



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΙΓΑΙΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΚΑΙ  
ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
(FUNCTIONAL FOODS) ΚΑΙ ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΩΝ  
(NUTRACEUTICALS)**

**Κοκονόζη Απ. Ζαχαρούλα**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Που υποβλήθηκε στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

“Διατροφή Ευζωία και Δημόσια Υγεία”

του Τμήματος Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής

ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση

Διπλώματος Ειδίκευσης

Μύρινα, Λήμνος

Φεβρουάριος, 2022

## ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

**Αξιολόγηση Διπλωματικής Διατριβής της:** Κοκονόζη Ζαχαρούλας

**Θέμα:** Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ (FUNCTIONAL FOODS) ΚΑΙ ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΩΝ (NUTRACEUTICALS)

**Ημερομηνία παρουσίασης:**

Η παρούσα διπλωματική διατριβή αφού εξετάστηκε ως προς:  
τη δομή/μορφή της εργασίας, τη σαφήνεια του ερευνητικού ερωτήματος, τη βιβλιογραφική έρευνα, τη θεωρητική τεκμηρίωση, τη μεθοδολογία, το εμπειρικό μέρος, την αυτονομία της έρευνας, την ποιότητα παρουσίασης καθώς και τα τελικά συμπεράσματα της έρευνας, από την τριμελή επιτροπή αξιολόγησης που αποτελείται από τους:

<b>Δρ. Χριστίνα Σακαρικού</b> Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, Πανεπιστήμιο Αιγαίου Υπογραφή	<b>Δρ. Κωνσταντίνο Γιαγκίνη</b> Αναπληρωτή Καθηγητή Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, Πανεπιστήμιο Αιγαίου Υπογραφή	<b>Δρ. Γεώργιο Βάσιο</b> Επίκουρο Καθηγητή Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, Πανεπιστήμιο Αιγαίου Υπογραφή
---	--	---

**Συνολικά αξιολογήθηκε με βαθμό \_\_\_\_\_**

Ο Διευθυντής του ΠΜΣ

Κωνσταντίνος Γιαγκίνης  
Αναπληρωτής Καθηγητής

Είμαι συγγραφέας αυτής της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων ή ιδεών, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά, ειδικά για τη συγκεκριμένη Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία.

Λήμνος, Δεκέμβριος 2021

Κοκονόζη Ζαχαρούλα

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Πρώτα από όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της διπλωματικής μου μελέτης Δρ. Σακαρικού Χριστίνα, μεταδιδακτορική ερευνήτρια του Τμήματος Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, καθώς και για την στήριξη και την καθοδήγηση της κατά τη συγγραφή της μελέτης αυτής. Την ευχαριστώ επίσης για την άψογη συνεργασία που είχαμε τόσο κατά τη διάρκεια των σπουδών μου όσο και κατά την περίοδο διεξαγωγής της διπλωματικής μου μελέτης.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Αναπληρωτή Καθηγητή Δρ. Γιαγκίνη Κωνσταντίνο, καθώς και τον Επίκουρο Καθηγητή Δρ. Βάσιο Γεώργιο, του Τμήματος Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, για την αξιολόγηση της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για τις γνώσεις που μοιράστηκαν μαζί μου καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου Αποστόλη και Θεοδώρα, για την οικονομική και ψυχολογική στήριξη τους, όλα τα χρόνια των σπουδών μου, αλλά και τους στενούς μου φίλους για την ηθική υποστήριξη και τη σημαντική συμπαράστασή τους.

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Email: [fns20013@fns.aegean.gr](mailto:fns20013@fns.aegean.gr)

Ιστοσελίδα: <https://www.linkedin.com/in/zacharoula-kokonozi/>

Η Κοκονόζη Ζαχαρούλα γεννήθηκε στα Γιαννιτσά στις 04/09/1998. Το 2020 αποφοίτησε από το Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής του Πανεπιστημίου Αιγαίου και κατά το ακαδημαϊκό έτος 2020-2021 παρακολούθησε το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών στο ίδιο Πανεπιστημιακό Τμήμα με κατεύθυνση στη “Διατροφή, Ευζωία και Δημόσια Υγεία”. Στα ερευνητικά της ενδιαφέροντα συμπεριλαμβάνεται η χρήση φυτοχημικών ως εναλλακτική/συνεργιστική επιλογή στο σχεδιασμό συντηρητικών τροφίμων αλλά και ο σχεδιασμός καινοτόμων λειτουργικών τροφίμων με βάση παρα- και υπο-προϊόντα της βιομηχανίας τροφίμων. Κατά τη διάρκεια των προπτυχιακών της σπουδών συμμετείχε ως μέλος ερευνητικών ομάδων σε διάφορα ερευνητικά projects σχετικά με τη χρήση των βοτάνων, των φυτοχημικών και το σχεδιασμό λειτουργικών τροφίμων. Συμμετείχε στον διαγωνισμό νέων προϊόντων *Ecotrophelia* σε συνεργασία με την εταιρεία τροφίμων ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Α.Ε., κερδίζοντας το 1ο βραβείο στον Εθνικό και το 2ο βραβείο στον Ευρωπαϊκό διαγωνισμό *Ecotrophelia 2020*. Το 2021 συμμετείχε στο διεθνές επιστημονικό συνέδριο *Foods2021* με ανακοίνωση (poster) και στο *ELMO Congress 2021* με ανακοίνωση (poster). Αυτή την περίοδο εργάζεται ως ιδιωτική υπάλληλος στα Γιαννιτσά.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### **Η χρήση των φυτοχημικών στον σχεδιασμό και την παραγωγή λειτουργικών τροφίμων (functional foods) και τροφοφαρμάκων (nutraceuticals)**

Κοκονόζη Ζαχαρούλα

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και οι διατροφικές συνήθειες συνδέονται άρρηκτα με παθολογικές μη μεταδιδόμενες καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές διαταραχές. Η συχνή κατανάλωση φυτικών τροφίμων φαίνεται να είναι ευεργετική για την πρόληψη αυτών των ασθενειών. Αυτό οφείλεται στις βιοδραστικές ενώσεις που εντοπίζονται σε αυτά τα τρόφιμα και είναι κατά κύριο λόγο τα φυτοχημικά. Παραδείγματα τέτοιων ενώσεων είναι οι πολυφαινόλες και τα καροτενοειδή. Αυτές λειτουργούν ως υποστρώματα ή καταλύτες αντιδράσεων αναστέλλοντας παθογόνα και αποβάλλοντας τοξίνες. Παρουσιάζουν έντονη αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση ενώ έρευνες έχουν επικεντρωθεί και στην πιθανή αντικαρκινική τους δράση.

Στις μέρες μας οι καταναλωτές αναζητούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής και διατροφής με αποτέλεσμα η τάση για τη δημιουργία «τροφοφαρμάκων» και «λειτουργικών τροφίμων» να προσελκύει όλο και περισσότερο το ενδιαφέρον της έρευνας και ανάπτυξης στον τομέα της βιομηχανίας τροφίμων και φαρμάκων χωρίς ωστόσο να έχει θεσπιστεί απόλυτα η απαιτούμενη νομοθεσία. Και οι δυο κατηγορίες προσδίνουν οφέλη που ξεπερνούν τη βασική θρεπτική αξία. Η κυριότερη διαφορά τους είναι ότι τα λειτουργικά τρόφιμα περιλαμβάνουν βιοδραστικές ενώσεις ενώ τα τροφοφάρμακα είναι αυτές οι βιοδραστικές ενώσεις που βρίσκονται στα ενισχυμένα τρόφιμα και τα συμπληρώματα διατροφής. Τα τροφοφάρμακα συμβάλλουν στις βιολογικές διεργασίες και είναι ικανά να καθυστερήσουν τη διαδικασία γήρανσης και να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων. Η αποτελεσματικότητα των βιοδραστικών αυτών ενώσεων αξιολογείται από τη βιοδιαθεσιμότητα και η βιοπροσβασιμότητα τους. Πολλά φυτικά συστατικά έχουν χαμηλή διαλυτότητα, κακή διαπερατότητα και σύντομο χρόνο ζωής αφού οποιαδήποτε χημική αλλοίωση της αρχικής βιοδραστικής ένωσης κατά την αποθήκευση ή την πέψη μπορεί να τροποποιήσει την βιοδιαθεσιμότητα και βιοδραστικότητα των ενώσεων.

Προκειμένου να λυθεί το πρόβλημα αυτό, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται στην βιομηχανία τροφίμων νέες τεχνικές παραγωγής και επεξεργασίας τροφίμων μεταξύ αυτών η νανοτεχνολογία και οι μήτρες τροφίμων. Αυτές συμβάλλουν στην προστασία και την ενίσχυση της σταθερότητας των βιοδραστικών ενώσεων και βελτιώνουν την απορρόφηση τους. Η νανοτεχνολογία έχει προσφέρει στους ερευνητές καινοτομίες που μπορούν να συμβάλουν στην

αύξηση της βιοαπόδοσης και της ασφάλειας των τροφίμων εμποδίζοντας την απώλεια θρεπτικών ουσιών από τη μήτρα των τροφίμων. Λόγω της πολύπλοκης φύσης των φυτικών προϊόντων πολλές μελέτες αναφέρουν πιθανή τοξικότητα των φυτοχημικών και των τροφοφαρμάκων λόγω, κυρίως, πιθανής αλληλεπίδρασης με άλλα συστατικά, με μειωμένες ωστόσο παρενέργειες σε σύγκριση με άλλα θεραπευτικά.

Τα τροφοφάρμακα είτε από ζωϊκές είτε από φυτικές πηγές μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση της υγείας μέσω της πρόληψης και όχι της θεραπείας. Τα δημοφιλέστερα λειτουργικά τρόφιμα είναι τα γιαούρτια εμπλουτισμένα με ωμέγα-3 και ο χυμός πορτοκαλιού εμπλουτισμένος με ασβέστιο. Η εφαρμογή των φυτικών εκχυλισμάτων γίνεται αυξανόμενη τάση στις βιομηχανίες τροφίμων και φαρμάκων ως μια πιθανή πηγή βιοδραστικών ενώσεων. Ωστόσο ακόμη απαιτείται περαιτέρω έρευνα διότι δεν έχει καθοριστεί πλήρως το νομοθετικό πλαίσιο για την ασφάλεια και την καταλληλότητά τους, οι απαιτούμενες δόσεις και ο τρόπος για τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητάς τους.

**Λέξεις κλειδιά:** φυτοχημικά, λειτουργικά τρόφιμα, τροφοφάρμακα, βιοδιαθεσιμότητα, νανοτεχνολογία

## ABSTRACT

### **The use of phytochemicals in the design and production of functional foods and nutraceuticals**

Zacharoula Kokonozi

Environmental factors and eating habits are linked to pathological conditions such as diabetes, cancer, and cardiovascular disorders. Frequent consumption of plant foods seems to be beneficial in preventing these diseases. This is due to the bioactive compounds found in these foods called phytochemicals. Examples of such compounds are polyphenols and carotenoids. These act as substrates or catalysts for reactions by inhibiting pathogens and eliminating toxins. They have a strong antioxidant and anti-inflammatory effect, while research has focused on their possible anti-cancer action.

Nowadays, consumers are looking for a healthier lifestyle, resulting in the creation of the terms "nutraceutical" and "functional foods" without, however, the required legislation. Both categories provide benefits that go beyond basic nutritional value. The main difference is that functional foods contain bioactive compounds while nutraceuticals are those bioactive compounds found in fortified foods and supplements. Nutraceuticals contribute to biological processes and can delay the aging process and reduce the risk of pathological conditions. The effectiveness of these bioactive compounds is evaluated through concepts such as bioavailability and bioaccessability. Many plant ingredients have low solubility, poor permeability, and short shelf life as any chemical change of the original bioactive compound during storage or digestion, can modify the bioavailability and bioactivity of these compounds.

In order to resolve this problem, in recent years new food production and processing techniques have been used in the food industry, including nanotechnology and food matrices. These help to protect and enhance the stability of bioactive compounds and improve their absorption. Nanotechnology has offered to researchers' innovations that can help in increase bio-efficiency and food safety by preventing nutrient loss from the food matrix. Due to the complex nature of plant products, many studies report possible toxicity of phytochemicals and nutraceuticals due mainly to possible interaction with other ingredients with reduced however side effects compared to other therapies.

Food supplements from either animal or plant sources improve health through prevention rather than treatment. The most popular functional foods are yogurts fortified with omega-3 and orange



juice fortified with calcium. The application of phytochemical extracts is becoming a growing trend in the food and drug industries as a potential source of bioactive compounds.

However, even further research must be done in order to defined the legal framework for their safety and suitability, to established the required doses and to improve their bioavailability

**Keywords:** phytochemicals, functional food, nutraceuticals, bioaccessability, nanotechnology

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

**ATRA:** All Trans Retinoic Acid

**CAA:** Consumer Affairs Agency

**CLA:** Conjugated Linoleic Acid

**CVD:** Cardiovascular Disease

**DNA:** Deoxyribonucleic Acid

**DSHEA:** Dietary Supplement Health and Education Act

**ECG:** Epicatechin Gallate

**EFSA:** European Food Safety Authority

**EGCG:** Epigallocatechin Gallate

**EPDELNs:** Edible plant-derived exosome-like nanoparticles

**FAO:** Food and Agriculture Organisation

**FDA:** Food and Drug Administration

**FNFC:** Foods with Nutrient Function Claims

**FOSHU:** Foods for Specified Health Uses

**FSSA:** Food Safety and Standards Authority

**GIT:** Gastrointestinal Tract

**GRAS:** Generally Recognized as Safe

**HCV:** Hepatitis C Virus

**HHP:** High Hydrostatic Pressure

**IGF:** Insulin Growth Factor

**IL:** Interleukin

**IRCH:** International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines

**LD:** Lethal Dose

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**miRNA:** Micro Ribonucleic Acid

**NLC:** Nanostructured Lipid Carriers

**O/W:** Oil-in-Water

**OSA:** Octenyl Succinic Anhydride

**PCL:** Polycaprolactone

**PEF:** Pulsed Electric Field

**PUFA:** Polyunsaturated Fatty Acids

**RNA:** Ribonucleic Acid

**ROS:** Reactive Oxygen Species

**SLN:** Solid Lipid Nanoparticles

**SSA:** Social Security Administration

**TAG:** Triacylglyceride

**TF:** Transcription Factor

**THR:** Traditional Herbal Registration

**TNF:** Tumor Necrosis Factor

**UV:** Ultraviolet

**W/O:** Water-in-Oil

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	I
ABSTRACT .....	III
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	V
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1. ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΑ.....	2
1.1. Ορισμός και ιδιότητες.....	2
1.1.1. Αντιοξειδωτική δράση .....	4
1.1.2. Αντικαρκινική δράση .....	7
1.1.3. miRNAs .....	8
1.2. Παραδείγματα .....	9
1.2.1. Κουρκουμίνη.....	9
1.2.2. Ρεσβερατρόλη .....	10
1.2.3. Σουλφοραφάνη .....	10
1.2.4. Πολυφαινόλες τσαγιού.....	11
1.2.5. Άλλα φλαβονοειδή .....	11
1.2.6. Θυμόλη.....	11
2. ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΑ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΑ .....	13
2.1. Τροφοφάρμακα.....	13
2.1.1. Ορισμός .....	13
2.1.2. Ταξινόμηση .....	15
2.2. Λειτουργικά τρόφιμα .....	18
2.3. Συμπληρώματα διατροφής.....	20
2.4. Εμπλουτισμένα τρόφιμα .....	20
2.5. Ευεργετικές δράσεις των φυτοχημικών.....	21
2.6. Τα Φυτοχημικά ως αντιοξειδωτικά .....	22
2.7. Τα Φυτοχημικά ως αντιμικροβιακά.....	23
3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΤΗ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΒΙΟΠΡΟΣΒΑΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ .....	25
3.1. Βιοδιαθεσιμότητα και βιοπροσβασιμότητα.....	25
3.2. Θερμότητα.....	26
3.2.1. Μαγείρεμα.....	27
3.2.2. Ζεμάτισμα.....	27
3.2.3. Ακτινοβολία .....	28
3.2.4. Υπεριώδες φως (UV).....	28

3.2.5.	Υψηλή υδροστατική πίεση (HHP).....	29
3.2.6.	Παλμικό φως (PEF).....	30
3.2.7.	Ξήρανση.....	30
3.2.8.	Μηχανικές διαδικασίες.....	31
4.	ΜΗΤΡΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ.....	32
4.1.	Ορισμός .....	32
4.2.	Ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών μέσω του σχεδιασμού και της χρήσης κατάλληλων μητρών τροφίμων .....	32
4.2.1.	Μικρογαλακτώματα .....	34
4.2.2.	Νανοσωματίδια στερεών λιπιδίων .....	34
4.2.3.	Χάντρες υδρογέλης.....	35
4.2.4.	Νανογέλες.....	36
4.2.5.	Λιποσώματα .....	36
5.	Η ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ.....	38
5.1.	Νανοενθυλάκωση.....	39
5.2.	Νανοσωματίδια .....	40
5.2.1.	Στερεά νανοσωματίδια λιπιδίων / Νανοδομημένοι φορείς λιπιδίων .....	41
5.3.	Νανοαιώρημα.....	43
5.4.	Νανογαλακτώματα.....	43
5.5.	Νανοϋδρογέλες .....	43
5.6.	Μήτρες, νανοφορείς και επεξεργασία των τροφίμων.....	44
6.	ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ, ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ .....	45
6.1.	Αλληλεπιδράσεις θρεπτικών/βιοδραστικών συστατικών-φαρμάκων .....	45
6.2.	Τοξικότητα νανοσυστημάτων .....	46
7.	ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ.....	48
8.	ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΜΕΣΩ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ .....	53
9.	ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΣΤΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ.....	55
9.1.	Μελλοντικές τάσεις/προοπτικές .....	57
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	58
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	59

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<b>Εικόνα 1:</b> Γενική ταξινόμηση των φυτοχημικών .....	2
<b>Εικόνα 2:</b> Ο ρόλος προαγωγής της υγείας των αντιοξειδωτικών και των μεταβολιτών τους .....	5
<b>Εικόνα 3:</b> Φυτοχημικά προερχόμενα από φυσικό προϊόν με αντικαρκινική δράση που διαταράσσει τα μονοπάτια σηματοδότησης IGF .....	7
<b>Εικόνα 4:</b> Nutri-miRomics .....	<b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>
<b>Εικόνα 5:</b> Έννοια των διατροφικών προϊόντων .....	15
<b>Εικόνα 6:</b> Λειτουργικά τρόφιμα .....	19
<b>Εικόνα 7:</b> Συστατικά αιθέριων ελαίων με αντιμικροβιακές ιδιότητες.....	24
<b>Εικόνα 8:</b> Οι κύριοι λιπιαδιακοί και πολυμερικοί νανοφορείς .....	35
<b>Εικόνα 9:</b> Ορισμένοι νανοφορείς για την παροχή θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών.....	38
<b>Εικόνα 10:</b> Τα κύρια πλεονεκτήματα της νανοενθυλάκωσης των θρεπτικών ουσιών στον τομέα των τροφίμων.....	39
<b>Εικόνα 11:</b> Τα απαραίτητα βήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ανάπτυξη ενός νέου τροφοφαρμάκου .....	51
<b>Εικόνα 12:</b> Χρήση των τροφοφαρμάκων έναντι διαφόρων ασθενειών .....	54

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ**

**Πίνακας 1:** Διαφορά μεταξύ λειτουργικών τροφίμων και φαρμακοθρεπτικών<sup>1</sup>.....20

**Πίνακας 2:** Ταξινόμηση των τροφοφαρμάκων με βάση τα οφέλη τους για την υγεία <sup>2</sup>....53

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, πολλές χρόνιες νόσοι που έχουν μελετηθεί σχετίζονται με τις διατροφικές συνήθειες. Χρόνια μη μεταδοτικά νοσήματα όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η οστεοπόρωση και ο καρκίνος φαίνεται να οφείλονται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών γονιδίων/πρωτεϊνών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως τα βιοενεργά συστατικά τροφίμων. Τέτοιοι βιοενεργοί μεταβολίτες είναι γνωστοί ως φυτοχημικά και εντοπίζονται ιδίως στα φυτά και πιθανώς μπορεί να επηρεάσουν την πρόληψη και την εξέλιξη αυτών των νοσημάτων. Καθώς έχει δημιουργηθεί η ανάγκη για έναν υγιεινότερο τρόπο ζωής με ταυτόχρονη πρόληψη χρόνιων νόσων, αυξήθηκε η τάση για επιλογή φυτοχημικών στην καθημερινή διατροφή και έτσι ανακαλύφθηκαν οι όροι λειτουργικά τρόφιμα και τροφοφάρμακα. Τα λειτουργικά τρόφιμα μπορεί να είναι βιταμίνες, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και διαιτητικές ίνες ενώ τα τροφοφάρμακα είναι φυσικές ουσίες που προέρχονται από φυτά και σπόρους όπως το λυκοπένιο και η ρεσβερατρόλη. Πολλά συστατικά χαρακτηρίζονται από χαμηλή διαλυτότητα και σύντομο χρόνο ζωής αφού η βιοδιαθεσιμότητα τους δεν είναι πάντα η απαιτούμενη και πολλές φορές η απορροφήσιμη ποσότητα δεν επαρκεί για την επιθυμητή δράση. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε στις τεχνικές επεξεργασίας των τροφίμων είτε στις αλληλεπιδράσεις του με άλλες ενώσεις εντός του γαστρεντερικού συστήματος. Η μήτρα των τροφίμων έχει σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να αποφευχθεί η χημική αποικοδόμηση του θρεπτικού συστατικού εντός του προϊόντος λειτουργώντας ως ασφαλές σύστημα παράδοσης αυτών των ουσιών στον οργανισμό. Στην μελέτη αυτή, θα αναλυθούν οι όροι φυτοχημικά, λειτουργικά τρόφιμα και τροφοφάρμακα, θα οριστεί το ισχύον νομοθετικό πλαίσιο για την δημιουργία και προώθηση τους στην αγορά, θα αναφερθούν τα διάφορα είδη μήτρας τροφίμου που έχουν εντοπιστεί μέχρι σήμερα και θα σχολιαστούν παραδείγματα αναφορικά με την εφαρμογή τους στην βιομηχανία τροφίμων και τη δράση τους τον ανθρώπινο οργανισμό.

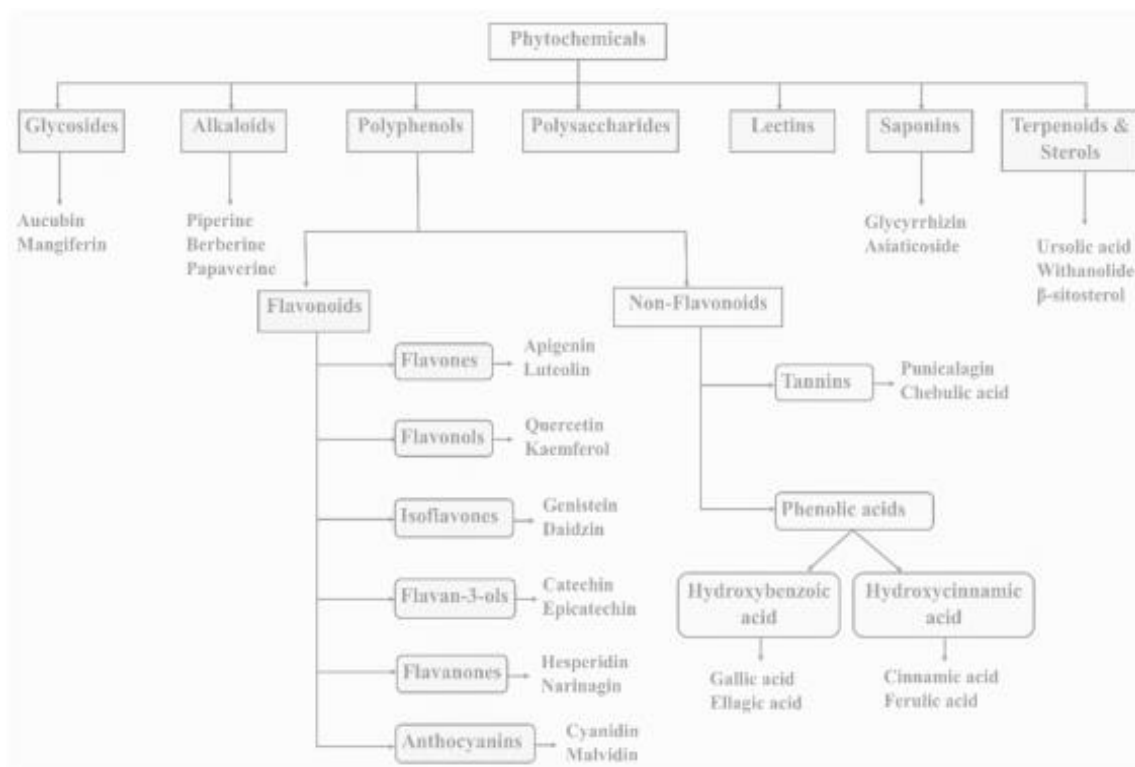


## 1. ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΑ

### 1.1. Ορισμός και ιδιότητες

Τα φυτοχημικά είναι βιολογικά ενεργοί, μη θρεπτικοί δευτερογενείς μεταβολίτες που εξάγονται από φυτά και ασκούν συγκεκριμένες βιολογικές επιδράσεις. Παρέχουν στα φυτά χρώμα, γεύση και φυσική τοξικότητα στα παράσιτα (Khalaf et al., 2021; Ruchi, 2017; Watson, 2003). Ταξινομούνται ανάλογα με τη χημική τους δομή σε: πολυφαινόλες, ισοφλαβονοειδή, ανθοκυανιδίνες, φυτοιστρογόνα, τερπενοειδή, καροτενοειδή, λιμονοειδή, φυτοστερόλες, γλυκοζινολικά και πολυσακχαρίτες (Singh & Sinha, 2012).

Η πιο σημαντική κατηγορία βιοενεργών ενώσεων που βρίσκονται στα φυτά είναι οι πολυφαινόλες και διακρίνονται σε φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα και τανίνες (Babbar et al., 2015). Λυκοπένιο, ρεσβερατρόλη, υδροξυβενζοϊκό και υδροξυκινναμικό οξύ, καφεϊκό, ροσμαρινικό, π-κουμαρικό, κατεχίνη και επικατεχίνη γενιστεΐνη, κερκετίνη, θυμόλη και καρβακρόλη είναι ορισμένα από το πιο γνωστά φυτοχημικά συστατικά (Lorenzo et al., 2019).



Εικόνα 1: Γενική ταξινόμηση των φυτοχημικών (Behl et al., 2021)

Πρόσφατα, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, (FDA), προσδιόρισε μια πιθανή νέα ομάδα «βιοδραστικών» συστατικών τροφίμων. Παραδείγματα αυτής της νέας κατηγορίας συμπεριλαμβάνονται στη λίστα των Γενικά Αναγνωρισμένων ως Ασφαλεί (GRAS) (θα εξηγηθεί παρακάτω) και περιλαμβάνουν: εστέρες στερολών φυτικών ελαίων, εστέρες φυτοστανόλης, λακτοφερρίνη, φρουκτοολιγοσακχαρίτες, πελαγικό ιχθυέλαιο σώματος μικρού πλανκτοβόρου, συμπύκνωμα ιχθυελαίου, έλαιο τόνου, διακυλογλυκερόλη και ινουλίνη (Rulis, 2005).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ο τρόπος ζωής, και οι διατροφικές συνήθειες, έχει βρεθεί ότι συνδέονται στενά με ασθένειες όπως ο διαβήτης, ο καρκίνος οι καρδιαγγειακές διαταραχές και άλλες (Khurana et al., 2021). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής αλέσεως είναι ευεργετική για την πρόληψη αλλά και τη αντιμετώπιση μεταβολικών ασθενειών και του καρκίνου (Li et al., 2018). Βιταμίνες, φυτικές ίνες, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, μέταλλα, και φλαβονοειδή είναι συστατικά που μπορούν να προσδώσουν λειτουργικότητα σε κάθε είδους τρόφιμα που παράγονται. Η κατανάλωση τέτοιων τροφών φαίνεται να βοηθάει στην αποτελεσματική διαχείριση των παραπάνω ασθενειών (Mulry, 2000). Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι τα τρόφιμα και γενικά η διατροφή επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση και τους ρυθμιστές της, όπως τα miRNAs, οι παράγοντες μεταγραφής (TFs), και άλλοι επιγενετικοί παράγοντες (Catalanotto et al., 2016; Khurana et al., 2021). Πιο συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι οι πολυφαινόλες πιθανόν να αλληλοεπιδρούν με τους παράγοντες έκφρασης του ανθρώπινου γονιδιώματος (Watson, 2003). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι σχετίζονται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις και επιδρούν σε βιοδείκτες για διάφορες καρδιαγγειακές διαταραχές, για τον καρκίνο του παγκρέατος, για τη θεραπεία του καρκίνου του ήπατος, με τη στοχευμένη θεραπεία κατά του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) καθώς και το τραυματισμό ισχαιμίας-επαναιμάτωσης κ.λπ (Khurana et al., 2021).

Τα φυτοχημικά επιδρούν στον οργανισμό με διαφορετικούς μηχανισμούς (Padmavathi, 2018):

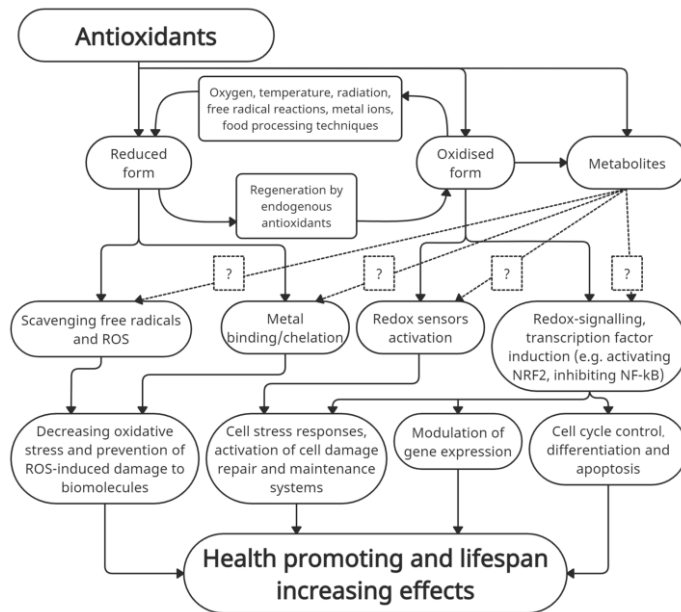
- Δρουν ως υποστρώματα για διαφορετικές βιοχημικές αντιδράσεις.
- Δρουν ως καταλύτες ή συμπαράγοντες σε ενζυμικές αντιδράσεις.
- Αναστέλλουν τις ενζυμικές αντιδράσεις.
- Βελτιώνουν την απορρόφηση και τη σταθερότητα των θρεπτικών συστατικών.
- Δρουν ως αυξητικοί παράγοντες για βελτίωση της ανάπτυξης των ωφέλιμων βακτηρίων.
- Αναστέλλουν τα παθογόνα εντερικά βακτήρια.
- Επιδρούν στην αποβολή των τοξινών.

- Δρουν ως συνδέτες που εμφανίζουν ανταγωνιστική ή αγωνιστική δράση στους κυτταρικούς υποδοχείς

Γενικά τα βιοενεργά συστατικά που προσλαμβάνονται από τα φυτά, όπως τα флаβονοειδή, τα φαινολικά οξέα και τα καροτενοειδή φαίνεται ότι συμβάλλουν στο χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών χρόνιων ασθενειών όπως αθηροσκλήρωση, καρκίνος, διαβήτης, αρθρίτιδα, βελτιώνοντας την καρδιαγγειακή και νευρολογική λειτουργία (Poljsak et al., 2021; Underwood, 2018; Watson, 2003). Έχουν βρεθεί φαινολικά οξέα με αντιβακτηριακές, αντιιικές, αντικαρκινογόνες, αντιφλεγμονώδεις και αγγειοδιασταλτικές δράσεις (Babbar et al., 2015). Επιπλέον, η κατάποση αντιοξειδωτικών αποτρέπει την ενδοκυτταρική οξείδωση, η οποία έχει συσχετιστεί με την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη των περισσότερων εκφυλιστικών ασθενειών (Halliwell & Gutteridge, 2015). Τα συνθετικά συμπληρώματα δεν είναι πάντα τόσο αποτελεσματικά όσο τα φυτικά συστατικά (Li et al., 2018). Από το παρελθόν υπήρχαν πολλά φυτά και φυτικές ουσίες που αξιοποιούνταν για τις θεραπευτικές τους ιδιότητες όπως το σκόρδο, ο κourkouμάς, το θυμάρι, το κύμινο και ο άρκευθος ενώ το μέλι θεωρήθηκε από την αρχαιότητα ως ένα από τα πιο γνωστά φυτικά φάρμακα (Ruchi, 2017).

#### **1.1.1. Αντιοξειδωτική δράση**

Τα τελευταία χρόνια αρκετές επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν επανειλημμένα ότι η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε φυσικά αντιοξειδωτικά ταυτίζεται με χαμηλότερα ποσοστά στεφανιαίας νόσου. Πληθώρα μελετών έχουν δείξει ότι ανάμεσα στα φυτοχημικά οι φαινολικές ενώσεις έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες λειτουργώντας ως δεσμευτές οξυγόνου, αποσυνθέτες υπεροξειδίου και αναστολείς ελεύθερων ριζών. Τα флаβονοειδή είναι σημαντικά αντιοξειδωτικά λόγω του υψηλού οξειδοαναγωγικού δυναμικού τους. Ανάμεσα τους η επιγαλλοκατεχίνη που σχηματίζεται με την προσθήκη γαλλικού οξέος στην επικατεχίνη έδειξε υψηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα από την επικατεχίνη (Babbar et al., 2015; Watson, 2003).



**Εικόνα 2:** Ο ρόλος προαγωγής της υγείας των αντιοξειδωτικών και των μεταβολιτών τους (Poljsak et al., 2021)

Πρόσφατες επιστημονικές μελέτες απέδειξαν ότι τα αντιοξειδωτικά είναι ικανά να προστατεύουν τα κύτταρα από τη βλάβη των ελεύθερων ριζών αναστέλλοντας τις μεταλλάξεις και τον καρκίνο, λόγω της αποτελεσματικής τους δράσης ενάντια στα δραστικά είδη οξυγόνου όπως το ανιόν υπεροξειδίου, τις ρίζες υδροξυλίου και τις υπεροξειδικές ρίζες. Η αντιοξειδωτική δράση των φαινολικών ενώσεων οφείλεται στην ικανότητά τους να αδρανοποιούν τις ελεύθερες ρίζες, παρέχοντας άτομα υδρογόνου ή ηλεκτρόνια ή κατιόντα χηλικών μετάλλων (Babbar et al., 2015; Watson 2003). Η θέση και ο αριθμός των ομάδων υδροξυλίου στην ομάδα φαινόλης σχετίζονται με την αντιοξειδωτική και αντιμικροβιακή τους ικανότητα και τη σχετική τοξικότητα για τους μικροοργανισμούς. Οι φαινολικές ενώσεις είναι ικανές να σχηματίσουν μη εντοπισμένα ασύζευκτα ηλεκτρόνια και να σταθεροποιήσουν τη σχηματιζόμενη ρίζα φαινοξυλίου μετά από αντίδραση με λιπιδικές ρίζες. Αυτές οι ιδιότητες επιτρέπουν στο μόριο να δρα ως αναγωγικός παράγοντας, ως δότης υδρογόνου και ως μονός αποσβεστήρας οξυγόνου (Babbar et al., 2015). Οι προστατευτικές ιδιότητες των φρούτων, των λαχανικών, των βοτάνων και των μπαχαρικών προκύπτουν επίσης από την παρουσία χαμηλών μοριακών αντιοξειδωτικών που προστατεύουν τα κύτταρα και τις δομές τους από το οξειδωτικό στρες και την οξειδωτική βλάβη (Harasym & Oledzki, 2014).

Οι παρατηρούμενες ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία μπορεί να προέρχονται και από άλλα βιοδραστικά συστατικά που υπάρχουν στα τρόφιμα, όπως διαιτητικές ίνες, φυλλικό οξύ, βιταμίνες, πολυφαινόλες και κάλιο (Aguilera et al., 2016). Η βιταμίνη C πιστεύεται ότι είναι από

τα σημαντικότερα αντιοξειδωτικά των ιστών αφού προστατεύει από λιπίδια πλάσματος και από την υπεροξείδωση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) απομακρύνοντας τις ρίζες υπεροξυλίου (Watson, 2003). Τα αντιοξειδωτικά εμπλέκονται στις ανοσολογικές αποκρίσεις, στις διεργασίες κυτταρικής σηματοδότησης, στη ρύθμιση της λειτουργίας των μεταγραφικών παραγόντων και σε άλλους καθοριστικούς παράγοντες της γονιδιακής έκφρασης (Catalanotto et al., 2016; Khurana et al., 2021). Κατάλληλες ποσότητες οξειδωμένων μορφών φυσικών αντιοξειδωτικών μπορούν να ρυθμίσουν τον κυτταρικό μεταβολισμό με την επαγωγή αποκρίσεων κυτταρικού στρες ή/και την ενεργοποίηση επιδιορθωτικών συστημάτων (Milisav et al., 2018). Εάν η χορήγηση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων μειώνει τις οξειδωτικές ρίζες, μπορεί να επηρεάσει την απόπτωση και επομένως να μετριάσει την αποβολή των κατεστραμμένων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που είναι προκαρκινικά και καρκινικά (Salganik, 2001).

Η κατάποση ικανοποιητικών δόσεων από εξωγενή αντιοξειδωτικά μπορεί να επηρεάσει τα μονοπάτια σηματοδότησης που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση και συνεπώς τον ρυθμό σύνθεσης ενδογενών αντιοξειδωτικών καθώς επίσης μπορούν να αυξήσουν και το οξειδωτικό στρες. Αντίθετα, η περιορισμένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών μπορεί να προκαλέσει αυξημένο σχηματισμό οξειδωμένων ριζών (Poljsak et al., 2021).

Όσον αφορά σε επίπεδο τροφίμων, τα φυσικά αντιοξειδωτικά που προέρχονται από φρούτα και λαχανικά αδρανοποιούν τις επιβλαβείς ελεύθερες ρίζες, βελτιώνουν τη θρεπτική αξία και αποτρέπουν την αλλοίωση των τροφίμων (Poljsak et al., 2021).

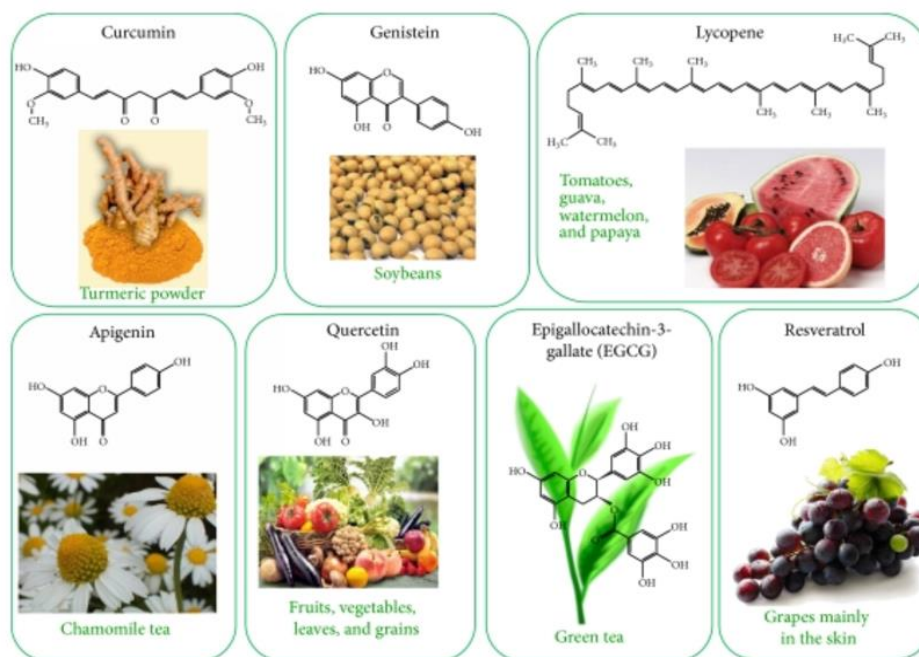
Είναι άγνωστο ακόμη εάν οι θετικές επιδράσεις των φυτοχημικών όπως οι φαινολικές ενώσεις για την πρόληψη ασθενειών οφείλονται σε μεμονωμένα συστατικά ή στη συνέργεια διαφορετικών φυτικών αντιοξειδωτικών (Aguilera et al., 2016).

Φαινολικά συστατικά με πολλαπλές υδροξυλομάδες είναι αποτελεσματικότερα για την πρόληψη της οξείδωσης των λιπιδίων και της LDL χοληστερόλης και ως εκ τούτου μειώνουν τον κίνδυνο αθηρογένεσης (Babbar et al., 2015).

Ένα από τα σημαντικότερα στυλβένια που ανιχνεύτηκε στο κρασί, η ρεσβερατρόλη, έδειξε θετικά καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα (Babbar et al., 2015). Επίσης η σιλυμαρίνη, η κουρκουμίνη, η βιταμίνη E, το δοκοσαεξανοϊκό οξύ, η χολίνη και η φωσφατιδυλοχολίνη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και την πρόληψη της στεάτωσης (Stellavato et al., 2018). Πολλά διατροφικά προϊόντα, όπως το γαλλικό οξύ, η καφεΐνη, η κουρκουμίνη και άλλα δρουν ως αντιγηραντικοί και αντιοξειδωτικοί παράγοντες (Helal et al., 2019).

### 1.1.2. Αντικαρκινική δράση

Πολλά φυτοχημικά διατροφικά προϊόντα όπως η κουρκουμίνη, η ρεσβερατρόλη, οι πολυφαινόλες του τσαγιού, η σουλφοραφάνη, οι ανθοκυανίνες, η γενιστεΐνη, η κερσετίνη και το λυκοπένιο, παρουσιάζουν αντικαρκινικές δράσεις κατά των διαφόρων μορφών καρκίνου (Arvanitoyannis & van Houwelingen-Koukalaro, 2005; Ferrentino et al., 2018).



**Εικόνα 3:** Φυτοχημικά προερχόμενα από φυσικό προϊόν με αντικαρκινική δράση που διαταράσσει τα μονοπάτια σηματοδότησης IGF (Brahmkhatri et al., 2015)

Η δράση των ουσιών αυτών μπορεί να λειτουργεί με δύο τρόπους (Watson, 2003):

- μηχανισμός αποκλεισμού που λειτουργεί κατά τη φάση έναρξης της καρκινογένεσης
- κατασταλτικός μηχανισμός που καθυστερεί ή αναστρέφει την ανάπτυξη του όγκου σε μεταγενέστερο στάδιο.

Ο μηχανισμός δράσης δεν προστατεύει έναντι βλάβης του DNA, αλλά μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης του όγκου (Watson, 2003).

Επομένως μπορεί να θεωρηθούν κατάλληλα για ενσωμάτωση σε λειτουργικά ή φαρμακευτικά τρόφιμα ως μέσο πρόληψης ή θεραπείας ορισμένων τύπων καρκίνου (Helal et al., 2019; McClements et al., 2017).

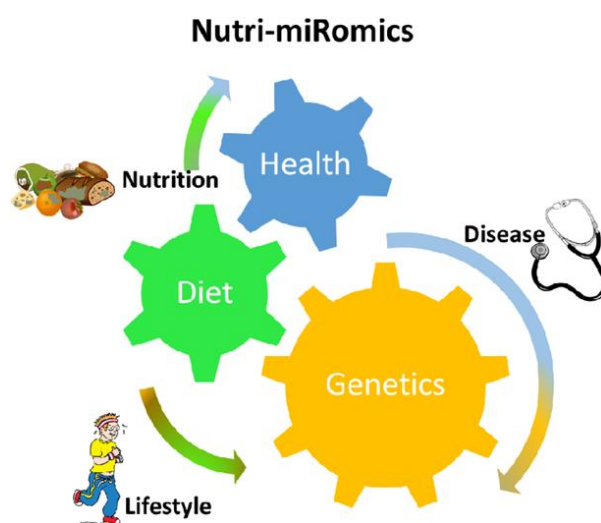
Πολλοί συγγραφείς έχουν εντοπίσει ότι η βιταμίνη A και κυρίως η προβιταμίνη A, δηλαδή το β-καροτένιο, συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά καρκίνου. Ακόμη, η βιταμίνη D μπορεί, σε

συνδυασμό με το ασβέστιο, να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Και τέλος η μακροχρόνια λήψη φυλλικού οξέος ως συμπλήρωμα διατροφής έχει συσχετιστεί με μειωμένη εμφάνιση καρκίνου (Watson, 2003).

Από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της χρήσης τέτοιων ουσιών για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου είναι ότι μέχρι τώρα παρουσιάζουν ελάχιστες ή και καθόλου ανεπιθύμητες ενέργειες/παρενέργειες που συχνά εντοπίζονται στους συνθετικούς φαρμακευτικούς παράγοντες μετά από μακροχρόνια χορήγηση.

Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης των αντικαρκινικών θρεπτικών ουσιών οφείλονται στην διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων, την αποτοξίνωση μορίων υψηλής αντίδρασης, την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή και την ευαισθητοποίηση των κακοήθων κυττάρων σε κυτταροτοξικούς παράγοντες (Kotecha et al., 2016).

### 1.1.3. miRNAs



Εικόνα 4: Nutri-miRomics (Khurana et al., 2021)

Τα τελευταία χρόνια έχει δημιουργηθεί ένας νέος επιστημονικός κλάδος που συνδέει την διαίτα και την διατροφή με την γονιδιακή έκφραση, λαμβάνοντας υπόψη τη δράση των miRNAs που επηρεάζουν την τελευταία και συνεπώς συμβάλλουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη μιας νόσου ή στην αναστολή αυτής. Ο κλάδος αυτός ονομάζεται Nutri-miRomics. Τα MicroRNAs είναι μονόκλινα μη κωδικοποιητικά RNA, μήκους 19-24 νουκλεοτιδίων. Μέσω της συμπληρωματικότητας των βάσεων,

μπορούν να αναστείλουν τη μετάφραση ή να μεσολαβήσουν στην αποικοδόμηση των mRNA-στόχων ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων (Li et al., 2018; Zhang et al., 2012). Τα miRNAs είναι εύκολα προσβάσιμα, σταθερά και απορροφώνται εύκολα από τον γαστρεντερικό σωλήνα (Khurana et al., 2021).

Τα miRNAs που προέρχονται από διατροφικές πηγές είναι ικανά να απορροφηθούν από των γαστρεντερικό σωλήνα, εισέρχονται στην κυκλοφορία με τα ενδογενή miRNAs συμβάλλοντας θετικά στην υγεία και την πρόληψη ασθενειών (Khurana et al., 2021). Οι εξωγενείς βιοδραστικές ενώσεις, που στην προκειμένη περίπτωση εξέρχονται από φυτά, παίζουν σημαντικό ρόλο στο προφίλ των miRNA του ξενιστή όπως για παράδειγμα η ρεσβερατρόλη που ελέγχει την έκφραση των miRNAs. Ενώσεις που παίζουν σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό των miRNAs του ξενιστή είναι τα μικροθρεπτικά συστατικά τα οποία συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης (Fabris & Calin, 2016). Τα miRNAs στον ξενιστή εξαρτώνται από την πηγή πρόληψης και την περιεκτικότητα τους στην πηγή αυτή καθώς επίσης και από τις συνθήκες αποθήκευσης και επεξεργασίας των τροφών στις οποίες εντοπίζονται (Khurana et al., 2021; Li et al., 2018).

Τα φυτά περιέχουν φυσικά νανοσωματίδια όμοια με εξωσώματα εδώδιμων φυτών (EPDELNs). Αυτά απορροφώνται από το γαστρεντερικό σύστημα παρουσιάζοντας αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες διατηρώντας την εντερική ομοιόσταση. Φυτικά προϊόντα όπως η σόγια, το πεπόνι, το πορτοκάλι, το τζιντζερ, η ντομάτα και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα. Συγκεκριμένα το miR156a από το πράσινο μαρούλι αποδείχθηκε ως καρδιοπροστατευτικό (Khurana et al., 2021). Το miR168 από φράουλα έχει βρεθεί ότι μειώνει την παραγωγή των IL-1β και TNFα μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας. Επίσης τα miR156a, miR157a, miR158a, από το καρπούζι είναι υπεύθυνα για την διατήρηση του σωματικού βάρους και τα miR155, miR210 και miR21 έχουν βρεθεί ως μη επεμβατικοί διαγνωστικοί δείκτες για το λέμφωμα των B-κυττάρων (Liang et al., 2015).

Ωστόσο ένα ερώτημα που παραμένει αναπάντητο είναι κατά πόσο τα εξωγενή miRNA επιβιώνουν από την μεταφορά τους εντός του γαστρεντερικού σωλήνα παραμένοντας σε τέτοιες ποσότητες προκειμένου να ρυθμίσουν την έκφραση των γονιδίων του ξενιστή (Khurana et al., 2021).

## **1.2. Παραδείγματα**

### **1.2.1. Κουρκουμίνη**

Είναι μία φυσική κορτιζόνη προερχόμενη από το θρυμματισμό του ξερού κοτσανιού του φυτού *Curcuma longa*, έναν τροπικό πολυετή θάμνο που ευδοκιμεί στην Ινδία και Ινδονησία και ανήκει στην οικογένεια της πιπερόριζας Zingiberaceae. Βοηθά στην πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή όπως ο καρκίνος. Ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων όπως η μεθυλίωση του DNA και η έκφραση των microRNAs δρώντας ως χημειοπροστατευτικός παράγοντας.



Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η κουρκουμίνη αναστέλλει την ανάπτυξη διαφόρων καρκίνων προκαλώντας διακοπή του κυτταρικού κύκλου και κυτταρική απόπτωση (Perrone et al., 2015). Έχουν διεξαχθεί αρκετές κλινικές δοκιμές φάσης I και φάσης II που αποδεικνύουν την ασφάλεια και την καταλληλότητα όπως και την αντικαρκινική δράση της κουρκουμίνης σε ασθενείς με διαφορετικές κακοήθειες. Ένας όμως από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που περιορίζουν τη βιοαποτελεσματικότητα της κουρκουμίνης είναι η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητά της (Schiborr et al., 2014).

### **1.2.2. Ρεσβερατρόλη**

Η ρεσβερατρόλη είναι μια φυσική ουσία της κατηγορίας των φυτοαλεξινών με βασική δομή αυτή των στυλβενίων. Εντοπίζεται σε μεγάλη περιεκτικότητα στη φλούδα του κόκκινου σταφυλιού, στα μούρα, στους ξηρούς καρπούς και σε άλλα προϊόντα σε μικρότερες ποσότητες. Έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και χημειοπροστατευτική δράση καθώς επίσης και αντικαρκινική δράση ρυθμίζοντας παράλληλα και την γονιδιακή έκφραση.

Μελέτες σε ζώα παρουσίασαν τις προστατευτικές επιδράσεις της ρεσβερατρόλης έναντι πολλών τύπων καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, κλινικές δοκιμές την καθιστούν ασφαλή και ικανή να παρουσιάσει αντικαρκινική δράση τόσο ως μεμονωμένος παράγοντας όσο και ως συστατικό των τροφίμων (Smoliga, et al., 2011). Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η βέλτιστη δόση για τη ρεσβερατρόλη δεν έχει ακόμη καθοριστεί, καθώς ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι τα υψηλότερα επίπεδα είναι λιγότερο αποτελεσματικά στην αναστολή του καρκίνου από τις χαμηλές δόσεις (Cai, et al., 2015).

### **1.2.3. Σουλφοραφάνη**

Αποτελεί ένα σημαντικό και από τα πιο γνωστά ισοθειοκυανικά που βρίσκεται κυρίως στα ακατέργαστα λαχανικά με χαρακτηριστικό παράδειγμα τα σταυρανθή λαχανικά (McClements et al., 2017). Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η σουλφοραφάνη είναι και αυτή ένας ισχυρός χημειοπροστατευτικός παράγοντας έναντι διαφόρων τύπων καρκίνου. Οι μοριακοί στόχοι της σουλφοραφάνης ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου. Η σουλφοραφάνη ασκεί αντικαρκινική δράση μέσω διαφόρων μηχανισμών δράσης που εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της απόπτωσης και της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου. Μέχρι σήμερα, έχουν διεξαχθεί μόνο λίγες κλινικές δοκιμές για τη σουλφοραφάνη σε ασθενείς με καρκίνο ή σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (Yanaka et al., 2009).

#### **1.2.4. Πολυφαινόλες τσαγιού**

Διαφορετικοί τύποι τσαγιού διαφέρουν σημαντικά στις χημειοπροστατευτικές ιδιότητες τους σε σχέση με πολλαπλούς τύπους καρκίνου (Sun et al., 2006). Η επικατεχίνη και η επιγαλοκατεχίνη λειτουργούν ως ισχυρά αντιοξειδωτικά για την πρόληψη της βλάβης του DNA με τη σάρωση των ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS), τα οποία με τη σειρά τους αποτρέπουν την καρκινογόνο μεταλλαξιγένεση σε φυσιολογικά κύτταρα. Σε προκλινικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι ρυθμίζουν πολλαπλές οδούς σηματοδότησης των κυττάρων, με αποτέλεσμα την καταστολή της αγγειογένεσης, τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και την ενεργοποίηση των αποτοξινωτικών ενζύμων φάσης II (Yang et al., 2013). Το πράσινο τσάι συμβάλλει στην έκφραση ενζύμων που βοηθούν στην αποτοξίνωση μειώνοντας την εμφάνιση ηπατώματος.

#### **1.2.5. Άλλα φλαβονοειδή**

Τα φλαβονοειδή είναι μια μεγάλη ομάδα πολυφαινολικών δευτερογενών μεταβολιτών φρούτων, λαχανικών και άλλων φυτών που μπορούν να στοχεύσουν πολλαπλά μονοπάτια σηματοδότησης κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης για να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, να καταστείλουν την αγγειογένεση του όγκου και να προκαλέσουν απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα (Batra & Sharma, 2013; Tapas et al., 2008; Weng & Yen, 2012). Η κερσετίνη είναι ασφαλής όταν καταναλώνεται σε επίπεδα έως και 5 γραμμάρια την ημέρα ενώ υπάρχει μια μέτρια μείωση του ιικού φορτίου, υποδηλώνοντας μια πιθανή αντιική αγωγή για την πρόληψη του καρκίνου του ήπατος ιογενούς προέλευσης (Lu et al., 2016). Η κερσετίνη συνήθως εμφανίζει κακή βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα λόγω της χαμηλής απορρόφησής της. Μια προσέγγιση μικροενθυλάκωσης έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τα αποτελέσματα της.

#### **1.2.6. Θυμόλη**

Η θυμόλη είναι συνήθως το βασικό συστατικό του αιθέριου ελαίου που εκχυλίζεται από το θυμάρι. Αντιπροσωπεύει περίπου το 30-50% και παρουσιάζει αντιοξειδωτική, αντιμικροβιακή και αντιβακτηριδιακή δράση (Lorenzo et al., 2019). Η θυμόλη γενικά έχει αρκετούς ρυθμιστικούς ρόλους στον μεταβολισμό των λιπιδίων καθώς αλλάζει τις μεταβολικές οδούς των χολικών οξέων και της σύνθεσης χοληστερόλης (Korpenol et al. 2014). Αυτή η ένωση ίσως να αποτελεί ένα δυνητικό πρόσθετο τροφίμων για την πρόληψη της παχυσαρκίας, διότι ενισχύει τη μιτοχονδριακή βιογένεση και την έκφραση δεικτών ειδικών για το καφέ λίπος και τα επίπεδα πρωτεΐνης (Fachini-Queiroz et al., 2012; Lorenzo et al., 2019).

Ακόμα μια βιοδραστική ένωση που αποσπάται από το θυμάρι είναι το φαινολικό οξύ ροσμαρινικό οξύ, μια αντιοξειδωτική πολυφαινόλη με πληθώρα ευεργετικών αποτελεσμάτων, όπως αντιφλεγμονώδεις και αντιμεταλλαξιόνες ιδιότητες καθώς και προληπτική δράση κατά της νόσου του Αλτσχάϊμερ (Furtado et al. 2008). Το αιθέριο έλαιο θυμαριού ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση με δύο τρόπους: (α) μείωση της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών και (β) αύξηση της αντιφλεγμονώδους έκκρισης σε ενεργοποιημένα μακροφάγα (Fachini-Queiroz et al. 2012).

Έχουν περιγραφεί και άλλες φυσιολογικές δραστηριότητες των φυσικών αντιοξειδωτικών, όπως αντιβακτηριακή, αντική, αντιμεταλλαξιόγνο, αντιαλλεργική, αντιμεταστατική δράση, αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων και δράση κατά του έλκους (Babbar et al., 2015). Η επιγαλλοκατεχίνη έχει αγγειοπροστατευτική δράση μέσω της αντιοξειδωτικής και υπολιπιδαιμικής της δράσης (Hong et al., 2014). Η σουλφοραφάνη μπορεί να ενισχύσει τη χημειοπροστασία του γαστρικού βλεννογόνου έναντι του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Yanaka et al., 2009).

## 2. ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΑ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΑ

Καθώς αυξήθηκε το δημόσιο ενδιαφέρον και άρχισαν να γίνονται διακρίσεις μεταξύ προϊόντων, δημιουργήθηκαν οι όροι λειτουργικά τρόφιμα και τροφοφάρμακα. Ενώ κανένας από τους δύο όρους δεν υποστηρίζεται από κάποιο κανονισμό ή νομοθεσία, το καθένα έχει μια συγκεκριμένη δέσμη που υποστηρίζει μια πειστική ιδέα (Burdock et al., 2006). Από τότε που εμφανίστηκαν στη βιομηχανία τροφίμων και στον καταναλωτή, έχουν δημιουργηθεί πολλοί ορισμοί καθένας από τους οποίους διαφέρει με κάποιον τρόπο από τους υπόλοιπους. Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένοι από τους πιο συνήθεις.

### 2.1. Τροφοφάρμακα

#### 2.1.1. Ορισμός

Σε αντίθεση με την ταχεία ανάπτυξη της αγοράς, οι κανονισμοί για αυτά τα προϊόντα εξελίσσονται αργά με ασαφείς και μεταβλητούς ορισμούς για τον όρο «τροφοφάρμακο» (Helal et al., 2019).

Ο Δρ Stephen De Felice επινόησε τον όρο τροφοφάρμακα (nutraceuticals) το έτος 1989. Αποτελούν ένα υβρίδιο θρεπτικών ουσιών και φαρμακευτικών προϊόντων σηματοδοτώντας το σταυροδρόμι μεταξύ των βιομηχανιών τροφίμων και φαρμάκων. Σύμφωνα με τον ορισμό του De Felice, τα τροφοφάρμακα είναι «τρόφιμα ή μέρη αυτών, τα οποία ωφελούν την υγεία, προλαμβάνοντας και θεραπεύοντας ασθένειες». Ο όρος κατέστη αποδεκτός στις διάφορες χώρες με ποικίλους τρόπους. Για παράδειγμα, στην Κίνα, τα τροφοφάρμακα ρυθμίζονται από τη νομοθεσία και επιτρέπονται ως εναλλακτική και συμπληρωματική μέθοδος θεραπείας και πρόληψης ορισμένων ασθενειών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρωπαϊκή Ένωση, θεωρούνται και διαχειρίζονται ως συμπληρώματα διατροφής (De Felice, 1995).

Τροφοφάρμακο σύμφωνα με το Αγγλικό λεξικό της Οξφόρδης, ορίζεται ως «τρόφιμο, πρόσθετο τροφίμων ή συμπλήρωμα διατροφής που έχει ευεργετικές φυσιολογικές επιδράσεις αλλά δεν είναι απαραίτητο για τη διατροφή» (Oxford English Dictionary).

Σύμφωνα με την Αρχή Ασφάλειας και Προτύπων Τροφίμων (FSSA), τα τροφοφάρμακα ορίζονται ως «τρόφιμα που έχουν υποστεί επεξεργασία ή σκευάσματα που προορίζονται ότι ικανοποιούν συγκεκριμένες διατροφικές απαιτήσεις για μια φυσιολογική κατάσταση ή συγκεκριμένη διαταραχή» (Jain et al., 2018a).

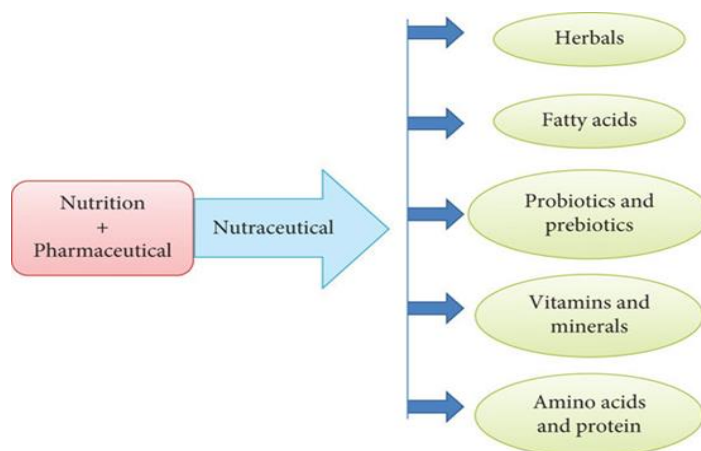
Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Τροφοφαρμάκων (European Nutraceutical Association) τα τροφοφάρμακα είναι «διατροφικά προϊόντα που έχουν επιπτώσεις σχετιζόμενες με την υγεία Δεν είναι συνθετικές ουσίες ή χημικές ενώσεις που έχουν διαμορφωθεί για συγκεκριμένες ενδείξεις και περιέχουν θρεπτικά συστατικά (εν μέρει σε συμπυκνωμένη μορφή)». Αυτός ο ορισμός έρχεται σε αντίθεση με τους ορισμούς για τα λειτουργικά τρόφιμα, τα οποία συχνά ταυτίζονται με τα τροφοφάρμακα. Ο ορισμός αποκλείει επίσης διαιτητικές μη θρεπτικές ενώσεις όπως πολυφαινόλες (π.χ. ισοφλαβόνες, ρεσβερατρόλη) και ορισμένα καροτενοειδή (λυκοπένιο, λουτεΐνη), τα οποία κυκλοφορούν συνήθως ως τροφοφάρμακα (European Nutraceutical Association).

Ένας συνοδευτικός ορισμός του Υπουργείου Δημόσιας Υγείας του Καναδά (Health Canada) αναφέρει ότι τροφοφάρμακο είναι «ένα προϊόν απομονωμένο από τρόφιμα που πωλείται γενικά σε φαρμακευτικές μορφές, συνήθως δεν σχετίζονται με τρόφιμα, και αποδεικνύεται ότι έχει φυσιολογικό όφελος ή παρέχει προστασία από χρόνιες ασθένειες».

Επίσης, ο όρος τροφοφάρμακο αναφέρεται σε μια τροφική ουσία ή ένα μέρος της, η οποία έχει οφέλη για την υγεία από την άποψη των θεραπευτικών ή προληπτικών αποτελεσμάτων που μπορεί να έχει (Khorasani et al., 2018). Σε αυτό τον όρο περιλαμβάνονται αντιοξειδωτικά, πρεβιοτικά, προβιοτικά, φυτικά προϊόντα, μπαχαρικά, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και πολλές άλλες ενώσεις φυσικής προέλευσης (Das et al., 2012) και αντιπροσωπεύουν φυσικούς τρόπους για την επίτευξη θεραπευτικών στόχων (Shinde et al., 2014). Ενισχύουν την υγεία, βελτιώνουν τις σωματικές λειτουργίες και είναι απλώς ένα υβρίδιο μεταξύ φαρμάκου και τροφής. Διατίθενται στο εμπόριο για την ελαχιστοποίηση των παραγόντων κινδύνου διαφόρων ασθενειών. Τόσο τα συμπληρώματα διατροφής όσο και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα μπορούν να ταξινομηθούν ως τροφοφάρμακα (Helal et al., 2019).

Επίσης τα φαρμακοθρεπτικά θεωρούνται βιολογικά ενεργά μόρια που βρίσκονται σε τρόφιμα που μπορεί να μην είναι απαραίτητα για τη διατήρηση των φυσιολογικών ανθρώπινων λειτουργιών, αλλά μπορεί να ενισχύσουν την ανθρώπινη υγεία και ευημερία αναστέλλοντας ορισμένες ασθένειες ή βελτιώνοντας την ανθρώπινη υγεία (Gurta, 2016; Wildman & Kelley, 2007) Μπορεί να περιλαμβάνουν ουσίες που δεν αναγνωρίζονται παραδοσιακά ως τροφοφάρμακα (π.χ. βιταμίνες και μέταλλα) ή δεν συντίθενται από τον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά είναι γνωστό ότι είναι ευεργετικές για την ανθρώπινη υγεία. Από χημική άποψη, τα τροφοφάρμακα είναι ενώσεις που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες, όπως πολυφαινόλες, πολυακόρεστα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (PUFA ωμέγα 3), συζευγμένα λινολεϊκά οξέα (CLA),

τερπενοειδή, αλκαλοειδή, καροτενοειδή κ.λ.π (Dima et al., 2020). Πολλά βρίσκονται τόσο σε φυσικά όσο και σε επεξεργασμένα τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένων των καροτενοειδών, των φλαβονοειδών, των κουρκουμινοειδών, των φυτοστερόλων και ορισμένων λιπαρών οξέων. Ποικίλλουν σημαντικά ως προς τις χημικές τους δομές, τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τις βιολογικές τους επιδράσεις (Gurta, 2016). Ορισμένα θρεπτικά συστατικά υπάρχουν φυσικά σε ολόκληρα τρόφιμα, όπως τα φρούτα, τα λαχανικά και τα δημητριακά, και ως εκ τούτου καταναλώνονται συχνά σε αυτή τη μορφή. Αντίθετα, άλλα θρεπτικά συστατικά απομονώνονται από τις φυσικές τους πηγές και μετατρέπονται σε πρόσθετα που μπορούν να ενσωματωθούν σε λειτουργικά τρόφιμα, συμπληρώματα διατροφής ή φαρμακευτικά προϊόντα (McClements et al., 2017).



Εικόνα 5: Έννοια των διατροφικών προϊόντων (Karoor et al., 2020)

### 2.1.2. Ταξινόμηση

Τα τροφοφάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν με διάφορους τρόπους όπως π.χ. σύμφωνα με τους κύριους παράγοντες που περιορίζουν τη βιοδιαθεσιμότητά τους, επομένως οι γενικές συνθέσεις και δομές τροφίμων αναπτύσσονται για ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών θρεπτικών ουσιών (McClements et al., 2015). Πιο συγκεκριμένα: Πρώτον, ταξινομούνται με βάση την καινοτομία τους σε παραδοσιακά και μη παραδοσιακά φαρμακοθρεπτικά (Swargoora & Srinath, 2017). Δεύτερον, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με τη χημική τους σύσταση σε θρεπτικά συστατικά, βότανα, συμπληρώματα διατροφής, ιατρικά τρόφιμα και λειτουργικά τρόφιμα (Ruchi, 2017; Swargoora & Srinath, 2017). Τρίτον, κατηγοριοποιούνται σε πιθανά και καθιερωμένα με βάση την αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους (Ruchi, 2017). Τέταρτον, ταξινομήθηκαν με βάση τη σύστασή τους σε φυτοχημικά και βότανα. Τέλος, υπάρχουν και άλλες

ταξινομήσεις που βασίζονται σε άλλες παραμέτρους, όπως βιοδιαθεσιμότητα, χρήσεις και άλλες (Santini & Novellino, 2018).

Ανάλογα με το καθιερωμένο στάδιο ταξινομούνται ως εξής (Ioannidis, 2013):

i) Τα τροφοφάρμακα αποτελούμενα από ενώσεις που προσφέρουν θεραπευτική δράση, εφαρμόζονται σε πολλούς τύπους μελετών, αλλά δεν συμμορφώνονται με την κλινική έρευνα μεγάλης κλίμακας

ii) Τα καθιερωμένα τροφοφάρμακα αποτελούνται από ενώσεις που παρουσιάζουν οφέλη για την υγεία και υποστηρίζονται καλά από κλινικά δεδομένα

Μπορούν να διαχωριστούν με βάση τη θρεπτική πηγή από την οποία προέρχονται (Khalaf et al., 2021):

i) Φυτοχημικά: εξάγονται από φυτά ή βότανα όπως τα φλαβονοειδή

ii) Μικροβιακά εκχυλισμένα θρεπτικά συστατικά όπως η βιταμίνη Κ από γαλακτικά βακτήρια

iii) Θρεπτικά συστατικά ζωικής προέλευσης, όπως ω-3 λιπαρά οξέα από τα ψάρια.

Διαχωρίζονται επίσης με βάση τις χημικές τους ιδιότητες (Khalaf et al., 2021):

i) Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

ii) Πρεβιοτικά

iii) Φλαβονοειδή

iv) Βιταμίνες

Τα πρόσθετα θρεπτικά συστατικά ταξινομούνται ως εξής (Khalaf et al., 2021):

i) Εμπλουτισμένα τρόφιμα

ii) Λειτουργικά τρόφιμα

Η πιο κοινή όμως, πρόσφατη ταξινόμηση των τροφοφαρμάκων, βασίζεται στην καινοτομία τους (Padmavathi, 2018):

1. Παραδοσιακά τροφοφάρμακα

i) Χημικά συστατικά

α) Θρεπτικές ουσίες

β) Βότανα

γ) Φυτοχημικά

δ) Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα (PUFAs)

ii. Προβιοτικά και πρεβιοτικά

iii. Διατροφικά ένζυμα

## 2. Μη παραδοσιακά τροφοφάρμακα

i) Ενισχυμένα τροφοφάρμακα

ii) Ανασυνδυασμένα τροφοφάρμακα

Ορισμένες διευκρινίσεις σχετικά με την παραπάνω ταξινόμηση παρατίθενται παρακάτω.

- 1 Τα παραδοσιακά τροφοφάρμακα είναι τα προϊόντα εκείνα που δεν υπόκεινται σε καμία επεξεργασία (Ruchi, 2017). Το πιο χαρακτηριστικό και γνωστό σε όλους παράδειγμα είναι το λυκοπένιο της ντομάτας.
- 2 Οι θρεπτικές ουσίες είναι διατροφικά συστατικά σε μορφή που ενισχύουν την ευζωία ενός οργανισμού (Swaroora & Srinath, 2017). Τέτοιες ουσίες είναι τα μέταλλα και τα ιχνοστοιχεία.
- 3 Τα βότανα είναι η παλαιότερη αναγνωρισμένη πηγή θρεπτικών ουσιών και αποτελούν ολόκληρο ή μέρος φρέσκου φυτού (Ruchi, 2017; Swaroora & Srinath, 2017). Πλέον υπάρχει εκτεταμένη ζήτηση για τη χρήση βοτάνων ως τροφοφαρμάκων για την προαγωγή και διασφάλιση της υγείας (Ruchi, 2017). Η ρίγανη, το φασκόμηλο και το θυμάρι αποτελούν κάποια από τα συνηθέστερα βότανα.
- 4 Τα φυτοχημικά είναι χημικά συστατικά που εξάγονται από φυτά και ασκούν συγκεκριμένες βιολογικές δράσεις (Ruchi, 2017). Ένα σημαντικό φυτοχημικό είναι η θυμόλη που εξάγεται από το θυμάρι.
- 5 Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) είναι λιπαρά οξέα φυτικής και ζωϊκής προέλευσης που έχουν χρησιμοποιηθεί με τέτοιο τρόπο λόγω των ευεργετικών τους επιδράσεων. Ωστόσο όμως έχουν χαμηλή χημική σταθερότητα λόγω της παρουσίας οξυγόνου που οδηγεί σε οξειδωση (Uluata et al., 2015). Από τα συχνότερα παρατηρούμενα πολυακόρεστα λιπαρά είναι τα ω-3 και ω-6 που βρίσκουμε στα ψάρια και τους ξηρούς καρπούς αντίστοιχα.
- 6 Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί, ωφέλιμοι μικροοργανισμοί, που ενισχύουν την υγεία, προλαμβάνουν ασθένειες (Kerry et al., 2018; Valdes et al., 2018) και χαρακτηρίζονται «ως



βιώσιμη μονή ή μικτή καλλιέργεια βακτηρίων που, όταν εφαρμόζεται σε ζώο ή άνθρωπο, επηρεάζει ευεργετικά τον ξενιστή βελτιώνοντας τις ιδιότητες της αυτόχθονης χλωρίδας». Τα βακτήρια που ανήκουν στα είδη *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα προβιοτικά (Kerry et al., 2018). Τα πρεβιοτικά ορίζονται ως θρεπτικά συστατικά που τροποποιούν τη μικροβιακή χλωρίδα του γαστρεντερικού σωλήνα διεγείροντας την ανάπτυξη των ευεργετικών βακτηρίων ή αναστέλλοντας την επιβλαβή βακτηριακή ανάπτυξη (Valdes et al., 2018). Η γαλακτόζη και η ξυλόζη είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα πρεβιοτικά. Τα διατροφικά προϊόντα που περιέχουν ένα συνδυασμό πρεβιοτικών και προβιοτικών ονομάζονται συνβιοτικά (Kerry et al., 2018).

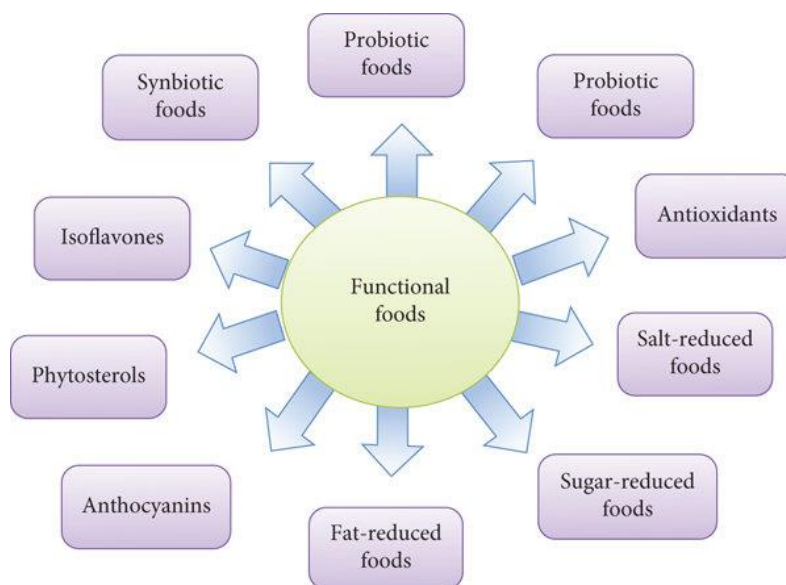
- 7 Διατροφικά ένζυμα: Τα ένζυμα είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση των λειτουργιών του οργανισμού διαδραματίζοντας ζωτικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία (Singh & Sinha, 2012). Η βρομελίνη που απομονώνεται από τον ανανά όπως επίσης και η παπαΐνη που περιέχεται στην παπάγια είναι δύο διατροφικά ένζυμα. Επίσης η λακτάση η οποία είναι σε έλλειψη σε κάποιους ανθρώπους είναι ένα σημαντικό ένζυμο για τη λειτουργία του οργανισμού.
- 8 Εμπλουτισμένα: Τα εμπλουτισμένα τρόφιμα θεωρούνταν μέρος των διατροφικών προϊόντων και είναι τρόφιμα που εμπλουτίζονται με θρεπτικά συστατικά, όπως μέταλλα, βιταμίνες ή/και άλλα βασικά στοιχεία για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητάς τους (Ruchi, 2017). Ο εμπλουτισμός του αλατιού με ιώδιο, των δημητριακών με φολικό οξύ, του ρυζιού με νιασίνη και του γάλακτος με βιταμίνη D είναι οι πιο γνωστές εφαρμογές.
- 9 Ανασυνδυασμένα τροφοφάρμακα: Τα ανασυνδυασμένα φαρμακοθρεπτικά προϊόντα ταξινομούνται ως μη παραδοσιακά, τα οποία έχουν διαμορφωθεί με βιοτεχνολογικές τεχνικές, όπως η ζύμωση και η γενετική μηχανική (Singh & Sinha, 2012). Την βελτίωση της σύνθεσης του γάλακτος μέσω της αύξησης της συγκέντρωσης καζεΐνης στο γάλα παρατήρησαν οι Brophy et al το 2003 (Brophy et al., 2003).

## 2.2. Λειτουργικά τρόφιμα

Τα λειτουργικά τρόφιμα, αν και δεν έχουν ακόμη οριστεί επακριβώς από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA), έχουν αρκετούς ορισμούς στην εξειδικευμένη βιβλιογραφία (Dima et al., 2020).

Ο όρος «λειτουργικά τρόφιμα» δημιουργήθηκε στην Ιαπωνία, στην οποία θεσπίστηκε και νομοθεσία που εισήγαγε τα λειτουργικά προϊόντα διατροφής στην αγορά. Τα λειτουργικά

συστατικά προστίθενται, αφαιρούνται ή τροποποιούνται κατά την επεξεργασία τροφίμων ή μέσω γενετικής μηχανικής, με αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων προϊόντων που εισάγονται στην αγορά (Khalaf et al., 2021). Το λειτουργικό τρόφιμο παρέχει στον οργανισμό του καταναλωτή την απαιτούμενη ποσότητα βιταμινών, λιπών, πρωτεϊνών, υδατανθράκων κ.λπ., που απαιτούνται για την υγιή διαβίωσή του.



**Εικόνα 6:** Λειτουργικά τρόφιμα (Homayouni et al., 2012)

Σύμφωνα με το Λεξικό της Οξφόρδης, λειτουργικό τρόφιμο είναι «το τρόφιμο που περιέχει χημικά ή βιολογικά πρόσθετα που αναμένεται να έχουν ευεργετικές φυσιολογικές επιπτώσεις στον καταναλωτή-φαρμακοθεραπευτικό». Αυτό υποδηλώνει ότι οι όροι «λειτουργικό τρόφιμο» και «φαρμακοθεραπευτικό» δεν διαφέρουν και ότι το φαρμακοθεραπευτικό είναι ένα τρόφιμο χωρίς επιπλέον πρόσθετα. (Aronson et al., 2017).

Ο Δημόσιος Οργανισμός Υγείας του Καναδά (Health Canada) έχει ορίσει το λειτουργικό τρόφιμο ως εξής: «μοιάζει σε εμφάνιση ή μπορεί να είναι ένα συμβατικό τρόφιμο που καταναλώνεται ως μέρος μιας συνηθισμένης διατροφής που έχει φυσιολογικά οφέλη ή/και να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων ασθενειών πέρα από τις βασικές διατροφικές λειτουργίες». Άρα σύμφωνα και με τον ορισμό που δόθηκε παραπάνω, από τον ίδιο Οργανισμό, για τον όρο φαρμακοθεραπευτικό, φαίνεται ότι οι δύο όροι, «λειτουργικό τρόφιμο» και «φαρμακοθεραπευτικό», δεν είναι ταυτόσημοι.

**Πίνακας 1:** Διαφορά μεταξύ λειτουργικών τροφίμων και φαρμακοθερπετικών<sup>1</sup>

<b>Λειτουργικά τρόφιμα</b>	<b>Φαρμακοθερπετικά</b>
Τρόφιμο με συστατικά που δίνουν ιδιότητες βελτίωσης της υγείας και ξεπερνούν τη συνηθισμένη διατροφική αξία	Το τρόφιμο (ως εμπλουτισμένο τρόφιμο ή συμπλήρωμα διατροφής) έχει ως σκοπό να παρέχει οφέλη για την υγεία ή ιατρικά πέρα από τη βασική θρεπτική του αξία
Περιέχουν φυσικές βιοδραστικές ενώσεις που βρίσκονται στα τρόφιμα	Οι βιοδραστικές ενώσεις που βρίσκονται σε εμπλουτισμένα τρόφιμα, συμπληρώματα διατροφής ή φυτικά προϊόντα
Φυσικό	Φυσικό ή συνθετικό και διαθέσιμο ως χάπια, κάψουλες ή υγρό
Οι βιοδραστικές ενώσεις σε αυτά διαφέρουν από τα παραδοσιακά θρεπτικά συστατικά	Περιλαμβάνει παραδοσιακά θρεπτικά συστατικά
Τα σταφύλια, οι φράουλες και τα μήλα είναι παραδείγματα	Το βήτα-καροτένιο, το λυκοπένιο, η ρεσβερατρόλη και το φερουλικό οξύ είναι παραδείγματα

<sup>1</sup> Khalaf et al., 2021

### **2.3. Συμπληρώματα διατροφής**

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Τροφοφαρμάκων (European Nutraceutical Association): "Τα συμπληρώματα διατροφής είναι ένα τυπικό παράδειγμα για τα φαρμακοθερπετικά, αλλά και τα διαιτητικά και λειτουργικά τρόφιμα μπορούν να συμπεριληφθούν σε αυτά τα προϊόντα".

Σύμφωνα με τον νόμο περί συμπληρωμάτων διατροφής και αγωγής υγείας (DSHEA), ένα διατροφικό συμπλήρωμα είναι ένα προϊόν που «προορίζεται να συμπληρώσει τη δίαιτα» και περιέχει κάποιο ή κάποια από τα ακόλουθα: μια βιταμίνη, ένα μέταλλο, ένα βότανο, ένα αμινοξύ ή «μια διαιτητική ουσία που προορίζεται για ανθρώπινη κατανάλωση για τη συμπλήρωση της δίαιτας αυξάνοντας τη συνολική διαιτητική πρόσληψη» ή «συμπύκνωμα, μεταβολίτης, συστατικό, εκχύλισμα ή συνδυασμός των παραπάνω» ([www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm050803.htm](http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm050803.htm), January, 2019, DSHEA).

### **2.4. Εμπλουτισμένα τρόφιμα**

Τα εμπλουτισμένα τρόφιμα, έχουν οριστεί ως «κανονικά τρόφιμα εμπλουτισμένα με συστατικά που προάγουν την υγεία». Αυτός ο ορισμός περιλαμβάνει τρόφιμα όπως το ψωμί με προσθήκη φυλικού οξέος, που χρησιμοποιείται για την πρόληψη βλαβών του νευρικού συστήματος, αλάτι με προσθήκη ιωδίου για την πρόληψη του υποθυρεοειδισμού, υποκατάστατα βουτύρου που περιέχουν φυτικές στερόλες ως παράγοντες τροποποίησης των λιπιδίων, καθώς και ποτά και

χυμούς φρούτων εμπλουτισμένα με γάλα, σόγια ή άλλες πρωτεΐνες ως θρεπτικά συστατικά (Rajasekaran, 2013).

Η κύρια διαφορά μεταξύ αυτών και των φαρμακοθεραπευτικών είναι ο σκοπός για τον οποίο προορίζονται. Πρώτον, τα συμπληρώματα διατροφής αντιπροσωπεύονται από δοσολογικούς τύπους, όπως δισκία, κάψουλες και υγρές δοσολογικές μορφές. Δεύτερον, τα συμπληρώματα διατροφής δεν θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως συμβατικά τρόφιμα ή ως διαιτητικά προϊόντα. Τέλος, θα πρέπει στην ετικέτα να επισημαίνονται ως συμπλήρωμα διατροφής. Προτάθηκε επίσης ότι υπάρχουν δύο κύριες διακριτές διαφορές μεταξύ των φαρμακοθεραπευτικών και των συμπληρωμάτων διατροφής. Πρώτον, τα φαρμακοθεραπευτικά πρέπει να αντιμετωπίζουν ή/και να προλαμβάνουν προβλήματα υγείας και δεύτερον, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως συμβατικά τρόφιμα ή διαιτητικά είδη (Kalra, 2003).

## **2.5. Ευεργετικές δράσεις των φυτοχημικών**

Τα φυτοχημικά λόγω του ότι, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, επιδρούν στον οργανισμό με διάφορους μηχανισμούς (ως υποστρώματα και συμπαραγόντες σε αντιδράσεις, βελτιώνοντας την απορρόφηση και τη σταθερότητα των θρεπτικών συστατικών κ.α.) οφείλουμε να τα εισάγουμε στην καθημερινή μας διατροφή. Οι βιοδραστικές αυτές ενώσεις, μπορούν να ληφθούν από τα φυτά με διάφορους μηχανισμούς πολλοί από τους οποίους είναι απλοί και χωρίς μεγάλη κατανάλωση ενέργειας και χρημάτων. Επίσης υπάρχει πληθώρα φυτοχημικών με ποικιλία αρωμάτων, γεύσεων, συστατικών και ιδιοτήτων πράγμα που σημαίνει ότι μπορούν να ενταχθούν σε τρόφιμα και να τα ενισχύσουν. Η ενίσχυση αυτή με φυτοχημικά, δημιουργεί λειτουργικά τρόφιμα και τροφοφάρμακα τα οποία συμβάλουν θετικά στην ανθρώπινη υγεία και ευζωία.

Εάν οι καταναλωτές πρόκειται να επωφεληθούν από την κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν φυτοχημικά, αυτά οφείλουν να έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά (Pandey et al., 2010):

- Τα φυτοχημικά θα πρέπει αρχικά να υπάρχουν σε λειτουργικά τρόφιμα σε αρκετά υψηλό επίπεδο ώστε να έχουν ευεργετική φυσιολογική επίδραση.
- Τα φυτοχημικά συστατικά πρέπει να παραμένουν σταθερά μέσα στα λειτουργικά τρόφιμα κατά την παρασκευή, αποθήκευση και χρήση, διαφορετικά μπορεί να χάσουν τις ευεργετικές τους επιπτώσεις στην υγεία του καταναλωτή.
- Τα φυτοχημικά συστατικά δεν πρέπει να έχουν αρνητική επίδραση στο χρώμα, τη γεύση ή τη διάρκεια ζωής ενός προϊόντος διατροφής.

- Μετά την κατάποση, τα βιοδραστικά συστατικά πρέπει να απελευθερώνονται από τις λειτουργικές τροφές και να συμμετάσχουν ενεργά στο κατάλληλο σημείο δράσης στον ανθρώπινο οργανισμό.

Τα φυτοχημικά συμμετέχουν στις βιολογικές διεργασίες όπως στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την γονιδιακή έκφραση. Είναι ικανά να καθυστερήσουν τη διαδικασία γήρανσης και να μειώσουν τον κίνδυνο παθολογικών καταστάσεων όπως ο καρκίνος, οι καρδιακές παθήσεις, η υπέρταση, το υπερβολικό βάρος, η υψηλή χοληστερόλη, ο σακχαρώδης διαβήτης, η οστεοπόρωση, η αρθρίτιδα, η αϋπνία, ο καταρράκτης, η δυσκοιλιότητα, η δυσπεψία και πολλές άλλες διαταραχές που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής. Τα πλεονεκτήματα των βιοδραστικών ουσιών θα πρέπει να περιλαμβάνουν μακρά περίοδο ημιζωής, άμεση δράση, υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και ελάχιστες παρενέργειες. Η συνδυασμένη και συντονισμένη δράση τους με τις βιολογικά ενεργές ενώσεις επισημαίνεται ως ένδειξη μιας πιθανής ευεργετικής λειτουργίας για την υγεία (Khalaf et al., 2021).

Για τους δημιουργούς τροφίμων, τα λειτουργικά τρόφιμα και τα τροφοφάρμακα έχουν μια ελαφρώς διαφορετική έννοια, αφού είναι εκείνα τα τρόφιμα που περιέχουν κάποια συστατικά που προάγουν την υγεία πέρα από τα παραδοσιακά θρεπτικά συστατικά. Για τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) όμως, αυτοί οι όροι δεν έχουν καμία σημασία σε κανονισμούς ή νόμους και, στην πραγματικότητα, θεωρούνται «φανταστικοί». Ο FDA πρέπει να διασφαλίσει ότι η ουσία δεν αγγίζει τον ορισμό του φαρμάκου (Burdock et al., 2006). Ωστόσο, οι εξελίξεις στο χώρο σχεδιασμού και παραγωγής των τροφοφαρμάκων ενθαρρύνουν την εξατομικευμένη διατροφή με σκοπό την προαγωγή της υγείας και της ευεξίας (Rajasekaran, 2013).

## **2.6. Τα Φυτοχημικά ως αντιοξειδωτικά**

Τα φυτοχημικά μπορούν να λειτουργήσουν ως φυσικά αντιοξειδωτικά όπως παρουσιάστηκε εκτενώς σε προηγούμενη ενότητα. Οι βιταμίνες C, E και A, οι πολυφαινόλες, το λυκοπένιο, το συνένζυμο Q10 και ορισμένες πρωτεΐνες είναι κοινά φυσικά αντιοξειδωτικά. Η χρήση τους στην παραγωγή τροφίμων έχει σκοπό την διατήρηση της φρεσκάδας του τροφίμου, αποτρέποντας την αμαύρωση, ιδίως σε περίπτωση τροφίμων που περιέχουν μεγάλες ποσότητες λιπαρών ή ελαίων, πιο ευάλωτα στην οξειδωτική αλλοίωση (Shahidi & Ho, 2005). Μπορούν να λειτουργήσουν ως συντηρητικά σε φυτικά προϊόντα, δημητριακά, προϊόντα αρτοποιίας, γάλα και γαλακτοκομικά, κρέας, ψάρι και τα παράγωγά τους, μπαχαρικά και άλλα ξηρά τρόφιμα όπως σάκχαρα, μέλι,

ποτά και τσίχλες. Αντιοξειδωτικά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη της υποβάθμισης κατά την επεξεργασία, μεταφορά και αποθήκευση τροφίμων (Morton et al., 2000).

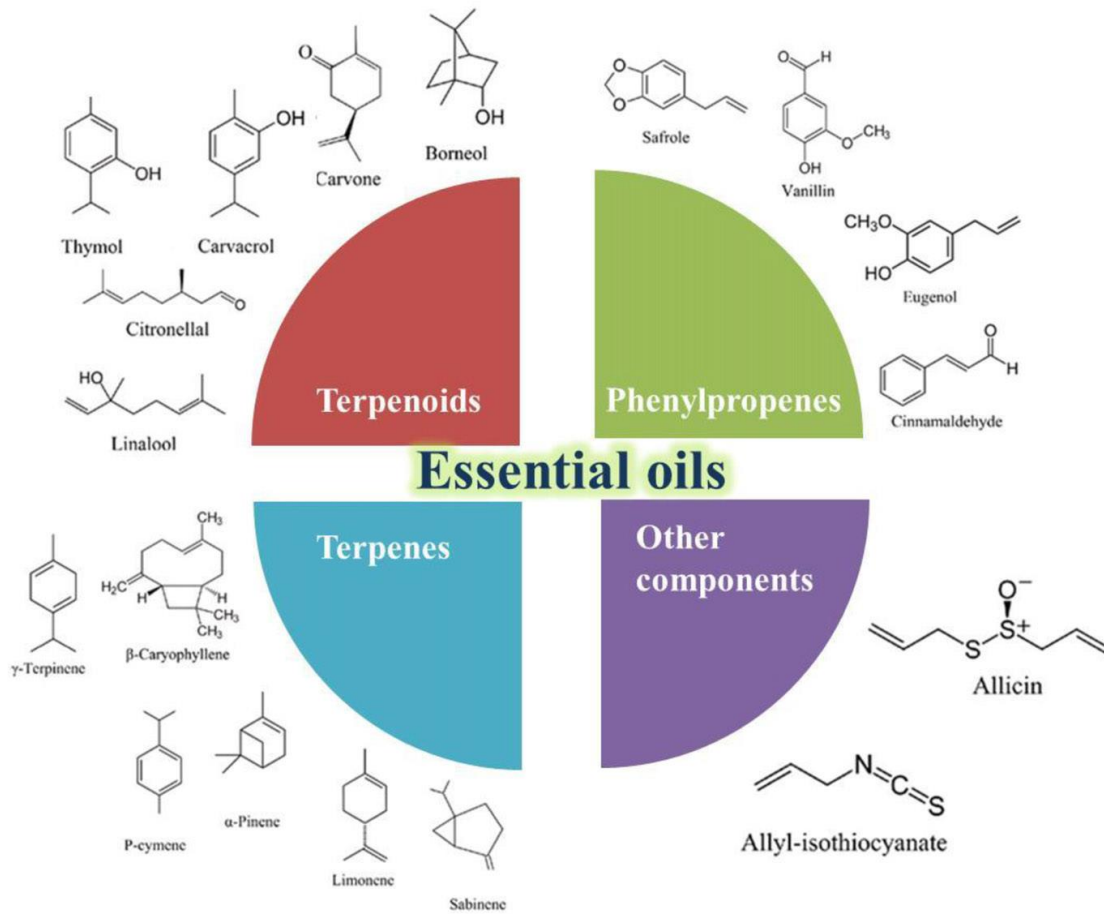
Μια εναλλακτική λύση για την προσθήκη συνθετικών αντιοξειδωτικών είναι η χρήση βοτάνων και μπαχαρικών (Poljsak et al., 2021). Οι αντιοξειδωτικές ενώσεις από υπολειμματικές πηγές θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την σταθεροποίηση των τροφίμων αποτρέποντας την υπεροξείδωση των λιπιδίων και προστατεύοντας τα από οξειδωτική βλάβη με τη δέσμευση των οξειδωτικών ριζών. Οι πολυφαινόλες που είναι υπεύθυνες για αυτές τις λειτουργίες είναι συνήθως τα φλαβονοειδή και τα παράγωγα του κινναμικού οξέος (Babbar et al., 2015). Βότανα, όπως ο άνηθος, το θυμάρι, το δεντρολίβανο, η μέντα, η πάπρικα, το σκόρδο, το κάρυ, το τσίλι και το μαύρο πιπέρι έχουν υψηλή αντιοξειδωτική δράση η οποία οφείλεται στην παρουσία φυτοχημικών σε αυτά. Μερικά μάλιστα ξεπερνούν την αντιοξειδωτική δράση που υπάρχει στα φρούτα και τα λαχανικά. Τα βότανα μπορούν να αναστείλουν ή να καθυστερήσουν την οξείδωση των λιπιδίων και συνεπώς να βελτιώσουν την οργανοληπτική αποδοχή και να παρατείνουν τη διάρκεια ζωής των τροφίμων. Τα αντιοξειδωτικά των βοτάνων και μπαχαρικών συμπλοκοποιούνται με μεταλλικά ιόντα και/ή αδρανοποιούν τις ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται κατά τη φάση έναρξης της αυτοοξειδωσης υποβαθμίζοντας την ποιότητα των τροφίμων (Poljsak et al., 2021).

## 2.7. Τα Φυτοχημικά ως αντιμικροβιακά

Οι φυσικές αντιμικροβιακές ενώσεις είναι μια αναδυόμενη εναλλακτική λύση στη συντήρηση των τροφίμων. Διαφορετικά συστήματα αντιμικροβιακής συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων των εκχυλισμάτων λεμονιού, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διατήρηση του τυριού μοτσαρέλα. Το πλούσιο σε φλαβονοειδή εκχύλισμα από τη φλούδα του εσπεριδοειδούς φρούτου περγαμόντου έχει αποτελεσματική δράση έναντι διαφορετικών βακτηρίων και ζυμομυκήτων. Τα εκχυλίσματα πετρελαϊκού αιθέρα, μεθανολικού και οξικού αιθυλεστέρα των φύλλων του δέντρου Jamun έδειξαν αντιβακτηριακή δράση έναντι στα βακτήρια *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* και *Enterobacter aerogenes* (Babbar et al., 2015).

Ωστόσο παρόλη τη θετική επίδραση που μπορεί να έχουν τα φυτοχημικά τόσο σε επίπεδο συντήρησης τροφίμων όσο και σε επίπεδο λειτουργίας των ανθρώπινων συστημάτων, υπάρχουν ακόμα πολλές προκλήσεις και ανησυχίες που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Πρώτον, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τους χρειάζεται περισσότερη μελέτη (Santini & Novellino, 2018). Δεύτερον, η δυσκολία θέσπισης κανονισμών για τον έλεγχο και την ασφάλεια των φυτοχημικών

προϊόντων, είναι μια μεγάλη πρόκληση λόγω της in-vivo έλλειψης παγκόσμιων κοινών κανονισμών (Santini & Novellino, 2018). Τρίτον, in-vitro μελέτες αποδεικνύουν ότι οι ισχυρισμοί για τα φυτοχημικά έχουν παραμεληθεί (Bourbon et al., 2018).



Εικόνα 7: Συστατικά αιθέριων ελαίων με αντιμικροβιακές ιδιότητες (Gavahian et al., 2020)

### **3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΤΗ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΒΙΟΠΡΟΣΒΑΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ**

#### **3.1. Βιοδιαθεσιμότητα και βιοπροσβασιμότητα**

Η αποτελεσματικότητα των βιοδραστικών ενώσεων σε φάρμακα, τρόφιμα και συμπληρώματα διατροφής αξιολογείται μέσω εννοιών όπως η βιοδιαθεσιμότητα, η βιοπροσβασιμότητα, η βιοδραστικότητα, η βιομετατροπή και η βιοϊσοδυναμία (Parada & Aguilera, 2007; Watson, 2003). Η βιοδιαθεσιμότητα είναι ένα πολύπλοκο σύστημα φυσικοχημικών και βιολογικών διεργασιών που συμβάλλουν στην κατανομή των βιομορίων στον οργανισμό προκειμένου να αυξηθεί η ευεργετική τους δράση (Dima et al., 2020). Είναι το κλάσμα από το προσλαμβανόμενο θρεπτικό-βιοδραστικό υλικό που γίνεται προσιτό στην απορρόφηση στο επίπεδο του γαστρεντερικού σωλήνα (GIT), μεταβολίζεται και κατανέμεται στα όργανα και τους ιστούς (Parada & Aguilera, 2007; Watson, 2003). Δηλαδή το κλάσμα μιας ληφθείσας ένωσης που απορροφάται και διατίθεται για φυσιολογικές λειτουργίες (Ting et al., 2014; Watson, 2003). Δυστυχώς, διαφορετικοί ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες μπορούν να επιδράσουν αρνητικά στη βιοδιαθεσιμότητα των θρεπτικών ουσιών (Paolino et al., 2021).

Η απελευθέρωση βιοενεργών ενώσεων εξαρτάται από την υφή της μήτρας των τροφίμων, τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των φορέων που παρέχουν τις βιοδραστικές ενώσεις (μορφολογία, μέγεθος, ηλεκτρικό φορτίο, βαθμό φόρτωσης κ.λπ.) και την παρουσία ενζύμων στο περιβάλλον πέψης. Η βιοπροσβασιμότητα αξιολογείται μόνο με μεθόδους *in vitro*. Η αντιδραστικότητα των τροφοφαρμάκων είναι ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Υπάρχουν πολλά συστατικά στις μήτρες των τροφίμων που θα μπορούσαν να αλληλοεπιδράσουν με τα θρεπτικά συστατικά και να προκαλέσουν την υποβάθμισή τους. Τέλος σημαντικό ρόλο στη βιοδιαθεσιμότητα των βιοδραστικών ενώσεων (φαρμακευτικά, φαρμακοθρεπτικά) παίζει ο ρυθμός γαστρικής εκκένωσης (Dima et al., 2020).

Η βιοπροσβασιμότητα και η βιοδιαθεσιμότητα είναι δύο σημαντικές πτυχές που καθορίζουν τις ευεργετικές ιδιότητες των βιοδραστικών ενώσεων όπως τα φυτοχημικά και, ως εκ τούτου, η διερεύνηση της μεταβολικής μοίρας τους είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη νέων και πιο αποτελεσματικών λειτουργικών τροφίμων (Lorenzo et al., 2019).

Ορισμένες βιοδραστικές ενώσεις υφίστανται χημικούς ή βιοχημικούς μετασχηματισμούς στα υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα (GIT). Η κουρκουμίνη αποικοδομείται σε αλκαλικό περιβάλλον



και παρουσία ορισμένων ενζύμων. Τα PUFA οξειδώνονται παρουσία ιχνών προοξειδωτικών μετάλλων. Τα καρτενοειδοί, μέσω cis ή trans ισομερισμό μπορούν να μετατραπούν σε ανενεργές μορφές. Οι πρωτεΐνες και τα πεπτίδια μπορούν να υδρολυθούν σε όζινες συνθήκες και υπό τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων κ.λπ. (Rostamabadi et al., 2019; Sarabandi et al., 2019).

Οποιαδήποτε χημική αλλοίωση της αρχικής βιοδραστικής ένωσης που μπορεί να λάβει χώρα κατά την αποθήκευση ή την πέψη μπορεί να τροποποιήσει την βιοδιαθεσιμότητα και τη βιοδραστικότητα των ενώσεων (Babbar et al., 2015).

### **3.2. Θερμότητα**

Το μαγείρεμα του φαγητού γίνεται συνήθως με βράσιμο, ψήσιμο ή τηγάνισμα. Αυτές οι διεργασίες αλλάζουν τις φυσικοχημικές ιδιότητες της μήτρας των τροφίμων, προκαλώντας μετουσίωση πρωτεϊνών, πηκτωματοποίηση των πολυσακχαριτών, απώλεια νερού και ηλεκτρολυτών, αύξηση/μείωση της περιεκτικότητας σε αντιθρεπτικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών αλάτων και αποικοδόμηση βιοδραστικών ενώσεων. Η ανεπιθύμητη αποδόμηση των θρεπτικών συστατικών στη μήτρα τροφίμων επηρεάζει τόσο την αισθητηριακή ποιότητα στα τελικά προϊόντα αλλά και τα οφέλη των προϊόντων διατροφής για τον ανθρώπινο οργανισμό (Sensoy, 2014). Μεταξύ των τεχνικών συντήρησης τροφίμων, η θερμική επεξεργασία είναι η πιο επιθετική επειδή μπορεί να προκαλέσει τη χημική μετατροπή των βιοσυστατικών σε τοξικές ενώσεις με μεταλλαξιογόνες, καρκινογόνες και τερατογόνες επιπτώσεις (Evrendilek, 2018).

Η συμβατική θερμική επεξεργασία χρησιμοποιείται συνήθως για να παρατείνει τη διάρκεια ζωής και να διατηρήσει τα φρούτα, τα λαχανικά και τα προϊόντα τους. Το περιεχόμενο των αντιοξειδωτικών ενώσεων όπως οι φαινολικές και οι βιολογικές τους δραστηριότητες στα τρόφιμα μπορεί να επηρεαστούν από ορισμένες θερμικές τεχνικές επεξεργασίας (Al-juhaimi et al., 2018; Morton et al., 2000; Shahidi and Ho, 2005). Η επεξεργασία των φρούτων σε υψηλή θερμοκρασία και πίεση για την παραγωγή smoothies επηρεάζει σημαντικά την αντιοξειδωτική δράση τους ενώ έως και το 45% της αντιοξειδωτικής ικανότητας χάνεται μετά την επεξεργασία των φρούτων για παρασκευή μαρμελάδας (Poljsak et al., 2021). Το συμβατικό μαγείρεμα λαχανικών γενικά μειώνει το συνολικό φαινολικό τους περιεχόμενο και την αντιοξειδωτική δράση τους (Gallego-Juárez, 2001). Ωστόσο, η αποθήκευση ή η επεξεργασία τροφίμων μπορεί μερικές φορές να βελτιώσει την αντιοξειδωτική δράση, να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα των

φυσικών αντιοξειδωτικών, να αυξήσει τη δράση αποτοξίνωσης των ελεύθερων ριζών και να οδηγήσει στον *de novo* σχηματισμό ουσιών με αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Nicoli et al., 1999).

### 3.2.1. Μαγείρεμα

Οι συμβατικές θερμικές και μηχανικές μέθοδοι μαγειρέματος μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια σημαντικών βιοενεργών συστατικών. Σε γενικές γραμμές το ψήσιμο και ο βρασμός έχουν μικρότερες επιπτώσεις στην περιεκτικότητα σε βιταμίνη C, τις φαινόλες και το λυκοπένιο της ντομάτας, σε σχέση με το τηγάνισμα που τα μειώνει σημαντικά (Gallego-Juárez, 2001). Το μαγείρεμα στον ατμό ή τον φούρνο μικροκυμάτων αυξάνει το συνολικό φαινολικό περιεχόμενο (Poljsak et al., 2021). Η επίδραση της θερμικής επεξεργασίας έδειξε ότι η βιοδιαθεσιμότητα του λυκοπενίου στα επεξεργασμένα προϊόντα ντομάτας είναι υψηλότερη από ό,τι στις μη επεξεργασμένες φρέσκες ντομάτες (Dima et al., 2020). Ενώ οι βιταμίνες C και E δεν είναι σταθερές κατά τη διάρκεια επεξεργασίας σε υψηλές θερμοκρασίες, τα καροτένια και οι περισσότερες φαινολικές ενώσεις γίνονται πιο διαθέσιμα σε μαγειρεμένα τρόφιμα. Εξάλλου, η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα αυξάνεται κατά τη διάρκεια της θερμικής επεξεργασίας των καροτενίων και των φαινολικών ενώσεων λόγω του μαλακώματος της μήτρας των τροφίμων, της διατάραξης και της αποδόμησης φυτικών κυτταρικών τοιχωμάτων, της κυτταρικής αφυδάτωσης και του διαχωρισμού του ιστού με την απελευθέρωση ινών σε φρούτα και λαχανικά (Poljsak et al., 2021).

Όμως άλλες μελέτες αναφέρουν ότι το μαγείρεμα προκαλεί σημαντικές απώλειες αντιοξειδωτικών λόγω του ότι αυτές διαλύονται στο νερό μαγειρέματος. Παρατηρήθηκε ότι οι θερμικές επεξεργασίες και το μαγείρεμα μείωσαν την ποσότητα φαινολικών σε λαχανικά όπως σπανάκι, ασκαλώνια, λάχανο βάλτου και λάχανο με αποτέλεσμα να συμπεραίνεται πως οι φαινολικές ενώσεις είναι ευαίσθητες ακόμη και στη σύντομη θερμική επεξεργασία (Al-juhaimi et al., 2018; Gallego-Juárez, 2001). Οι επιβλαβείς επιδράσεις της θερμότητας είναι πιο εμφανείς στα χρωματιστά τρόφιμα που περιέχουν αντιοξειδωτικές χρωστικές όπως ανθοκυανίνες.

Ωστόσο, ορισμένες αλλαγές που προκαλούνται από τη θερμότητα στις φυσικές ενώσεις βελτιώνουν τις λειτουργικές τους ιδιότητες, για παράδειγμα, τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες των προϊόντων της αντίδρασης Maillard (Nicoli et al., 1999).

### 3.2.2. Ζεμάτισμα

Ο χρόνος και η θερμοκρασία ζεματίσματος επηρεάζουν την ποιότητα του τελικού προϊόντος. Η εφαρμογή μικροκυμάτων είναι χρήσιμη για τη σταθεροποίηση της βιταμίνης C και

αδρανοποίηση της κατάλυσης της υπεροξειδάσης πριν από τη λεύκανση των πράσινων σπαραγγιών, επηρεάζοντας έτσι την ποιότητα του λευκασμένου προϊόν (Al-juhaimi et al., 2018).

Οι μη θερμικές τεχνικές εμφανίζονται ως εναλλακτική λύση στη θερμική επεξεργασία, η οποία χρησιμοποιείται συνήθως για μικροβιακή και ενζυμική αδρανοποίηση στα τρόφιμα παρά τις σε μεγάλο βαθμό αρνητικές επιδράσεις στις βιοδραστικές ενώσεις και τις ανεπιθύμητες αλλαγές στα αισθητήρια και διατροφικά χαρακτηριστικά των τροφίμων (Al-juhaimi et al., 2018; Gallego-Juárez, 2001). Οι θερμοκρασίες που χρησιμοποιούνται στις μη θερμικές τεχνικές δεν ξεπερνούν τους 50°C, με αποτέλεσμα να περιορίζονται οι καταστροφικές επιδράσεις στα θρεπτικά συστατικά και σε άλλα χαρακτηριστικά ποιότητας (Gallego-Juárez, 2001).

### **3.2.3. Ακτινοβολία**

Η ακτινοβολία χρησιμοποιεί ιονίζουσα ή μη ιονίζουσα ενέργεια για παράταση της διάρκειας ζωής των τροφίμων. Είναι μια μη θερμική μέθοδος επεξεργασίας που αποσκοπεί στην απολύμανση των τροφίμων χάρη στην θανάτωση των παθογόνων μικροοργανισμών. Η ιονίζουσα ακτινοβολία χρησιμοποιεί δόσεις 2-7-kGy ενώ η μη ιονίζουσα ακτινοβολία περιλαμβάνει μόνο τη χρήση υπεριώδους φωτός (UV) (Al-juhaimi et al., 2018; Gallego-Juárez, 2001). Τέτοιες επιδράσεις είναι μεταβλητές και εξαρτώνται από τη φύση της μήτρας τροφίμων. Από έρευνες φάνηκε ότι η γ-ακτινοβολία (10 kGy) αυξάνει την περιεκτικότητα των φαινολικών οξέων στο γαρούφαλλο και την κανέλα αλλά όχι στο μοσχοκάρυδο. Η γ-ακτινοβολία διασπά τις ταννίνες οι οποίες πιθανώς τροποποιούν το φαινολικό περιεχόμενο. Η συνολική φαινολική περιεκτικότητα και η *in vitro* αντιοξειδωτική δράση ακτινοβολημένης (10 kGy) σκόνης φλούδας ροδιού αυξήθηκε. Αυτή η αύξηση οφειλόταν στην διάσπαση των ταννινών μεγαλύτερης μοριακής μάζας και στη μετατροπή τους σε απλούστερες φαινολικές ενώσεις όπως το ταννικό και το γαλλικό οξύ. Η ακτινοβολία πιθανώς διευκολύνει τη διάσπαση σύνθετων ενώσεων σε ενεργά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των φαινολικών. Η ακτινοβολία έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τον συντονισμό περιστροφής ηλεκτρονίων, ο οποίος αυξάνει τις πολυφαινόλες που μειώνουν τις ελεύθερες ρίζες ορισμένων σπόρων οσπρίων (Gallego-Juárez, 2001). Η βελτιστοποιημένη χρήση ακτινοβολίας σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους, ιδιαίτερα χρήση χαμηλής θερμότητας, συνίσταται για την αδρανοποίηση παθογόνων μικροβίων και για τη βελτίωση της ποιότητας άλλων χαρακτηριστικών των τροφίμων (Pan et al., 2004).

### **3.2.4. Υπεριώδες φως (UV)**

Η χρήση UV χρησιμοποιείται συχνότερα στην επεξεργασία τροφίμων και όπως και στην ακτινοβολία, σκοπός της είναι η μικροβιακή απενεργοποίηση. Το φως UV-C είναι

αποτελεσματικό για την αποστείρωση των τροφίμων. Το περιεχόμενο όμως ορισμένων αντιοξειδωτικών μπορεί να αλλάξει με τη χρήση UV (Pan et al. 2004). Η απώλεια αντιοξειδωτικών λόγω θερμότητας μπορεί να αλλοιώσει το χρώμα σε προϊόντα όπως ο χυμός καρότου. Η επεξεργασία με UV βελτιώνει τη διατήρηση του ασκορβικού οξέος. Η θερμική επεξεργασία, αντίθετα, βελτιώνει τη σταθερότητα των φλαβονοειδών και των καροτενοειδών σε αποθηκευμένο χυμό ανανά. Η αντιοξειδωτική ικανότητα του χυμού που υποβλήθηκε σε επεξεργασία με υπεριώδη ακτινοβολία ήταν υψηλότερη από αυτή του θερμικά επεξεργασμένου χυμού. Αν και οι δύο μέθοδοι επεξεργασίας μείωσαν την περιεκτικότητα του ασκορβικού οξέος, των φλαβονοειδών, των φαινολικών, των καροτενοειδών και γενικότερα την αντιοξειδωτική δράση, αυτά ήταν συγκριτικά υψηλότερα στον χυμό ανανά που υποβλήθηκε σε επεξεργασία με υπεριώδη ακτινοβολία παρά στον θερμικά επεξεργασμένο χυμό (Goh et al., 2012). Σε σύγκριση με την μη εφαρμογή κάποιας μεθόδου επεξεργασίας, η επεξεργασία με UV-C δεν άλλαξε τα επίπεδα των βιοδραστικών ενώσεων, τα οποία αφού αρχικά μειώθηκαν και στις δυο περιπτώσεις, έπειτα παρέμειναν σταθερά μέχρι την 25η ημέρα αποθήκευσης. Ο ακριβής μηχανισμός και το ερώτημα αν η υπεριώδης ακτινοβολία αυξάνει ή μειώνει την περιεκτικότητα σε λυκοπένιο είναι άγνωστη. Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις διαφόρων τύπων και εντάσεων υπεριώδους φωτός σε αντιοξειδωτικές ενώσεις (Al-juhaimi et al., 2018).

### **3.2.5. Υψηλή υδροστατική πίεση (HHP)**

Η υψηλή υδροστατική πίεση (HHP), στην περιοχή των 300-700 MPa, εφαρμόζεται σε ειδικούς αντιδραστήρες για την αδρανοποίηση μικροβίων και ενζύμων στα τρόφιμα. Η υψηλή πίεση επηρεάζει τα τρόφιμα σε όλα τα επίπεδα, οργανοληπτικά και διατροφικά. Συστατικά τροφίμων υψηλής μοριακής μάζας, συμπεριλαμβανομένων υδατάνθρακες και πρωτεΐνες, μπορεί να αλλάξουν, ενώ χρωστικές ουσίες χαμηλής μοριακής μάζας, πτητικές ουσίες, βιταμίνες και ενώσεις που σχετίζονται με τις οργανοληπτικές, θρεπτικές και βιολογικές ιδιότητες των τροφίμων παραμένουν αμετάβλητες (Al-juhaimi et al., 2018). Η χρήση της τεχνολογίας υψηλής υδροστατικής πίεσης παρουσιάζεται ως μια πολλά υποσχόμενη τεχνική που είναι καταλληλότερη από τη συμβατική θερμική επεξεργασία για τη διατήρηση των διατροφικών ιδιοτήτων των φρούτων και λαχανικών (Gallego-Juárez, 2001). Η χρήση υψηλής πίεσης είναι καλύτερη από την κλασική παστερίωση για τη διατήρηση της σταθερότητας των φαινολικών ενώσεων στα smoothies φρούτων. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες και η συνολική περιεκτικότητα σε καροτενοειδή σε διάφορα λαχανικά παραμένουν αμετάβλητες μετά από επεξεργασία με HHP σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Η διαθεσιμότητα καροτενοειδών αλλάζει ελαφρώς ανάλογα με τον

τύπο λαχανικών και την εφαρμοζόμενη πίεση. Σε κάποιες περιπτώσεις η επεξεργασία και η αποθήκευση αυξάνουν το αντιοξειδωτικό δυναμικό των φυσικών ενώσεων. Η σωστή ρύθμιση των παραμέτρων της επεξεργασίας μπορεί να μεγιστοποιήσει τα θρεπτικά οφέλη των τροφίμων. Μια επιπλέον χρήση της τεχνικής αυτής είναι η τροποποίηση των παραδοσιακών τεχνικών επεξεργασίας τροφίμων ώστε να μειώσει την ανάγκη υψηλών θερμοκρασιών (Al-juhaimi et al., 2018). Η HPP ευνοεί την απελευθέρωση αντιοξειδωτικών στο λεπτό έντερο αφού η πεπτικότητα του αμύλου και η βιοπροσβασιμότητα των αμινοξέων, ιδιαίτερα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, βελτιώνονται μετά την επεξεργασία σε υψηλές πιέσεις (Dima et al., 2020).

Η χρήση παράλληλων με την HHP τεχνικών, ενισχύουν τα ευεργετικά αποτελέσματα των φυσικών αντιοξειδωτικών. Για παράδειγμα, η χρήση υπερήχων πριν από την HHP αυξάνει το φαινολικό και το ασκορβικό οξύ και τη συνολική αντιοξειδωτική περιεκτικότητα στο χυμό μήλου (Abid et al., 2014).

### **3.2.6. Παλμικό φως (PEF)**

Αποτελεί ακόμη μια μη θερμική μέθοδο επεξεργασίας τροφίμων μικρής χρονικής διάρκειας και χωρίς χρήση υψηλής θερμοκρασίας όπου το τρόφιμο βρίσκεται τοποθετημένο ανάμεσα σε δύο ηλεκτρόδια. Με τη μέθοδο αυτή διατηρούνται τα θρεπτικά συστατικά, το φυτοχημικό περιεχόμενο και το αντιοξειδωτικό δυναμικό των τροφίμων. Έρευνες έχουν δείξει ότι η ισχύς, η συχνότητα και η πολικότητα των παλμών και το πλάτος ηλεκτροδίου επιδρούν στην περιεκτικότητα σε βιταμίνη C και λυκοπένιο και στην αντιοξειδωτική δύναμη στο χυμό καρπουζιού (Odrizola-Serrano et al., 2008). Έρευνες απέδειξαν ότι το ολικό περιεχόμενο φαινολών και ανθοκυανινών διακυμάνθηκε σε όλους τους επεξεργασμένους χυμούς μετά την επεξεργασία και κατά την αποθήκευση. Σε σύγκριση με τα θερμικά παστεριωμένα δείγματα, τα δείγματα που υπέστησαν επεξεργασία με PEF περιείχαν πιο σταθερά φλαβονοειδή και φαινολικά οξέα. Επιπλέον, τα δείγματα που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με PEF διατήρησαν τα οργανοληπτικά τους χαρακτηριστικά σε σχέση με εκείνα των δειγμάτων θερμικής επεξεργασίας (Al-juhaimi et al., 2018).

### **3.2.7. Ξήρανση**

Η ξήρανση είναι μια κρίσιμη λειτουργία της μονάδας επεξεργασίας πολλών χύδην και συσκευασμένων προϊόντων και συστατικών τροφίμων. Χρησιμοποιείται για την παροχή υφής, τη βελτίωση της διάρκειας ζωής και τη μείωση του κόστους μεταφοράς (Boye & Arcand, 2013). Η περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά μπορεί να μειωθεί λόγω οξειδωτικής βλάβης που προκαλείται από την ξήρανση διαφόρων φυτικών ουσιών (Al-juhaimi et al., 2018;). Η ξήρανση με θερμό αέρα

μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη ζημιά από την ξήρανση με κατάψυξη. Οι τεχνικές αφυδάτωσης επηρεάζουν το φυτοχημικό περιεχόμενο και μειώνουν τις αντιοξειδωτικές δραστηριότητες, π.χ. στα μούρα (Poljsak et al., 2021). Η δημιουργία και η συσσώρευση μελανοιδινών που προέρχονται από την αντίδραση Maillard, με διάφορους βαθμούς αντιοξειδωτικής δράσης, ενισχύουν επίσης τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες σε υψηλές θερμοκρασίες (80° και 90° C). Η αυξημένη αντιοξειδωτική τους δράση θα μπορούσε να οφείλεται στην αυξημένη αντιοξειδωτική δύναμη των πολυφαινολών και στη μείωση των σακχάρων κατά την αντίδραση Maillard (Al-juhaimi et al., 2018).

### **3.2.8. Μηχανικές διαδικασίες**

Οι συνηθισμένες μηχανικές διαδικασίες περιλαμβάνουν την κοπή, το ξεφλούδισμα, τη σύνθλιψη, τον τεμαχισμό, το κοσκίνισμα και το πάτημα. Αυτές οι διαδικασίες έχουν διάφορες επιπτώσεις στο περιεχόμενο, τη διαθεσιμότητα και τη δραστηριότητα των βιοενεργών συστατικών (Nicolli et al., 1999). Με την αφαίρεση μέρους των φρούτων και των λαχανικών, μπορεί να προκύψουν σημαντικές απώλειες φλαβονοειδών αφού οι φλούδες και οι σπόροι φρούτων, όπως τα σταφύλια, είναι πλούσιες πηγές τέτοιων ενώσεων (Al-juhaimi et al., 2018). Ωστόσο, ο τεμαχισμός φυτικής προέλευσης τροφίμων (λαχανικά, φρούτα, σπόροι, ξηροί καρποί) μπορεί να βελτιώσει τη θρεπτική βιοδιαθεσιμότητα σπάζοντας τα κυτταρικά τοιχώματα των χλωροπλαστών ή των χρωμοπλαστών καθιστώντας έτσι το θρεπτικό συστατικό πιο διαθέσιμο (Dima et al., 2020).

## 4. ΜΗΤΡΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

### 4.1. Ορισμός

Πολλά φυσικά φυτικά βιοενεργά συστατικά χαρακτηρίζονται από χαμηλή διαλυτότητα, κακή διαπερατότητα, γρήγορο μεταβολισμό, σύντομο χρόνο ζωής και άλλα (Zaki et al., 2014). Για παράδειγμα, η κουρκουμίνη έχει χαμηλή διαλυτότητα, κακή βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα, περιορισμένη κατανομή στους ιστούς, σύντομο χρόνο ζωής και ταχύ μεταβολισμό (Rakotoarisoa & Angelona, 2018). Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που περιορίζουν τη χρήση αντικαρκινικών θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών σε λειτουργικά τρόφιμα. Πρώτον, πολλά από τα βιοενεργά συστατικά δεν ενσωματώνονται εύκολα στα τρόφιμα λόγω χαμηλής διαλυτότητας ή προκαλούν ανεπιθύμητες αλλαγές στα οργανοληπτικά τους χαρακτηριστικά. Δεύτερον, πολλά είναι χημικά ή βιοχημικά ασταθή χάνοντας με αυτό τον τρόπο τη βιοδραστηριότητά τους επειδή αποικοδομούνται στα προϊόντα διατροφής ή στο ανθρώπινο σώμα. Τρίτον, πολλά βιοδραστικά συστατικά έχουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και ως εκ τούτου απορροφάται μικρή ποσότητα αυτών και χρησιμοποιείται από τον οργανισμό. Τέταρτον, για ορισμένα διατροφικά φάρμακα η βέλτιστη δόση δεν έχει καθοριστεί και επομένως δεν είναι σαφές πόση ποσότητα πρέπει να χορηγηθεί σε βιοδραστική μορφή, π.χ., η αντικαρκινική αποτελεσματικότητα της ρεσβερατρόλης στην πραγματικότητα μειώνεται καθώς αυξάνεται η δόση (Cai et al., 2015).

Η μήτρα τροφίμων είναι ένα πολύπλοκο σύστημα με μικροδομή και συγκεκριμένη υφή στο οποίο οι βιοδραστικές ενώσεις αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους, παρέχοντας άλλες βιολειτουργικότητες από αυτές της ελεύθερης μορφής ή της απομονωμένης κατάστασης (Aguilera, 2018). Η μήτρα τροφίμων θεωρείται πλήρες προϊόν διατροφής. Οι «επιδράσεις μήτρας» μπορούν να τροποποιήσουν τη βιοπροσβασιμότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα των θρεπτικών ή βιοδραστικών συστατικών, παίζοντας σημαντικό ρόλο στο σχεδιασμό λειτουργικών τροφίμων. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι επιπτώσεις στην υγεία του καταναλωτή, ενός θρεπτικού ή βιοδραστικού υλικού εντός μιας μήτρας τροφίμων, είναι γενικά υψηλότερες από αυτές των ελεύθερων ενώσεων από συμπληρώματα διατροφής με το ίδιο περιεχόμενο όπως αυτό στη μήτρα τροφίμων. Οι πιο μελετημένες μήτρες τροφίμων είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα όπως το γάλα, το γιαούρτι και το τυρί (Thorning et al., 2017).

### 4.2. Ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών μέσω του σχεδιασμού και της χρήσης κατάλληλων μητρών τροφίμων

Ο σχεδιασμός λειτουργικών τροφίμων για τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας από το στόμα των αντικαρκινικών διατροφικών ουσιών βασίζεται στην κατανόηση της μοίρας τους στον ανθρώπινο

γαστρεντερικό σωλήνα (GIT), καθώς και των φυσικοχημικών και φυσιολογικών διαδικασιών που συνήθως περιορίζουν τη βιοδιαθεσιμότητά τους (Aguilera, 2018; McClements, 2013).

Η μήτρα τροφίμων και ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των πολυφαινολών του τσαγιού. Οι μήτρες τροφίμων μπορούν να σχεδιαστούν για να ενισχύουν τη βιολογική δραστηριότητα των αντικαρκινικών θρεπτικών ουσιών. Συγκεκριμένα, υπάρχουν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το σκοπό αυτό (McClements et al., 2017).

A) Συστήματα παράδοσης: Πραγματοποιείται απομόνωση των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών από το αρχικό τους περιβάλλον και στη συνέχεια ενσωμάτωσή τους σε ένα ειδικά σχεδιασμένο σύστημα παροχής που βελτιώνει τη βιοδιαθεσιμότητά τους (Agora & Jaglan, 2016; McClements et al., 2007). Ένα παράδειγμα αυτής της προσέγγισης είναι ένα καροτενοειδές συστατικό που απομονώνεται από καρότα, ενθυλακώνεται μέσα σε ένα γαλάκτωμα λαδιού σε νερό, και προστίθεται σε τρόφιμα όπως αναψυκτικά, γιαούρτια, ντρέσινγκ ή σάλτσες (Salvia-Trujillo et al., 2013).

B) Συστήματα εκδόχων: Ένα πλούσιο σε θρεπτικά/βιοδραστικά συστατικά τρόφιμο παραλαμβάνεται ταυτόχρονα με ένα έκδοχο τρόφιμο, το οποίο είναι και αυτό ειδικά σχεδιασμένο για τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας των θρεπτικών ουσιών (McClements & Xiao, 2014). Ένα παράδειγμα αυτής της προσέγγισης είναι ένα γαλάκτωμα εκδόχου λαδιού σε νερό που καταναλώνεται ταυτόχρονα με καρότα πλούσια σε καροτενοειδή (Zhang et al., 2016).

Η βιοδιαθεσιμότητα των πολυφαινολών εξαρτάται επίσης από τη μήτρα των τροφίμων και τις αλληλεπιδράσεις με άλλα συστατικά, ιδίως πρωτεΐνες, λιπίδια και υδατάνθρακες. Το βόειο γάλα, η σόγια, το ρύζι, ο χυμός εσπεριδοειδών, η σακχαρόζη έχουν χρησιμοποιηθεί για την αύξηση της βιοπροσβασιμότητας των πολυφαινολών (κατεχίνες, επιγαλλοκατεχίνη-EGCG- και γαλλική επικατεχίνη-ECG- και ανθοκυανίνες) στο πράσινο τσάι και τα βατόμουρα. Προκειμένου να εισαχθούν στις μήτρες τροφίμων, τα λιπόφιλα θρεπτικά/βιοδραστικά συστατικά διαλυτοποιούνται πρώτα σε λιπίδια, τα οποία στη συνέχεια περιλαμβάνονται σε διάφορα συστήματα κολλοειδούς χορήγησης, όπως νανοσωματίδια με βάση τα λιπίδια (Dima et al., 2020).

Η μήτρα τροφίμων πρέπει να σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να αποφευχθεί η χημική αποικοδόμηση του θρεπτικού/βιοδραστικού συστατικού εντός του προϊόντος. Σε πολλές περιπτώσεις, μία αντικαρκινική ένωση δεν μπορεί απλώς να διαλυθεί σε μια μήτρα. Αντίθετα, απαιτείται η δημιουργία εξειδικευμένων συστημάτων κολλοειδούς χορήγησης αποτελούμενα



από το αντικαρκινικό βιοδραστικό υλικό που ενθυλακώνεται μέσα σε ένα μικρό σωματίδιο (Arora & Jaglan, 2016).

Οι μήτρες μπορούν να κατασκευαστούν από διάφορα υλικά, όπως πολυμερή, πρωτεΐνες και λιπίδια. Μεταξύ των υλικών ποιότητας τροφίμων που χρησιμοποιούνται, αναφέρεται η ζεΐνη, μια πρωτεΐνη αραβοσίτου, η χιτοζάνη και η ζελατίνη (Paolino et al., 2021).

Ορισμένες από τις πιο υποσχόμενες τεχνικές, για εμπορικές εφαρμογές στην κατασκευή μήτρας τροφίμου παρουσιάζονται παρακάτω.

#### **4.2.1. Μικρογαλακτώματα**

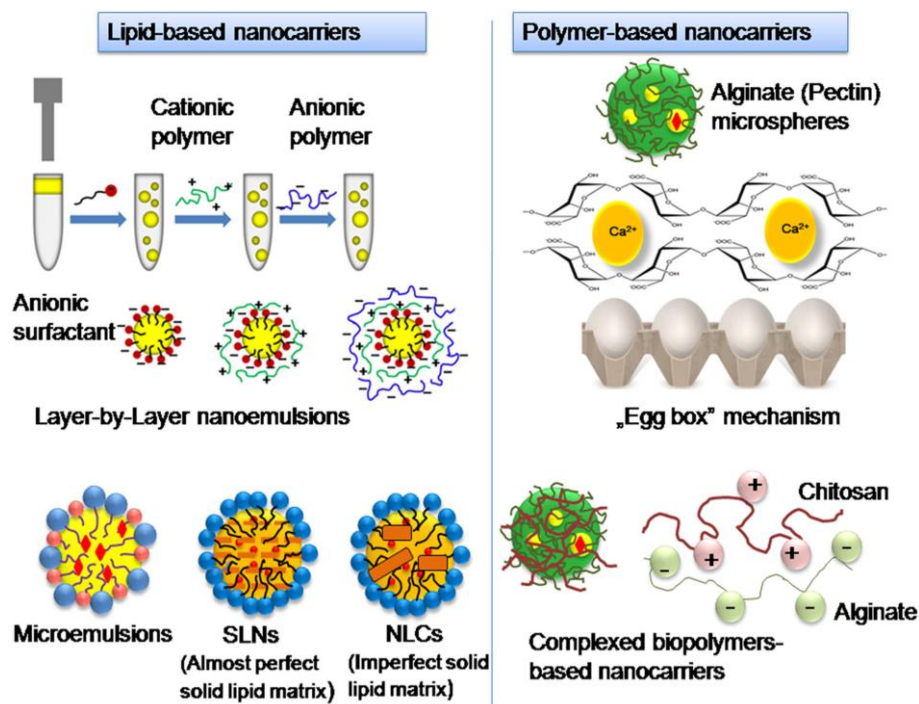
Τα μικρογαλακτώματα είναι διαφανή και σταθερά συστήματα θερμοδυναμικής διασποράς που αποτελούνται από λάδι, νερό, επιφανειοδραστικό και συν-επιφανειοδραστικό (Mehrnia et al., 2016). Τα μικρογαλακτώματα λάδι σε νερό (O/W) είναι πιο κατάλληλα για την ενθυλάκωση υδρόφοβων θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών, ενώ τα μικρογαλακτώματα νερό σε λάδι (W/O) είναι πιο κατάλληλα για την ενθυλάκωση υδρόφιλων ουσιών (Flanagan & Singh, 2006).

Τα μικρογαλακτώματα μπορούν να διαλυτοποιηθούν και να απελευθερώσουν τόσο τα λιπόφιλα όσο και τα υδρόφιλα συστατικά ενισχύοντας τη βιοδιαθεσιμότητα των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών. Υπάρχουν ορισμένοι διαλύτες (υδρόφιλοι) που είναι ικανοί να συμβάλλουν στην αύξηση της διαλυτότητας. Ορισμένοι από αυτούς είναι η αιθανόλη, η γλυκερόλη και η προπυλενογλυκόλη. Το κύριο μειονέκτημα τους είναι η υψηλή περιεκτικότητα σε επιφανειοδραστικές ουσίες (π.χ. φωσφολιπίδια) που αυξάνουν το κόστος του προϊόντος και ενδέχεται να προκαλέσουν τοξικότητα. Αυτά τα συστήματα έχουν περιορισμένη πρακτική σημασία λόγω του ότι είναι ασταθή θερμοδυναμικά, και είναι ευαίσθητα στους εξωτερικούς παράγοντες, όπως η θερμοκρασία, το pH, το φως και το οξυγόνο (Flanagan & Singh, 2006).

#### **4.2.2. Νανοσωματίδια στερεών λιπιδίων**

Τα νανοσωματίδια στερεών λιπιδίων (SLN) είναι παρόμοια με τα γαλακτώματα ελαίου σε νερό ή τα νανογαλακτώματα, αλλά η φάση του ελαίου κρυσταλλώνεται. Ο σχηματισμός, η σταθερότητα και η λειτουργική απόδοση των συστημάτων παροχής που βασίζονται σε γαλάκτωμα, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση των γαλακτωματοποιητών που χρησιμοποιούνται. Η φύση της μεθόδου ομογενοποίησης που χρησιμοποιείται για την παρασκευή ενός γαλακτώματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τύπου των συστατικών που χρησιμοποιούνται, την απαιτούμενη κατανομή μεγέθους σωματιδίων και την ποσότητα του υλικού που πρέπει να παραχθεί (McClements et al., 2017).

Ο Underwood παρασκεύασε νανοσωματίδια ολόκληρων φρούτων (μαύρα αρώνια, κεράσια, δαμάσκηνα, βατόμουρα, ρόδια, σμέουρα, κράνμπερι και/ή μαύρα σαμπούκους) τα οποία ενθυλακώθηκαν σε γαλάκτωμα και/ή λιπόσωμα (Underwood, 2018). Τόσο φαρμακευτικά όσο και φυσικά συστατικά, όπως αφυδατωμένο ελλαγικό οξύ, βιταμίνες και/ή μέταλλα μπορούν να φορτωθούν σε στερεά νανοσωματίδια, φορέα με βάση λιπίδια, νανοσωματίδια που περιέχουν λιπίδια, δισκία, σφραγισμένο αγωγό ή άλλα (Reyes, 2017). Το μέγεθος των σωματιδίων τους θεωρείται κρίσιμος παράγοντας που επηρεάζει τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, την ενθυλάκωση, τη σταθερότητα τους στον GIT και την απορρόφηση του δραστικού συστατικού (Joye & McClements, 2014). Τα τροφοφάρμακα σε νανο-μέγεθος βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα των βιοδραστικών ουσιών λόγω των μοναδικών, διαφορετικών χημικών και φυσικών ιδιοτήτων τους μετά τη νανονικοποίηση (Jain et al., 2018b). Οι Zhang et al., συνέθεσαν νανοσωματίδια χρυσού, αργύρου, πλατίνας και παλλαδίου για να φορτώσουν τρία διαφορετικά συμπληρώματα διατροφής, συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης C, (-)-γαλλική επιγαλλοκατεχίνη και γαλλικό οξύ (Zhang et al., 2018).



Εικόνα 8: Οι κύριοι λιπιαδιακοί και πολυμερικοί νανοφορείς (Dima et al., 2020)

#### 4.2.3. Χάντρες υδρογέλης

Τα σφαιρίδια υδρογέλης (μικροπηκτώματα) αποτελούνται από σφαιρικά σωματίδια, συνήθως μεγέθους από 1 έως 1000 μm, τα οποία αποτελούνται από διασυνδεδεμένα βιοπολυμερή που

παγιδεύουν νερό (Joye & McClements, 2014). Τα σφαιρίδια υδρογέλης σχηματίζονται με χρήση διαφορετικών μεθόδων ανάλογα με τη φύση των βιοπολυμερών και των παραγόντων διασταύρωσης που χρησιμοποιούνται. Ο μηχανισμός ζελατινοποίησης, καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση του βιοπολυμερούς που χρησιμοποιείται. Ορισμένοι τύποι υδρόφιλων θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών ενσωματώνονται απευθείας στο εσωτερικό των σφαιριδίων αναμειγνύοντάς τα με το διάλυμα βιοπολυμερούς πριν από την κατασκευή. Αντίθετα, τα υδρόφοβα θρεπτικά/βιοδραστικά συστατικά πρέπει να ενθυλακωθούν σε σταγονίδια λιπιδίων ή λιποσώματα πριν ενσωματωθούν στα σφαιρίδια υδρογέλης (McClements et al., 2017).

#### **4.2.4. Νανογέλες**

Οι νανογέλες είναι ένα βιοαποικοδομήσιμο σύστημα χορήγησης βιοδραστικών/φαρμακευτικών ουσιών προερχόμενο από ένα πολυμερικό δίκτυο νανο-μεγέθους, που λαμβάνεται από τη διόγκωση υπό τη δράση ενός κατάλληλου διαλύτη (Paolino et al., 2021). Είναι υπεύθυνο για την βελτίωση της βιοπροσβασιμότητας, όπως στην περίπτωση της κουρκουμίνης. Μια νανοπηκτή που χρησιμοποιήθηκε για τους πιθανούς φορείς υδρόφοβων παραγόντων με χρήση βιοπολυμερούς την πρωτεΐνη ελαιοκράμβης. Το σκεύασμα νανογέλης έδειξε ισχυρότερη αντικαρκινική δράση σε σύγκριση με την ελεύθερη κουρκουμίνη, σε όλους τους τύπους καρκινικών κυττάρων (Wang et al., 2019). Το σκεύασμα νανογέλης από καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη και λυσοζύμη εμφανίζεται ως κατάλληλος φορέας για την ενθυλάκωση πολυφαινόλης τσαγιού (Sanna et al., 2015).

#### **4.2.5. Λιποσώματα**

Αυτός ο τύπος κολλοειδούς σωματιδίου τυπικά αποτελείται από απλές ή πολλαπλές ελασματοειδείς σφαιρικές δομές που κατασκευάζονται από φωσφολιπίδια. Τα λιποσώματα έχουν ένα υδρόφιλο εσωτερικό που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ενθυλάκωση πολικών θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών και μια υδρόφοβη περιοχή στη διπλή στιβάδα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ενθυλάκωση μη πολικών. Τα λιποσώματα μπορούν να σχηματιστούν χρησιμοποιώντας μια σειρά από διαφορετικές μεθόδους (Mozafari et al., 2008). Σε μια πρόσφατη μελέτη, ενθυλακώθηκε all trans-ρετινοϊκό οξύ (ATRA) σε λιποσώματα, επιτυγχάνοντας αποτελεσματικότητα παγίδευσης περίπου 82% προκειμένου να προστατεύεται από την αποικοδόμησή του. Η χρήση λιποσωμάτων παρείχε βελτίωση στις αντικαρκινικές ιδιότητες του ρετινοϊκού οξέος (Cristiano et al., 2017). Η ελευρωπαΐνη, η τυροσόλη, η υδροξυτυροσόλη, η λουτεολίνη, η κερκετίνη και η καμπφερόλη έχουν ενθυλακωθεί επιτυχώς σε λιποσώματα προκειμένου να προστατευθούν από φαινόμενα αποδόμησης και να βελτιωθεί η

βιοδιαθεσιμότητά τους στα ανθρώπινα χονδροκύτταρα. Το καλύτερο ποσοστό απόδοσης ενθυλάκωσης σημειώθηκε για την ελευρωπαϊνή περίπτωση 30% (Bonechi et al., 2019). Μια άλλη επιτυχημένη χρήση των λιποσωμικών κυστιδίων ήταν για την ενθυλάκωση φλαβονοειδών, φυσικών ενώσεων με αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιδιαβητικές και αντικαρκινικές ιδιότητες. Η ενθυλάκωση σε λιποσώματα της ρεσβερατρόλης και της κουρκουμίνης αποδείχθηκε επιτυχώς ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα και των δύο αυτών βιοδραστικών ουσιών από το στόμα. Επιπλέον, η ενθυλάκωση και των δύο βιοδραστικών στο ίδιο σύστημα λιποσωμάτων είχε ως αποτέλεσμα μια συνεργιστική μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του προστάτη (Narayanan et al., 2009). Τα λιποσώματα είναι πολλά υποσχόμενα συστήματα για τη χορήγηση θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών, αλλά έχουν περιορισμούς όπως η ακαμψία της διπλοστοιβάδας λιπιδίων.

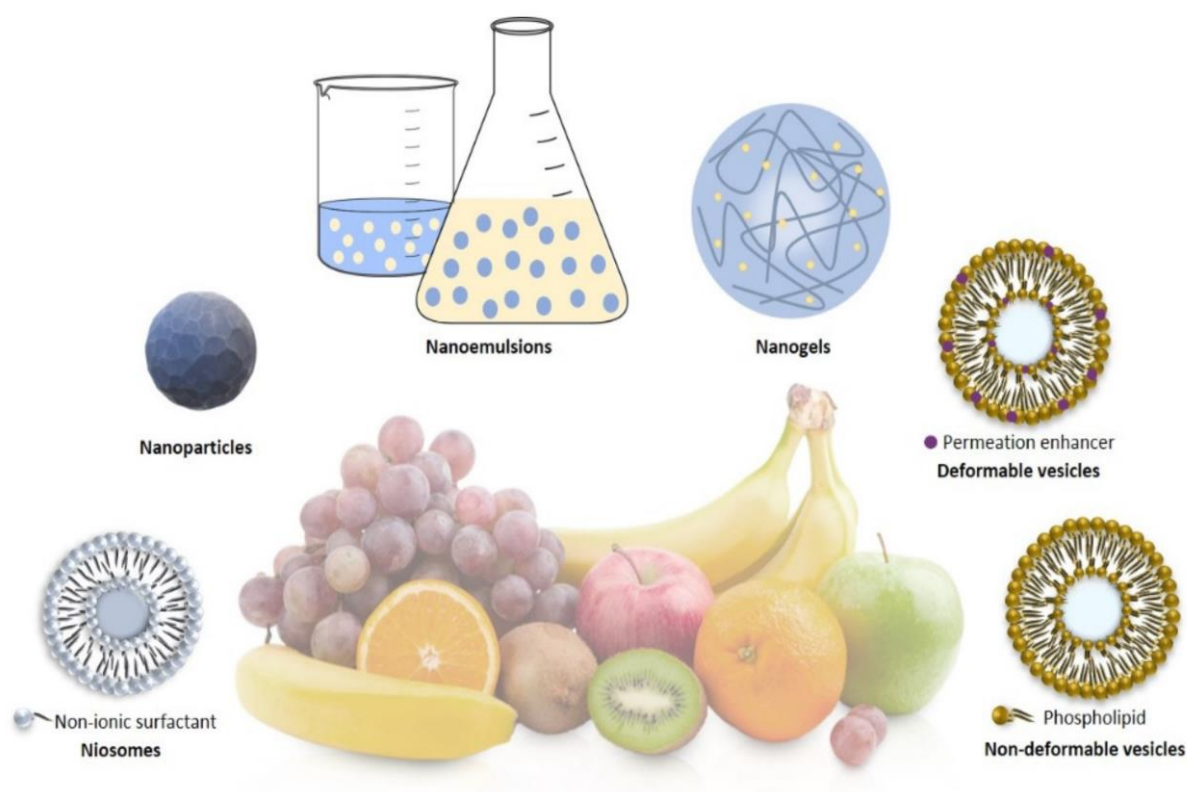
Τα κολλοειδή σωματίδια ποιότητας τροφίμων κατάλληλα για την ενθυλάκωση αντικαρκινικών θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών μπορούν να κατασκευαστούν από λιπίδια, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, μέταλλα, επιφανειοδραστικά και/ή νερό και μπορεί να είναι υγρά, ημιστερεά ή στερεά. Η φύση και οι διαστάσεις των συστατικών που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή των σωματιδίων παίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της ικανότητάς τους να ενθυλακώνουν, να σταθεροποιούν και να απελευθερώνουν τα θρεπτικά/βιοδραστικά συστατικά καθώς και την ενσωμάτωση τους στα τρόφιμα (McClements et al., 2017). Το φορτίο τέλος μπορεί να επηρεάσει τη χημική σταθερότητα των ενθυλακωμένων θρεπτικών ουσιών και το φαινόμενο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της απελευθέρωσης ενθυλακωμένων θρεπτικών ουσιών σε διάφορα μέρη του GIT (Dima et al., 2020; McClements et al., 2017).

Συνοπτικά, οι μήτρες τροφίμων λειτουργούν και δρουν με ορισμένους μηχανισμούς (McClements et al., 2017):

- Βελτιώνοντας τη διασπορά, επιτρέποντας τα υδρόφιλα και υδρόφοβα θρεπτικά/βιοδραστικά συστατικά να διασκορπιστούν σε όλα τα τρόφιμα,
- Ενισχύοντας την χημική και βιοχημική σταθερότητα με προστασία των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών από τυχόν αποικοδόμηση εντός του πεπτικού συστήματος
- Βελτιώνοντας την βιοπροσβασιμότητα, καθορίζοντας τους ρυθμούς πέψης
- Βελτιώνοντας την απορρόφηση μέσω αύξησης της ρευστότητας των μεμβρανών και διεγείροντας τους ενεργούς μηχανισμούς μεταφοράς.

## 5. Η ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

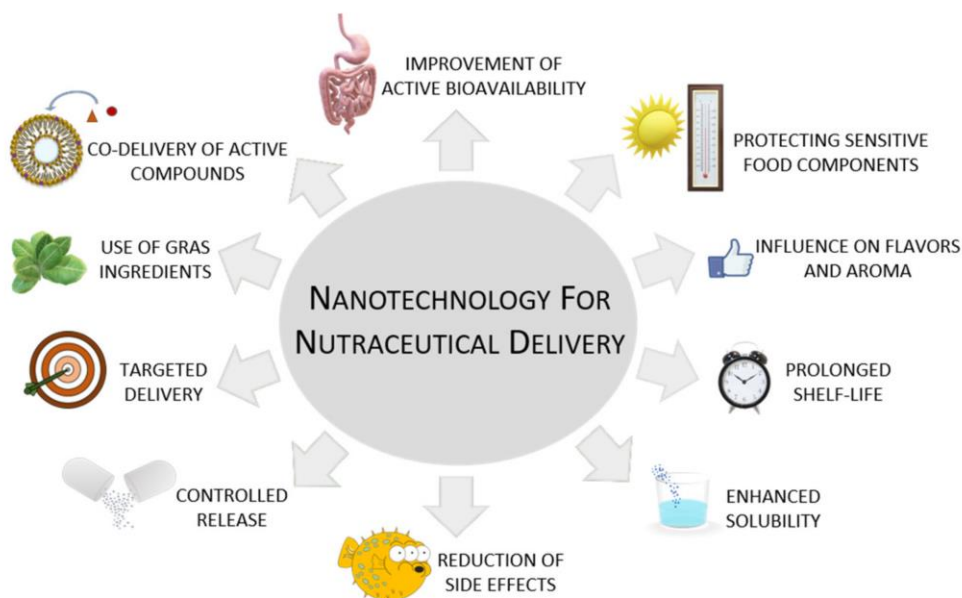
Πολλά από τα βιοσυστατικά είναι υδρόφοβα, έχουν χαμηλή υδατοδιαλυτότητα και είναι δύσκολο να εισέλθουν στις μήτρες των τροφίμων. Η νανοτεχνολογία έχει προσφέρει στους ερευνητές τα καινοτόμα νανοϋλικά που μπορούν να συμβάλουν στην αύξηση της βιοαπόδοσης και της ασφάλειας των τροφίμων (Dima et al., 2020). Η χρήση νανοϋλικών σε ενεργές συσκευασίες τροφίμων βελτιώνει τη βιοδιαθεσιμότητα των βιοδραστικών ουσιών εμποδίζοντας την απώλεια τους από τη μήτρα τροφίμων. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγεται η υποβάθμιση των θρεπτικών/βιοδραστικών συστατικών σε επαφή με το οξυγόνο, το φως και την υγρασία ενώ αναστέλλεται η ανάπτυξη μικροοργανισμών (Evrendilek, 2018). Η νανοτεχνολογία τροφίμων θα μπορούσε να φέρει επανάσταση στον κλάδο της βιομηχανίας τροφίμων, προσφέροντας πολυάριθμα πλεονεκτήματα όχι μόνο στην αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας, αλλά και στην προώθηση μιας ελεγχόμενης απελευθέρωσης και στοχευμένης παροχής ενθυλακωμένων βιοδραστικών φυσικών ενώσεων (Huang et al., 2010).



**Εικόνα 9:** Ορισμένοι νανοφορείς για την παροχή θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών (Paolino et al., 2021)

### 5.1. Νανοενθυλάκωση

Η τεχνική νανοενθυλάκωσης παρέχει τη δυνατότητα προστασίας της χημικής δομής των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως το pH, το φως, η θερμοκρασία, οι ελεύθερες ρίζες ή το οξυγόνο (Cristiano et al., 2021). Αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητά τους, επιτρέπει συγκεκριμένη παράδοση σε στοχευόμενους ιστοτόπους (Fresta et al., 2020) και επιτρέπει την ελεγχόμενη απελευθέρωση της ενθυλακωμένης ένωσης. Ένα ιδανικό σύστημα χορήγησης θα πρέπει να είναι σε θέση να απελευθερώνει το περιεχόμενό του μετά από συγκεκριμένα ερεθίσματα όπως το pH, την υγρασία, τα ένζυμα και τη θερμοκρασία και, ταυτόχρονα, να προστατεύει το θρεπτικό/βιοδραστικό από τα ίδια ερεθίσματα (McClements & Li, 2010). Επιπλέον, η ενθυλάκωση των θρεπτικών/βιοδραστικών ενώσεων οδηγεί σε ενίσχυση της διαλυτότητάς τους, καθώς, από τη στιγμή που το θρεπτικό/βιοδραστικό συστατικό φορτωθεί στον φορέα, τα χαρακτηριστικά εξαρτώνται από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του κυστιδίου και όχι από την παγιδευμένη ένωση. Είναι επίσης σε θέση να εγγυηθούν τη φυσικοχημική σταθερότητα. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την υλοποίηση του συστήματος χορήγησης φαρμάκων πρέπει να είναι Γενικά Αναγνωρισμένα ως Ασφαλή (GRAS). Επομένως, η νανοενθυλάκωση των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών θα μπορούσε να ενισχύσει τα θετικά αποτελέσματά τους στην ανθρώπινη υγεία, μειώνοντας έτσι τις παρενέργειές τους (Paolino et al., 2021).



**Εικόνα 10:** Τα κύρια πλεονεκτήματα της νανοενθυλάκωσης των θρεπτικών ουσιών στον τομέα των τροφίμων (Paolino et al., 2021)

## 5.2. Νανοσωματίδια

Πολλά από τα πολυφαινολικά συστατικά, τα οποία δεν απορροφώνται ή μεταβολίζονται στο λεπτό έντερο, περνούν στο κόλον, όπου μεταβολίζονται από τα βακτήρια. Η εφαρμογή των νανοφορέων ως συστημάτων χορήγησης θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών έχει αποδειχθεί μια πιο ολοκληρωμένη μέθοδος, επειδή σχεδιάζονται με τέτοιον τρόπο που συμβάλλουν ταυτόχρονα στη βελτίωση όλων των παραγόντων που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θρεπτικών ουσιών. Το μικρό μέγεθος των νανοσωματιδίων οδηγεί σε υψηλότερο ρυθμό διατροφικής απελευθέρωσης λόγω της αύξησης της επιφάνειας μεσοφάσεως και της επαφής με λιπολυτικά ένζυμα (McClements, 2013). Η εφαρμογή νανοσωματιδίων για την παροχή θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών χρησιμοποιείται στην περίπτωση του καρκίνου, για τη βελτίωση της δραστηριότητας των φαρμακευτικών θεραπειών και τη μείωση των παρενεργειών τους (Aroga & Jaglan, 2016).

Οι κοινοί μηχανισμοί της απελευθέρωσης βιοδραστικού από υδρόφιλα πολυμερή νανοσωματίδια είναι η ελεγχόμενη από τη διαδικασία διόγκωσης απελευθέρωση και η απελευθέρωση που ελέγχεται από τη διαδικασία διάλυσης/διάβρωσης. Κατά την εισαγωγή βιοδραστικών νανοφορέων στο υγρό γαστρεντερικό σύστημα, τα μόρια του νερού εισάγονται στις πολυμερείς αλυσίδες και επάγουν τη μετάβασή του από την υαλώδη στην ελαστική κατάσταση, προκαλώντας αλλαγές στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ βιοενεργών μορίων - πολυμερούς - νερού. Έτσι, το πάχος του στρώματος γέλης αλλάζει, επηρεάζοντας τον ρυθμό απελευθέρωσης των βιοσυστατικών. Με την διείσδυση του νερού στο νανοφορέα πραγματοποιούνται οι εξής διεργασίες: διάχυση, διόγκωση και διάβρωση. Λόγω της επαφής με το νερό, οι υδρόφιλες βιοδραστικές ενώσεις διαλύονται και διαχέονται μέσω του τοιχώματος των νανοφορέων. Στην περίπτωση των υδρόφοβων βιοδραστικών που δεν διαλύονται στο νερό, η απελευθέρωσή τους επιτυγχάνεται δυσκολότερα. Ο χρόνος παραμονής των τροφίμων στο γαστρεντερικό, η μικροδομή της τροφικής μήτρας, το σύστημα διατροφικής παροχής, οι φυσικοχημικές ιδιότητες των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών και οι συνθήκες πέψης επηρεάζουν τον ρυθμό απελευθέρωσης (McClements et al., 2015).

Οι Facchi et al. συνέθεσαν ενθυλακωμένα νανοσωματίδια κourkouμίνης, τα οποία ξεπέρασαν το πρόβλημα με τη χαμηλή διαλυτότητα, την υψηλή κρυσταλλικότητα και την κακή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της κourkouμίνης (Facchi et al., 2016). Οι πρωτεΐνες σόγιας έχουν προσελκύσει την προσοχή των ερευνητών για χρήση στο σχεδιασμό νανοφορέων. Πιο συγκεκριμένα η κονγλυκινίνη σόγιας (μια αποθηκευτική σφαιρίνη) έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη νανοσωματιδίων και την ενθυλάκωση της υδρόφοβης κourkouμίνης. Η

βιοπροσβασιμότητα της κουρκουμίνης βρέθηκε να είναι περίπου 40% (ενώ αυτή της ελεύθερης κουρκουμίνης βρέθηκε να είναι περίπου 20%) με την τεχνική των νανοφορέων (Anwar et al., 2019). Η ρεσβερατρόλη επίσης έδειξε μεγαλύτερη αντικαρκινική αποτελεσματικότητα όταν ενθυλακώθηκε σε νανοσωματίδια (Paolino et al., 2021). Η ικανότητα των νανοσωματιδίων να προστατεύουν το ενθυλακωμένο βιοδραστικό από περιβαλλοντικά ερεθίσματα και ο συνδυασμός *in vitro* και *in vivo* χαρακτηριστικών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα στοχευμένα νανοσωματίδια μιμητικού υποδοχέα φυλλικού οξέος αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο σύστημα χορήγησης για τη ρεσβερατρόλη (Poonia et al., 2020). Μια άλλη προσέγγιση για τη βελτίωση της από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας της ρεσβερατρόλης ήταν η ενθυλάκωση σε νανοσωματίδια ζεΐνης (Paolino et al., 2021). Τα νανοσωματίδια βιοπολυμερούς είναι κατάλληλα για κλινική εφαρμογή επειδή είναι βιοδιασπώμενα, μη τοξικά και βιοσυμβατά. Οι Patel et al. παρασκεύασαν κολλοειδή σύνθετα νανοσωματίδια ζεΐνης-κερκετίνης για να ξεπεράσουν πολλά προβλήματα της κερκετίνης, όπως κακή υδατοδιαλυτότητα, χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και εκτεταμένη εντερική αποδόμηση (Patel et al., 2012).

Η ιδιαίτερη και πολύπλοκη σύνθεση των σωματιδίων επιτρέπει τη συν-ενθυλάκωση δύο βιοδραστικών ουσιών με διαφορετικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, επιτυγχάνοντας απόδοση ενθυλάκωσης 90,4% και 86,4%, αντίστοιχα, για την κουρκουμίνη και την πιπερίνη. Τα αποτελέσματα αποκαλύπτουν ότι η απελευθέρωση πιπερίνης από νανοσωματίδια συμβαίνει ταχύτερα από αυτή της κουρκουμίνης (Anwar et al., 2019; Chen et al., 2019).

Τέλος, ένας συνδυασμός πολυ (ε-καπρολακτόνη) (PCL) και αλγινικού άλατος χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή πολυμερών νανοσωματιδίων με εκχύλισμα λευκού τσαγιού. Τα αποτελέσματα δείχνουν πώς αυτό το πολυμερές σύστημα επιτρέπει την προστασία του πολυφαινολικού εκχυλίσματος, την ελεγχόμενη απελευθέρωσή του στο γαστρεντερικό σωλήνα και τη διατήρηση της αντιοξειδωτικής του ιδιότητας (Sanna et al., 2015).

### **5.2.1. Στερεά νανοσωματίδια λιπιδίων / Νανοδομημένοι φορείς λιπιδίων**

Τα στερεά λιπιδικά νανοσωματίδια (SLNs) και οι νανοδομημένοι φορείς λιπιδίων (NLCs) είναι δύο συστήματα νανοφορέων που βασίζονται σε λιπίδια (Paolino et al., 2007). Τα SLN αποτελούνται από στερεά λιπίδια και επιφανειοδραστικές ουσίες που έχουν σταθεροποιητική λειτουργία. Παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα και υψηλή ικανότητα φόρτωσης των λιπόφιλων φαρμάκων. Η εφαρμογή και η αποτελεσματικότητά τους σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από τα συστατικά τους. Σε παρασκευή SLN χρησιμοποιώντας παλμιτικό οξύ και αραβοσιτέλαιο ως λιπιδικά συστατικά και πρωτεΐνη ορού γάλακτος ως σταθεροποιητικό παράγοντα, το



παλμιτικό οξύ επέτρεψε το σχηματισμό ενός στερεού κελύφους στα σταγονίδια λιπιδίου, ικανού να προστατεύσει το ενθυλακωμένο θρεπτικό/βιοδραστικό υλικό (Mehrad et al., 2018).

Τα NLC παρήχθησαν για να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα αστάθειας των SLNs λόγω της κρυστάλλωσης των λιπιδίων και της επακόλουθης αποβολής του εγκλεισμένου βιοδραστικού. Τα NLC αποτελούνται από ένα μείγμα στερεών και υγρών λιπιδίων και χαρακτηρίζονται από στερεά μήτρα σε θερμοκρασία δωματίου και διαθέτουν μεγαλύτερη σταθερότητα και ικανότητα φόρτωσης, σε σύγκριση με τα SLN (Haider et al., 2020). Επίσης μπορεί να περιέχουν κυρίως λιπόφιλα θρεπτικά/βιοδραστικά συστατικά. Βιταμίνη Α ενθυλακώθηκε με επιτυχία σε NLCs, καθώς είναι λιπόφιλη ένωση. Παρατηρήθηκε ότι το ενθυλακωμένο εκχύλισμα κουρκουμά παρουσίασε υψηλότερη αντιοξειδωτική και αντιμικροβιακή δράση σε σχέση με το εκχύλισμα ελεύθερου κουρκουμά λόγω της ικανότητας των NLC να διασχίζουν τις κυτταρικές μεμβράνες (Karimi et al., 2018). Τα πιο χρησιμοποιούμενα υγρά λιπίδια στην παρασκευή NLCs είναι καθαρισμένα τριγλυκερίδια (TAGs) μέσης αλυσίδας, καθαρισμένο ελαϊκό οξύ, ηλιέλαιο, λιναρέλαιο και σογιέλαιο.

Τα SLN και τα NLC αποδείχθηκαν κατάλληλοι φορείς για τη χορήγηση ρεσβερατρόλης από το στόμα. Τα NLC, και σε μικρότερο βαθμό τα SLN, βελτίωσαν τη γαστρεντερική διαπερατότητα της ρεσβερατρόλης (Neves et al., 2016). Τα SLN και τα NLC είναι από τα πιο ελκυστικά συστήματα χορήγησης θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών λόγω των ακόλουθων πλεονεκτημάτων τους (Rostamabadi et al., 2019):

- παρασκευασμένα με φυσικά και μη τοξικά συστατικά,
- μικρότερη χρήση οργανικών διαλυτών κατά την παρασκευή τους
- αυξημένη διαλυτοποίηση λιπόφιλων συστατικών,
- παγίδευση τόσο λιπόφιλων όσο και τα υδρόφιλων συστατικών,
- αποδοτικότερη ενθυλάκωση σε σχέση με άλλους τύπους νανοφορέων με βάση τα λιπίδια,
- επιτρέπουν τη διαμόρφωση φυσικοχημικών χαρακτηριστικών όπως το μέγεθος, η δομή, το φορτίο, και η προτιμώμενη κρυσταλλική συνήθεια,
- καλύτερη προστασία των βιοσυστατικών έναντι της επιθετικότητας εξωτερικών παραγόντων όπως το pH, το οξυγόνο, η υγρασία και το φως,
- βελτίωση της διατροφικής βιοδιαθεσιμότητας λόγω της πέψης των φυσικών λιπιδίων και της απορρόφησης των νανοσωματιδίων λιπιδίων στο GIT

Σύμφωνα με έρευνες ένα παράδειγμα χρήσης αυτών των συστημάτων είναι για την ρεσβερατρόλη. Η φαινομενική διαπερατότητα των φορτωμένων με ρεσβερατρόλη SLN και NLC

ήταν υψηλότερη από αυτή της ελεύθερης ρεσβερατρόλης και πιο συγκεκριμένα η φαινομενική διαπερατότητα των φορτωμένων με ρεσβερατρόλη NLCs ήταν υψηλότερη από αυτή των φορτωμένων με ρεσβερατρόλη SLN. Τα NLC κατάφεραν να βελτιώσουν την ενθυλάκωση της ρεσβερατρόλης. Και τα δύο συστήματα ενίσχυσαν τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεσβερατρόλης από του στόματος για τη θεραπεία του καρκίνου (Neves et al., 2016).

Όλα τα πολυμερή που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή νανοφορέων τροφίμων πρέπει να είναι αποδεκτά από τον FDA ή άλλες ρυθμιστικές αρχές για να είναι Γενικά Αναγνωρισμένα ως Ασφαλή (GRAS) (Dima et al., 2020).

### **5.3. Νανοαιώρημα**

Το νανοαιώρημα είναι μια από τις νεότερες τεχνικές που αντιμετωπίζει την χαμηλή διαλυτότητα των βιοδραστικών. Το νανοαιώρημα αποτελείται από ένα σωματίδιο σε μέγεθος της κλίμακας νάνο το οποίο διασπείρεται και σταθεροποιείται από τους ενεργούς παράγοντες (υδατικό μέσο ή πολικούς διαλύτες) (Patel & Agrawal, 2011). Ενισχύει τη σταθερότητα και εξασφαλίζει υψηλό φορτίο βιοδραστικού (Helal et al., 2019). Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα βελτιώνεται επίσης ως συνάρτηση της διαλυτότητας. Ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα του νανοαιωρήματος είναι ότι μπορεί να ενθυλακώσει αδιάλυτες ενώσεις (Patel & Agrawal, 2011).

### **5.4. Νανογαλακτώματα**

Χαρακτηρίζονται από μέγεθος σταγονιδίων περίπου 100 nm και για την ενθυλάκωση χρησιμοποιούνται νανογαλακτώματα λάδι σε νερό και νερό σε λάδι (Gupta et al., 2016; Chang et al., 2019). Το εκχύλισμα ντομάτας πλούσιο σε λυκοπένιο και η κουρκουμίνη, ενθυλακώθηκαν με αυτό τον τρόπο και έχουν μελετηθεί, καθώς επίσης και το έλαιο που εξάγεται από τον πολτό του αγκαθιού. Τα προτεινόμενα νανογαλακτώματα, ειδικά αυτά που ήταν φορτωμένα με λυκοπένιο, αύξησαν τη βιωσιμότητα των κυττάρων κατά 35-40%. Η δοκιμή *in vitro* αποκάλυψε μια καλή αντιοξειδωτική δράση του παρασκευασμένου νανογαλακτώματος με βιοδραστικά συστατικά (Chang et al., 2019). Τα νανογαλακτώματα που παρασκευάστηκαν με τη χρήση ελαιόλαδου ήταν αυτά που αύξησαν περισσότερο τη βιοπροσβασιμότητα της ασταξανθίνης (Liu et al., 2018).

### **5.5. Νανοϋδρογέλες**

Οι νανοϋδρογέλες είναι ένα διογκώσιμο από το νερό πολυμερικό σύστημα που δεν διαλύεται στο νερό και βελτιώνει τη βιοδιαθεσιμότητα και την επιλεκτικότητα των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών. Το σύστημα αύξησε τη βιοπροσβασιμότητα του λιπόφιλου

μοντέλου στο 72%. Επιπλέον, η επικαλυμμένη κουρκουμίνη διατήρησε το 70% της αντιοξειδωτικής της δράσης (Bourbon et al., 2018).

### **5.6. Μήτρες, νανοφορείς και επεξεργασία των τροφίμων**

Η ικανότητα απελευθέρωσης των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών από τις μήτρες των τροφίμων ή από τους νανοφορείς είναι σημαντικός παράγοντας που επιδρά στη βιοδιαθεσιμότητα των θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών (Thorning et al., 2017). Πιο συγκεκριμένα μελέτες έδειξαν ότι η επεξεργασία των φυτικών τροφών μπορεί να προκαλέσει ορισμένες αλλαγές στη μήτρα τροφίμων, οι οποίες βελτιώνουν τη βιοπροσβασιμότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα των πολυφαινόλων, όπως ο χημικός μετασχηματισμός στις πιο βιοπροσβάσιμες και βιοδιαθέσιμες μορφές, η εξασθένηση των αλληλεπιδράσεων πολυφαινόλης με άλλα συστατικά της μήτρας, η μείωση της περιεκτικότητας σε φυτικά λόγω θερμικής αποικοδόμησης ή ζύμωσης και θραύση των φυτικών κυτταρικών τοιχωμάτων (Hotz & Gibson, 2007). Η βιοπροσβασιμότητα θρεπτικών/βιοδραστικών ουσιών όπως των πολυφαινόλων εξαρτάται από τον τύπο της μήτρας και τη μέθοδο μαγειρέματος. Κατά την επεξεργασία και αποθήκευση των τροφίμων, οι πρωτεΐνες μπορούν να υποστούν σημαντικές χημικές αλλαγές που οδηγούν σε μείωση της θρεπτικής τους αξίας (Toldrá et al., 2018).

## 6. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ, ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Λόγω της πολύπλοκης φύσης των φυτικών προϊόντων και της παρουσίας πολλών φυτοχημικών, πολλές μελέτες ανέφεραν τη συχνότητα αλληλεπίδρασης φαρμάκων και βιοδραστικών ιδίως μετά από συγχορήγηση. Ένας αξιοσημείωτος αριθμός κοινώς χρησιμοποιούμενων διατροφικών ουσιών σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα (Padmanavathi, 2018). Η θέση και ο αριθμός των υδροξυλίων στην φαινολική ομάδα, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, σχετίζονται τόσο με την αντιοξειδωτική τους ικανότητα όσο και με την τοξικότητα. Στοιχεία έδειξαν ότι η αυξημένη υδροξυλίωση οδηγεί σε αυξημένη μικροβιακή τοξικότητα (Babbar et al., 2015).

Ορισμένα χαρακτηριστικά παραδείγματα περιπτώσεων τοξικότητας είναι η έκθεση σε υψηλές δόσεις εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* για μεγάλες περιόδους που έχει συνδεθεί με αυθόρμητη αιμορραγία, ενώ και η υπερβολική κατανάλωση εκχυλισμάτων πράσινου τσαγιού, θα μπορούσε να οδηγήσει σε νεφροτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα και αναπαραγωγική τοξικότητα (Gupta et al., 2018). Επιπλέον είναι σε όλους γνωστό ότι η κατάποση υπερβολικής δόσης καφεΐνης προκαλεί άγχος, ταχυκαρδία, οστεοπόρωση και αναπαραγωγικές διαταραχές, ιδιαίτερα στην πρώιμη ενήλικη ζωή (Kwak et al., 2017). Πολλά άλλα φυτικά προϊόντα που καταναλώνονται συνήθως, όπως η κανέλα, η αλόη βέρα και το υπερίκο συνδέονται με τοξικές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος, της ηπατοτοξικότητας, της γονοτοξικότητας και της μεταλλαξιγένεσης (Gupta et al., 2018).

Όσον αφορά την τοξικότητα του θυμαριού και της θυμόλης, παρόλο που το θυμάρι είναι χαρακτηρισμένο ως GRAS, έχει προταθεί να μην υπερβαίνονται οι από του στόματος δόσεις των 10 g αποξηραμένων φύλλων (0,03% των φαινολών που υπολογίζονται ως θυμόλη) την ημέρα για την πρόληψη της τοξικότητας. Η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) καθορίζει τη μέτρια οξεία τοξικότητα που εκφράζεται ως LD50 (Salehi et al. 2018).

### 6.1. Αλληλεπιδράσεις θρεπτικών/βιοδραστικών συστατικών-φαρμάκων

Η φύση της αλληλεπίδρασης μπορεί να οφείλεται στην παρέμβαση στη μεταβολική οδό του φαρμάκου ή στην επίδραση των μεταφορέων του φαρμάκου (Levy et al., 2017). Ορισμένες από τις αναφερόμενες αλληλεπιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Για παράδειγμα, η ασπιρίνη και ορισμένα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αλληλοεπιδρούν με φυτικά προϊόντα που περιέχουν *ginkgo*, *κουρκουμά*, *τζίντζερ*, *τζίνσενγκ*, *χαμομήλι* και *σκόρδο*

αυξάνοντας τον κίνδυνο αιμορραγίας λόγω της αναστολής αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (Helal et al., 2019).

Αρκετά φυτοχημικά όπως φλαβονοειδή, συμπεριλαμβανομένης της ναριγγενίνης, της γενιστεΐνης και της κερκετίνης, είναι φυτοχημικοί αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε τοξικότητα απειλητική για τη ζωή (Li et al., 2017). Η συγχορήγηση αυτών των φυτικών προϊόντων επηρεάζει δραματικά την απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητα του φάρμακευτικού υποστρώματος, συμπεριλαμβανομένης της βοσεντάνης, της βενζυλοπενικιλίνης, της αλισκιρένης, της φεξοφενιδίνης, της γλιβενκλαμίδης, της ουνπροστόνης, των στατινών και άλλων φαρμακευτικών φαρμάκων (Helal et al., 2019).

## 6.2. Τοξικότητα νανοσυστημάτων

Η τοξικότητα έχει συσχετιστεί με το μέγεθος και το σχήμα των σωματιδίων των νανοσυστημάτων, λόγω του ότι αυτές οι παράμετροι ενδέχεται να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητη διείσδυση των νανοσυστημάτων σε μη στοχευμένες θέσεις. Επιπλέον, σε συνάρτηση με το μέγεθός τους, θα μπορούσαν να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες, φλεγμονή ή βλάβη του DNA με αποτέλεσμα την πρόκληση βλάβης ιστού και κυτταρικό θάνατο. Εάν είναι θετικά φορτισμένα αυτά τα συστήματα, μπορούν να προκαλέσουν μεγαλύτερη τοξικότητα, λόγω κυτταρικής αλληλεπίδρασης και εσωτερίκευσης (Podila & Brown, 2013). Περαιτέρω *in vitro* και *in vivo* μελέτες σε διάφορα κυτταρικά και ζωικά μοντέλα θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν για τη διερεύνηση της οξείας τοξικότητας των νανοδιατροφικών φορέων (Paolino et al., 2021).

Η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) πρότεινε μια προσέγγιση για την αξιολόγηση της τοξικότητας των τροφίμων που έχουν παρασκευαστεί με χρήση νανοτεχνολογίας. Οι κατευθυντήριες γραμμές με τίτλο: «Καθοδήγηση σχετικά με την αξιολόγηση κινδύνου από την εφαρμογή της νανοεπιστήμης και των νανοτεχνολογιών στην αλυσίδα τροφίμων και ζωοτροφών» συστήνουν ένα σύνολο φυσικοχημικών παραμέτρων που πρέπει να αξιολογηθούν για τα νανοσωματίδια. Ο κατάλογος παραμέτρων της EFSA περιλαμβάνει ορισμένα χαρακτηριστικά των νανοσωματιδίων (Zanella et al., 2015):

- χημική ουσία
- μέγεθος
- φυσικές ιδιότητες
- μορφολογία
- συγκέντρωση σωματιδίων και μάζας
- ειδική επιφάνεια

- επιφανειακή χημεία
- επιφανειακό φορτίο
- οξειδωαναγωγικό δυναμικό
- ιδιότητες καταμερισμού και διαλυτότητας
- σκόνη, ιξώδες, πυκνότητα και πυκνότητα έκχυσης
- χημική αντιδραστικότητα
- φωτοκαταλυτική δραστηριότητα

Πλέον αυξάνεται η προσοχή στην ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων και προσεγγίσεων υψηλής απόδοσης για την πρόληψη της τοξικότητας των νανοσυστημάτων. Αυτή η ιδέα, η οποία είναι γνωστή ως "ασφάλεια από το σχεδιασμό", θα διευκολύνει την διαδικασία σχεδιασμού συστημάτων νανοπαραγωγής με σκοπό την κατασκευή ασφαλέστερων συστημάτων (Helal et al., 2019).

## 7. ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Μέχρι τώρα τα τροφοφάρμακα πωλούνται με κύριους θεραπευτικούς ισχυρισμούς ως φυσικά ασφαλέστερα υποκατάστατα των φαρμάκων και επομένως ισχύει ότι ο όρος «τροφοφάρμακο» ορίζεται επακριβώς ελάχιστα σε όλο τον κόσμο και από κανονιστική άποψη δεν ταξινομείται ούτε ως τρόφιμο ούτε ως φαρμακευτικό προϊόν (Helal et al., 2019). Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο, ένα προϊόν που κατασκευάζεται νόμιμα σε ένα κράτος μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης θα πρέπει να μπορεί να κυκλοφορεί εντός της Ευρωπαϊκής Κοινότητας χωρίς περιορισμούς (Correns et al., 2006). Η παγκόσμια αύξηση στη ζήτηση των τροφοφαρμάκων οφείλεται στην υιοθέτηση υγιεινότερων τρόπων ζωής, στις αυξημένες δυσμενείς επιπτώσεις που σχετίζονται με τα συμβατικά συνθετικά φάρμακα, στους ισχυρισμούς περί διατροφικής ασφάλειας και στην αποτελεσματικότητά τους. (Ray et al., 2016). Τα τροφοφάρμακα δεν ρυθμίζονται ως φαρμακευτικά προϊόντα σε ορισμένες χώρες αλλά ως συμπληρώματα διατροφής (Santini et al., 2018). Η απουσία κοινών παγκόσμιων κανονισμών και νομιμοποιήσεων θα αποτελέσει σημαντικό εμπόδιο για την ανάπτυξη της αγοράς διατροφικών προϊόντων σύντομα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, τα Ηνωμένα Έθνη Τροφίμων και η Οργάνωση Τροφίμων και Γεωργίας (FAO) έχουν εκδώσει αρκετές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την ασφάλεια και την ποιότητα των τροφίμων και των συμπληρωμάτων διατροφής με έμφαση στα φυτικά προϊόντα (Santini et al., 2018). Σκοπός της Διεθνούς Ρυθμιστικής Συνεργασίας για τα Φυτικά Φάρμακα (IRCH) είναι η δημιουργία διεθνών κανονισμών για τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα (Curry et al., 2018).

Τα τροφοφάρμακα για την ώρα δεν έχουν αυστηρούς κανονισμούς για τον έλεγχο τους ενώ από την άλλη, τα συμβατικά φαρμακευτικά προϊόντα ελέγχονται αυστηρά. Τα φαρμακευτικά προϊόντα υπόκεινται σε αυστηρούς κανονισμούς, έχουν νομοθετική κύρωση και κηρύσσονται ασφαλή, αποτελεσματικά και υποκατάστατα φαρμάκων. Ο κανονισμός της Ευρωπαϊκής Κοινότητας (ΕΚ) αριθ. 178/2002 ορίζει το «τρόφιμο» ως οποιαδήποτε ουσία ή προϊόν, είτε είναι επεξεργασμένη, μερικώς επεξεργασμένη ή μη, που προορίζεται ή αναμένεται εύλογα να καταποθεί από τον άνθρωπο. Το «φαγητό» περιλαμβάνει ποτά, τσίχλες και οποιαδήποτε ουσία, συμπεριλαμβανομένου του νερού, που έχει ενσωματωθεί σκόπιμα στο τρόφιμο κατά την παραγωγή, την παρασκευή ή την επεξεργασία του. Επομένως γίνεται αντιληπτό ότι ο κανονισμός αυτός ισχύει και για τα λειτουργικά τρόφιμα/τροφοφάρμακα δεδομένου ότι και αυτά περιλαμβάνονται στις παραπάνω κατηγορίες. Τα φαρμακευτικά προϊόντα κατά την έννοια των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 92/73/ΕΟΚ του Κοινοτικού Συμβουλίου δεν περιλαμβάνονται στον όρο τρόφιμο.

Στις ΗΠΑ, τα τροφοφάρμακα ρυθμίζονται ως «φάρμακα, συστατικά τροφίμων και συμπληρώματα διατροφής» (Ruchi, 2017). Αντίθετα, στην Ευρώπη, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) αναγνώρισε την ορολογία Nutraceuticals και θέσπισε κανονισμούς για να διασφαλίσει την ασφάλειά τους (Santini & Novellino, 2018). Χώρες όπως η Αυστραλία και η Κίνα αντιμετωπίζουν τα τροφοφάρμακα ως τρόφιμα (Santini et al., 2018) ενώ χώρες όπως η Αργεντινή, η Κολομβία και η Βραζιλία, βασίζονται στην καταχώριση τους για τους διατροφικούς κανονισμούς (Tee et al., 2002). Αντίθετα, άλλες χώρες όπως η Ταϊβάν, απαιτούν κλινικές δοκιμές σε ζώα ή ανθρώπους πριν από την καταχώριση των τροφοφαρμάκων (Helal et al., 2019). Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), τα συμπληρώματα διατροφής δεν επιτρέπεται να έχουν προληπτικές ή θεραπευτικές ενδείξεις, διότι αυτές προσδιορίζονται μόνο σε φάρμακα, αλλά πρέπει να είναι σαφές στην ετικέτα ότι το προϊόν δεν προορίζεται για αντικατάσταση της «συνήθους δίαιτας» αλλά για τη συμπλήρωσή της.

Σύμφωνα πάντα με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), η ύπαρξη συστατικών φυτικής προέλευσης ή βιταμινών ή άλλων ουσιών σε συμπλήρωμα διατροφής δεν το καθιστούν «φυσικό και ακίνδυνο» προϊόν. Εάν το προϊόν περιέχει δραστική ουσία φυτικής προέλευσης δεν αποτελεί συμπλήρωμα διατροφής, αλλά φάρμακο, το οποίο δύναται να κυκλοφορήσει νόμιμα, μόνο κατόπιν άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου. Τα φυτοχημικά προκειμένου να προστεθούν λοιπόν στα τρόφιμα οφείλουν να πληρούν τα πρότυπα ασφάλειας ώστε να βεβαιώνεται ότι δεν θα υπάρξει πιθανή βλάβη για τον οργανισμό. Απαιτείται δηλαδή «απόδειξη αποτελεσματικότητας», για να πληρεί ένας ισχυρισμός υγείας το πρότυπο της Σημαντικής Επιστημονικής Συμφωνίας (SSA) (Burdock et al., 2006). Μια ουσία είναι Γενικά Αναγνωρισμένη ως Ασφαλής (GRAS), εάν υπάρχει συμφωνία «μεταξύ καταρτισμένων εμπειρογνομόνων που αξιολογούν την ασφάλειά της, όπως έχει αποδειχθεί επαρκώς μέσω επιστημονικών διαδικασιών (ή, στην περίπτωση που χρησιμοποιείται σε τρόφιμα πριν από την 1η Ιανουαρίου 1958, μέσω είτε επιστημονικών διαδικασιών ή εμπειρικά βάση της κοινής χρήσης τους στα τρόφιμα) για να είναι ασφαλής υπό τις συνθήκες της χρήσης για την οποία προορίζεται». Εφόσον είναι GRAS, μια ουσία προστίθεται μόνο σε εκείνες τις κατηγορίες τροφίμων στα επίπεδα για τα οποία έχει εγκριθεί. Αν και δεν απαιτείται, ορισμένοι κατασκευαστές επιλέγουν να υποβληθούν στη διαδικασία κοινοποίησης GRAS για να καθορίσουν εάν ο FDA συμφωνεί με τον προσδιορισμό της ως GRAS. Μέχρι σήμερα, πάνω από 3.000 συστατικά έχουν εγκριθεί με αυτή τη μέθοδο (Burdock & Carabin, 2004).

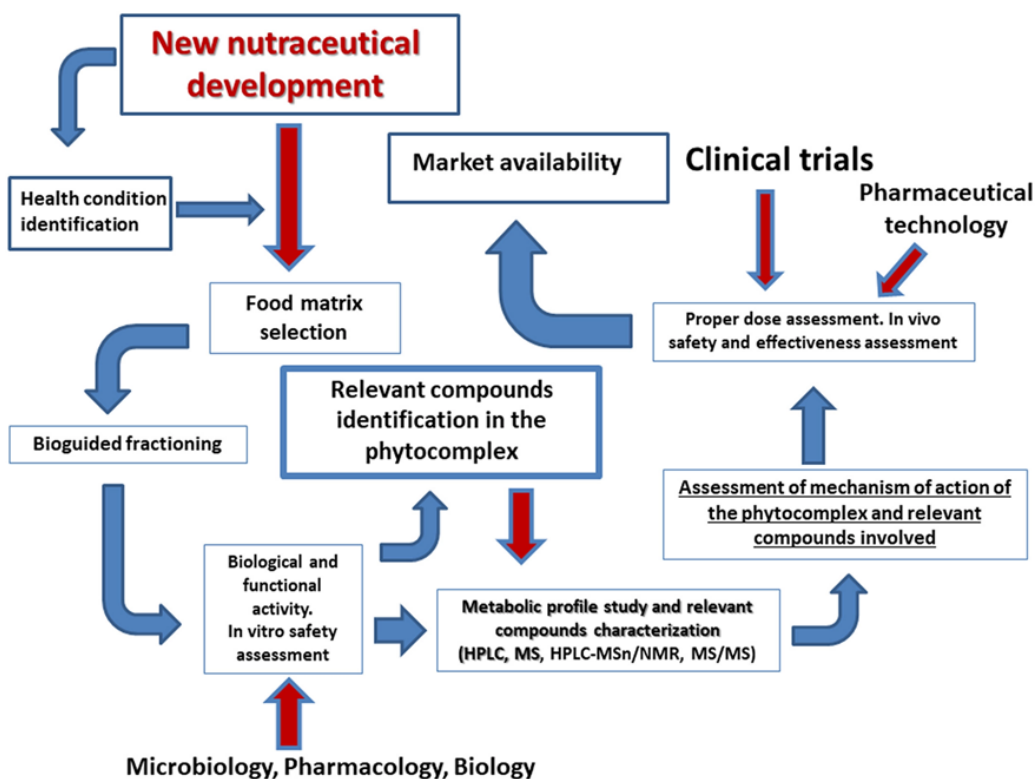
Για τα «λειτουργικά τρόφιμα» ή τα «τροφοφάρμακα» ισχύει το Κεφάλαιο 3 της Δικαστικής Απόφασης του Ευρωπαϊκού Δικαστηρίου της 12/07/2005 που περιγράφει την ανησυχία που υπάρχει για τις ουσίες που προστίθενται σε τρόφιμα ή χρησιμοποιούνται στην παρασκευή αυτών



σε συνθήκες που είναι πιθανό να οδηγήσουν στην κατάποση της ουσίας σε μεγαλύτερες ποσότητες από τις αναμενόμενες που καταναλώνονται σε μια ισορροπημένη διατροφή (Correns et al., 2006). Επιπλέον, το τροφοφάρμακο πρέπει να συμμορφώνεται με τις τρέχουσες οδηγίες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

Ένα σημαντικό στοιχείο είναι ότι τα συμπληρώματα διατροφής θεωρούνται ως τρόφιμα. Αυτό σημαίνει ότι οι κανονισμοί που καλύπτουν τα τρόφιμα ισχύουν για τα συμπληρώματα διατροφής, εκτός εάν προβλέπεται ρητά στην ίδια τη νομοθεσία για τα συμπληρώματα διατροφής. Η προστασία της δημόσιας υγείας έχει χρησιμοποιηθεί για να περιορίσει την εμπορία ορισμένων προϊόντων με πρόσθετα οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής και των τροφίμων με πρόσθετα θρεπτικά συστατικά. Στο άρθρο 2 της Κοινοτικής Οδηγίας 2002/46/ΕΚ, τα συμπληρώματα διατροφής ορίζονται ως «τρόφιμα με σκοπό τη συμπλήρωση της κανονικής διατροφής και τα οποία είναι συμπυκνωμένες πηγές θρεπτικών ουσιών ή άλλων ουσιών με θρεπτική ή φυσιολογική επίδραση, μόνα τους ή σε συνδυασμό, διατίθενται στην αγορά σε μορφή δόσης, συγκεκριμένες μορφές όπως κάψουλες, παστίλιες, δισκία, χάπια και άλλες παρόμοιες μορφές, φακελάκια σκόνης, αμπούλες υγρών, φιάλες διανομής σταγόνων και άλλες παρόμοιες μορφές υγρών και σκονών σχεδιασμένων να λαμβάνονται σε μικρές μονάδες». Μια ευρωπαϊκή οδηγία όπου η διαδικασία εκτίμησης/διαχείρισης κινδύνου είναι καλά ανεπτυγμένη είναι η Οδηγία 2002/46/ΕΚ για τα συμπληρώματα διατροφής. Τα συμπληρώματα διατροφής αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 60% της ινδικής αγοράς, ενώ οι βιταμίνες και τα μέταλλα αντιπροσωπεύουν το 40% του μεριδίου της αγοράς (Ray et al., 2016). Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα φυτικά προϊόντα δεν λαμβάνονται υπόψη ως συμπλήρωμα διατροφής. Πρέπει επίσης να συμμορφώνονται με τους κανονισμούς για την παραδοσιακή καταχώριση βοτάνων (THR) (Curry et al., 2018). Σε αντίθεση με τα φαρμακευτικά συμβατικά προϊόντα, δεν απαιτείται έγκριση του FDA για την παραγωγή και πώληση συμπληρωμάτων διατροφής ή φαρμακοθρεπτικών τροφοφαρμάκων στις Ηνωμένες Πολιτείες (Santini & Novellino, 2018). Το ίδιο ισχύει και στην Ελλάδα όπου τα συμπληρώματα διατροφής δεν υπόκεινται σε έγκριση, δηλαδή αξιολόγηση και αδειοδότηση, αλλά σε γνωστοποίηση όπου ο αριθμός γνωστοποίησης πρέπει να αναφέρεται σε κάθε διαφήμισή του. Εάν υπάρχει στο προϊόν η αναφορά «εγκεκριμένο» από τον ΕΟΦ είναι μη νόμιμη και παραπλανητική. Επίσης δεν πρέπει στη συσκευασία να αναφέρονται τυχόν σύμβολα που δημιουργούν στον μέσο καταναλωτή την εντύπωση ότι πιστοποιούν την «αποτελεσματικότητα», την «ποιότητα», την «ασφάλεια» κλπ. του προϊόντος (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων). Το 2016, ο FDA κυκλοφόρησε ένα προσχέδιο οδηγιών για τα Συμπληρώματα Διατροφής: Νέο διαιτητικό σχέδιο με τίτλο «Ειδοποιήσεις συστατικών και σχετικά ζητήματα: Καθοδήγηση για τη βιομηχανία», το οποίο παρέχει

πληροφορίες σχετικά με τις διαδικασίες που απαιτούνται για την υποβολή νέων διατροφικών συστατικών και δεδομένων που απαιτούνται για την αξιολόγηση ασφάλειας (Zanella et al., 2015).



**Εικόνα 11:** Τα απαραίτητα βήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ανάπτυξη ενός νέου τροφοφαρμάκου (Santini et al., 2018)

Σύμφωνα με τον Οργανισμό Υποθέσεων Καταναλωτή της Ιαπωνίας, (Consumer Affairs Agency, CAA), τα τροφοφάρμακα ταξινομούνται είτε ως Τρόφιμα με Λειτουργικούς Ισχυρισμούς Θρεπτικών Συστατικών (FNFC) είτε ως Τρόφιμα για Προδιαγεγραμμένες Χρήσεις Υγείας (FOSHU). Ο πρώτος τύπος διατροφικών προϊόντων (FNFC) περιλαμβάνει βιταμίνες και μέταλλα, για τα οποία ο Οργανισμός είναι υπεύθυνος μόνο για τον καθορισμό του τυπικού ελάχιστου και μέγιστου ορίου της ημερήσιας πρόσληψης, ενώ το FOSHU περιλαμβάνει διατροφικά προϊόντα με επισημασμένη φυσιολογική επίδραση για τη βελτίωση της υγείας (Ray et al., 2016).

Επιπλέον, ο κανονισμός της ΕΕ για τα νέα τρόφιμα αναφέρει ότι ένα τρόφιμο ή συστατικό τροφίμων είναι νέο εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί σε σημαντικό βαθμό για ανθρώπινη κατανάλωση στην ΕΕ. Πρέπει να αποδεικνύεται ότι το νέο συστατικό τροφίμων είναι ουσιαστικά ισοδύναμο με ένα υπάρχον συστατικό τροφίμων όσον αφορά τη σύνθεση, τη θρεπτική αξία, το μεταβολισμό, την προβλεπόμενη χρήση, το επίπεδο ανεπιθύμητων ουσιών και ότι το τρόφιμο/συστατικό τροφής αποτελείται ή απομονώνεται από μικροοργανισμούς, μύκητες ή

φύκια ή αποτελείται ή απομονώνεται από φυτά ή συστατικά τροφίμων που προέρχονται από ζώα, εκτός από τα συστατικά τροφίμων που λαμβάνονται από τις παραδοσιακές πρακτικές πολλαπλασιασμού ή αναπαραγωγής και έχοντας ιστορικό ασφαλούς χρήσης τροφίμων (Arnonson et al., 2017; Coppens et al., 2006). Άρα η δημιουργία των λειτουργικών τροφίμων και φαρμάκων που βασίζεται στη χρήση των φυτοχημικών, οφείλει να βασίζεται στον παραπάνω κανονισμό προκειμένου να μπορέσει να διατεθεί στην αγορά και να είναι ασφαλές για κατανάλωση.

Δεν υπάρχει, ως εκ τούτου, κανονιστικό πλαίσιο για τα «λειτουργικά τρόφιμα» ή τα «τροφοφάρμακα» στη νομοθεσία της ΕΕ για τα τρόφιμα. Οι κανόνες που πρέπει να εφαρμόζονται είναι πολλοί και εξαρτώνται από τη φύση του τροφίμου. Η νομοθεσία για τα τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένης της ευθύνης για την ασφάλεια των τροφίμων, την ιχνηλασιμότητα, την ανάκληση και την κοινοποίηση, ισχύουν οπωσδήποτε για όλα τα τρόφιμα (Coppens et al., 2006).

## 8. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΜΕΣΩ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Τα λειτουργικά τρόφιμα και τα τροφοφάρμακα επιδρούν θετικά στην αντιμετώπιση και τον μετριασμό ασθενειών και διαταραχών που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής. Περιέχουν διατροφικά/βιοδραστικά συστατικά που βοηθούν στην υιοθέτηση και διατήρηση υγιεινού τρόπου ζωής αντιμετωπίζοντας ίσως και ορισμένες ασθένειες. Τα τρόφιμα μπορούν να θεωρηθούν λειτουργικά όταν έχουν σημαντική επίδραση στην υγεία που εκτείνεται πέρα από τη βασική παραδοσιακή διατροφή (Wildman, 2001). Το λειτουργικό τρόφιμο παρέχει στον ανθρώπινο οργανισμό την απαιτούμενη ποσότητα βασικών και απαραίτητων για την υγεία συστατικών όπως πρωτεΐνες, λίπη, υδατάνθρακες και βιταμίνες. Θεωρείται «τροφοφάρμακο» όταν βοηθά στην πρόληψη διαταραχών εκτός από τις συνθήκες ανεπάρκειας (Wildman & Kelley, 2007). Τα τροφοφάρμακα έχουν αρκετές ευεργετικές επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία. Για παράδειγμα, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη αντιμετώπιση της φλεγμονής, της αρθρίτιδας, της χοληστερόλης, του διαβήτη και πολλών άλλων παθήσεων ενώ είναι διάσημα για την αντικαρκινική τους αποτελεσματικότητα (Paolino et al., 2021; Underwood, 2018). Ορισμένα τέτοια παραδείγματα τροφοφαρμάκων με τις αντίστοιχες δράσεις τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2:** Ταξινόμηση των τροφοφαρμάκων με βάση τα οφέλη τους για την υγεία <sup>2</sup>

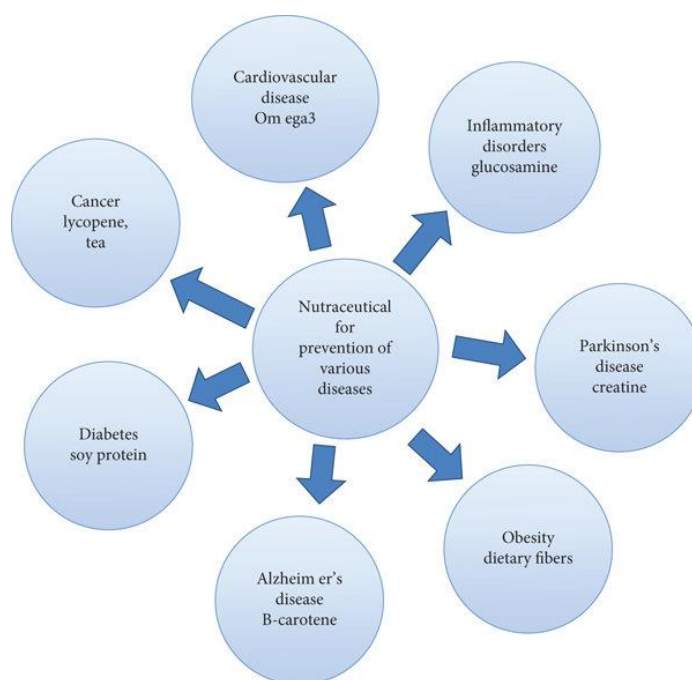
<i>Διατροφικό όφελος για την υγεία</i>	<i>Παραδείγματα τροφοφαρμάκων</i>
<b>Αντιοξειδωτική δράση</b>	ασκορβικό οξύ, β-καροτίνη, γλουταθειόνη, λουτεΐνη, πολυφαινόλες, τοκοφερόλες
<b>Καρδιαγγειακή υποστήριξη</b>	α-γλυκάνη, γκουάρ, πηκτίνη, σαπωνίνες, τανίνες
<b>Αντιαθηροσκληρωτική δράση</b>	ασβέστιο, φωσφοπεπτιδία καζεΐνης, γενιστεΐνη, ινουλίνη, πρωτεΐνη σόγιας
<b>Αντιυπερλιπιδαιμική δράση</b>	β-σιστοστερόλη, ίνες λιναρόσπορου, πρωτεΐνη σόγιας
<b>Αντιφλεγμονώδη δράση</b>	καψαΐκίνη, κουρκουμίνη, λινολενικό οξύ, ω3-ω6 λιπαρά οξέα, κερσετίνη
<b>Αντιαρθρική δράση</b>	θειική χονδροϊτίνη, γλυκοζαμίνη, ω3-ω6 λιπαρά οξέα
<b>Δράση κατά της παχυσαρκίας</b>	ανθοκυανίνες, φισετίνη, υδροξυκυτρικό, πτεροστιλβένιο
<b>Αντιδιαβητική δράση</b>	μποσγουελικό οξύ, ελλαγικό οξύ, φουκοξανθίνη, ρουτίνη
<b>Αντικαρκινογόνο δράση</b>	ατζένιο, καψαΐκίνη, νταϊντζεΐνη, ισοζόλη, γενιστεΐνη, λιμονένιο, λουτεΐνη, σφιγγολιπίδια
<b>Ηπατοπροστατευτική δράση</b>	ναργινίνη, ναριγενίνη, πιπερίνη, ζιγκερόνη
<b>Υγεία των οστών ή οστεοπόρωση</b>	ντατζεΐνη, γενιστεΐνη, ινουλίνη, φυτοιστρογόνα

<sup>2</sup> Shinde et al., 2014

Τα τροφοφάρμακα είτε από ζωικές είτε από φυτικές πηγές βελτιώνουν την υγεία μέσω της πρόληψης και όχι της θεραπείας αφού βάση ορισμού δεν είναι φάρμακα, καθώς δεν θεραπεύουν, αλλά προλαμβάνουν ασθένειες και χρησιμοποιούνται προκειμένου να επιτευχθούν επιθυμητά αποτελέσματα με μειωμένες παρενέργειες, σε σύγκριση με άλλα θεραπευτικά (π.χ. κάψουλες λουτεΐνης, φολικού οξέος και μουρουνέλαιου). Τα πιο δημοφιλή λειτουργικά προϊόντα τροφίμων και ποτών περιλαμβάνουν αυγά πλούσια σε ωμέγα-3, γιαούρτια εμπλουτισμένα με ωμέγα-3, χυμό πορτοκαλιού εμπλουτισμένο σε ασβέστιο και πράσινο τσάι (Khalaf et al., 2021).

Οι παθολογικές καταστάσεις για τις οποίες έχει επιβεβαιωθεί η ευεργετική επίδραση των τροφοφαρμάκων/λειτουργικών τροφίμων είναι (Khalaf et al., 2021):

- i) Καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD)
- ii) Καρκίνος
- iii) Διαβήτης
- iv) Παχυσαρκία
- v) Χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές
- vi) Νόσος Πάρκινσον
- vii) Νόσος Αλτσχάιμερ



**Εικόνα 12:** Χρήση των τροφοφαρμάκων έναντι διαφόρων ασθενειών (Khalaf et al., 2019)

## 9. ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΣΤΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Η εφαρμογή των φυτοχημικών, των εκχυλισμάτων και των αιθέριων ελαίων των φυτών γίνεται αυξανόμενη τάση στις βιομηχανίες τροφίμων και φαρμακευτικών προϊόντων ως μια πιθανή πηγή βιοδραστικών ενώσεων. Μερικά από τα αρωματικά φυτά με σημαντικό βιομηχανικό ενδιαφέρον είναι το δεντρολίβανο, το φασκόμηλο, η μέντα, η μαντζουράνα, η ρίγανη και το θυμάρι.

Ένα από τα πιο συνηθισμένα βότανα, το θυμάρι, έχει χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς επιτυχημένα στην βιομηχανία τροφίμων. Πιο συγκεκριμένα, λόγω των αρωματικών τους ιδιοτήτων, τα φύλλα θυμαριού μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διάφορα βιομηχανικά προϊόντα διατροφής όπως παγωτό, κρέας, βούτυρο, λικέρ και παραγωγή καραμέλας και επιπλέον, η ενσωμάτωσή τους βελτιώνει τη διάρκεια ζωής, επιβραδύνοντας τη διαδικασία οξείδωσης μειώνοντας τις αλλαγές χρώματος (Lorenzo et al., 2019; Sahin et al. 2017). Πληθώρα μελετών έδειξαν επίσης ότι το αιθέριο έλαιο θυμαριού σε ποικίλες συγκεντρώσεις ανέστειλε την αύξηση βακτηρίων (*E.coli*) σε είδη κρέατος (κοτόπουλο, χοιρινό, αρνί και μοσχάρι) αυξάνοντας ταυτόχρονα τη διάρκεια συντήρησης του εκάστοτε προϊόντος. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην αντιοξειδωτική και αντιμικροβιακή δράση που παρουσιάζουν τα φαινολικά που περιέχει, συμπεριλαμβανομένης της καρβακρόλης, της θυμόλης, του π-κυμένιου, και του γ-τερπινένιου (Lorenzo et al., 2019).

Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας των ενθυλακωμένων βιοενεργών ουσιών οφείλεται στην αυξημένη διαλυτότητα, στην αποφυγή της χημικής και βιοχημικής αποδόμησής τους σε διακυμάνσεις του pH ή παρουσία ενζύμων και άλλων συστατικών υγρών του γαστρεντερικού σωλήνα (GIT), στην ελεγχόμενη απελευθέρωση βιοενεργών και στην αυξημένη απορρόφηση μέσω της επιθηλιακής μεμβράνης (Evrendilek, 2018). Οι Davidon-Pardo et al. ενθυλάκωσαν ρεσβερατρόλη σε νανοσωματίδια πρωτεΐνης (ζεΐνης), τα οποία επικαλύφθηκαν μέσω συζευγμένων πολυσακχαριτών με αντίδραση Maillard. Ως αποτέλεσμα αυτού, η περιορισμένη υδατοδιαλυτότητα, η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα και η χημική αστάθεια της ρεσβερατρόλης μειώθηκαν (Davidon-Pardo et al., 2015). Τα λιπίδια είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα υλικά ενθυλάκωσης λόγω κυρίως της ικανότητάς τους να διαλυτοποιούν τα λιπόφιλα συστατικά.

Επιστήμονες εξέτασαν την επίδραση τριών γαλακτωματοποιητών καζεϊνικού νατρίου, Tween 20, και αμύλου τροποποιημένου με οκτενυλοηλεκτρικό ανυδρίτη (OSA) στη βιοδιαθεσιμότητα της β-καροτίνης από το σπανάκι. Τα μόρια του γαλακτωματοποιητή που απορροφώνται στην επιφάνεια των σταγονιδίων λαδιού εμποδίζουν την εξαγωγή και τη μεταφορά της β-καροτίνης από το σπανάκι στα σταγονίδια λαδιού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η βιοδιαθεσιμότητα του β-

καροτένιου από τον πουρέ σπανακιού ήταν υψηλότερη όταν λαμβανόταν ταυτόχρονα με τα σταθεροποιημένα με καζεϊνικά νανογαλακτώματα ( $28,8 \pm 2,9\%$ ) από ό,τι με τα σταθεροποιημένα νανογαλακτώματα Tween 20 ( $13,8 \pm 1,1-d\%$ ) και τα OSA -σταθεροποιημένα νανογαλακτώματα (Yuan et al., 2019). Για τη μελέτη της *in vitro* συμπεριφοράς των φορτωμένων με κουρκουμίνη νανογαλακτωμάτων, χρησιμοποιήθηκε ένα δυναμικό γαστρεντερικό μοντέλο που προσομοιώνει τα τέσσερα διαμερίσματα του γαστρεντερικού σωλήνα (GIT). Η βιοπροσβασιμότητα της κουρκουμίνης στα νανογαλακτώματα ήταν υψηλότερη από τα πολυστρωματικά (Dima et al., 2020). Οι Mendes et al., δημιούργησαν ένα νανογαλάκτωμα στο οποίο ενθυλάκωσαν αιθέριο έλαιο *Eugenia brejoensis* για χρήση του ως συντηρητικό τροφίμων. Το συντιθέμενο νανογαλάκτωμα έδειξε μεγαλύτερη αντιμικροβιακή δράση (Mendes et al., 2018). Οι Uluata et al., δημιούργησαν νανογαλάκτωμα λάδι σε νερό μέσω τεχνικής μικρορευστοποίησης διπλού καναλιού για την ενθυλάκωση ωμέγα-3 σε αυτό (Uluata et al., 2015).

Η πηκτίνη είναι πολύ γνωστή ως πηκτωματοποιητής στη ζαχαροπλαστική και προτάθηκε και ως υποκατάστατο λίπους σε προϊόντα κρέατος. Επιπλέον, οι διαιτητικές ίνες μπορούν να βελτιώσουν την εντερική κινητικότητα και ως εκ τούτου προορίζονται να συμπληρώσουν προϊόντα διατροφής ή έτοιμα γεύματα (Rodriguez et al., 2006). Τα πρεβιοτικά με βάση τη φαινόλη έδειξαν θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία του καρκίνου (Thilakarathna et al., 2018).

Σε μια πρόσφατη μελέτη, προτάθηκε η ενσωμάτωση αιθέριων ελαίων σε αλευρώδεις μήτρες προκειμένου να επιτραπεί στα αιθέρια έλαια να αντέχουν στις διαδικασίες μαγειρέματος και πέψης (Aravena et al., 2016). Η ενσωμάτωση αιθέριων ελαίων γίνεται μια πολλά υποσχόμενη τεχνική στη βιομηχανία τροφίμων και φαρμάκων λόγω των αντιοξειδωτικών τους δράσεων, των αντιφλεγμονωδών, αντικών, αντιβακτηριακών και αντιμυκητιασικών ιδιοτήτων τους (Hashemi et al., 2015). Επιπλέον, έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα αυτών των συστατικών για την παράταση της διάρκειας ζωής των αρτοσκευασμάτων. Πολλές από αυτές τις ενώσεις θεωρούνται γενικά ως ασφαλείς (GRAS), κάτι που επιτρέπει στη βιομηχανία να τις συμπεριλάβει στη σύνθεση του προϊόντος, σε πιθανές εφαρμογές στη βιομηχανία κρέατος. Η ενσωμάτωση αυτών των φυτικών ενώσεων στη σύνθεση του προϊόντος ή στα υλικά συσκευασίας όχι μόνο μπορεί να αναστείλλει την ανάπτυξη μυκήτων αλλά μπορεί επίσης να ενισχύσει τη σταθερότητα οξείδωσης. Ο συνδυασμός αιθέριων ελαίων και άλλων τεχνικών συντήρησης, όπως π.χ η κατάλληλη συνθήκη αποθήκευσης, ο υγιεινός σχεδιασμός των γραμμών παραγωγής και η χρήση κατάλληλου υλικού συσκευασίας, είναι μεταξύ των πιθανών λύσεων σε αυτό το μειονέκτημα (Gavahian et al., 2020).

### 9.1. Μελλοντικές τάσεις/προοπτικές

Είναι απαραίτητες περισσότερες προκλινικές και κλινικές μελέτες για τον προσδιορισμό της μορφής, του τρόπου και της δόσης χορήγησης, της βιοδιαθεσιμότητας και της ασφάλειας των φυτοχημικών βιοδραστικών ουσιών, είτε αυτά προσλαμβάνονται ως τροφοφάρμακα είτε ως συστατικά λειτουργικών τροφίμων. Για παράδειγμα, μελέτες θα πρέπει να εστιάσουν στην απορρόφηση βιοδραστικών από το παχύ έντερο (π.χ. πολυφαινόλες) για την ανάπτυξη ορισμένων τύπων νανοφορέων όπως αυτών με φυτοστερόλη, που θα συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα. Είναι επίσης απαραίτητο να επεκταθούν οι έρευνες σχετικά με τη συσσώρευση των νανοσωματιδίων σε ιστούς και όργανα και να αξιολογηθούν οι κίνδυνοι τοξικότητάς τους (Dima et al., 2020).

Επίσης σημαντικός είναι και ο προσδιορισμός της πιθανή τοξικότητά τους ή της πιθανής συνεργιστικής τους δράσης, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με τις συμβατικές φαρμακολογικές θεραπείες.

Μία από τις πιο ελπιδοφόρες τεχνολογικές προσεγγίσεις για τη μείωση του περιβαλλοντικού αποτυπώματος στην παραγωγή και την επεξεργασία τροφίμων είναι η χρήση των υπολειμμάτων τροφίμων. Πολλά από τα υπολείμματα τροφίμων θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως πηγή δυνητικά πολύτιμων βιοδραστικών ενώσεων όπως μέταλλα, βιταμίνες, σάκχαρα, καροτενοειδή, φυτικές ίνες, φαινόλες, αρωματικές ενώσεις κ.λπ. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι αυτές οι βιοδραστικές ενώσεις διαθέτουν αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές, αντιφλεγμονώδεις και αντικές ιδιότητες και επομένως δυνητικά θα οδηγήσουν στη δημιουργία καινοτόμων λειτουργικών τροφίμων και τροφοφαρμάκων. Οι φαινόλες και τα καροτενοειδή από τα απόβλητα φρούτων θα μπορούσαν να λειτουργήσουν επίσης ως φυσικά συντηρητικά για την παράταση της διάρκειας ζωής των τροφίμων και ποτών καθυστερώντας τον σχηματισμό ανάπτυξης δυσάρεστων οργανοληπτικών συστατικών (Ferrentino et al., 2018).



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τροφοφάρμακα και τα λειτουργικά τρόφιμα φυτικής προέλευσης μπορούν να αποτρέψουν ή/και να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων, όπως η φλεγμονή, ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, μέσα στο πλαίσιο της εξατομικευμένης διατροφής. Ο κύριος περιορισμός στη χρήση τους αφορά στην κακή υδατοδιαλυτότητά τους και στη φυσικοχημική τους αστάθεια στις περιβαλλοντικές συνθήκες, ιδιαίτερα εκείνες του γαστρεντερικού συστήματος. Όλα αυτά τα προβλήματα μπορούν να επιλυθούν μέσω της ενθυλάκωσης των βιοδραστικών ουσιών σε κατάλληλους πολυμερείς και λιπιδιακούς έξυπνους νανοφορείς. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένα σημεία που δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, όπως ο ακριβής μηχανισμός δράσης των νανοφορέων και πώς αυτοί είναι σε θέση να ενισχύσουν την ευεργετική δράση των βιοδραστικών ουσιών στον ανθρώπινο οργανισμό. Είναι, συνεπώς απαραίτητη η εντατικοποίηση της επιστημονικής έρευνας σε αυτό το πεδίο με στόχο την αποσαφήνιση του ακριβούς μηχανισμού δράσης των νανοφορέων με βιοδραστικά συστατικά, προκειμένου να αξιοποιηθεί στο έπακρο και με ασφάλεια το δυναμικό τους.

Επιπλέον, είναι απαραίτητες περισσότερες προκλινικές και κλινικές μελέτες καθώς και η θέσπιση ενός κοινού νομοθετικού πλαισίου για την ασφάλεια, τη ρύθμιση και την εποπτεία των λειτουργικών τροφίμων και τροφοφαρμάκων με σκοπό τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abid, M., Jabbar, S., Hu, B., Hashim, M. M., Wu, T., Wu, Z., Khan M. A. & Zeng, X. (2014). Synergistic impact of sonication and high hydrostatic pressure on microbial and enzymatic inactivation of apple juice. *LWT-Food Science and Technology*, 59(1), 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.04.039>
- Aguilera, Y., Martin-Cabrejas, M. A., & de Mejia, E. G. (2016). Phenolic compounds in fruits and beverages consumed as part of the mediterranean diet: their role in prevention of chronic diseases. *Phytochemistry reviews*, 15(3), 405-423. <https://doi.org/10.1007/s11101-015-9443-z>
- Aguilera, J. M. (2018). The food matrix: Implications in processing, nutrition and health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 10, 1–18. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1502743>
- Al-Juhaimi, F., Ghafoor, K., Özcan, M. M., Jahurul, M. H. A., Babiker, E. E., Jinap, S., Sahena, F., Sharifudin, M. & Zaidul, I. S. M. (2018). Effect of various food processing and handling methods on preservation of natural antioxidants in fruits and vegetables. *Journal of food science and technology*, 55(10), 3872-3880. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3370-0>
- Anwar, A., Masri, A., Rao, K., Rajendran, K., Khan, N. A., Shah, M. R., & Siddiqui, R. (2019). Antimicrobial activities of green synthesized gums-stabilized nanoparticles loaded with flavonoids. *Scientific reports*, 9(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39528-0>
- Aravena, G., García, O., Muñoz, O., Pérez-Correa, J. R., & Parada, J. (2016). The impact of cooking and delivery modes of thymol and carvacrol on retention and bioaccessibility in starchy foods. *Food chemistry*, 196, 848-852. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.099>
- Aronson, J. K. (2017). Defining 'nutraceuticals': neither nutritious nor pharmaceutical. *British journal of clinical pharmacology*, 83(1), 8-19. <https://doi.org/10.1111/bcp.12935>
- Arora, D., & Jaglan, S. (2016). Nanocarriers based delivery of nutraceuticals for cancer prevention and treatment: A review of recent research developments. *Trends in Food Science & Technology*, 54, 114-126. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.06.003>
- Arvanitoyannis, I. S., & Van Houwelingen-Koukaliaroglou, M. (2005). Functional foods: a survey of health claims, pros and cons, and current legislation. *Critical reviews in food science and nutrition*, 45(5), 385-404. <https://doi.org/10.1080/10408390590967667>
- Babbar, N., Oberoi, H. S., & Sandhu, S. K. (2015). Therapeutic and nutraceutical potential of bioactive compounds extracted from fruit residues. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(3), 319-337. <https://doi.org/1080/10408398.2011.653734>
- Batra, P., & Sharma, A. K. (2013). Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. *3 Biotech*, 3(6), 439-459. <https://doi.org/10.1007/s13205-013-0117-5>
- Behl, T., Kumar, K., Brisc, C., Delia, M.R., Cseppento, C.N., CorbAron, R.A., Pantis, C., Zengin, G., Sehgal, A., Kaur, R., Kumar, A., Arona, S., Setia, D., Chandel, D., Bungau, S. (2021). Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, (113) 110959. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110959>
- Bonechi, C., Donati, A., Tamasi, G., Pardini, A., Rostom, H., Leone, G., Lamponi, S., Consumi, M., Magnani, A. & Rossi, C. (2019). Chemical characterization of liposomes containing nutraceutical compounds: Tyrosol, hydroxytyrosol and oleuropein. *Biophysical chemistry*, 246, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2019.01.002>

- Bourbon, A. I., Pinheiro, A. C., Cerqueira, M. A., & Vicente, A. A. (2018). In vitro digestion of lactoferrin-glycomacropeptide nanohydrogels incorporating bioactive compounds: Effect of a chitosan coating. *Food Hydrocolloids*, 84, 267-275. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.06.015>
- Boye, J. I., & Arcand, Y. (2013). Current trends in green technologies in food production and processing. *Food Engineering Reviews*, 5(1), 1-17. <https://doi.org/10.1007/s12393-012-9062-z>
- Brahmkhatri, V. P., Prasanna, C., & Atreya, H. S. (2015). Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *BioMed research international*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/538019>
- Brophy, B., Smolenski, G., Wheeler, T., Wells, D., L'Huillier, P., & Laible, G. (2003). Cloned transgenic cattle produce milk with higher levels of  $\beta$ -casein and  $\kappa$ -casein. *Nature biotechnology*, 21(2), 157-162. <https://doi.org/10.1038/nbt783>
- Burdock, G. A., & Carabin, I. G. (2004). Generally recognized as safe (GRAS): history and description. *Toxicology letters*, 150(1), 3-18. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.07.004>
- Burdock, G. A., Carabin, I. G., & Griffiths, J. C. (2006). The importance of GRAS to the functional food and nutraceutical industries. *Toxicology*, 221(1), 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.01.012>
- Cai, H., Scott, E., Kholghi, A., Andreadi, C., Rufini, A., Karmokar, A., ... & Brown, K. (2015). Cancer chemoprevention: Evidence of a nonlinear dose response for the protective effects of resveratrol in humans and mice. *Science translational medicine*, 7(298), 117-298. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa7619>
- Catalanotto, C., Cogoni, C., & Zardo, G. (2016). MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions. *International journal of molecular sciences*, 17(10), 1712. <https://doi.org/10.3390/ijms17101712>
- Chang, S. K., Alasalvar, C., & Shahidi, F. (2019). Superfruits: Phytochemicals, antioxidant efficacies, and health effects—A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(10), 1580-1604. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1422111>
- Chen, S., McClements, D. J., Jian, L., Han, Y., Dai, L., Mao, L., & Gao, Y. (2019). Core–Shell Biopolymer Nanoparticles for Co-Delivery of Curcumin and Piperine: Sequential Electrostatic Deposition of Hyaluronic Acid and Chitosan Shells on the Zein Core. *ACS applied materials & interfaces*, 11(41), 38103-38115. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b11782>
- Coppens, P., Da Silva, M. F., & Pettman, S. (2006). European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: a framework based on safety. *Toxicology*, 221(1), 59-74. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.12.022>
- Cristiano, M. C., Cosco, D., Celia, C., Tudose, A., Mare, R., Paolino, D., & Fresta, M. (2017). Anticancer activity of all-trans retinoic acid-loaded liposomes on human thyroid carcinoma cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 150, 408-416. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.10.052>
- Cristiano, M. C., Froiio, F., Mancuso, A., Cosco, D., Dini, L., Di Marzio, L., Fresta, M. & Paolino, D. (2021). Oleuropein-laded ufasomes improve the nutraceutical efficacy. *Nanomaterials*, 11(1), 105. <https://doi.org/10.3390/nano11010105>
- Curry, K., Schaffer, S. D., & Yoon, S. J. (2016). Laws and guidelines governing the use of herbal supplements. *The Nurse Practitioner*, 41(12), 39-43. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000508171.52605.c5>

- Das, L., Bhaumik, E., Raychaudhuri, U., & Chakraborty, R. (2012). Role of nutraceuticals in human health. *Journal of food science and technology*, 49(2), 173-183. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0269-4>
- Davidov-Pardo, G., Joye, I. J., Espinal-Ruiz, M., & McClements, D. J. (2015). Effect of maillard conjugates on the physical stability of zein nanoparticles prepared by liquid antisolvent coprecipitation. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(38), 8510-8518. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02699>
- DeFelice, S. L. (1995). The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. *Trends in Food Science & Technology*, 6(2), 59-61. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(00\)88944-X](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(00)88944-X)
- Dima, C., Assadpour, E., Dima, S., & Jafari, S. M. (2020). Bioavailability of nutraceuticals: Role of the food matrix, processing conditions, the gastrointestinal tract, and nanodelivery systems. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 19(3), 954-994. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12547>
- European Advisory Services—EAS, 2003. Νέα Τρόφιμα στην Ευρωπαϊκή Ένωση: Ανάπτυξη Ρυθμιστικών Στρατηγικών (τελευταία πρόσβαση στις 22 Οκτωβρίου 2021).
- European Nutraceutical Association. Health, wellness and fitness. Available at: <https://www.linkedin.com/company/europeannutraceutical-association> (τελευταία πρόσβαση στις 22 Οκτωβρίου 2021).
- Evrendilek, G. A. (2018). Effects of high pressure processing on bioavailability of food components. *J. Nutr. Food Sci*, 8(2). <https://doi.org/10.4172/2155-9600.1000676>
- Fabris, L., & Calin, G. A. (2016). Circulating free xeno-microRNAs—the new kids on the block. *Molecular oncology*, 10(3), 503-508. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.01.005>
- Facchi, S. P., Scariot, D. B., Bueno, P. V., Souza, P. R., Figueiredo, L. C., Follmann, H. D., ... & Martins, A. F. (2016). Preparation and cytotoxicity of N-modified chitosan nanoparticles applied in curcumin delivery. *International journal of biological macromolecules*, 87, 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.02.063>
- Fachini-Queiroz, F. C., Kummer, R., Estevao-Silva, C. F., Carvalho, M. D. D. B., Cunha, J. M., Grespan, R., ... & Cuman, R. K. N. (2012). Effects of thymol and carvacrol, constituents of *Thymus vulgaris* L. essential oil, on the inflammatory response. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/657026>
- Ferrentino, G., Asaduzzaman, M. D., & Scampicchio, M. M. (2018). Current technologies and new insights for the recovery of high valuable compounds from fruits by-products. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(3), 386-404. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1180589>
- Flanagan, J., & Singh, H. (2006). Microemulsions: a potential delivery system for bioactives in food. *Critical reviews in food science and nutrition*, 46(3), 221-237. <https://doi.org/10.1080/10408690590956710>
- Fresta, M., Mancuso, A., Cristiano, M. C., Urbanek, K., Cilurzo, F., Cosco, D., Iannone, M. & Paolino, D. (2020). Targeting of the pilosebaceous follicle by liquid crystal nanocarriers: In vitro and in vivo effects of the entrapped minoxidil. *Pharmaceutics*, 12(11), 1127. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111127>
- Furtado, M. A., de Almeida, L. C. F., Furtado, R. A., Cunha, W. R., & Tavares, D. C. (2008). Antimutagenicity of rosmarinic acid in Swiss mice evaluated by the micronucleus assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 657(2), 150-154. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.09.003>

Gallego-Juárez JA (2001) High power ultrasound. Wiley, London

Gavahian, M., Chu, Y. H., Lorenzo, J. M., Mousavi Khaneghah, A., & Barba, F. J. (2020). Essential oils as natural preservatives for bakery products: Understanding the mechanisms of action, recent findings, and applications. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(2), 310-321. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1525601>

Goh, S. G., Noranizan, M., Leong, C. M., Sew, C. C., & Sobhi, B. (2012). Effect of thermal and ultraviolet treatments on the stability of antioxidant compounds in single strength pineapple juice throughout refrigerated storage. *International Food Research Journal*, 19(3), 1131.

Gupta, R. C. (2016). Introduction. In R. C. Gupta (Ed.), *Nutraceuticals. Efficacy, safety and toxicity* (pp. XV–XVII). Amsterdam, the Netherlands: Elsevier

Gupta, A., Eral, H. B., Hatton, T. A., & Doyle, P. S. (2016). Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Soft matter*, 12(11), 2826-2841.

Gupta, R. C., Srivastava, A., & Lall, R. (2018). Toxicity potential of nutraceuticals. *Computational Toxicology*, 367-394. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7899-1\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7899-1_18)

Haider, M., Abdin, S. M., Kamal, L., & Orive, G. (2020). Nanostructured lipid carriers for delivery of chemotherapeutics: A review. *Pharmaceutics*, 12(3), 288. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030288>

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA.

Harasym, J., & Oledzki, R. (2014). Effect of fruit and vegetable antioxidants on total antioxidant capacity of blood plasma. *Nutrition*, 30(5), 511-517. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.08.019>

Hashemi, S. M. B., Khaneghah, A. M., & Akbarirad, H. (2015). Effects of ultrasound treatment and zenyan essential oil on lipid oxidation of blended vegetable oil. *International Food Research Journal*, 22(5), 1918.

Health Canada. Policy Paper – Nutraceuticals/functional foods and health claims on foods. Διαθέσιμο στο: [http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/label-etiquet/claims-reclam/nutra-funct\\_foods-nutrafonct\\_aliment-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/label-etiquet/claims-reclam/nutra-funct_foods-nutrafonct_aliment-eng.php) (τελευταία πρόσβαση 27/10/2021)

Helal, N. A., Eassa, H. A., Amer, A. M., Eltokhy, M. A., Edafiogho, I., & Nounou, M. I. (2019). Nutraceuticals' novel formulations: the good, the bad, the unknown and patents involved. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 13(2), 105-156. <https://doi.org/10.2174/1872211313666190503112040>

Hong, Z., Xu, Y., Yin, J. F., Jin, J., Jiang, Y., & Du, Q. (2014). Improving the effectiveness of (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) against rabbit atherosclerosis by EGCG-loaded nanoparticles prepared from chitosan and polyaspartic acid. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(52), 12603-12609. <https://doi.org/10.1021/jf504603n>

Hotz, C., & Gibson, R. S. (2007). Traditional food-processing and preparation practices to enhance the bioavailability of micronutrients in plant-based diets. *The Journal of nutrition*, 137(4), 1097-1100. <https://doi.org/10.1093/jn/137.4.1097>

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Διαθέσιμο στο: <https://www.eof.gr/web/guest/lawother> (τελευταία πρόσβαση 12 Δεκεμβρίου 2021)

Huang, Q., Yu, H., & Ru, Q. (2010). Bioavailability and delivery of nutraceuticals using nanotechnology. *Journal of food science*, 75(1), R50-R57. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01457.x>

- Ioannidis, J. P. (2013). Implausible results in human nutrition research. *Bmj*, 347. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6698>
- Jain, A., Ranjan, S., Dasgupta, N., & Ramalingam, C. (2018). Nanomaterials in food and agriculture: an overview on their safety concerns and regulatory issues. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(2), 297-317. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1160363>
- Jain, P. N., Rathod, M. H., Jain, C. V., & Vijayendraswamy, S. M. (2018). Current regulatory requirements for registration of nutraceuticals in India and USA. *International Journal of Drug Regulatory Affairs (IJDRA)*, 6(2), 22-29. <https://doi.org/10.22270/ijdra.v6i2.232>
- Joye, I. J., & McClements, D. J. (2014). Biopolymer-based nanoparticles and microparticles: Fabrication, characterization, and application. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 19(5), 417-427. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2014.07.002>
- Kalra, E. K. (2003). Nutraceutical-definition and introduction. *Aaps Pharmsci*, 5(3), 27-28. <https://doi.org/10.1208/ps050325>
- Kapoor, N., Jamwal, V. L., Shukla, M. R., & Gandhi, S. G. (2020). The rise of nutraceuticals: overview and future. *Biotechnology Business-Concept to Delivery*, 67. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-36130-3\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-36130-3_4)
- Karimi, N., Ghanbarzadeh, B., Hamishehkar, H., Mehramuz, B., & Kafil, H. S. (2018). Antioxidant, antimicrobial and physicochemical properties of turmeric extract-loaded nanostructured lipid carrier (NLC). *Colloid and Interface Science Communications*, 22, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2017.11.006>
- Kerry, R. G., Patra, J. K., Gouda, S., Park, Y., Shin, H. S., & Das, G. (2018). Benefaction of probiotics for human health: A review. *Journal of food and drug analysis*, 26(3), 927-939. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.002>
- Khalaf, A. T., Wei, Y., Alneamah, S. J. A., Al-Shawi, S. G., Kadir, S. Y. A., Zainol, J., & Liu, X. (2021). What Is New in the Preventive and Therapeutic Role of Dairy Products as Nutraceuticals and Functional Foods? *BioMed research international*. <https://doi.org/10.1155/2021/8823222>
- Khorasani, S., Danaei, M., & Mozafari, M. R. (2018). Nanoliposome technology for the food and nutraceutical industries. *Trends in Food Science & Technology*, 79, 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.009>
- Khurana, P., Gupta, A., & Varshney, R. (2021). Diet-Derived Exogenous miRNAs As Functional Food Components: Facts and New Perspectives. <https://doi.org/10.20944/preprints202102.0541.v1>.
- Koppenol, A., Buyse, J., Everaert, N., Willems, E., Wang, Y., Franssens, L., & Delezie, E. (2015). Transition of maternal dietary n-3 fatty acids from the yolk to the liver of broiler breeder progeny via the residual yolk sac. *Poultry science*, 94(1), 43-52. <https://doi.org/10.3382/ps/peu006>
- Kotecha, R., Takami, A., & Espinoza, J. L. (2016). Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: a review of the clinical evidence. *Oncotarget*, 7(32), 52517. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9593>
- Kwak, Y., Choi, H., & Roh, J. (2017). The effects of caffeine on the long bones and testes in immature and young adult rats. *Toxicological research*, 33(2), 157-164. <https://doi.org/10.5487/TR.2017.33.2.157>
- Levy, I., Attias, S., Ben-Arye, E., Goldstein, L., & Schiff, E. (2017). Adverse events associated with interactions with dietary and herbal supplements among inpatients. *British journal of clinical pharmacology*, 83(4), 836-845. <https://doi.org/10.1111/bcp.13158>

- Li, Y., Revalde, J., & Paxton, J. W. (2017). The effects of dietary and herbal phytochemicals on drug transporters. *Advanced drug delivery reviews*, 116, 45-62. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.09.004>
- Li, Z., Xu, R., & Li, N. (2018). MicroRNAs from plants to animals, do they define a new messenger for communication? *Nutrition & metabolism*, 15(1), 1-21. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0305-8>
- Liang, H., Zhang, S., Fu, Z., Wang, Y., Wang, N., Liu, Y., ... & Zhang, C. Y. (2015). Effective detection and quantification of dietetically absorbed plant microRNAs in human plasma. *The Journal of nutritional biochemistry*, 26(5), 505-512. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.12.002>
- Liu, X., Zhang, R., McClements, D. J., Li, F., Liu, H., Cao, Y., & Xiao, H. (2018). Nanoemulsion-based delivery systems for nutraceuticals: Influence of long-chain triglyceride (LCT) type on in vitro digestion and astaxanthin bioaccessibility. *Food Biophysics*, 13(4), 412-421. <https://doi.org/10.1007/s11483-018-9547-2>
- Lorenzo, J. M., Mousavi Khaneghah, A., Gavahian, M., Marszałek, K., Eş, I., Munekata, P. E., Ferreira, I. C. F. R. & Barba, F. J. (2019). Understanding the potential benefits of thyme and its derived products for food industry and consumer health: From extraction of value-added compounds to the evaluation of bioaccessibility, bioavailability, anti-inflammatory, and antimicrobial activities. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(18), 2879-2895. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1477730>
- Lu, N. T., Crespi, C. M., Liu, N. M., Vu, J. Q., Ahmadiéh, Y., Wu, S., ... & French, S. W. (2016). A phase I dose escalation study demonstrates quercetin safety and explores potential for bioflavonoid antivirals in patients with chronic hepatitis C. *Phytotherapy research*, 30(1), 160-168. <https://doi.org/10.1002/ptr.5518>
- McClements, D. J. (2013). Utilizing food effects to overcome challenges in delivery of lipophilic bioactives: structural design of medical and functional foods. *Expert opinion on drug delivery*, 10(12), 1621-1632. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.837448>
- McClements, D. J., & Li, Y. (2010). Structured emulsion-based delivery systems: Controlling the digestion and release of lipophilic food components. *Advances in colloid and interface science*, 159(2), 213-228. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2010.06.010>
- McClements, D. J., & Xiao, H. (2014). Excipient foods: designing food matrices that improve the oral bioavailability of pharmaceuticals and nutraceuticals. *Food & function*, 5(7), 1320-1333. <https://doi.org/10.1039/c4fo00100a>
- McClements, D. J., & Xiao, H. (2017). Designing food structure and composition to enhance nutraceutical bioactivity to support cancer inhibition. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 46, pp. 215-226). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.06.003>
- McClements, D. J., Decker, E. A., & Weiss, J. (2007). Emulsion-based delivery systems for lipophilic bioactive components. *Journal of food science*, 72(8), R109-R124. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00507.x>
- McClements, D. J., Li, F., & Xiao, H. (2015). The nutraceutical bioavailability classification scheme: classifying nutraceuticals according to factors limiting their oral bioavailability. *Annual review of food science and technology*, 6, 299-327. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032814-014043>
- Mehrad, B., Ravanfar, R., Licker, J., Regenstein, J. M., & Abbaspourrad, A. (2018). Enhancing the physicochemical stability of  $\beta$ -carotene solid lipid nanoparticle (SLNP) using whey protein isolate. *Food research international*, 105, 962-969. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.12.036>

- Mehrnia, M. A., Jafari, S. M., Makhmal-Zadeh, B. S., & Maghsoudlou, Y. (2016). Crocin loaded nano-emulsions: Factors affecting emulsion properties in spontaneous emulsification. *International journal of biological macromolecules*, 84, 261-267. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.12.029>
- Mendes, J. F., Martins, H. H. A., Otoni, C. G., Santana, N. A., Silva, R. C. S., Da Silva, A. G., ... & Oliveira, J. E. (2018). Chemical composition and antibacterial activity of *Eugenia brejoensis* essential oil nanoemulsions against *Pseudomonas fluorescens*. *LWT*, 93, 659-664. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.04.015>
- Milisav, I., Ribarič, S., & Poljsak, B. (2018). Antioxidant vitamins and ageing. In *Subcellular Biochemistry*. New York, USA: Springer. 90, 1–23.
- Morton, L. W., Caccetta, R. A. A., Puddey, I. B., & Croft, K. D. (2000). Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds: relevance to cardiovascular disease. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 27(3), 152-159. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2000.03214.x>
- Mozafari, M. R., Johnson, C., Hatziantoniou, S., & Demetzos, C. (2008). Nanoliposomes and Their Applications in Food Nanotechnology. *Journal of Liposome Research*, 18(4), 309-327. <https://doi.org/10.1080/08982100802465941>
- Mulry M., *Functional foods & nutraceuticals*, Issue nutritional science news, 2000
- Narayanan, N. K., Nargi, D., Randolph, C., & Narayanan, B. A. (2009). Liposome encapsulation of curcumin and resveratrol in combination reduces prostate cancer incidence in PTEN knockout mice. *International journal of cancer*, 125(1), 1-8. <https://doi.org/10.1002/ijc.24336>
- Neves, A. R., Martins, S., Segundo, M. A., & Reis, S. (2016). Nanoscale delivery of resveratrol towards enhancement of supplements and nutraceuticals. *Nutrients*, 8(3), 131. <https://doi.org/10.3390/nu8030131>
- Nicoli, M. C., Anese, M., & Parpinel, M. (1999). Influence of processing on the antioxidant properties of fruit and vegetables. *Trends in Food Science & Technology*, 10(3), 94-100. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(99\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(99)00023-0)
- Odriozola-Serrano, I., Soliva-Fortuny, R., & Martín-Belloso, O. (2008). Phenolic acids, flavonoids, vitamin C and antioxidant capacity of strawberry juices processed by high-intensity pulsed electric fields or heat treatments. *European Food Research and Technology*, 228(2), 239-248. <https://doi.org/10.1007/s00217-008-0928-5>
- Oxford English Dictionary. The definitive record of the English language. Διαθέσιμο στο: <http://ezproxy-prd.bodleian.ox.ac.uk:2355> (τελευταία πρόσβαση στις 22 Οκτωβρίου 2021).
- Padmavathi, D. (2018). A general review on “Nutraceuticals”: Its golden health impact over human community. *Int J Food Sci Nut*, 3(2), 214-7.
- Pan, J., Vicente, A. R., Martínez, G. A., Chaves, A. R., & Civello, P. M. (2004). Combined use of UV-C irradiation and heat treatment to improve postharvest life of strawberry fruit. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 84(14), 1831-1838. <https://doi.org/10.1002/jsfa.1894>
- Pandey, M., Verma, R. K., & Saraf, S. A. (2010). Nutraceuticals: new era of medicine and health. *Asian J Pharm Clin Res*, 3(1), 11-15.
- Paolino, D., Cosco, D., Cilurzo, F., & Fresta, M. (2007). Innovative drug delivery systems for the administration of natural compounds. *Current Bioactive Compounds*, 3(4), 262-277. <https://doi.org/10.2174/157340707783220301>



- Paolino, D., Mancuso, A., Cristiano, M. C., Froiio, F., Lammari, N., Celia, C., & Fresta, M. (2021). Nanonutraceuticals: The New Frontier of Supplementary Food. *Nanomaterials*, 11(3), 792. <https://doi.org/10.3390/nano11030792>
- Parada, J., & Aguilera, J. M. (2007). Food microstructure affects the bioavailability of several nutrients. *Journal of food science*, 72(2), R21-R32. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00274.x>
- Patel, A. R., Heussen, P. C., Hazekamp, J., Drost, E., & Velikov, K. P. (2012). Quercetin loaded biopolymeric colloidal particles prepared by simultaneous precipitation of quercetin with hydrophobic protein in aqueous medium. *Food Chemistry*, 133(2), 423-429. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.01.054>
- Patel, V. R., & Agrawal, Y. K. (2011). Nanosuspension: An approach to enhance solubility of drugs. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 2(2), 81. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.82950>
- Perrone, D., Ardito, F., Giannatempo, G., Dioguardi, M., Troiano, G., Lo Russo, L., De Lillo, A., Laino, L. & Lo Muzio, L. (2015). Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. *Experimental and therapeutic medicine*, 10(5), 1615-1623. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2749>
- Podila, R., & Brown, J. M. (2013). Toxicity of engineered nanomaterials: a physicochemical perspective. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 27(1), 50-55. <https://doi.org/10.1002/jbt.21442>
- Poljsak, B., Kovač, V., & Milisav, I. (2021). Antioxidants, Food Processing and Health. *Antioxidants*, 10(3), 433. <https://doi.org/10.3390/antiox10030433>
- Poonia, N., Lather, V., Narang, J. K., Beg, S., & Pandita, D. (2020). Resveratrol-loaded folate targeted lipoprotein-mimetic nanoparticles with improved cytotoxicity, antioxidant activity and pharmacokinetic profile. *Materials Science and Engineering: C*, 114, 111016. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111016>
- Rajasekaran, A., & Kalaivani, M. (2013). Designer foods and their benefits: A review. *Journal of food science and technology*, 50(1), 1-16. <https://doi.org/10.1007/s13197-012-0726-8>
- Rakotoarisoa, M., & Angelova, A. (2018). Amphiphilic nanocarrier systems for curcumin delivery in neurodegenerative disorders. *Medicines*, 5(4), 126. <https://doi.org/10.3390/medicines5040126>
- Ray, A., Joshi, J., & Gulati, K. (2016). Regulatory aspects of nutraceuticals: An Indian perspective. In *Nutraceuticals* (pp. 941-946). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00066-8>
- Reyes, M. (2017). U.S. Patent Application No. 15/536, 065.
- Rodríguez, R., Jimenez, A., Fernández-Bolanos, J., Guillen, R., & Heredia, A. (2006). Dietary fibre from vegetable products as source of functional ingredients. *Trends in food science & technology*, 17(1), 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2005.10.002>
- Rostamabadi, H., Falsafi, S. R., & Jafari, S. M. (2019). Nanoencapsulation of carotenoids within lipid-based nanocarriers. *Journal of controlled release*, 298, 38-67. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.02.005>
- Ruchi, S. (2017). Role of nutraceuticals in health care: A review. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 11(03).

Rulis, A. (2005). Food safety and nutritional risk. bioactive food components. In: CSL/JIFSAN Symposium on Food Safety and Nutrition.

Şahin, S., Samli, R., Tan, A. S. B., Barba, F. J., Chemat, F., Cravotto, G., & Lorenzo, J. M. (2017). Solvent-free microwave-assisted extraction of polyphenols from olive tree leaves: Antioxidant and antimicrobial properties. *Molecules*, 22(7), 1056. <https://doi.org/10.3390/molecules22071056>

Salehi, B., Mishra, A. P., Shukla, I., Sharifi-Rad, M., Contreras, M. D. M., Segura-Carretero, A., ... & Sharifi-Rad, J. (2018). Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytotherapy Research*, 32(9), 1688-1706. <https://doi.org/10.1002/ptr.6109>

Salganik, R. I. (2001). The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *Journal of the American college of nutrition*, 20(sup5), 464S-472S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719185>

Salvia-Trujillo, L., Qian, C., Martín-Belloso, O., & McClements, D. J. (2013). Influence of particle size on lipid digestion and  $\beta$ -carotene bioaccessibility in emulsions and nanoemulsions. *Food chemistry*, 141(2), 1472-1480. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.03.050>

Sanna, V., Lubinu, G., Madau, P., Pala, N., Nurra, S., Mariani, A., & Sechi, M. (2015). Polymeric nanoparticles encapsulating white tea extract for nutraceutical application. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(7), 2026-2032. <https://doi.org/10.1021/jf505850q>

Santini, A., Cammarata, S. M., Capone, G., Ianaro, A., Tenore, G. C., Pani, L., & Novellino, E. (2018). Nutraceuticals: Opening the debate for a regulatory framework. *British journal of clinical pharmacology*, 84(4), 659-672. <https://doi.org/10.1111/bcp.13496>

Santini, A., & Novellino, E. (2018). Nutraceuticals-shedding light on the grey area between pharmaceuticals and food. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11(6), 545-547. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1464911>

Sarabandi, K., Mahoonak, A. S., Hamishehkar, H., Ghorbani, M., & Jafari, S. M. (2019). Protection of casein hydrolysates within nanoliposomes: Antioxidant and stability characterization. *Journal of Food Engineering*, 251, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2019.02.004>

Schiborr, C., Kocher, A., Behnam, D., Jandasek, J., Toelstede, S., & Frank, J. (2014). The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Molecular nutrition & food research*, 58(3), 516-527. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300724>

Schneider-Stock, R., Ghantous, A., Bajbouj, K., Saikali, M., & Darwiche, N. (2012). Epigenetic mechanisms of plant-derived anticancer drugs. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 17, 129-173. <https://doi.org/10.2741/3919>

Sensoy, I. (2014). A review on the relationship between food structure, processing, and bioavailability. *Critical reviews in food science and nutrition*, 54(7), 902-909. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.619016>

Shahidi, F., & Ho, C. T. (2005). Phenolics in food and natural health products: an overview. <https://doi.org/10.1021/bk-2005-0909.ch001>

Shinde, N., Bangar, B., Deshmukh, S., & Kumbhar, P. (2014). Nutraceuticals: A Review on current status. *Research journal of pharmacy and technology*, 7(1), 110-113.

Singh, J., & Sinha, S. (2012). Classification, regulatory acts and applications of nutraceuticals for health. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2(1), 177-187.

- Smoliga, J. M., Baur, J. A., & Hausenblas, H. A. (2011). Resveratrol and health a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res*, 55(8), 1129-1141. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100143>
- Stellavato, A., Pirozzi, A. V. A., de Novellis, F., Scognamiglio, I., Vassallo, V., Giori, A. M., ... & Schiraldi, C. (2018). In vitro assessment of nutraceutical compounds and novel nutraceutical formulations in a liver-steatosis-based model. *Lipids in health and disease*, 17(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0663-2>
- Sun, C. L., Yuan, J. M., Koh, W. P., & Yu, M. C. (2006). Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis*, 27(7), 1310-1315. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi276>
- Swaroop G, Srinath D. Nutraceuticals and their health benefits. *Int J Pure App Biosci* 2017; 5(4): 1151-5. <http://doi.org/10.18782/2320-7051.5407>
- Tapas, A. R., Sakarkar, D. M., & Kakde, R. B. (2008). Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 1089-1099. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v7i3.14693>
- Tee, E. S., Tamin, S., Ilyas, R., Ramos, A., Tan, W. L., Lai, D. K. S., & Kongchuntuk, H. (2002). Current status of nutrition labelling and claims in the South-East Asian region: are we in harmony?. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 11(2), S80-S86. <https://doi.org/10.1046/j.1440-6047.2002.00004.x>
- Thilakarathna, W. W., Langille, M. G., & Rupasinghe, H. V. (2018). Polyphenol-based prebiotics and synbiotics: potential for cancer chemoprevention. *Current Opinion in Food Science*, 20, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.02.011>
- Thorning, T. K., Bertram, H. C., Bonjour, J. P., De Groot, L., Dupont, D., Feeney, E., ... & Givens, I. (2017). Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: current evidence and knowledge gaps. *The American journal of clinical nutrition*, 105(5), 1033-1045. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151548>
- Ting, Y., Jiang, Y., Ho, C. T., & Huang, Q. (2014). Common delivery systems for enhancing in vivo bioavailability and biological efficacy of nutraceuticals. *Journal of Functional Foods*, 7, 112-128. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.12.010>
- Toldrá, F., Reig, M., Aristoy, M. C., & Mora, L. (2018). Generation of bioactive peptides during food processing. *Food Chemistry*, 267, 395-404. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.06.119>
- Uluata, S., McClements, D. J., & Decker, E. A. (2015). Physical stability, autoxidation, and photosensitized oxidation of  $\omega$ -3 oils in nanoemulsions prepared with natural and synthetic surfactants. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(42), 9333-9340. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03572>
- Underwood, R. L. (2019). U.S. Patent Application No. 16/301,017.
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *Bmj*, 361. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- Wang, Z., Zhang, R. X., Zhang, C., Dai, C., Ju, X., & He, R. (2019). Fabrication of stable and self-assembling rapeseed protein nanogel for hydrophobic curcumin delivery. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(3), 887-894. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05572>
- Watson, D. (Ed.). (2003). *Performance functional foods*, 1st edition, 2003, Elsevier.

Weng, C. J., & Yen, G. C. (2012). Flavonoids, a ubiquitous dietary phenolic subclass, exert extensive in vitro anti invasive and in vivo anti metastatic activities. *Cancer and Metastasis Reviews*, 31(1 2), 323 351. <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9347-y>

Wildman, R. E. C., & Kelley, M. (2007). Nutraceuticals and Functional Foods. In R. E. C. Wildman (Ed.), *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*, 2nd Edition, (pp. 1 22). Boca Raton, FL: CRC Press.

Wildman, R. E. *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*, 1st edition, 2001 CRC Series in Modern Nutrition.

Yanaka, A., Fahey, J. W., Fukumoto, A., Nakayama, M., Inoue, S., Zhang, S. H., Tauchi, M., Suzuki, H., Hyodo, I., & Yamamoto, M. (2009). Dietary Sulforaphane Rich Broccoli Sprouts Reduce Colonization and Attenuate Gastritis in Helicobacter pylori Infected Mice and Humans. *Cancer Prevention Research*, 2(4), 353 360. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0192>

Yang, C. S., Li, G., Yang, Z., Guan, F., Chen, A., & Ju, J. (2013). Cancer prevention by tocopherols and tea polyphenols. *Cancer Letters*, 334(1), 79 85. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.01.051>

Yuan, X., Xiao, J., Liu, X., McClements, D. J., Cao, Y., & Xiao, H. (2019). The gastrointestinal behavior of emulsifiers used to formulate excipient emulsions impact the bioavailability of  $\beta$ -carotene from spinach. *Food Chemistry*, 278, 811–819. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.135>

Zaki, N. M. (2014). Progress and problems in nutraceuticals delivery. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 6(3), 75. <https://doi.org/10.4172/jbb.1000183>

Zanella, M., Ciappellano, S. G., Venturini, M., Tedesco, E., Manodori, L., & Benetti, F. (2015). Nutraceuticals and nanotechnology. *Dietary Ingredients & Supplements*, 26(4), 26-31.

Zhang, R., Zhang, Z., Zou, L., Xiao, H., Zhang, G., Decker, E. A., & McClements, D. J. (2016). Enhancement of carotenoid bioaccessibility from carrots using excipient emulsions: Influence of particle size of digestible lipid droplets. *Food & Function*, 7(1), 93–103. <https://doi.org/10.1039/c5fo01172h>

Zhang, H., Jiang, X., Cao, G., Zhang, X., Croley, T. R., Wu, X., & Yin, J. J. (2018). Effects of noble metal nanoparticles on the hydroxyl radical scavenging ability of dietary antioxidants. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 36(2), 84-97. <https://doi.org/10.1080/10590501.2018.1450194>

Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., ... & Zhang, C. Y. (2012). Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell research*, 22(1), 107-126. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.158>

Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 178/2002 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 28ης Ιανουαρίου 2002. Καθορισμός των γενικών αρχών και απαιτήσεις της νομοθεσίας για τα τρόφιμα, που καθιερώνει την ευρωπαϊκή ασφάλεια των τροφίμων Αρμοδιότητα και καθορισμός διαδικασιών σε θέματα ασφάλειας τροφίμων

Οδηγία 2002/46/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 10ης Ιουνίου 2002 για την προσέγγιση των νομοθεσιών του Μέλους κράτη σχετικά με τα συμπληρώματα διατροφής. Επίσημη Εφημερίδα L 183, 12/07/2002, σελ. 0051–0057

Οδηγία 65/65/ΕΚ του Συμβουλίου, της 26ης Ιανουαρίου 1965, για την προσέγγιση νομοθετικών, κανονιστικών ή διοικητικών διατάξεων Δράση σχετικά με φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα. Επίσημη Εφημερίδα P022, 09/02/1965, σελ. 0369–0373.

Οδηγία 92/73/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 22ας Σεπτεμβρίου 1992 για τη διεύρυνση της πεδίο εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ για την προσέγγιση νομοθετικών, κανονιστικών ή διοικητικών διατάξεων Δράση σχετικά με τα φάρμακα και καθορισμός πρόσθετων διατάξεις για τα ομοιοπαθητικά φάρμακα. Επίσημη Εφημερίδα L297, 13/10/1992, σελ. 0008–0011