

Tudományos állásfoglalás

Tudományos állásfoglalás az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazni kívánt diófalevél (*Juglans regia* L., folium) biztonságosságáról

**Szakértői Testület
OGYÉI 2021. december 11.**

Tartalomjegyzék

Összefoglalás.....	1
1. A feladat meghatározása	2
2. A növényi anyag azonosítása	2
3. Előállítási folyamat leírása	2
4. Kémia összetétel.....	2
5. Specifikáció	3
6. Stabilitás	3
7. Felhasználási cél.....	3
8. Meglévő értékelések.....	4
9. Expozíció.....	4
10. Biztonságosság	4
11. Következtetés	5
Irodalomjegyzék.....	6

Összefoglalás

A Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal (NÉBIH) kérelmére a Szakértői Testület megvizsgálta a diófalevél (*Juglans regia* L., folium) jelenlegi státuszának indokoltságát az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növényekre vonatkozó listáján (továbbiakban negatív lista).

A kérelmező a Szakértői Testületet kérte fel arra, hogy gyűjtse össze és értékelje a rendelkezésre álló szakirodalmi és egyéb adatokat és ennek alapján nyilatkozzon diófalevél (*Juglans regia* L., folium) jelenlegi tiltott státuszának megtartásáról vagy esetleges módosításáról. A Szakértői Testület a rendelkezésre álló korábbi adatokat újra áttekintve és a legfrissebb szakirodalmi és egyéb adatokat feldolgozva arra az álláspontra jutott, hogy változtatást javasol a diófalevél státuszában az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növények listáján.

Ennek megfelelően a Testület álláspontja az, hogy továbbra is indokolt a diófalevél szerepeltetése az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt növények listáján, a következő változtatással: Növényi rész: teljes növény, kivéve dióbél és szárított levél; Tiltás /korlátozás: a szárított levél kizárólag csak gyógynövény tea készítésre, főzetként.

1. A feladat meghatározása

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) által működtetett Szakértő Testület (továbbiakban Testület) a növényi hatóanyagok ártalmatlanságának, illetve alkalmazhatóságának szakszerű, tudományos értékelése, elemzése alapján összeállított egy negatív listát az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növényekről. A Testület ugyancsak meghatározta az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazni kívánt gyógynövények (növényi anyagok és növényi készítmények) biztonságosságának értékeléséhez szükséges dokumentációk körét (továbbiakban útmutató), melynek alapján lehetőség van egy adott növény negatív listáról történő levételére, vagy arra, hogy az adott növény az „alkalmazásra nem javasolt” státuszból a „korlátozással alkalmazható” státuszba kerüljön, amennyiben az útmutató szerint összeállított tudományos adatok ezt alátámasztják.

A NÉBIH a 2021. augusztus 28-án benyújtott kérelmében a *Juglans regia* L., folium jelenlegi státuszának (tiltott) felülvizsgálatát kérte. A NÉBIH kérelmének indoka az volt, hogy a (*Juglans regia* L., folium) több forgalomban lévő készítményben (jellemzően gyógynövény tea formában) megtalálható és ezért tisztázandó kérdés, hogy a legfrissebb tudományos adatok tükrében továbbra is alátámasztott-e a (*Juglans regia* L., folium) negatív listán történő megtartása különös tekintettel a gyógynövény teaként történő alkalmazásra.

2. A növényi anyag azonosítása

Rendszertani besorolás:

Család: Juglandaceae
Nemzetség: *Juglans*
Faj: *Juglans regia* L.

Szinonim nevek:

- *Juglans duclouxiana* Dode
- *Juglans fallax* Dode
- *Juglans kamaonia* Dode
- *Juglans orientis* Dode
- *Juglans regia* subsp. *fallax* Popov
- *Juglans regia* var. *kamaonia* C. DC.
- *Juglans regia* var. *sinensis* C.DC.
- *Juglans sinensis* (C.DC.) Dode¹

Növényi rész: levél (szárított)

3. Előállítási folyamat leírása

A diófalevelet élelmiszerként szárított formában, jellemzően vizes kivonatként (gyógynövény tea) alkalmazzák. A szárított diófalevelet a növény friss leveleinek kéméletes szárításával nyerik.

4. Kémia összetétel

A diófalevél mintegy 10% ellagitannin típusú cserzőanyagot tartalmaz,² ezen kívül egyéb fenolos anyagok és illóolaj is található a növényi anyagban.

A diófalevél jellegzetes vegyületei a naftokinon-származékok, ezek fő képviselője a juglon. A friss diólevél juglontartalma 5.42-22.82 mg/100 g.³ A juglon részben glikozidként található a növényben, amely enzimatis úton juglonná bomlik,⁴ mely vegyület viszont nagyon bomlékony és sárga, barna és fekete színű pigmentekké polimerizálódik. Az idősebb levelek nyomnyi mennyiségben tartalmaznak juglont. A száraz levelek kivonataiból több vizsgálat szerint juglon nem mutatható ki.^{5,6}

5. Specifikáció

A diófalevélnek nincs európai vagy magyar gyógyszerkönyvi monográfiája. A Francia Gyógyszerkönyvben található monográfia szerint a levél flavonoidtartalma nem lehet kevesebb 2%-nál.⁷

6. Stabilitás

A diófalevéllel kapcsolatos stabilitási vizsgálatok elsősorban a juglontartalommal kapcsolatosak. A dió száraz leveléből készített forrázat juglontartalma egy kutatás szerint 1,3 mg/100 g, míg a főzetben a vegyület mennyisége nem érte el a kimutatási határt.⁸ Viszonyításként: a dióbél juglontartalma átlagosan 11,75 mg/100 g⁹ (más források szerint: 2,26-23,31 mg/kg).¹⁰

7. Felhasználási cél

A népi gyógyászatban a diófalevéltreát külsőleg vénás panaszok, pattanások, bőrgomba, ízületi fájdalmak, bőrpanaszok, szájüregi gyulladások; belsőleg bélférgesség, emésztési panaszok, asztma, hasmenés kezelésére alkalmazták.²⁰

A diófalevéltea deklarált alkalmazási céljai alapvetően külsőleges felhasználással kapcsolatosak. Hazánkban gyógynövény teakeverékek komponenseként belsőleg, jellemzően cukorbetegségre való hajlam esetén alkalmazzák.¹¹

Az egészségre vonatkozó állítások közül *on hold* (függő) státuszúak a következők:

- Increases the physiological resistance of the organism in case of severe ambience conditions. (3401)
- Supports the function of intestinal tract. Helps maintaining gut regularity. (3402)
- Through balanced diets helps the control of lipidic metabolism (cholesterol and triglycerides). Natural source maintaining the physiological fats balance in blood. (3403)
- Support for a normal glucose metabolism / helps maintain normal blood glucose (4636)

A konszolidált listában található állítások úgynevezett függőben lévő egészségre vonatkozó állítások, amelyek még nem estek át tudományos értékelésen. A függőben lévő egészségre vonatkozó állítások nem támasztják alá az adott anyag (növényi összetevő) élelmiszerként (élelmiszerekben beleértve az étrend-kiegészítőket is) történő biztonságos és megengedett használatát, azaz a listában való megjelenés nem tekinthető élelmiszerbiztonsági értékelésnek.

Mivel nem történt meg ezen állítások EFSA általi tudományos értékelése, így nem igazolt a konszolidált listában szereplő állítások tudományos alátámasztottsága.

Az állítások engedélyezésének egyik feltétele az EFSA pozitív értékelése (ok-okozati összefüggés). Miután még ez sem történt meg, a konszolidált lista nem tekinthető az engedélyezett állítások jegyzékének sem.

8. Meglévő értékelések

Az Európai Unió Új Élelmiszer Katalógusa szerint a diófalevelet bizonyítottan jelentős mennyiségben fogyasztották 1997. május 15. előtt, ezért forgalmazása nem érinti az új élelmiszerekkel kapcsolatos szabályozást (EU/2015/2283).¹²

A német „List of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities Category “Plants and plant parts” kiadvány (BVL-Reporte 2020) a dió levelét tartalmazza. A német dokumentum szerint a drog magas cserzőanyagtartalma miatt irritálhatja a gyomrot, valamint a benne található juglon mutagén hatása miatt alkalmazása ellenjavallt terhességben.

Az EFSA kompendiumban (EFSA Compendium 2012) a levéllel kapcsolatban két bejegyzés van, amelyek szerint a levél juglontartalma 28,6%.^{13 14}

A diófalevél nem szerepel az élelmiszer-adalékanyagokkal kapcsolatos bolgár rendelet tiltólistáján,¹⁵ az étrend-kiegészítőkkel kapcsolatos belga,¹⁶ cseh,¹⁷ litván¹⁸ és francia rendelet tiltólistáján.¹⁹ A norvég szabályozás értelmében a diófalevél azon növényi anyagok közé tartozik, amelyek nem csak gyógyszerként kerülhetnek forgalomba.²⁰ A diófalevél megtalálható az étrend-kiegészítőkkel kapcsolatos olasz rendelet pozitív listáján.²¹

A *Juglans regia* L., folium EU közösségi gyógynövénymonográfia a drog főzetének külsőleges alkalmazását hagyományos növényi gyógyszerként kisebb bőrgyulladás kezelésére, valamint a kéz és láb túlzott izzadásának mérséklésére, külsőlegesen alkalmazva indikálja (ez megegyezik a Kommission E monográfiájának tartalmával).²² A drogról nem készült ESCOP vagy WHO monográfia.

9. Expozíció

A *Juglandis folium* megtalálható a közvetlen lakossági fogyasztásra szánt hagyományos gyógynövény-drogokról és azok kiskereskedelemében szokásos kiszerelési egységeiről szóló 81/2003. (XII. 23.) ESzCsM rendelet mellékletében, amely szerint legnagyobb egyszeri eladásra szánt szokásos kiszerelési egysége 100 g. A diófalevelet több cég forgalmazza monogyógynövény teaként, de gyógynövény teakeverékek komponenseként is megtalálható. Az egyik ismert vállalkozás honlapján legalább 2012 júniusa óta dokumentálhatóan jelen van a diófalevéltea.²³ Gyógynövény teakeverékként Magyarországon legalább 1988 óta forgalomban van, míg Belgiumban legalább 1961 óta vannak piacon ilyen gyógynövény teák.²⁴ A diófalevél előfordulása étrend-kiegészítőként nem jellemző.

Bár a diófalevél fogyasztásának mértéke (lakossági expozíció) adatok hiányában nem állapítható meg, de a termékek számát és a diófalevéltea népszerűsége alapján kijelenthető, hogy számos fogyasztó fogyasztja gyógynövény teaként.

10. Biztonságosság

A diófalevél biztonságosságának megítélése szempontjából egyrészt a toxikológiai szempontból releváns tartalomanyagok (naftokinonok) toxikológia sajátosságait kell mérlegelni, továbbá azt, hogy a diófalevél által kiváltott farmakológia hatások okozhatnak-e kockázatot, amennyiben a készítmény élelmiszerként (például gyógynövény teaként vagy étrend-kiegészítőként) kerül alkalmazásra.

A diófalevél *in vitro* antioxidáns, antimikrobás, antivirális, antiproliferatív és tirozinázgátló hatású. Vércukorszint-csökkentő hatását állatkísérletben igazolták.²⁴ A diólevél allelopátiás hatása közismert és tudományosan is igazolt.²⁵

A diófalevél kivonatainak vércukorszintcsökkentő hatását három klinikai vizsgálatban tanulmányozták. Két vizsgálat a diófalevélkivonat vércukorszintcsökkentő hatását igazolta (a glikált hemoglobin és az éhomi vércukorszint csökkentése alapján),^{26,27} míg egy vizsgálat szerint a kezelés nem volt hatásosabb a placebónál.²⁸

A naftokinon-típusú vegyületek (ezek közé tartozik a juglon is) nefrotoxikus, hemolitikus, citotoxikus és potenciálisan mutagén hatású vegyületek.²⁹ A juglon emlős sejtekre *in vitro*, állatokra *in vivo* toxikus hatású.³⁰ Mutagén hatása ellentmondásos,³¹ más kutatások ellen antimutagén hatású.³²

11. Következtetés

A Testület a szakirodalmakban fellelhető adatok áttekintése alapján, arra a következtetésre jutott, hogy a *Juglans regia* L. levele (diófalevél) élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) történő biztonságos alkalmazása a rendelkezésre álló szakirodalmi adatok, valamint a tradicionális felhasználás során nyert tapasztalat alapján feltételezhető abban az esetben, ha a szárított diófalevelet főzet formájában alkalmazzák.

A diófalevél juglontartalma szárítás során csökken, majd a főzetkészítés során tovább csökken, ezért ez az elkészítési mód garantálja a legalacsonyabb juglontartalmat. Tekintettel arra, hogy a dióbél jelentős mennyiségben tartalmazza a juglont, a főzet formában elfogyasztott szárított diólevélből készült gyógynövény tea nem jelent számottevő kockázatot. A friss levélből vagy egyéb oldószerekkel nyert kivonatok biztonságosságát nem támasztják alá megfelelő adatok.

Mindezek alapján a Testület álláspontja az, hogy továbbra is indokolt a diófalevél szerepeltetése az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt növények listáján, a következő változtatással:

Növényi rész: teljes növény, kivéve dióbél és szárított levél

Tiltás /korlátozás: Csak gyógynövény tea készítésre, főzetként.

Amennyiben a jelen állásfoglalás kiadását követően új tudományos adatok kerülnek publikálásra, vagy a meglévő adatok értékelését érdemben befolyásoló új szempontok merülnek fel a diófalevél biztonságosságát illetően, úgy a Testület kérelemre vagy saját döntése alapján az OGYÉI honlapján közzétett eljárásrend szerint elvégzi a szükséges felülvizsgálatot.

Irodalomjegyzék

- ¹ <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000355051>
- ² Blumenthal M, (ed). Expanded German Commission E Monographs Walnut Leaf Integrative Medicine Communications, 2000, 401-403.
- ³ Cosmulescu, S. N., Trandafir, I., Achim, G., & Baci, A. Juglone Content in Leaf and Green Husk of Five Walnut (*Juglans regia* L.) Cultivars. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 2011; 39(1), 237-240.
- ⁴ Morant AV, Jørgensen K, Jørgensen Ch, Paquette SM, Sanchez-Perez R, Møller BL, Bak S. β -Glucosidases as detonators of plant chemical defense. *Phytochemistry* 2008, 69:1795-1813.
- ⁵ Amaral JS, Seabra RM, Andrade PB, Valentao P, Pereira JA, Ferreres F. Phenolic profile in the quality control of walnut (*Juglans regia* L.) leaves. *Food Chemistry* 2004, 88:373-379
- ⁶ Wichtl M. *Juglandis folium*. Walnut leaf In: Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Medpharm GmbH Scientific Publisher, Stuttgart 2009, 315-317.
- ⁷ Bruneton J. Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants Lavoisier Publishing Inc, Intercept Ltd, London New York 1995.
- ⁸ Irena Matławska, Wiesława Byłka, Ewa Widy-Tyszkiewicz, Beata Stanis: Determination of the Juglone Content of *Juglans regia* Leaves by GC/MS. *Nat Prod Commun.* 2015 Jul;10(7):1239-42.
- ⁹ Mateja Colaric, Robert Veberic, Anita Solar, Metka Hudina, Franci Stampar. Phenolic acids, syringaldehyde, and juglone in fruits of different cultivars of *Juglans regia* L. *J Agric Food Chem.* 2005 Aug 10;53(16):6390-6. doi: 10.1021/jf050721n.
- ¹⁰ Ebru Kafkas, Sule Hilal Attar, Muhammet Ali Gundesli, Akide Ozcan & Muharrem Ergun (2020) Phenolic and Fatty Acid Profile, and Protein Content of Different Walnut Cultivars and Genotypes (*Juglans regia* L.) Grown in the USA, *International Journal of Fruit Science*, 20:sup3, S1711-S1720, DOI: 10.1080/15538362.2020.1830014
- ¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-juglans-regia-l-folium_en.pdf
- ¹² https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm
- ¹³ Paulsen M.T. and Ljungman M. 2005. The natural toxin juglone causes degradation of p53 and induces rapid H2AX phosphorylation and cell death in human fibroblasts. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 209(1), 1-9.
- ¹⁴ Prasad R.B.N. and Gülz P.G. 1990. Surface waxes from leaves and fruits of walnut. *Phytochemistry* 29(7), 2097-2099.
- ¹⁵ Наредба № 47 от 28.12.2004 г. за изискванията към добавките към храните
- ¹⁶ Arrêté royal relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes de 30 Aout 2021
- ¹⁷ Vyhláška č. 225/2008 Sb. Vyhláška, kterou se stanoví požadavky na doplňky stravy a na obohacování potravin
- ¹⁸ Order Amending Order No V-432 Of The Minister For Health Of The Republic Of Lithuania Of 13 May 2010 Approving The Lithuanian Hygiene Norm Hn 17:2010 - Food Supplements
- ¹⁹ Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi

- ²⁰ Forskrift om legemiddelklassifisering (legemiddellisten, unntakslisten og urtelisten) FOR-1999-12-27-1565
- ²¹ Decree regulating the use of vegetable substances and preparations in food supplements, replacing the Decree of the Minister for Health of 9 July 2012
- ²² https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-juglans-regia-l-folium_en.pdf
- ²³ <https://web.archive.org/web/20120626165359/https://gyorgytea.hu/gyorgyteak/egyedi-teak/dio/>
- ²⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-juglans-regia-l-folium_en.pdf
- ²⁵ Qian Wang, Zheng Xu, Tingxing Hu, Hafeez ur Rehman, Hong Chen, Zhongbin Li, Bo Ding & Hongling Hu (2014) Allelopathic activity and chemical constituents of walnut (*Juglans regia*) leaf litter in walnut–winter vegetable agroforestry system, Natural Product Research, 28:22, 2017-2020, DOI: 10.1080/14786419.2014.913245
- ²⁶ Hosseini S, Huseini HF, Larijani B, Mohammad K, Najmizadeh A, Nourijelyani K, et al. The hypoglycemic effect of *Juglans regia* leaves aqueous extract in diabetic patients: A first human trial. Daru-Journal Pharm Sci 2014a;22:19.
- ²⁷ Hosseini S, Jamshidi L, Mehrzadi S, Mohammad K, Najmizadeh AR, Alimoradi H, et al. Effects of *Juglans regia* L. leaf extract on hyperglycemia and lipid profiles in type two diabetic patients: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Ethnopharmacol 2014b;152:451–456.
- ²⁸ Rabiei K, Ebrahimzadeh MA, Saeedi M, Bahar A, Akha O, Kashi Z. Effects of a hydroalcoholic extract of *Juglans regia* (walnut) leaves on blood glucose and major cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. BMC Complement Altern Med 2018;18:206.
- ²⁹ Pinho, Brígida & Sousa, Carla & Oliveira, Jorge & Valentão, Patrícia & Andrade, Paula. (2012). Naphthoquinones' biological activities and toxicological effects. Bioactive Compounds: Types, Biological Activities and Health Effects. 181-218.
- ³⁰ Soderquist CJ. Juglone and allelopathy. J Chem Educ 1973, 50:782-783.
- ³¹ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/juglone_508.pdf
- ³² Edenharder, R. & Tang, X. (1997) Inhibition of the mutagenicity of 2-nitrofluorene, 3-nitrofluoranthene and 1-nitropyrene by flavonoids, coumarins, quinones and other phenolic compounds. Food Chem. Toxicol., 35(3-4), 357-372