

NOTAT

Til Fødevarestyrelsens Rejsehold, Kosttilskudsgruppen

Vedr. Vurdering af produkterne

Fra DTU Fødevareinstituttet

12. december 2014

J.nr.14/05053

Baggrund

Fødevarestyrelsens Kosttilskudsgruppe har i forbindelse med internetkontrol konstateret, at virksomheden markedsfører produktet , som indeholder ekstrakt af *Citrus aurantium*, samt koffeinholdige ekstrakter. Da produktet indeholder ingredienser, som Kosttilskudsgruppen tidligere har modtaget negative risikovurderinger af fra DTU, ønsker Kosttilskudsgruppen en risikovurdering af produktet.

Den anbefalede daglige dosis af er to kapsler per dag. Det anbefales, at den ene kapsel indtages før morgenmad eller et andet måltid og den anden 30 minutter inden træning.

I nedenstående tabel vises indholdet per enkelt dosis (svarende til 1 kapsel) (jf. oplysninger på hjemmesiden om ingredienslisten), samt indholdet i den anbefalede dagligt dosis (svarende til 2 kapsler). Ingredienser i produktet:

Ingrediens	Indhold per enkelt dosis	Indhold per anbefalet daglig dosis
	1 kapsel	2 kapsler
Thermo factors:	1090 mg	2180 mg
Green tea extract (55% EGCG)	250 mg	500 mg
-heraf EGCG	137,5 mg	275 mg
Citrus aurantium extract	167 mg	334 mg
-heraf synefrin	10 mg	20 mg
Guarana extract (22%)	91 mg	182 mg
-heraf koffein	20 mg	40 mg
Caffeine anhydrous	80 mg	160 mg
Bioperine® (piperinigrum extract -	2,5 mg	5 mg

Piperine 95%)		
-heraf piperin	2,4 mg	4,8 mg

DTU Fødevareinstituttets vurdering

Produktet er vurderet som kosttilskud. I vurderingen af de enkelte indholdsstoffer/ingredienser antages, at man indtager maksimalt 2 kapsler om dagen. Vurderingen tager kun stilling til indholdet af koffein og planteekstrakter i produktet.

DTU Fødevareinstituttet bemærker, at der inden oprensningen af de enkelte ingredienser i ingredienslisten omtales 1090 mg "thermo factors". Det kunne være en tilsætning af et antal ikke-deklarerede ingredienser/indholdsstoffer, men da summen af de deklarerede ingredienser udgør 1090,5 mg antages det, at ' ikke indeholder udeklarerede ingredienser, men at "thermo factors" er firmaets samlebetegnelse for de enkelte ingredienser.

I alt 4 ekstrakter indgår i produktet. For ingen af disse ekstrakter er oplysninger om ekstraktionsmetode angivet, ligesom det er uvist hvilken plantedel, der er anvendt. For ekstrakterne Bioperine® og Guarana er opgivet ufuldstændige navne. Det antages, at der med *piperinigrum* menes *Piper nigrum* L., og med Guarana menes *Paullinia cupana* Kunth. Derudover indgår ekstrakter af *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (grøn te) og *Citrus aurantium* L.

Det oplyste indhold af koffein på 200 mg/dag og 100 mg per enkeltdosis ligger under de 400 mg koffein per dag fra alle kilder, som vurderes ikke at være forbundet med sundhedsmæssige problemer hos sunde voksne (Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering 2006). Gravide eller kvinder, der gerne vil være gravide, anbefales at indtage maksimalt 300 mg koffein om dagen, da koffein i større mængder kan påvirke fosterets normale vækst (Nawrot *et al.* 2003, ANSES 2013). Grøn te indeholder også koffein, men da der ingen oplysninger er om indholdet af koffein i ekstrakten af grøn te, er det ikke muligt at vurdere, om koffein i denne ekstrakt giver et yderligere bidrag til koffeinindtaget udover det deklarerede indhold på 100 mg per enkeltdosis (fra tilsat koffein og koffein i guarana-ekstrakten). Ud over indtaget af koffein fra kosttilskuddet kan der være andre kilder til koffein som kaffe, te, cola og energidrik.

Citrus aurantium indeholder synefrin. For " er den daglige dosis 2 kapsler. Ifølge ingredienslisten vil man dermed indtage 334 mg ekstrakt indeholdende 20 mg synefrin. Fødevareinstituttet er bekymret for anvendelse af kosttilskud, der indeholder synefrin og koffein, idet begge stoffer påvirker hjerte-karsystemet. Når synefrin og koffein indtages samtidig, ses samlet større effekt end når de indtages alene. Effekterne er øget hjerterytme og forhøjet blodtryk. Udover synefrin kan der i ekstrakter af *Citrus aurantium* være andre stoffer, der kan have en effekt på hjerte-karsystemet f.eks. octopamin (BfR 2012). I raske forsøgspersoner, som har fået kombinationer af synefrin og koffein i nogle tilfælde også kombineret med motion, har man set effekter på blodtryk og hjerteslag. Desuden kan det ikke udelukkes, at der er andre ingredienser i *Citrus aurantium* ekstrakten, der kan påvirke blodtryk og hjerteslag i kombination med koffein.

Haller *et al.* (2005) rapporterede, at de så effekter på både det systoliske blodtryk (der steg i gennemsnit $9,6 \pm 6,2$ mm Hg) og det diastoliske blodtryk (der steg med $9,1 \pm 7,8$ mm Hg) to timer efter, at 10 raske forsøgspersoner havde fået en dosis af et kosttilskud, der angiveligt indeholdt 5,5 mg synefrin, 5,7 mg octopamin (samt andre biogene aminer fra *Citrus aurantium* som tyramin og hordein), 238,2 mg koffein og en lang række andre ingredienser herunder også en anden ingrediens med indhold af biogene aminer som phenylethylamin og tyramin. Efter 6 timer var antallet af hjerteslag per minut forøget med 16,7 hjerteslag sammenlignet med placebo. I samme undersøgelse indgik et andet kosttilskud, der per dosis indeholdt 48,9 mg synefrin, spor af octopamin og ingen koffein. Dette kosttilskud havde ikke effekt på blodtrykket, men efter 6 timer var antallet af hjerteslag per minut forøget med 11,4 hjerteslag, når man sammenlignede med placebo. De samme forsøgspersoner afprøvede alle tre doseringer inklusiv placebo.

De beskrevne forsøg på mennesker er udført på raske forsøgspersoner. Der er yderligere bekymring for anvendelse af kosttilskud med synefrin og koffein, når de indtages af personer, der allerede lider af hjerte-karsygdomme. Der er beskrevet sygdomstilfælde med alvorlige effekter (i nogle tilfælde livstruende) på hjerte-karsystemet. Der er bl.a. set hjerterytmeforstyrrelser (hjertearytmi) og blodpropper. Disse effekter er også set hos yngre, raske personer (BfR 2012).

Den tyske Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), der ligesom DTU Fødevarerinstitutionen rådgiver fødevarermyndighederne, har vurderet synefrin sammen med koffein og har anbefalet en øvre grænse for indtag af synefrin fra kosttilskud på 6,7 mg per dag. Dette niveau er på linje med, hvad man vil kunne indtage med citrusfrugter og produkter heraf med kosten. En daglig dosis på 20 mg synefrin fra kosttilskuddet " " overskrider den anbefalede grænse og ligger på et niveau, der sammen med koffein (og evt. andre stoffer fra *Citrus aurantium*) vil kunne påvirke blodtryk og hjertefrekvens. Indholdet af synefrin i produktet " " anses derfor for sundhedsmæssigt problematisk.

Der er ingen studier som har undersøgt en enkelt dosis på 10 mg synefrin og 100 mg koffein og en dagsdosis på 20 mg synefrin og 200 mg koffein. Imidlertid omtaler BfR (2012) at koffeintabletter på 100 eller 200 mg koffein øger virkningen af lægemidler (synergi), der virker på det sympatiske nervesystem, som synefrin tilhører. Tachycardi (hurtigere hjerterytme) er en bivirkning selv ved lave lægemiddeldoser af koffein.

Bioperine®, en ekstrakt af sort peber (*Piper nigrum* L.) med indhold af 95% piperin, indgår i kosttilskuddet. Piperin anvendes som aromastof i EU og er vurderet af Den Europæiske Fødevarer sikkerhedsautoritet (EFSA) som aromastof (EFSA 2011). EFSA konkluderer, at der er brug for yderligere undersøgelser af stoffet for at kunne vurdere dets sikkerhed. Piperin kan påvirke tarmens optagelse og biotilgængelighed af kemiske stoffer (Shoba *et al.* 1998, Badmaev *et al.* 2000, Lambert *et al.* 2004). Hvorvidt piperin har tilsvarende effekt på optag og biotilgængelighed af koffein og synefrin er ikke undersøgt, og det er derfor ikke muligt at udtale sig om piperin påvirker optaget/omsætningen af synefrin og koffein. I de fleste forsøg med mennesker har man indgivet piperin i en dosis på 20 mg sammen med andre stoffer og ikke undersøgt effekter ved lavere doser piperin. I en undersøgelse er der set effekt, når piperin blev givet i en dosis på 5 mg per dag i 21 dage (Badmaev *et al.* 2000), en dosis der ligger meget tæt på de 4,8 mg piperin per anbefalet daglig dosis af

Den beregnede indtagelse af piperin som aromastof i EU er 0,4 µg/kg legemsvægt/dag (EFSA 2011), svarende til 24 µg for en person på 60 kg. Hvis man sammenligner denne indtagelse som aromastof med de 4,8 mg, der indtages med kosttilskuddet ¹, er indtagelsen fra kosttilskuddet 200 gange højere end den man gennemsnitligt vil indtage som aromastof. Danske data for indtag af sort peber fra maden viser et gennemsnitsindtag på 0,02 g/dag svarende til 0,056 mg og 1 mg piperin, hvis sort peber indeholder hhv. 0,28% og 5% piperin (Bhat *et al.* 1986, Selmer *et al.* 1988). For storforbrugeren (95 percentil) vil det estimerede daglige indtag ligge på hhv. 0,28 mg og 5 mg piperin. Indtaget på 4,8 mg piperin fra kosttilskuddet bidrager derfor væsentligt til at øge det daglige indtag af piperin og er af en størrelsesorden, der vil kunne påvirke absorptionen og/eller omsætningen af andre stoffer, da en undersøgelse har vist sådanne effekter på andre stoffer ved indtagelse af 5 mg piperin per dag. I EFSA's guidance dokument (EFSA 2009) om vurdering af botanicals indsamler man oplysninger om eksponeringen fra det traditionelle gennemsnitlige indtag af den enkelte ingrediens med kosten. I de tilfælde hvor det forventede gennemsnitlige indtag er betydeligt højere end det historiske indtag er der brug for yderligere data for at man kan vurdere sikkerheden ved ingrediensen.

Konklusion

Det er uklart om ekstrakten af grøn te bidrager yderligere med koffein. Det deklarerede koffeinindhold på kosttilskuddet ligger under det niveau, der i sig selv vurderes at give anledning til bekymring, når det indtages af sunde voksne.

Der er dog stadigvæk bekymring for anvendelse af kosttilskud, der indeholder synefrin og koffein i kombination, idet begge stoffer påvirker hjerte-karsystemet. En daglig dosis på 20 mg synefrin fra kosttilskuddet ² overskrider den anbefalede maksimale grænse fra kosttilskud på 6,7 mg synefrin per dag og ligger på et niveau, der sammen med en koffeindosis på 200 mg (og evt. andre stoffer fra *Citrus aurantium*) vil kunne påvirke blodtryk og hjertefrekvens.

Den anbefalede daglige dosis af piperin overstiger i væsentlig grad det indtag som gennemsnitsforbrugeren vil få med kosten, når stoffet anvendes som aromastof eller findes som indholdstof i sort peber. Det er ikke muligt på baggrund af de nuværende data at vurdere sikkerheden ved en indtagelse på 4,8 mg piperin per dag.

På denne baggrund anses indholdet af synefrin kombineret med koffein i produktet ³ for sundhedsmæssigt betænkeligt.

Referencer:

Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering, Danmarks Fødevarerforsknin (2006) Risikovurdering af tilsætning af koffein til fødevarer.

ANSES (2013) Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the assessment of risks concerning the consumption of so-called "energy drinks".
Publiceret 6 September 2013 <http://www.anses.fr/fr/documents/NUT2012sa0212EN.pdf>

Badmaev V, Majeed M and Prakash L (2000) Piperine derived from black pepper increases the plasma levels of coenzyme Q10 following oral supplementation. Journal of Nutritional Biochemistry 11: 109-113.

Bhat BG and Chandrasekhara N (1986) Lack of adverse influence of black pepper, its oleoresin and piperine in the weanling rat. Journal of Food Safety 7: 215-223.

BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2012) Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine. BfR Opinion No. 004/2013, of 16 November 2012.

EFSA Scientific Committee; Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements, on request of EFSA. EFSA Journal 2009; 7(9):1249. [19 pp.]. doi:10.2093/j.efsa.2009.1249. Available online: www.efsa.europa.eu

EFSA (2011) Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 1 (FGE.86Rev1): Consideration of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by JECFA (85th meeting). EFSA Journal 2011; 9(4):1926. [42 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.1926. www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm

Lambert JD, Hong J, Dou Hwan Kim, Vladimir M. Mishin, and Chung S. Yang (2004) Piperine enhances the bioavailability of the tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice. Journal of Nutrition 134: 1948–1952.

Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A and Feeley M (2003) Effects of caffeine on human health. Food Additives and Contaminants 20, 1: 1–30.

Selmer U and Gross GG (1988) Distribution of piperine in vegetative parts of *Piper nigrum*. Phytochemistry 27(5): 1566-1567.

Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R and Srinivas PSSR (1998) Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Medica 64: 353-356.

