



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Corso di laurea magistrale in Farmacia

Tesi di Laurea

**LE INSIDIE DEGLI INTEGRATORI
ALIMENTARI: FRODI ED ADULTERAZIONI
QUALI PERICOLI PER I CONSUMATORI?**

Relatore

Ch. mo Prof. Stefano Dall'acqua

Laureando

Alessandro Zacheo

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	1
1. INTEGRATORI ALIMENTARI, GENERALITÀ	2
2. CONTAMINANTI RICONTRABILI NEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI.....	4
2.1 CONTAMINANTI	4
2.2 STRATEGIE PER CONTRASTARE LE CONTAMINAZIONI	13
3. ADULTERAZIONE DEGLI INTEGRATORI BOTANICI	14
3.1 ADULTERAZIONI	14
3.2 RISCHI PER I CONSUMATORI	25
4. ADULTERAZIONE DI INTEGRATORI ALIMENTARI PER GLI SPORTIVI E RISCHIO DOPING.....	26
4.1 ADULTERAZIONE	27
4.2 ERRATA ETICHETTATURA	31
4.3 RISCHI PER GLI ATLETI E BUONE PRATICHE DA SEGUIRE	32
5. STRATEGIE PER CONTRASTARE IL FENOMENO DELLE FRODI E DELLE ADULTERAZIONI	34
IL CONSIGLIO DEL FARMACISTA.....	36
RINGRAZIAMENTI.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38

INTRODUZIONE

Nell'era contemporanea vi è un diffuso utilizzo degli integratori alimentari in differenti fasce della popolazione. A fronte di una generale sicurezza di questi prodotti che si trovano in grande numero sul mercato, genera crescente preoccupazione la diffusione di frodi e di possibili adulterazioni che potrebbero essere una minaccia per la sicurezza dei consumatori. Gli integratori, spesso considerati come un mezzo per migliorare il benessere e sopperire a carenze nutrizionali, sono diventati parte integrante della vita quotidiana di milioni di individui. Tuttavia, l'osservazione di casi di frodi e adulterazioni in questo settore solleva interrogativi sulla sicurezza e evidenzia un ruolo importante del farmacista come esperto e conoscitore degli integratori disponibili sul mercato.

Le frodi possono essere attuate attraverso pratiche come l'etichettatura fuorviante e la contraffazione degli ingredienti. Alcuni produttori potrebbero esagerare gli effetti positivi dei loro prodotti o dichiarare la presenza di ingredienti di alta qualità, mentre in realtà questi potrebbero essere assenti o presenti in quantità significativamente inferiori.

Le adulterazioni, invece, coinvolgono l'aggiunta di sostanze non dichiarate o potenzialmente dannose. Questa pratica, spesso motivata dalla ricerca di minori costi di produzione o da un miglioramento apparente del prodotto, comporta rischi per la salute del consumatore. L'aggiunta illecita di sostanze può generare effetti collaterali indesiderati o interazioni dannose con farmaci o condizioni mediche preesistenti.

Questa tesi si propone di esplorare approfonditamente questo fenomeno, con particolare attenzione alle conseguenze per la salute pubblica. Attraverso un'analisi dei casi più significativi, si cercherà di comprendere le motivazioni alla base di tali pratiche illecite, esaminando come influenzino la fiducia e la salute dei consumatori.

Il primo capitolo fornirà un quadro generale degli integratori alimentari, evidenziando la loro importanza nella promozione della salute e nella prevenzione di carenze nutrizionali.

I successivi capitoli, invece, saranno dedicati a casi studio emblematici, analizzando dettagliatamente situazioni in cui frodi e adulterazioni hanno compromesso la sicurezza e l'efficacia degli integratori, cercando di identificare i fattori scatenanti e le vulnerabilità nel sistema attuale.

Infine, la conclusione sintetizzerà le principali normative che si stanno cercando di adottare per rafforzare la vigilanza e le misure di controllo al fine di proteggere la salute pubblica e garantire la trasparenza nell'industria degli integratori alimentari.

CAPITOLO 1

INTEGRATORI ALIMENTARI, GENERALITÀ

Secondo la Direttiva Europea 2002/46/CE gli “integratori alimentari” sono prodotti destinati a completare la normale dieta. Questi possono costituire fonti concentrate di nutrienti come vitamine, minerali, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre, estratti di erbe e piante, con effetti nutrizionali o fisiologici, da soli o in combinazione. Questi integratori si trovano commercializzati in varie forme di dosaggio, tra cui capsule, pastiglie, compresse, pillole, bustine di polvere, fiale di liquidi, flaconi con dispenser a goccia e altre forme simili di liquidi e polveri, progettati per essere assunti in piccole quantità unitarie (Direttiva, 2002 /46/CE). Pertanto, gli integratori alimentari offrono un elevato apporto di sostanze nutritive o altre componenti bioattive, con l’obiettivo di completare l’assunzione di una dieta comune e/o influenzare i processi fisiologici. Tali prodotti però non possono essere considerati farmaci e non possono affermare di possedere proprietà preventive, diagnostiche o terapeutiche rispetto alle patologie umane, né fare alcun riferimento a tali caratteristiche. Per garantire un elevato livello di protezione dei consumatori e facilitarne la scelta, tali prodotti devono essere sicuri e adeguatamente etichettati (direttiva 2002/46/CE; regolamento (CE) n. 1924/06). Poiché gli integratori alimentari non sono tenuti a sottoporsi a una revisione approfondita prima di essere immessi sul mercato, non sono soggetti a requisiti normativi particolari che richiedano una valutazione preventiva della sicurezza prima della commercializzazione. Pertanto, è fondamentale che i produttori utilizzino delle buone pratiche in tutte le fasi della produzione, dall’imballaggio, all’etichettatura, allo stoccaggio. (Bessada et al., 2018)

Il consumo di integratori alimentari nei paesi sviluppati è molto diffuso e risale circa al 75% degli individui. Tra i fattori che influenzano l’assunzione di questi prodotti ci sono l’età, il sesso, il reddito, il livello di attività fisica e lo stato di salute. Le ragioni di un utilizzo complessivo sono legate al miglioramento o al mantenimento della salute generale e delle prestazioni fisiche. (Bessada et al., 2018)

Tra le numerose funzioni di questi prodotti, le principali macro-classi comprendono: integratori per lo sport, utilizzati dall’atleta come supporto per le prestazioni durante l’allenamento o la competizione e per il recupero fisico post attività. (Peeling et al., 2019) Integratori per salute e benessere, principalmente quelli multivitaminici/multiminerali, assunti per colmare le carenze di nutrienti essenziali. (Coppens, 2020) Integratori dietetici, la cui principale funzione è correlata alla perdita di peso grazie a diversi meccanismi d’azione come il miglioramento del metabolismo dei carboidrati, l’aumento della lipolisi e la riduzione della fame. (Watanabe et al., 2020) Integratori contro l’invecchiamento che hanno lo scopo di ridurre l’incidenza di eventi legati alle malattie come osteoporosi o patologie cardiovascolari. (Coppens, 2020) Integratori per la bellezza e l’estetica, detti anche “per pelle, capelli e unghie”, utilizzati per mantenere l’aspetto estetico nel tempo. (Burns et al., 2020)

Tuttavia, negli ultimi decenni si è sviluppato un aumento esponenziale della richiesta di tali prodotti, che ha dato vita a un mercato spesso poco regolamentato e ha portato alla diffusione del fenomeno delle frodi e delle adulterazioni.

Esistono principalmente tre tipi di frodi/adulterazioni che verranno spiegate nel dettaglio nei capitoli successivi:

- contaminanti degli integratori alimentari,
- sostituzione di ingredienti,
- aggiunta di sostanze non dichiarate ed errata etichettatura.

CAPITOLO 2

CONTAMINANTI

2.1 CONTAMINANTI

Possono essere composti potenzialmente pericolosi che derivano dalle materie prime dalle lavorazioni o da metodi di conservazione non adeguati, a seconda della tipologia di sostanze presenti negli integratori sarà necessario monitorarne differenti. La normativa in questo senso è abbastanza stringente. Da un punto di vista normativo, sono presenti numerose sostanze che debbono essere monitorare, quali metalli pesanti, micotossine etc. Poiché costituiscono una fonte concentrata di nutrienti e altre sostanze con effetti fisiologici, il rischio di effetti dannosi è legato a sovradosaggi, consumi prolungati e presenza di contaminanti. (Dwyer et al., 2018) Nell'analisi di tali prodotti, si sono spesso individuate micotossine, metalli pesanti, residui di pesticidi e altri inquinanti ambientali come policlorobifenili e diossine. In aggiunta, c'è la possibilità che gli integratori contengano deliberatamente sostanze non autorizzate. Inoltre, contrariamente alle affermazioni antiossidanti spesso associate a questi prodotti, spesso i contaminanti comunemente presenti possono avere un potenziale pro-ossidante. (Costa et al., 2019)

In generale, l'utilizzo di integratori alimentari non sembra influire in modo significativo sull'esposizione totale a sostanze nocive. (Gil et al., 2016) Tuttavia, l'esposizione a lungo termine e/o combinata a contaminanti derivanti da tali prodotti potrebbe causare effetti dannosi sulla salute umana. Considerando l'incremento nell'adozione di integratori alimentari nella nostra società che invecchia, è essenziale prestare maggiore attenzione alla qualità e alla sicurezza di tali prodotti.

A seguire verranno analizzati alcuni tra i più comuni contaminanti.

METALLI

Questa possibile forma di contaminazione potrebbe derivare da un singolo elemento oppure come una combinazione di fonti che possono variare a seconda del tipo di integratore. Ad esempio, per quanto riguarda gli integratori a base vegetale, elementi come la composizione chimica del suolo, le caratteristiche specifiche della pianta e le condizioni di crescita, insieme ad altri aspetti correlati alla qualità, alle metodologie di estrazione, alla formulazione/produzione, al trasporto e alle modalità di conservazione, potrebbero contribuire alla presenza dell'eventuale agente inquinante. (Smichowski & Londonio, 2018) La maggior parte di questi fattori possono altresì giocare un ruolo importante alla contaminazione da metalli osservata in altri tipi di integratori.

Tra i prodotti più comuni disponibili in commercio sospettati di contaminazione da metalli, sono di particolare interesse (a) integratori a base vegetale (ad esempio contenenti erbe e altri prodotti botanici); (b) integratori contenenti (micro)alghe; (c) singoli - o integratori multivitaminici/minerali (MVM), e (d) cartilagine di squalo e altri di origine animale. A questo scopo sono stati sviluppati e impiegati vari metodi analitici; in particolare tecniche spettrometriche atomiche e basate sul plasma, sono state preziose per la valutazione dell'esposizione, al fine di stimare i rischi tossicologici associati alla contaminazione da metalli negli integratori alimentari. (Smichowski & Londonio, 2018)

Particolare attenzione viene data a metalli particolarmente tossici, per i quali l'organismo umano non riconosce alcuna funzione fisiologica. Inoltre, anche i metalli essenziali come ferro, rame, cobalto o cromo, possono fungere da agenti inquinanti in specifici integratori alimentari, come quelli basati su minerali, e di conseguenza sono sottoposti a regolari analisi chimiche. Gli integratori alimentari minerali che contengono metalli essenziali potrebbero involontariamente incorporare metalli pesanti tossici, metalloidi e addirittura radionuclidi. In una prospettiva diversa, l'assunzione di integratori alimentari mono/multiminerali potrebbe mostrare caratteristiche tossiche a causa del potenziale sovraccarico di metalli, una problematica che richiede particolare attenzione, soprattutto in condizioni di esposizione prolungata. (Costa et al., 2019)

Tra gli elementi tossici più comuni, piombo, mercurio, arsenico e cadmio sono particolarmente preoccupanti in considerazione della loro presenza regolare negli integratori alimentari e dell'intrinseca preoccupazione tossicologica che sollevano. (Costa et al., 2019)

Tabella 1. Contaminanti metallici negli integratori alimentari

Type of food supplement	Contaminants ^a	Nr ^b	Country of sale	Year
Calcium				
Bone, milk, oyster/clam shell, others	As, Cd, Hg	55	Korea	2004
Natural – oyster shells/Refined	Pb	23	USA	2000
Organic/inorganic compounds, dolomite, shells	²¹⁰ Pb	17	Poland	2016
Diverse^c				
Calcium supplements, vitamins	Pb	45 ^d	USA	2007
Macro/microelements, vitamins	Hg	33	Poland	2015
Plant based, MVM, algae	Cd, Pb, Hg	24	Mexico	2007
Vitamins, minerals, MVM, herb-based	As, Cd, Pb, Hg	30	Croatia	2010
Mainly plant-based	As, Cd, Pb, Hg	95	USA	2003
Mainly plant-based, minerals	Hg	40	USA	2005
Vitamins, MVM, minerals, herb-based	As, Cd, Pb, Hg	33	Lebanon	2013
Plant-based and algae	As	16	Denmark	2013
Health clays products	As, Cd, Pb, Hg	27	Netherlands	2013
Iron supplements	As	15	Brazil/Spain	2017
Magnesium (organic/inorganic compounds; dolomite)	²¹⁰ Pb	14	Poland	2017
Multimineral and MVM supplements	Pb	168	Poland	2018
Plant-based				
Garlic, equinacea, ginkgo, ginseng, others	As, Cd, Pb	67	USA	2004
Herbal	Hg	24	Poland	2018
Prenatal and children supplements	As	10	USA	2014
Prenatal vitamin supplements	As, Cd, Pb, Hg	51	Canada	2018
Shark cartilage powder	Hg	16	USA	2014
MVM: multi-vitamins/minerals.				
^a In these studies the metal contaminant was quantified at least in one of the supplements analysed.				
^b The term Nr, refers to the number of FS analysed.				
^c The designation diverse means that at least three different types of FS were analysed.				
^d Pharmaceutical products included in this number.				

Tabella tratta da: Costa, J. G., Vidovic, B., Saraiva, N., do Céu Costa, M., Del Favero, G., Marko, D., Oliveira, N. G., & Fernandes, A. S. (2019). Contaminants: a dark side of food supplements?

TOSSINE

Le tossine sono definite come sostanze tossiche prodotte da sistemi biologici come piante, animali, funghi o batteri. (Costa et al., 2019)

Le micotossine sono metaboliti secondari con una struttura chimica particolare, generate da funghi filamentosi come *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium*. (Diana Di Mavungu et al., 2009) Questi funghi possono svilupparsi sulle piante durante varie fasi, come la coltivazione, la raccolta, il trasporto, la lavorazione e lo stoccaggio. (Veprikova et al., 2015) La presenza di funghi tossicogeni non implica necessariamente la produzione di micotossine. La formazione di micotossine è influenzata da diversi fattori, tra cui genetica, condizioni di crescita, clima, posizione geografica, umidità, rapporto CO₂:O₂, uso di fungicidi e la presenza di altre specie microbiche competitive. (Tournas et al., 2012) La presenza di muffe tossicogene, che possono contaminare le materie prime,

rappresenta comunque un potenziale rischio di contaminazione da micotossine. (Gil et al., 2016) Poiché i funghi tossigeni sono diffusi nell'ambiente, la presenza di micotossine non può essere completamente evitata. (Vaclavik et al., 2013)

Sebbene siano note oltre 400 micotossine, alcune classi sono particolarmente rilevanti nei prodotti alimentari e negli integratori alimentari. Le aflatossine, l'ocratossina A (OTA), lo zearalenone (ZEN), i tricoteceni e le fumonisine sono particolarmente importanti a causa della loro frequente presenza e degli effetti avversi ben consolidati sulla salute umana. (Diana Di Mavungu et al., 2009)

Tabella 2. Micotossine presenti negli integratori alimentari

Type of food supplement	Contaminants ^a	Nr ^b	Country of sale	Year
Plant-based				
Green tea	Aflatoxin B1	10	Spain	2016
Grape	Ochratoxin A	24	Italy ^c	2015
Ginkgo	Aflatoxin B1, aflatoxin B2, T-2	9	Spain, Poland, USA	2015
Green coffee	Ochratoxin A, ochratoxin B, fumonisin B1, mycophenolic acid	50	USA ^c	2013
Milk thistle	Aflatoxins	79	USA	2012
Different plants	Deoxynivalenol, trichothecenes, zearalenone, enniatins, alternariol, tentoxin, mycophenolic acid	69	Czech Republic, USA	2015
	Fumonisin, ochratoxin A	62	Belgium ^c	2009
Diverse (mostly plant-based and Red yeast rice)	Citrinin	7	Croatia	2013
Red yeast rice	Citrinin	4	Taiwan	2005
Brewer's yeast	Ochratoxin A	46	Germany ^c	2016
	Ochratoxin A	51	Germany	2002

^aIn these studies at least one toxin was quantified at least in one of the supplements analysed.
^bThe term Nr refers to the number of food supplements analysed.
^cIncludes samples obtained online.

Tabella tratta da: Costa, J. G., Vidovic, B., Saraiva, N., do Céu Costa, M., Del Favero, G., Marko, D., Oliveira, N. G., & Fernandes, A. S. (2019). Contaminants: a dark side of food supplements?

Le segnalazioni in merito alla presenza delle così dette "micotossine emergenti" stanno destando preoccupazione. Attualmente, la mancanza di una base dati adeguata impedisce una valutazione completa del rischio, con la conseguente esclusione di tali potenziali contaminanti dai normali controlli e regolamentazioni sulle micotossine. Secondo recenti rapporti, sia il rilascio che le proprietà tossicologiche soprattutto delle tossine di *Alternaria*, cioè dei metaboliti secondari formati dalle muffe nere, potrebbero avere rilevanza nel contesto del consumo di integratori alimentari. (Veprikova et al., 2015) Gli effetti nocivi delle micotossine variano in base al tipo di sostanza e alle modalità di esposizione, associandosi a impatti epatotossici, immunotossici, nefrotossici, cancerogeni, teratogeni ed endocrini. Oltre Agli integratori alimentari di origine vegetale, l'ocratossina A è stata trovata anche negli integratori di lievito di birra. (Gottschalk et al., 2016) Inoltre, è stata segnalata contaminazione con micotossine, in particolare citrinina, in integratori a base di prodotti di fermentazione di *Monascus purpureus* (noto anche

come riso rosso fermentato). (Nigović et al., 2013) La citrinina è un sottoprodotto della fermentazione di *ceppi Monascus* con riconosciuta nefrotossicità ed epatotossicità.

Anche il consumo di integratori alimentari di origine marina è aumentato negli ultimi decenni a causa dei loro benefici percepiti per la salute. (Heussner et al., 2012) Ricerche precedenti hanno segnalato però la presenza di cianotossine, cioè sostanze dannose prodotte da specifiche categorie di cianobatteri, nelle materie prime marine impiegate nella fabbricazione di tali prodotti. (Heussner et al., 2012) Sebbene tali integratori contengano spesso cianobatteri non tossici, i metodi di coltivazione in acque naturali possono consentire la contaminazione da parte di specie produttrici di tossine naturalmente presenti nell'ambiente. (Roy-Lachapelle et al., 2017) Questa contaminazione può derivare da fioriture di cianobatteri, favorita da condizioni eutrofiche in concomitanza con fattori quali temperature elevate, intensa luminosità, acque poco profonde e presenza di sostanze nutritive. (Roy-Lachapelle et al., 2017) Tra le diverse cianotossine rilevate nei vari prodotti, le microcistine (MC) sono particolarmente rilevanti a causa della loro diffusa presenza e i loro effetti tossici sugli esseri umani che includono effetti epatotossici e potenziali tumori. (Heussner et al., 2012) Inoltre, in diversi tipi di integratori alimentari è stata rilevata anche la beta-metilammino-L-alanina (BMAA), una cianotossina con effetti neurotossici. (Roy-Lachapelle et al., 2017)

Diverse strategie analitiche sono state utilizzate per esaminare la presenza di potenziali elementi dannosi negli integratori alimentari. La maggior parte dei rapporti hanno utilizzato metodologie che impiegano la cromatografia liquida (LC) accoppiata alla spettrometria di massa (MS), inclusa LC-MS/MS, cromatografia liquida ad altissima prestazione accoppiata alla spettrometria di massa tandem (UHPLC-MS/MS), o UHPLC accoppiato a spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS). (Roy-Lachapelle et al., 2017) Questi approcci sono riconosciuti per la loro tempestività, ampia applicabilità, elevata precisione e la capacità di individuare simultaneamente varie sostanze nocive a basse concentrazioni. (Vaclavik et al., 2013) In aggiunta, sono stati utilizzati anche test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA). (Heussner et al., 2012)

Sebbene alcuni studi abbiano riportato alti livelli di tossine negli integratori alimentari, ponendo potenziali preoccupazioni per i consumatori, spesso non è così. (Heussner et al., 2012) Il rilevamento di tali sostanze in questi prodotti non implica automaticamente che i livelli superino i limiti normativi o che l'assunzione comporti un rischio significativo per la salute umana. Nonostante ciò, il fatto che siano state rilevate sostanze dannose in alcuni campioni di integratori alimentari suggerisce che sia necessario migliorare il sistema di controllo qualità applicato a tali prodotti. (Costa et al., 2019)

RESIDUI PESTICIDI

I pesticidi sono xenobiotici destinati a uccidere altre forme di vita, inclusi insetti (insetticidi), piccoli roditori (rodenticidi) o vegetazione (erbicidi). (Costa et al., 2019) La presenza di tracce di pesticidi negli integratori alimentari è legata al fatto che tali sostanze si accumulino nelle materie prime. La contaminazione da pesticidi è più comune nei prodotti a base vegetale, come gli integratori contenenti tè verde, ginseng, soia, *Ginkgo biloba* o altre piante. (Costa et al., 2019) Molti degli integratori alimentari

più diffusi si basano su piante coltivate con pratiche agricole tradizionali, che comprendono l'uso di pesticidi durante la coltivazione e/o lo stoccaggio (Domingos Alves et al., 2016), quindi la possibilità che nel prodotto finale possono essere presenti residui di pesticidi è elevata. Gli insetticidi, gli erbicidi e i fungicidi sono alcuni dei pesticidi identificati negli integratori alimentari a base vegetale, in quanto potrebbero essere stati utilizzati sulle piante per il controllo dei parassiti. (Martínez-Domínguez et al., 2016) Inoltre, se questi integratori vengono preparati mediante concentrazione di estratti della materia prima, pesticidi e altri contaminanti potrebbero essere concentrati nel prodotto finale. (Domingos Alves et al., 2016) Questo succede particolarmente per quei composti molto polari utilizzati soprattutto nell'agricoltura convenzionale. Nel caso in cui l'estrazione dei prodotti vegetali avvenga con solventi polari come etanolo, metanolo, acetone o acqua, è probabile che nell'integratore finale siano presenti pesticidi polari.

Tabella 3. Pesticidi negli integratori alimentari

Type of food supplement	Class of pesticides ^a	Nr ^b	Country of sale	Year
Plant-based				
Green tea	Insecticides (OPs, CBs, PIs, others)	10	Spain	2016
	Fungicides			
	Herbicides			
	Acaricides	10	Spain	2014
Ginseng	Insecticides (OCs, OPs, PIs)	23	USA	2016
	Fungicides			
Soya	Herbicides	14	Spain	2016
	Insecticides (OPs, others)	11	Spain	2015
Ginkgo	Insecticides (OPs, CBs, PIs, others)	9	Spain, Poland, USA	2015
	Fungicides			
	Herbicides			
Different plants	Insecticides (PIs)	32	Spain	2015
	Fungicides			
	Herbicides			
Royal jelly	Herbicides	8	Spain	2016
Oil-based				
Fish, seal and vegetable	Insecticides (OCs)	30	Canada ^c	2009
Cod liver	Insecticides (OCs)	15	Italy	2004
Fish and vegetable	Insecticides (OCs)	21	UK	2004

OCs: organochlorine insecticides; OPs: organophosphate insecticides; CBs: carbamate insecticides; PIs: pyrethroid insecticides.
^aIn these studies, at least one pesticide of each class was quantified at least in one of the supplements analysed.
^bThe term Nr refers to the number of FS analysed.
^cIncludes samples obtained online.

Tabella tratta da: Costa, J. G., Vidovic, B., Saraiva, N., do Céu Costa, M., Del Favero, G., Marko, D., Oliveira, N. G., & Fernandes, A. S. (2019). Contaminants: a dark side of food supplements?

Come si può vedere in Tabella 3, gli integratori a base di pesci, mammiferi (foca) e oli vegetali possono contenere anche pesticidi, soprattutto quelli di natura lipofila, tra cui i pesticidi organoclorurati. Questi oli rappresentano una fonte importante di acidi grassi polinsaturi n-3 a catena lunga (n-3 PUFA), noti per i loro benefici per la salute e ampiamente utilizzati nell'industria degli integratori alimentari. (Storelli et al., 2004)

I pesticidi organoclorurati sono diffusi contaminanti negli ecosistemi marini, con impatti noti sulla salute umana. Tuttavia, poiché questi pesticidi sono composti a lunga vita che si legano fortemente ai sedimenti e al suolo, sono molto persistenti e possono ancora essere trovati nell'ambiente. (Storelli et al., 2004)

Concentrazioni elevate di OCP sono state segnalate nei prodotti ittici in tutto il mondo, in particolare nel pesce d'allevamento. (Costa et al., 2019) Di conseguenza, è plausibile che gli integratori alimentari che contengono olio di pesce siano soggetti a contaminazione da queste sostanze dannose. Le quantità di contaminanti possono variare in base al tipo di pesce impiegato, al luogo di pesca e alle pratiche di lavorazione dell'olio. (Storelli et al., 2004)

L'utilizzo di metodi selettivi di determinazione, in particolare la cromatografia gassosa e liquida accoppiata alla spettrometria di massa in tandem (GC-MS/MS e LC-MS/MS), è molto utile per separare i segnali degli analiti dalle interferenze delle matrici coeluenti. (Costa et al., 2019) Infatti, sebbene la maggior parte delle analisi sui pesticidi si basi sulla GC-MS, per i nuovi pesticidi con maggiore polarità, labilità termica o difficoltà di vaporizzazione, si ottengono risultati più precisi utilizzando la LC-MS. (Costa et al., 2019) Recentemente, i metodi basati su spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS) hanno inoltre evidenziato vantaggi in termini di sensibilità, numero di composti determinati e precisione. (Martínez-Domínguez et al., 2016)

DIOSSINE E PCB

Le diossine (policlorodibenzo *-p* -diossine [PCDD] e policlorodibenzofurani [PCDF]) e i PCB (policlorobifenili), costituiscono un'ampia gamma di sostanze chimiche diffuse e persistenti. (Knutsen et al., 2018) Il termine "diossine" comprende più di 200 sostanze, che non sono prodotte intenzionalmente, ma si generano principalmente durante i processi di combustione e come sottoprodotti industriali (§1 et al., 2006). Per quanto riguarda i PCB, si conoscono più di duecento composti che mostrano notevoli analogie con le diossine. I PCB sono composti aromatici clorurati stabili contenenti da uno a dieci atomi di cloro per molecola e caratterizzati da strutture chimiche complanari o mono-orto. (§1 et al., 2006)

L'esposizione prolungata a diossine e PCB può causare una serie di impatti negativi sulla salute, compresi problemi immunitari, disturbi del sistema nervoso, condizioni cutanee avverse come cloracne e iperpigmentazione, disturbi gastrointestinali, alterazioni nello sviluppo e nella crescita neurologica, oltre a cambiamenti endocrini come diabete e disfunzioni della tiroide.

La resistenza chimica elevata delle diossine e dei PCB consente loro di accumularsi nell'ambiente e di entrare successivamente nella catena alimentare. Il consumo di alimenti di origine animale ad alto contenuto di grassi è responsabile della maggior parte dell'esposizione umana a queste sostanze nocive e ciò è dovuto all'elevato accumulo di questi composti nei tessuti adiposi. (Knutsen et al., 2018)

Gli integratori alimentari ottenuti da fonti animali o vegetali ad alto contenuto lipofilo presentano un rischio maggiore di contenere residui di diossine e PCB. Attualmente, sul mercato sono disponibili diversi integratori anti-età ottenuti da oli di pesce, come fegato di merluzzo, salmone e squalo, oli di mammiferi marini, oli vegetali e varie miscele. Questi prodotti sono noti per la loro ricchezza di vitamine lipofile, soprattutto la vitamina D, utilizzata frequentemente per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi. Inoltre,

la maggior parte di essi contengono anche acidi grassi polinsaturi (PUFA), che sono spesso associati alla protezione cardiovascolare. Nel corso degli ultimi due decenni, la popolarità di questi integratori alimentari è cresciuta insieme a dati che suggeriscono possibili benefici in diverse condizioni di salute, tra cui osteoporosi, artrite reumatoide, disturbi autoimmuni, malattie cardiovascolari, ictus, ipertensione e danno renale. (Costa et al., 2019)

La presenza di diossine e PCB negli integratori alimentari ha sollevato profonde preoccupazioni. L'esposizione a lungo termine a questi composti può avere effetti tossici significativi anche con l'assunzione di quantità molto piccole. A questo proposito, le strategie dell'UE si concentrano sulla riduzione e sul controllo delle diossine e dei PCB presenti negli alimenti e negli integratori alimentari.

In generale, l'esposizione ai POP attraverso gli integratori alimentari sembra essere relativamente bassa e inferiore ai limiti legislativi applicabili. Tuttavia, in alcune circostanze, questi integratori possono contenere concentrazioni estremamente elevate di tali sostanze, in particolare diossine e PCB. È fondamentale ricordare che alcuni di questi vengono consumati tutti i giorni e per un lungo periodo di tempo. Di conseguenza, è essenziale monitorare la presenza di POP negli integratori alimentari.

ADULTERANTI AGGIUNTI PER MIGLIORARE GLI EFFETTI: PRINCIPI FARMACOLOGICAMENTE ATTIVI

Gli integratori alimentari adulterati sono diventati una crescente minaccia per la salute pubblica. Una delle comuni strategie di adulterazione, spinta da motivazioni economiche, riguarda l'aggiunta di farmaci non dichiarati, analoghi sintetici o altre sostanze non autorizzate agli integratori, con l'intento di amplificarne gli effetti dichiarati. (Costa et al., 2019) Questo fenomeno è particolarmente diffuso nei prodotti dedicati alla gestione del peso e al potenziamento delle prestazioni sessuali. (Costa et al., 2019) Tra gli elementi frequentemente individuati negli integratori alimentari a scopo dimagrante adulterati, si trovano anoressizzanti (compresi sibutramina e rimonabant), stimolanti (ad esempio anfetamine, efedrina e suoi analoghi, yohimbina e sinefrina), antidepressivi (ad esempio fluoxetina, sertralina), ansiolitici (principalmente benzodiazepine come diazepam), diuretici (ad esempio furosemide e idroclorotiazide) e lassativi stimolanti (tra cui fenolftaleina e bisacodile). (Rocha et al., 2016) Per quanto riguarda gli integratori per il potenziamento sessuale, è diffuso l'utilizzo illegale di inibitori dell'enzima fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5) come sildenafil, tadalafil e vardenafil, e loro analoghi. (Rocha et al., 2016)

Alcuni dati della letteratura relativi all'adulterazione degli integratori alimentari con questi farmaci sono elencati in Tabella 4.

Tabella 4. Adulterazione di integratori alimentari con principi attivi farmacologici

Type of food supplement	Pharmaceutical adulterants	C ^a /Nr ^b	Country of sale	Year
Diverse ^c (e.g. plant-based, vitamins)	Sibutramine, phenolphthalein	14/20 ^e	France ^d	2010
	Sibutramine and its analogues, fluoxetine, bisacodyl	62/188 ^f	South Korea	2014
	Sibutramine and its analogues, rimonabant, fluoxetine, bisacodyl, phenolphthalein	55/193 ^f	South Korea	2016
	Sibutramine, fluoxetine, phenolphthalein	76/370 ^f	South Korea ^d	2018
	Sibutramine and its analogues, furosemide, bisacodyl, phenolphthalein, thyroid agents	119/447	Singapore	2016
Plant-based	Sibutramine and its analogues, phenolphthalein	11/22	China	2008
	Sibutramine and its analogues	23/25	Poland	2011
	Sibutramine and its analogues, rimonabant, phenolphthalein	24/50	Netherland	2014
	Sibutramine	26/52	Switzerland ^d	2014
	PDE-5 inhibitors and their analogues	10/64	Czech	2019
	PDE-5 inhibitors and their analogues	3/11	Italy	2014
	PDE-5 inhibitors and their analogues	3/26 ^e	Italy	2015
	PDE-5 inhibitors, flibanserin, phentolamine, dehydroepiandrosterone, testosterone	92/150	Switzerland ^d	2015
	PDE-5 inhibitors and their analogues, phenolphthalein	11/50	Romania	2017
	PDE-5 inhibitors and their analogues	74/91	USA	2013
	PDE-5 inhibitors and their analogues	23/71	Netherland	2013

^aThe term C, refers to the number of food supplements contaminated with pharmacological active ingredients.
^bThe term Nr, refers to the number of food supplements analysed.
^cThe designation diverse means that at least different three types of food supplements were analysed.
^dIncludes samples obtained online.
^eHerbal medicine included in this number.
^fSlimming food products included in this number.

Tabella tratta da: Costa, J. G., Vidovic, B., Saraiva, N., do Céu Costa, M., Del Favero, G., Marko, D., Oliveira, N. G., & Fernandes, A. S. (2019). Contaminants: a dark side of food supplements?

Alcuni di questi adulteranti sono soggetti a prescrizione o sono farmaci da banco, mentre altri sono stati vietati a causa dei timori relativi ai loro effetti avversi. (de Carvalho et al., 2011) Un esempio di ciò è la sibutramina, un inibitore dell'appetito precedentemente utilizzato nel trattamento dell'obesità, ma successivamente ritirato dal mercato a causa dei rischi cardiovascolari associati al suo impiego. (Costa et al., 2019) Nonostante il ritiro, la sibutramina e i suoi derivati sono ancora ampiamente presenti come sostanze adulteranti in integratori alimentari mirati alla perdita di peso, spesso combinati con altri farmaci. In alcuni di questi prodotti, la sibutramina ha raggiunto concentrazioni elevate fino a 35 mg per dose, superando la dose massima giornaliera precedentemente accettata per questo farmaco. Anche la fenolftaleina, precedentemente impiegata come lassativo ma ritirata molti anni fa a causa dei suoi rischi genotossici e cancerogeni, è stata collegata a tali integratori. (Costa et al., 2019) Poiché la stitichezza è uno degli effetti avversi della sibutramina, la sua combinazione con la fenolftaleina è stata riscontrata negli integratori di origine vegetale.

Farmaci approvati come bisacodile, fluoxetina, ormoni tiroidei e furosemide sono altri adulteranti comuni degli integratori alimentari a scopo dimagrante. (Zeng et al., 2016)

Gli integratori per il miglioramento sessuale sono spesso intenzionalmente contaminati con analoghi degli inibitori della PDE-5. Per questi composti sintetici, soprattutto quelli mai utilizzati in contesti clinici prima d'ora, la sicurezza è ancora sconosciuta e gli effetti

collaterali possono risultare imprevedibili. (de Carvalho et al., 2011) È stato notato che gli inibitori della PDE-5 sono presenti in integratori alimentari a dosi pari o superiori al 110% del massimo dosaggio approvato per i farmaci. (Costa et al., 2019) L'uso concomitante di questi prodotti con nitrati o α -bloccanti può causare ipotensione pericolosa per la vita. Inoltre, la contemporanea presenza di diverse classi di sostanze adulteranti, come gli inibitori della PDE-5 e la gliburide, potrebbe causare effetti sinergici, aumentando il rischio di grave ipoglicemia e potenziali esiti fatali. (Costa et al., 2019).

Un'altra categoria in cui sono state segnalate adulterazioni sono gli integratori per la costruzione muscolare e le prestazioni sportive. È possibile che questi prodotti contengano steroidi androgeni anabolizzanti (AAS), anche noti come proormoni, o altre sostanze simili agli steroidi. Gli effetti collaterali dell'assunzione di AAS includono ipogonadismo e infertilità negli uomini in età riproduttiva fino all'epatotossicità acuta. (Rocha et al., 2016)

Altri adulteranti farmaceutici che possono essere trovati includono farmaci ipoglicemizzanti, come la metformina e la glibenclamide e analgesici non oppioidi. (Chen et al., 2009)

2.2 STRATEGIE PER CONTRASTARE LE CONTAMINAZIONI

Il tema delle contaminazioni multiple riveste un'importanza considerevole sia nel contesto della contaminazione alimentare in generale che, per quanto concerne gli integratori alimentari. Infatti, se l'impatto di un singolo contaminante è più facilmente prevedibile, l'interazione di diverse sostanze tossiche apre molteplici possibilità nei corrispondenti effetti biologici. (Costa et al., 2019)

Negli ultimi due decenni, si è ampiamente discusso della complessità legata all'assunzione di integratori, affrontando questioni sia di natura analitica che tossicologica. La caratterizzazione completa e dettagliata di tutti gli ingredienti e la potenziale interferenza delle matrici alimentari/estratti rappresentano una delle maggiori sfide "analitiche" associate alla valutazione dell'esposizione ai contaminanti negli integratori alimentari. Allo stesso modo, la raccolta di informazioni sulla fonte botanica, sull'origine della materia prima, sulla lavorazione e sulla formulazione degli integratori è essenziale per un confronto accurato dei risultati. Inoltre, la corretta identificazione del materiale è un prerequisito essenziale per la formulazione delle conclusioni appropriate da tradurre nella valutazione dell'esposizione. (Costa et al., 2019)

È estremamente importante considerare nella valutazione tossicologica l'esposizione a diverse sostanze chimiche o alle loro combinazioni. La descrizione incompleta o parziale degli ingredienti, infatti, è spesso collegata alla potenziale presenza di situazioni di contaminazione multipla.

CAPITOLO 3

ADULTERAZIONE DEGLI INTEGRATORI BOTANICI

3.1 METODI

Gli ingredienti botanici giocano un ruolo fondamentale nell'industria dei fitomedicinali, degli integratori alimentari, dei cibi funzionali e dei cosmetici. Per garantire la qualità di questi prodotti, le autorità governative hanno introdotto standard noti come Good Manufacturing Practices (GMP), ai quali fornitori e produttori sono tenuti a aderire in modo rigoroso. (Gafner et al., 2023) Uno degli aspetti cruciali di questi standard è l'accurata identificazione delle materie prime botaniche, che possono essere presentate intere, tagliate o ridotte in polvere, così come degli estratti botanici e degli oli essenziali.

Purtroppo, nonostante l'obbligo legale di preservare l'autenticità di questi ingredienti, le segnalazioni ufficiali rivelano che una parte di essi è soggetta ad adulterazioni. Queste pratiche fraudolente sono spinte dalla ricerca del massimo profitto. Gli adulteranti possono sostituire gli ingredienti originali, diluirli o addirittura "potenziarli" con componenti a basso costo, eludendo le normative e le analisi di laboratorio. (Gafner et al., 2023) Anche se alcune forme di adulterazione possono essere individuate attraverso analisi di base, gli adulteratori ricorrono spesso a tattiche sofisticate per replicare l'aspetto e la composizione chimica degli ingredienti originali, ingannando così i metodi analitici di autenticazione.

Nonostante l'attuazione di regole rigorose, l'industria si trova costantemente a lottare contro l'adulterazione degli ingredienti botanici. Questo problema compromette l'integrità e la sicurezza dei prodotti destinati al consumo umano e cosmetico, evidenziando l'importanza continua della vigilanza e della conformità per mantenere la fiducia dei consumatori.

L'utilizzo delle piante medicinali per curare malattie e promuovere il benessere è una pratica intrinseca alla storia umana. Tuttavia, con l'evoluzione del commercio di piante, si è assistito a un aumento delle vendite accidentali o intenzionali di materiali di valore inferiore, camuffati da ingredienti desiderabili. Questa adulterazione comporta variazioni sostanziali nell'identificazione, nella potenza, nella purezza e nei benefici previsti di un ingrediente botanico dichiarato. (Gafner et al., 2023)

Per parecchi anni, l'identificazione delle sostanze erboristiche si è basata principalmente su valutazioni sensoriali come forma, colore, odore, gusto e la capacità di spezzare parti della pianta come radici o corteccia. Tuttavia, con il tempo, l'adozione di forme più concentrate, come estratti e oli essenziali, specialmente nei paesi occidentali, ha reso difficile stabilire l'autenticità di un ingrediente o di un prodotto finito.

Parallelamente, l'aumento della popolarità di medicinali a base di erbe, integratori alimentari e prodotti simili ha generato una domanda sempre maggiore sul mercato. Questa crescente richiesta, unita all'incremento dei prezzi e alla carenza di alcuni ingredienti, ha creato un terreno fertile per truffatori che cercano di vendere materiali

adulterati come autentici. Questo fenomeno minaccia non solo la salute dei consumatori, ma anche l'integrità dell'industria delle erbe medicinali. Ciò incrementa l'importanza di rigorosi controlli e standard elevati per garantire la qualità e l'affidabilità dei prodotti erboristici. (Gafner et al., 2023)

I prodotti adulterati costituiscono una frode economica diffusa. L'errata identificazione delle specie, la confusione nei nomi delle varie famiglie e l'uso intercambiabile delle piante possono facilmente portare a prodotti etichettati in modo irregolare. In aggiunta, l'utilizzo di ingredienti economici mette le aziende produttrici di integratori alimentari a base di erbe in una posizione svantaggiata sul mercato. Questa pressione sui prezzi spinge molte aziende a compromettere la qualità dei propri prodotti.

L'autenticazione di un ingrediente botanico richiede approcci specifici e una serie di test complessi. Questi test comprendono l'identificazione organolettica/macroscopica, microscopica, genetica e chimica. I metodi di autenticazione coinvolgono tecniche sofisticate come la spettrofotometria UV/vis, la cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC) con UV/vis, l'utilizzo di rilevatori evaporativi a luce diffusa (ELSD) o di indice di rifrazione (RI), e la gascromatografia con ionizzazione di fiamma o rilevamento spettrometrico di massa (GC-FID e GC-MS). (Gafner et al., 2023)

Tuttavia, i truffatori conoscono bene i metodi di identificazione comunemente utilizzati e hanno sviluppato tattiche per evitarli. Questa situazione presenta all'industria sfide significative, mettendo a rischio la fiducia dei consumatori e spingendo le aziende a intensificare i loro sforzi per garantire l'autenticità e la qualità dei propri prodotti. (Tabella 5)

Tabella 5. Metodi per studiare le adulterazioni di prodotti contenenti piante medicinali

Scientific Name	Common Name and Part	Analyte(s)	Adulterant	Methods at Risk of Being Deceived
<i>Actaea racemosa</i>	Black cohosh root	Triterpenoids	Other <i>Actaea</i> spp.	HPTLC, HPLC-UV/vis
<i>Crataegus</i> spp.	Hawthorn leaf and flower	Flavonoids	Rutin-rich extracts	HPTLC, HPLC-UV/vis, HPLC-MS, IR, NIR, Raman, NMR
<i>Curcuma longa</i>	Turmeric root	Whole extract	Undeclared excipients	HPTLC, HPLC-UV/vis, HPLC-MS
<i>Curcuma longa</i>	Turmeric root	Curcumin	Synthetic curcumin	HPTLC, HPLC-UV/vis, HPLC-MS, IR, NIR, Raman, NMR
<i>Echinacea angustifolia</i>	Narrow-leafed echinacea root	Echinacoside	<i>Cistanche</i> spp.	HPTLC, HPLC-UV/vis
<i>Echinacea</i> spp.	Echinacea herb and root	Whole extract	Undeclared excipients	HPTLC, HPLC-UV/vis, HPLC-MS
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgo leaf	Flavonoids	Rutin-rich extracts	HPTLC, HPLC-UV/vis, HPLC-MS, IR, NIR, Raman, NMR
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgo leaf	Whole extract	Undeclared excipients	HPTLC, HPLC-UV/vis, HPLC-MS
<i>Hydrastis canadensis</i>	Goldenseal root	Berberine	<i>Coptis</i> extract, Oregon grape extract, barberry extract	HPTLC, HPLC-UV/vis
<i>Panax ginseng</i>	Asian ginseng	Ginsenosides	Ginseng leaf extracts, <i>Panax quinquefolius</i> extract	HPTLC, HPLC-UV/vis, HPLC-MS
<i>Passiflora incarnata</i>	Passionflower herb	Flavonoids	Rutin-rich extracts	HPTLC, HPLC-UV/vis, HPLC-MS, IR, NIR, Raman, NMR
<i>Rhodiola rosea</i>	Rhodiola root	Cinnamyl alcohol glycosides, salidroside	Other <i>Rhodiola</i> species	HPTLC, HPLC-UV/vis
<i>Sambucus nigra</i>	European elder berry	Anthocyanins	Black rice extract	UV/vis, HPTLC, HPLC-UV/vis
<i>Serenoa repens</i>	Saw palmetto fruit	Fatty acids	Vegetable oils	HPTLC, GC-FID, GC-MS
<i>Silybum marianum</i>	Milk thistle fruit	Flavonolignans	Extracts from exhausted milk thistle seed	HPTLC
<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Cranberry fruit	Anthocyanins	Black rice extract, hibiscus extract	UV/vis
<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Cranberry fruit	Proanthocyanidins	Grape seed extract, peanut skin extract, pine bark extract	HPTLC, HPLC-UV/vis, IR, NIR, Raman, NMR
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Bilberry fruit	Anthocyanins	Black rice extract, blueberry extract, mulberry extract	UV/vis

Tabella tratta da: Gafner, S., Blumenthal, M., Foster, S., Cardellina, J. H., Khan, I. A., & Upton, R. (2023). Botanical Ingredient Forensics: Detection of Attempts to Deceive Commonly Used Analytical Methods for Authenticating Herbal Dietary and Food Ingredients and Supplements.

Di seguito i verranno presi in considerazione i test di riconoscimento e le relative adulterazioni.

IDENTIFICAZIONE MACROSCOPICA

L'identificazione delle piante rappresenta una fase cruciale che si basa sull'analisi attenta delle caratteristiche tassonomiche specifiche di una pianta, comparate con quelle di altre specie. Questo processo comporta l'esame di piante complete o delle loro parti, utilizzando un metodo noto come identificazione macroscopica. Tale approccio richiede la valutazione di diversi aspetti, tra cui dimensioni, forma, colore, consistenza e peculiarità uniche come gli anelli anulari nelle radici o il modo in cui un materiale si rompe.

Tuttavia, sono state sviluppate tecniche per eludere l'identificazione macroscopica, come l'uso di materiali che imitano le forme o i colori delle piante da emulare. Questa pratica ha stimolato l'adozione di approcci più sofisticati. Oltre all'osservazione delle caratteristiche superficiali, oggi è necessaria un'analisi approfondita delle strutture microscopiche e molecolari per garantire una classificazione precisa delle specie vegetali.

Esistono numerosi esempi per illustrare questo approccio:

- la miscela dei semi di papaia (*Carica papaya*, Caricaceae) con i frutti di pepe nero (*Piper nigrum*, Piperaceae);
- l'utilizzo di *Cistus* spp. tagliato o polverizzato. (Cistaceae) foglia, olivo (*Olea europaea*, Oleaceae) foglia, timo (*Thymus* spp., Lamiaceae) erba, sommacco (*Rhus* spp., Anacardiaceae) foglia, nocciolo (*Corylus avellana*, Betulaceae) foglia o mirto (*Myrtus communis*, Myrtaceae) foglia come materiale di carica per la foglia di origano (*Origanum vulgare*, Lamiaceae);
- la sostituzione del fiore dell'arnica (*Arnica montana*, Asteraceae) con il fiore dell'arnica messicana (*Heterotheca inuloides*, Asteraceae);
- la vendita di stimmi di mais rosso (*Zea mays*, Poaceae), scorze di frutti di melograno (*Punica granatum*, Lythraceae) o fibre di frutti di melograno, fibre di seta tinte di rosso, stimmi di cartamo (*Carthamus tinctorius*, Asteraceae) e calendula (*Calendula officinalis*, Asteraceae) fiore come stimmi di zafferano (*Crocus sativus*, Iridaceae).

(Gafner et al., 2023)

In vari contesti, è spesso facile individuare adulteranti attraverso una semplice osservazione visiva, talvolta aiutata da strumenti come lenti d'ingrandimento o microscopi. Tuttavia, in alcune situazioni, soprattutto quando vengono usati adulteranti come corteccia o parti di radice provenienti da piante molto simili, diventa essenziale utilizzare tecniche avanzate basate su analisi genetiche o metodi cromatografici/spettroscopici per distinguere chiaramente le diverse specie.

Un altro metodo sofisticato per eludere l'identificazione macroscopica consiste nella vendita di materiale vegetale tagliato o polverizzato da cui sono stati rimossi i componenti preziosi. Questa pratica è diffusa in piante aromatiche come il pepe nero, la corteccia di cannella (*Cinnamomum verum* e altre specie di *Cinnamomum*, Lauraceae), lo zenzero (*Zingiber officinale*, Zingiberaceae) e la paprika (*Capsicum annum*, Solanaceae). (Gafner et al., 2023) Per rivelare questo tipo di adulterazione, ci si basa spesso su valutazioni organolettiche, focalizzate soprattutto sulla mancanza o sulle alterazioni nei colori, nella consistenza, nell'aroma o nel sapore attesi. Altre tecniche includono l'osservazione microscopica per individuare pareti cellulari danneggiate, indicando un possibile pretrattamento, o l'analisi quantitativa dei composti di interesse. Quest'ultima può essere effettuata mediante tecniche come l'HPLC-UV/vis o il GC-FID.

VALUTAZIONE ORGANOLETTICA

L'analisi iniziale dell'autenticità di un prodotto a base di erbe richiede una valutazione dettagliata delle sue caratteristiche sensoriali, comprese gusto, aspetto, consistenza e odore. Nonostante ci siano esempi noti di tentativi mirati di imitare queste proprietà, le imitazioni di colore, sapore ed aroma sono abbastanza diffuse, soprattutto in prodotti in polvere ed estratti. Per esempio, è possibile ottenere un colore simile a quello dell'ingrediente dichiarato mediante l'aggiunta di coloranti naturali o sintetici, o mescolando e sostituendo estratti pigmentati con coloranti appartenenti alla stessa classe di composti. Talvolta, ai prodotti in polvere vengono aggiunti coloranti alimentari per migliorarne l'aspetto visivo e suggerire un livello di qualità superiore. (Gafner et al., 2023)

Un esempio significativo di contraffazione riguarda la vaniglia, dove spesso la vanillina sintetica viene venduta come "vaniglia naturale" o "estratto di vaniglia". (Jiménez-Carvelo et al., 2021) Questa pratica si è evoluta nel tempo; in alcune situazioni, i falsificatori arricchiscono la vanillina sintetica con l'isotopo del carbonio 13 per ottenere un rapporto isotopico $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ (espresso come $\delta^{13}\text{C}$) simile a quello della vanillina naturale. (Geißler et al., 2017) Tuttavia, analisi specifiche degli isotopi stabili possono ancora rivelare questa forma di adulterazione.

L'industria degli oli essenziali è stata da sempre soggetta a manipolazioni, con molti dei suoi preziosi aromi sostituiti da ingredienti più economici, ma difficilmente individuabili. Questa pratica è ampia e mira a ingannare i test sensoriali che valutano gli odori e gli aromi. (Gafner et al., 2023)

Per ricreare un aroma simile, vengono adottati vari metodi. In alcuni casi, gli oli essenziali vengono mescolati o sostituiti con sostanze simili ottenute da materiali a basso costo. In altri casi, vengono combinati frammenti di oli essenziali arricchiti con i componenti desiderati. Esistono anche processi che coinvolgono la creazione di una miscela di componenti di oli essenziali attraverso sintesi chimica o biofermentazione, o attraverso distillazione frazionata. Alcuni procedimenti implicano la distillazione a vapore di materiali precedentemente sottoposti a spremitura a freddo, come le bucce di agrumi. Gli ingredienti falsificati vengono spesso aggiunti in quantità minime, sufficienti per rendere vantaggiosa la manipolazione ma difficili da individuare. (Gafner et al., 2023)

Per scoprire queste frodi, vengono impiegate diverse tecniche analitiche avanzate. La gascromatografia è la tecnica principale utilizzata per rilevare queste manipolazioni. Altre metodologie comprendono la cromatografia su strato sottile ad alte prestazioni (HPTLC) e test spettrometrici o spettroscopici, seguiti da complesse analisi statistiche come l'analisi delle componenti principali (PCA), la modellazione soft indipendente dell'analogia di classe (SIMCA) e l'analisi discriminante parziale dei minimi quadrati (PLS-DA). (Do et al., 2015)

MICROSCOPIA BOTANICA

La valutazione dei tessuti caratteristici nei materiali vegetali interi, tagliati o in polvere, è una pratica diffusa nei laboratori di controllo qualità. Questo compito è notoriamente complicato a causa delle similitudini tassonomiche tra le specie strettamente imparentate. L'identificazione precisa è fondamentale per rilevare eventuali adulterazioni con piante simili. Purtroppo, sono stati documentati casi di adulterazione intenzionale, in cui piante dello stesso genere sono state utilizzate per eludere i controlli. Un esempio riguarda il Ginseng asiatico (*Panax ginseng*, Araliaceae) e il ginseng americano (*P. quinquefolius*, Araliaceae), così come l'eleuthero in confronto ad altre specie di Eleutherococcus. (Gafner et al., 2023)

SPETTROMETRIA UV/vis

L'analisi spettrofotometrica UV/vis è una risorsa fondamentale per i fornitori di ingredienti botanici e i produttori di integratori alimentari. Spesso, questi dati costituiscono l'unica fonte di informazioni sulla composizione chimica di un ingrediente botanico, come indicato nei certificati di analisi (CoA) forniti dai produttori. Questo metodo offre vantaggi come la facilità d'uso, l'alta produttività grazie all'utilizzo di piastre con 96 o 384 pozzetti e un costo relativamente basso dell'attrezzatura necessaria. Tuttavia, è importante notare che le sue applicazioni sono limitate a composti o classi di composti che presentano ampi cromofori e assorbono la luce visibile, di solito nell'intervallo tra 450 e 600 nm.

In alcune situazioni, i rivenditori di integratori alimentari potrebbero preferire i risultati dei test spettrofotometrici rispetto ad approcci più specifici, come l'HPLC-UV/vis. Questa preferenza può derivare dal fatto che le concentrazioni misurate tramite spettrofotometria sono spesso superiori rispetto ai risultati ottenuti con altri metodi quantitativi, a causa dell'interferenza di analiti non target che assorbono alla stessa lunghezza d'onda di interesse. (Gafner et al., 2023)

Il metodo più comune attraverso cui gli adulteratori sfruttano la mancanza di precisione nei metodi UV/vis è la sostituzione parziale o totale con estratti a basso costo che contengono gli stessi componenti dell'estratto autentico. Un esempio è la miscelazione di estratti di mirtillo con estratti di altre piante ricche di antociani, come alcune specie di mirtillo (*V. angustifolium*, *V. corymbosum*, *V. floribundum*, Ericaceae), ciliegio selvatico (*Prunus avium*, Rosaceae), aronia nera (*Aronia melanocarpa*, Rosaceae), bacche di sambuco europeo, semi di soia nera (*Glycine max*, Fabaceae), frutti di riso nero (*Oryza sativa*, Poaceae), frutti di gelso (*Morus australis*, *M. nigra*, Moraceae) e altre piante simili. (Gafner et al., 2023) Sebbene alcuni di questi materiali derivati dalla frutta abbiano costi relativamente alti, sono ancora più accessibili rispetto al mirtillo.

Estratti economici come quelli di riso nero e soia nera vengono spesso usati come sostituti per gli ingredienti più costosi. Fortunatamente, è abbastanza semplice individuare questa frode attraverso l'uso di tecniche cromatografiche come HPTLC o HPLC-UV/vis. (Gafner et al., 2023)

L'identificazione di alterazioni negli estratti con proantocianidine (PAC) invece è molto impegnativo. La separazione dei PAC, soprattutto quelli con un alto grado di

polimerizzazione superiore a 5, attraverso tecniche cromatografiche, risulta estremamente complessa. Di conseguenza, i fornitori ricorrono spesso a metodi spettrofotometrici per l'analisi quantitativa. Poiché i PAC non mostrano un cromoforo esteso, è necessario apportare modifiche chimiche a queste molecole per poterle misurare nel campo visibile. Gli agenti di derivatizzazione comuni comprendono il Folin-Ciocalteu, il vanillina-HCl o il 4-dimetilammino cinnamaldeide (DMAC). Un'altra strategia coinvolge la trasformazione dei PAC in antociani tramite dosaggio butanolo-HCl. Tuttavia, nessuno di questi test spettrofotometrici può distinguere tra PAC di diverse origini. (Xu & Howard, 2012)

Di conseguenza, i truffatori utilizzano materiale ricco di PAC, come la buccia di arachidi (*Arachis Hypogaea*, Fabaceae), la corteccia di pino (*Pinus spp.*, Pinaceae) e il calice di ibisco, e talvolta anche altre piante, per rafforzare o sostituire gli estratti di mirtillo rosso e semi d'uva. Per individuare l'adulterazione in estratti ad alto contenuto di PAC, spesso si fanno ricorso a metodi basati su impronte digitali come l'HPTLC, l'HPLC-UV/vis, l'HPLC-MS, NMR e MS. (Gafner et al., 2023)

L'ampia diffusione degli integratori alimentari e dietetici a base di funghi ha sollevato interrogativi sulla genuinità di tali prodotti. Molti di questi integratori, disponibili sul mercato, contengono miceli fungini coltivati su substrati come riso sterile o altri cereali, o vengono prodotti in soluzioni liquide con fonti di carboidrati. I criteri chimici utilizzati per valutare la qualità di questi integratori si concentrano principalmente su polisaccaridi o triterpeni. Un metodo comunemente adottato per misurare i polisaccaridi impiega un test spettrofotometrico che utilizza acido solforico e fenolo come reagenti. L'acido solforico favorisce la decomposizione dei polisaccaridi e la conversione degli zuccheri, permettendo una reazione con il fenolo che produce un composto colorato misurabile a 490 nm. È importante notare che questo metodo rileva il contenuto di zuccheri provenienti da mono-, oligo- e polisaccaridi, rendendo possibile la sostituzione del fungo con polisaccaridi economici, mettendo così in discussione l'autenticità del prodotto finale. (Gafner et al., 2023)

In una situazione simile, gli estratti di erba di San Giovanni subiscono modifiche attraverso l'aggiunta di coloranti alimentari. Questa pratica è adottata per ottenere un valore di assorbimento specifico nella gamma visibile, affermando la presenza di ipericina come indicato sull'etichetta del prodotto. Un mix di quattro coloranti, composto da amaranto, blu brillante, giallo tramonto e tartrazina, è comunemente utilizzato in questo procedimento. Il blu brillante, insieme all'amaranto in quantità limitata, assorbe la luce a 590 nm, la stessa lunghezza d'onda in cui viene rilevata l'ipericina. Altri coloranti vengono aggiunti per rendere visivamente l'estratto simile a uno autentico, nascondendo l'inclusione del blu brillante agli occhi degli osservatori. Per identificare queste modifiche, vengono adottate tecniche come le impronte digitali HPTLC o l'analisi HPLC-UV/vis. (Frommenwiler et al., 2016)

CROMATOGRAFIA SU STRATO SOTTILE E CROMATOGRAFIA SU STRATO SOTTILE AD ALTE PRESTAZIONI

La cromatografia su strato sottile (TLC) e l'HPTLC sono comunemente utilizzate come metodi standard per verificare l'autenticità degli ingredienti botanici. Questi test fanno

parte dei protocolli di identificazione inclusi nelle farmacopee ufficiali. Al momento, l'HPTLC è considerato il metodo di riferimento grazie alla sua eccezionale precisione e capacità di riproduzione. Questo approccio si è dimostrato efficace nell'autenticazione dei prodotti botanici e nel rilevare eventuali adulterazioni. Tuttavia, esistono alcune situazioni particolari, come nel caso del genere *Euphrasia* (Orobanchaceae), in cui specie strettamente correlate non possono essere distinte a causa della somiglianza dei loro costituenti. (Gafner et al., 2023)

Esistono vari modi per eludere questo sistema di rilevamento. Uno di essi coinvolge la sostituzione parziale o totale dei componenti con estratti o parti purificate di una composizione fitochimica simile. Per esempio, è possibile mescolare estratti di riso nero con estratti di bacche di sambuco o aggiungere estratti di sophora giapponese agli estratti di ginkgo. Altre pratiche ingannevoli includono la contraffazione del cohosh nero mediante l'aggiunta di specie di *Actaea* di origine asiatica o la manipolazione degli estratti di resina oleogum di *Boswellia serrata* con estratti provenienti da altre specie di *Boswellia*. (Gafner et al., 2023)

Diversi metodi HPTLC possono essere ingannati dall'aggiunta di componenti polari non dichiarati, come eccipienti come maltodestrina, maltosio, lattosio o coloranti alimentari che non migrano sulle piastre di gel di silice e sulle fasi mobili con bassa polarità. Un esempio di questo fenomeno è l'inclusione di una miscela di coloranti alimentari nell'erba di San Giovanni, descritta nella sezione sulla spettrometria UV/Vis. (Frommenwiler et al., 2016)

L'utilizzo non quantitativo dei metodi HPTLC ha sollevato preoccupazioni riguardo a pratiche poco etiche tra alcuni fornitori e produttori. Questi individui possono sfruttare le limitazioni di tali tecniche per commercializzare ingredienti e prodotti botanici notevolmente diluiti. In alcuni casi, si è scoperto che vengono diluite le sostanze con materiali "esauriti", eliminando i componenti preziosi. Nonostante la bassa concentrazione di principi attivi, questi ingredienti riescono a superare i test di autenticità, creando una falsa percezione di qualità e genuinità nel prodotto finale.

L'arricchimento di un estratto botanico tramite l'aggiunta di un marcatore chimico puro o altamente purificato rappresenta una forma sofisticata di manipolazione difficilmente individuabile. Un esempio di questa pratica è l'incorporazione non dichiarata di curcumina sintetica negli estratti ottenuti dalle radici e dai rizomi di curcuma, di rutina negli estratti di foglie di ginkgo e di acido ellagico negli estratti di buccia di melograno (*Punica granatum*, Lythraceae). (Gafner et al., 2023)

L'identificazione di composti caratteristici ottenuti tramite purificazione da piante o sintesi chimica è un processo altamente complesso. In alcune circostanze, i sottoprodotti del processo di isolamento (per i marcatori di origine naturale) o della sintesi chimica possono essere utilizzati per scopi di individuazione di frodi.

Un diverso metodo per rilevare l'arricchimento con composti sintetici implica la misurazione delle concentrazioni di ^{14}C tramite spettrometria di massa. (Gafner et al., 2023) Quest'approccio si rivela utile nel discriminare tra molecole naturali e quelle provenienti dai combustibili fossili.

GASCROMATOLOGRAFIA CON IONIZZAZIONE DI FIAMMA

La tecnica di gas cromatografia con rilevamento tramite spettrometri di massa o rilevatori a ionizzazione di fiamma (FID) è comunemente utilizzata per analizzare sostanze volatili come oli essenziali ed estratti di CO₂ supercritici. Questo metodo è impiegato anche per determinare il contenuto di acidi grassi, misurando gli esteri metilici degli acidi grassi dopo una conversione catalizzata da acidi degli acidi grassi liberi e legati. In aggiunta, consente di misurare gli alcoli grassi dopo la derivatizzazione con un reagente di silylazione e di quantificare gli steroli. (Gafner et al., 2023)

I metodi di GC sono suscettibili a diverse tecniche ingannevoli. Una tattica comune è diluire un componente etichettato con materiali non volatili, alterandone così la concentrazione. Inoltre, si possono aggiungere isolati o frazioni con composizione chimica simile al componente di interesse, confondendo i risultati dell'analisi. Allo stesso modo, un prodotto può essere modificato tramite l'aggiunta di isolati che imitano la composizione chimica dell'ingrediente botanico dichiarato. Un'altra strategia fuorviante coinvolge l'inclusione non dichiarata di composti naturali o equivalenti sintetici, ottenuti attraverso sintesi chimica o fermentazione. Questo tipo di adulterazione può sfuggire alla rilevazione se l'analisi è limitata a un numero limitato di composti, una problematica diffusa nel campo degli oli essenziali. Gli esempi includono l'aggiunta di geraniolo o acetato di geranile all'olio essenziale di rosa, l'aggiunta di oli essenziali di lavanda con linalolo e acetato di linalile, l'aggiunta non dichiarata di citronellale o citrale all'olio di melissa. In alcuni casi, i composti marcatori possono anche essere aggiunti da fonti naturali a basso costo, come la diluizione dell'olio di rosa con olio di palmarosa (*Cymbopogon martini*, Poaceae), l'aggiunta non dichiarata di citronella di Ceylon (*C. nardus*, Poaceae), citronella di Giava (*C. winterianus*, Poaceae), o citronella (*C. citratus*, Poaceae) con olio di melissa, o l'aggiunta di alcune frazioni di olio di eucalipto (*Eucalyptus globulus*, Myrtaceae) o di olio di pino all'olio di melaleuca. (Do et al., 2015)

Le colonne GC, che permettono la separazione di composti chirali, la GC multidimensionale, così come la misurazione dei rapporti isotopici o dei contenuti di ¹⁴C, sono utilizzati per individuare eventuali casi di adulterazione. (Do et al., 2015)

CROMATOLOGRAFIA LIQUIDA AD ALTE PRESTAZIONI E CROMATOLOGRAFIA LIQUIDA AD ALTISSIME PRESTAZIONI CON RILEVAMENTO UV/Vis O SPETTROMETRIA DI MASSA

Nel settore del controllo qualità degli integratori alimentari, è comune impiegare l'HPLC e l'UHPLC per l'analisi. Questi strumenti sono apprezzati per la loro capacità di separazione e per le molteplici opzioni di rilevamento che offrono agli operatori. Il rilevatore UV/vis è ampiamente utilizzato, seguito dal rilevatore MS. Attualmente, c'è una crescente preferenza da parte degli analisti per l'utilizzo dei metodi HPLC e UHPLC al fine di ottenere una panoramica dettagliata delle molecole presenti nei campioni. Spesso si fa ricorso all'analisi statistica multivariata per creare una sorta di "impronta digitale".

Nonostante l'avanzamento tecnologico, molte linee guida di farmacopea si basano ancora sulla presenza o assenza di specifici marcatori chimici per l'autenticazione. Questi marcatori, spesso composti fenolici, possono essere agevolmente identificati tramite il rilevatore UV/vis. Tuttavia, dato che queste molecole sono diffuse in numerose piante, non sempre è possibile distinguere in modo inequivocabile una specie dall'altra. (Gafner et al., 2023)

Un approccio per ottenere i marcatori desiderati a basso costo coinvolge l'uso di estratti provenienti dalla stessa pianta, ma da parti diverse di essa. Ad esempio, sostituendo gli estratti di radice di ginseng asiatico (*Panax ginseng*, Araliaceae) con estratti di foglie, è possibile ottenere alcuni dei medesimi ginsenosidi trovati nelle radici, sebbene in diverse proporzioni. (Govindaraghavan, 2017) Questa pratica ingannevole può essere rivelata mediante un'analisi approfondita del cromatogramma. Nel caso del ginseng asiatico, le concentrazioni relative dei ginsenosidi Rb1 e Rc risultano superiori nelle radici, mentre gli estratti delle foglie mostrano proporzioni maggiori di ginsenosidi Rd e Re.

Un'ampia pratica di adulterazione coinvolge l'impiego di marcatori chimici da fonti vegetali non dichiarate, spesso a basso costo. Ad esempio, estratti provenienti da bacche ricche di antociani, come mirtillo o sambuco, vengono frequentemente mescolati con estratti di altre piante contenenti antociani. In un contesto diverso, l'apigenina purificata dal prezzemolo (*Petroselinum Crispum*, Apiaceae) può essere utilizzata per falsificare estratti in cui questo flavonoide funge da indicatore chimico, come nei casi degli estratti di camomilla (*Matricaria recutita*, Asteraceae). (Gafner et al., 2023)

Nella maggior parte dei casi, l'analisi dell'impronta cromatografica in confronto con un estratto derivato da materiale autenticato botanicamente si rivela efficace nel rilevare pratiche ingannevoli. La presenza di componenti di origine sconosciuta o la presenza inusuale di un marcatore chimico rispetto ad altri metaboliti vegetali può indicare l'introduzione di elementi o estratti estranei non dichiarati. Un metodo particolarmente efficace, sebbene costoso, coinvolge l'uso combinato di UHPLC con UV/vis, MS e un rilevatore di aerosol caricato (CAD), il quale fornisce dettagli qualitativi e quantitativi sulla maggior parte dei composti presenti in un determinato ingrediente. (Gafner et al., 2023)

Come accennato in precedenza, l'identificazione delle specie vegetali o degli estratti basata sui PAC presenta notevoli sfide. Le complicazioni derivano dalle difficoltà dei sistemi cromatografici nel separare i PAC con peso molecolare elevato. Utilizzando la cromatografia a fase inversa, è possibile separare solo i PAC con un grado di polimerizzazione fino a 4, mentre i polimeri più grandi appaiono come picchi ampi e sovrapposti, complicando ulteriormente la distinzione. (Symma & Hensel, 2022)

In mancanza di modelli cromatografici specifici per i mono-, di-, tri- e tetrameri, identificare gli estratti ricchi di PAC attraverso tecniche cromatografiche diventa estremamente difficile. Questa complessità spinge talvolta i produttori a sostituire parzialmente o completamente ingredienti costosi come l'estratto di mirtillo rosso con estratti a basso costo derivanti dai residui del mirtillo rosso o da altre fonti vegetali. Questi tipi di adulterazione possono sfuggire facilmente all'attenzione, soprattutto se un produttore si basa solo su uno o due monomeri, come la catechina e l'epicatechina, per autenticare l'ingrediente. (Gafner et al., 2023)

Inoltre, è importante tenere presente che i test di autenticità basati su HPLC possono essere ingannati mediante l'aggiunta di materiali inerti come sabbia, silice o

maltodestrina. Questi elementi risultano insolubili nei comuni solventi quali metanolo, etanolo e le loro soluzioni acquose, rendendoli praticamente indistinguibili. Un ulteriore ostacolo potenziale è l'introduzione non dichiarata di eccipienti privi di cromoforo, come zuccheri, zuccheri alcoli e specifici terpenoidi. Questi composti sfuggono alla rilevazione quando si utilizza un rilevatore UV/visibile, rendendo ancora più intricata l'analisi per stabilire l'autenticità del prodotto. (Gafner et al., 2023)

SPETTROMETRIA DI MASSA

L'autenticazione delle piante si basa comunemente sulla comparazione delle loro caratteristiche specifiche con campioni di riferimento che sono stati precedentemente identificati attraverso analisi botaniche e l'uso di complessi metodi statistici. Questo approccio fornisce risultati estremamente precisi sia per le piante intere, che siano grezze, tagliate o ridotte in polvere, sia per gli estratti che sono stati trattati in modo simile. Grazie alla sensibilità dei rilevatori utilizzati in queste analisi, è possibile individuare anche adulteranti presenti in concentrazioni molto basse.

I metodi MS possono essere ingannati dall'arricchimento degli estratti con singoli composti purificati o miscele di composti presenti in un ingrediente di interesse.

Un altro potenziale problema è la presenza di adulteranti di peso molecolare basso (<150 Da) o alto (>1500 Da) che potrebbero trovarsi al di fuori del range di scansione degli esperimenti condotti con gli spettrometri di massa. (Gafner et al., 2023)

SPETTROSCOPIA DI RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

In modo simile alla tecnologia MS (spettrometria di massa), i metodi basati sulla spettroscopia NMR (risonanza magnetica nucleare) per autenticare gli ingredienti botanici spesso implicano il confronto delle impronte NMR con standard autentici mediante l'uso di approcci chemiometrici. Questo approccio si è dimostrato efficace nel rilevare l'adulterazione in estratti commerciali, anche se l'interpretazione dei dati può risultare complicata a causa della varietà di processi di produzione e della presenza di eccipienti. (Booker et al., 2018)

L'integrazione di elementi estremamente purificati provenienti da sorgenti naturali o sintetiche è spesso difficile da rilevare attraverso analisi NMR. Nonostante siano stati elaborati metodi specifici, come nel caso della vanillina sintetica negli estratti di vaniglia, la loro identificazione continua a presentare sfide nelle procedure di analisi NMR. (Remaud et al., 1997)

Un altro metodo possibile per eludere i test NMR coinvolge l'aggiunta di estratti di proantocianidine ad alto peso molecolare non dichiarati. Questa tattica è spesso impiegata come adulterante negli estratti di mirtillo rosso o nei prodotti derivati dai semi d'uva. Le proantocianidine di dimensioni maggiori, con un grado di polimerizzazione di

solito uguale o superiore a 4, causano un notevole allargamento dei picchi nello spettro a temperatura ambiente a causa dell'isomerismo rotazionale. Questa caratteristica richiede condizioni sperimentali a basse temperature, intorno a -20°C, per ottenere spettri che possano essere interpretati correttamente. (Phansalkar et al., 2019)

3.2 RISCHI PER I CONSUMATORI

Negli schemi di adulterazione appena citati spesso avviene la modifica attraverso l'aggiunta o la sostituzione con piante molto simili dallo stesso genere, oppure l'uso di estratti che contengono gli stessi componenti chimici o appartengono alla stessa categoria di sostanze chimiche presenti nel prodotto botanico originale come indicato sull'etichetta. Questo approccio tende a ridurre notevolmente il rischio di possibili impatti negativi sulla salute derivanti dall'alterazione stessa.

Un tema di crescente preoccupazione nel settore alimentare è l'aggiunta non dichiarata di coloranti agli estratti di erbe. Si sono verificati casi in cui coloranti come amaranto, blu brillante, giallo tramonto e tartrazina sono stati individuati negli estratti di erba di San Giovanni. (Frommenwiler et al., 2016) Inoltre, si è riscontrata la presenza di Red II R, Rocceline e Orange II negli estratti di corteccia di cannella, e di amaranto negli estratti di frutti di mirtillo. Dannoso è anche l'uso di sostanze come Metanil Yellow, Sudan I, Sudan IV e cromato di piombo negli estratti di radice di curcuma. Sudan I e Sudan IV, infatti, sono noti per essere genotossici e cancerogeni. Allo stesso tempo, coloranti come Sunset Yellow e Tartrazine sono stati collegati all'iperattività nei bambini, anche se la correlazione esatta è ancora oggetto di dibattito. (Gafner et al., 2023)

Particolarmente preoccupante è l'impiego di cromato di piombo per migliorare l'aspetto visivo delle radici di curcuma, soprattutto nelle comunità a basso reddito in India e Bangladesh. Ricerche condotte in Bangladesh hanno rivelato livelli significativi di piombo nel sangue dei bambini, causati dall'assunzione di alimenti preparati con polvere di curcuma contenente cromato di piombo non dichiarato. Questa situazione è estremamente allarmante, considerando che livelli elevati di piombo nel sangue sono associati a una compromissione delle funzioni cognitive. (Forsyth et al., 2019)

Infine, un noto problema di sicurezza è l'adulterazione del Camedrio (*Teucrium chamaedrys*). Questa pianta, insieme ad altre varietà di *Teucrium*, contiene diterpeni neo-clerodanici epatotossici, sostanze chimiche in grado di provocare danni gravi al fegato. (Micheli et al., 2014) Pertanto, sebbene la maggior parte dei tipi di adulterazione non rappresenti un rischio per la salute, vi sono casi in cui l'adulterante può portare a gravi eventi avversi. Inoltre, potrebbe esserci un rischio indiretto per la salute delle persone che utilizzano ingredienti botanici diluiti e/o adulterati negli integratori dietetici botanici e nei medicinali a base di erbe, poiché questi prodotti probabilmente non forniranno i benefici per la salute che il consumatore e/o l'operatore sanitario si aspettavano.

CAPITOLO 4

ADULTERAZIONE DI INTEGRATORI ALIMENTARI PER GLI SPORTIVI E RISCHIO DOPING

L'uso di integratori alimentari tra gli atleti è diventato una pratica comune per migliorare le prestazioni sportive. Secondo le stime, il 60-80% degli atleti fa uso regolare di integratori contenenti sostanze come creatina, beta-alanina e nitrati, un'abitudine che varia a seconda dello sport e del livello di competizione. (A. R. Jagim et al., 2023) Ricerche scientifiche hanno dimostrato che questi integratori possono influenzare positivamente diversi aspetti delle prestazioni atletiche, come forza, resistenza muscolare, potenza e capacità di recupero dopo l'attività fisica intensa. Gli atleti spesso scelgono di utilizzare questi integratori nella speranza di ottimizzare le loro performance, accelerare il processo di recupero e mantenere un buono stato di salute generale. (A. R. Jagim et al., 2023)

Sebbene gli integratori alimentari possano migliorare le prestazioni e la salute, alcuni di questi possono presentare un'adulterazione, il che può condurre ad un doping involontario. (Maughan, 2005) Secondo le norme antidoping del Comitato Olimpico Internazionale e dell'Agenzia Mondiale Antidoping, l'adulterazione è la contaminazione di un integratore alimentare con una sostanza vietata, come un agente dopante (<https://www.wada-ama.org/en>). Ciò può avere un impatto diretto sull'idoneità degli atleti sottoposti a test antidroga in quanto potrebbe metterli in pericolo di commettere una violazione del doping, che può essere definita come doping involontario o non intenzionale. Inoltre, alcuni integratori alimentari potrebbero avere un'errata etichettatura, ingredienti che alcuni organi di governo dello sport potrebbero vietare o potrebbero essere pericolosi per la salute delle persone. (Maughan, 2005)

Nel tentativo di assicurare una competizione equa e scoraggiare l'uso di sostanze proibite nello sport, l'Agenzia mondiale antidoping (WADA) svolge un ruolo di supervisione in diverse importanti competizioni internazionali (<https://www.wada-ama.org/en>). Questo impegno è vitale per proteggere i diritti degli atleti e garantire loro la possibilità di partecipare alle competizioni senza l'utilizzo di sostanze vietate. È importante che gli atleti siano consapevoli delle sostanze che non rientrano nella categoria degli integratori alimentari, in quanto spesso queste sostanze sono proibite dalle autorità sportive.

Il Comitato Olimpico Internazionale e la World Anti-Doping Agency (WADA) mantengono una lista sempre aggiornata di sostanze proibite e metodi di doping, inclusi nel Codice Mondiale Antidoping. Questa lista copre una vasta gamma di categorie, tra cui agenti anabolizzanti, ormoni peptidici, fattori di crescita, sostanze correlate, mimetici, beta-2-agonisti, modulatori ormonali e metabolici, diuretici, agenti mascheranti, stimolanti, narcotici, cannabinoidi, glucocorticoidi e beta-bloccanti. (A. R. Jagim et al., 2023) È cruciale sottolineare che alcune di queste sostanze, così come strategie o farmaci per migliorare le prestazioni, sono vietati solo durante i periodi di competizione, come durante una stagione agonistica o eventi di qualificazione olimpica. Al di fuori di tali contesti, il loro uso è consentito. Inoltre, in determinate situazioni, possono essere

concesse esenzioni mediche per l'uso di alcune di queste sostanze, a patto che siano necessarie per trattare condizioni mediche specifiche.

4.1 ADULTERAZIONE

La manipolazione degli integratori alimentari è una seria minaccia per la salute pubblica, coinvolgendo sia chi ne fa uso all'insaputa dei rischi, sia gli atleti che partecipano a competizioni sottoposte a test antidroga. Questo fenomeno può comportare l'ingestione accidentale o intenzionale di stimolanti, agenti anabolizzanti o farmaci vietati nell'elenco delle sostanze proibite (<https://www.wada-ama.org/en>). Per i consumatori, il rischio principale è legato alla salute, poiché l'assunzione inconsapevole di queste sostanze può avere gravi conseguenze. Gli atleti, in particolare, devono affrontare ulteriori preoccupazioni, dato che anche l'assunzione involontaria di una sostanza proibita può comportare sanzioni come multe, sospensioni o addirittura l'esclusione dalla competizione, se un test analitico rivela la presenza di tali sostanze. È essenziale essere consapevoli di queste minacce e prestare attenzione all'origine e alla composizione degli integratori alimentari al fine di proteggere la salute e preservare l'integrità nelle competizioni sportive.

Tabella 6. Esempi di adulterazione ed etichettatura errata degli integratori alimentari

Supplement inclusion criteria	Included supplement types/claims	Analytical approach	Adulterants identified (prevalence in sample if reported)	Main findings
Nine products which listed Ma-huang (<i>Ephedra sinica</i>) as an ingredient.	Weight Loss Thermogenic Energy	HPLC	Ephedrine (100%) Pseudoephedrine (78%) Norephedrine (44%) Norspseudoephedrine (44%) Methylephedrine (44%)	All supplements exhibited significant variability in ephedrine-type alkaloid content
12 brands of over-the-counter supplements claiming anabolic-androgenic ingredients.	Anabolic-androgenic Benefits	HPLC	Androstenedione (42%) 19-nor-4-androstene-3,17-dione (17%) 4-androstene-3,17-dione (8%) 5-androstene-3,17-dione (8%) 4-androstene-3 β , 17 β -diol (8%) 5-androstene-3 β , 17 β -diol (8%) 19-nor-5-androstene-3,17-dione (8%) 19-nor-4-androstene-3 β , 17 β -diol (8%) 19-nor-5-androstene-3 β , 17 β -diol (8%) Testosterone (8%)	11 of 12 brands did not meet the labelling requirements of DSHEA.
13 dietary supplements suspected of containing 1,3-Dimethylamylamine.	Energy Thermogenic MIPS	GC	1,3-Dimethylamylamine (DMAA) (100%)	All products contained DMAA which was likely of synthetic origin rather than from natural sources.
Seven products which listed 1,3-Dimethylamylamine or a synonym as an ingredient.	Energy Thermogenic MIPS	UHPLC-MS/ MS	1,3-Dimethylamylamine (DMAA) (100%)	All products contained DMAA which was likely of synthetic origin rather than from natural sources.
27 products which met the following criteria: (1) Recalled due to adulteration with pharmaceutical ingredients between January 1, 2009, and December 31, 2012 (2) Available for purchase in July or August 2013 directly from websites of supplement manufacturers or retailers; and (3) The supplement name, manufacturer, and distributor listed on the purchased supplement was identical to the information provided in the FDA recall.	Prohormone Energy Thermogenic Sexual Enhancement	GC-MS or LC- MS/MS	Unspecified anabolic steroid (41%) Sibutramine (19%) Phenolphthalein (11%) Fluoxetine (7%) N-didesmethyl sibutramine (4%) Benzyl sibutramine (4%) Sildenafil (4%) Unspecified aromatase inhibitor (4%)	66.7% of included products were found to still contain banned ingredients in spite of previous FDA recalls.
Two US-origin samples of a dietary supplement suspected of containing a methamphetamine analog.	MIPS	UHPLC-MS/ MS	N, α -diethyl-phenylethylamine (ETH) (100%)	The product was found to contain approximately 21–35 mg of the unapproved methamphetamine analog per serving.

21 products which met the following criteria: (1) Labelled as containing <i>Acacia rigidula</i> , which might refer to an amphetamine isomer (2) Available for sale online in the USA between January and April 2014	Nootropic Thermogenic MIPS	LC-QTOF/MS	β -Methylphenylethylamine (BMPEA) (52%)	The unapproved stimulant DMBA was detected in 11 products and was likely of synthetic origin rather than from natural sources.
33 products which were labelled as containing the unapproved stimulant oxilofrine or a synonym.	Energy Thermogenic	LC-QTOF/MS	4-[1-hydroxy-2-(methylamino)propyl]phenol (Oxilofrine) (42%)	Oxilofrine was present in 14 products, with 6 containing pharmaceutical doses or greater.
24 products labelled as containing the unapproved stimulant higenamine or a synonym.	MIPS Thermogenic Energy	UHPLC-MS/MS and LC-QTOF/MS	Higenamine (100%)	Higenamine was present in all products, with doses ranging from trace amounts to 62 ± 6 mg per serving.
Six products labelled as containing analogs of the banned stimulant 1,3-Dimethylamylamine.	MIPS Thermogenic	UHPLC-MS/MS	1,4-Dimethylamylamine (50%) 1,3-Dimethylamylamine (33%) 1,3-Dimethylbutylamine (17%) 6-Methyl-2-heptanamine (17%)	All products contained banned or unapproved stimulants.
12 products which met the following criteria: (1) Labelled as containing <i>Acacia rigidula</i> , which might refer to an amphetamine isomer (2) Previously analyzed and reported by Cohen et al. 2016 (3) Available for sale online in the USA in 2017	Nootropic Thermogenic MIPS	LC-QTOF/MS	Oxilofrine (75%) 1,3-Dimethylbutylamine (33%) 1,3-Dimethylamylamine (17%) β -Methylphenylethylamine (8%)	Nine products contained at least one stimulant subject to FDA notices, and 6 contained two or more.
32 products suspected of containing phenylethylamines which listed at least one of the following label claims: "weight loss", "metabolic rate booster", "myotrophic agent", "appetite control/regulation", "lipogenic", "lipotrophic", "thermogenic", "fat burn", "burn calories", "gain strength/intensity", "stimulant", "energy aid/booster", "mental focus", "positive/uplifting mood", "ephedra free", or "acacia".	Thermogenic Energy	NMR	Phenethylamine (50%) Synephrine (47%) Oxilofrine (38%) Hordenine (19%) β -methylphenethylamine (9%) N-methyltyramine (6%) Octopamine (6%) Deterenol (3%)	Phenylethylamines were detected in 28 of the 32 products.
27 products which claimed to contain amines or alkaloid compounds.	Information not available	LC-QTOF/MS	p-Synephrine Isopropylornosynephrine Picamilon Higenamine Piperine alkaloids β -PEA R- β -methylphenethylamine R-N-benzyl- α -phenethylamine	67% of the supplements contained undeclared adulterants.

4 products which claimed to contain the synthetic plant steroid analog 5-alpha-hydroxy-laxogenin.	Information not available	GC-MS and LC-MS/MS	Diosgenin (50%) 5-alpha-hydroxy-laxogenin (25%) Phenibut (25%) Androst-3,5-diene-7,17-dione (25%) β-ecdysterone (25%) 7-keto dehydroepiandrosterone (25%)	A variety of adulterants including an unapproved pharmaceutical and a designer steroid were detected in the products.
10 products which claimed to contain piracetam, an unapproved nootropic drug.	Nootropic	LC-QTOF/MS	Piracetam (100%)	All products contained piracetam in doses ranging from 831 mg-1,542 mg per serving.
10 products which claimed to contain either omberacetam, aniracetam, phenylpiracetam, or axiracetam, which are unapproved nootropic drugs.	Nootropic	LC-QTOF/MS	Omberacetam (100%) Aniracetam (20%) Vinpocetine (10%) Phenibut (10%) Picamilon (10%)	The products contained up to 400% of a typical pharmaceutical nootropic drug dose and up to 4 unapproved drugs per product.
17 products which were labelled as containing deterenol, an unapproved experimental stimulant, or one of its synonyms.	MIPS Thermogenic	LC-QTOF/MS	Deterenol (76%) Phenpromethamine (24%) Oxilofrine (24%) Octodrine (18%) 1,3-Dimethylbutylamine (12%) β-methylphenylethylamine (12%) Higenamine (6%) 1,3-Dimethylamylamine (6%) 1,4-Dimethylamylamine (6%)	9 prohibited stimulants and 8 different mixtures of stimulants were found, with up to 4 experimental stimulants identified in each product.
9 products which met the following criteria: (1) A previous target of an FDA warning letter due to the presence of β-methylphenethylamine, methylsynephrine, or octodrine. (2) Available for online purchase in January 2022	Thermogenic MIPS	LC-QTOF/MS	Methylsynephrine Octodrine 1,4-Dimethylamylamine Omberacetam	5 of the products were found to contain an FDA-prohibited ingredient, in spite of earlier warning letters.
7 products which were labelled as containing the unapproved cognitive drug centrophenoxine.	Nootropic	UHPLC-PDA	Centrophenoxine (100%)	Centrophenoxine was present in all products, with doses ranging from 79 to 251 mg per serving.
Unspecified number of supplements suspected of containing anabolic steroids and/or prohormones purchased prior to December 2014.	Anabolic-androgenic Benefits	GC-MS, NMR, ESI-LC-MS/MS, LC-MS/MS	17β-hydroxy-2α,17α-dimethyl-5α-androstane-3-one Dimethazine 2,17α-dimethyl-17β-hydroxy-5α-androst-1-en-3-one	Three anabolic steroids were identified in the analyzed products.

DSHEA, dietary supplement health and education act of 1994; GC, gas chromatography; GC-MS, gas chromatography mass spectrometry; ESI-LC-MS/MS, electrospray liquid tandem mass spectrometry; HPLC, high performance liquid chromatography; HPLC-UV, high performance liquid chromatography with ultraviolet spectroscopy; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LC-QTOF/MS, liquid chromatography-quadrupole time-of-flight/mass spectrometry; MIPS, multi-ingredient pre-workout supplement; NMR, nuclear magnetic resonance spectroscopy; UHPLC-MS/MS, ultra high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; UHPLC-PDA, ultra high-performance liquid chromatography with photo-diode array.

Tabella tratta da: Jagim, A. R., Harty, P. S., Erickson, J. L., Tinsley, G. M., Garner, D., & Galpin, A. J. (2023). Prevalence of adulteration in dietary supplements and recommendations for safe supplement practices in sport.

Il doping involontario è un fenomeno che si verifica quando un atleta assume inconsapevolmente una sostanza proibita. (A. R. Jagim et al., 2023) Questo può accadere attraverso l'assunzione di integratori alimentari o anche di alimenti contaminati da sostanze vietate. Alimenti di origine animale sono spesso coinvolti in questi casi, a causa delle pratiche di allevamento che utilizzano agenti per stimolare la crescita degli animali. (Guddat et al., 2021) Risulta estremamente difficile determinare l'incidenza di

queste sostanze nei prodotti alimentari attraverso analisi retrospettive. Studi recenti hanno evidenziato la presenza di tracce di sostanze proibite in prodotti lattiero-caseari contaminati, anche oltre i limiti che porterebbero a un risultato negativo in un'analisi. (Guddat et al., 2021) Di conseguenza, è fondamentale che gli atleti facciano attenzione nella scelta dei loro alimenti sia a livello nazionale che internazionale durante le competizioni, al fine di ridurre al minimo il rischio di doping involontario.

Data la diffusione di integratori alimentari nel contesto sportivo e la mancanza di un sistema di controllo antidoping su vasta scala, diventa estremamente complicato determinare l'entità del problema legato al doping, che sia esso intenzionale o involontario. Uno dei principali fattori che contribuisce al doping involontario è rappresentato dalla manipolazione degli integratori alimentari. Pertanto, è di vitale importanza che gli atleti siano estremamente cauti nella valutazione di ciascun prodotto che scelgono di assumere.

4.2 ERRATA ETICHETTATURA

Un aspetto di preoccupazione riguardo ai rischi degli integratori alimentari è l'etichettatura inaccurata. A volte, le informazioni riportate sulle confezioni degli integratori potrebbero non rispecchiare il contenuto effettivo del prodotto. (A. R. Jagim et al., 2023) Questa discrepanza potrebbe anche essere collegata alla presenza di sostanze adulteranti. Gli errori di etichettatura comuni comprendono l'elenco di ingredienti che non sono presenti nel prodotto, dichiarazioni false sulla quantità di ingredienti e l'omissione di steroidi nonostante la loro presenza nel prodotto. (Green et al., 2001)

Le inesattezze nell'etichettatura possono comportare gravi rischi per la salute dei consumatori, poiché potrebbero essere esposti a dosi sbagliate di ingredienti rispetto a quanto dichiarato sull'etichetta del prodotto. Questa situazione può fuorviare i consumatori, portandoli a ingerire quantità eccessive o insufficienti di un determinato ingrediente. Tuttavia, è importante notare che in alcuni casi il produttore potrebbe non essere ritenuto responsabile per tali errori, poiché essi possono derivare da problematiche nei processi di miscelazione e confezionamento delle materie prime utilizzate dai loro fornitori. Un ulteriore problema legato alla qualità del controllo nella produzione è rappresentato dal pericolo di contaminazione incrociata. Questo si verifica quando le stesse attrezzature di produzione vengono utilizzate per realizzare prodotti diversi, e i residui di alcuni ingredienti possono accidentalmente contaminare altri prodotti fabbricati nella stessa struttura. (Green et al., 2001)

Una problematica riguardante l'etichettatura dei prodotti integratori alimentari, con implicazioni per gli atleti, riguarda l'utilizzo di miscele brevettate nelle etichette di tali integratori. (A. Jagim et al., 2019) Tale pratica è finalizzata a salvaguardare i diritti di proprietà dei produttori di integratori, ma impedisce anche di conoscere le quantità precise di ciascun singolo ingrediente presente nella miscela. (A. Jagim et al., 2019)

4.3 RISCHI PER GLI ATLETI E BUONE PRATICHE DA SEGUIRE

Nonostante gran parte degli effetti collaterali legati all'assunzione di integratori alimentari sia considerata di entità minore dal punto di vista medico, come ad esempio nausea, disturbi gastrointestinali o mal di testa, alcuni di essi possono comportare rischi gravi e richiedere l'ospedalizzazione o addirittura essere letali. Un esempio comune è l'aumento di peso associato all'utilizzo di creatina, spesso dovuto all'incremento della massa muscolare magra. Questo può essere desiderato o meno, a seconda degli obiettivi specifici degli atleti e del loro sport, così come degli obiettivi riguardanti la composizione corporea o l'allenamento. (A. R. Jagim et al., 2023) Tuttavia, gli integratori preallenamento e quelli termogenici presentano un rischio maggiore di effetti indesiderati. (A. R. Jagim et al., 2020) Inoltre, ogni singolo ingrediente ha il suo profilo di sicurezza e rischio di effetti collaterali, il quale può variare in base alla storia clinica del consumatore, alla sua dieta e all'uso concomitante di altri integratori o farmaci. Pertanto, è difficile fornire dichiarazioni specifiche sulla sicurezza di tutti gli ingredienti presenti negli integratori alimentari in commercio.

È essenziale notare che i prodotti mirati all'incremento dell'energia, quelli termogenici e quelli per la costruzione muscolare tendono a essere più soggetti ad adulterazioni e a causare effetti collaterali rispetto ad altri tipi di integratori disponibili sul mercato. (A. R. Jagim et al., 2020) Pertanto, è di vitale importanza fare attenzione e condurre approfondite ricerche prima di assumere qualsiasi tipo di integratore alimentare.

È fondamentale per coloro che praticano attività sportiva istruirsi accuratamente sulle migliori pratiche prima di decidere di utilizzare un integratore alimentare. Anche se è impossibile eliminare completamente i rischi connessi all'uso degli integratori, i consumatori possono prendere precauzioni scegliendo prodotti che sono stati attentamente valutati da organismi di verifica indipendenti. (A. R. Jagim et al., 2023) Inoltre, è essenziale che gli atleti si mantengano costantemente informati consultando le liste di sostanze proibite pubblicate dall'Agenzia mondiale antidoping o dalle autorità governative competenti. Questi elenchi vengono regolarmente aggiornati e forniscono dettagli aggiuntivi su sostanze o metodi che potrebbero essere vietati. La responsabilità di verificare la conformità dei propri integratori alimentari con questi elenchi ricade sull'atleta e sul suo team di supporto. È consigliato effettuare una verifica accurata incrociando l'elenco delle sostanze proibite con gli ingredienti presenti negli integratori attualmente in uso, per garantire il rispetto totale delle regole del proprio sport. Inoltre, per gli atleti che sono soggetti a test antidroga, potrebbe essere prudente conservare campioni dei propri integratori alimentari insieme a tutte le informazioni pertinenti, come il numero di lotto o di serie. Questa precauzione potrebbe risultare utile nel caso in cui un test antidroga dovesse dare erroneamente esito positivo, consentendo all'atleta di presentare un ricorso valido.

Sebbene ogni atleta abbia una situazione unica, è indispensabile consultare un esperto qualificato come un dietista nutrizionista specializzato in dietetica sportiva o un esperto certificato in questo professionista. Questi specialisti possiedono una conoscenza approfondita sugli integratori alimentari, compresi i loro meccanismi d'azione e le ragioni

per cui vengono utilizzati. Analizzando le esigenze dietetiche e fisiologiche specifiche dello sport, sono in grado di aiutare gli atleti a valutare se un particolare integratore alimentare sia adatto per migliorare le prestazioni, soprattutto se il suo meccanismo d'azione è pertinente alle esigenze fisiologiche dello sport o se si riscontra una carenza nutrizionale individuale. (A. R. Jagim et al., 2023)

Infine, se gli atleti scelgono di usufruire di un determinato integratore alimentare, è importante che utilizzino un prodotto di un'azienda che lo sottoponga a rigorosi test e verifica di terze parti, in modo tale da avere la certezza della purezza e della qualità dello stesso. Nello specifico, i programmi di certificazione di terze parti in genere verificano le sostanze vietate, i metalli pesanti e l'accuratezza dell'etichettatura. (A. R. Jagim et al., 2023)

CAPITOLO 5

STRATEGIE PER CONTRASTARE IL FENOMENO DELLE FRODI E DELLE ADULTERAZIONI

Dal punto di vista normativo, il primo ostacolo è la "definizione" dei prodotti. Infatti, la definizione di "integratori alimentari/dietetici" e la regolamentazione correlata, nonché i requisiti obbligatori per la commercializzazione, variano notevolmente da paese a paese, in particolare quando si considera il mercato europeo rispetto ad altri mercati come quelli americani e asiatici. Di conseguenza, qualsiasi successiva valutazione tossicologica è ostacolata da questo pregiudizio iniziale e diventa esponenzialmente più difficile.

La problematica relativa alla presenza di contaminanti alimentari è al centro delle preoccupazioni dell'EFSA in Europa (<https://www.efsa.europa.eu/it>). Attualmente, sono in vigore regolamentazioni che gestiscono la raccolta continua di informazioni riguardanti la presenza di contaminanti chimici in alimenti, mangimi e integratori alimentari. Questo processo coinvolge diverse entità, comprese le autorità alimentari nazionali, istituti di ricerca, istituzioni accademiche, operatori del settore alimentare e altri soggetti interessati. Grazie a un'iniziativa avviata nel 2019, l'EFSA sta concentrando i suoi sforzi sui contaminanti associati ai processi produttivi, sia organici che inorganici, micotossine e tossine vegetali, affrontando così le principali sfide legate a tali rischi critici (<https://www.efsa.europa.eu/it>).

In questo contesto, è importante creare un sistema di valutazione strutturato che fornisca un metodo pratico per valutare i prodotti e i preparati botanici utilizzando un approccio di presunzione di qualità di sicurezza. Tuttavia, quando i dati sui pericoli sono incompleti e l'esposizione umana può essere stimata, la valutazione preliminare o i test dovrebbero essere successivamente obbligatori per legge. Di conseguenza, l'approccio della soglia di preoccupazione tossicologica dovrebbe essere applicato come strumento di screening e definizione delle priorità per la valutazione della sicurezza. (Costa et al., 2019)

Definire la qualità per gli integratori alimentari è impegnativo e potrebbe essere ancora più difficile che per i prodotti farmaceutici, dal momento che possono essere molto complessi e spesso contengono decine o centinaia di sostanze chimiche diverse, molte delle quali derivate da fonti botaniche o biologiche. Nonostante la complessità implicita, il controllo di qualità per gli integratori dovrebbe rispettare gli stessi stringenti standard dei prodotti farmaceutici, poiché entrambi coinvolgono ingredienti altamente concentrati destinati al consumo umano. Le misure di controllo della qualità dovrebbero includere diversi aspetti, tra cui la definizione di specifiche, l'esecuzione di campionamenti, test e autorizzazioni analitiche, per garantire che le materie prime, i prodotti intermedi, i materiali di imballaggio e i prodotti finiti siano in conformità alle specifiche stabilite per identità, resistenza, purezza e altre caratteristiche. In questo contesto, l'adozione della metodologia dell'analisi dei pericoli e dei punti critici di controllo (HACCP) per gli integratori dovrebbe essere obbligatoria. Inoltre, gli standard di buona pratica di fabbricazione (GMP) dovrebbero essere adattati alle strutture di produzione degli integratori, rappresentando così un componente indispensabile per garantire la qualità. Un ulteriore passo significativo potrebbe essere rappresentato dall'estensione delle

GMP agli integratori, garantendo la coerenza nella produzione e controllo di tali prodotti e assicurando la conformità agli elevati standard di qualità destinati al loro utilizzo. (Costa et al., 2019)

IL CONSIGLIO DEL FARMACISTA

Il farmacista, essendo un professionista sanitario, è qualificato per educare i pazienti sui rischi legati all'acquisto di integratori da fonti non affidabili. Un primo ruolo essenziale è quello di informarsi, tramite le aziende produttrici o i fornitori, che i prodotti acquistati siano stati sottoposti a rigorosi controlli di qualità da parte di enti regolatori riconosciuti. Questo aiuta a garantire che gli integratori contengano gli ingredienti enunciati e che siano privi di sostanze nocive o non dichiarate che potrebbero compromettere la sicurezza del consumatore.

Inoltre, il farmacista può consigliare di acquistare gli integratori presso rivenditori autorizzati e di fiducia, anche qualora avessero un costo più elevato, evitando il ricorso a canali online o a fonti non verificate. Poter tracciare l'origine del prodotto, infatti, è fondamentale per ridurre il rischio di andare in contro ad eventuali pericoli.

Il coinvolgimento del farmacista non si limita solo alla fornitura di consigli sull'acquisto sicuro di integratori alimentari, ma comprende anche l'educazione dei pazienti riguardo all'importanza di comunicare tempestivamente qualsiasi reazione avversa o effetto collaterale derivante dall'uso di tali prodotti, in modo tale da rilevare eventuali problematiche legate all'adulterazione e prevenire potenziali danni alla salute.

RINGRAZIAMENTI

Anche questo capitolo della mia vita è giunto al termine e con esso ho potuto plasmare un altro pezzo di quello che sarà il mio futuro.

Il ringraziamento principale, più grande e più importante va ai miei genitori Rocco e Claudia, a mia sorella Chiara, ai miei nonni e in generale alla mia famiglia che mi è stata accanto ogni istante di questo percorso e che ha vissuto insieme a me i momenti più felici ma soprattutto quelli più difficili.

Un grazie importante lo devo anche a Giorgia e Alessia con le quali fin dagli inizi abbiamo condiviso le gioie e i dolori che si provano durante la vita universitaria.

Ringrazio poi il mio gruppo “la mandria”, i miei amici trentini, i miei amici dell’università e quelle persone che, pur non essendo più nella mia vita, hanno contribuito a rendere speciali questi anni.

Infine, un grazie alla mia ragazza Rachele che, nonostante sia arrivata solo alle battute finali, ha reso questo epilogo ancora più bello.

BIBLIOGRAFIA

- §1, C., Mchugh, B., Pratt, I., Tyrrell, L., & MCGovern, E. (2006). Investigation into levels of dioxins, furans, polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants in fishery produce in Ireland. In *Marine Environment and Health Series* (Issue 26).
- Bessada, S. M. F., Alves, R. C., & Oliveira, M. B. P. P. (2018). Caffeine-based food supplements and beverages: Trends of consumption for performance purposes and safety concerns. *Food Research International*, 109, 310–319. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.04.050>
- Booker, A., Agapouda, A., Frommenwiler, D. A., Scotti, F., Reich, E., & Heinrich, M. (2018). St John's wort (*Hypericum perforatum*) products – an assessment of their authenticity and quality. *Phytomedicine*, 40, 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.12.012>
- Burns, E. K., Perez-Sanchez, A., & Katta, R. (2020). Risks of Skin, Hair, and Nail Supplements. *Dermatology Practical & Conceptual*, e2020089. <https://doi.org/10.5826/dpc.1004a89>
- Chen, Y., Zhao, L., Lu, F., Yu, Y., Chai, Y., & Wu, Y. (2009). Determination of synthetic drugs used to adulterate botanical dietary supplements using QTRAP LC-MS/MS. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 26(5), 595–603. <https://doi.org/10.1080/02652030802641880>
- Coppens, P. (2020). *The Importance of Food Supplements for Public Health and Well-Being* (pp. 66–72). <https://doi.org/10.1159/000507524>
- Costa, J. G., Vidovic, B., Saraiva, N., do Céu Costa, M., Del Favero, G., Marko, D., Oliveira, N. G., & Fernandes, A. S. (2019a). Contaminants: a dark side of food supplements? *Free Radical Research*, 53(sup1), 1113–1135. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1636045>
- Costa, J. G., Vidovic, B., Saraiva, N., do Céu Costa, M., Del Favero, G., Marko, D., Oliveira, N. G., & Fernandes, A. S. (2019b). Contaminants: a dark side of food supplements? *Free Radical Research*, 53(sup1), 1113–1135. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1636045>
- de Carvalho, L. M., Martini, M., Moreira, A. P. L., de Lima, A. P. S., Correia, D., Falcão, T., Garcia, S. C., de Bairros, A. V., do Nascimento, P. C., & Bohrer, D. (2011). Presence of synthetic pharmaceuticals as adulterants in slimming phytotherapeutic formulations and their analytical determination. *Forensic Science International*, 204(1–3), 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.04.045>
- Diana Di Mavungu, J., Monbaliu, S., Scippo, M.-L., Maghuin-Rogister, G., Schneider, Y.-J., Larondelle, Y., Callebaut, A., Robbens, J., Van Peteghem, C., & De Saeger, S. (2009). LC-MS/MS multi-analyte method for mycotoxin determination in food supplements. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 26(6), 885–895. <https://doi.org/10.1080/02652030902774649>
- Do, T. K. T., Hadji-Minaglou, F., Antoniotti, S., & Fernandez, X. (2015). Authenticity of essential oils. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 66, 146–157. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.10.007>

- Domingos Alves, R., Romero-González, R., López-Ruiz, R., Jiménez-Medina, M. L., & Garrido Frenich, A. (2016). Fast determination of four polar contaminants in soy nutraceutical products by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, *408*(28), 8089–8098. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9912-2>
- Dwyer, J., Coates, P., & Smith, M. (2018). Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients*, *10*(1), 41. <https://doi.org/10.3390/nu10010041>
- Forsyth, J. E., Weaver, K. L., Maher, K., Islam, M. S., Raqib, R., Rahman, M., Fendorf, S., & Luby, S. P. (2019). Sources of Blood Lead Exposure in Rural Bangladesh. *Environmental Science & Technology*, *53*(19), 11429–11436. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b00744>
- Frommenwiler, D. A., Reich, E., Sudberg, S., Sharaf, M. H. M., Bzhelyansky, A., & Lucas, B. (2016). St. John's Wort versus Counterfeit St. John's Wort: An HPTLC Study. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, *99*(5), 1204–1212. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.16-0170>
- Gafner, S., Blumenthal, M., Foster, S., Cardellina, J. H., Khan, I. A., & Upton, R. (2023). Botanical Ingredient Forensics: Detection of Attempts to Deceive Commonly Used Analytical Methods for Authenticating Herbal Dietary and Food Ingredients and Supplements. *Journal of Natural Products*, *86*(2), 460–472. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00929>
- Geißler, K., Greule, M., Schäfer, U., Hans, J., Geißler, T., Meier, L., Keppler, F., & Krammer, G. (2017). Vanilla authenticity control by DNA barcoding and isotope data aggregation. *Flavour and Fragrance Journal*, *32*(4), 228–237. <https://doi.org/10.1002/ffj.3379>
- Gil, F., Hernández, A. F., & Martín-Domingo, M. C. (2016). Toxic Contamination of Nutraceuticals and Food Ingredients. In *Nutraceuticals* (pp. 825–837). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00058-9>
- Gottschalk, C., Biermaier, B., Gross, M., Schwaiger, K., & Gareis, M. (2016). Ochratoxin A in brewer's yeast used as food supplement. *Mycotoxin Research*, *32*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/s12550-015-0230-x>
- Govindaraghavan, S. (2017). Multiple ginsenosides ratios pattern — A pointer to identify Panax ginseng root extracts adulterated with other plant parts? *Fitoterapia*, *121*, 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.06.024>
- Green, G. A., Catlin, D. H., & Starcevic, B. (2001). Analysis of Over-the-Counter Dietary Supplements. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *11*(4), 254–259. <https://doi.org/10.1097/00042752-200110000-00008>
- Guddat, S., Görgens, C., Sobolevsky, T., & Thevis, M. (2021). Meldonium residues in milk: A possible scenario for inadvertent doping in sports? *Drug Testing and Analysis*, *13*(11–12), 1906–1910. <https://doi.org/10.1002/dta.3145>
- Heussner, A. H., Mazija, L., Fastner, J., & Dietrich, D. R. (2012). Toxin content and cytotoxicity of algal dietary supplements. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *265*(2), 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.10.005>
- Jagim, A., Harty, P., & Camic, C. (2019). Common Ingredient Profiles of Multi-Ingredient Pre-Workout Supplements. *Nutrients*, *11*(2), 254. <https://doi.org/10.3390/nu11020254>

- Jagim, A. R., Harty, P. S., Erickson, J. L., Tinsley, G. M., Garner, D., & Galpin, A. J. (2023). Prevalence of adulteration in dietary supplements and recommendations for safe supplement practices in sport. *Frontiers in Sports and Active Living*, 5. <https://doi.org/10.3389/fspor.2023.1239121>
- Jagim, A. R., Harty, P. S., Fischer, K. M., Kerksick, C. M., & Erickson, J. L. (2020). Adverse Events Reported to the United States Food and Drug Administration Related to Caffeine-Containing Products. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(8), 1594–1603. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.033>
- Jiménez-Carvelo, A. M., Tonolini, M., McAleer, O., Cuadros-Rodríguez, L., Granato, D., & Koidis, A. (2021). Multivariate approach for the authentication of vanilla using infrared and Raman spectroscopy. *Food Research International*, 141, 110196. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110196>
- Knutsen, H. K., Alexander, J., Barregård, L., Bignami, M., Brüschweiler, B., Ceccatelli, S., Cottrill, B., Dinovi, M., Edler, L., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Nebbia, C. S., Oswald, I. P., Petersen, A., Rose, M., Roudot, A., Schwerdtle, T., Vleminckx, C., Vollmer, G., ... Hoogenboom, L. (Ron). (2018). Risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food. *EFSA Journal*, 16(11). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5333>
- Martínez-Domínguez, G., Romero-González, R., & Garrido Frenich, A. (2016). Multi-class methodology to determine pesticides and mycotoxins in green tea and royal jelly supplements by liquid chromatography coupled to Orbitrap high resolution mass spectrometry. *Food Chemistry*, 197, 907–915. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.11.070>
- Maughan, R. (2005). Contamination of dietary supplements and positive drug tests in sport. *Journal of Sports Sciences*, 23(9), 883–889. <https://doi.org/10.1080/02640410400023258>
- Micheli, L., Nencini, C., Galluzzi, P., Pippi, F., & Menchiari, A. (2014). Hepatotoxicity of Teucrium chamaedrys L. decoction: role of difference in the harvesting area and preparation method. *Indian Journal of Pharmacology*, 46(2), 181. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.129313>
- Nigović, B., Sertić, M., & Mornar, A. (2013). Simultaneous determination of lovastatin and citrinin in red yeast rice supplements by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Food Chemistry*, 138(1), 531–538. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.10.104>
- Peeling, P., Castell, L. M., Derave, W., de Hon, O., & Burke, L. M. (2019). Sports Foods and Dietary Supplements for Optimal Function and Performance Enhancement in Track-and-Field Athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 29(2), 198–209. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0271>
- Phansalkar, R. S., Nam, J.-W., Leme-Kraus, A. A., Gan, L.-S., Zhou, B., McAlpine, J. B., Chen, S.-N., Bedran-Russo, A. K., & Pauli, G. F. (2019). Proanthocyanidin Dimers and Trimers from *Vitis vinifera* Provide Diverse Structural Motifs for the Evaluation of Dentin Biomodification. *Journal of Natural Products*, 82(9), 2387–2399. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00953>

- Remaud, G. S., Martin, Y.-L., Martin, G. G., & Martin, G. J. (1997). Detection of Sophisticated Adulterations of Natural Vanilla Flavors and Extracts: Application of the SNIF-NMR Method to Vanillin and *p*-Hydroxybenzaldehyde. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *45*(3), 859–866. <https://doi.org/10.1021/jf960518f>
- Rocha, T., Amaral, J. S., & Oliveira, M. B. P. P. (2016). Adulteration of Dietary Supplements by the Illegal Addition of Synthetic Drugs: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *15*(1), 43–62. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12173>
- Roy-Lachapelle, A., Sollicec, M., Bouchard, M., & Sauvé, S. (2017). Detection of Cyanotoxins in Algae Dietary Supplements. *Toxins*, *9*(3), 76. <https://doi.org/10.3390/toxins9030076>
- Smichowski, P., & Londonio, A. (2018). The role of analytical techniques in the determination of metals and metalloids in dietary supplements: A review. *Microchemical Journal*, *136*, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2016.11.007>
- Storelli, M. M., Storelli, A., & Marcotrigiano, G. O. (2004). Polychlorinated Biphenyls, Hexachlorobenzene, Hexachlorocyclohexane Isomers, and Pesticide Organochlorine Residues in Cod-liver Oil Dietary Supplements. *Journal of Food Protection*, *67*(8), 1787–1791. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-67.8.1787>
- Symma, N., & Hensel, A. (2022). Advanced analysis of oligomeric proanthocyanidins: latest approaches in liquid chromatography and mass spectrometry based analysis. In *Phytochemistry Reviews* (Vol. 21, Issue 3, pp. 809–833). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09764-2>
- Tournas, V. H., Sapp, C., & Trucksess, M. W. (2012). Occurrence of aflatoxins in milk thistle herbal supplements. *Food Additives & Contaminants: Part A*, *29*(6), 994–999. <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.664788>
- Vaclavik, L., Vaclavikova, M., Begley, T. H., Krynetsky, A. J., & Rader, J. I. (2013). Determination of Multiple Mycotoxins in Dietary Supplements Containing Green Coffee Bean Extracts Using Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry (UHPLC-MS/MS). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *61*(20), 4822–4830. <https://doi.org/10.1021/jf401139u>
- Veprikova, Z., Zachariasova, M., Dzuman, Z., Zachariasova, A., Fenclova, M., Slavikova, P., Vaclavikova, M., Mastovska, K., Hengst, D., & Hajslova, J. (2015). Mycotoxins in Plant-Based Dietary Supplements: Hidden Health Risk for Consumers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *63*(29), 6633–6643. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02105>
- Watanabe, M., Risi, R., Masi, D., Caputi, A., Balena, A., Rossini, G., Tuccinardi, D., Mariani, S., Basciani, S., Manfrini, S., Gnessi, L., & Lubrano, C. (2020). Current Evidence to Propose Different Food Supplements for Weight Loss: A Comprehensive Review. *Nutrients*, *12*(9), 2873. <https://doi.org/10.3390/nu12092873>
- Xu, Z., & Howard, L. R. (2012). *Analysis of antioxidant-rich phytochemicals*. Wiley-Blackwell.
- Zeng, Y., Xu, Y., Kee, C., Low, M., & Ge, X. (2016). Analysis of 40 weight loss compounds adulterated in health supplements by liquid chromatography quadrupole linear ion

trap mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, 8(3–4), 351–356.
<https://doi.org/10.1002/dta.1846>

RIFERIMENTI

Direttiva Europea 2002/46/CE

<https://www.efsa.europa.eu/it>

<https://www.wada-ama.org/en>