



# RAPPORTI ISTISAN 19|10

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## **Integratori alimentari contraffatti nel mercato europeo: risultati del progetto europeo ASKLEPIOS**

M. Bartolomei, M.C. Gaudiano, L. Manna,  
C. Caldarone, L. Romanini, P. Bertocchi,  
D. De Orsi, S. Alimonti, L. Rufini, L. Valvo



TECNOLOGIE  
E SALUTE



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Integratori alimentari contraffatti  
nel mercato europeo: risultati  
del progetto europeo ASKLEPIOS**

Monica Bartolomei, Maria Cristina Gaudiano, Livia Manna,  
Claudia Caldarone, Laura Romanini, Paola Bertocchi,  
Daniela De Orsi, Stefano Alimonti, Leandro Rufini, Luisa Valvo

*Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN**  
**19/10**

Istituto Superiore di Sanità

**Integratori alimentari contraffatti nel mercato europeo: i risultati del progetto ASKLEPIOS.**

Monica Bartolomei, Maria Cristina Gaudiano, Livia Manna, Claudia Caldarone, Laura Romanini, Paola Bertocchi, Daniela De Orsi, Stefano Alimonti, Leandro Rufini, Luisa Valvo  
2019, iii, 48 p. Rapporti ISTISAN 19/10

Il rapporto descrive il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nel progetto europeo ASKLEPIOS, finanziato da EUROPOL (*European Police Office*). In generale, il progetto coordinato dai Nuclei Antisofisticazione e Sanità (NAS) del Comando dei Carabinieri aveva lo scopo di aumentare la consapevolezza e la conoscenza dei paesi partecipanti in merito ai rischi relativi alla contraffazione degli integratori alimentari e di creare sinergie fra le autorità competenti dei diversi Paesi per rendere più difficile per le organizzazioni criminali commercializzare integratori contraffatti nel mercato europeo. In particolare, lo scopo dello studio, che ha coinvolto l'ISS in collaborazione con il Ministero della Salute, era identificare integratori contraffatti o illegali e i luoghi di vendita più a rischio nel mercato UE per fornire alle forze di polizia informazioni utili su come effettuare i controlli e come procedere nelle azioni di contrasto. L'ISS è stato l'unico laboratorio coinvolto nel controllo analitico degli integratori acquistati nei Paesi partecipanti. Le analisi chimiche effettuate sugli integratori sono state mirate alla valutazione della presenza di sostanze non dichiarate e proibite. La conformità delle etichette degli integratori alimentari alla normativa europea vigente è stata valutata dal Ministero della Salute. L'obiettivo di questo rapporto è fornire una sintesi dei risultati ottenuti a tutti le parti interessate.

*Parole chiave:* Integratori alimentari; Farmaci contraffatti; Medicinali falsificati

Istituto Superiore di Sanità

**Counterfeiting food supplements in the EU market: the results of the EU project ASKLEPIOS.**

Monica Bartolomei, Maria Cristina Gaudiano, Livia Manna, Claudia Caldarone, Laura Romanini, Paola Bertocchi, Daniela De Orsi, Stefano Alimonti, Leandro Rufini, Luisa Valvo  
2019, iii, 48 p. Rapporti ISTISAN 19/10 (in Italian)

This report describes the role of the Istituto Superiore di Sanità (ISS) in the EU project ASKLEPIOS granted by EUROPOL (European Police Office). Overall, the project, coordinated by the Comando dei Carabinieri NAS (Nuclei Antisofisticazione e Sanità), intended to increase awareness and knowledge in the participant countries about the threat posed by counterfeit food supplements and to create synergies amongst competent authorities to make more difficult for the criminal organisations to commercialise illegal/counterfeit food supplements. In particular, the aim of the study, involving ISS in cooperation with Italian Ministry of Health, was to identify illegal/counterfeit food supplements and places of sale most at risk in EU market to give police information on how to run the specific controls and to proceed to any necessary follow up action. The ISS was involved as testing laboratory of the food supplements purchased in each EU participating country. Chemical analysis was focused to evaluate the presence of undeclared or forbidden substances. Italian Ministry of Health evaluated the compliance of the labelling to the EU regulation in force. The objective of this report is to provide an organic synthesis of the results of the study to all the interested parties.

*Key words:* Dietary supplements; Counterfeit drugs; Medicines, Falsified

Si ringraziano: i Nuclei Antisofisticazione e Sanità (NAS) del Comando dei Carabinieri per l'attività di coordinamento del progetto; il Ministero della Salute (Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione, Ufficio IV – alimenti particolari, integratori e *novel food*) per la valutazione della conformità dell'etichettatura; e la Sig.ra Paola Rodorigo (ISS) per il contributo alla redazione del rapporto.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [monica.bartolomei@iss.it](mailto:monica.bartolomei@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it)

Citare questo documento come segue:

Bartolomei M, Gaudiano MC, Manna L, Caldarone C, Romanini L, Bertocchi P, De Orsi D, Alimonti S, Rufini L, Valvo L. *Integratori alimentari contraffatti nel mercato europeo: i risultati del progetto ASKLEPIOS*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/10).

---

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



# INDICE

|   |     |
|---|-----|
| <b>Acronimi</b> .....   | iii |
| <b>Contraffazione degli integratori alimentari: una problematica emergente</b> .....  | 1   |
| Progetto ASKLEPIOS .....  | 2   |
| <b>Quadro normativo europeo</b> .....   | 3   |
| Atti correlati.....   | 3   |
| <b>Studio sugli integratori alimentari contraffatti nel mercato europeo<br/>("Tackling illegal food-supplements containing forbidden substances")</b> ..... | 5   |
| Obiettivi .....   | 5   |
| Campionamento .....   | 5   |
| Analisi effettuate.....   | 7   |
| Analisi visuale.....  | 7   |
| Analisi strumentale.....  | 7   |
| Sviluppo di banche dati.....  | 10  |
| Banca dati di massa.....  | 10  |
| Banca dati degli spettri di MS/MS .....   | 11  |
| <b>Risultati e discussione dello studio</b> .....   | 12  |
| Analisi visuale e valutazione dell'etichettatura.....   | 12  |
| Analisi strumentale .....   | 21  |
| <b>Conclusioni</b> .....  | 25  |
| <b>Bibliografia</b> .....   | 28  |
| <b>Appendice A</b>  |     |
| Approfondimenti analitici sui principi attivi trovati negli integratori durante lo studio .....   | 31  |
| <b>Appendice B</b>  |     |
| Approfondimento sulle principali sostanze chimiche e di origine vegetale<br>illegalmente addizionate a integratori alimentari con attività dimagrante ..... | 39  |



## ACRONIMI

|             |   |
|-------------|---|
| ADHD        | <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> (disturbo da deficit di attenzione/iperattività)  |
| AIFA        | Agenzia Italiana del Farmaco  |
| ASKLEPIOS   | <i>Actions on food Supplements, faKe genuine (not) food exhibition, e-LEarning platform, action on Pesticides, operation In Our Sites</i> |
| CHMP        | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>   |
| CLA         | Acido Linoleico Coniugato   |
| CNCF        | Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci  |
| DAD         | <i>Diode-Array Detection</i>  |
| DMAA        | Dimetilamilamina  |
| DMAE        | Dimetilamminoetanolo  |
| EFSA        | <i>European Food Safety Authority</i>   |
| EMA         | <i>European Medicines Agency</i>  |
| EMPACT      | <i>European Multidisciplinary Platform Against Criminal Threats</i>   |
| EUROPOL     | <i>European Police Office</i>   |
| FDA         | <i>Food and Drug Administration</i>   |
| FT-IR       | <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>  |
| HPLC        | <i>High Performance Liquid Chromatography</i>   |
| ISS         | Istituto Superiore di Sanità  |
| LC MS Q-TOF | <i>Liquid Chromatography Quadrupole Time-Of-Flight Mass Spectrometry</i>  |
| MS/MS       | Massa/Massa   |
| NAS         | Nuclei Anti Sofisticazione e Sanità   |
| PDE5i       | fosfodiesterasi tipo 5 - phosphodiesterase type 5 inhibitor   |
| PTFE        | <i>Polytetrafluoroethylene</i>  |
| UE          | Unione Europea  |
| UV          | <i>Ultraviolet (radiation)</i>  |
| WADA        | <i>World Anti-Doping Agency</i>   |





## CONTRAFFAZIONE DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI: UNA PROBLEMATICA EMERGENTE

Negli ultimi anni il mercato della contraffazione si è allargato dai soli medicinali ad altri prodotti di interesse sanitario quali gli integratori alimentari, i dispositivi medici e i cosmetici.

In particolare il fenomeno della contraffazione degli integratori alimentari, presentati come prodotti naturali, ma addizionati di sostanze non ammesse e/o principi attivi farmaceutici è in continua crescita e rappresenta, pertanto, un problema emergente di salute nel mercato dell'Unione Europea (UE).

La prima conseguenza è, infatti, l'aumento del numero di segnalazioni di reazioni avverse in Europa relative al consumo di integratori alimentari non autorizzati/illegali o sub-standard osservate su pazienti e consumatori. Il Ministero della Salute mette a disposizione avvisi di sicurezza sugli integratori all'indirizzo: [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_3.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi).

Gli integratori alimentari sono giuridicamente definiti come prodotti alimentari destinati ad "integrare" la dieta, poiché contenenti ingredienti importanti quali vitamine, minerali, aminoacidi, ecc., in forme preosate da assumersi per via orale (1). Gli integratori non sono destinati a trattare o prevenire alcun tipo di malattia; possono pertanto essere commercializzati indipendentemente da evidenze cliniche di efficacia e sicurezza.

L'aggiunta fraudolenta in tali prodotti di principi attivi farmaceutici o loro analoghi si è diffusa allo scopo di far ottenere ai consumatori i risultati desiderati e, quindi, di incentivarne l'acquisto e rappresenta un'attività estremamente vantaggiosa per la criminalità organizzata.

La severa regolamentazione europea relativa ai medicinali e l'inasprimento delle sanzioni per il reato di falsificazione dei medicinali hanno indotto la criminalità organizzata a orientarsi verso la commercializzazione di prodotti illegali/contraffatti, presentati come integratori alimentari, che possono essere fabbricati a basso costo ed essere venduti liberamente anche online, e che, quindi, comportano rischi inferiori e sono, al tempo stesso, in grado di produrre elevato profitto.

Lo *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) ha recentemente invitato gli stati membri del network dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratory*, OMCL), di cui l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e, in particolare, il Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci (CNCF) fa parte, a partecipare a due studi di sorveglianza del mercato relativi agli integratori alimentari per il controllo del peso e agli integratori alimentari per il potenziamento sessuale. Da tali studi, effettuati su un limitato numero di prodotti, è emerso il segnale di un'ampia diffusione di prodotti addizionati di principi attivi farmaceutici, in particolare provenienti dalle vendite online. Tuttavia, nessuno studio di sorveglianza sul mercato è stato finora attuato su ampia scala sugli integratori alimentari in vendita sul territorio o tramite web.

Si stima che circa il 50% degli italiani e il 30% degli europei faccia uso di integratori alimentari; in particolare, gli integratori per il controllo del peso e quelli per il potenziamento sessuale sono molto utilizzati anche dai giovani. Inoltre, si è notevolmente sviluppato il mercato degli integratori energizzanti, utilizzati allo scopo di aumentare le *performance* atletiche e degli integratori nootropici, per migliorare le prestazioni nello studio o nel lavoro intellettuale.

I corrispondenti farmaci con le stesse "indicazioni" sono per lo più acquistabili solo dietro presentazione di prescrizione medica ed è questo spesso il motivo che spinge pazienti e consumatori a rivolgere l'attenzione ad integratori alimentari sedicenti "naturali".

Gli integratori alimentari rappresentano, quindi, un'attraente alternativa alla terapia farmacologica per la facile reperibilità, ma anche perché la popolazione li considera dotati di scarsa tossicità.

Considerando, infine, che la vendita di integratori non è soggetta a leggi restrittive come avviene, invece, per i medicinali, si profila un rischio concreto per la salute della popolazione in assenza di misure atte a contrastare il fenomeno della falsificazione. È evidente, quindi, come sia importante la corretta informazione sui rischi cui si va incontro acquistando integratori alimentari non registrati o provenienti da canali di vendita non autorizzati o prodotti che reclamizzano l'ottenimento dei risultati desiderati in modo facile e veloce.

## Progetto ASKLEPIOS

Il progetto ASKLEPIOS (8/6/2015 – 30/6/2017), volto a contrastare il fenomeno della contraffazione nel mercato dell'UE e ad individuare i necessari strumenti di cooperazione sviluppando sinergie tra le Autorità competenti dei diversi Paesi, nasce nell'ambito dell'EMPACT (*European Multidisciplinary Platform Against Criminal Threats*) 2015 di EUROPOL (*European Police Office*).

ASKLEPIOS è l'acronimo di *Actions on food Supplements, faKe genuine (not) food exhibition, e-LEarning platform, action on Pesticides operation In Our Sites*.

La complessità del nome deriva dal fatto che il progetto è multidisciplinare e comprende diverse attività operative e molte istituzioni europee coinvolte, a diverso livello, nella lotta alla contraffazione alimentare.

Il progetto ASKLEPIOS, coordinato per l'Italia dai NAS (Nuclei Antisofisticazione e Sanità) del Comando Carabinieri per la Tutela della Salute, ha visto coinvolto l'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con il Ministero della Salute.

L'ISS e, in particolare, l'attuale Reparto Farmaci Chimici del CNCF, aderendo al Call for Proposal EMPACT/01/OAP.2015, è stato coinvolto nello studio denominato "Tackling illegal food-supplements containing forbidden substances", che ha portato all'identificazione di sostanze proibite presenti in integratori alimentari commercializzati nella UE.

## QUADRO NORMATIVO EUROPEO

La Commissione Europea ha stabilito regole comuni sugli integratori alimentari al fine di proteggere la salute del consumatore. Nella UE gli integratori alimentari sono regolati dalla Direttiva 2002/46/CE (1) che li definisce come “prodotti alimentari destinati ad integrare la dieta normale e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, sia monocomposti che pluricomposti, in forme di dosaggio, vale a dire in forme di commercializzazione quali capsule, pastiglie, compresse, pillole e simili, polveri in bustina, liquidi contenuti in fiale, flaconi a contagocce e altre forme simili, di liquidi e polveri destinati ad essere assunti in piccoli quantitativi unitari” (1).

La Direttiva stabilisce i requisiti delle etichettature al fine di evitare che vengano fornite al consumatore informazioni non corrette o ingannevoli. Gli Allegati I e II riportano la lista delle vitamine e sali minerali che possono essere presenti negli integratori alimentari. L’Allegato II è stato aggiornato dal Regolamento (CE) 1170/2009 (2).

Le sorgenti di vitamine e sali minerali attualmente non incluse nelle liste, possono essere riconsiderati per l’inclusione, seguendo la procedura di autorizzazione come *novel food*, in accordo con il Regolamento (UE) 2015/2283 (3) o, se tali sostanze hanno una storia di consumo, con una richiesta sottoposta alla Commissione Europea. In entrambe i casi, dopo parere espresso dalla *European Food Safety Authority* (EFSA), gli ingredienti vengono inclusi nella lista aggiornata del Regolamento (CE) 1170/2009 (2).

Gli integratori alimentari, come ogni alimento, non devono riportare in etichetta o essere reclamizzati come capaci di prevenire o curare una malattia. L’etichetta deve riportare obbligatoriamente le seguenti informazioni:

- nutrienti e sostanze contenute nell’integratore;
- dose giornaliera raccomandata con l’avvertimento di non eccedere tale dose;
- indicazione che gli integratori alimentari non vanno intesi come sostituto di una dieta variata;
- avvertenza di conservare il prodotto fuori dalla portata dei bambini.

Le Autorità nazionali possono richiedere che il Produttore notifichi il prodotto fornendo una copia dell’etichettatura al momento dell’immissione sul mercato. Le Autorità nazionali possono sospendere o limitare la vendita di un integratore alimentare se ritengono ci possa essere un problema di salute pubblica. Queste devono immediatamente informare la Commissione Europea e tutti i Paesi dell’area economica europea (i 28 Paesi della UE, l’Islanda, il Lichtenstein e la Norvegia, in cui vi è il libero movimento di persone, merci, servizi e capitali).

## Atti correlati

Il Regolamento (CE) 1924/2006 (4) definisce le regole sui *nutrition claim* e *health claim* degli alimenti. Le regole del Regolamento, pertanto, si applicano ai *nutrition claim* (es. “basso contenuto di grassi” o “alto contenuto di fibre”) o agli *health claim* (es. “la vitamina D è richiesta per una normale crescita e sviluppo delle ossa nel bambino”) anche delle etichette degli integratori alimentari.

Un *nutrition claim* è un’affermazione che enuncia, suggerisce o implica che un alimento abbia particolari proprietà nutrizionali benefiche dovute a: energia (potere calorico) che è in grado di fornire e/o nutrienti o altre sostanze che contiene o meno.

Un *health claim* è un'affermazione circa la relazione tra cibo e salute. La Commissione Europea autorizza indicazioni sulla salute che sono basate su evidenze scientifiche che possono essere facilmente comprese dal consumatore. L'EFSA è responsabile della valutazione dell'evidenza scientifica a supporto dell'affermazione.

Tipi di *health claim* sono:

- *Health claims* di funzione (Articolo 13) relativi a:
  - crescita, sviluppo o funzioni del corpo
  - funzioni psicologiche e del comportamento
  - dimagrimento o controllo del peso
- *Health claims* sulla riduzione del rischio (Articolo 14(1)(a) relativi a:
  - riduzione dei fattori di rischio nello sviluppo di una malattia
- *Health claims* (Articolo 14(1)(b)) relativi a:
  - sviluppo del bambino.

Questo Regolamento è la base per gli operatori del mercato alimentare che vogliono evidenziare, nell'etichettatura o nella pubblicità, i particolari effetti benefici, nutrizionali o per la salute dei loro prodotti. L'obiettivo di tali regole è che tutte le etichettature degli alimenti venduti in Europa siano chiare, precise e basate su evidenze scientifiche. Alimenti con etichette ingannevoli o fuorvianti sono proibiti nel mercato della UE.

L'Articolo 13 (1) del Regolamento CE 1924/2006 (4) permette l'uso sugli alimenti di *health claim* che descrivono o si riferiscono, in particolare, alla riduzione del senso di fame e ad un aumento del senso di sazietà. In particolare, riguardo agli integratori alimentari, è rilevante la Direttiva 2007/29/CE (5) che regola l'etichettatura, la pubblicità e la presentazione degli alimenti impiegati in diete a basso contenuto calorico per la riduzione del peso. Questa stabilisce che non si debba far riferimento alla velocità o alla quantità della perdita in peso legata all'assunzione del prodotto.

Il Regolamento (CE) 1925/2006 (6) norma l'aggiunta di vitamine e minerali e altre sostanze agli alimenti. Gli Annex I e II riportano la lista delle vitamine e sali minerali che possono essere presenti negli alimenti e quindi negli integratori alimentari. L'Annex II è stato aggiornato dal Regolamento (CE) 1170/2009 (2). Nell'Allegato III sono riportate le sostanze il cui impiego negli alimenti è vietato (Parte A), soggetto a restrizioni (Parte B) o sottoposto a sorveglianza comunitaria (Parte C).

L'autorizzazione all'uso di *novel food e food ingredient* è stata armonizzata all'interno della UE fin dal 1997 [Regolamento CE 258/1997 abrogato] ed attualmente è regolata dal Regolamento (UE) 2015/2283 (3). I *novel food* sono considerati quegli alimenti non consumati ad un livello significativo all'interno della UE prima del 15 maggio 1997 e che rientrano in una delle categorie elencate nel Regolamento (es. alimenti costituiti o isolati da microorganismi, funghi o alghe).

# **STUDIO SUGLI INTEGRATORI ALIMENTARI CONTRAFFATTI NEL MERCATO EUROPEI ("TACKLING ILLEGAL FOOD-SUPPLEMENTS CONTAINING FORBIDDEN SUBSTANCES")**

## **Obiettivi**

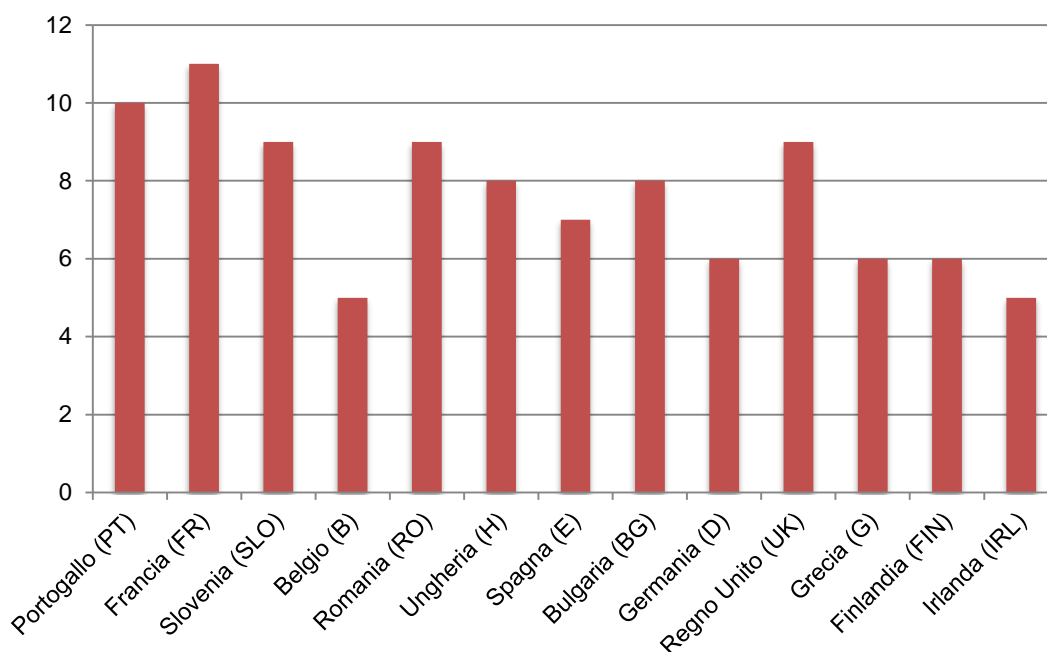
L'obiettivo dello studio era individuare integratori alimentari illegali e contraffatti nel mercato della UE, identificando gli strumenti idonei a combattere il fenomeno della contraffazione attraverso la condivisione delle informazioni e sviluppando sinergie tra le Autorità competenti dei diversi Paesi. Tra le varie categorie di integratori a rischio di contraffazione lo studio si è focalizzato sulla ricerca di principi attivi farmaceutici e sostanze illegali, non dichiarate in etichetta, negli integratori alimentari che reclamizzavano attività dimagrante.

Molti integratori dimagranti sono venduti anche online e reclamizzati sui social media in quanto l'obesità è considerata un problema sociale. Sovrappeso e obesità sono spesso associati a co-morbidità, prematura mortalità, diabete e malattie cardiovascolari. Esistono in commercio alcuni farmaci per il trattamento dell'obesità che richiedono però la prescrizione medica e, proprio per questo motivo, sempre più consumatori rivolgono l'attenzione ad integratori alimentari a base di piante per favorire la perdita di peso. I consumatori ricercano il benessere in prodotti apparentemente "naturali" in cui, in realtà, a volte si nasconde un reale rischio per la salute in quanto contengono al loro interno sostanze anoressizzanti e/o illegali.

## **Campionamento**

Tra le diverse tipologie di integratori reperibili sul mercato l'ISS, di concerto con il Ministero della Salute, ha selezionato quella degli integratori impiegati come dimagranti o brucia grassi, in quanto è la categoria più a rischio di contraffazione che può essere acquistata nei Paesi della UE sia sul mercato legale che illegale. Ai Paesi che hanno partecipato al studio è stato richiesto di acquistare integratori alimentari che reclamizzassero attività dimagrante o brucia grassi sul proprio mercato nazionale su canali legali e, in particolare, in palestre, negozi benessere e per la cura del corpo e dell'alimentazione e negozi etnici. Successivamente, i campioni sono stati fatti pervenire all'ISS dai NAS per essere sottoposti ad analisi chimiche mirate alla ricerca di sostanze presenti in una lista prestabilita di principi attivi anoressizzanti tra cui la sibutramina ed i suoi analoghi e la fenolfaleina.

Il campionamento è avvenuto tra dicembre 2015 e maggio 2016, per un totale di 99 campioni. In Figura 1 sono riportati i campioni pervenuti per Paese della UE partecipante al studio.



**Figura 1. Numero di integratori acquistati per Paese della UE partecipante allo studio.**

Le analisi chimiche e visuali sono state eseguite interamente dal laboratorio dell'ISS (in particolare l'attuale Reparto Farmaci Chimici del CNCF). La valutazione dell'etichettatura dei campioni è stata eseguita dal Ministero della Salute.

Di seguito si riporta la tipologia di negozio dove i campioni sono stati effettivamente acquistati, così come indicato dalle diverse Forze di Polizia dei vari Paesi della UE coinvolti:

- *Body building shop*
- *Body building shop/Dietary supplement shop*
- *Wellness and cosmetics shop*
- *Supermarket*
- *Bio food store*
- *Dietary Supplement shop*
- *Herbal shop*
- *Herbal shop/new age shop*
- *Dietary Supplement/new age shop*
- *Dietary Supplement/cosmetic shop*
- *Pharmacy shops/Drugstore*
- *Fitness and body building shop*
- *Gym*
- *Oriental medicine shop*
- *Oriental market/store*
- *Department store.*

## Analisi effettuate

### Analisi visuale

Ogni campione è stato contrassegnato, all'arrivo al laboratorio dell'ISS, con un codice alfanumerico, composto da un numero progressivo seguito da uno o più caratteri alfabetici correlati al Paese di provenienza del prodotto (*vedi* Figura 1). Ogni campione è stato fotografato, poi ispezionato per una prima classificazione, per capire se il prodotto acquistato fosse effettivamente un integratore alimentare oppure un dispositivo medico, un cosmetico o un alimento.

L'analisi visuale vera e propria è stata effettuata secondo una procedura interna sviluppata *ad hoc* dall'attuale Reparto Farmaci Chimici del CNCF per questa tipologia di campioni. L'analisi visuale consiste in una osservazione sistematica atta a sottolineare tutte le caratteristiche che potrebbero suggerire che il prodotto è illegale o contraffatto. Vengono esaminati nel dettaglio: il confezionamento secondario e primario, le diciture al fine di evidenziare la presenza di possibili errori tipografici, la coerenza tra data di scadenza e il numero di lotto riportati sul confezionamento primario e secondario. Si controlla, inoltre, la presenza del nome del Produttore e del Paese di produzione, come suggerito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'analisi visuale dei farmaci contraffatti (7, 8).

Per ogni campione il risultato dell'analisi visuale è stato riportato in una scheda (Figura 2). È stato creato un database elettronico delle schede al fine di ottenere le informazioni di ciascun campione in modo rapido. Sulla base dell'analisi visuale sono stati selezionati 75 campioni da sottoporre ad analisi chimica per la ricerca dell'eventuale presenza di sostanze non dichiarate o vietate. Per i restanti 24 campioni è stata effettuata l'analisi visuale e compilata l'apposita scheda.

Le fotografie delle etichettature sono state inviate al Ministero della Salute per essere sottoposte a valutazione della loro conformità alla normativa europea.

### Analisi strumentale

#### Screening qualitativo

L'analisi qualitativa degli integratori alimentari è stata effettuata con un metodo di screening sviluppato con un cromatografo liquido interfacciato con un rivelatore spettrofotometrico (*Diode-Array Detection*, DAD) e un rivelatore a spettrometria di massa a tempo di volo (*Quadrupole-Time of Flight*, Q-TOF) con sorgente *Dual ESI* (Agilent Technologies, Fast HPLC Mod. 1290 Infinity + MS Q-TOF Mod. G6520B).

Il rivelatore Q-TOF in modalità MS permette di ottenere la massa ionica accurata ( $\pm 3$  ppm) e, da questa, il software è in grado di calcolare le formule chimiche più probabili di una data sostanza incognita, prendendo in considerazione non soltanto la massa ionica, ma anche la spaziatura isotopica e l'abbondanza isotopica dello specifico segnale di massa.

Successivamente l'ipotesi formulata può essere confermata mediante frammentazione selettiva in modalità Target MS/MS: il pattern di frammentazione ottenuto ad uno o più potenziali (*Collision Offset Voltage*) permette l'identificazione certa della molecola per confronto con uno standard di riferimento se disponibile o per consultazione di database commerciali, ad accesso libero o sviluppati *in house* o sulla base di dati di letteratura scientifica.



**EUROPOL Project ASKLEPIOS**  
**WP1 “Tackling Illegal Food Supplements containing forbidden substances”**

**SAMPLE**

|             |  |
|-------------|--|
| Name        |  |
| Lot number  |  |
| Expiry date |  |
| Code number |  |

**VISUAL INSECTION**

- Secondary packaging  yes  no
- Primary packaging  yes  no
- Leaflet  yes  no
- Typing error (packaging and/or leaflet)  yes  no

Note: .....

Language on the packaging:.....

Language on the leaflet: .....

Is the statement “*Food supplement*” clearly reported on the packaging?  yes  no

Are health claims reported?  yes  no

Note: .....

Manufacturing country: .....

Manufacturer: .....

Is the expiry date reported?  yes  no

Is the lot number reported?  yes  no

Are there inconsistencies (primary/secondary packaging/leaflet)?  yes  no

Are forbidden substances reported on the label?  yes  no

Note: .....

Pharmaceutical form/dose form (tablet, capsule, granules in sachet, e.g.): .....

Note: .....

Photograph (path):.....

**DESCRIPTION OF THE SAMPLE**

.....

.....

.....

**Figura 2. Scheda utilizzata per l’analisi visuale dei campioni**



Il metodo utilizzato ha previsto:

– *Preparazione del campione*

Nel caso delle compresse, una compressa è stata polverizzata e la polvere è stata trasferita in un matraccio volumetrico da 50 mL e diluita con metanolo. Nel caso delle capsule, una capsula è stata aperta e il contenuto trasferito in un matraccio volumetrico da 50 mL e diluita con metanolo. Per i campioni liquidi è stata prelevata una quantità equivalente ad una dose (sulla base di quanto riportato in etichetta) e diluiti a 50 mL. Il metanolo è stato utilizzato in quanto in grado di solubilizzare la maggior parte dei principi attivi potenzialmente presenti (sibutramina, fenoltaleina, principi attivi farmaceutici, amfetamine). In alcuni casi è stata effettuata una doppia estrazione, sia con metanolo sia con acqua. I campioni sono stati sonicati 15' e poi lasciati sotto agitazione magnetica 30'; un'aliquota è stata centrifugata a 3500 rpm per 15' e il surnatante diluito 1:10 e 1:50 in acetonitrile/acqua 1:1 con 0,1% di acido formico. Le due soluzioni, a diversa concentrazione (una unità di dose/500 mL e una unità di dose/2500 mL), sono state filtrate su filtri PTFE 0,22 µm. La soluzione a concentrazione più bassa veniva utilizzata per l'identificazione di componenti presenti in concentrazione più elevata, quali caffeina e sinefrina; viceversa la soluzione più concentrata serviva per avere una buona accuratezza di massa per gli analiti presenti in basse concentrazioni, quali la sibutramina. Si sottolinea che, data la tipologia di campione, è importante lavorare nelle condizioni che permettono di evidenziare il maggior numero di possibili sostanze ad attività terapeutica introdotte illegalmente e che possono essere presenti in quantità terapeutica o sub-terapeutica o anche in quantità maggiori. Concentrazioni troppo basse di analita o troppo alte (che saturano il detector) non permettono di ottenere una buona accuratezza e la corretta valutazione della formula chimica, passaggio necessario per l'identificazione.

– *Preparazione dello standard*

Per l'analisi in modalità MS/MS una opportuna quantità di uno standard di riferimento commerciale è stata dissolta in metanolo e diluita in acetonitrile/acqua 1:1 con 0,1% di acido formico per ottenere una concentrazione finale di 0,01-0,02 mg/mL.

Il metodo cromatografico consiste in un gradiente da 100% di fase mobile prevalentemente acquosa a 100% di fase mobile prevalentemente organica in 15'. Nella Tabella 1 si riportano nel dettaglio le condizioni del metodo.

L'analisi dei dati è stata effettuata con il supporto di una lista di sostanze riportate dalla letteratura scientifica o dalla letteratura non scientifica ("grigia") per il loro abuso o uso "off-label" come sostanze dimagranti e con il supporto di un ampio database di massa costruito *in-house* e contenente più di 1200 sostanze tra principi attivi farmaceutici, inibitori della fosfodiesterasi-5 (principi attivi registrati e analoghi non registrati), agenti dimagranti (sibutramina e suoi analoghi), narcotici (secondo le Tabelle elaborate dal Ministero della Salute (9), (amfetamina e analoghi) e principali sostanze anabolizzanti.

Quando l'analisi preliminare in MS portava ad ipotizzare la presenza di una delle sostanze presenti nelle summenzionate liste si procedeva con l'analisi di conferma in modalità Targeted MS/MS su una soluzione campione preparata *ex-novo*. Lo spettro di frammentazione MS/MS veniva quindi confrontato con lo spettro di uno standard di riferimento o con gli spettri già acquisiti nella banca dati spettrale o con dati di letteratura. Il tempo di ritenzione e lo spettro UV ottenibile con il rivelatore *Diode Array* contribuivano all'identificazione degli analiti incogniti.

Tabella 1. Condizioni del metodo utilizzato

| Parametro                                    | Condizioni  |
|--|---|
| <b>Parametri cromatografici</b>              |   |
| Colonna cromatografica                       | C18 Zorbax Extend, 2,1 x 50 mm, 1,8 micron  |
| Fase Mobile A                                | 95:5 (v/v) acqua/acetonitrile + 0,1% acido formico  |
| Fase Mobile B                                | 95:5 (v/v) acetonitrile/acqua + 0,1% acido formico  |
| Flusso                                       | 0,4 mL/min  |
| Viniezione                                   | 1 microL  |
| Tcolonna                                     | 35°C  |
| Tcampionatore                                | 4°C   |
| λ acquisizione (DAD)                         | 210, 254, 280, 350 nm   |
| <b>Parametri dello spettrometro di massa</b> |   |
| Sorgente Electrospray (Dual ESI)             | Modalità ioni positivi; Drying gas=azoto; Tgas=300°C; Flusso gas=10 L/min; Nebulizer=40 psig; Potenziale del capillare=4000V; Fragmentor=100V; Velocità di acquisizione=2 spettri/s |
| Range MS                                     | 100-1200(*) Da  |
| Masse di riferimento                         | 121, 922(**) Da   |
| Target MS/MS                                 | Tempo di ritenzione dell'analita, massa ionica esatta, Collision Energy Offset=30V (in genere)  |

(\*) Ove necessario l'intervallo di massa è stato ampliato a 50-1200 Da, per poter osservare analiti a basso peso molecolare.

(\*\*) Prima di ogni giornata di misure il sistema viene calibrato con una serie di ioni, tuttavia, per ottenere l'elevata accuratezza di massa richiesta dalla tecnica, lo strumento effettua un'autocalibrazione con due ioni di massa 121 e 922 Da, contenuti in una soluzione che viene infusa nel sistema durante ogni corsa cromatografica.

Per i campioni, per cui il confronto con le liste summenzionate non permetteva la formulazione di alcuna ipotesi, è stata comunque effettuata una ricerca sulle formule chimiche desunte dai principali picchi di massa, per vedere se queste fossero comunque correlabili a sostanze che potessero essere introdotte fraudolentemente per la loro attività dimagrante o presunta tale. Anche in questi casi la conferma dell'identificazione è stata effettuata mediante un'analisi Target MS/MS.

In alcuni casi ci si è avvalsi anche dell'ausilio di altre tecniche quali la spettroscopia FT-IR e la Risonanza Magnetica Nucleare.

## Sviluppo di banche dati

### Banca dati di massa

Come anticipato precedentemente, è stata parte integrante dello studio un approfondito lavoro bibliografico, che ha preceduto e accompagnato lo studio, finalizzato alla costruzione di una banca dati di massa delle sostanze d'interesse. Nell'Appendice B viene riportato un approfondimento relativo alle principali sostanze che possono essere addizionate illegalmente in integratori alimentari dimagranti. Tale lavoro è stato svolto anche sulla letteratura "grigia": forum on-line e social networks, dove la gente comune si scambia informazioni spesso "non affidabili" ma che sono foriere di utili indizi per capire come si muove il mercato legale/illegale. Esistono forum per chi fa uso di anabolizzanti, di sostanze illecite e d'abuso, praticamente per qualunque cosa, dove si ottengono spesso informazioni interessanti e complementari a quelle della letteratura scientifica. Ad esempio, è possibile sapere se un determinato farmaco è ricercato e utilizzato *off-label* per scopi differenti da quelli per cui è stato registrato.

La banca dati di massa è stata compilata come file Excel, salvato poi in formato **.csv**, in cui sono state inserite le formule brute, le masse molecolari neutre mono-isotopiche e il nome delle sostanze d'interesse e la classe terapeutica o altra informazione atta a classificare la sostanza (es. PDE5-i; Narcotico Tab. II Ministero della Salute; Anabolizzante; Amfetamine; ecc.). Il software di elaborazione dello spettro di massa permette di collegarsi automaticamente al file **.csv** della banca dati e, in caso individui una massa che corrisponde a quelle presenti nel database, lo segnala.

## **Banca dati degli spettri di MS/MS**

Dopo aver stabilito una lista di sostanze d'interesse per la loro attività dimagrante, sono stati acquistati gli standard di riferimento corrispondenti. Per ogni sostanza è stata effettuata una misura di massa accurata (con lo stesso metodo impiegato nell'analisi degli integratori) e una misura in Target MS/MS per ottenere gli spettri di frammentazione. Tali spettri sono stati acquisiti a differenti valori di *Collision Energy Offset*, in particolare a 10V, 20V, 30V e 40V, al fine di ottenere una descrizione più dettagliata possibile della modalità di frammentazione delle singole sostanze, da utilizzare nei casi dubbi.

In alcuni casi, in assenza di standard di riferimento commerciali, è stato preso come riferimento il picco di massa accurata della sostanza stessa contenuta in un integratore che la dichiarava. Tale procedura è stata impiegata per confermare la presenza di yohimbina in campioni che non la dichiaravano in etichetta e per escludere la presenza di sostanze, quali per esempio il picamilon in alcuni integratori. L'analisi è stata anche supportata dai dati di letteratura di spettrometria di massa a bassa risoluzione.

Alcuni standard non reperibili commercialmente sono stati sintetizzati *in house*, nei laboratori dell'ISS, in particolare sono stati prodotti analoghi del sildenafil appartenenti alle famiglie del sildenafil, acetildenafil e tiosildenafil e inseriti nella banca dati degli spettri di MS/MS del laboratorio (10).

## RISULTATI E DISCUSSIONE DELLO STUDIO

### Analisi visuale e valutazione dell'etichettatura

Il campionamento nei diversi Paesi della UE non è stato fatto sempre in maniera accurata: circa il 4% dei campioni acquistati non erano in realtà integratori alimentari, ma appartenevano ad altra categoria di prodotto, per esempio dispositivi medici o cosmetici. Alcuni campioni (3%) pur essendo integratori alimentari, non riportavano in etichetta alcun riferimento ad un'azione coadiuvante il dimagrimento, pertanto erano fuori dallo scopo del studio.

La maggior parte dei campioni erano formulati in capsule (63%) o compresse (12%); solo il 4% era in forma liquida.

La maggior parte degli integratori, come atteso, dichiarava la presenza di caffeina (38%), sinefrina (13%), forskolina (9%) e iodio (3%).

La caffeina è una sostanza presente naturalmente in alcuni costituenti di molte piante, tra cui i semi di caffè e di cacao, le foglie di tè, i frutti del guaranà e le noci di cola con una lunga storia di consumo nell'uomo. È inoltre aggiunta a numerosi alimenti ed è presente, spesso in combinazione con la p-sinefrina, in numerosi integratori alimentari ad attività dimagrante o per aumentare le performances atletiche. Esistono anche alcuni medicinali e cosmetici che contengono caffeina.

La sinefrina o p-sinefrina è un alcaloide presente in natura nelle piante del genere *Citrus*, in particolare nelle arance amare (*Citrus aurantium L.*). Le preparazioni a base di *Citrus aurantium* sono impiegate nella Medicina Tradizionale Cinese. In Europa l'estratto si trova spesso in combinazione con la caffeina in integratori alimentari che vantano attività dimagrante.

La forskolina (coleonol) è un diterpene del labdano ricavato dalla radice della pianta del *Coleus forskohlii* (Willd.) Briq., storicamente utilizzato come antiipertensivo e anti-angina nella medicina ayurvedica. Tale sostanza è presente in integratori che vantano proprietà dimagranti. Tuttavia le conoscenze cliniche su attività e effetti indesiderati sono ancora limitate.

Lo iodio è un elemento in tracce presente naturalmente in alcuni alimenti e aggiunto ad altri ed impiegato come integratore alimentare. Lo iodio è un componente essenziale degli ormoni tiroidei tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Gli ormoni tiroidei regolano importanti reazioni biochimiche del corpo, incluse la sintesi proteica e l'attività enzimatica e sono determinanti critici dell'attività metabolica.

Molti campioni, inoltre, dichiaravano di contenere carnitina (16%) e acido linoleico coniugato (CLA, 3%). A tali sostanze viene attribuito un ruolo nella variazione della composizione corporea, in quanto indurrebbero una diminuzione dei livelli di massa grassa a favore di quella muscolare. La carnitina è anche utilizzata per potenziare la muscolatura e per migliorare le performance atletiche.

Quattro campioni riportavano in etichetta la presenza di yohimbina. La yohimbina è un alcaloide indolico originato dalla corteccia dell'albero di *Pausinystalia yohimbe* (K.Schum.) Pierre ex Beille, dell'America Centrale. Gli estratti della pianta sono commercializzati come integratori alimentari per aumentare la potenza sessuale.

La yohimbina, nel periodo di svolgimento dello studio era ancora inclusa nella Parte C “Sostanze sotto osservazione comunitaria” dell’Allegato III del Regolamento (CE) 1925/2006 (6), in quanto sussisteva incertezza scientifica sui potenziali effetti dannosi per la salute associati all’uso di yohimbe e sue preparazioni negli alimenti (11). Il Regolamento (UE) 2019/650 della Commissione del 24 aprile 2019 (12) ha modificato l’Allegato III del Regolamento (CE) 1925/2006 (6) e inserito la corteccia di yohimbe e le sue preparazioni nella Parte A, vietandone l’uso negli alimenti a causa dei possibili effetti dannosi per la salute.

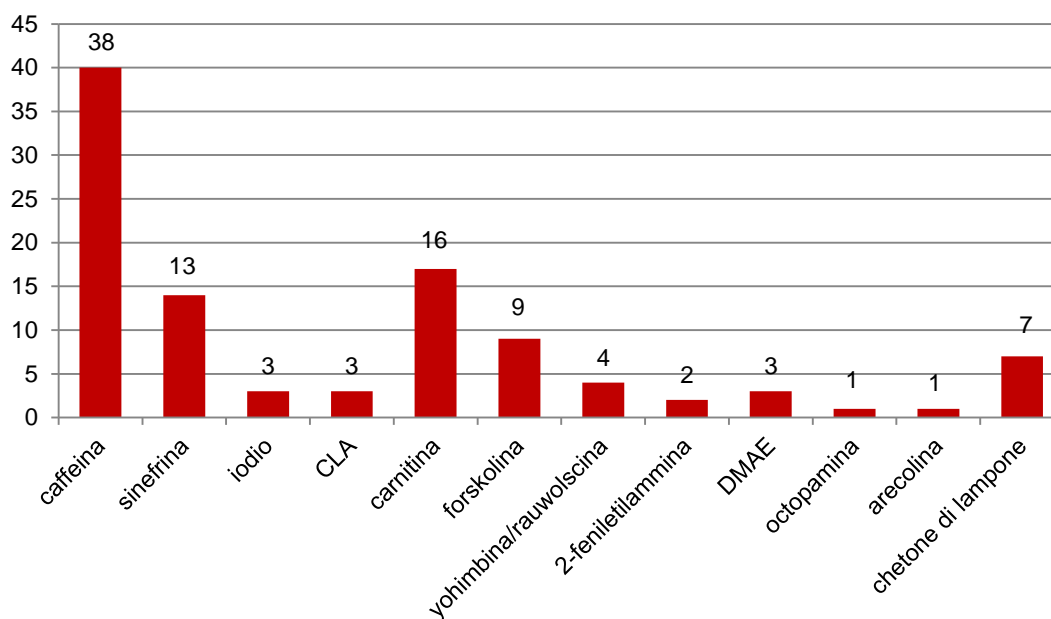
Inoltre, circa il 13% dei campioni dichiarava in etichetta la presenza di sostanze non ammesse negli integratori a causa della loro attività farmacologica o perché considerati come potenziali *novel food* sul mercato della UE, come la 2-feniletilammina (in 3 campioni), il dimetilamminoetanolo (DMAE, in 2 campioni), il chetone di lampone (7%) l’octopamina (1 campione) e l’arecolina (1 campione).

Il chetone di lampone è considerato *novel food* se il suo tenore nell’integratore alimentare è superiore a 50 mg/kg (0,005%). Il tenore naturale di chetoni nel frutto è molto basso tra 0,009 e 4,3 mg/kg (13).

L’arecolina, come tale o come cloridrato è un *novel food*, mentre non lo è la pianta *Areca catechu* L. che la contiene in natura.

L’octopamina è presente in natura nelle piante del genere *Citrus*, in particolare nelle arance amare (*Citrus aurantium* L.). Tuttavia l’octopamina di origine sintetica è considerata *novel food*.

Nella Figura 3 sono riportati il contenuto relativo dei principali ingredienti sulla base di quanto dichiarato in etichetta.

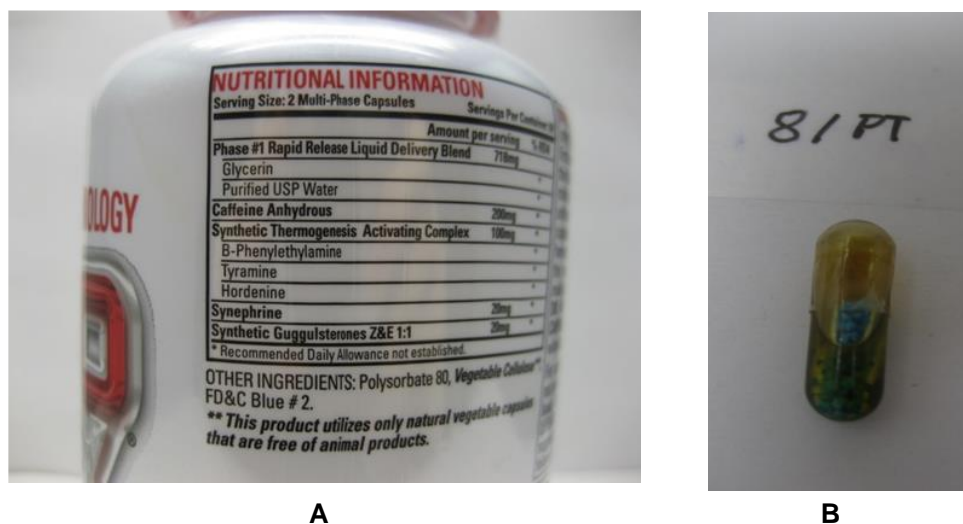


**Figura 3. Principali ingredienti riportati in etichetta nei prodotti analizzati nello studio**

Un campione (8/PT) dichiarava la presenza di feniletilammina, tiramina, ordenina e guggulsterone (fitosteroidi) (Figura 4 A e B). Dall’etichetta è evidente che l’ingrediente guggulsterone è di origine sintetica. Solo il guggulsterone di origine vegetale, proveniente dalla *Commiphora mukul* (Hook. ex Stocks) Engl., non è un *novel food*.

In circa il 20% dei campioni non erano riportate in etichetta le informazioni obbligatorie richieste dalla normativa (Direttiva 2002/46/CE) (1). Inoltre nel 16% dei campioni erano presenti in etichetta indicazioni non conformi alla normativa e non permesse.

Il nome botanico/scientifico e/o la parte usata della pianta non erano riportate nel 50% dei campioni pervenuti.



**Figura 4. Etichetta di un campione (A) e relativa capsula a rilascio multifasico (liquido a rilascio rapido e granuli a rilascio ritardato) (B)**

Le avvertenze speciali previste dalla normativa europea e/o nazionale per specifici ingredienti come la caffeina, la teobromina, il glucomannano e la sinefrina erano spesso assenti.

La dose massima ammessa di alcuni ingredienti, generalmente vitamine e sali minerali, era più alta di quella permessa dalla normativa italiana.

In alcuni casi (4%) il contenuto di caffeina dichiarato eccedeva i 400 mg, quantità giornaliera che non comporta problemi per la salute (14).

In alcuni campioni non era riportato il contenuto percentuale di sinefrina nel *Citrus aurantium L. come* previsto dal decreto 10 agosto 2018 (15).

Alcuni ingredienti erboristici non compaiono nella lista delle piante permesse negli integratori: *Rauwolfia vomitoria* Afzel.; *Baccharis trimera* (Less.) DC.; *Garcinia indica* (Thouars) Choisy e *Garcinia atroviridis* Griff. ex T.Anderson; *Cissus quadrangularis* L. e *Mucuna pruriens* (L.) DC.

La lista delle piante ammesse negli alimenti è la cosiddetta lista BELFRIT (15). La lista BELFRIT rappresenta un elenco positivo delle sostanze e dei preparati vegetali ammessi negli integratori alimentari ed è il frutto di un progetto europeo nato nel 2009 che ha coinvolto tre nazioni: BELgio, FRancia e Italia.

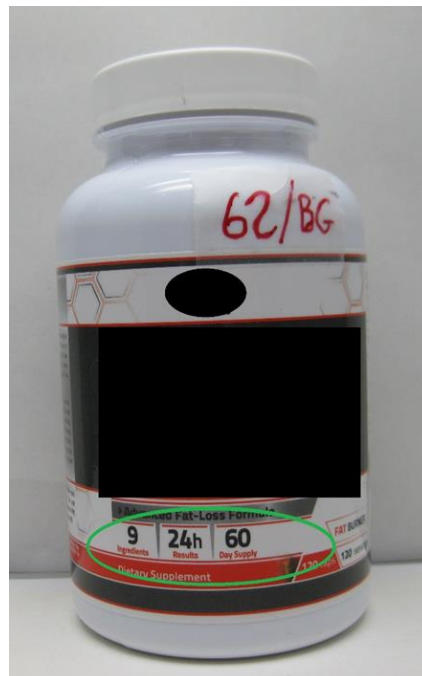
Riguardo ad altri ingredienti potenzialmente pericolosi, bisogna evidenziare che solo in pochi casi era dichiarata in etichetta la natura delle capsule utilizzate: origine vegetale delle capsule (5%) e capsule costituite da ipromellosa (2%). Presumibilmente, quindi, la maggior parte delle capsule (33%) erano di gelatina di origine animale con un potenziale rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali trasmissibili (TSE). Lo stesso rischio può essere ipotizzato per il magnesio stearato di origine ignota e che era presente nella composizione del 26% dei prodotti.

Alcuni prodotti (3%) contenevano all'interno del confezionamento primario (generalmente un flacone in plastica), a contatto con le capsule o le compresse, un sacchetto o cartuccia contenente una sostanza igroscopica recante l'indicazione "Do not eat" (non ingerire) (Figura 5).



**Figura 5. Confezionamento primario di un campione contenente una sostanza igroscopica recante l'indicazione "Do not eat": in cartuccia (A) e in sacchetto (B)**

In alcuni casi (14%) l'etichetta dell'integratore alimentare non era in accordo con la Direttiva 2007/29/CE (5), in quanto faceva riferimento alla velocità e alla quantità di perdita in peso conseguente all'uso del prodotto (Figura 6 e Figura 7).



**Figura 6. Etichetta con dicitura "24h results"**



Figura 7. Etichetta con riferimento alla velocità e alla quantità di perdita in peso conseguente all'uso del prodotto

In cinque campioni era assente il numero di lotto e in un caso il numero di lotto riportato sul confezionamento primario era differente da quello riportato sul confezionamento secondario (Figura 8). Tale discrepanza nei farmaci è considerato un indizio di una potenziale contraffazione.

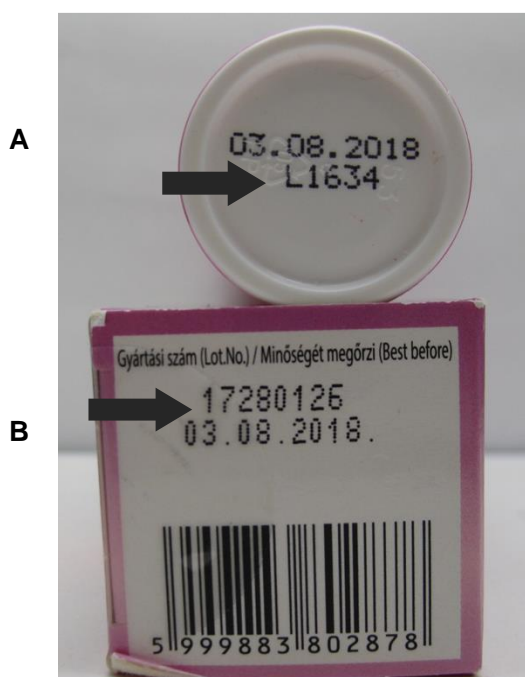


Figura 8. Numero di lotto riportato sul confezionamento primario (A) differente da quello riportato sul confezionamento secondario (B)



Un campione era pervenuto già scaduto: “Best before: 15-05-2013” e la scadenza era riportata solo sul confezionamento secondario e non su quello primario (Figura 9). In un altro campione era dichiarata una data di scadenza incoerente (03/2023) (Figura 10).



Figura 9. Campione pervenuto già scaduto (A) e scadenza riportata solo sul confezionamento secondario (B) e non su quello primario



Figura 10. Campione con data di scadenza incoerente

Sono stati osservati numerosi errori tipografici sulle etichette o nei foglietti illustrativi di vari campioni. Alcuni esempi sono riportati nelle Figure 11-14.



Figura 11. Etichetta di campione con dicitura “Cafeina” invece di Carnitina



Figura 12. Etichetta di campione con dicitura “Cassia Nomane” invece di Cassia Nomame



Figura 13. Etichetta di campione con dicitura “lipotripic” invece di lipotropic



Figura 14. Etichetta di campione con dicitura “vality” invece di validity

Un campione riportava in etichetta la seguente dicitura: “The product doesn’t contain potentially allergenic substances”. Tuttavia, dichiarava tra gli ingredienti l’estratto di *Salix Alba* (80 mg) (Figura 15). Tale estratto contiene salicina, sostanza controindicata nelle persone allergiche all’acido acetilsalicilico.

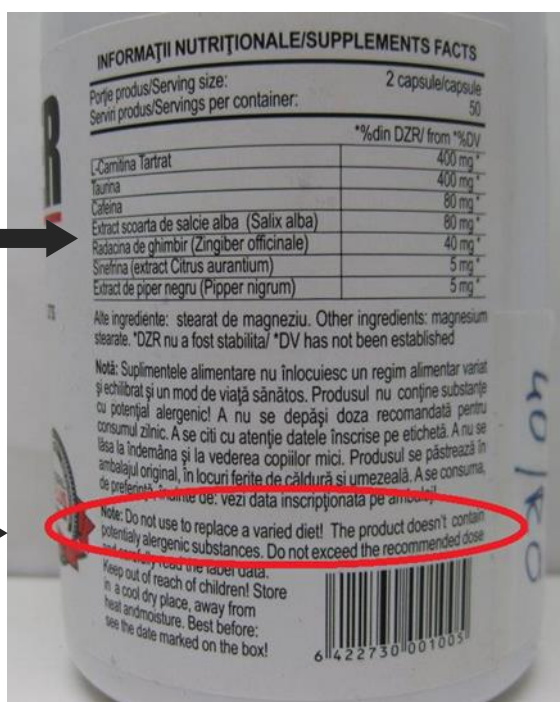


Figura 15. Etichetta con dichiarazioni incoerenti fra loro

In un caso l’etichetta sovrapposta, in lingua portoghese, era discordante con quanto stampato sul flacone in lingua inglese e con quanto riscontrato dai risultati analitici (Figura 16).

In altri casi l’informazione sul confezionamento primario non era in accordo con quanto riportato sul confezionamento secondario (Figura 17) o le dosi giornaliere raccomandate nelle etichette in diverse lingue erano incoerenti fra loro.

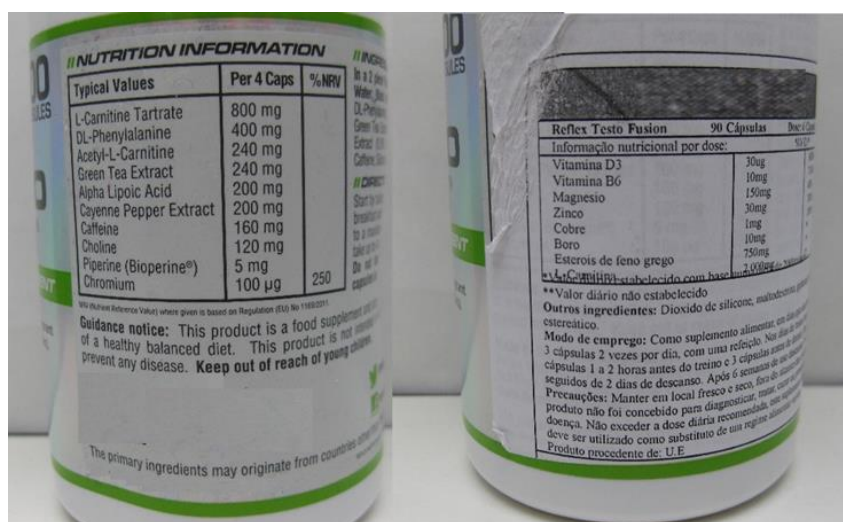


Figura 16. Etichetta in lingua inglese discordante con quanto riportato nell’etichetta in lingua portoghese e con l’effettivo contenuto del prodotto



Figura 17. Etichetta con informazione sul confezionamento secondario (A) non in accordo con quanto riportato sul confezionamento primario (B)

## Analisi strumentale

In un campione, acquistato nel Regno Unito presso un negozio di medicina orientale (Figura 18), sono stati trovati principi attivi farmaceutici non dichiarati in etichetta e proibiti negli integratori: fenoltaleina, sibutramina, benzil-sibutramina e sildenafil (in Appendice A sono riportati gli approfondimenti analitici). Durante l'analisi visuale di questo campione erano stati osservati errori tipografici nell'etichetta; sul confezionamento secondario era presente un falso marchio di autenticità (Fake-proof Mark). Inoltre, l'etichetta faceva riferimento alla velocità e alla quantità di perdita in peso "fast work, obvious effect" e riportava le seguenti informazioni mendaci: "100% herbal" "No chemicals" "No side effect" "No dependence".

La sibutramina è un anoressizzante orale utilizzato per il trattamento dell'obesità. Nel 2002 il Ministero della salute ne decretò la sospensione del commercio a seguito di una revisione dei dati di sicurezza che rivelarono l'esistenza di un rischio cardiovascolare correlato al suo utilizzo. Inizialmente riammessa in commercio su parere dell'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) con l'obbligo di dispensazione su presentazione di ricetta medica specialistica, è stata poi di nuovo sospesa dal commercio in tutti i paesi dell'Unione nel 2010 in seguito ad uno studio multicentrico sulla base del quale il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) della stessa EMA ha concluso che i rischi associati a questa molecola sono superiori ai benefici.



**Figura 18. Etichetta del prodotto con: riferimento a velocità e quantità di perdita in peso e informazioni mendaci (“No chemicals” “No side effect” “No dependence”) (A); falso marchio di autenticità e falso “100% herbal” (B)**

La benzil-sibutramina è un analogo sintetico, strutturalmente correlato, della sibutramina non autorizzato né come farmaco né negli integratori, che presenta attività anoressizzante. Per tale sostanza non sono stati effettuati studi di tossicità.

La fenolfaleina, largamente impiegata come lassativo per oltre un secolo, è stata ritirata dal commercio fin dal 1997 perché fortemente sospettata di effetti genotossici e cancerogeni.

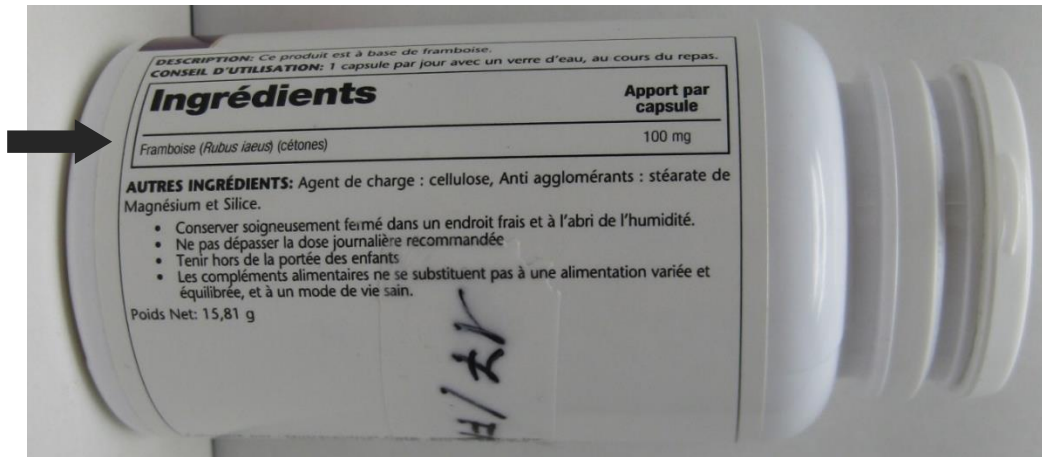
Il sildenafil è un principio attivo farmaceutico che agisce come inibitore della cGMP-specifico fosfodiesterasi tipo 5 (PDE5-i) ed è usato per il trattamento della disfunzione erettile e dell'ipertensione dell'arteria polmonare. I medicinali a base di sildenafil hanno l'obbligo di prescrizione medica e sono controindicati in persone con storia recente di ictus o infarto del miocardio e se assunti concomitantemente ad alcuni farmaci utilizzati per la terapia dell'angina pectoris quali nitrati e nitriti.

Durante l'analisi visuale di questo campione erano stati osservati errori tipografici nell'etichetta; sul confezionamento secondario era presente un falso marchio di autenticità (“Fake-proof Mark”). Inoltre, l'etichetta faceva riferimento alla velocità e alla quantità di perdita in peso “fast work, obvious effect” e riportava le seguenti informazioni mendaci: “100% herbal” “No chemicals” “No side effect” “No dependence”.

Le analisi chimiche hanno inoltre confermato o evidenziato la presenza di sostanze non ammesse negli integratori alimentari o per le loro proprietà farmacologiche o in quanto *novel food* sul mercato della UE: il chetone di lampone, la 2-feniletilammina, l'octopamina, la tiramina, il

guggulsterone sintetico e il dimetilamminoetano (DMAE). Si rimanda all'Appendice B per gli approfondimenti analitici.

La presenza di chetone di lampone è stata confermata nei sei campioni nei quali era dichiarata in etichetta (Figura 19) e evidenziata in un campione di origine portoghese nel quale non era dichiarata.



**Figura 19. Etichetta con indicazione della presenza di chetone di lampone con dicitura “Rubus iaeus” invece di Rubus idaeus**

La presenza di 2-fenilettilammina, tiramina e guggulsterone sintetico dichiarati nell'etichetta del campione 8/PT è stata confermata.

La 2-fenilettilammina è stata trovata in tre campioni che la dichiaravano in etichetta. Aggiungere tale sostanza agli integratori alimentari è illegale a causa della sua attività stimolante. Tale sostanza è stata inserita nella lista delle sostanze proibite nelle competizioni atletiche della *World Anti-Doping Agency* (WADA) (Lista WADA 2019) (16).

Il dimetilamminoetano (DMAE) è stato riscontrato in un campione, la sua presenza era dichiarata in etichetta.

Anche l'octopamina è stata trovata nel campione in cui era dichiarata. Tale sostanza se è di origine sintetica, è classificata come *novel food* sul mercato della UE e non può essere impiegata negli integratori.

La yohimbina, sostanza allora oggetto di valutazione comunitaria, è stata trovata in sette campioni, in quattro di questi era dichiarata in etichetta, mentre negli altri tre non era dichiarata (vedi approfondimenti analitici in Appendice A). Il Regolamento (UE) 2019/650 della Commissione del 24 aprile 2019 (12) ha modificato l'Allegato III del Regolamento (CE) 1925/2006 (6) e vietato l'uso della corteccia di yohimbe e le sue preparazioni negli alimenti a causa dei possibili effetti dannosi per la salute.

In alcuni casi sono state trovate sostanze non dichiarate in etichetta, come la caffeina in un campione che si dichiarava “caffeine-free” (Figura 20) e la sinefrina in un integratore campionato in Romania.

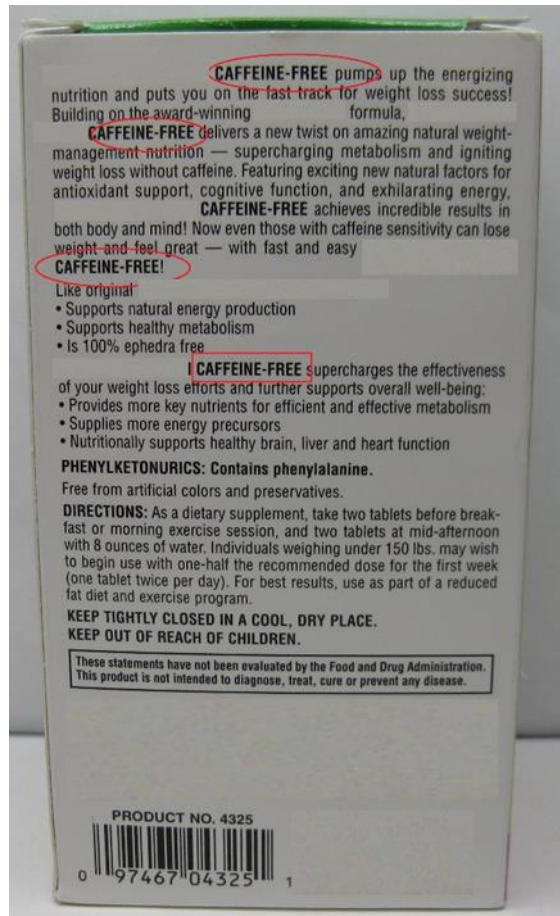


Figura 20. Etichetta di prodotto con la dichiarazione mendace “caffeine-free”



## CONCLUSIONI

Dai Paesi UE partecipanti allo studio sono pervenuti 99 campioni, di ognuno dei quali è stata effettuata l'analisi visuale e la valutazione dell'etichettatura; 75 dei campioni effettivamente appartenenti alla categoria degli integratori alimentari, sono stati sottoposti ad analisi utilizzando un metodo di screening in LC MS Q-TOF qualitativo per la ricerca di sostanze illegali/non dichiarate.

I risultati analitici hanno permesso di identificare le principali problematiche degli integratori alimentari venduti per la riduzione del peso nel mercato legale europeo.

Dei 99 campioni pervenuti solo 12 contenevano sostanze non ammesse negli integratori (15% dei campioni analizzati). La maggior parte di questi contenevano sostanze non permesse negli integratori alimentari come la 2-feniletilammina, l'arecolina, il guggulsterone, l'octopamina e il DMAE, per la loro attività farmacologica o perché considerate *novel food*. Sono stati inclusi anche i campioni contenenti chetone di lampone, considerati potenziali *novel food* sulla base della quantità riportata in etichetta.

Circa il 7% dei campioni contenevano yohimbina, sostanza attualmente vietata negli alimenti. In due campioni è stata trovata yohimbina anche se non dichiarata in etichetta.

La presenza di chetone di lampone è stata confermata nei sei campioni nei quali era dichiarata in etichetta e evidenziata durante l'analisi chimica in un campione nel quale non era dichiarata.

Solo un campione conteneva sibutramina e fenoltaleina, sostanze farmacologicamente attive vietate in quanto pericolose per la salute. Nello stesso campione è stato anche trovato il principio attivo farmaceutico sildenafil e un analogo della sibutramina (benzil-sibutramina) non autorizzato e di cui non sono noti i possibili effetti tossici nell'uomo.

In alcuni campioni sono state trovate sostanze permesse negli integratori alimentari ma che non erano dichiarate in etichetta, anzi, in un caso, era dichiarata espressamente l'assenza della sostanza trovata ("caffeine-free"). La sinefrina e la caffeina, non dichiarate in etichetta, possono rappresentare un rischio per la salute del consumatore.

La percentuale di distribuzione dei campioni, raggruppati in categorie sulla base di quanto riscontrato nelle analisi chimiche, è riassunta in Figura 21. Il campione contenente sostanze farmacologicamente attive vietate è stato incluso nella categoria "Prodotti contenenti sostanze non ammesse".

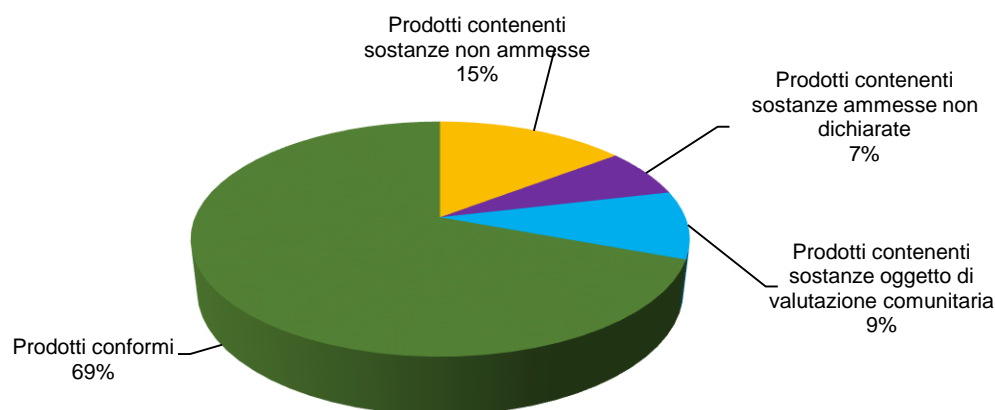


Figura 21. Distribuzione dei campioni in base alle categorie di interesse

La categoria “Prodotti contenenti sostanze oggetto di valutazione comunitaria”, include tutti i prodotti in cui è stata trovata yohimbina. Per quanto detto precedentemente, tale categoria dovrebbe essere accorpata a quella “Prodotti contenenti sostanze non ammesse”. Tuttavia abbiamo preferito mantenere il grafico così come pubblicato nel Report finale del progetto ASKLEPIOS, con le categorie di interesse al momento dello svolgimento dello studio.

Alcuni campioni hanno mostrato più di una problematica e le percentuali riportate nella figura hanno esclusivamente lo scopo di facilitare una lettura rapida dei risultati ottenuti.

Considerando che tutti i campioni esaminati provenivano dal mercato legale, era presumibile aspettarsi che solo in un esiguo numero di campioni ci fossero sostanze illegali o vietate.

Riguardo ai luoghi di vendita degli integratori alimentari, sulla base dello scopo dello studio, erano stati indicati i negozi etnici e orientali e i *body building shop* come quelli a maggior rischio di contraffazione. Nella Figura 22 è riportata la percentuale di campioni non conformi per categoria di luogo di vendita. Sono stati esclusi i campioni pervenuti non appartenenti alla categoria degli integratori alimentari. Sono stati inclusi come campioni non conformi anche quelli contenenti yohimbina che è attualmente vietata negli alimenti.

I diversi luoghi di vendita sono stati classificati nelle seguenti categorie:

- *Body building*: comprendono anche *Gym shop*;
- *Supermercato*: comprendono anche supermercati biologici e angolo parafarmacia del supermercato;
- *Integratori alimentari*: comprendono anche *cosmetic shop*, *wellness and fitness shop*;
- *Erboristeria*: includono anche *new age shop*;
- *Orientale*: includono i negozi di medicina orientale e i supermercati orientali.

La Figura 22, mostra che i negozi dove è stato trovato un considerevole numero di prodotti non conformi alla normativa sono stati i *body building shop*.

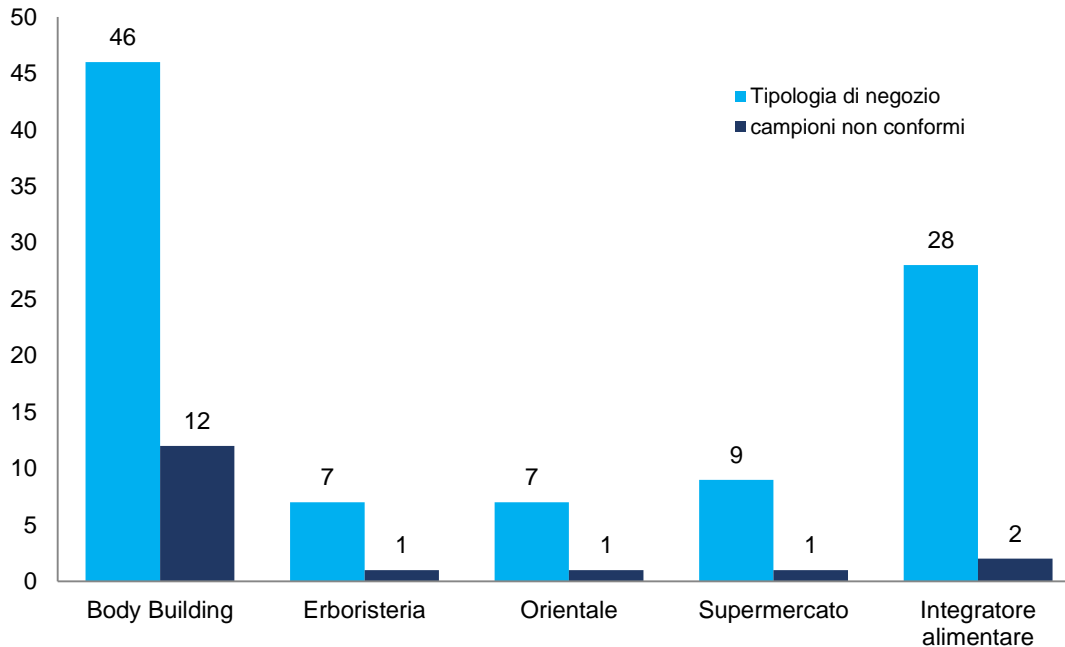
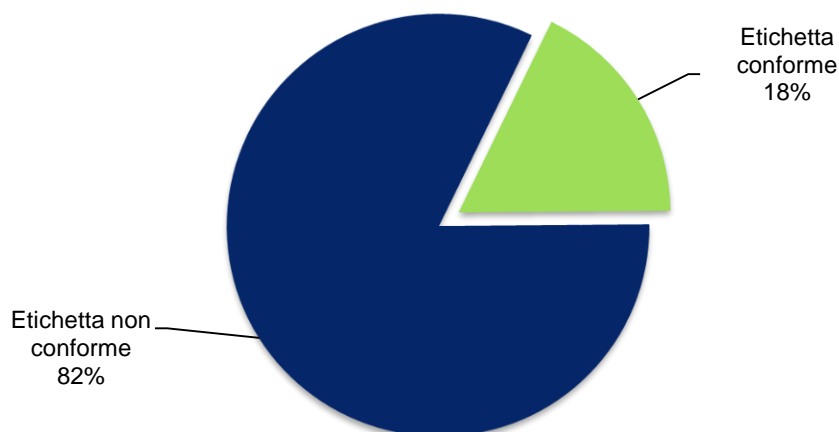


Figura 22. Distribuzione dei campioni in base alla tipologia di luogo di vendita

Tuttavia, in considerazione del basso numero di campioni acquistati nei negozi orientali ed erboristici, la percentuale di campioni non conformi è significativa. Ciò è dimostrato anche dal fatto che il campione più pericoloso per la salute, contenente principi attivi farmaceutici, è stato acquistato proprio in un negozio orientale. I dati complessivi hanno anche evidenziato come la maggior parte dei campioni illegali avesse anche il maggior numero di non conformità in etichetta.

La Figura 23 mostra la percentuale di etichette non conformi nei campioni illegali.



**Figura 23. Distribuzione percentuale dei campioni in base alla conformità dell'etichettatura**

Un'attenta analisi dell'etichettatura è molto importante, in quanto può suggerire, già prima dell'analisi chimica, se il campione è illegale e/o potenzialmente contraffatto. La scheda dell'analisi visuale inserita in questo rapporto (*vedi* Figura 2) può essere un utile ausilio per quanti lavorano nel controllo di campioni potenzialmente illegali e contraffatti (Forze di Polizia, Laboratori di controllo).

Dallo studio e dai risultati ottenuti è emerso che esistono rilevanti differenze fra le normative nazionali in materia di integratori nell'ambito dei diversi paesi della UE. Tale differenze necessiterebbero di essere armonizzate allo scopo di rendere più sicuro il mercato europeo in materia di integratori alimentari, anche in considerazione del fatto che il loro consumo in Europa è in netto aumento. La capacità normativa europea su questa materia è ancora piuttosto carente e questo di fatto impedisce una reale armonizzazione. Alcuni paesi, fra questi l'Italia hanno definito alcune linee-guida a livello nazionale (13, 14, 17) in alcuni casi condivise con altri Paesi europei (lista BERFRIT) (15).

Tuttavia il lavoro a livello nazionale perde di significato in un mercato globale, dove una parte rilevante dei consumatori acquista soprattutto in internet.

L'armonizzazione delle legislazioni nazionali dei Paesi della UE e la stretta collaborazione tra le Autorità competenti dei diversi Paesi è l'unica strategia possibile per rendere più difficile la commercializzazione di integratori alimentari illegali o contraffatti sul mercato europeo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Europa. Direttiva 2002/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 10 giugno 2002 per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 183/51, 12.7.2002. Disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32002L0046>; ultima consultazione 18/07/2019
2. Europa. Regolamento 2009/1170/CE della Commissione del 30 novembre 2009 che modifica la direttiva 2002/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda gli elenchi di vitamine e minerali e le loro forme che possono essere aggiunti agli alimenti, compresi gli integratori alimentari. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 314/36, 1.12.2009. Disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex%3A32009R1170>; ultima consultazione 18/07/2019
3. Europa. Regolamento 2015/2283/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 novembre 2015 relativo ai nuovi alimenti e che modifica il regolamento (UE) n. 1169/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio e abroga il regolamento (CE) n. 258/97 del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1852/2001 della Commissione. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 327/1, 11.12.2015. Disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32015R2283>; ultima consultazione 18/07/2019
4. Europa. Regolamento 2006/1924/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006 relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 404/9, 30.12.2006. Disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1924> ultima consultazione 18/07/2019
5. Europa. Direttiva 2007/29/CE della Commissione del 30 maggio 2007 che modifica la direttiva 96/8/CE per quanto riguarda l'etichettatura, la pubblicità o la presentazione di alimenti destinati a diete ipocaloriche volte alla riduzione del peso. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 139/22, 31.5.2007. Disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32007L0029> ultima consultazione 18/07/2019
6. Europa. Regolamento 2006/1925/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006 sull'aggiunta di vitamine e minerali e di talune altre sostanze agli alimenti. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 404/26, 30.12.2006. Disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1925> ultima consultazione 18/07/2019
7. World Health Organization. *Counterfeit drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs*. Geneva: WHO; 1999. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/medicines/publications/counterfeitguidelines/en/>; ultima consultazione 18/07/2019
8. World Health Organization. *A study on the Public Health and Socioeconomic impact of substandard and falsified medicine products*. Geneva: WHO; 2017. Disponibile all'indirizzo: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23372en/s23372en.pdf>; ultima consultazione 18/07/2019
9. Italia. Decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36. Disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 67, 21/3/2014. Disponibile all'indirizzo: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=3729&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3729&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto); ultima consultazione 18/07/2019
10. Mustazza C, Borioni A, Rodomonte A, Bartolomei M, Antoniella E, Di Martino P, Valvo L, Sestili I, Costantini E, Gaudiano MC. Characterization of Sildenafil analogs by MS/MS and NMR: a guidance

- for detection and structure elucidation of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2014;96:170-186
11. Scientific Opinion on the evaluation of the safety in use of Yohimbe (*Pausinystalia yohimbe* (K. Schum.) *Pierre ex Beille* *Journal* 2013;11(7):3302
  12. Europa. Regolamento 2019/650/UE della Commissione del 24 aprile 2019 che modifica l'allegato III del regolamento (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda lo yohimbe [*Pausinystalia yohimbe* (K. Schum) *Pierre ex Beille*]. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 110/21, 25.4.2019. Disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?qid=1562600139495&uri=CELEX:32019R0650> ultima consultazione 18/07/2019
  13. Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la Nutrizione. *NOTA del Ministero della Salute. Alimenti a fini medici speciali (AFMS) e tenore in chetoni nei preparati di lampone impiegabili negli integratori alimentari*. Roma: Ministero della Salute; 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=53608&parte=1%20&serie;> ultima consultazione 18/07/2019
  14. Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la Nutrizione – Ufficio 4. *Caffeina: limite di apporto negli integratori alimentari e claims ai sensi del regolamento (CE) 1924/2006*. Roma: Ministero della Salute; 2017. Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58252&parte=1%20&serie=null;> ultima consultazione 18/07/2019
  15. Italia. Decreto 10 agosto 2018. Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 224, 26/09/2018. Disponibile all'indirizzo: [http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/09/26/224/sg/pdf;](http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/09/26/224/sg/pdf) ultima consultazione 18/07/2019
  16. World Anti-Doping Agency. *List of prohibited substances and methods 2019*. Disponibile all'indirizzo: [https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited;](https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited) ultima consultazione 18/07/2019
  17. Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la Nutrizione. *NOTA del Ministero della Salute. Altri nutrienti e altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico. (Revisione aprile 2019)*. Roma: Ministero della Salute; 2019. Disponibile all'indirizzo: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1268\\_listaFile\\_itemName\\_4\\_file.pdf;](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_4_file.pdf) ultima consultazione 18/07/2019



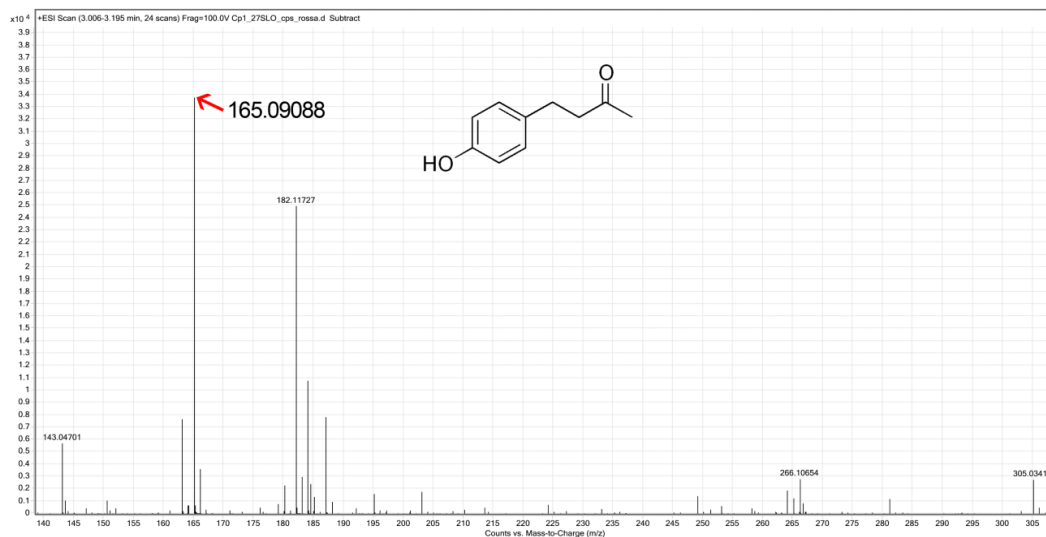
**APPENDICE A**  
**Approfondimenti analitici sui principi attivi**  
**trovati negli integratori durante lo studio**





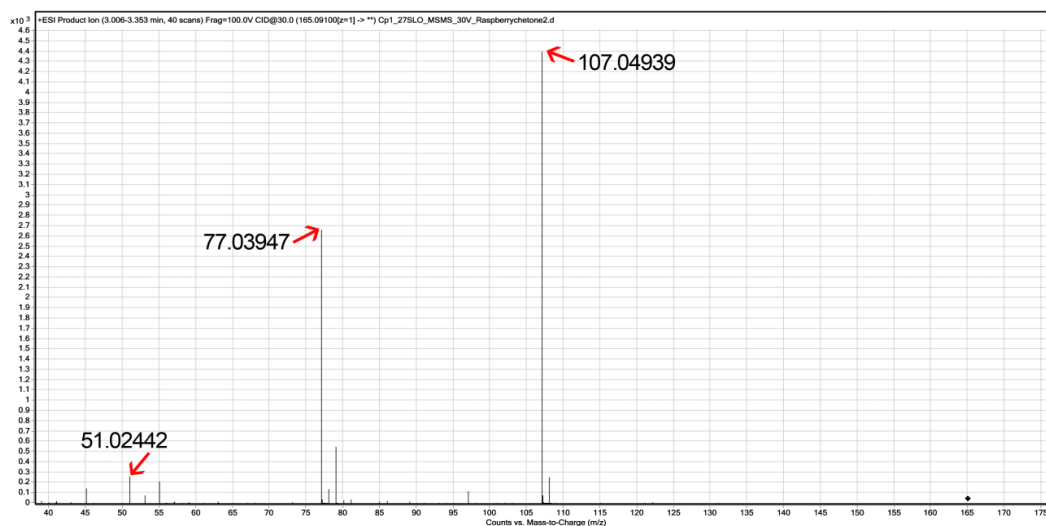
Di seguito vengono riportati gli spettri di MS e MS/MS di alcuni dei principi attivi trovati negli integratori analizzati. Sono selezionati quelli ritenuti più interessanti dal punto di vista dell'impatto per la salute o per i quali non è di facile reperibilità uno standard di riferimento.

## Spettri MS e MS/MS del chetone del lampone



### Spettro di MS nel campione 27/SLO, capsula rossa

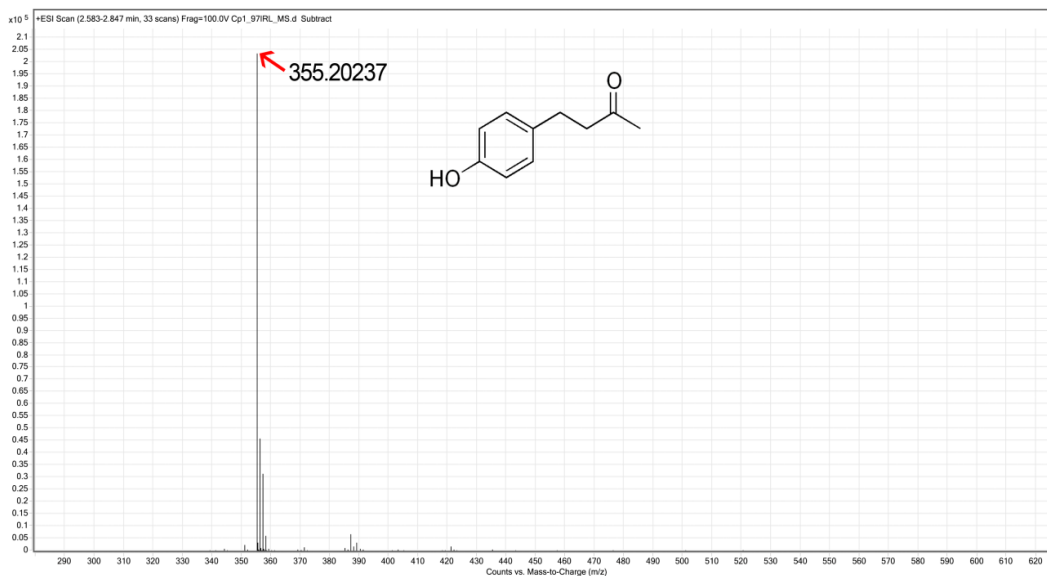
Formula= C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>; Massa monoisotopica= 164.0837; [M+H]<sup>+</sup> teorico= 165.091; diff= 0.83ppm; score= 99.72



### Spettro di MS/MS ottenuto a 30 V di Collision Energy Offset nel campione 27/SLO

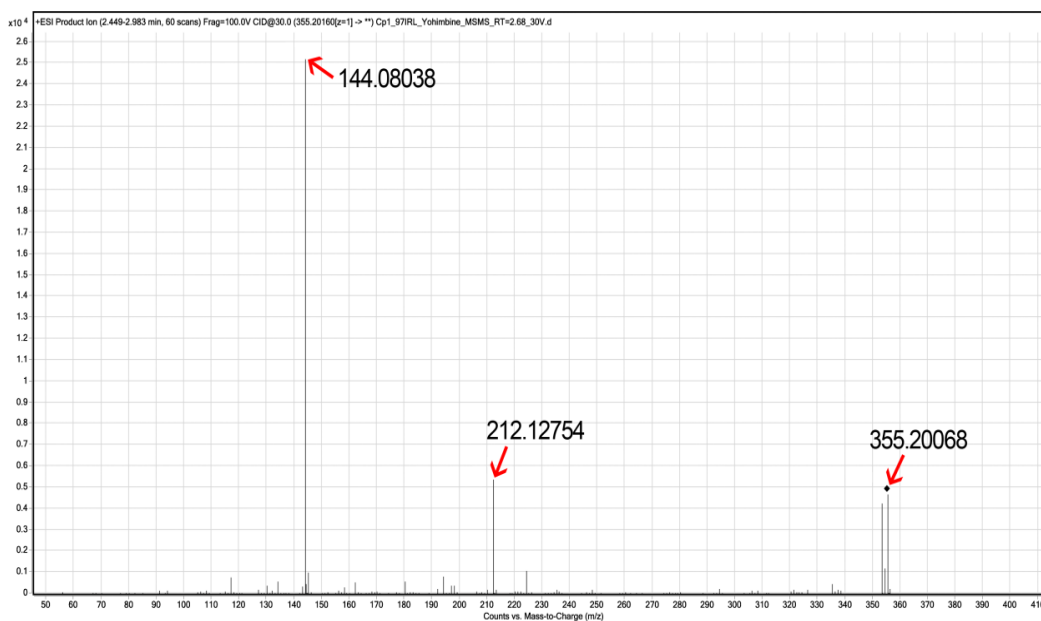
I tre picchi principali ottenuti dalla frammentazione a 30 V del picco 165.091 corrispondono a quelli trovati in letteratura (Yuan *et al.* *J Food Drug Anal* 2019;27:778-85)

## Spettri MS e MS/MS della yohimbina



### Spettro di MS nel campione 97/IRL

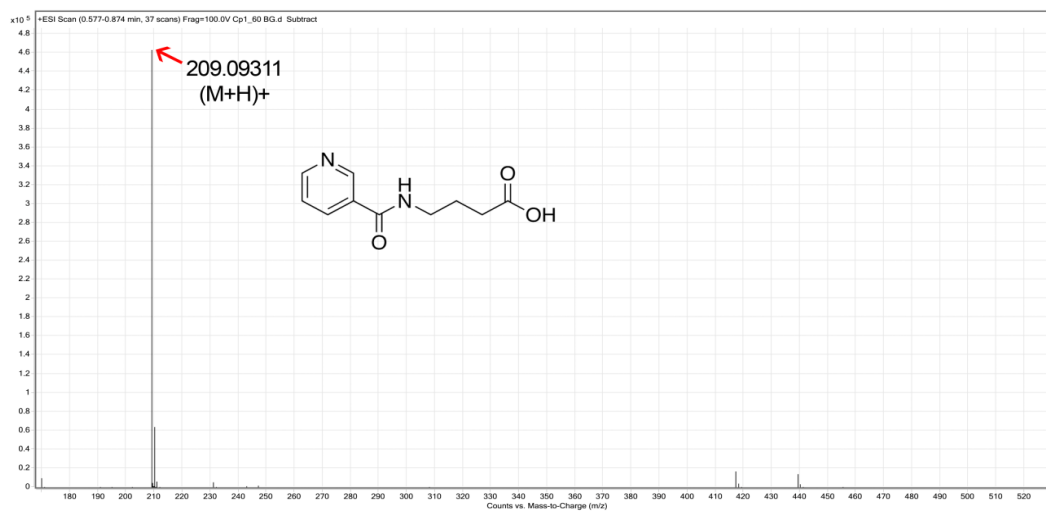
Formula=  $C_{21}H_{26}N_2O_3$ ;  $M_{\text{monoisotopica}} = 354.1943$ ;  $[M+H]^+_{\text{teorico}} = 355.2016$ ;  $\text{diff} = 0.25\text{ppm}$ ;  $\text{score} = 99.06$



### Spettro di MS/MS a 30 V di Collision Energy Offset nel campione 97/IRL

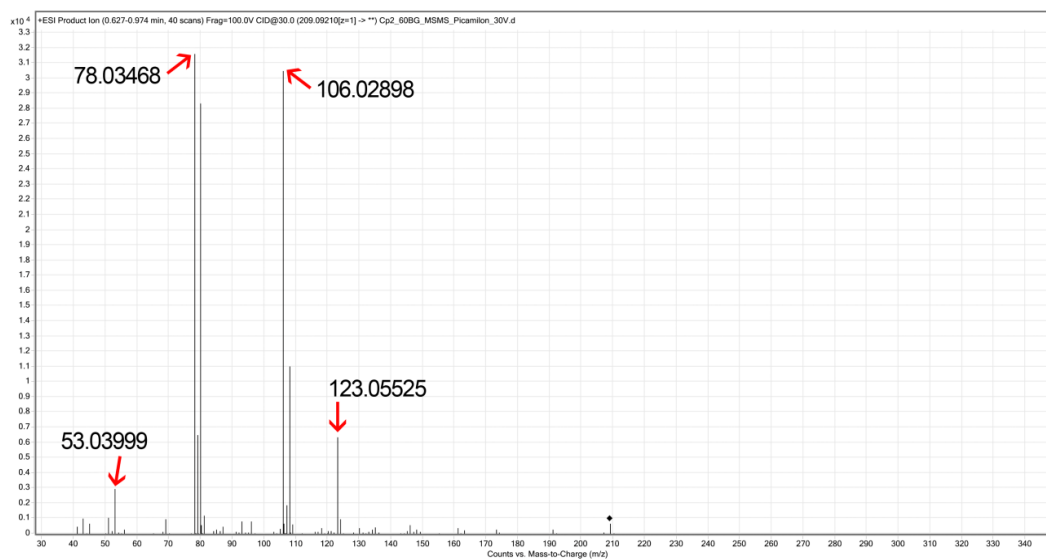
I tre picchi principali ottenuti dalla frammentazione del picco molecolare 355.2016 corrispondono a quelli trovati in letteratura (Pichini *et al.* Smart Drugs. ISS, 2008).

## Spettri MS e MS/MS del picamilon (N-nicotinoyl-GABA)



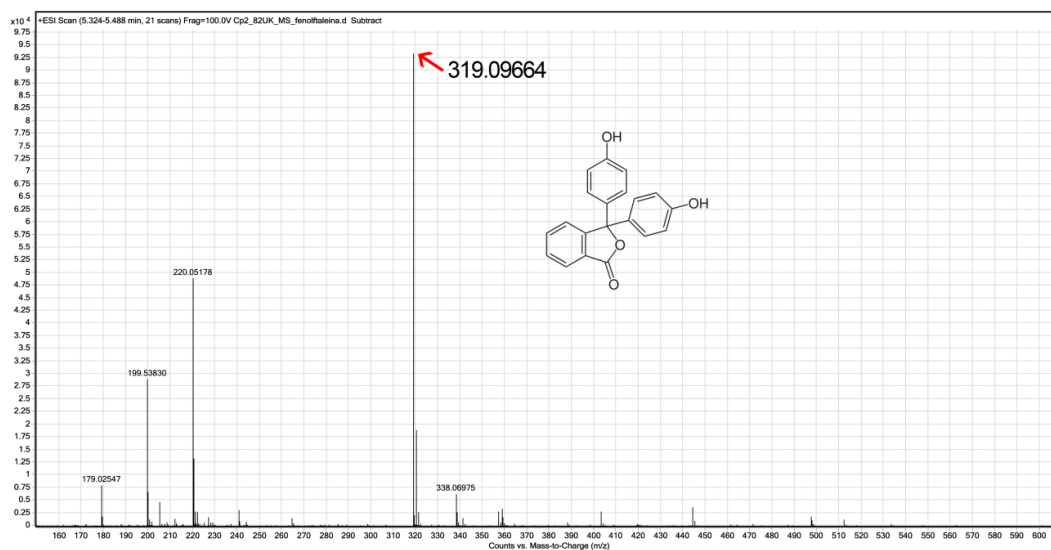
### Spettro di MS nel campione 60/BG

Formula= $C_{10}H_{12}N_2O_3$ ;  $M_{\text{monoisotopica}} = 208.0848$ ;  $[M+H]^+_{\text{teorico}} = 209.0921$ ;  $\text{diff} = -5.21\text{ppm}$ ;  $\text{score} = 92.38$ .



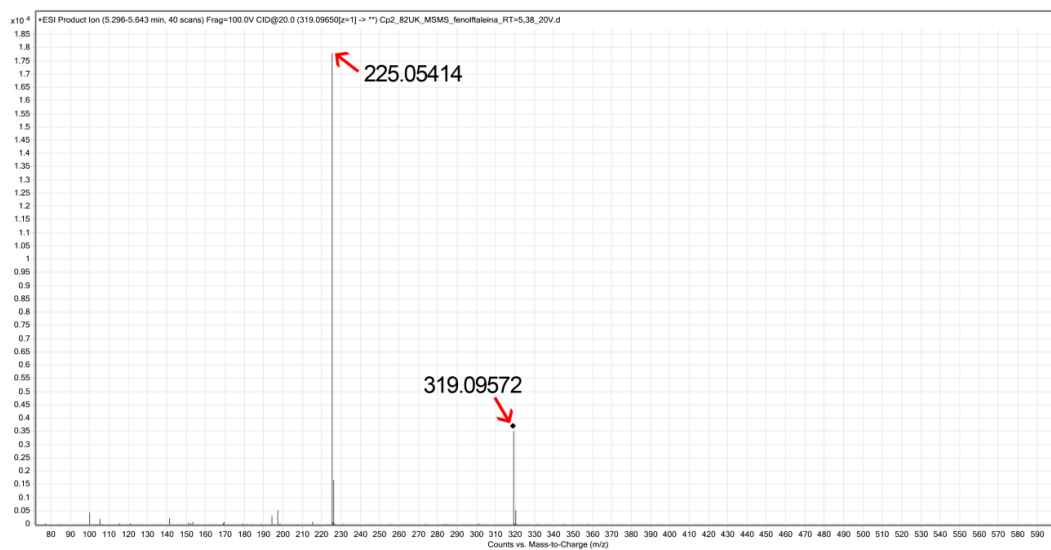
### Spettro di MS/MS a 30 V di Collision Energy Offset nel campione 60/BG

## Spettri MS e MS/MS della fenolftaleina



### Spettro di MS nel campione 82/UK

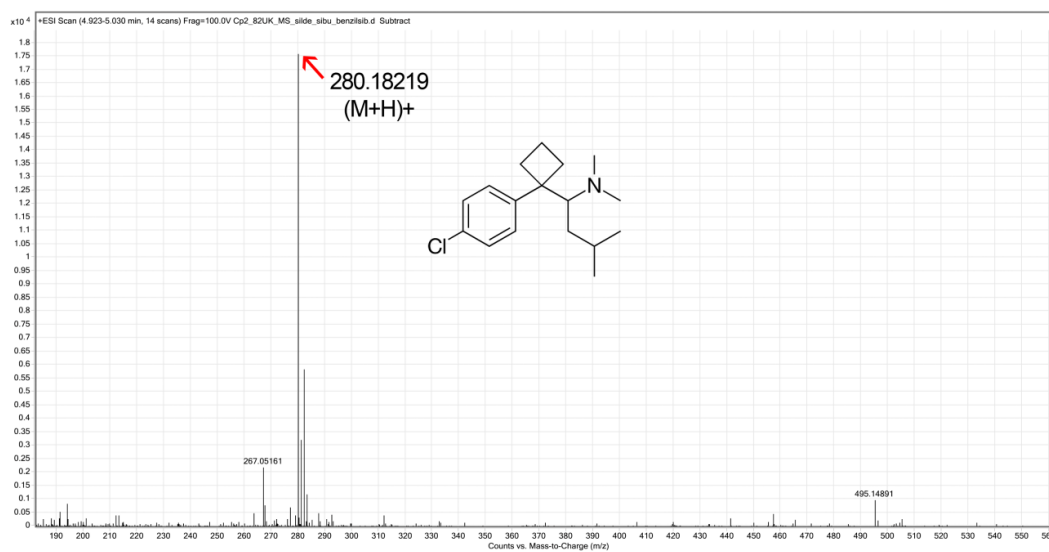
Formula= $C_{20}H_{14}O_4$ ;  $M_{\text{monoisotopica}} = 318.0892$ ;  $[M+H]^+_{\text{teorico}} = 319.0965$ ; diff= 0.13ppm; score= 99.58.



### Spettro di MS/MS a 20 V di Collision Energy Offset nel campione 82/UK

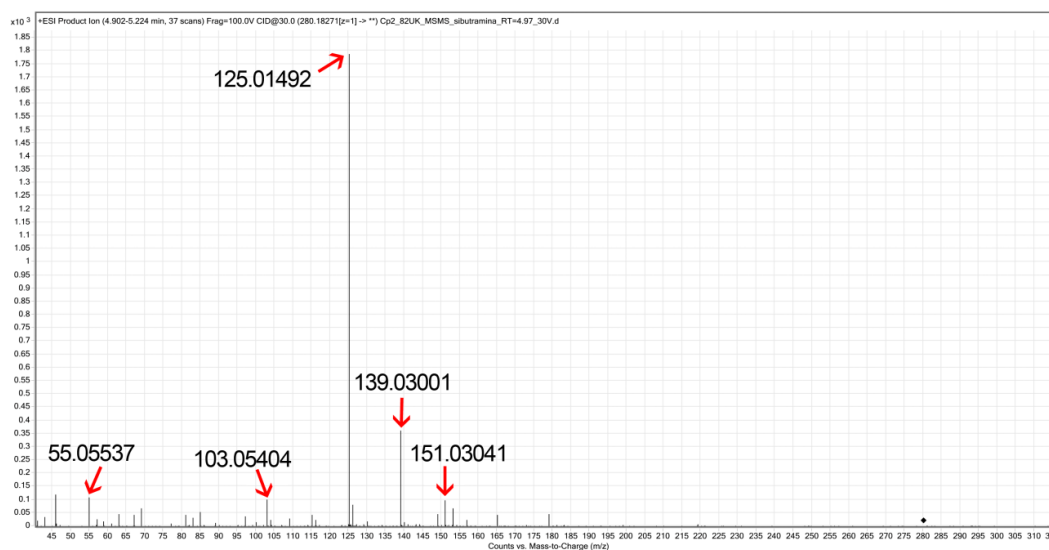
Lo spettro è in accordo con lo spettro MS/MS ottenuto con uno standard di riferimento allo stesso potenziale di frammentazione

## Spettri MS e MS/MS della sibutramina



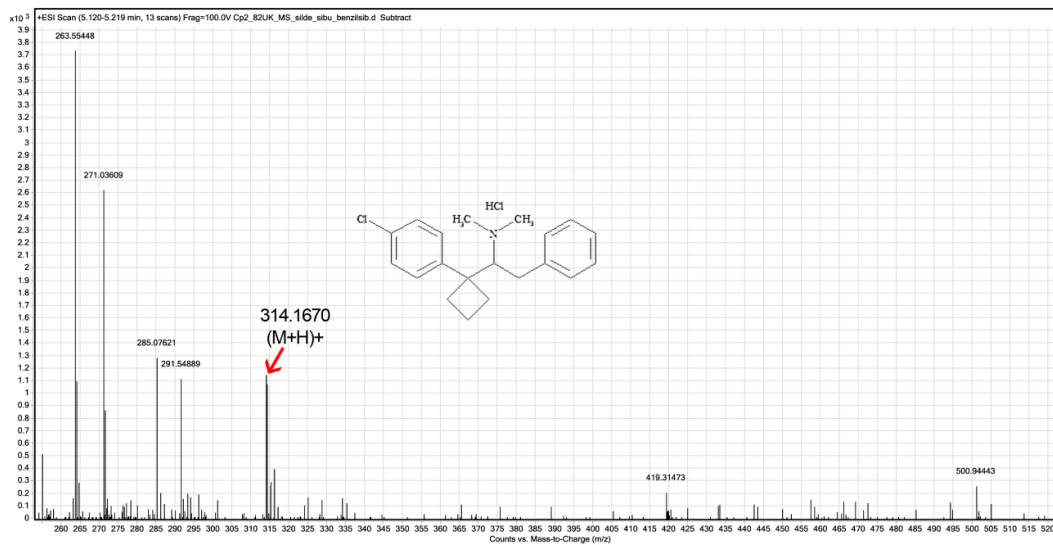
## Spettro di MS nel campione 82/UK

Formula= C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>ClN; M<sub>monoisotopica</sub>= 279.1754; [M+H]<sup>+</sup><sub>teorico</sub>= 280.1827; diff= 3.3ppm; score = 91.93.

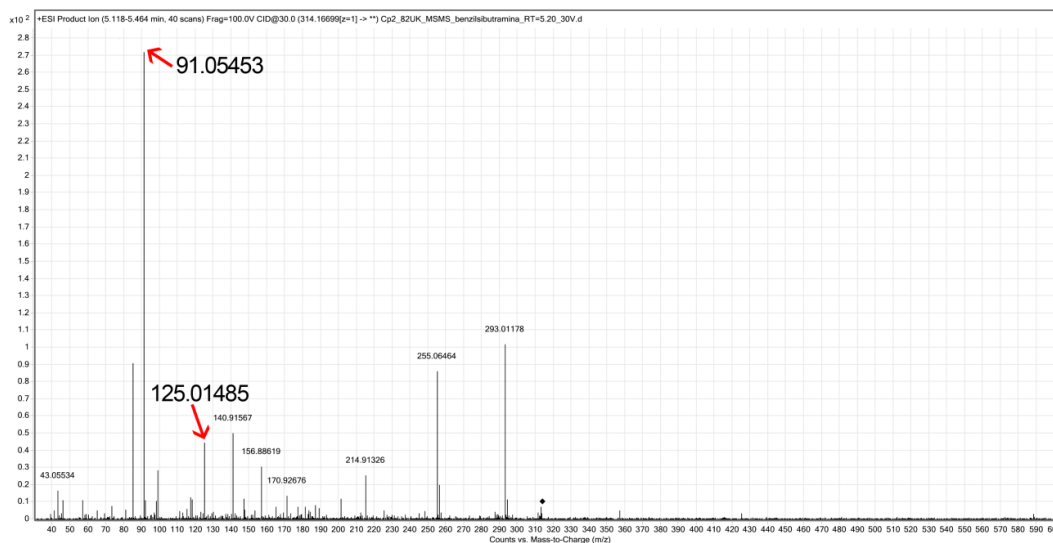
Spettro di MS/MS a 30 V di *Collision Energy Offset* nel campione 82/UK

Lo spettro è in accordo con lo spettro MS/MS ottenuto allo stesso potenziale con uno standard di riferimento

## Spettri MS e MS/MS della benzil-sibutramina



**Spettro di MS nel campione 82/UK**  
Formula=C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN; M<sub>monoisotopica</sub>= 313.1597; [M+H]<sup>+</sup>teorico= 314.167; diff= -0.83ppm



**Spettro di MS/MS a 30 V di Collision Energy Offset nel campione 82/UK**  
I principali picchi ottenuti dalla frammentazione corrispondono a quelli trovati in letteratura (Venhuis et al. *J Pharm Biomed Anal* 2014;89:158-65)

**APPENDICE B**  
**Approfondimento sulle principali sostanze chimiche**  
**e di origine vegetale illegalmente addizionate**  
**a integratori alimentari con attività dimagrante**





## Principali sostanze chimiche addizionate illegalmente a integratori alimentari con attività dimagrante

### Composti amminici

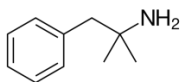
Negli integratori alimentari si trovano spesso estratti di piante contenenti ammine ad attività simpaticomimetica. Gli agonisti beta adrenergici sono noti per la loro capacità di aumentare la massa muscolare e contemporaneamente diminuire la massa grassa. Un trattamento prolungato con composti simpaticomimetici riduce l'apporto di energia e aumenta il consumo di energia tramite la stimolazione che queste sostanze inducono sul sistema simpatico, mentre un'attività ridotta dei nervi simpatici è associata all'aumento del peso corporeo (1, 2). Il sottotipo 3 dei recettori adrenergici beta sembra essere quello responsabile dell'effetto termogenico e lipolitico degli agenti adrenergici, mentre la loro interazione con gli altri sottotipi (alfa 1 e 2, beta 1 e 2) controllerebbe gli effetti cardiaci. Tra le ammine, quelle più frequentemente addizionate o presenti negli integratori alimentari sono l'efedrina (non ammessa negli integratori alimentari), la sinefrina (sottoposta a limiti negli integratori, può essere contenuta come estratto di *Citrus aurantium* titolato, in modo tale che l'apporto giornaliero non superi i 30 mg/die), la norefedrina (nota anche come fenilpropanolamina, non ammessa negli integratori) e la yohimbina (oggetto di valutazione comunitaria).

### Amfetamine e amfetaminosimili

Negli Stati Uniti l'amfetamina è registrata come medicinale per uso orale per il trattamento della Sindrome da iperattività (ADHD).

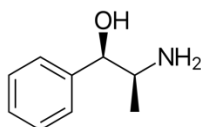
Le amfetamine (ammine simpaticomimetiche) sono sostanze stimolanti del sistema nervoso centrale. L'efficienza di queste sostanze nella riduzione dell'appetito e nell'aumento del metabolismo è elevata, ma non priva di effetti collaterali. Oltre all'azione stimolante sul metabolismo basale, le amfetamine favoriscono il dimagrimento grazie ad un'azione anoressizzante di natura psichica (diminuzione dell'appetito) associata ad una intensa attività lipolitica (favoriscono la mobilitazione dei grassi dal tessuto adiposo). Tra i principi attivi amfetaminosimili possiamo annoverare la fentermina, la fenilpropanolamina, la fendimetrazina, l'amfepramone, la dimetilamilamina, la fenfluramina e la sibutramina.

#### Fentermina



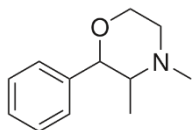
La fentermina è una sostanza che appartiene alle amfetamine sostituite, ad attività psicostimolante e anoressizzante. L'azione anoressizzante si esplica nello stimolare il rilascio della noradrenalina, dopamina e serotonina che controllano l'appetito. La fentermina può avere numerosi effetti collaterali al livello cardiovascolare, gastrointestinale e del Sistema Nervoso Centrale. Gli effetti collaterali possono essere amplificati dal concomitante uso di alcool. Il suo uso negli integratori non è ammesso. Il Decreto Ministeriale del 2 agosto 2011 stabilisce il divieto ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali contenenti manzindolo, fentermina, fendimetrazina e amfepramone (3).

#### Fenilpropanolamina



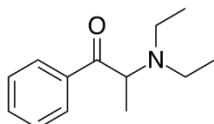
La fenilpropanolamina (norefedrina) è una sostanza psicoattiva impiegata come stimolante e anoressizzante. Alcuni studi hanno correlato l'aumento dell'incidenza di ictus emorragico e di problemi cardiocircolatori all'uso di fenilpropanolamina. All'uso del prodotto è stata associata anche epatotossicità, reazioni allergiche ed effetti al livello psichiatrico (4). Il suo uso negli integratori non è ammesso.

### Fendimetrazina



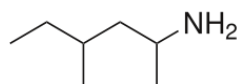
La fendimetrazina è un principio attivo precursore della fenmetrazina ad attività stimolante ed anoressizzante (3,5,6). Ha un'azione al livello di Sistema Nervoso Centrale che comporta una diminuzione del senso di fame e di affaticamento che, dopo qualche mese di terapia, si inverte dando stanchezza, fame incontrollata e depressione. I suoi effetti collaterali si esplicano a livello cardio-circolatorio, gastrointestinale e psichiatrico. È previsto il divieto ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali contenenti fendimetrazina (3). Il suo uso negli integratori non è ammesso.

### Amfepramone



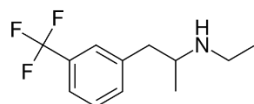
L'amfepramone, detto anche dietilcatinone o dietilpropione, è una molecola amfetamino-simile, della classe dei catinoni, ad azione stimolante e anoressizzante (3,7). Presenta effetti collaterali simili alle altre amfetamine (tachicardia, ipertensione, agitazione, psicosi). È previsto il divieto ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali contenenti amfepramone (3). Il suo uso negli integratori non è ammesso.

### DMAA (dimetilamilamina)



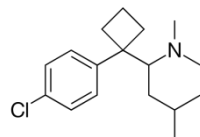
La 1,3-dimetilamilamina, nota anche come metilessaneamina, è una sostanza stimolante simile all'amfetamina, impiegata illecitamente negli integratori alimentari e nei prodotti destinati agli sportivi come "fat burner" (brucia i grassi), inibitore dell'appetito e stimolante (8). Generalmente la DMAA è prodotta per via sintetica, ma spesso negli integratori viene indicata come estratto della radice del geranio (Geranium root extract) o olio di geranio (Geranium oil extract), perché è presente naturalmente, ma in piccole quantità, nelle radici della pianta del geranio (9). Viene spesso utilizzata nelle "party pills" vendute in discoteca. La sostanza agisce sul sistema nervoso centrale e può causare un aumento della pressione arteriosa, insufficienza respiratoria, tachicardia e infarto cardiaco. Il suo uso negli integratori non è ammesso.

### Fenfluramina



La fenfluramina è uno stimolante del Sistema Nervoso Centrale e anoressizzante che agisce sul senso di sazietà. L'isomero destrogiro della molecola ha una attività più specifica sui centri della sazietà e pertanto è più attivo. I trattamenti cronici con fenfluramina sono stati associati a insorgenza di depressione e stati psicotici (10). Il suo uso negli integratori non è ammesso.

### Sibutramina



La sibutramina è il principio attivo un farmaco destinato al trattamento dell'obesità ritirato dal mercato nella UE e di numerosi altri Paesi a causa dei suoi effetti collaterali (eventi cardiovascolari, infarto e ictus). La molecola agisce a livello del sistema nervoso centrale, come anoressizzante, facilitando la comparsa del naturale senso di sazietà postprandiale. La riduzione dell'appetito si riflette positivamente sul controllo del peso, insieme all'effetto termogenico di "brucia grassi". Quest'ultimo aspetto è, tuttavia, responsabile degli effetti collaterali associati alla terapia con sibutramina. La noradrenalina, infatti, oltre ad aumentare il consumo di ossigeno a riposo, innalza la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Il farmaco è stato definitivamente ritirato dal mercato nel 2010 (11,12,13). Il suo uso negli integratori non è ammesso.

## Ormoni tiroidei e loro analoghi sintetici

### Triiodotironina e tiroxina

La ghiandola tiroide è spesso coinvolta in certi tipi di obesità. Gli ormoni che essa produce, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), regolano il metabolismo basale e favoriscono la mobilizzazione delle riserve di grasso per trasformarlo in energia (14). È fatto divieto ai medici di prescrivere e ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali a scopo dimagrante contenenti L-tiroxina e triiodotironina (15).

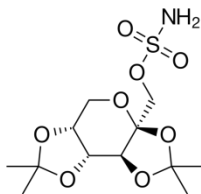
### Triac (acido triiodotiroacetico )

Il triac o acido triiodotiroacetico non nasce come farmaco per il controllo del peso corporeo; è un analogo degli ormoni tiroidei che stimola le funzioni della tiroide. Essendo uno stimolatore del metabolismo basale, consente di bruciare i grassi, anche senza aumentare l'attività fisica. Gli effetti del triac si esplicano a bassissime dosi, pertanto i sovradosaggi possono essere molto pericolosi (16). È vietato ai medici di prescrivere e ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali a scopo dimagrante contenente triac (17).

## Antiepilettici ad attività dimagrante

Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia di due farmaci antiepilettici, il topiramato e la zonisamide, nel calo di peso. L'associazione zonisamide/bupropione è in fase avanzata di studio per la registrazione come terapia anti-obesità (18).

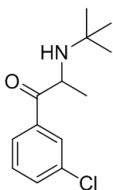
### Topiramato



Il topiramato è un farmaco anticonvulsivante approvato per il trattamento dell'epilessia e nella profilassi di alcune forme di emicrania. Tra i vari effetti collaterali del topiramato rientrano la perdita di peso e dell'appetito (effetto anoressizzante). In tal senso, è stato progettato un medicinale a base di topiramato e fentermina (altro principio attivo ad azione anoressizzante) per il trattamento dell'obesità e delle patologie correlate (diabete, ipertensione e ipercolesterolemia) (19). Nel 2012 è stato approvato negli Stati Uniti dall'FDA (Food and Drug Administration) ma l'autorizzazione al commercio in Europa è stata negata dall'EMA a causa del rischio di effetti collaterali importanti, come palpitazioni, pensieri suicidi, lapsus di memoria ed effetti teratogeni (20). È vietato ai medici di prescrivere e ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali a scopo dimagrante contenente topiramato (17). Il suo uso negli integratori non è ammesso.

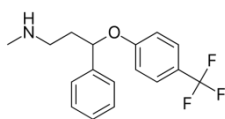
## Antidepressivi ad attività dimagrante

### Bupropione



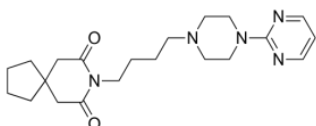
Il bupropione è un antidepressivo che aumenta i livelli di dopamina e noradrenalina. Il farmaco è anche registrato come medicinale nella terapia del tabagismo e, nella formulazione a rilascio modificato, come antidepressivo. Ha evidenziato anche una attività nel trattamento dell'obesità in associazione con altri farmaci (es. la zonisamide e naltrexone) (21). È vietato ai medici di prescrivere e ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali a scopo dimagrante contenente bupropione (17). Il suo uso negli integratori non è ammesso.

## Fluoxetina



La fluoxetina è il principio attivo di un medicinale ad attività antidepressiva, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina nei neuroni centrali. Spesso, la fluoxetina viene prescritta a persone obese e che soffrono di bulimia nervosa, al fine di aiutarle a prevenire la tendenza ossessiva a mangiare in quantità eccessiva (22). Purtroppo, sono frequenti i casi di abuso. Il farmaco non è prescrivibile per uso dimagrante (17) e il suo uso negli integratori non è ammesso.

## Buspirone

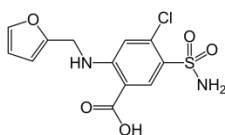


Il buspirone è un farmaco utilizzato per il trattamento dell'ansia che ha meccanismo d'azione analogo alla fluoxetina (23). Il farmaco non è prescrivibile per uso dimagrante (24) e il suo uso negli integratori non è ammesso.

## Diuretici

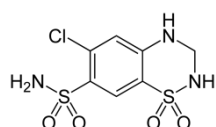
I diuretici sono farmaci che vengono prescritti per l'ipertensione, contro gli edemi e possono aiutare il cuore contro l'insufficienza cardiaca. Tutti agiscono a diversi livelli del nefrone, unità di base del rene. I farmaci diuretici non hanno attività anoressizzante, ma sono utilizzati per contrastare la ritenzione idrica, perché aumentano la diuresi e diminuiscono il gonfiore diffuso. Vengono illegalmente addizionati ad integratori alimentari ad attività dimagrante (25).

### Furosemide



La furosemide è impiegata per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e dell'edema grazie alla sua attività contro la ritenzione idrica. Viene usata, anche se proibita, dai body builder nei giorni antecedenti le competizioni come agente mascherante dell'uso di sostanze dopanti (26). Il farmaco non è prescrivibile per uso dimagrante (17) e il suo uso negli integratori non è ammesso.

### Idroclorotiazide



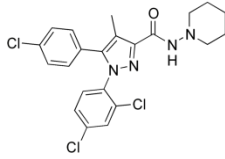
L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che blocca il trasporto del cloruro di sodio e comporta un'importante perdita di sali minerali, in particolare di potassio, che devono essere reintrodotti con integratori salini (27).

## Lassativi

L'uso di lassativi per dimagrire è legato alla loro azione di promozione della perdita di liquidi corporei. Si tratta, tuttavia, di un dimagrimento fittizio, dato che la perdita di peso non è associata ad una riduzione significativa della massa grassa. Il secondo meccanismo con cui i lassativi favoriscono il dimagrimento consiste nella riduzione della quantità di nutrienti assorbita, dato che accelerano il transito intestinale. Tuttavia tale effetto è associato a spiacevoli effetti indesiderati, come diarrea, dolori addominali, debolezza, squilibri elettrolitici e disidratazione. I lassativi non rientrano tra i farmaci approvati per dimagrire. Tra i lassativi addizionati illegalmente in integratori dimagranti adulterati si può annoverare il bisacodile e la fenolfaleina. Quest'ultimo, come farmaco lassativo, è stato ritirato dal mercato in diversi Paesi poiché sospettato di avere attività cancerogena (28).

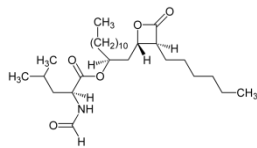
## Altri principi attivi ad attività anoressizzante e dimagrante

### Rimonabant



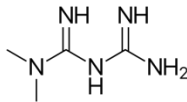
Il rimonabant è il principio attivo anoressizzante. È un antagonista di recettori dei cannabinoidi di tipo 1 (CB1), presenti nel sistema nervoso e facenti parte del sistema utilizzato dal corpo per controllare l'assunzione alimentare. Tali recettori sono presenti anche negli adipociti. Registrato nel maggio del 2008 per il trattamento dei pazienti obesi dopo pochi mesi il rimonabant è stato ritirato. Il Comitato scientifico dell'EMA ha adottato il provvedimento di sospensione confermando che nei pazienti che assumono rimonabant il rischio di gravi effetti indesiderati di tipo psichiatrico (disturbi depressivi, pensieri suicida, ansia e aggressività). Il 23 ottobre 2008, l'AIFA ha disposto il divieto di vendita del medicinale a seguito della raccomandazione EMA (29). Naturalmente, il suo uso negli integratori non è ammesso.

### Orlistat



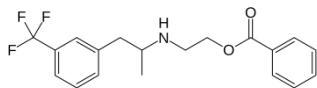
I farmaci a base di orlistat sono i più utilizzati nel trattamento dell'obesità. Il principio attivo è capace di inibire le lipasi pancreatiche, enzimi deputati alla scissione dei trigliceridi in frammenti più semplici e facilmente assorbibili dalla mucosa intestinale (acidi grassi e monogliceridi). Grazie all'azione dell'orlistat, i trigliceridi, non attaccati dalle lipasi, non possono essere assorbiti dalla mucosa intestinale e vengono quindi eliminati con le feci. Questo farmaco presenta, infatti, una struttura chimica molto simile a quella dei trigliceridi. Di conseguenza, l'elevata affinità con le lipasi intestinali e pancreatiche, fa sì che l'orlistat si leghi ad esse in modo stabile, diminuendo sensibilmente la quota enzimatica disponibile alla digestione dei trigliceridi (30). L'impiego del farmaco negli integratori non è ammesso.

### Metformina



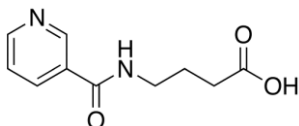
Il principio attivo metformina viene usata come terapia antidiabetica, ma sono molti gli studi che hanno evidenziato come questa sostanza sia utile anche per dimagrire, grazie alla sua azione inibitrice della fame. Questa viene spesso combinata con l'exanatide, che ritarda il passaggio del cibo dallo stomaco all'intestino, aumentando così la sensazione di pienezza. La metformina ha un potente effetto dimagrante, ma si tratta di un farmaco indicato per soggetti diabetici e/o con un Indice di Massa Corporea superiore a 25 (31). È vietato ai medici di prescrivere e ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali a scopo dimagrante contenente metformina (17). L'impiego del farmaco negli integratori non è ammesso.

### Benfluorex



Il benfluorex, venduto come medicinale per il trattamento delle iperlipidemie e come adiuvante glicometabolico in soggetti diabetici, è stato ritirato dal mercato a seguito di una raccomandazione dell'EMA (32). Il suo impiego negli integratori non è ammesso.

### Picamilon



Il Picamilon è un composto formato dalla combinazione sintetica tra niacina e GABA (acido  $\gamma$ -amminobutirrico) (33). La sua vendita non è consentita negli Stati Uniti dove viene considerato un adulterante negli integratori alimentari. La FDA ha stabilito nel Dietary Supplement Health 70 and Education Act del 1994, che il picamilon non può rientrare in nessuna delle categorie di ingredienti ammessi (vitamine, minerali, estratti, ecc.) (34).

## Alcune piante e loro componenti

### ***Citrus aurantium* L. var. amara**

Le evidenze scientifiche relative all'attività dell'arancio amaro nell'obesità sono scarse e relative ad un suo impiego in prodotti di associazione (con iperico, caffeina, ecc.) o all'uso di suoi componenti isolati (i.e. sinefrina, naringina, esperidina). Il rapporto rischio/beneficio non gioca a favore dell'uso dell'arancio amaro nel paziente obeso poiché, a causa della natura simpaticomimetica non selettiva dei suoi effetti, è responsabile di reazioni cardiovascolari (i.e., dolore toracico, tachicardia), ansia e dispnea (35,36).

### ***Rubus idaeus* L.**

Di tale pianta, nota col nome di lampone, vengono menzionati i chetoni in essa contenuti ([4-(4-idrossifenil)-2-butanone]), per i quali sono stati postulati numerosi meccanismi d'azione coinvolti nel controllo del peso corporeo (*down regulation* dei fattori di trascrizione coinvolti nell'adipogenesi, inibizione della lipasi pancreatica, ecc.). L'evidenza di un'efficacia clinica come dimagrante non è disponibile, mentre è noto che il chetone [4-(4-idrossifenil)-2-butanone] è cardiotossico e potenzialmente teratogeno (37).

### ***Garcinia cambogia* L.**

Per questa pianta l'attività nel controllo del peso corporeo è riconducibile alla presenza di acido idrossicitrico (inibitore della citrato-liasi, presente in elevate quantità nella buccia del frutto). I dati di letteratura sull'efficacia clinica nella riduzione del peso corporeo sono contrastanti (38). Da ricerche precliniche e da alcuni *case report* sono emersi effetti indesiderati, tra cui epatotossicità, atrofia testicolare, accumulo di collagene a livello epatico, aumento delle transaminasi epatiche, ecc. (39).

### ***Coleus forskohlii* (Willd.) Briq. e caffè verde**

Per queste piante o i loro componenti isolati, sono stati ipotizzati diversi meccanismi d'azione, ma per le quali le conoscenze cliniche di efficacia ed effetti indesiderati (cefalea, insonnia, flatulenza) sono ancora limitate (40).

## Bibliografia dell'Appendice B

1. Yang YT, Mc Elligott MA. Multiple actions of beta-adrenergic agonists on skeletal muscle and adipose tissue. *Biochem J* 1989;261(1):1-10
2. Spraul M, et al. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest* 1993;92(4):1730-1735
3. Italia. Decreto Ministeriale 02 agosto 2011. Aggiornamento e completamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni ed integrazioni. Ricollocazione in tabella I delle sostanze Amfepramone (dietilpropione), Fendimetrazina, Fentermina e Mazindolo. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 180, 4/8/2011 Disponibile all'indirizzo: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2011/08/04/180/sg/pdf>; ultima consultazione 18/07/2019
4. Krentz AJ, Fujioka K, Hompesch M. Evolution of pharmacological obesity treatments: focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(6):558-70.
5. Landau D, Jackson J, Gonzalez G. A case of demand ischemia from phendimetrazina. *Cases J* 2008;1:105.

6. Leone O, Agostini V, Foà A, et al. Cardiac pathologic findings in three unusual cases of sudden cardiac death related to anorexiants drugs. *Human Pathology* 2017;69:101-9.
7. Cohen S. Diethylpropion (Tenuate): An infrequently abused anorectic. *Psychosomatics* 1977;18(1):28-33.
8. Monakhova, YB, Ilse M, Hengen J, El-Atma O, Kuballa T, Kohl-Himmelseher M, Lachenmeier DW. Rapid assessment of the illegal presence of 1, 3-dimethylamylamine (DMAA) in sports nutrition and dietary supplements using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *Drug Test Anal* 2014;6(9):944-8.
9. Zhang Y, Ross MW, Breitbach ZS, Armstrong DW. 1,3-Dimethylamylamine (DMAA) in supplements and geranium products: natural or synthetic? *Drug Test Anal* 2012;4(12):986-90.
10. Vivero LE, Anderson PO, Clark RF. A close look at fenfluramine and dexfenfluramine. *J Emerg Med* 1998;16(2):197-205.
11. Müller D, Weinmann W, Hermanns-Clausen M. Chinese slimming capsules containing sibutramine sold over the Internet: a case series. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(13):218-22.
12. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, Seaton TB. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obesity Research* 1999;7(2): 189-198.
13. Agenzia Italiana del Farmaco. *Farmaci anti obesità - No dell'AIFA alla Sibutramina (12-04-2010)*. Roma: AIFA; 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/farmaci-anti-obesita%C3%A0-no-dellaifa-alla-sibutramina>; ultima consultazione 18/07/2019.
14. Akinyemi, E, Bercovici S, Niranjani S, Paul N, Hemavathy B. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis due to dietary weight-loss supplement. *Am J Ther* 2011;18(3):e81-83.
15. Italia. Decreto Ministeriale 31 marzo 2017 e s.m.e.i. Modifiche al decreto 22 dicembre 2016, recante: Divieto di prescrizione di preparazioni magistrali contenenti il principio attivo sertralina ed altri» e disposizioni in materia di preparazioni galeniche a scopo dimagrante. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 82, 07/04/2017 Disponibile all'indirizzo: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/04/07/82/sg/pdf> ultima consultazione 18/07/2019.
16. Bauer BA, Elkin PL, Erickson D, Klee GG, Brennan MD. Symptomatic hyperthyroidism in a patient taking the dietary supplement tiratricol. *Mayo Clinic Proceedings* 2002;77(6):587-90.
17. Italia. Decreto Ministeriale 4 agosto 2015 e s. m. e. i. Divieto di prescrizione di preparazioni magistrali contenenti i principi attivi triac, clorazepato, fluoxetina, furosemide, metformina, bupropione e topiramato. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 184, 10/08/2015. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2015/08/10/184/sg/pdf> ultima consultazione 18/07/2019.
18. McElroy SL, Kotwal R, Guerdjikova AI, Welge JA, Nelson EB, Lake KA, D'Alessio DA, Keck PE, Hudson JI. Zonisamide in the treatment of binge eating disorder with obesity: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67(12):1897-906.
19. Astrup A, Toubro S. Topiramate: A New Potential Pharmacological Treatment for Obesity. *Obesity research* 2004;12(12):167S-173S.
20. European medicines Agency. Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine / topiramate). London: EMA; 2013. Disponibile all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf); ultima consultazione 18/07/2019
21. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46.
22. Goldstein DJ, Rampey AH Jr, Enas GG, et al. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obesity* 1994;18(3):129-35
23. Taylor DP, Eison MS, Riblet LA, Vandermaelen CP. Pharmacological and clinical effects of buspirone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1985;23(4):687-94.
24. Italia. Decreto Ministeriale 22 dicembre 2016 e s. m. e. i. Divieto di prescrizione di preparazioni magistrali contenenti il principio attivo sertralina ed altri. *Gazzetta Ufficiale* n. 1, 02/01/2017. Disponibile all'indirizzo: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-01-02&atto.codiceRedazionale=16A09008&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-01-02&atto.codiceRedazionale=16A09008&elenco30giorni=false) ultima consultazione 18/07/2019.
25. Woo H, Kim JW, Han KM et al. Simultaneous analysis of 17 diuretics in dietary supplements by HPLC and LC-MS/MS. *Food Additives & Contaminants: Part A* 2013;30(2):209-17.

26. World Anti-Doping Agency. *List of Prohibited Substances and Methods 2019*. Disponibile all'indirizzo: <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited>; ultima consultazione 18/07/2019.
27. Duarte JD, Cooper-DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(6):793-802.
28. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, *et al.* Phenolphthalein laxatives and risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(23):1943-44
29. Agenzia Italiana del Farmaco. *Comunicato Stampa EMEA su Acomplia (rimonabant)*. Roma: AIFA; 23/10/2008 <http://www.aifa.gov.it/content/comunicato-stampa-emea-su-acomplia-rimonabant-23102008>; ultima consultazione 18/07/2019.
30. Hvizdos KM, Markham M. Orlistat. A review of its use in the management of obesity. *Drugs* 1999;58(4):743-60.
31. Lee A, Morley JE. Metformin Decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res* 1998;6(1):47-53.
32. European Medicines Agency. *Questions and answers on the withdrawal of medicines containing benfluorex*. London: EMA; 2010. Disponibile all'indirizzo: [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/questions-answers-withdrawal-medicines-containing-benfluorex\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/questions-answers-withdrawal-medicines-containing-benfluorex_en.pdf); ultima consultazione 18/07/2019.
33. Wenqi C, Xiaoyan C, Yan Z, *et al.* Determination of picamilon concentration in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2010;878:1181–4.
34. Food and Drug Administration. *Picamilon in dietary supplements*. Silver Spring, MD: FDA; 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/ProductsIngredients/ucm472881.htm>; ultima consultazione 18/07/2019
35. Suryawanshi JAS. An overview of Citrus aurantium used in treatment of various diseases. *African Journal of Plant Science* 2011;5(7):390-5.
36. Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. A review of the human clinical studies involving *Citrus aurantium* (bitter orange) extract and its primary protoalkaloid p-synephrine. *Int J Med Sci* 2012;9(7):527-38.
37. Lee J. Further research on the biological activities and the safety of raspberry ketone is needed. *NFS Journal* 2016;2:15-8.
38. Onakpoya I, Hung SK, Perry R, Wider B, Ernst E. The use of garcinia extract (hydroxycitric acid) as a weight loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *J Obes*. 2011;2011:Article ID: 509038.
39. Fassina P, *et al.* The effect of garcinia cambogia as coadjuvant in the weight loss process. *Nutr Hosp* 2015;32(6):2400-8.
40. Kavitha C, K. Rajamani K, Vadivel E. Coleus forskohlii - A comprehensive review on morphology, phytochemistry and pharmacological aspects. *Journal of Medicinal Plants Research* 2010;4(4):278-85.



*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di luglio 2019*

*Stampato in proprio  
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, luglio 2019*