

Luci e ombre degli integratori alimentari contenenti botanicals: focus sugli aspetti di qualità e sicurezza sulla base dei dati emergenti

Chiara Di Lorenzo*, Martina Cirlini**, Valeria Fochi***, Gloria Melzi*

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari “Rodolfo Paoletti”,
Università degli Studi di Milano

**Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Università di Parma

***Dipartimento di Scienze del farmaco, Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”

Negli ultimi decenni si è assistito ad una rapida espansione del mercato degli integratori alimentari; in Italia, le vendite rappresentano circa un quarto di quelle europee, superando i 3 miliardi di euro nel 2022 [1]. Circa il 50% del mercato di tali prodotti è rappresentato dagli integratori contenenti botanicals, termine che, secondo la definizione fornita da EFSA, include piante, parti di esse, funghi e licheni [2]. Gli integratori alimentari rientrano nell'ambito della legislazione alimentare e, secondo la Direttiva Europea 2002/46/EC, sono definiti come “prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate” [3]. Secondo i dati del progetto Europeo PlantLIBRA, circa il 20%

della popolazione italiana è un consumatore abituale di integratori alimentari contenenti botanicals [4]. Tra i fattori che hanno contribuito alla notevole diffusione tra i consumatori di tali prodotti si annoverano: 1-la percezione che il “naturale” sia sempre sinonimo di “sicuro;” 2-la convinzione che possano in alcuni casi sostituire le terapie farmacologiche, soprattutto quando esse non sono risolutive; 3-la possibilità di acquisto senza prescrizione medica in numerosi punti vendita quali farmacie, parafarmacie, supermercati e on-line. A ciò si aggiungono problematiche riguardanti: la qualità della materia prima e del prodotto finito; le contaminazioni accidentali; la non omogenea standardizzazione degli estratti; le diverse regolamentazioni in termini di livelli di contaminanti e fitofarmaci (soprattutto per le materie prime provenienti da Paesi terzi); la presenza di principi attivi il cui profilo di sicurezza è ancora oggetto di dibattito; le possibili contraffazioni e adulterazioni, frequenti nell'e-commerce, queste ultime

riguardanti maggiormente alcune categorie di integratori (es. prodotti destinati allo sportivo, per coadiuvare la perdita di peso). Tutti i fattori citati, naturalmente, possono aumentare il rischio di comparsa di reazioni avverse nei consumatori. Il Minisimposio tenutosi in occasione del 21° Congresso Nazionale SITOX ha avuto lo scopo di fornire alcuni spunti di riflessione sulle principali problematiche relative ad alcuni integratori alimentari contenenti botanicals, in alcuni casi anche alla luce di modifiche di preesistenti regolamenti europei o nuove *opinion* fornite da EFSA.

Uno degli argomenti affrontati, presentato dalla Dott.ssa Gloria Melzi, ha riguardato gli aspetti di sicurezza relativi a integratori alimentari contenenti *Aloe* spp. Le diverse specie di *Aloe* sono molto utilizzate nella formulazione di cosmetici, integratori e nell'industria alimentare e degli aromi per via delle proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Una delle principali componenti del parenchima delle foglie dell'*Aloe* è l'antrachinone aloë-emodina, recentemente riconosciuto come possibile fattore di rischio per lo sviluppo del cancro al colon-retto con attività genotossica dal panel EFSA-ANS 2018. Nel report è stato infatti concluso che "i derivati di idrossiantraceni dovrebbero essere considerati come genotossici [...]" e che gli estratti contenenti derivati di idrossiantraceni destano preoccupazione, sebbene persistano incertezze" [5]. Dunque, è stato effettuato uno studio *in vivo* allo scopo di testare il potenziale effetto genotossico di un estratto di *Aloe ferox* e dell'aloë-emodina. Alla luce dei risultati ottenuti in seguito alla somministrazione di questi estratti e alla valutazione tramite comet test è stato possibile dimostrare l'assenza di genotossicità. Questi risultati suggeriscono che i cambiamenti iperplastici osservati in seguito ad una somministrazione prolungata con estratto di foglie di *Aloe ferox* e con aloë-emodina non sono causati da un effetto genotossico delle so-

stanze stesse [6].

Ulteriore tematica, ancora oggetto di molto dibattito, è stata quella presentata dalla Prof.ssa Chiara Di Lorenzo relativa agli integratori a base di riso rosso fermentato, prodotti largamente utilizzati per coadiuvare la riduzione dei livelli di colesterolemia totale ed LDL. Tale effetto è mediato principalmente dalla monacolina K, prodotto del metabolismo secondario dei lieviti (tra cui il *Monascus purpureus*) impiegati per la fermentazione. Nel 2013, EFSA ha dato parere positivo all'*health claim* relativo all'efficacia della monacolina K alla dose giornaliera di 10 mg nel mantenimento dei livelli fisiologici del colesterolo, pur evidenziando la similarità nella struttura chimica della monacolina alla lovastatina, farmaco utilizzato nel trattamento delle ipercolesterolemie. A seguito di una specifica richiesta da parte della Commissione Europea, l'EFSA ha considerato e valutato la sicurezza d'impiego degli integratori a base di riso rosso fermentato; le conclusioni pubblicate nel 2018 nella relativa *opinion* hanno indicato la difficoltà nello stabilire una dose giornaliera sicura per la popolazione generale. In questo contesto, sono stati segnalati diversi eventi avversi, soprattutto a carico dell'apparato muscolo scheletrico ed epatico, ad apporti giornalieri compresi tra i 3 e i 10 mg. Inoltre, nella medesima *opinion* sono state evidenziate ulteriori problematiche relative alla variabilità del titolo di monacolina K nelle preparazioni presenti sul mercato, la presenza negli estratti di altre monacoline e composti non ancora ben caratterizzati che potrebbero avere un effetto sinergico e contribuire al rischio di comparsa di eventi avversi, oltre alla biodisponibilità variabile cui influiscono gli alimenti assunti in concomitanza. Il 2 giugno 2022, il regolamento europeo 2022/860 ha stabilito che l'apporto di monacolina K tramite integratori alimentari non debba superare i 3 mg/die, con particolari avvertenze per le fasce vulnerabili della popolazione. Poiché

numerosi eventi avversi sono stati rilevati anche alla dose di 3 mg/die stabilita dal regolamento europeo [7], e sulla base delle osservazioni di EFSA, è possibile che tale modifica non garantisca la sicurezza del consumatore.

Tali composti, principalmente atropina e scopolamina, sebbene non diano tossicità cronica, provocano diversi disturbi nell'uomo a livello del sistema nervoso centrale come disorientamento, allucinazioni, delirio, fino a provocare la morte; dosi superiori a 10 mg possono risultare fatali per un bambino. Di conseguenza, l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha stabilito una dose acuta di riferimento (ARfD) pari a 0.016 µg/kg b.w. [8].

Gli alimenti maggiormente a rischio sono stati individuati dalla Commissione Europea nel 2015: cereali e derivati, grano saraceno, sorgo, miglio, mais e prodotti derivati, prodotti *gluten-free*, integratori alimentari, tè e tisane, ecc., sottolineando una particolare attenzione per gli alimenti considerati "baby food" [9].

Da ciò deriva l'importanza di disporre di metodi analitici sufficientemente sensibili per la loro determinazione nei prodotti alimentari.

Le recenti metodiche analitiche, messe a punto presso l'Università di Parma, basate sull'utilizzo di cromatografia liquida interfacciata a spettrometria di massa (LC-MS, LC-MS/MS), sono state applicate a matrici alimentari quali cereali e derivati, tè, tisane e integratori alimentari contenenti botanicals, rilevando in questi ultimi un livello di contaminazione compreso tra 19±2 e 77±9 µg/kg per atropina e scopolamina; inoltre, dati recenti, riportano infatti la presenza di anisodamina, un alcaloide intermedio nella sintesi della scopolamina, in un integratore alimentare, anche se i livelli di contaminazione riportati sembrano non rappresentare un rischio per il consumatore [10]. Nonostante ciò, data la varietà di composti e la loro potenziale pericolosità, è importan-

te sottolineare la necessità di un costante monitoraggio dei prodotti alimentari considerati maggiormente a rischio di contaminazione.

Un'altra categoria di integratori che sta riscuotendo grande interesse tra i consumatori è quella basata sull'utilizzo di funghi. Tali ingredienti hanno mostrato la capacità di produrre numerosi composti bioattivi, caratterizzati da comprovate proprietà immunomodulatrici, antimicrobiche ed antidiabetiche, oltre che potenzialmente antitumorali.

Una delle maggiori problematiche legate al controllo di qualità e alla sicurezza di questo tipo di integratori è il rischio associato alla presenza di proteine allergeniche estranee, dovute alla presenza di insetti micofagi (es. tropomiosina), come recentemente sottolineato da un parere del Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare (CNSA) [11].

Ancora una volta, appare essenziale la disponibilità di metodi analitici per il controllo di qualità di questi prodotti. Gli approcci basati sull'analisi del DNA, già utilizzati per l'autenticazione dei botanicals, rappresentano un potente strumento di identificazione molecolare, soprattutto quando il riconoscimento morfologico dell'ingrediente non è più possibile.

A tal proposito la Dott.ssa Valeria Fochi, dell'Università del Piemonte Orientale, ha presentato un metodo analitico innovativo rapido basato sulla tecnica LAMP per autenticare la presenza di *Grifola frondosa* (Maitake) in integratori alimentari. *G. frondosa* è un prodotto di alto valore commerciale che ha dimostrato possedere β-glucani e glicoproteine con potenziali proprietà immunomodulatorie, antimicrobiche e antidiabetiche. Il metodo sviluppato ha permesso di individuare fino a 0,62 pg di DNA genomico di Maitake in meno di 20 minuti ed è stato in grado di rintracciare un ingrediente non dichiarato in etichetta in un prodotto commerciale. Test di Real time PCR sono stati inoltre effettuati sugli integratori

contenenti ingredienti fungini per individuare tracce di insetto. Su sette integratori analizzati, tre hanno mostrato un segnale di amplificazione PCR positivo, dimostrando la presenza di DNA di insetto all'interno del prodotto.

Questi approcci, in parallelo all'utilizzo di test immunochimici specifici, potrebbero essere utili nel controllo di ingredienti e integratori alimentari, permettendo di scongiurare la comparsa di possibili reazioni avverse di tipo allergico.

In conclusione, le tematiche affrontate, seppur non esaustive, hanno permesso di illustrare alcuni aspetti critici relativi alla sicurezza d'uso degli integratori alimentari, contribuendo, grazie anche alla ricca discussione dei nuovi dati sperimentali, ad un maggiore approfondimento e conoscenza di tali prodotti.

Note

1. [1] Pharmaretail, 2022. <https://www.pharmaretail.it/>
2. [2] EFSA. Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *EFSA J.* 2009, 7, 1249.
3. [3] European Commission (2002). Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002. *Official Journal of the European Communities*, (June), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2010.02.014>.
4. [4] Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, Dima L, Maggi FM, Isoniemi M, et al. Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey. *PLOS One* 2014;9:e92265.
5. [5] EFSA Scientific opinion on the Safety of hydroxyanthracene derivatives for use in food, Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) *EFSA Journal.* 16, 1–97 (2018).
6. [6] Galli CL, Cinelli S, Ciliutti P, Melzi G, Marinovich M. Aloe-emodin, a hydroxyanthracene derivative, is not genotoxic in an in vivo comet test. *Regul Toxicol Pharmacol.* 124:104967 (2021).
7. [7] EFSA Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice, EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); *EFSA Journal*, 16(8):e05368 (2018).
8. [8] EFSA Scientific Opinion on Tropane alkaloids in food and feed, EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); *EFSA Journal*,

11(10):3386 (2013).

9. [9] COMMISSION RECOMMENDATION (EU) 2015/976, *Official Journal of the European Union*, L 157/97 (2015).
10. [10] Cirlini, M., Cappucci, V., Galaverna, G., Dall'Asta, C., Bruni, R. (2019). A sensitive UH-PLC-ESI-MS/MS method for the determination of tropane alkaloids in herbal teas and extracts. *Food Control*, 105, 285–291. ISSN 09567135. DOI 10.1016/j.foodcont.2019.05.030.
11. [11] Ministero della Salute, CNSA, Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare. *Parere sul rischio legato alla presenza di larve di ditteri non vitali e non visibili ad occhio nudo in funghi conservati* (2019). https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=2880.