

Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

Morando Soffritti e Marco Manservigi*

RIASSUNTO

L'inadeguatezza delle conoscenze scientifiche relative alla sicurezza di importanti prodotti che fanno parte della dieta quotidiana, ha motivato l'Istituto Ramazzini a dare vita ad un impegnativo programma di studi sperimentali di cancerogenicità su ratti e topi riguardanti varie tipologie di prodotti fra cui alcuni dolcificanti artificiali quali: l'aspartame, il sucralosio, l'acesulfame-potassio.

L'aspartame (APM) è il dolcificante artificiale maggiormente utilizzato dopo la saccarina ed è presente in oltre 6000 prodotti, dei quali oltre 500 farmaci, fra cui numerosi usati anche in pediatria. Sono centinaia di milioni le persone che usano quotidianamente APM e, fra essi, i bambini e le donne in gravidanza sono i maggiori consumatori (circa 2,5-5 mg/kg p.c. al dì). Il consumo giornaliero di aspartame permesso dalla normativa europea è di 40 mg/kg p.c.

L'aspartame non risulta essere genotossico nei vari sistemi in vitro ed in vivo utilizzati. Studi sperimentali a lungo termine su ratti e topi condotti dall'industria produttrice negli anni '70, non hanno evidenziato effetti cancerogeni. Complessivamente a nostro avviso, ma anche secondo altri, i suddetti studi non si possono ritenere adeguati per dimostrare la sicurezza dell'aspartame per quanto riguarda gli effetti tossici a lungo termine, in particolare quelli cancerogeni. Ciò a causa di limiti del disegno sperimentale quali soprattutto un ristretto numero di animali per sesso e per gruppo sperimentale, e la durata della sperimentazione (limitata ai 2/3 della vita degli animali).

Per questi motivi a partire dalla fine degli anni '90 l'Istituto Ramazzini ha dato corso ad una serie di esperimenti su ratti e topi nei quali l'APM è stato somministrato nel cibo a vari livelli di dose e ad un ampio numero di animali per sesso e per gruppo, iniziando il trattamento a diverse età (prenatale e postnatale) e per diversa durata (breve periodo o per tutta la vita) e tenendo gli animali di tutti gli esperimenti sotto osservazione fino alla loro morte spontanea. Nel presente lavoro sono riportati e commentati i risultati del primo esperimento (su 1800 ratti) in cui l'esposizione

è iniziata a 8 settimane di età e continuata per tutta la vita, e del secondo esperimento (su oltre 470 ratti) in cui il trattamento è iniziato dal 12° giorno di vita fetale (trattando la madre) e continuato per tutta la vita.

Key words: dolcificanti artificiali, aspartame, cancerogenicità, ratti.

INTRODUZIONE

Le grandi vie attraverso le quali l'uomo entra in contatto con l'ambiente che lo circonda sono essenzialmente tre: quella cutanea, quella respiratoria e quella ingestiva. Attraverso la via ingestiva vengono introdotti nell'organismo non solo alimenti, bevande ed in generale tutto ciò che viene portato alla bocca con le dita, ma anche ciò che si deposita nel cavo orale dall'aria che si respira. È certo però che gli alimenti e le bevande rappresentano il volume più rilevante di ciò che viene ingerito.

L'alimentazione negli ultimi decenni ha subito un mutamento quantitativo e soprattutto qualitativo straordinario, in conseguenza di uno sviluppo consumistico dell'economia di mercato che ha determinato nei paesi industrializzati un profondo cambiamento sociale.

Basti pensare agli effetti che ha avuto, a partire dall'inizio degli anni '80, il decremento lento ma costante del reddito familiare, basato fino ad allora prevalentemente sul lavoro maschile. Questa ed altre motivazioni, hanno spinto un gran numero di donne ad entrare nel mondo del lavoro determinando un aumento della domanda di servizi, fra cui la preparazione del cibo per la famiglia, in precedenza comunemente svolta dalla "donna di casa". E quindi, mentre nel passato venivano dedicate quattro o cinque ore della giornata per curare il cibo familiare, oggi in oltre la metà delle famiglie possono essere sufficienti anche pochi minuti: basta acquistare cibi preconfezionati e riscaldarli nel forno a microonde.

Per dare la dimensione della diffusione di questo nuovo comportamento, basti pensare, come riportato in una interessante e nota pubblicazione di Schlosser (2001)¹, che circa il 90% dei soldi spesi dagli Americani per il cibo ser-

* Centro di Ricerca sul Cancro "Cesare Maltoni", Istituto Ramazzini, Bologna

Indirizzo dell'Istituzione: Centro di Ricerca sul Cancro "Cesare Maltoni", Istituto Ramazzini - Castello di Bentivoglio, Via Sallceto, 3 - 40010 Bentivoglio (BO), Italia
Tel. +39 051 6640460 - Fax +39 051 6640223 - e-mail: crcdlr@ramazzini.it - www.ramazzini.it

Indirizzo per la corrispondenza: M. Soffritti, Centro di Ricerca sul Cancro "Cesare Maltoni", Istituto Ramazzini, Castello di Bentivoglio, Via Sallceto, 3
40010 Bentivoglio (BO), Italia - Tel. +39 051 6640460 - Fax +39 051 6640223 - e-mail: crcdlr@ramazzini.it - www.ramazzini.it

ALIMENTAZIONE E TUMORI
Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

TABELLA 1

**PROGETTO INTEGRATO DI STUDI SPERIMENTALI DI CANCEROGENICITÀ
SULL'ASPARTAME CONDOTTI DAL CENTRO DI RICERCA SUL CANCRO CESARE
MALTONI DELL'ISTITUTO RAMAZZINI**

Esperimenti	Animali		Stato dell'arte
	Specie	N.	
1	Ratti Sprague Dawley	1.800	Publicato (2005; 2006)
2	Ratti Sprague Dawley	470	Publicato (2007)
3	Ratti Sprague Dawley	429	In corso (biofase terminata)
4	Ratti Sprague Dawley	430	In corso (biofase terminata)
5	Topi Swiss	852	In corso (pre-pubblicazione)

vono per acquistare alimenti preconfezionati o, come altrimenti si dice, "lavorati". Oltre a ciò ogni anno vengono introdotti sul mercato circa diecimila nuovi tipi di prodotti alimentari preconfezionati.

I cibi preconfezionati per essere conservati nel lungo periodo, e/o essere pronti all'uso, devono essere congelati e disidratati e quindi trattati con preservanti per la conservazione a lungo termine. Ciò ha un effetto negativo sulla loro appetibilità dovuto, ad esempio, alla perdita di gran parte del sapore. Il sapore può però essere recuperato mediante l'uso di aromatizzanti chimici volatili che servono a riprodurre i sapori desiderati dal consumatore. La riproduzione artificiale di un aroma comporta un processo di sintesi chimica molto complesso. Come esempio basta ricordare che per riprodurre l'aroma della fragola è necessaria la miscela di piccolissime quantità di almeno 350 composti chimici (Schlosser, 2001)¹.

Altre sostanze utilizzate per rendere più desiderabili i cibi preconfezionati sono i coloranti. Vari studi hanno dimostrato che il colore del cibo può condizionare la percezione positiva dello stesso al pari del sapore, tanto che lo stesso cibo è più gradito quando il colore è brillante piuttosto che opaco.

Oltre ai preservanti, gli aromatizzanti ed i coloranti, non possono essere dimenticati gli emulsionanti, gli addensanti, gli antiossidanti, gli edulcoranti, i gelificanti, gli sbiancanti e tanti altri ancora. Tutte queste sostanze entrano a far parte di quel lungo elenco di prodotti che vengono definiti

"additivi alimentari". Gli additivi alimentari sono per legge sostanze senza potere nutritivo che vengono aggiunti al cibo per conservare nel tempo le sue proprietà chimiche e fisiche oltre che impartire particolari caratteristiche inerenti l'aspetto, i sapori e la consistenza: in definitiva svolgono una funzione di "cosmesi" degli alimenti.

La trasparenza richiesta dalle normative vigenti per quanto riguarda i costituenti chimici dei vari additivi è quasi inesistente, il che consente alle industrie produttrici di mantenere segrete le formule. Ciò che viene rivelato sono le categorie di prodotti presenti: edulcoranti, aromatizzanti, emulsionanti, ecc.

Ne consegue che la possibilità per le associazioni che si occupano della tutela dei diritti del consumatore di poter valutare la sicurezza dei vari prodotti in commercio risulta estremamente limitata.

L'inadeguatezza delle conoscenze scientifiche relative alla sicurezza di importanti prodotti che fanno parte della dieta quotidiana, ha motivato l'Istituto Ramazzini a dare vita ad un impegnativo programma di studi sperimentali di cancerogenicità su ratti e topi riguardanti varie tipologie di prodotti, in particolare additivi, fra cui alcuni dolcificanti artificiali quali: l'aspartame, il sucralosio, l'acesulfame-potassio.

Nel presente lavoro vengono riportati i risultati, a tutt'oggi pubblicati, degli studi condotti sull'aspartame, i progetti in essere e futuri e quindi alcune considerazioni finali di carattere generale.

ALIMENTAZIONE E TUMORI

Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

DATI GENERALI SULL'ASPARTAME

L'aspartame (APM) è stato scoperto casualmente nel 1965 da un chimico di una industria chimica americana, la Searle G.D., poi entrata a far parte del gruppo Monsanto. Oggi, dopo la saccarina, l'aspartame è il dolcificante artificiale maggiormente utilizzato. È presente in oltre 6000 prodotti, fra cui oltre 500 farmaci, di cui numerosi usati anche in pediatria. Sono centinaia di milioni le persone che usano quotidianamente aspartame e, fra esse, i bambini e le donne in gravidanza sono i maggiori consumatori (circa 2,5-5 mg/kg p.c. al di) (Butchko, 2002)². Il consumo giornaliero di aspartame ammesso dalla normativa europea e dalla Food and Drug Administration (FDA) negli USA è rispettivamente di 40 mg/kg p.c., e 50 mg/kg p.c.. Una volta ingerito, l'APM viene metabolizzato, sia nei roditori che nell'uomo, a livello del tratto intestinale in due aminoacidi, la fenilalanina e l'acido aspartico, e in metanolo il quale a sua volta viene metabolizzato in formaldeide e quindi in acido acetico. L'aspartame non risulta essere genotossico nei vari test in vitro ed in vivo utilizzati. Studi sperimentali a lungo termine su ratti e topi condotti dalla Searle G.D., l'industria produttrice negli anni '70, non hanno evidenziato effetti

cancerogeni. Complessivamente a nostro avviso, ma anche secondo altri, i suddetti studi non possono ritenersi adeguati per dimostrare la sicurezza dell'aspartame, soprattutto per quanto riguarda gli effetti tossici a lungo termine, in particolare quelli cancerogeni. Ciò a causa di limiti del disegno sperimentale dovuti soprattutto al ristretto numero di animali per sesso e per gruppo sperimentale (30-32 rispetto agli standard attuali richiesti, almeno 50 per sesso e per gruppo) e alla durata della sperimentazione (ridotta ai 2/3 della vita degli animali).

Per questi motivi a partire dalla fine degli anni '90 nei laboratori del Centro di Ricerca sul Cancro "Cesare Maltoni" dell'Istituto Ramazzini sono stati condotti esperimenti su ratti e topi nei quali l'aspartame è stato somministrato con il cibo a vari livelli di dose e ad un ampio numero di animali per sesso e per gruppo, iniziando il trattamento a diverse età (prenatale o postnatale) e per diversa durata (breve periodo o per tutta la vita) e comunque tenendo gli animali di tutti gli esperimenti sotto osservazione fino alla loro morte spontanea. Complessivamente il numero degli animali sperimentali utilizzati fino al momento attuale è di oltre 3900 (Tabella 1). Il progetto è finanziato interamente dall'Istituto Ramazzini.

TABELLA 2

INCIDENZA DI LINFOMI/LEUCEMIE IN RATTI SPRAGUE-DAWLEY FEMMINE TRATTATE CON APM NEL CIBO DA 8 SETTIMANE DI ETÀ FINO A MORTE SPONTANEA

Dose ppm (mg/kg p.c.)	N. animali all'inizio dell'esperimento	Animali portatori di linfoma/leucemia ^a	
		N.	%
100.000 (5.000)	100	25	25,0 ^{**}
50.000 (2.500)	100	25	25,0 ^{**}
10.000 (500)	100	19	19,0 [*]
2.000 (100)	150	28	18,7 [*]
400 (20)	150	30	20,0 ^{**}
80 (4)	150	22	14,7
0 (0)	150	13	8,7 [*]

^a Il valore di significatività relativo alla dose-risposta è riportato vicino all'incidenza del gruppo di controllo

^{*} $p < 0,05$ usando il poly-k test ($k = 3$)

^{**} $p < 0,01$ usando il poly-k test ($k = 3$)

ALIMENTAZIONE E TUMORI
Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

RISULTATI DEL PRIMO STUDIO

Il primo studio è stato condotto su 1800 ratti (100-150 per sesso per gruppo) di 8 settimane di età all'inizio del trattamento. Al fine di simulare un'assunzione giornaliera pari a 5000, 2500, 500, 100, 20, 4, oppure 0 mg/Kg di p.c., l'APM è stato aggiunto alla dieta standard nelle quantità di 100.000, 50.000, 10.000, 2.000, 400, 80, 0 ppm. Il trattamento degli animali è durato fino alla loro morte naturale. Di ogni animale deceduto è stata fatta una necropsia completa ed effettuata una valutazione istopatologica di tutti gli organi e tessuti prelevati, per un totale di oltre 30.000 preparati istopatologici esaminati microscopicamente.

I risultati dello studio hanno evidenziato che: 1) l'aspartame induce un aumento significativo dose-correlato dell'incidenza di linfomi e leucemie (Tabella 2) e di neoplasie delle pelvi renali nelle 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 p.c., una dose inferiore a quella ammessa per l'uomo dalla normativa vigente (50-40 mg/kg di p.c.); 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 del peso corporeo tra gli animali trattati rispetto a quelli non trattati.

Sulla base di questi risultati è stato dimostrato per la prima volta sperimentalmente, che l'APM è un agente cancerogeno multipotente, cioè in grado di indurre tumori maligni

nei ratti, anche a dosi correntemente ammesse per l'alimentazione umana. I dati inoltre hanno dimostrato che l'integrazione della dieta con aspartame non induce alcuna modificazione dell'andamento del peso corporeo degli animali trattati rispetto ai non trattati.

I risultati dell'esperimento sono stati comunicati nella primavera del 2005 alle autorità di sanità pubblica, in specifico all'Istituto Superiore di Sanità in aprile e in giugno all'Agenzia Europea per la Sicurezza degli Alimenti (EFSA) di Parma. Sempre in giugno i dati sono stati comunicati e discussi all'Università della Columbia a New York, all'Istituto Nazionale del Cancro a Washington, 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)³ e, successivamente, i risultati finali sono stati presentati a Bologna alla conferenza internazionale promossa dal Collegium Ramazzini su "Progettare il Futuro alla Luce del Passato: Vivere nel Mondo della Chimica" nel Settembre 2005, e pubblicati sugli Annali dell'Accademia delle Scienze di New York (Belpoggi et al., 2006)⁴ e infine su Environmental Health Perspectives (Soffritti et al., 2006)⁵. Data la consolidata e riconosciuta esperienza del Centro di Ricerca sul Cancro dell'Istituto Ramazzini nella conduzione di studi di cancerogenicità su roditori, e il livello di sensitività dello studio, per l'ampio numero di ratti per sesso e per livelli di dose saggiati, i risultati hanno attratto l'attenzione e l'interesse della comunità scientifica oltre che

TABELLA 3

INCIDENZA DI TUMORI MALIGNI IN RATTI SPRAGUE-DAWLEY MASCHI TRATTATI CON APM NEL CIBO DAL 12° GIORNO DI VITA FETALE FINO A MORTE SPONTANEA

Dose ppm (mg/kg p.c.)	N. animali all'inizio	Tumori maligni ^a				Animali portatori di linfoma/ leucemia		Animali portatori di carcinoma mammario	
		Animali portatori di tumori		Tumori totali		N.	%	N.	%
		N.	%	N.	N. x 100 animali			N.	%
2.000 (100)	70	28	40,0 ^{**}	31	44,3	12	17,1	2	2,9
400 (20)	70	18	25,7	19	27,1	11	15,7	0	-
0 (0)	95	23	24,2 ^{**}	26	27,4	9	9,5	0	-

^a Il valore di significatività relativo alla dose-risposta è riportato vicino all'incidenza del gruppo di controllo

^{**}p <0,01 usando il Cox Regression Model

ALIMENTAZIONE E TUMORI
Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

TABELLA 4

INCIDENZA DI TUMORI MALIGNI IN RATTI SPRAGUE-DAWLEY FEMMINE TRATTATE CON APM NEL CIBO DAL 12° GIORNO DI VITA FETALE FINO A MORTE SPONTANEA

Dose ppm (mg/kg p.c.)	N. animali all'inizio	Tumori maligni*				Animali portatori di linfomi/leucemie		Animali portatori di carcinoma mammario	
		Animali portatori di tumori		Tumori totali		N.	%	N.	%
		N.	%	N.	N. x 100 animali	N.	%	N.	%
2.000 (100)	70	37	52,9	60	85,7	22	31,4**	11 (15) ^b	15,7 [†]
400 (20)	70	31	44,3	44	62,9	12	17,1	5 (6)	7,1
0 (0)	95	42	44,2	48	50,5	12	12,6 [†]	5 (6)	5,3 [†]

* Il valore di significatività relativo alla dose-risposta è riportato vicino all'incidenza del gruppo di controllo

^b Numero di animali (numero di tumori). Un animale può essere portatore di tumori multipli

[†] p<0,05; **p <0,01 usando il Cox Regression Model

TABELLA 5

CONFRONTO DELL'INCIDENZA DI LINFOMI/LEUCEMIE (L/L) IN RATTI SPRAGUE DAWLEY FEMMINE QUANDO L'ESPOSIZIONE AD APM INIZIA DAL PERIODO PRENATALE O POSTATALE E CONTINUA PER TUTTA LA VITA

Dose ppm (mg/kg p.c.)	Percentuale di animali portatori di L/L	
	Esposizione prenatale % (N. animali all'inizio)	Esposizione postnatale % (N. animali all'inizio)
2.000 (100)	31,4 (70)	18,7 (150)
400 (20)	17,1 (70)	20,0 (150)
0 (0)	12,6 (95)	8,7 (150)

delle agenzie nazionali e internazionali responsabili della tutela della sicurezza degli alimenti fra cui il Consiglio Superiore della Sanità del Ministero della Salute, l'EFSA, e la FDA degli USA.

RISULTATI DEL SECONDO STUDIO

Appena fu percepito, durante la elaborazione dei risultati del primo studio, che l'aspartame produceva effetti cancerogeni, fu immediatamente avviato un secondo studio, sempre su ratti, 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. Lo studio (Soffritti et al., 2007)⁶ è stato condotto

su 400 ratti Sprague-Dawley maschi e femmine (70-95 per sesso/gruppo), trattati con APM nel cibo alla dose di 2.000, 400, 0 ppm (equivalente a 100 e 20 mg/kg di p.c.) a partire dal 12° giorno di vita fetale fino a morte spontanea. Tutti gli animali sono stati osservati per tutta la vita, sottoposti a completa necropsia dopo il decesso, a cui è seguito l'esame microscopico di tutti i tessuti ed organi prelevati.

Lo studio ha dimostrato che l'aspartame induce un aumento significativo dell'incidenza di linfomi/leucemie in maschi e femmine e dei carcinomi mammari nelle femmine (Tabelle 3 e 4). Lo studio ha dimostrato inoltre che quando il trattamento inizia a partire dalla vita fetale, l'effetto cancerogeno aumenta (Tabella 5).

ALIMENTAZIONE E TUMORI
Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I due studi di cancerogenicità sull'APM, condotti su ratti Sprague-Dawley trattati a partire dal periodo prenatale o postatale e quindi per tutta la vita, hanno dimostrato che l'APM è un agente cancerogeno multipotente, capace di indurre nei ratti neoplasie anche a dosi ammesse per l'alimentazione umana (inferiori a 50-40 mg/kg di p.c.). Questi risultati non sono in accordo con i risultati negativi degli studi sui ratti ottenuti a metà degli anni '70 dall'industria produttrice. In verità i suddetti studi non sono confrontabili in quanto: 1) il numero di animali per sesso e per gruppo (30-60) utilizzati negli studi dell'industria produttrice è molto più piccolo rispetto al numero utilizzato nei nostri esperimenti ed anche rispetto al numero di animali richiesto attualmente dalle agenzie internazionali per gli studi di cancerogenicità (almeno 50 per sesso e per gruppo); e 2) la durata dell'osservazione, pari ai due terzi della vita degli animali, rispetto all'intero arco vitale nei nostri esperimenti. Questi due fattori effettivamente condizionano negativamente la sensibilità degli studi condotti dalla Searle G.D.

Nonostante ciò, i nostri risultati sono stati oggetto di severe critiche da parte dell'industria, di agenzie nazionali ed internazionali e di alcuni autori, che personalmente non accettiamo.

La prima reazione negativa è venuta dall'EFSA (2006)⁷ la quale, a proposito dell'aumento significativo dose-correlato dei linfomi e leucemie negli animali trattati con APM

afferitava che "ciò non è dovuto all'APM..., ma la spiegazione più plausibile è che sia dovuto ad infezioni respiratorie di cui soffrivano gli animali". La FDA degli USA (2007)⁸ concordava con questa valutazione di EFSA.

A questa obiezione abbiamo risposto che gli animali lasciati morire spontaneamente sono soggetti a patologie respiratorie terminali, sia per quanto riguarda ratti e topi che l'uomo (Soffritti, 2006)⁵. Oltre a ciò, i linfomi e leucemie riguardavano il più delle volte non soltanto un organo (il polmone), ma a volte anche altri tessuti ed organi (fegato, milza, linfonodi, ecc), a conferma che le neoplasie ematopoietiche sono sistemiche e non secondarie a processi infiammatori (Soffritti et al., 2007)⁶.

È infine da notare che dopo la comunicazione e la pubblicazione dei dati sulla cancerogenicità dell'aspartame, non una ricerca è stata compiuta o programmata dalle agenzie preposte e dalle industrie interessate, come anche richiesto in vari casi da membri della comunità scientifica internazionale (Abdo et al., 2007; Huff and Ladou, 2007; Davis, 2008; Caldwell et al., 2008; Caldwell et al., 2009)⁹⁻¹³.

In conclusione, sulla base dei risultati dei nostri studi fino ad ora portati a termine, è urgente, a nostro avviso, rivedere le normative attuali che riguardano l'assunzione giornaliera di aspartame. Ciò è possibile applicando, in termini cautelativi, il principio di precauzione, a protezione delle fasce di popolazione a maggior rischio, i bambini e le donne in gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Schlosser E. *Fast Food Nation. The Dark Side of the All-American Meal*. Perennial, 356 pp., Houghton Mifflin, New York, 2001
2. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, de Sonneville LM, Geha RS, Hertelendy Z, Koestner A, Leon AS, Liepa GU, McMartin KE, Mendenhall CL, Munro IC, Novotny EJ, Renwick AG, Schiffman SS, Schomer DL, Shaywitz BA, Spiers PA, Tephly TR, Thomas JA, Trefz FK. Aspartame: review of safety. *Intake of Aspartame vs Acceptable Daily Intake*. *Regul Toxicol Pharmacol* 35:S13-S16, 2002
3. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *Eur J Oncol* 10:107-116, 2005

ALIMENTAZIONE E TUMORI
Rischi cancerogeni dei dolcificanti artificiali: il caso dell'aspartame

4. Belpoggi F, Soffritti M, Padovani M, Degli Esposti D, Lauriola M, Minardi F. Results of long-term carcinogenicity bioassays on Sprague-Dawley rats exposed to aspartame administered in feed. *Ann NY Acad Sci* 1076:559-577, 2006
5. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague Dawley rats. *Environ Health Perspect* 114:379-385, 2006
6. 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* 115:1293-1297, 2007
7. EFSA (European Food Safety Authority). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to a new long-term carcinogenicity study on aspartame. Question number EFSA-Q-2005-122. Adopted on 3 May 2006. *The EFSA Journal* 356:1-44
8. FDA (Food and Drug Administration). FDA statement on european aspartame study. Center for Food Safety and Applied Nutrition, FDA, April 20, 2007
9. Abdo KM, Camargo CA, Davis D, Egilman D, Epstein SS, Froines J, Hattis D, Hooper K, Huff J, Infante PF, Jakobson MF, Teitelbaum DT, Tickner JA. Letter to the editor. *Int J Occup Environ Health* 13:449-450, 2007
10. Huff J, Ladou J. Aspartame bioassay finding portend human cancer hazards. *Int J Occup Environ Health* 13:446-448, 2007
11. Davis DL, Ganter L, Weinkle J. Letters to the editor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(5):1295-1296, 2008
12. Caldwell JC, Jinot J, DeVoney D, Gift JS. Evaluation of evidence for infection as a mode of action for induction of rat lymphoma. *Environ Mol Mutagen* 49:155-164, 2008
13. Caldwell JC, Jinot J, DeVoney D, Gift JS. Letter to the editor. *Environ Mol Mutagen* 50:6-9, 2009