

# Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

## Acrylamid in Lebensmitteln - Erhöhtes Risiko für Diabetiker?

Stellungnahme des BfR vom 25. Juli 2003

Acrylamid wird im Stoffwechsel des Menschen durch das Enzym Cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) zu Glycidamid aktiviert. Diesem Umwandlungsprodukt werden im wesentlichen die schädlichen Wirkungen von Acrylamid zugeschrieben. Nach einzelnen Literaturangaben sind Menge und Aktivität des Enzyms CYP2E1 bei Diabetikern erhöht. Daraus resultierte die Frage, ob Diabetiker stärker auf eine Acrylamid-arme Ernährung achten sollten als die Normalbevölkerung.

Das BfR hält eine gesonderte Verzehrsempfehlung für Diabetiker hinsichtlich einer Acrylamid-armen Ernährung nicht für erforderlich. Das Institut begründet diese Einschätzung damit, dass die Aktivität des Enzyms Cytochrom P450 2E1 innerhalb der Bevölkerung variiert (etwa um den Faktor 5). Ursachen können z.B. erhöhter Alkoholkonsum oder Übergewicht sein. Die vereinzelt beschriebene Aktivitätserhöhung des Enzyms bei Diabetikern liegt innerhalb dieser Spannbreite. Eine Insulintherapie dürfte der Aktivitätserhöhung außerdem entgegenwirken.

### Zum Metabolismus von Acrylamid

Voraussetzung für die schädigenden Wirkungen des Acrylamids ist seine Metabolisierung (-enzymvermittelte Umwandlung), die nach der Aufnahme von Acrylamid im Körper, vorwiegend in der Leber, stattfindet. Kenntnisse darüber, wie es zu den schädlichen Wirkungen des Acrylamids kommen kann, resultieren aus Studien an Mäusen (Sumner et al., 1999), in denen Stoffwechselprodukte von Acrylamid und die an der Verstoffwechslung beteiligten Enzyme untersucht worden sind, sowie aus Untersuchungen an Ratten (Calleman et al., 1990). Blutuntersuchungen an mit Acrylamid belasteten Arbeitern deuten darauf hin, dass zumindest qualitativ im Menschen Stoffwechselwege ablaufen, die denen der Maus vergleichbar sind (Bergmark et al., 1993; Callemann et al., 1990).

Für die schädigenden Effekte des Acrylamids wird im Wesentlichen das reaktive Umwandlungsprodukt Glycidamid verantwortlich gemacht, das – wie in der Maus nachgewiesen – durch das Enzym Cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) gebildet wird. Dieser aktivierenden Wirkung stehen im Körper Prozesse entgegen, die entweder das aufgenommene Acrylamid direkt oder das toxische Umwandlungsprodukt Glycidamid unwirksam machen (deaktivieren). Das Ausmaß der schädigenden Wirkung von Acrylamid ergibt sich somit aus der Bilanz zwischen aktivierenden und inaktivierenden Prozessen. Unterschiedliche Stoffwechselreaktionen auf Acrylamid können somit erklärt werden durch Unterschiede sowohl bei aktivierenden als auch bei inaktivierenden Vorgängen. Beide Prozesse unterliegen innerhalb der Bevölkerung gewissen Schwankungen, die durch äußere Faktoren beeinflusst werden können.

Wenn man davon ausgeht, dass Aktivierung und Inaktivierung von Acrylamid beim Menschen über dieselben Stoffwechselwege erfolgen wie bei der Maus (Aktivierung zum Glycidamid über CYP2E1; Inaktivierung von Acrylamid bzw. Glycidamid über Glutathion-S-transferasen), dann kann hinsichtlich des Aktivierungsschrittes innerhalb der Bevölkerung eine Variabilität (Variabilität der CYP2E1-spezifischen Chlorzoxazon-6-Hydroxylaseaktivität im Menschen) um den Faktor 5 zugrunde gelegt werden (Kim et al., 1995).

## Beeinflussung des CYP2E1-Enzyms durch Diabetes

Im Tiermodell konnte durch verschiedene Untersuchungen belegt werden, dass die CYP2E1-Expression bei Diabetes erhöht war (z.B. Shimojo et al., 1993). Basierend auf diesen Befunden im Tiermodell wurde nachfolgend in mehreren Studien untersucht, ob und inwieweit eine Zunahme an CYP2E1-Enzym durch Diabetes auch für den Menschen zutrifft.

Für die Untersuchung der CYP2E1-Expression im Menschen wurden unterschiedliche Methodologien herangezogen:

- Bestimmung der CYP2E1-abhängigen Umsetzung von Chlorzoxazon zu 6-Hydroxychlorzoxazon in vivo (orale Gabe von Chlorzoxazon, Quantifizierung von Chlorzoxazon bzw. 6-Hydroxychlorzoxazon in Urin und Plasma) - mit dieser Methode kann funktionell aktives CYP2E1-Enzym bestimmt werden.
- Immunochemische Bestimmung des CYP2E1-Proteins mittels Western Blotting in peripheren Lymphozyten - mit dieser Methode kann u.U. auch funktionell nicht aktives Enzym miterfasst werden)
- Bestimmung der CYP2E1-messenger RNA (mRNA) (in peripheren Lymphozyten oder in Leberbiopsien); es ist allerdings bekannt, dass der Gehalt an spezifischer mRNA nicht unbedingt dem Gehalt an funktionell aktivem Enzym entspricht.

Die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Diabetes und erhöhter CYP2E1-Expression führte zu folgenden Ergebnissen:

### *a) Western Blot-Untersuchungen*

Song et al., 1990:

Western Blot-Untersuchung der peripheren Lymphozyten von 14 Teenagern mit IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) und 7 gesunden Kontrollpersonen.

Ergebnis: Erhöhte CYP2E1-Gehalte bei den Proben der Diabetiker, eine genaue Quantifizierung wurde nicht durchgeführt.

Hannon-Fletcher et al., 2001:

Western Blot Untersuchung der peripheren Lymphozyten von 8 erwachsenen IDDM-Patienten und Vergleich mit 8 Kontrollpersonen.

Ergebnis: Im Durchschnitt liegt der CYP2E1-Gehalt bei den Diabetikern um den Faktor 3,1 höher als bei den Kontrollpersonen.

### *b) Enzymaktivitätsbestimmungen*

Lucas et al., 1998:

Untersucht wurde die CYP2E1-Aktivität in

- 7 Personen mit IDDM
- 15 normalgewichtigen Personen mit nichtinsulinabhängigem Diabetes
- 13 übergewichtigen Personen mit nichtinsulinabhängigem Diabetes
- 17 übergewichtigen Personen ohne Diabetes
- 42 Kontrollpersonen

Alle Personen waren erwachsen

Ergebnisse:

- In normalgewichtigen Diabetikern (egal, ob insulinabhängig oder nichtinsulinabhängig) waren die CYP2E1-Aktivitäten gegenüber den Kontrollen nicht verändert.
- In übergewichtigen Patienten mit oder ohne nichtinsulinabhängigem Diabetes war die CYP2E1-Aktivität gegenüber den Kontrollen um den Faktor 1,4 erhöht.

Wang et al., 2003:

Untersuchung der oralen Chlorzoxazon-Clearance in

- 10 gesunden Personen
- 13 IDDM-Patienten (Typ I-Diabetes)
- 8 Patienten mit nichtinsulinabhängigem Diabetes (Typ II-Diabetes)

Ergebnisse:

- In Typ I-Diabetikern ist die Chlorzoxazon-Clearance gegenüber den Kontrollen nicht erhöht.
- In Typ II-Diabetikern ist die orale Chlorzoxazon-Clearance gegenüber gesunden Kontrollen um den Faktor 3,4 erhöht.

*c) mRNA-Bestimmungen*

Wang et al., 2003:

Untersuchung der mRNA in peripheren mononukleären Blutzellen von

- 10 gesunden Personen
- 13 IDDM-Patienten (Typ I-Diabetes)
- 8 Patienten mit nichtinsulinabhängigem Diabetes (Typ II-Diabetes)

Ergebnisse:

Die mRNA-Expression ist bei beiden Typen des Diabetes statistisch signifikant erhöht gegenüber den Kontrollen.

Haufroid et al., 2003:

Untersuchung der CYP2E1-mRNA in Blutproben von 24 IDDM-Patienten und in 24 Kontrollen.

Ergebnis:

Der durchschnittliche CYP2E1-mRNA-Gehalt ist bei Diabetikern (0,282) erhöht im Vergleich zur Kontrolle (0,155).

**Bewertung:**

- Alle Untersuchungen wurden mit einer geringen Anzahl an Personen durchgeführt
- Leicht erhöhte CYP2E1-Expression tritt bei jugendlichen Diabetikern und bei übergewichtigen Diabetikern auf (diese Befunde sind bisher allerdings nicht in einer unabhängigen Untersuchung verifiziert worden).
- Zunahme liegt innerhalb der bekannten Variabilität des CYP2E1-Enzyms.
- Da Insulin die CYP2E1-Expression herunter reguliert, ist anzunehmen, dass bei Patienten unter Insulintherapie der erhöhten CYP2E1-Aktivität wieder entgegengewirkt wird.

## Literatur

Calleman CJ, Bergmark E and Costa L (1990). Acrylamide is metabolised to glycidamide in the rat: evidence from haemoglobin adduct formation. *Chem Res Toxicol* 3: 406-412

Hannon-Fletcher MPA, O'Kane MJ, Moles KW, Barnett YA, and Barnett CR (2001). Lymphocyte cytochrome P450-CYP2E1 expression in human IDDM subjects. *Food Chem Toxicol* 39: 125-132

Haufroid V, Ligoocka D, Buyschaert M, Horsmans Y, and Lison D (2003). Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) expression in peripheral blood lymphocytes: evaluation in hepatitis C and diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 59: 29-33

Kim RB, O'Shea D, and Wilkinson GR (1995). Interindividual variability of chlorzoxazone 6-hydroxylation in men and women and its relationship to CYP2E1 genetic polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 57: 645-655

Lucas D, Farez C, Bardou LG, Vaisse J, Attali JR, and Valensi P (1998). Cytochrome P450 2E1 activity in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation. *Fundam Clin Pharmacol* 12: 553-558

Shimojo N, Ishizaki T, Imaoka S, Funae Y, Fuji S, and Okuda K (1993). Changes in amounts of cytochrome P-450 isozymes and levels of catalytic activities in hepatic and renal microsomes of rats with streptozocin induced diabetes. *Biochem Pharmacol* 46: 621-627

Song BJ, Veech RL, and Saenger P (1990). Cytochrome P450IIE1 is elevated in lymphocytes from poorly controlled insulin-dependent diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1036-1040

Sumner SCJ, Fennell TA, Moore TA, Chanas B, Gonzales F, and Ghanayem BI (1999). Role of Cytochrome P450 2E1 in the metabolism of Acrylamide and Acrylonitrile in mice. *Chem Res Toxicol* 12: 1110-1116

Wang Z, Hall SD, Maya JF, Li L, Asgar A, and Gorski JC (2003). Diabetes mellitus increases the in vivo activity of cytochrome P450 2E1 in humans. *Br J Clin Pharmacol* 55: 77-85