

## Il progetto della Fondazione Europea Ramazzini sull'aspartame

Soffritti M., Belpoggi F.

Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini", Bologna

Autore corrispondente

Morando Soffritti

Fondazione Europea Ramazzini, Centro di Ricerca sul Cancro Cesare Maltoni

Via Saliceto n. 3, 40010 Bentivoglio (BO), Italia

telefono e fax: +390516640460; fax +390516640223; e-mail [crcfr@ramazzini.it](mailto:crcfr@ramazzini.it)

**Riassunto.** Al centro del dibattito internazionale è l'aspartame (APM), un dolcificante artificiale consumato nel mondo da oltre 200 milioni di persone. È utilizzato in oltre 6000 prodotti, fra i quali bevande light, gomme da masticare, dolciumi, caramelle, yogurt, oltre 500 farmaci, in particolare sciroppi e antibiotici per bambini. Prima della commercializzazione dell'APM all'inizio degli anni '80, l'industria produttrice aveva condotto una serie di studi sperimentali su roditori i cui risultati non avevano evidenziato effetti tossici, in particolare cancerogeni, del composto. Nel 2005 uno studio a lungo termine condotto nei laboratori della Fondazione Europea Ramazzini (FER) di Bologna, Italia ha dimostrato per la prima volta che l'APM somministrato ai ratti Sprague-Dawley per tutta la vita, è un agente cancerogeno multi-potente. Un secondo esperimento, pubblicato dalla FER nel 2007, ha dimostrato che quando il trattamento inizia a partire dalla vita fetale, l'effetto cancerogeno aumenta. Anche se i risultati di questi studi sono stati contestati dall'industria produttrice, la preoccupazione sui possibili rischi per la salute dovuti all'APM ed ai dolcificanti artificiali è crescente fra i cittadini ed è costantemente all'attenzione delle agenzie deputate alla sorveglianza sulla sicurezza degli alimenti.

*Abstract.* At the center of today's debate is aspartame (APM) is a widely used artificial sweetener present in over 6,000 products including soft drinks, chewing gum, candy, desserts, yogurt and pharmaceuticals, including syrups and antibiotics for children. Prior to its commercialization in the early 1980s, the producers of aspartame conducted a series of experiments on rodents which did not reveal toxic nor carcinogenic effects of the compound. In 2005 a long term study conducted in the laboratories of the European Ramazzini Foundation (ERF) in Bologna, Italy provided the first experimental demonstration that APM, when administered in feed at various doses to Sprague-Dawley rats for the lifespan, is a multi-potent carcinogenic agent. A second experiment, published by the ERF in 2007, demonstrated that when lifespan exposure to APM begins during fetal life, its carcinogenic effects are increased. Although the results of these studies have been contested by the manufacturers of APM, concern about the safety of aspartame continues to grow among citizens and remains on the agenda of the agencies responsible for overseeing food safety.

### Introduzione

Oggi i consumatori sono sempre più preoccupati circa la qualità e la sicurezza di molti prodotti che fanno parte della dieta dell'uomo nei paesi industrializzati e sempre di più anche nei paesi in via di sviluppo. Particolare preoccupazione è data dall'uso di dolcificanti artificiali, aromatizzanti, coloranti, preservanti e integratori alimentari e

dai potenziali effetti cancerogeni di queste categorie di prodotti.

I dati sperimentali ed epidemiologici attualmente disponibili per valutare i suddetti rischi cancerogeni sono insufficienti e spesso inaffidabili. Ciò a causa dell'inadeguatezza dei piani e della conduzione sperimentale degli studi effettuati in passato. Tale inadeguatezza, associata alla limitatezza delle conoscenze circa i potenziali

## RICERCHE IN CORSO

effetti cancerogeni di sostanze largamente presenti nella dieta artificiale, nel 1985 ha spinto la Fondazione Europea Ramazzini (FER) a programmare una serie di mega-esperimenti per valutare i potenziali effetti cancerogeni di prodotti ampiamente diffusi

quali bevande, additivi alimentari, integratori alimentari, contaminanti e pesticidi. L'elenco dei prodotti inclusi nel progetto e lo stato dell'arte degli studi è riportato nella Tabella 1. Fra i prodotti studiati è compreso l'aspartame.

*Tabella 1. Bevande e prodotti alimentari in studio alla Fondazione Ramazzini: stato degli studi.*

No.	Prodotti	No. degli esperimenti	Animali		Stato degli studi
			Specie	No.	
1.	Acqua in bottiglie di PVC	2	Ratti <sup>a</sup>	2.200	P
2.	Coca-cola	4	Ratti <sup>a,b</sup>	1.999	P
3.	Pepsi-Cola	1	Ratti <sup>b</sup>	400	E
4.	Alcol etilico (10% v/v)	4	Ratti <sup>a</sup> , Topi	1.458	P
5.	Saccarosio	1	Ratti <sup>b</sup>	400	E
6.	Aspartame	6	Ratti <sup>a,b</sup> , Topi <sup>a</sup>	4.460	BO/PP
7.	Sucralosio	1	Topi <sup>b</sup>	760	BO
8.	Caffeina	1	Ratti <sup>b</sup>	800	E
9.	Vitamina A	5	Ratti <sup>a,b</sup>	5.100	PP
10.	Vitamina C	5	Ratti <sup>a,b</sup>	3.680	E
11.	Vitamina E	5	Ratti <sup>a,b</sup>	3.680	E
12.	Mangime sterilizzato da radiazioni gamma	1	Ratti <sup>a</sup>	2.000	E
TOTALE		36		26.937	

Abbreviazioni: BO, biofase in corso; E, in elaborazione; P, pubblicato; PP, parzialmente pubblicato.

<sup>a</sup> Trattamento iniziato dalla vita prenatale.

<sup>b</sup> Trattamento iniziato dalla vita postnatale.

L'aspartame è un dolcificante artificiale consumato nel mondo da oltre 200 milioni di persone. È utilizzato in oltre 6000 prodotti, fra i quali bevande light, gomme da masticare, dolciumi, caramelle, yogurt, oltre 500 farmaci, in particolare sciroppi e antibiotici per bambini. È stato calcolato che la quantità media di aspartame assunta giornalmente da coloro che ne fanno uso è di circa 2-3 mg/Kg di peso corporeo e, per quanto riguarda bambini e donne in età fertile, fino a 4-5 mg/Kg. La quantità giornaliera di assunzione di aspartame consentita dalle normative vigenti è di 40 e 50 mg/Kg

di peso corporeo, rispettivamente in Europa e negli USA.

Negli anni '70, prima dell'inizio della sua commercializzazione, furono condotti dalle industrie produttrici studi sperimentali di cancerogenicità su ratti e topi. I risultati di questi studi complessivamente non evidenziarono la cancerogenicità dell'aspartame, anche se qualche dubbio fu sollevato da una parte della comunità scientifica in relazione alla qualità della conduzione degli esperimenti (ridotto numero di roditori per sesso e per gruppo e durata di osservazione limitata a due terzi della vita natura-

le) ed al fatto che erano stati rilevati alcuni casi di tumore al cervello tra gli animali trattati con aspartame, e nessuno fra gli animali di controllo.

Per i limiti di questi studi, e soprattutto per la grande espansione che ha avuto nel corso degli anni l'uso dell'aspartame, alla fine degli anni '90 la FER decise di dare vita ad un vasto progetto di studi sperimentali sull'APM che, per numero complessivo di animali, numero di livelli di dose studiati e conduzione degli esperimenti secondo i principi delle buone pratiche di laboratorio correntemente in uso, consentisse una maggior potenza statistica e quindi una valutazione più adeguata sui potenziali effetti cancerogeni del composto. Il progetto è stato finanziato interamente dalla FER.

### Risultati

Il primo studio è stato condotto su 1800 ratti (900 maschi e 900 femmine). Al fine di simulare un'assunzione giornaliera della popolazione umana pari a 5000, 2500, 500, 100, 20, 4, oppure 0 mg/Kg di peso corporeo, l'aspartame è stato aggiunto alla dieta standard nelle quantità dovute. Il trattamento degli animali è iniziato all'età di otto settimane ed è durato fino alla loro morte naturale. Di ogni animale deceduto è stata fatta un'autopsia completa ed effettuata una valutazione istopatologica di tutti gli organi e tessuti prelevati, per un totale di oltre 30.000 preparati esaminati al microscopio.

I risultati dello studio hanno evidenziato che: 1) l'aspartame induce un significativo aumento dose-correlato dell'incidenza di linfomi e leucemie e di neoplasie delle

pelvi renali nei ratti femmine, e dei tumori maligni dei nervi cranici periferici nei ratti maschi. Tale aumento statisticamente significativo è stato osservato anche alla dose di 20 mg/Kg di peso corporeo, una dose inferiore a quella ammessa per l'uomo dalla normativa vigente (50-40 mg/Kg di peso corporeo); 2) l'aggiunta di aspartame al cibo comporta una diminuzione dell'assunzione di cibo correlata con la dose del composto, senza però determinare una differenza di peso corporeo tra gli animali trattati rispetto a quelli non trattati.

Sulla base di questi risultati è stato sperimentalmente dimostrato per la prima volta che l'aspartame è un agente cancerogeno in grado di indurre tumori maligni nei ratti, anche a dosi correntemente ammesse per l'alimentazione umana. I dati dimostrano inoltre che l'integrazione della dieta con aspartame non induce alcuna modificazione dell'andamento del peso corporeo degli animali trattati rispetto ai non trattati.

Uno dei più frequenti luoghi comuni riportati in commenti a studi sperimentali di tossicologia su ingredienti ed additivi alimentari è che gli effetti tossici si possono riscontrare comunemente a dosi estremamente elevate e quindi remote rispetto alla situazione dell'alimentazione umana. I dati riportati nella Tabella 2 indicano invece che l'assunzione di una quantità non eccessiva di prodotti contenenti aspartame può comportare l'esposizione a livelli di dose vicini a quelli per i quali il nostro studio ha evidenziato un rischio cancerogeno significativo.

## RICERCHE IN CORSO

Tabella 2. Esempio di una possibile assunzione giornaliera media di aspartame.

Prodotto	quantità/giorno	aspartame assunto
Bevande light (200 mg/lattina)	2 lattine	400 mg
Yogurt (125 mg/yogurt)	2 yogurt	250 mg
Dolciumi light (75mg/mousse)	1 porzione	75 mg
Caffè con dolcificante (40mg/ busta)	4 caffè	160 mg
Caramelle, gomme da masticare (2,5 mg/caramella)	10 gomme	25 mg
<b>Totale</b>		<b>910 mg</b>

L'assunzione totale giornaliera di 910 mg è equivalente a:

Donna di 60 = 15,1 mg/kg peso corporeo

Donna di 50 = 18,2 mg/kg peso corporeo

Bambino di 30 kg = 30,3 mg/kg peso corporeo

Bambino di 20 kg = 45,5 mg/kg peso corporeo

I risultati dell'esperimento sono stati comunicati nella primavera del 2005 alle autorità di sanità pubblica, nello specifico all'Istituto Superiore di Sanità Italiano e all'Agenzia Europea per la Sicurezza degli Alimenti (EFSA). Inoltre nello stesso periodo i dati sono stati comunicati e discussi all'Università della Columbia a New York, all'Istituto Nazionale del Cancro a Washington DC, ed al National Toxicology Program in Nord Carolina, USA.

I primi risultati sono stati pubblicati sul Giornale Europeo di Oncologia nel giugno 2005 (Soffritti *et al.*, 2005) e successivamente su Environmental Health Perspectives (Soffritti *et al.*, 2006), la rivista scientifica del National Institute of Environmental Health Sciences del governo USA e sugli Annali dell'Accademia delle Scienze di New York (Belpoggi *et al.*, 2006).

Data la consolidata e riconosciuta esperienza della FER nella conduzione di studi di cancerogenicità su roditori, e il livello di sensibilità dello studio, per l'ampio numero di ratti per sesso e per livello di dose sag-

giate, i risultati hanno attirato l'attenzione e l'interesse della comunità scientifica oltre che delle agenzie nazionali e internazionali responsabili della tutela della sicurezza degli alimenti fra cui il Consiglio Superiore della Sanità del Ministero della Salute Italiano, l'EFSA e la USA FDA.

Appena fu percepito, durante l'elaborazione dei risultati del primo studio, che l'aspartame produceva effetti cancerogeni, furono immediatamente avviati altri studi su ratti e topi (complessivamente oltre 4000) iniziando il trattamento dalla vita prenatale (il periodo più vulnerabile) fino alla morte spontanea, al fine di consentire una più adeguata quantificazione dei rischi cancerogeni. Nel settembre 2007 sono stati pubblicati i primi risultati del secondo studio (Soffritti *et al.*, 2007) condotto su 400 ratti Sprague-Dawley maschi e femmine (70-95 per sesso/gruppo), trattati con APM nel cibo alla dose di 2000, 400, o 0 ppm (equivalente a 100 e 20 mg/kg di p.c.) a partire dal 12° giorno di vita fetale fino a morte spontanea.

Lo studio ha dimostrato che l'aspartame induce un aumento significativo dell'incidenza di linfomi/leucemia in maschi e femmine e dei carcinomi mammari nelle fem-

mine. Inoltre lo studio ha dimostrato che quando il trattamento inizia a partire dalla vita fetale, l'effetto cancerogeno aumenta (Tabella 3).

Tabella 3. Confronto dell'incidenza di linfomi/leucemie (L/L) e carcinomi mammari (Ca m) in ratti femmine Sprague-Dawley esposti ad APM a partire dalla vita postnatale o prenatale.

Dose APM (mg/kg p.c.)	% di ratti femmine portatrici di L/L		% di ratti femmine portatrici di Ca m	
	Esposizione postnatale	Esposizione prenatale	Esposizione postnatale	Esposizione prenatale
2000 (100)	18,7	31,4	8,0	15,7
400 (20)	20,0	17,1	10,7	7,1
0 (0)	8,7	12,6	5,3	5,3

## Discussione

Considerando che i risultati dei saggi sperimentali condotti sui roditori sono altamente predittivi dei rischi cancerogeni per l'uomo, come riconosciuto dall'Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro (IARC) dell'Organizzazione mondiale della Sanità, i risultati di questi studi impongono, da parte degli organi preposti, un urgente riesame dei livelli di assunzione ammessa per l'aspartame. È importante inoltre sottolineare che per un agente cancerogeno non esiste una soglia al di sotto della quale tale agente può essere considerato sicuro per l'uomo.

Non bisogna inoltre dimenticare che l'obiettivo di garantire la qualità degli alimenti è sempre stato perseguito con particolare attenzione dai legislatori. Negli Stati Uniti per esempio, dal 1958 è in vigore una norma, conosciuta come emendamento Delaney, la quale stabilisce che "non può essere ammesso nessun additivo per l'alimentazione umana in qualsivoglia quan-

titativo per il quale appropriati test abbiano dimostrato che causa l'insorgenza del cancro se somministrato a esseri umani o animali". Mentre tale norma nel 1996 è stata rivista nella sua applicazione per quanto riguarda i pesticidi, è rimasta in vigore per gli additivi alimentari, compreso quindi l'aspartame.

Il problema della sicurezza dei dolcificanti artificiali è da tempo noto e la necessità di poter avere conoscenze scientifiche adeguate è urgente, soprattutto per la diffusione sempre maggiore di beni di consumo ipocalorici. Basti pensare che, secondo un servizio apparso sul New York Times il 15 maggio 2005, solo negli Stati Uniti sono stati introdotti nel corso di quell'anno, 2225 nuovi beni di consumo senza zucchero, una cifra che rappresenta l'11% di tutti i nuovi prodotti alimentari immessi sul mercato statunitense. È necessaria una rivalutazione degli effetti di queste sostanze soprattutto sulle fasce di popolazione più a

## RICERCHE IN CORSO

rischio come i bambini e le donne in età fertile ed è per questo motivo che la FER ha da tempo in atto un programma di ricerche per valutare i potenziali rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali più diffusi.

### Bibliografia

- Soffritti M., Belpoggi F., Degli Esposti D., Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *Eur J Oncol.* 2005, 10:107-116.
- Belpoggi F., Soffritti M., Padovani M., Degli Esposti D., Lauriola M, Minardi F. Results of long-term carcinogenicity bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to aspartame administered in feed. *Ann NY Acad Sci.* 2006, 1076:559-577.
- Soffritti M., Belpoggi F., Degli Esposti D., Lambertini L., Tibaldi E., Rigano A. First experimental demonstration of the multipotent carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect.* 2006, 114:379-385.
- Soffritti M., Belpoggi F., Tibaldi E., Degli Esposti D., Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect.* 2007, 115:1293-1297.