PUBBLICAZIONE BIMESTRALE Anno XVI - n. 6 Novembre - Dicembre 2015

Federazione Erboristi Italiani

PHYTO Journal

STORIA, SCIENZA E TECNICA DELLE PIANTE OFFICINALI

Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art.1, comma 1

ORGANO UFFICIALE F.E.I.

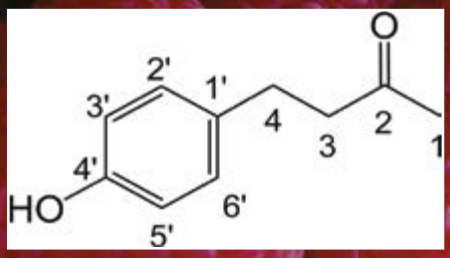
CONFCOMMERCIO
IMPRESE PER L'ITALIA

Chetone di lampone, naturale o di sintesi?
L'importante è fare chiarezza

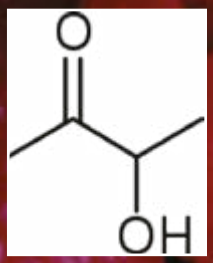
Dott. Angelo Di Muzio

Presidente Nazionale F.E.I.
CTU - Chimica Industriale

Il Raspberry Ketone è una sostanza molto nota soprattutto come aromatizzante sintetico nei settori alimentare e cosmetico.
Fu descritto per la prima volta nel 1957 da Schinz et Al. come facente parte del complesso aromatico del frutto fresco di lampone (*Rubus idaeus* L.). Lo si ritrova anche in altre specie vegetali come aglicone e anche come glucoside o gallil-glucoside, anche nel lampone è presente sia in forma libera che glicosilata.
L'aroma caratteristico dei frutti di lampone è dato principalmente dal 4-(4'-idrossifenil)butan-2-one (Raspberry Ketone – chetone di lampone),



anche denominato reosmina, rasketone, frambinone, p.idrossibenzil acetone e 4-(*p*-idrossifenil-2.butanone.
Altri componenti del bouquet aromatico dei frutti di lampone sono: α-ionone e β-ionone, altri terpenoidi come linalolo e geraniolo, damascenone e *cis*-3-hexenol, benzil alcol, acetoina



(3-idrossibutanone o acetil metil carbinolo), acido acetico, acido esanoico.

Il Raspberry Ketone è quindi sicuramente la principale molecola aromatica dei frutti di lampone (*Rubus idaeus* L.), è stata riscontrata la sua presenza anche in altri frutti di bosco come i lamponi neri, (*Rubus occidentalis* L.) ma anche nei frutti di kiwi (Ulbricht et al. 2013), more, olivello spinoso, come pure in miele di grano saraceno secondo il "Volatile Compounds in Food (UCF) database (TNO, 2014).

Glucoside derivati sono stati trovati in cranberry (Mirtillo rosso americano, *Vaccinium macropcarpon* Alton), nel rabarbaro e nel pino (Borejsza-Wysocki et al. 1992).

Sotto la denominazione di Raspberry Ketone (RK) sono presenti sul mercato nazionale, europeo ed extra comunitario una serie di prodotti, alcuni notificati in Italia come integratori alimentari.

Il marketing, spesso piuttosto aggressivo attribuisce al Raspberry Ketone, chetone di lampone, funzionalità per la diminuzione del peso e per combattere l'obesità.

La sua struttura chimica è simile alla capsaicina e sinefrina, alle quali alcuni studi attribuiscono un certo effetto sulla di perdita di peso. Studi preliminari indicano che RK può promuovere la secrezione di adiponectina, (un ormone proteico della famiglia delle citochine che modula alcuni processi metabolici, inclusa la regolazione del glucosio e il catabolismo degli acidi grassi), da adipociti in coltura cellulare e mostra effetti anti-obesità se somministrato ai topi. Nonostante la ridotta letteratura pubblicata a sostegno dell'utilità di RK per la diminuzione del grasso corporeo prodotti a base di questa sostanza sono venduti come un supplementi per la di perdita di peso. Questi integratori sono spesso commercializzati come stimolanti della secrezione di adiponectina, ma non esiste nessuno studio pubblicato relativo all'effetto di RK sulla secrezione di adiponectina dal tessuto adiposo in vivo.

La prima confusione nasce dal nome stesso che individua tanto l'estratto dei frutti di lampone quanto la sostanza strutturalmente definita $C_6H_6CH_2COCH_3$, 4-(4'-idrossifenil)butan-2-one. CAS NUMBER: 5471-51-2, peso molecolare: 164,20 g/mol, contenuta nell'estratto stesso e in quello di altre piante.

Il chetone di lampone come principale composto aromatico del frutto di lampone, è largamente utilizzato nell'industria alimentare come sostanza aromatizzante, ma anche nel settore dei profumi e in quello dei cosmetici.

Attualmente, ma già da alcuni anni, questa sostanza è alla ribalta per le sue presunte proprietà dimagranti e la si ritrova sempre più spesso in integratori alimentari molti dei quali sono commercializzati anche on-line. La ritroviamo mescolata ad estratto di lampone e a tutta una serie di altre piante o ingredienti alimentari, a volte in formulazioni che lasciano perplessi, in prodotti che vantano presunte proprietà di accelerazione del metabolismo, di drenaggio dei liquidi corporei, per la diminuzione dell'appetito e così via.

Sotto il termine di Raspberry Ketone, la pubblicità di diversi prodotti fa intendere che si tratti di una miscela non meglio identificata di vari chetoni, o addirittura di enzimi, generando ancora più confusione di quanta non ce ne sia già. Il Chetone di lampone spesso è accompagnato da altre tipologie di estratti ad azione dimagrante, drenante, riducente, brucia grassi, ecc. Il razionale di questi prodotti è piuttosto discutibile, e l'erborista accorto dovrebbe essere in grado di interpretare correttamente queste for-

mulazioni per evitare di acquistare prodotti dalle proprietà mirabolanti che di fatto si dimostrano spesso al di sotto delle aspettative dichiarate e tanto sbandierate. Oltre ad avere dei dubbi sulla loro totale innocuità.

Non di meno si pone l'accento sulla presunta derivazione naturale del chetone, che come vedremo è tutta da dimostrare, nascondendosi dietro al fatto di citare nell'elenco ingredienti qualche milligrammo di estratto proveniente dai frutti di lampone e il subdolo utilizzo di claims consentiti sulle confezioni oggetto della notifica al Ministero della salute ma di tenore ben diverso nel materiale informativo diffuso.

L'aggiunta di chetone di lampone, attualmente, non è autorizzato negli integratori alimentari, in Danimarca e in Inghilterra è considerato Novel food. Ma anche in questi Paesi prodotti a base di chetone di lampone sono regolarmente commercializzati soprattutto nelle vendite via internet.
Correntemente nel mercato si ritrovano integratori contenenti dosaggi di chetone di lampone molto variabili tra loro, e comunque fino anche a 1.400 – 2.000 mg/die, mentre dalla fonte naturale non se ne assumono che quantità molto limitate, dell'ordine di pochi milligrammi.

Tutto sembra iniziare nel febbraio 2012 quando attraverso una trasmissione televisiva dal titolo " The No. 1 Miracle in a Bottle", il Dr. Mehmet Oz, pubblicizzava con grande enfasi gli effetti miracolosi sulla perdita di peso ad opera di supplementi alimentari a base di Raspberry Ketone.
Il risultato di questa operazione di comunicazione commerciale fu quello di un incredibile incremento della popolarità del RK, tanto che a seguito dello show del Dr. Oz, sul motore di ricerca Google ci fu un enorme incremento della ricerca del termine "rasperry ketons", a questo corrisponde un incredibile aumento delle vendite on line di prodotti a base di chetone di lampone (Bootsman et al. 2014).

La rapida crescita delle richieste di integratori a base di RK fu accompagnata dalla creazione di claims ad hoc al fine di indirizzare il consumatore all'uso di questi prodotti, ad es. il RK "aumenta il metabolismo e brucia i grassi in eccesso", "aumenta la sensibilità all'insulina", "aiuta il controllo dell'appetito" ("Bioactive Raspberry Ketones" 2014. "Lolo: Do Raspberry Ketone really work?" 2014).
Nel suo programma televisivo il Dr. Oz affermava che gli studi provano che consumare Rasperry Ketone trenta minuti prima di un pasto, diminuirà l'assorbimento di carboidrati e grassi assunti con il pasto stesso (CellHealthMakeover.com). In quasi tutti i casi, a tali affermazioni però non ci sono stati riscontri a livello scientifico, pubblicati su riviste specializzate tali da supportare un rigoroso consenso scientifico.

Concentrazione nel Lampone

Sebbene il Raspberry Ketone da solo non rappresenti tutto il fitocomplesso aromatico del frutto di lampone, uno studio sensoriale e organolettico ha stabilito che i livelli più elevati di RK sono associati ad un sapore ed ad un aroma più intensi (Aprea et al. 2015). Ne consegue che la sintesi di RK nel lampone aumenta con la maturità del frutto ed è associata a maggiori concentrazioni di antocianine e zucchero (Borejsza - Wysocki et al. 1992).

La concentrazione di questo composto, nel frutto di lampone, varia largamente ma è una costante rilevarlo in quantità piuttosto ridotte (Goeffe and Klee 2006). Honkanen et. al. nel 1980 hanno trovato che la concentrazione di RK in lamponi selvatici è all'incirca tre volte superiore a quella delle cultivar *Preussen and the Ottawa* che contengono solo tracce di RK (Honkanen et al. 1980).

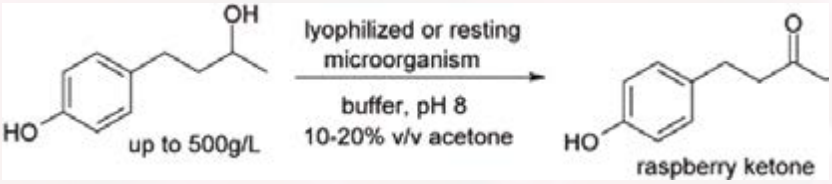
Il contenuto di RK nei lamponi oscilla tra **0.009** e **4.3 mg/kg** (TNO, 2014). Tale variazione potrebbe essere dovuta ai differenti stadi di maturazione dei frutti campionati, infatti i lamponi più maturi contengono maggiori concentrazioni di RK che aumentano appunto durante il processo di maturazione. Inoltre diverse varietà contengono quantità diverse di RK. Per questo motivo, l'estrazione di RK dai frutti risulta essere incoerente e soprattutto antieconomica.
In ogni caso sarebbero necessari da 0,5 kg fino a 100 kg di lamponi per ottenere solo 1 grammo di chetone di lampone, ne consegue che il chetone di origine naturale è molto più costoso di quello ottenuto per sintesi chimica, con prezzi che superano abbondantemente i 20 dollari/g per il composto naturale estratto dai frutti (Beekwilder et al. 2007).
Eppure sulle confezioni dei prodotti in commercio non è raro trovare la dicitura "*estratto naturale di lampone*".

Un metodo alternativo per produrre RK, considerato come "naturale" è attraverso una sospensione di cellule, coltivate da foglie di lampone. La sospensione cellulare non subisce lo stesso processo di maturazione come per il frutto, che ha come già visto, un effetto diretto sulla produzione di RK. Sebbene la resa di questo processo sia nettamente superiore a quella dell'estrazione diretta dai frutti di lampone, anche questa via non fornisce una resa sufficiente ed economicamente valida per la produzione massiva di RK.

D'altro canto il RK ottenuto per sintesi chimica via condensazione della *p*-idrossibenzaldeide con acetone o biosintetizzato da microrganismi geneticamente modificati come batteri o lieviti, è una materia prima sicuramente molto più a buon mercato (Beekwilder et al. 2007; Serra et al. 2005).

E' stato anche sviluppato un metodo che consta di un'ossidazione biocatalitica 'verde', per la produzione di chetone di lampone a partire dalla trasformazione di 4-(p-idrossifenil) butan-2-olo (rhododendrolo) in 4-(p-idrossifenil) butan-2-one (lampone chetone). Diverse cellule liofilizzate di *Rhodococcus* spp. sono state sottoposte a screening per la loro capacità di portare a termine l'ossidazione richiesta. *Rhodococcus* equi IFO 3730 e R. *ruber* DSM 44541 sono state in grado

di utilizzare l'acetone come accettore di idrogeno.



Biosintesi del Raspberry Ketone

La comprensione della biosintesi del RK, 4-4(idrossifenil)butan-2-one è stata il frutto del lavoro di ricerca di Borejsza-Wysocki e Hrazdina (1993) durante l'investigazione di metodiche per aumentarne il rendimento estrattivo.
La struttura del RK si pensa derivi dal metabolismo dei fenilpropanoidi, il meccanismo che converte fenilalanina a cumaroil CoA. Il metabolismo dei fenilpropanoidi sta alla base di migliaia di composti vegetali, specialmente fenolici (Weisshaar and Jenkins 1998).

Il RK è probabilmente il risultato di una "branca" del meccanismo responsabile della ben nota reazione della calcone-sintasi (CHS), lo stesso meccanismo responsabile della sintesi del flavonoide naringenina (Borejsza-Wysocki and Hrazdina 1993). Il passaggio fondamentale di questa sintesi è riassunto in figura 1.

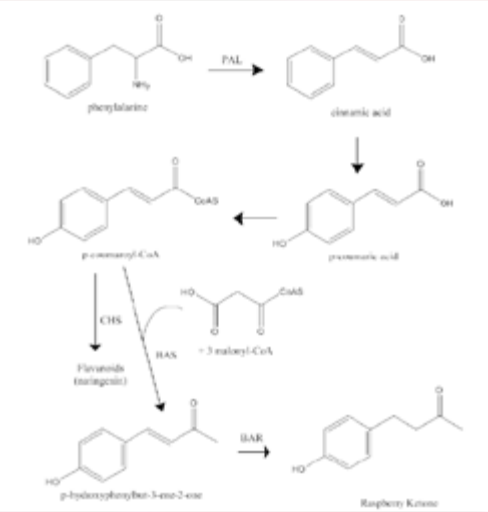


Figura 1: Meccanismo della sintesi chimica del raspberry ketone nei frutti. PAL = phenylalanine ammonia lyase; CHS = chalcone synthase; BAS = benzylacetone synthase; BAR = benzylacetone reductase

Si tratta della condensazione di malonil-CoA con *p*-coumaryl-CoA per formare l'intermedio p-idrossifenilbut-3-ene-2-one. Questo composto è poi convertito a p-idrossifenilbutan-2-one, il nostro chetone di lampone.
Esperimenti mostrano che malonil-CoA e *p*-coumaryl-CoA, quando aggiunti a cellule di lampone o ad estrazioni di frutti di lampone formano il ben noto precursore, *p*-idrossifenilbut-3-ene-2-one (*p*-idrossibenzilacetone). Il chiarimento di questo meccanismo che porta alla formazione di RK, permette una migliore comprensione della sintesi che consente di produrre chetone di lampone in elevate quantità.
Teoricamente, aumentando l'espressione genica nelle colture di lampone per la benzalacetone sintasi (BAS), l'enzima limitante la conversione del malonil-CoA e del *p*-coumaroyl-CoA a p-idrossibenzilacetone dovrebbe portare ad una maggiore produzione di RK dai tessuti.
Tuttavia l'identificazione di quel gene è ancora oggetto di ricerca, ma si suppone che anche con la sua scoperta la produzione da colture o da tessuti porti a rese ancora notevolmente inferiori di quelle della sintesi chimica diretta.
Ovviamente questi sviluppi sono assai interessanti per il settore degli integratori alimentari, che a tutt'oggi, a torto o ragione, è il maggior utilizzatore di chetone di lampone.

Somiglianze strutturali Sinefrina e capsaicina L'effetto anti – obesità.

Da dove nasce il razionale che giustifichi il presunto effetto anti – obesità del chetone di lampone?
Nasce dalla leggera somiglianza strutturale con le molecole della sinefrina e della capsaicina sostanze già associate con la perdita di peso.

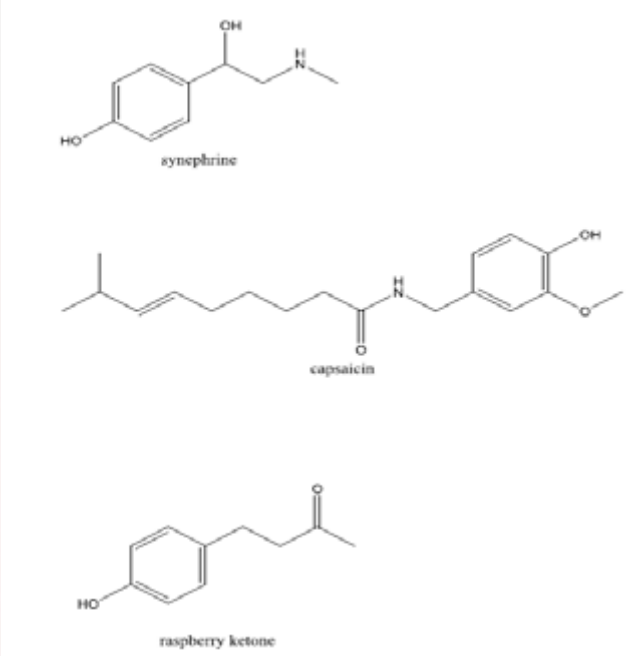


Figura 2: Strutture chimiche di sinefrina, capsaicina, e chetone di lampone.

Le tre strutture contengono un gruppo idrossifenile, RK e capsaicina hanno un gruppo carbonile, mentre la sinefrina presenta un gruppo alcolico.
La capsaicina, responsabile del sapore piccante del peperoncino, influenza il metabolismo lipidico aumentando la mobilitazione e la secrezione delle catecolamine nei ratti (Kawada et al. 1986; 1988). Negli uomini aumenta la termogenesi e l'ossidazione dei lipidi indotta dalla dieta (Yoshioka et al. 1995; 1998). Una metanalisi sugli effetti in tal senso della capsaicina non consente però di stabilire un reale effetto sulla perdita di peso (Ludy et al. 2012).

La sinefrina, alcaloide che si ritrova nel genere citrus è presente negli integratori alimentari contenenti estratti dai frutti immaturi di arancia

amara, ha guadagnato maggiore popolarità a seguito del divieto di utilizzo dei prodotti "naturali" contenenti efedra (l'efedrina è causa di problematiche cardiovascolari e non solo), ma in sostanza è considerata un sostituto dell'efedrina (Gange et al. 2006). La sinefrina influenza il metabolismo energetico, agendo come un agonista α-adrenergico, ma i suoi effetti sulla perdita di peso non sono stati stabiliti con certezza (Haaz et al.2006). In realtà gli effetti della sinefrina, presente nell'arancia amara, sono stati associati a casi di angina (Gamge et al. 2016).

Effetti del chetone di lampone sull'obesità e steatosi epatica

Pochi sono gli studi che depongono a favore del presunto effetto anti-obesità del RK e del suo effetto sul metabolismo energetico. Il primo e probabilmente più citato articolo che mette in correlazione il RK e obesità è quello di Morimoto et al. (2005). In questo studio i ricercatori hanno esaminato l'effetto del RK sull'obesità e sul metabolismo lipidico nei topi mashi ICR. I risultati dello studio, alquanto discutibili, mettono in evidenza che i topi nutriti con l'aggiunta del 2% di RK nella dieta, in una razione alimentare ricca di grassi, presentavano un peso inferiore rispetto a quelli alimentati con lo stesso regime dietetico ma senza l'aggiunta di RK. Lo studio non mette in evidenza alcuna risposta dose-dipendente riguardo la riduzione del peso corporeo quando i topi venivano alimentati con dosi pari allo 0.5%, 1.0% e 2.0% di RK. Tuttavia diete contenenti dall'1.0 al 2.0% di RK sembra prevengano fenomeni di "fegato – grasso" in topi alimentati con un'elevata percentuale di grassi.
Sulla base di questi risultati Morimoto giunse alla conclusione che l'1.0% di RK è probabilmente una dose sufficiente al fine di determinare una perdita di peso e per la prevenzione della steatosi epatica non alcolica.
Ulteriori studi hanno determinato che il RK non ha influenza sull'assorbimento dei grassi alimentari.
Alcuni effetti sull'assorbimento dei grassi e sulla riduzione del peso sono stati presumibilmente osservati con dosaggi critici di RK ben al di sopra di quelli fisiologicamente ammissibili.
Nessuno studio ha esaminato l'assorbimento di RK e dei suoi metaboliti negli adipociti e nel tessuto epatico, inficiando la qualità e i risultati di diverse ricerche.
Solo uno studio clinico sull'uomo, condotto per quattro settimane ha determinato l'impatto dell'assunzione di RK sul peso e sul grasso corporeo. I risultati dimostrerebbero una significativa riduzione dei trigliceridi e dei fenomeni aterosclerotici. Purtroppo è stato pubblicato solo in giapponese, è pochissimo citato e non sono disponibili informazioni sul medesimo studio. Tale studio, anche a seguito di un successivo approfondimento (Ulbricht et al. 2013) non è stato ritenuto sufficientemente credibile per valutare l'efficacia anti-obesità del Raspberry Ketone.

Tossicologia del Raspberry Ketone

Il chetone di lampone 4-(4-idrossifenil)butan-2-one, è stato riconosciuto come GRAS (Generally Recognized As Safe) nel 1965 da FEMA (Flavor and Extract Manufacturees Association).
E' importante osservare che la maggior parte degli integratori presenti in commercio contengono una quantità di chetone di lampone decisamente più alta, circa 1.000 mg/die, ben 40 volte il livello massimo relativo al suo uso come aromatizzante.
In passato si supponeva, sulla base di alcuni studi sui ratti, che è improbabile che RK possa causare effetti negativi permanenti alle dosi generalmente consigliate per l'uomo. La tossicità acuta viene stimata a 0.35 g/kg per le femmine e a 0.7 g/kg per i maschi.
Un unico studio di tossicità subacuta (Gaunt et al. 1970) non mostrava effetti significativi per i ratti a 100 mg/kg/ die (circa 0.2% della dieta).
Ultimamente però si sta riconsiderando la sicurezza degli integratori contenenti composti chetonici del lampone sia singoli che in miscela con altri composti o piante per la perdita di peso come, caffeina, garcinia, acaji, mango, ecc.
Solo lo studio citato (Gaunt et al. 1970) è stato identificato nel corso di una recente ricerca bibliografica. Questo studio in aggiunta ad alcuni altri studi non pubblicati è stato utilizzato nella valutazione del RK come anorressizante dall'EFSA e da JECFA.
In letteratura non è stato riscontrato nessuno studio sulla genotossicità del RK. Come d'altro canto sulla possibile cancerogenicità, sugli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo.
Inoltre il già citato studio di Morimoto er al. 2005 sulla perdita di peso in concomitanza di una dieta grassa arricchita con chetone di lampone non può essere utilizzato come studio di eventuale non tossicità. Anzi non è raro trovare documenti nei quali la riduzione del peso corporeo osservata in animali da laboratorio, dopo somministrazione orale di una sostanza in grado di manifestare un effetto anti obesità, sia ritenuta non innocua. Infatti il peso corporeo è un utile indicatore della salute generale degli animali tanto che variazioni di peso sono associate alla valutazione del rischio connesso alla valutazione di farmaci, prodotti chimici e additivi alimentari come affermato dall' "*International Programme on Chemical Safety*" (IPCS, 2009. Effetti sul peso corporeo sono aspecifici e possono essere il risultato di molti fattori estranei.
La diminuzione del peso corporeo osservata dopo l'esposizione ripetuta può essere una conseguenza diretta di esposizione ad un agente tossico o semplicemente un effetto secondario, o uno specifico effetto tossico quando le risorse di adattamento dell'organismo sono impoverite od esaurite.

Tossicità basata sulla relazione attività – struttura

Il concetto del rapporto struttura/attività è basato sul presupposto che molecole con le caratteristiche strutturali comuni possano determinare attività biologiche similari.

Un gruppo ossidrile su un anello benzenico libero, presente in molti composti, e tra essi anche il Raspberry Ketone, è stato associato ad un certo grado di estrogenicità. Il RK è stato

esaminato per la possibile attività di alterazione del sistema endocrino solo in pochi studi, in vitro e in silico, che mostrano (in vitro) solo una debole attività estrogenica la cui rilevanza fisiologica date le elevate concentrazioni di RK testate, è discutibile.
Gli studi in silico, in estrema sintesi, non escludono anche sulla base dei limitati dati disponibili, un effetto negativo del RK sulla riproduzione, sullo sviluppo e su una eventuale cardiotossicità.
Considerando il limitato numero di studi di tossicità in vivo e le elevate quantità di RK utilizzate negli integratori alimentari contenenti chetone di lampone (naturale e di sintesi) sono assolutamente indispensabili ulteriori test per chiarire se questi rischi sono presenti.

Valutazione tossicologica del chetone di lampone

Non è stata stabilita nessuna ADI (Acceptable Daily Intake) per il chetone di lampone
Il RK è stato valutato come sostanza aromatizzante o di supporto sia dall'EFSA (2008, 2011) sia da JECFA (2001, 2011). Tali valutazioni si basano su un graduale approccio che integra i dati sull'assunzione corrente (come aroma), utilizzando le relazioni struttura/attività, metabolismo e quando necessario tossicità.
Il RK, tenendo conto della suddivisione delle sostanze in tre classi strutturali (I, II e III), Cramer et al. (1978) è classificato nella classe I.
La TTC (uhman exposure thresholds – limiti di esposizione umana) per gli aromi classificati in classe I è 1,8 mg/die (stimata da EFSA 2,4 mg/die) per un individuo di 60 kg (Munro er al., 1996).
Siccome l'assunzione di RK stimata con la dieta è superiore a 1,8 mg/die, questo dato viene considerato come non sicuro, in quanto si potrebbero determinare problemi di sicurezza al livello stimato di assunzione. JECFA ha raggiunto la stessa conclusione per un valore di assorbimento di 3,8 mg/die di RK.
Evitando di addentrarci in interessanti calcoli tossicologici (valutazione di MOS, NOAEL, ecc.) possiamo concludere affermando che la limitata quantità dei dati tossicologici sul RK è stata sufficiente esclusivamente per una sua valutazione sotto il profilo di sicurezza come aromatizzante perché l'esposizione alla sostanza stimata dalla dieta era relativamente bassa. Tuttavia, tali dati non sono affatto sufficienti per fornire la prova di sicurezza relativa alle alte dosi raccomandate da alcuni produttori di supplementi a base di RK che possono raggiungere anche 1.400 – 2.000 mg/die.

In ogni caso è importante notare che esistono, a partire dal 2005 soltanto cinque lavori sulle proprietà del chetone di lampone. Un unico studio è stato effettuato sull'uomo e sinceramente lascia aperti molti dubbi sull'efficacia del chetone di lampone, in quanto il prodotto esaminato era una miscela di diverse piante per cui è difficile attribuire al raspberry ketone gli effetti riscontrati.

Per quanto riguarda gli studi in vitro, le concentrazioni utilizzate sono assolutamente improbabili nell'uso umano, tanto da non poter definire eventuali effetti collaterali, anche a fronte del fatto che non è noto come il chetone di lampone viene metabolizzato nel nostro organismo. Semplicemente non ci sono studi in merito e neanche la "tradizione d'uso" ci può aiutare, ma purtroppo a fronte di questa preoccupante mancanza di dati, in commercio si ritrovano prodotti iperdosati in chetone, commercializzati come integratori alimentari per il solo fatto che all'interno ci siano tracce di chetone effettivamente estratto dai frutti di lampone.

La normativa sui Novel Food. Il chetone di lampone è un Novel Food?

Il Regolamento CE 258/97 prevede che all'interno dell'Unione Europea un "nuovo" alimento o ingrediente alimentare è quello che non è stato utilizzato per il consumo umano in modo significativo prima del 15 maggio 1997.
Per commercializzare questi nuovi alimenti o ingredienti alimentari le aziende devono inviare una richiesta corredata da informazioni scientifiche e un rapporto sulla valutazione della sicurezza, all'autorità alimentare nazionale (Ministero della salute), provvedendo ad inviarne copia alla Commissione Europea, (ai sensi del regolamento 258/97) del Parlamento Europeo relativo ai nuovi prodotti e ai nuovi ingredienti alimentari).
I requisiti per gli studi tossicologici necessari per ottenere la qualificazione di nuovo prodotto o ingrediente alimentare variano in relazione della tipologia di prodotto, si decide caso per caso.

Nel marzo 2014 il Regno Unito, ha classificato il Raspberry Ketone come nuovo prodotto alimentare, ad opera della Food Standards Agency (FSA, da non confondersi con EFSA). Tale riconoscimento vale soltanto per estratti di frutti di lampone preparati con una soluzione idroalcolica etanolo/acqua 20:80 (1:4 = 20% in etanolo). Tali estratti secondo FSA sono "nuovi" e devono rientrare nel campo di applicazione del regolamento 258/97 in materia di nuovi alimenti. Ovviamente qualsiasi altro tipo di estratto non è autorizzato. Il problema però che si viene a creare è se il RK ottenuto con questo procedimento possa essere considerato un "nuovo prodotto alimentare" in tutti gli Stati europei.
Al momento la sostanza non è elencata nel catalogo dei "Novel Food".

In ogni caso secondo il nostro avviso i prodotti contenenti chetone di lampone non proveniente da processi estrattivi che contemplano l'azione solvente di acqua o della soluzione acqua/etanolo al 20% non dovrebbero essere commercializzati in Europa. Tantomeno prodotti a base di estratti di frutti di lampone ottenuti per estrazione con etanolo al 20% ma addizionati con chetone di sintesi.

Si tratta comunque di un caso molto frequente per il quale abbiamo sollecitato un intervento di chiarimento da parte dell'autorità sanitaria, alla quale abbiamo consegnato ufficialmente in data 30 luglio 2015 un nostro studio effettuato su prodotti in commercio e realizzato in collaborazione con due sedi universitarie specializzate.
Sono ad esempio in commercio integratori nella cui etichettatura è indicato l'uso di un estratto al 5% di chetone di lampone con una dose max giornaliera di 20 mg.
A questo punto, ammettendo (dai dati analitici citati sopra) che il contenuto di RK oscilla tra le 0.009 e le 4,3 ppm (1ppm=1mg/kg), nella migliore delle ipotesi utilizzando la soluzione acqua/etanolo al 20%, e trovandoci alla presenza di un estratto secco con concentrazione 8:1 (dati rilevati da scheda tecnica della materia prima di un prodotto in commercio), la massima concentrazione di chetone di lampone ottenibile sarebbe di 34,4 mg di chetone.
Se in etichetta è dichiarato che l'estratto secco dei frutti di lampone è titolato al 5% (5g in 100g o 50g in 1.000g) questo vuol dire che siamo in presenza di un estratto che contiene ben 50.000 mg/kg di RK.
Siamo ovviamente ben lontani dal limite che abbiamo fissato, ponendoci nelle migliori condizioni di estrazione, di 34,4 mg/kg concentrando "solo" 8 volte il nostro iniziale estratto di lampone.
Non è difficile immaginare che da 34,4 mg/kg a 50.000 mg/kg si deve prevedere necessariamente l'aggiunta di chetone di lampone di sintesi. A questo punto è per noi e per il consumatore essenziale capire se ci troviamo nell'ambito della normativa dei Novel Food, tenendo anche in debito conto, che come visto precedentemente, che per le dosi di RK presenti nella maggior parte dei prodotti in commercio non ci sono studi tossicologici sufficienti per decretarne l'innocuità anzi, come si evince dai dati sopra riportati ci sono sospetti di potenziale cardiotossicità, di effetti estrogenici, ma anche effetti negativi sulla riproduzione e lo sviluppo relativamente al rapporto struttura/attività.
Purtroppo dietro "l'innocuo" e popolare termine di "Raspberry Ketone" si cela una molecola la cui struttura non depone molto favorevolmente ad essere del tutto innocua alle megadosi presenti sul mercato. A livello di pubblicità ma anche su internet si utilizzano denominazioni come "100% naturale" o altre terminologie volte ad indurre il consumatore a credere di trovarsi di fronte a prodotti "*all natural*". In realtà ci troviamo di fronte a quantità consistenti di 4-(4-idrossifenil)-2-butanone di sintesi, terminologia dal suono non così rassicurante come quello di "Raspberry Ketone" e probabilmente non in grado di essere presentato come "completamente naturale" a tutto svantaggio della sua popolarità tra i consumatori.
Riteniamo comunque che la valutazione del rischio del RK venduto come integratore alimentare dovrebbe essere la stessa a prescindere se il composto è estratto da fonti naturali, fabbricato per sintesi chimica o biosintetizzato da microorganismi.
Ci aspettiamo queste valutazioni e queste risposte, perché secondo noi della F.E.I., l'erboristeria seria, quella che non guarda solo al cassetto e ai facili guadagni, sull'onda della popolarità decretata da discutibilissime trasmissioni televisive, o da fantascientifici proclami in internet e sui social media, dovrebbe escludere tali prodotti dal proprio repertorio. Gli erboristi dovrebbero chiedere maggiori garanzie ai propri fornitori, avere la capacità di discriminare sulla qualità e tipologia dei prodotti acquistati e dei loro componenti, saper fare due conti, o in mancanza di tutto ciò rivolgersi ai propri referenti per una valutazione di merito.

La F.E.I. si è già attivata in tal senso e ha predisposto un protocollo analitico che ha previsto l'analisi chimica di prodotti presenti sul mercato ad opera di laboratori universitari qualificati e specializzati, trasferendo quindi i report analitici dettagliati al Ministero della salute, dal quale ci aspettiamo risposte precise nei tempi e nei modi previsti, ma le risposte ci dovranno essere al fine di tutelare i cittadini, il nostro operato di erboristi e quello di tante aziende di produzione che stante l'incertezza normativa sull'utilizzabilità di questa tipologia di estratti arricchiti o meno, non hanno consapevolmente e, contrariamente ad altre aziende, posto in commercio tali prodotti subendone un rilevante danno economico.

Dalle analisi effettuate si riscontra:
a) la quantità di RK rilevata nei prodotti analizzati non è assolutamente compatibile con quanto idealmente presente nel succo di lampone e quindi deve essere stata addizionata come singola sostanza probabilmente di origine sintetica, data la semplicità della sua struttura e quindi della metodica di preparazione;
b) il RK corrisponde ad una serie di sostanze di origine naturale, quali catina, catinone, efedrina, sinefrina, che o sono state bandite dal mercato o ne è stata limitata la quantità da assumere. La loro struttura è evidentemente correlata alle anfetamine, di cui la presunta attività per diminuire di peso, ma probabilmente anche gli effetti che ne hanno determinato il bando.

La situazione descritta è del resto confermata da diverse fonti indipendenti, ed in particolare dall'EFSA, che hanno evidenziato i seguenti punti:
a) se la concentrazione anomala deriva dal processo di produzione, ad es. del RK, allora il prodotto deve essere collocata nell'ambito dei Novel Foods.
b) l'anomala concentrazione di RK è in evidente contrasto con quanto riportato in etichetta.

Ma prima di tutto vogliamo sottolineare che è necessario fare chiarezza, avere delle certezze sulla sicurezza di questi prodotti, perché l'erboristeria non può e non deve vendere di tutto ma esclusivamente prodotti sicuri con valenze fisiolo-

giche definite come vuole la legge e soprattutto il buonsenso, specialmente quando allo stato attuale non sono disponibili dati scientifici sulla reale efficacia del Rasperry Ketone nell'uomo e quelli sugli animali sono realizzati in condizioni sperimentali irrealistiche.
La F.E.I. ha agito nell'interesse del settore rappresentato, facendosi carico degli studi effettuati e dei relativi oneri, adesso ci aspettiamo precise risposte. ■

Proprio mentre ci accingiamo andare in stampa riceviamo dal Ministero della salute la nota DGISAN 0045383-P-04/12/2015 in cui si fissa il tenore in chetoni nei preparati impiegabili negli integratori alimentari che di seguito pubblichiamo integralmente.

Tenore in chetoni nei preparati di lampone impiegabili negli integratori alimentari

Il frutto di lampone (Rubus idaeus L) rientra tra le parti della pianta contemplate negli allegati del decreto 27 marzo 2014 che ha aggiornato il DM 9 luglio 2012 sulle sostanze e i preparati vegetali ammessi all'uso negli integratori.
I "botanicals" ottenuti dal frutto di lampone contengono nella loro composizione anche chetoni perché tali sostanze ne rappresentano un naturale costituente.
Ai sensi del quadro normativo vigente:
- i preparati e gli estratti di frutto di lampone che hanno fatto registrare una storia di consumo tradizionale possono essere impiegati negli integratori come ingredienti con il titolo di chetoni che ne deriva;
- i chetoni tal quali non possono essere impiegati come ingredienti perché vanno considerati novel food.

Secondo i dati disponibili il tenore naturale di chetoni nel frutto è molto basso, tra 0,009 e 4,3 mg/kg.
Nella tradizione alimentare ed erboristica italiana i frutti di lampone sono consumati freschi oppure sotto forma di sciroppo, succo o gelatina piuttosto che in forma di estratti.
Circa i dati disponibili sulla storia di consumo di estratti in UE, la FSA del Regno Unito, dopo aver raccolto informazioni per fare il punto della situazione, ha concluso che non sono da considerare novel food quelli del frutto preparati con acqua o con il 20% di etanolo (1:4 etanolo - acqua).
Sulla base delle notifiche pervenute e considerando che in pubblicità si arriva a rivendicare un elevato tenore di chetoni per prodotti privi in etichetta di indicazioni sulla titolazione dell'estratto impiegato come ingrediente, si è ritenuto di dover definire il tenore di chetoni ammissibile per la sua derivazione naturale in estratti che per la loro tipologia e il conseguente profilo compositivo non si configurano come novel food.
A tal fine, considerando il tenore di chetoni che può essere presente in estratti ottenuti secondo le modalità indicate dalla FSA (al riguardo appositamente predisposti e analizzati dall'Università di Torino sulla base di quanto convenuto nella riunione del 22 ottobre scorso della Commissione unica per la dietetica e la nutrizione), si conclude che: tenuto conto della variabilità nelle piante del contenuto di "sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico", per essere considerato di derivazione naturale il tenore di chetoni in estratti idroalcolici di frutto di lampone non deve risultare superiore a 50 mg/kg (0,005%).
Conseguentemente le imprese titolari di integratori contenenti derivati del frutto di lampone con un **tenore in chetoni non in linea** con quanto sopra indicato **sono tenute a conformare i prodotti a partire dalle produzioni avviate dal 2016**.

Roma, 4 dicembre 2015