in spermamobiliteit tussen de doseringsgroepen klein en niet dosis-afhankelijk waren en daarom als biologisch niet-relevant beschouwd werden, en dat er geen histopathologische veranderingen waargenomen waren in de testes en bijballen van ratten en muizen (EFSA, 2019).

Maximale gehalte

Naar aanleiding van de EFSA-opinie heeft de Europese Commissie maximumgehalten vastgesteld voor waterstofcyanide in lijnzaad, amandelen, abrikozenpitten en cassave en deze zijn in werking getreden per 1 januari 2023 (EU, 2022). Tabel 1 geeft een overzicht van de maximumgehalten. Voor lijnzaad geldt een maximumgehalte waterstofcyanide van 150 mg/kg voor lijnzaad dat rauw kan worden geconsumeerd. In de verordening wordt daarnaast aangegeven dat onverwerkt heel, vermalen, gemalen, gekraakt of fijngehakt lijnzaad dat in kleine hoeveelheden in de handel wordt gebracht voor de eindverbruiker én vergezeld gaat van de waarschuwing "Alleen voor koken en bakken. Niet rauw consumeren!" in het hoofdgezichtsveld van het etiket moet voldoen aan een maximumgehalte van 250 mg/kg (EU, 2022).

Tabel 1 Maximumgehalten voor waterstofcyanide in lijnzaad, amandelen, abrikozenpitten en cassave (EU 2022/1364)

Levensmiddel	Maximumgehalte (mg/kg)
Onverwerkt heel, vermalen, gemalen, gekraakt of fijngemaakt lijnzaad, met uitzondering van de hieronder genoemde levensmiddelen	250
Onverwerkt heel, vermalen, gemalen, gekraakt of fijngemaakt lijnzaad in de handel gebracht voor de eindverbruiker ^a	150
Onverwerkte hele, vermalen, gemalen, gekraakte of fijngemakte amandelen voor de eindverbruiker	35
Onverwerkte hele, vermalen, gemalen, gekraakte of fijngemakte abrikozenpitten voor de eindverbruiker	20
Cassavewortel (vers, geschild)	50
Cassavemeel en tapiocameel	10

^a Uit de Verordening: "Het maximumgehalte geldt niet voor onverwerkt heel, vermalen, gemalen, gekraakt of fijngemaakt lijnzaad en onverwerkte hele, vermalen, gemalen, gekraakte en fijngemakte bittere amandelen die in kleine hoeveelheden in de handel worden gebracht voor de eindverbruiker, indien de waarschuwing "Alleen voor koken en bakken. Niet rauw consumeren!" wordt vermeld in het hoofdgezichtsveld van het etiket [...]. Het onverwerkte hele, vermalen, gemalen, gekraakte of fijngemakte lijnzaad dat vergezeld gaat van de waarschuwing moet voldoen aan het in punt 8.3.1 vastgestelde maximumgehalte."

Berekening maximale portie lijnzaad o.b.v. cyanide gehalte in lijnzaad en gezondheidslimiet

Acuut (portie op één dag)

Voor deze berekening wordt gebruik gemaakt van de ARfD van 20 µg/kg lg die door EFSA is afgeleid op basis van humane data. Op basis van deze ARfD, de aanname dat al het lijnzaad het maximumgehalte voor waterstofcyanide in lijnzaad van 150 mg/kg bevat, en de eerder genoemde correctiefactor van 3 kan berekend worden hoeveel gram lijnzaad maximaal geconsumeerd mag worden om niet boven de ARfD te komen.

Een volwassene van 70 kg mag maximaal $20 \mu\text{g/kg lg} \times 70 \text{ kg} = 1400 \mu\text{g}$ (=1,4 mg) cyanide binnenkrijgen om onder de ARfD te blijven. Uitgaande van een gehalte cyanide in lijnzaad van 150 mg/kg en een correctiefactor voor de biobeschikbaarheid van 3, mag een volwassene maximaal $1,4 \text{ mg} \div (150 \text{ mg/kg} \div 1000) \times 3 = 28$ gram lijnzaad eten om onder de ARfD te blijven. Voor een kind van 20 kg komt dit neer op het nuttigen van 8 gram lijnzaad.

Chronisch (portie per dag gedurende langere periode)

In de eerdere RIVM beoordeling (RIVM, 2015) is de PMTDI van 20 µg/kg lg per dag, zoals afgeleid door JECFA, gebruikt. Zoals hierboven aangegeven, heeft EFSA ook naar de studie, die als basis voor de PMTDI is gebruikt, gekeken en geconcludeerd dat er geen gezondheidkundige grenswaarde voor langdurig gebruik afgeleid kan worden en de risico's na langdurige blootstelling aan cyanide niet beoordeeld kunnen worden (EFSA 2016, 2019).

JECFA heeft de PMTDI gebaseerd op subacute, short-term, subchronische en ontwikkelingstoxiciteitsstudies in muis, rat, konijn, geit en varken waarin verschillende toxicologische parameters zijn onderzocht. Veel van deze studies zijn niet volgens OECD-richtlijnen uitgevoerd. Chronische toxiciteitsstudies en reproductietoxiciteitstudies ontbraken. Desondanks was de database volgens JECFA afdoende om een PMTDI af te leiden. JECFA concludeerde dat de toxiciteit van cyanide acuut van aard is en dat het

kritische eindpunt, i.e. afname in het relatieve cauda epididymisgewicht in de muis, een gevoelig eindpunt is en dat een extra assessment factor voor ontbrekende chronische toxiciteitsstudies niet nodig is.

Ondanks de onzekerheden in de afleiding van de PMTDI van JECFA, kan deze voorlopige grenswaarde volgens het RIVM gebruikt worden om de risico's van herhaalde blootstelling aan cyanide uit lijnzaad te kunnen inschatten.

De ARfD en de PMTDI hebben dezelfde waarde. De blootstelling bij een inname onder de ARfD blijft dus ook onder de PMTDI. Dus een volwassene van 70 kg en een kind van 20 kg kunnen respectievelijk 28 en 8 gram lijnzaad consumeren om onder de PMTDI te blijven.

Hierbij wordt opgemerkt dat het lijnzaad bij dagelijks gebruik niet altijd het maximumgehalte waterstofcyanide zal bevatten.

Conclusie

Op basis van bovenstaande informatie lijkt het raadzaam om het huidige advies van het Voedingscentrum aan te passen.

In het huidige advies staat onder meer "Een beperkt en tijdelijk gebruik van 15 tot 45 gram gebroken lijnzaad per dag geeft geen problemen". Uitgaande van het maximumgehalte van 150 mg/kg waterstofcyanide in lijnzaad en een correctiefactor voor biobeschikbaarheid van 3, zoals voorgesteld door EFSA, kan een hoeveelheid van 28 gram lijnzaad voor een persoon van 70 kg leiden tot overschrijding van de ARfD en de PMTDI. Op basis hiervan zou uit voorzorg een maximum van 28 gram per dag in plaats van een beperkt en tijdelijk gebruik van 15 tot 45 gram per dag aangegeven kunnen worden in het advies. De toevoeging "beperkt en tijdelijk" kan komen te vervallen. Hierbij moet worden opgemerkt dat het lijnzaad niet altijd het maximumgehalte waterstofcyanide zal bevatten. Ook kan overwogen worden om een specifiek advies met betrekking tot kinderen op te nemen. Voor jonge kinderen (20 kg) geldt dat zij een maximum van 8 gram lijnzaad per dag kunnen consumeren.

Referenties

Abraham K, Buhrke T, Lampen A (2016) Bioavailability of cyanide after consumption of a single meal of foods containing high levels of cyanogenic glycosides: a crossover study in humans. *Arch Toxicol* DOI 10.1007/s00204-015-1479-8.

EU (2022) Verordening (EU) 2022/1364 van de commissie van 4 augustus 2022 tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1881/2006 wat de maximumgehalten aan waterstofcyanide in bepaalde levensmiddelen betreft. *Publicatieblad van de Europese Unie* L 205/227

European Food Safety Authority CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain) (2016) Scientific opinion on the acute health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in raw apricot kernels and products derived from raw apricot kernels. *EFSA Journal*, 14(4):4424, 47 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4424.

European Food Safety Authority CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain) (2019) Evaluation of the health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in foods other than raw apricot kernels. *EFSA Journal*, 17(4):5662, 78 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5662

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2011) Cyanogenic glycosides. In: *Evaluation of certain food additives and contaminants*. WHO Technical Report Series 966.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2012) Cyanogenic glycosides (addendum). In: Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 65.

NTP (1993). NTP technical report on toxicity studies of sodium cyanide (CAS No. 143-33-9) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP Toxicity Report Series No. 37, NIH Publication No. 94-3386

RIVM (2015). Vraag over cyanogene glycosiden in lijnzaad. 16 december 2015