



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:  
**«Ολιστική προσέγγιση της Διατροφικής Τοξικολογίας στην αλυσίδα  
παραγωγής τροφίμων»**

DEGREE THESIS ON:  
**«Holistic approach to Food Toxicology in food production chain»**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/STUDENT NAME:

**Τριτοπούλου Ρόζα – Α.Μ.: 71614531**

**Τόμπρα Αικατερίνη Μαριγκέλη – Α.Μ.: 71616182**

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/SUPERVISOR:

**Δρ. Χούχουλα Δήμητρα**

Αιγάλεω 2024



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

**«Ολιστική προσέγγιση της Διατροφικής Τοξικολογίας στην αλυσίδα  
παραγωγής τροφίμων»**

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

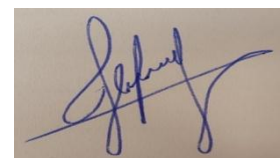
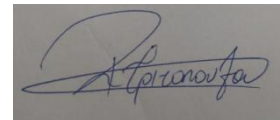
A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Χούχουλα Δήμητρα	
2	Κανέλλου Αναστασία	
3	Αντωνόπουλος Διονύσιος	

### **ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΠΕΡΙ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ/ COPYRIGHT**

Οι κάτωθι υπογεγραμμένες Τριτοπούλου Ρόζα και Τόμπρα Αικατερίνη Μαριγκέλη, με αριθμούς μητρώου 71614531 και 71616182 φοιτήτριες του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων, του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, δηλώνουμε υπεύθυνα ότι:

«Είμαστε συγγραφείς αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχαμε για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες κάναμε χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνουμε ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμάς αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μας, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μας ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μας».

Οι Δηλούσες



## **Ευχαριστίες**

Αρχικά, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια Δρ. Χούχουλα Δήμητρα, για την πολύτιμη βοήθειά και καθοδήγησή της στην εκπόνηση της πτυχιακής μας εργασίας.

Εν συνεχεία, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τις οικογένειές μας για τη μοναδική και αμέριστη στήριξή τους σε όλο το ακαδημαϊκό μας ταξίδι και συγκεκριμένα:

- Τη μητέρα μου Ελένη και τον πατέρα μου Χρήστο, που δεν σταμάτησαν ποτέ να πιστεύουν στις δυνατότητές μου.

*Κατερίνα*

- Τη μητέρα μου Σάντυ, που πίστεψε σε μένα και με έμαθε να προσπαθώ και να μη τα παρατάω.
- Το συζυγό μου Πέτρο, που με βοήθησε να πραγματοποιήσω το όνειρό μου καθώς και για την άπειρη υπομονή και κατανόηση που μου έδειξε καθ' όλο το διάστημα.
- Και τέλος την κόρη μου Σάντυ που είναι η έμπνευσή μου και η κινητήριος δύναμή μου.

*Ρόζα*

## Περίληψη

Η διατροφική τοξικολογία διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας, αξιολογώντας τις δυσμενείς συνέπειες των χημικών και φυσικών μολυσματικών παραγόντων στην τροφική αλυσίδα. Ο τομέας αυτός επικεντρώνεται στον εντοπισμό τοξικών ουσιών που μπορούν να εισέλθουν στην τροφική αλυσίδα μέσω γεωργικών πρακτικών, βιομηχανικών δραστηριοτήτων ή περιβαλλοντικής επιμόλυνσης. Μεταξύ των πιο διαδεδομένων τροφικών τοξινών είναι οι μυκοτοξίνες, τα υπολείμματα φυτοφαρμάκων, τα βαρέα μέταλλα και τα πρόσθετα τροφίμων, καθένα από τα οποία ενέχει μοναδικούς κινδύνους για την υγεία των καταναλωτών. Οι μυκοτοξίνες, όπως οι αφλατοξίνες, οι ωχρατοξίνες και οι φουμονισίνες, είναι φυσικές τοξίνες που παράγονται από μούχλες που αναπτύσσονται σε καλλιέργειες όπως τα δημητριακά, οι ξηροί καρποί και τα αποξηραμένα φρούτα, ιδίως σε θερμές, υγρές συνθήκες. Αυτές οι τοξίνες είναι γνωστές για τις σοβαρές επιπτώσεις τους στην υγεία, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του ήπατος, της νεφρικής βλάβης και της ανοσοκαταστολής, ιδίως όταν η έκθεση γίνεται για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Τα υπολείμματα φυτοφαρμάκων από τη γεωργική χρήση αποτελούν μια άλλη σημαντική ανησυχία, καθώς μικρές ποσότητες παραμένουν συχνά στα φρούτα, τα λαχανικά και τα δημητριακά. Αν και ρυθμιζόμενη, η χρόνια έκθεση σε ορισμένα φυτοφάρμακα -όπως τα οργανοφωσφορικά και τα καρβαμιδικά- έχει συσχετιστεί με αναπτυξιακές διαταραχές, ενδοκρινικές διαταραχές και νευροτοξικότητα. Οι περιβαλλοντικοί μολυσματικοί παράγοντες, ιδίως τα βαρέα μέταλλα, όπως ο υδράργυρος, ο κασσίτερος, ο χαλκός και ο μόλυβδος, μπορούν να συσσωρευτούν στα τρόφιμα μέσω της ρύπανσης του εδάφους, του νερού και του αέρα. Αυτά τα μέταλλα βρίσκονται συχνά σε θαλασσινά, ρύζι και φυλλώδη λαχανικά και ενέχουν μακροπρόθεσμους κινδύνους, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών βλαβών, καρδιαγγειακών παθήσεων και αναπαραγωγικής τοξικότητας. Εκτός από τις φυσικές και περιβαλλοντικές τοξίνες, τα συνθετικά πρόσθετα τροφίμων που χρησιμοποιούνται για τη συντήρηση, τη χρώση και τον αρωματισμό των τροφίμων μπορούν επίσης να έχουν τοξικές επιδράσεις. Πρόσθετα όπως η σουκραλόζη, η ασπαρτάμη και το νιτρώδες νάτριο έχουν εξεταστεί διεξοδικά για το ενδεχόμενο να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις, προβλήματα συμπεριφοράς ή καρκινογόνες επιδράσεις υπό ορισμένες συνθήκες. Η πολυπλοκότητα των σύγχρονων συστημάτων τροφίμων, σε συνδυασμό με την παγκοσμιοποίηση και την άνοδο των νέων τεχνολογιών τροφίμων, καθιστά αναγκαία τη συνεχή έρευνα στην τοξικολογία τροφίμων. Η βαθύτερη κατανόηση της χρόνιας έκθεσης σε χαμηλές δόσεις, των αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαφορετικών προσμείξεων και η ανάπτυξη προηγμένων μεθόδων ανίχνευσης είναι απαραίτητες για τη βελτίωση των εκτιμήσεων

κινδύνου και τη διασφάλιση της ασφάλειας των τροφίμων. Στο πλαίσιο αυτό, τα κανονιστικά πλαίσια πρέπει να εξελιχθούν για την αντιμετώπιση των αναδυόμενων κινδύνων και την αποτελεσματική προστασία της δημόσιας υγείας.

## **Abstract**

Food toxicology plays a vital role in safeguarding public health by assessing the harmful effects of chemical and natural contaminants in the food supply. This field focuses on identifying toxic substances that can enter the food chain through agricultural practices, industrial activities, or environmental pollution. Among the most prevalent foodborne toxins are mycotoxins, pesticide residues, heavy metals, and food additives, each of which poses unique health risks to consumers. Mycotoxins, such as aflatoxins, ochratoxins, and fumonisins, are naturally occurring toxins produced by molds that grow on crops like cereals, nuts, and dried fruits, especially in warm, humid conditions. These toxins are known for their severe health implications, including liver cancer, kidney damage, and immunosuppression, particularly when exposure occurs over long periods. Pesticide residues from agricultural use are another significant concern, as small amounts often remain on fruits, vegetables, and grains. Though regulated, chronic exposure to some pesticides—such as organophosphates and carbamates—has been associated with developmental disorders, endocrine disruption, and neurotoxicity. Environmental contaminants, particularly heavy metals such as mercury, tin, copper and lead, can accumulate in food through soil, water, and air pollution. These metals are often found in seafood, rice, and leafy vegetables and pose long-term risks, including neurological damage, cardiovascular diseases, and reproductive toxicity. In addition to naturally occurring and environmental toxins, synthetic food additives used for preserving, coloring, and flavoring food products can also have toxic effects. Additives like sucralose, aspartame, and sodium nitrite have been scrutinized for their potential to cause allergic reactions, behavioral issues, or carcinogenic effects under certain conditions. The complexity of modern food systems, coupled with globalization and the rise of new food technologies, necessitates ongoing research in food toxicology. A deeper understanding of chronic low-dose exposures, interactions between different contaminants, and the development of advanced detection methods are essential to improving risk assessments and ensuring food safety. In this context, regulatory frameworks must evolve to address emerging risks and protect public health effectively.

Περιεχόμενα	
ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΠΕΡΙ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ/ COPYRIGHT .....	3
Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη.....	5
Abstract .....	7
Κατάλογος Διαγραμμάτων .....	10
Κατάλογος Εικόνων .....	10
Κατάλογος Πινάκων .....	10
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή .....	12
Κεφάλαιο 2: Πηγές και είδη τοξικών ουσιών.....	15
2.1 Τοξικές ουσίες στον πρωτογενή τομέα .....	15
2.1.1 Παρασιτοκτόνα.....	15
2.2 Μυκοτοξίνες .....	19
2.2.2 Αλφατρέμ (AT).....	21
2.2.3 Ωχρατοξίνες.....	23
2.2.4 Κιτρινίνη (CIT).....	24
2.2.5 Πατουλίνη (PAT).....	25
2.2.6 Τερρεΐνη (Ter A).....	25
2.3 Τοξικές ουσίες του δευτερογενή τομέα .....	26
2.3.1 Τοξικότητα των πρόσθετων τροφίμων.....	27
2.4 Τοξικές ουσίες από τη συσκευασία των τροφίμων.....	34
2.4.1 Ουσίες που περιέχονται στα υλικά συσκευασίας.....	35
2.4.2 Μετανάστευση υλικών συσκευασίας .....	38
2.4.3 Εύρεση των επιπέδων τοξικότητας .....	42
Κεφάλαιο 3: Ανίχνευση, ανάλυση και επιπτώσεις τοξικών ουσιών .....	45
3.1 Μελέτες περίπτωσης.....	46
3.1.1 Αφλατοξίνες σε ζωοτροφές και τρόφιμα .....	46
3.1.2 Μελαμίνη σε ζωοτροφές και τρόφιμα .....	48



3.1.3	Ακρυλαμίδιο στα τρόφιμα.....	49
3.1.4	Τοξίνες σε ιχθυηρά.....	50
3.1.5	Διοξίνες.....	51
3.2	Επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία .....	54
3.2.1	Τοξινώσεις που προκαλούνται από τεχνητές ουσίες στα τρόφιμα .....	54
3.2.2	Τοξινώσεις που προκαλούνται από φυσικές ουσίες στα τρόφιμα.....	57
3.2.3	Διατροφικές μεταβολικές διαταραχές .....	58
3.3	Μέτρα και μελέτες τοξικότητας .....	60
Κεφάλαιο 4: Ανάλυση επικινδυνότητας και κανονιστικά πλαίσια .....		63
4.1	Η αξία της ποσοτικής σκέψης στην τοξικολογία.....	63
4.2	Η επιλογή των ορίων και η αντίστοιχη σύγχρονη συζήτηση .....	64
4.3	Ανάλυση επικινδυνότητας βάσει ανθρώπινων δεδομένων .....	65
4.4	Παραδείγματα ανάλυσης επικινδυνότητας με πραγματικά δεδομένα.....	66
	Αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης - τοξικολογικά σημαντικές φυσικές ουσίες.....	66
4.4.1	Αξιολόγηση κινδύνου της 3-μονοχλωροπροπανοδιόλης (MCPD) .....	68
4.4.2	Ανάλυση επικινδυνότητας του ακρυλαμιδίου στα τρόφιμα .....	69
Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές .....		72
5.1	Συμπεράσματα .....	72
5.2	Μελλοντικές προοπτικές και ανάγκη για περαιτέρω έρευνα.....	73
5.2.1	Βελτιωμένη κατανόηση της χρόνιας έκθεσης σε χαμηλές δόσεις.....	73
5.2.2	Εξελίξεις στις τεχνολογίες «Omics».....	73
5.2.3	Τοξικολογία των αναδυόμενων επιμολυντών .....	74
5.2.4	Επιπτώσεις της κλιματικής αλλαγής στην τοξικολογία των τροφίμων .....	74
5.2.5	Ανάπτυξη πράσινων και βιώσιμων προσεγγίσεων τοξικολογίας τροφίμων...	75
5.2.6	Η τοξικολογία τροφίμων στην εξατομικευμένη υγεία και διατροφή .....	75
5.2.7	Ανάπτυξη πολιτικής και κανονιστικών ρυθμίσεων .....	75
5.3	Τελικό συμπέρασμα .....	76
	Βιβλιογραφία.....	77

## Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1: Το ακαδημαϊκό ενδιαφέρον της διατροφικής τοξικολογίας ανά τα χρόνια (Gossiau, 2016) .....	14
Διάγραμμα 2: Μετανάστευση των Irganox 1076 και Irganox 1010 από LDPE και PP σε διάφορα τρόφιμα (Begley, 2000). Η περιεκτικότητα σε λίπος είναι καθοριστική για τη τελική συγκέντρωση της κάθε ουσίας που μεταναστεύεται .....	40

## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Μεταβολικά μονοπάτια σύνθεσης των διαφορετικών αφλατοξινών.....	22
Εικόνα 2: Μεταβολικό μονοπάτι σύνθεσης της αλφατρεμ τοξίνης.....	23
Εικόνα 3: Μεταβολική οδός κιτρινίνης .....	24
Εικόνα 4: Μεταβολική οδός της πατουλίνης .....	26
Εικόνα 5: Μηχανισμός μετανάστευσης υλικού συσκευασίας σε διάλυμα τροφίμου (Arvanitoyannis & Bosnea, 2004) .....	41
Εικόνα 6: Πιθανοί μηχανισμοί μετανάστευσης από μια συσκευασία "boil in bag" κατά την αναθέρμανση τροφίμων σε βραστό νερό.....	42
Εικόνα 7: Περιοχές κρουσμάτων αφλατοξινών (με μωβ αστερίσκο) στη Βραζιλία.....	47
Εικόνα 8: Το τρίγωνο της απάτης στη διατροφική αλυσίδα της Κίνας .....	48
Εικόνα 9: Οι κύριοι διατροφικοί συντελεστές στη πρόσληψη και συσσώρευση του ακρυλαμιδίου .....	50
Εικόνα 10: Η δομή της τετροδοτοξίνης .....	51
Εικόνα 11: Συγκεντρωτικό διάγραμμα προέλευσης και συμπτωμάτων της τοξικότητας από διοξίνες (WHO).....	53

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Τα 10 πιο τοξικά παρασιτοκτόνα που βρίσκονται στα τρόφιμα (Jepson et al., 2020) .....	18
Πίνακας 2: Τοξικά πρόσθετα τροφίμων (1) (Kumar et al., 2019).....	33
Πίνακας 3: Τοξικά πρόσθετα τροφίμων (2) (Kumar et al., 2019).....	34
Πίνακας 4: Επίδραση των νέων τεχνικών επεξεργασίας στον φραγμό και τις μηχανικές ιδιότητες των υλικών συσκευασίας .....	35
Πίνακας 5: Ουσίες που μεταναστεύονται από υλικά συσκευασίας (εκτός από πολυμερή) σε τρόφιμα και μέθοδοι προσδιορισμού.....	37

Πίνακας 6: NOAEL και LOAEL συχνά αναφερόμενων προσθέτων και τροφιογενών τοξινών σε τρωκτικά (Guth et al., 2020) .....	62
Πίνακας 7: Εκτιμήσεις πρόσληψης 3-MCPD από σάλτσα σόγιας για διάφορες χώρες (Schlatter et al., 2002).....	69
Πίνακας 8: Μέσος όρος πρόσληψης του ακρυλαμίδιου σε διάφορες χώρες .....	71

## Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Οι δυνητικά τοξικές ουσίες στα τρόφιμα έχουν εντοπιστεί και χαρακτηριστεί χάρη στην πρόοδο της σύγχρονης βιοχημείας, της μοριακής βιολογίας, των μεθόδων κυτταροκαλλιέργειας, της επιστήμης των υπολογιστών και της βιοπληροφορικής (Knudsen et al., 2015). Οι μηχανιστικές γνώσεις που προκύπτουν από τις αξιολογήσεις της τοξικότητας των τροφίμων που διεξάγονται σε διάφορα μοντέλα -συμπεριλαμβανομένων των βιοχημικών in vitro, των κυτταρικών in vitro, των ζωικών in vivo και των κλινικών- έχουν βελτιώσει την ασφάλεια των τροφίμων. Η μέτρηση των τοξικών ουσιών και της τοξικότητας στα τρόφιμα περιλαμβάνει δύο συναφείς τομείς: (1) μετρήσεις πραγματικών τοξικών επιδράσεων σε διάφορα μοντέλα, όπως βιοχημικά συστήματα in vitro, συστήματα in vitro με βάση κύτταρα, μοντέλα in vivo σε ζώα ή κλινικές ρυθμίσεις που αναλύουν τη συστηματική ή ειδική για κάθε όργανο τοξικότητα και (2) αξιολόγηση ή/και πρόβλεψη δυνητικών τοξικών ουσιών στα τρόφιμα (Knudsen et al., 2015).

Η φαρμακολογία είναι η επιστήμη που δημιούργησε το μεγαλύτερο μέρος των συστημάτων αξιολόγησης της τοξικότητας των τροφίμων (O'Brien, 2014). Όπως αποδεικνύεται από τη λέξη «nutraceutical», η οποία αναφέρεται σε φάρμακα που παράγονται από φυσικά υλικά, η φαρμακολογία και η επιστήμη της διατροφής έχουν κοινή προέλευση (Newman & Cragg, 2007).

Ο κλάδος της επιστήμης που είναι γνωστός ως τοξικολογία επικαλύπτεται με τη βιολογία, τη χημεία, τη φαρμακολογία και την ιατρική. Μελετά τις επιβλαβείς επιδράσεις των χημικών ουσιών στα έμβια όντα και ασχολείται με τον εντοπισμό και τη διαχείριση της έκθεσης σε τοξικά (toxicants) και τοξίνες (toxins).

Μια ειδική κατηγορία γνωστή ως «διατροφική τοξικολογία» συνδυάζει τις μεθοδολογίες και το υπόβαθρο της τοξικολογίας και της διατροφής. Πολλά ζητήματα που έχουν σημαντική βαρύτητα τόσο για την ασφάλεια των τροφίμων όσο και για την υγεία αφορούν την αλληλεπίδραση μεταξύ των επιπτώσεων των τοξικολογικών επιδράσεων και των απαιτήσεων της διατροφής. Για την εξεύρεση λύσεων σε αυτά τα ζητήματα απαιτείται έρευνα που να ικανοποιεί τις απαιτήσεις σχεδιασμού και διαδικασίας τόσο για την πειραματική τοξικότητα όσο και για την πειραματική διατροφή. Τρεις θεμελιώδεις κατηγορίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον χαρακτηρισμό των σχέσεων: (1) τοξικότητες των θρεπτικών ουσιών, (2) τοξικές ουσίες στη διατροφή και (3) επίδραση της διατροφής στις τοξικότητες.

Η έρευνα για τους αναστολείς της θρυψίνης, η οποία δείχνει πώς η διατροφή μπορεί να επηρεάσει την τοξικολογική απόκριση, υπογραμμίζει την ανάγκη διαχείρισης των παραγόντων της διατροφικής σύνθεσης που μπορεί να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των τοξικολογικών ερευνών. Για τα άτομα με ελάχιστη πρόσληψη θειούχων αμινοξέων, η παρατεταμένη χορήγηση ακεταμινοφαίνης προσφέρει μια απεικόνιση της επίδρασης των τοξικών ουσιών στις διατροφικές απαιτήσεις (Hathcock, 1990).

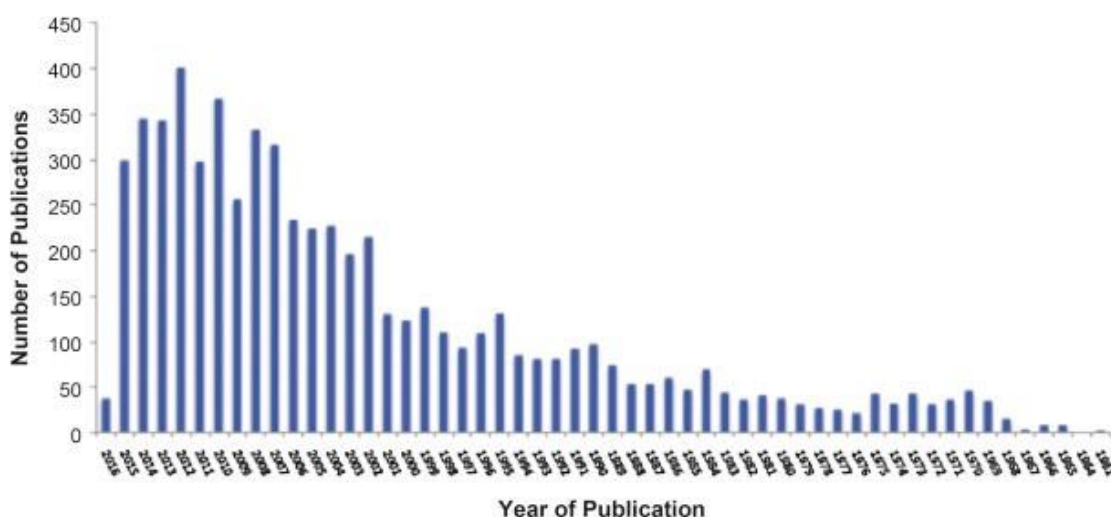
Οι μηχανισμοί πίσω από τις επιπτώσεις των τοξικών ουσιών είναι πολύπλοκοι και περιλαμβάνουν τόσο εσωτερικές όσο και εξωτερικές αλληλεπιδράσεις με σημαντικά μόρια που είναι ζωτικής σημασίας για το μεταβολισμό, τη γονιδιακή έκφραση, τις οδούς σηματοδότησης, την ακεραιότητα των κυττάρων και τη μετάφραση. Οι επιδράσεις τους φαίνεται να επικεντρώνονται στην παραγωγή ηλεκτροφιλικών ειδών για μια σειρά τοξικών ουσιών, η οποία προκαλεί οξειδωτικό στρες και χρόνια φλεγμονή. Τα τοξικά (toxicants) προκαλούν οξειδωτικές αντιδράσεις που συσσωρεύουν κατεστραμμένα μακρομόρια, τα οποία βλάπτουν όργανα, ιστούς και κύτταρα. Έτσι, είναι εύλογο ότι οι τοξικές ουσίες εμπλέκονται σε ένα πλήθος παθήσεων, όπως ενδεικτικά η σκλήρυνση κατά πλάκας, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η αρτηριοσκλήρυνση, ο διαβήτης, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο καταρράκτης, η γήρανση, η χρόνια φλεγμονή και οι εκφυλιστικές ασθένειες όπως η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Parkinson και η νόσος του Huntington (Uttara et al., 2009).

Πολυάριθμα βιοχημικά συστήματα έχουν δημιουργηθεί για *in vitro* αξιολόγηση προκειμένου να εξεταστούν οι επιβλαβείς επιδράσεις στην ακεραιότητα ή τη δραστηριότητα σημαντικών βιομορίων. Αυτές οι χημικές ουσίες έχουν ρόλο στη μετάφραση και έκφραση γονιδίων, στο μεταβολισμό, στις οδούς σηματοδότησης και στην ακεραιότητα των κυττάρων. Τα ένζυμα, οι υποδοχείς, τα λιπίδια της μεμβράνης, τα νουκλεϊκά οξέα ή/και οι παράγοντες που εμπλέκονται στη γονιδιακή έκφραση είναι μεταξύ των πολλών μορίων που επηρεάζονται. Πολυάριθμες δοκιμασίες βιωσιμότητας χρησιμοποιούνται συχνά σε κυτταρικό επίπεδο για τη μέτρηση των επιδράσεων των υποτιθέμενων τοξικών ουσιών των τροφίμων, προκειμένου να προεκταθεί το εύρος των δόσεων που χρησιμοποιούνται για τις μέγιστες ανεκτές συγκεντρώσεις τόσο σε κλινικά όσο και σε *in vivo* ζωικά μοντέλα (Anadon et al., 2014).

Μαζί με στοχευμένες *in vitro* έρευνες που επικεντρώνονται σε σημαντικά ένζυμα ειδικά για μεμονωμένα κύτταρα και σε μονοπάτια που εξαρτώνται από τους υποδοχείς, δημιουργήθηκε ένας αριθμός κυτταρικών *in vitro* συστημάτων προκειμένου να αποκτηθούν περαιτέρω μηχανιστικές γνώσεις. Ο χρυσός κανόνας για την αξιολόγηση της τοξικότητας

φαίνεται ότι εξακολουθεί να είναι τα *in vivo* μοντέλα ποντικών- ωστόσο, αυτές οι συμβατικές μέθοδοι δοκιμών έχουν μειονεκτήματα, όπως υψηλές τιμές, περιορισμένη απόδοση μετρήσεων, μεταβλητές αποκρίσεις, ηθικά διλήμματα και ανησυχίες σχετικά με την παρέκταση στον άνθρωπο (McGonigle & Ruggeri, 2014). Ως εκ τούτου, έχουν δημιουργηθεί νέες προσεγγίσεις και το παράδειγμα στην τοξικολογία έχει αλλάξει από τη συμβατική προσέγγιση των ακραίων τελικών σημείων που βασίζεται σε ζωικά μοντέλα σε μια προσέγγιση που βασίζεται σε μηχανισμούς και χρησιμοποιεί τεχνικές *in silico*.

Σε πολλές τεχνολογίες διαλογής υψηλής απόδοσης και υψηλού περιεχομένου χρησιμοποιούνται συστήματα διαλογής *in silico*, τα οποία συνδυάζουν αλγορίθμους βασισμένους σε υπολογιστή με στοχευμένα μοντέλα βασισμένα σε κύτταρα *in vitro*. Η τοξικογονιδιωματική, η τοξικοπρωτεονομική ή η τοξικομεταβολομική, αντίστοιχα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση κυτταροειδικών βιοδεικτών σε επίπεδο γονιδίων, πρωτεϊνών ή μεταβολιτών (Nishi et al., 2015). Τα δεδομένα τοξικολογίας τροφίμων που έχουν αποκτηθεί από βιοχημικά *in vitro*, κυτταρικά μοντέλα, ζωικά μοντέλα *in vivo* και συστήματα *in silico* έχουν ενσωματωθεί, με αποτέλεσμα τον εντοπισμό και την εφαρμογή συγκεκριμένων υποκατάστατων βιοδεικτών σε κλινικά περιβάλλοντα, καθώς και τη μηχανιστική κατανόηση της συστηματικής ή οργανοειδούς τοξικότητας στον άνθρωπο.



Διάγραμμα 1: Το ακαδημαϊκό ενδιαφέρον της διατροφικής τοξικολογίας ανά τα χρόνια (Gossiau, 2016).

## **Κεφάλαιο 2: Πηγές και είδη τοξικών ουσιών**

### **2.1 Τοξικές ουσίες στον πρωτογενή τομέα**

Τα παρασιτοκτόνα, που αποτελούν τη κύρια πηγή τοξικών ουσιών στον πρωτογενή τομέα, είναι είτε οργανικές είτε ανόργανες ουσίες που χρησιμοποιούνται σε οικιακό επίπεδο, στη γεωργία ή στη βιομηχανία για την απομάκρυνση, τον έλεγχο και τη θανάτωση μικροβίων, εντόμων, σκουληκιών τρωκτικών, καθώς και ζιζανίων (Randall et al. 2014). Τα φυτοφάρμακα αντιπροσωπεύουν περίπου το 80% της κατανάλωσης της κατηγορίας των παρασιτοκτόνων, γεγονός που τα καθιστά τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενο τύπο (Food print 2019). Σύμφωνα με τους Carvalho et al. (2006), η ανάπτυξη νέων φυτοφαρμάκων έχει οδηγήσει σε ανεπιθύμητες συνέπειες για τα ζώα, τα γεωργικά προϊόντα και την οικολογία. Το παρόν υποκεφάλαιο έχει ως στόχο να παρουσιάσει και να αξιολογήσει τις πιο πρόσφατες, σύγχρονες και μοναδικές εξελίξεις σχετικά με τις τοξικές ουσίες των παρασιτοκτόνων και τις επιπτώσεις τους στην ασφάλεια των τροφίμων, καθώς και τους κινδύνους που εγκυμονούν για την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον και τις μελλοντικές συστάσεις για την προστασία των τροφίμων από την εισαγωγή των παρασιτοκτόνων στη διατροφή (Carvalho et al., 2006).

#### **2.1.1 Παρασιτοκτόνα**

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η συζήτηση σχετικά με την αυξανόμενη χρήση παρασιτοκτόνων στη βιομηχανία και τη γεωργία λόγω των πιθανών κινδύνων για την υγεία και της περιβαλλοντικής τοξικότητας. Τα λιπάσματα και τα εντομοκτόνα είναι οι δύο κύριες χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη γεωργία. Ενώ τα δεύτερα συμβάλλουν στη διαχείριση ζιζανίων και παρασίτων, τα πρώτα προάγουν την ανάπτυξη και την ανάπτυξη των φυτών (US EPA 2017). Τα φυτοφάρμακα μπορούν να ψεκάστούν στο έδαφος, στις ρίζες των φυτών και στο φύλλωμα με τη μορφή σκόνης, υγρού ή αερίου. Η συστηματική δράση κάθε φυτοφαρμάκου καθορίζεται από τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζει τις φυσιολογικές διεργασίες των κυττάρων και τα οικολογικά στοιχεία που επηρεάζουν τη δομή του εδάφους. Τα υπολείμματα φυτοφαρμάκων στα φυτά και στο έδαφος αποτελούν μείζονα ζητήματα που επηρεάζουν τη διαθεσιμότητα των τροφίμων.

Ως γνωστόν, παγκοσμίως, το διχλωρο-, διφαινυλο-, τριχλωροαιθάνιο (DDT) και η δραστική ουσία χλωρπυρίφος (chlorpyrifos) είναι τα πιο συχνά αναφερόμενα φυτοφάρμακα που βρίσκονται στα τρόφιμα.

Οι επιπτώσεις στην υγεία και η μη ασφάλεια των φυτοφαρμάκων στα τρόφιμα για τον άνθρωπο αξιολογήθηκαν από τους William et al. (2019). Προβλέπουν το επίπεδο, τον αντίκτυπο και τη σοβαρή έκθεση των φυτοφαρμάκων στα τρόφιμα, εγείροντας ανησυχίες σχετικά με την ενστικτώδη κατάποσή τους από τους καταναλωτές χωρίς να συνειδητοποιούν τους πιθανούς κινδύνους για την υγεία. Οι συγγραφείς παρείχαν, ωστόσο, περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με συγκεκριμένους περιορισμούς έκθεσης στη διατροφή και την περίπλοκη εγγενή φύση των ρυθμιστικών τους αρχών. Επιπλέον, παρέχουν συνοπτικές, σύγχρονες προσεγγίσεις για τη διακυβέρνηση των οικοσυστημάτων που ελέγχουν τη χρήση φυτοφαρμάκων για να αποτρέψουν την ανάπτυξη ενός περιβαλλοντικά ευνοϊκού οικοτόπου.

Σύμφωνα με τους Annabella et al. (2018), τα φυτοφάρμακα έχουν επιζήμια επίδραση στην διατροφική ασφάλεια στην Αφρική. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, τα κύρια εμπόδια για την διατροφική ασφάλεια στην Αφρική είναι η κακή οικονομική διαχείριση και η έλλειψη ευαισθητοποίησης, γεγονός που αυξάνει το συνολικό κόστος των εισφορών φυτοφαρμάκων που σχετίζονται με τη διαχείριση και τη διασφάλιση των τροφίμων. Περιέγραψαν τους κινδύνους για την υγεία που συνδέονται με τη χρήση των φυτοφαρμάκων και πρότειναν πιο φιλικές προς το περιβάλλον και βιώσιμες βιολογικές εναλλακτικές λύσεις που μπορούν να συμβάλουν στη μείωση των αρνητικών επιπτώσεων των επίμονων χημικών ουσιών στα εδάφη και τις γεωργικές καλλιέργειες, βελτιώνοντας παράλληλα την αισθητική τους και τη μη τοξικότητα για τους τελικούς καταναλωτές (Annabella et al., 2018).

Οι Zikankuba et al. (2019) εξετάζουν την παραβατική συμπεριφορά που συνδέεται με τους περιορισμούς των φυτοφαρμάκων και τις επακόλουθες επιπτώσεις στην διατροφική ασφάλεια και το περιβάλλον. Οι συγγραφείς τόνισαν τα οφέλη της χρήσης φυτοφαρμάκων στη γεωργία. Ωστόσο, είναι αδύνατο να μετρηθούν οι βλαβερές επιπτώσεις τους. Η μη στοχευμένη χλωρίδα και τα ζώα του οικοσυστήματος έχουν επηρεαστεί σε μεγάλο βαθμό από τα υπολείμματα και τους μεταβολίτες των φυτοφαρμάκων. Επιπλέον, η χρήση φυτοφαρμάκων για μη γεωργικούς σκοπούς, όπως οι ψεκασμοί για κατσαρίδες και κουνούπια, έχει συνδεθεί με προβλήματα υγείας, αλλεργίες, οξεία και χρόνια τοξικότητα, νευροτοξικότητα, καρκίνο και τις περισσότερες αιτίες θνησιμότητας (Zikankuba et al., 2019). Κατά συνέπεια, προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια των υπολειμμάτων φυτοφαρμάκων για την ανθρώπινη υγεία, ο WHO, ο FAO και η Επιτροπή Codex Alimentarius έχουν θεσπίσει τυποποιημένα ανώτατα όρια για τα εν λόγω υπολείμματα στα τρόφιμα. Παράνομες οργανώσεις που έχουν κυκλοφορήσει «πλαστά» φυτοφάρμακα στην υπαίθρια



αγορά έχουν αγνοήσει τις προσπάθειες αυτών των ρυθμιστικών φορέων, γεγονός που έχει σοβαρές επιπτώσεις στην ασφάλεια των τροφίμων και στον κατάλληλο χειρισμό των επιβλαβών φυτοφαρμάκων στις αγροτικές βιομηχανίες. Οι συγγραφείς καταλήγουν συμβουλεύοντας κατάλληλα μέτρα για την ασφάλεια των τροφίμων και φιλικές προς το περιβάλλον, βιώσιμες γεωργικές πρακτικές.

66 διαφορετικά υπολείμματα φυτοφαρμάκων αξιολογήθηκαν και αναφέρθηκαν από τους Nakano et al. (2016) σε σχέση με είδη εσπεριδοειδών (N = 57) στη Βραζιλία. Μετά τον ποσοτικό προσδιορισμό, το μέσο εύρος ποσοστιαίας ανάκτησης ήταν 72-115, με τυπική απόκλιση 1-11. Το εύρος ή τα όρια ανίχνευσης για ποσοτικοποιήσεις μάζας στις πέντε επαναλήψεις που διερευνήθηκαν ήταν, αντίστοιχα, 0,005-0,4 mg/kg και 0,01-0,8 mg/kg. Το μέσο ποσοστό των φυτοφαρμάκων στα 66 δείγματα, σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης τους, ήταν 42,1% του μέσου εύρους 0,06-2,9 mg/kg. Από αυτά, το 3,5% ήταν μολυσμένα (κλοφεντεζίνη και μπιφενθρίνη) και το 12,3% ήταν παράνομα φυτοφάρμακα που ήταν πάνω από το μέγιστο επίπεδο υπολειμμάτων (Maximum Residue Level, MRL) και περιλάμβαναν τα μυκλοβουτανίλη, φενιτροθειό, παραθειό, αζινο-αιθύλιο και προφενόφο. Επιπλέον, ο εκτιμώμενος πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους ήταν 0,04-6,6% για τους ενήλικες και 0,1-26,5% για τα παιδιά. Οι συγγραφείς συνέστησαν την τακτική παρακολούθηση των φυτοφαρμάκων για τον εντοπισμό παράτυπων υπολειμμάτων και την προώθηση της ασφάλειας των τροφίμων, καθώς και την πρόβλεψη κάθε πιθανού κινδύνου για την υγεία πριν από την κατανάλωση (Nakano et al., 2016).

Οι Eze και Echezona (2012) αναφέρθηκαν στην ασφάλεια, την προστασία και τις διάφορες μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των γεωργικών παρασίτων. Οι συγγραφείς υπογράμμισαν την αναγκαιότητα της χρήσης τεχνικών ολοκληρωμένης διαχείρισης παρασίτων (ΟΔΠ), οι οποίες περιλαμβάνουν συνθετικά φυτοφάρμακα, φυτικά εκχυλίσματα και πολιτιστικές στρατηγικές, ως μέσο διαχείρισης των φυτικών παρασίτων. Τόνισαν την παρούσα ανθεκτικότητα των εντόμων στα εντομοκτόνα και τις πιθανές επιπτώσεις στην υγεία του οικοσυστήματος. Επιπλέον, τόνισαν ότι παρόλο που η διάρκεια ζωής, η ημερομηνία λήξης και οι προβλεπόμενες επιπτώσεις στους οργανισμούς των οργανικών παρασιτοκτόνων ή των βιο-παρασιτοκτόνων είναι ακόμη άγνωστες, θα αποτελούσαν τις καλύτερες εναλλακτικές προσεγγίσεις. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι καμία μεμονωμένη στρατηγική διαχείρισης παρασίτων δεν είχε αποδειχθεί επιτυχής στη

μείωση της διατροφικής ανασφάλειας και πρότειναν, ως ευεργετικό υποκατάστατο, την υιοθέτηση ενός συστήματος ολοκληρωμένης διαχείρισης παρασίτων.

Στο Κουμάσι της Γκάνας, οι Bolor et al. (2018) αξιολόγησαν τον κίνδυνο για την υγεία των ανθρώπων από τα υπολείμματα οργανοχλωριωμένων φυτοφαρμάκων στα λαχανικά. Πίστευαν ότι επειδή τα οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα είναι τόσο τοξικά, θα πρέπει να τεθούν εκτός νόμου παγκοσμίως. Ωστόσο, λόγω της αξιοσημείωτης αποτελεσματικότητάς τους στην εξάλειψη των φυτικών παρασίτων, οι περισσότεροι αγρότες, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, συνεχίζουν να τα χρησιμοποιούν παράνομα μέχρι σήμερα. Αναλύθηκαν και εξετάστηκαν συνολικά δεκαπέντε δείγματα. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι τα λάχανα από την Αγινγκιά είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις β-εξαχλωροκυκλοεξανίου (β-ΗΧΗ) ( $0,20 \pm 0,00$  μg/kg) και υψηλές συγκεντρώσεις μεθοξυχλωρίου ( $184,10 \pm 12,11$  μg/kg) (Bolor et al., 2018).

Πίνακας 1: Τα 10 πιο τοξικά παρασιτοκτόνα που βρίσκονται στα τρόφιμα (Jepson et al., 2020)

	Aquatic algae	Aquatic invertebrate	Fish chronic	Small mammal	Avian acute	Avian reproductive	Worm	Pollinator	Inhalation
5th percentile (g/ha)*	404.39	8.45	134.62	174.01	363.31	33.10	3.02	0.78	0.0042
1	Chloropicrin (A, T, and P)	Gamma-cyhalothrin (A)	Gamma-cyhalothrin (A)	Aldicarb (HHP)	Terbufos (HHP)	Fentin hydroxide (A and T)	Sulfoxaflor	Spinosad (P)	1,3-dichloropropene (A, T, P, and B)
2	Flufenacet (A)	Dimethoate (A, T, P, and B)	Esfenvalerate (A and P)	Bromadiolone (HHP)	Carbofuran (HHP)	Fenpropathrin (A, T, and P)	Tefluthrin (HHP)	Emamectin benzoate (A and P)	Cube extracts (B)
3	Azoxystrobin (A)	Bifenthrin (A)	Tefluthrin (HHP)	Terbufos (HHP)	Phorate (HHP)	Diquat dibromide (T and B)	Methyl isothiocyanate (A and B)	Imidacloprid (HHP)	Methyl isothiocyanate (A and B)
4	Oxyfluorfen (A and T)	Tefluthrin (HHP)	Tolfenpyrad (A)	Parathion (HHP)	Parathion (HHP)	Diquat ion (T)	Terbufos (HHP)	Clothianidin (HHP)	Terbufos (HHP)
5	Fentin hydroxide (A and T)	Methamidophos (HHP)	Lambda-cyhalothrin (A and P)	Oxamyl (HHP)	Aldicarb (HHP)	Dicofol (T and B)	Thiophanate-methyl (T)	Thiamethoxam (HHP)	Methyl bromide (HHP)
6	Pyraflufen-ethyl	Phorate (HHP)	Cyfluthrin (HHP)	Phorate (HHP)	Diazinon (A, T, P, and B)	Tetraconazole (T)	Methidathion (HHP)	Avermectin (A and P)	Chloropicrin (A, T, and B)
7	Prosulfuron (A)	Esfenvalerate (A and P)	Methidathion (HHP)	Disulfoton (HHP)	Bendiocarb (A, T, P, and B)	Parathion (HHP)	Carbendazim (HHP)	Zeta-cypermethrin (A and P)	Parathion (HHP)
8	Copper sulphate (A)	Lambda-cyhalothrin (A and P)	Terbufos (HHP)	Avermectin (A and P)	Oxamyl (HHP)	Avermectin (A and P)	Dazomet (A, T, and P)	Dinotefuran (A and P)	Chlorpyrifos (A, T, P, and B)
9	Hexazinone (A and T)	Beta-cypermethrin (A and P)	Bifenthrin (A)	Formetanate hydrochloride (A, T, and P)	Disulfoton (HHP)	Metaflumizone	Acetamiprid (A)	Cyfluthrin (HHP)	Diazinon (A, T, P, and B)
10	Thifensulfuron methyl	Fenpropathrin (A, T, and P)	Phorate (HHP)	Endosulfan (HHP)	Ethion (A, T, P, and B)	Disulfoton (A and T)	Endosulfan (HHP)	Fipronil (HHP)	Phorate (HHP)

Letters next to each active ingredient indicate its status in our classification system. HHP=highly hazardous pesticide. A=aquatic risk mitigation. T=terrestrial risk mitigation. P=pollinator risk mitigation. B=bystander risk mitigation. \*The 5th percentile of the frequency distribution of application rates generating a 10% risk of an adverse outcome in each risk model is also shown as guidance concerning the relative sensitivity of each risk endpoint.

Table 2: Ranking of the ten most toxic pesticides in each risk model

Τα αποτελέσματα των δεικτών κινδύνου για την υγεία έδειξαν ότι μπορεί να υπάρχει σημαντικός κίνδυνος για την υγεία των ενηλίκων, αλλά ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος για τα παιδιά. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους, τα φυτοφάρμακα που βρέθηκαν στα δείγματα εδάφους ήταν μεθοξυχλώριο > διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο (DDT) > αλδρίνη > OCPs με αντίστοιχα εύρη <0,01 έως 49,00, <0,01 έως 165,81 και <0,01 έως 174,91 μg/kg. Στα

δείγματα νερού που αναλύθηκαν βρέθηκαν φυτοφάρμακα, συμπεριλαμβανομένων του p,p'-

DDT, των ισομερών του DDT, του HCH και του β-HCH. Οι δείκτες επικινδυνότητας των υπόγειων υδάτων έδειξαν πιθανή τιμή καρκινογόνου κινδύνου ( $>10^{-6}$ ) που ήταν υψηλότερη από τα συνιστώμενα όρια. Επιπλέον, η μη καρκινογόνος αξιολόγηση έδειξε ότι η αλδρίνη ήταν πάνω από τα ασφαλή όρια ( $>1$ ). Τέλος, οι συγγραφείς πρότειναν ότι η κατανάλωση λαχανικών που προέρχονται από μολυσμένες πηγές (έδαφος και νερό) θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντικό κίνδυνο για την υγεία του ατόμου, τόσο καρκινογόνο όσο και μη καρκινογόνο.

## 2.2 Μυκοτοξίνες

Από όλους τους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, οι μύκητες αποτελούν τη δεύτερη μεγαλύτερη ομάδα και είναι σημαντικοί για την ανθρώπινη υγεία. Οι μύκητες αποτελούν απειλή για τους ανθρώπους λόγω της εκτεταμένης παρουσίας τους στο περιβάλλον και στην τροφική αλυσίδα. Ένας σημαντικός κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία είναι η επιμόλυνση των γεωργικών προϊόντων με μυκοτοξίνες. Τόσο οι άνθρωποι όσο και τα ζώα υφίστανται οξεία και μακροχρόνια τοξικότητα όταν καταναλώνουν τρόφιμα μολυσμένα με μυκοτοξίνες. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας (FAO), οι μυκοτοξίνες μολύνουν περίπου το 25% των παγκόσμιων διατροφικών καλλιεργειών. Παρόλο που έχουν βρεθεί μεταξύ 300 και 400 διαφορετικοί τύποι μυκοτοξινών, οι μυκοτοξίνες που προέρχονται από *Aspergillus* έχουν συγκεντρώσει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον όσον αφορά τις επιπτώσεις τους στην υγεία των φυτών, των ζώων και του ανθρώπου. Κατά την αξιολόγηση της ασφάλειας και της ποιότητας των τροφίμων, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ο σχηματισμός επιβλαβών μυκοτοξινών και η παρουσία τοξινογόνων ειδών μυκήτων (FAO, 2004).

Για την καταπολέμηση του παγκόσμιου προβλήματος της επιμόλυνσης των τροφίμων με μυκοτοξίνες, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) και ο FAO υιοθέτησαν αυστηρά ρυθμιστικά πρότυπα. Το κοινό επιστημονικό συμβούλιο (WHO/FAO) δήλωσε ότι είναι υπεύθυνο για την αξιολόγηση των προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με τις μυκοτοξίνες. Η αφλατοξίνες (Aflatoxins, AFT), οι ωχρατοξίνες (Ochratoxins, OTAs), η πατουλίνη (Patulin, PAT), η κιτρίνη (Citrinin, CIT), η αφλατρεμίνη (Aflatrem, AT), το κυκλοπιαζονικό οξύ (Cyclopiazonic acid, CPA), η τερρεΐνη (Terrein, TR), η στεριγματοκυστίνη (Sterigmatocystin, ST), η γλοιτοτοξίνη (gliotoxin, GT) και άλλες χαρακτηριστικές ενώσεις

συγκαταλέγονται μεταξύ των πολυάριθμων απειλητικών για τη ζωή βιοτοξινών που παράγονται από τα είδη *Aspergillus* (FAO, 2003).

Τα κρούσματα AFTs, τα οποία αντιπροσωπεύουν το 30% της παγκόσμιας μόλυνσης των τροφίμων, καταγράφηκαν στην Ινδία. Ακόμη και σε επίπεδα νανογραμμαρίων, οι AFTs είναι μεταλλαξιγόνες, τερατογόνες, γενετοξικές, ηπατοτοξικές και θερμοσταθερές. Διακρίνονται σε AFB1, AFB2, AFG1 και AFG2 και είναι όλες εν δυνάμει επιβλαβείς για την υγεία των ανθρώπων και ενδέχεται να επιμολύνουν μια ποικιλία αγροτικών προϊόντων, τροφίμων και ζωοτροφών. Στα ζώα, η AFB1 μεταβολίζεται σε AFM1. Μετά την πρόσληψη, οι AFG2 και AFB2 μεταβολίζονται σε AFG1 και AFB1, αντίστοιχα. Όσον αφορά τα νεφρικά προβλήματα, η OTA και η CIT λειτουργούν συνδυαστικά ως συνεργιστικός αιτιολογικός παράγοντας της Βαλκανικής Ενδημικής Νεφροπάθειας (BEN) για τη μείωση της παραγωγής RNA. Επιπλέον έχει υποστηριχθεί ότι η AT προκαλεί νευροεκφυλιστικές ασθένειες σε ανθρώπους και ζώα, καθώς και σύνδρομο «stagger». Επιπλέον, η PAT προσβάλλει μια ποικιλία τροφίμων και φρούτων και παράγεται από τα *Penicillium*, *Aspergillus*, *Paecilomyces* και *Byssoschlamys*. Η PAT προκαλεί εντερική αιμορραγία, φλεγμονή και έλκη. Σε παρόμοιο πνεύμα, τόσο οι άνθρωποι όσο και τα ζώα παρουσίασαν εκτεταμένη τοξικότητα στα CPA, GT, STC, TA και άλλα μικρά μόρια/φυσικούς μεταβολίτες που παράγονται από είδη *Aspergillus*. Δυστυχώς, πολλά έθνη δεν έχουν καταφέρει να ελέγξουν την ποσότητα των δηλητηρίων που βρίσκονται στα τρόφιμα και τις ζωοτροφές (Navale et al., 2021).

### 2.2.1 Αφλατοξίνες (AFT)

Η δηλητηρίαση από μούχλα που σχετίζεται με τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους αλκαλόης (ergot alkaloid) έχει καταγραφεί εδώ και πολλά χρόνια, αλλά δεν είχε αποκτήσει ευρεία αναγνώριση μέχρι την πρωτοποριακή ανακάλυψη των AFTs το 1961. Η μεταδοτική ασθένεια, η κατάχρηση αλκοόλ, η έλλειψη θερμίδων και η στέρηση θρεπτικών συστατικών μπορεί να συμβάλλουν στη σοβαρότητα και τις επιπτώσεις της τοξίνης. Ο υποσιτισμός έχει αυξημένο αντίκτυπο όταν ένα άτομο είναι ευάλωτο σε μικροβιακές ασθένειες. Λόγω των δυνητικά θανατηφόρων συνεπειών αυτών των τοξινών, πολλά έθνη έχουν θέσει αποδεκτά όρια για την παρουσία τους σε τρόφιμα και ζωοτροφές που προορίζονται για κατάποση. Η Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) και η Επιστημονική Επιτροπή Τροφίμων (SCF) ανέπτυξαν επιστημονικές απόψεις για τη ρύθμιση των μυκοτοξινών χρησιμοποιώντας πολύ παρόμοιες στρατηγικές. Ωστόσο, μεγάλες διεθνείς αγορές όπως η Ινδία δεν έχουν καθορισμένα ανώτατα όρια. Ένα σημαντικό

πρόβλημα είναι η έλλειψη αναγνώρισης αυτών των τοξινών στις εγκαταστάσεις στα σημεία περίθαλψης (Point of Care, PoC), εκτός από την υψηλή σταθερότητα και τη συσσώρευση μυκοτοξινών κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης και της επεξεργασίας τροφίμων, όπως των σιτηρών. Το PoC αναφέρεται στη βασική ιατρική διάγνωση που διεξάγεται κοντά στο σημείο περίθαλψης του ασθενούς με στόχο τη λήψη γρήγορων αποτελεσμάτων εργαστηριακής ποιότητας (lab-quality results) σε πραγματικό χρόνο. Προσφέρει στους καταναλωτές γρήγορη, πρακτική μεταφορά που θα έπρεπε να είναι ακριβής και με λογικό κόστος (Navale et al., 2021).

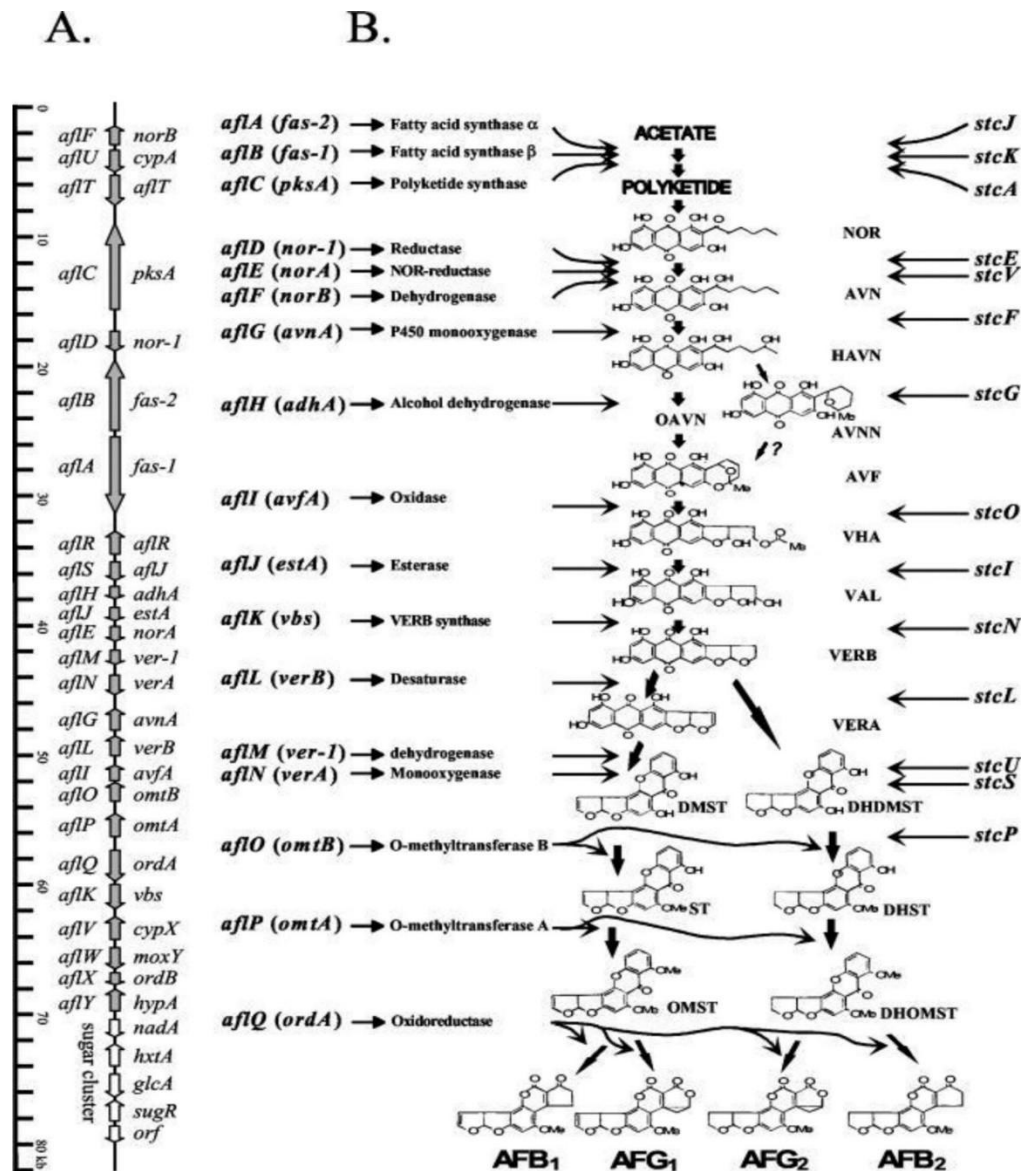
Τα πιο συνηθισμένα είδη *Aspergillus* στα τρόφιμα και στο περιβάλλον παγκοσμίως είναι αυτά που παράγουν AFTs, τα οποία ευθύνονται από μόνα τους για το 30% περίπου των περιστατικών. Τα τελευταία 40 χρόνια, έχουν σημειωθεί πολυάριθμες επιδημίες μυκοτοξικότητας στην Ινδία, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας από AFTs. Το 1976, εκδηλώθηκε επιδημία εντεροεργοτισμού στο Ρατζαστάν, το Μαχαράστρα και το Γκουτζαράτ, ως αποτέλεσμα της κατανάλωσης βοοειδών μολυσμένης με ερυσιβώδεις αλκαλοειδείς ουσίες, η οποία οδήγησε σε ασθένεια τύπου degnala. Σε πουλερικά από τη Βόρεια Ινδία ανακαλύφθηκε κίρρωση που περιλάμβανε ηπατίτιδα του σώματος στην παιδική ηλικία. Το Himachal Pradesh είχε το σοβαρό ξέσπασμα της αφλατοξίκωσης σε κοτόπουλα. Στη δυτική Ινδία, το Γκουτζαράτ και το Ρατζαστάν επηρεάστηκαν και 106 άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους το 1974 ως αποτέλεσμα της κατανάλωσης μολυσμένου σιταριού. Το 2004, μια έρευνα διαπίστωσε ότι στις ζωοτροφές υπήρχαν 19.757 μυκοτοξίνες-ωστόσο, οι AFT ήταν πιο συχνές στη Νοτιοανατολική Ασία (Gruber-Dorninger et al., 2019).

### 2.2.2 Αλφατρέμ (AT)

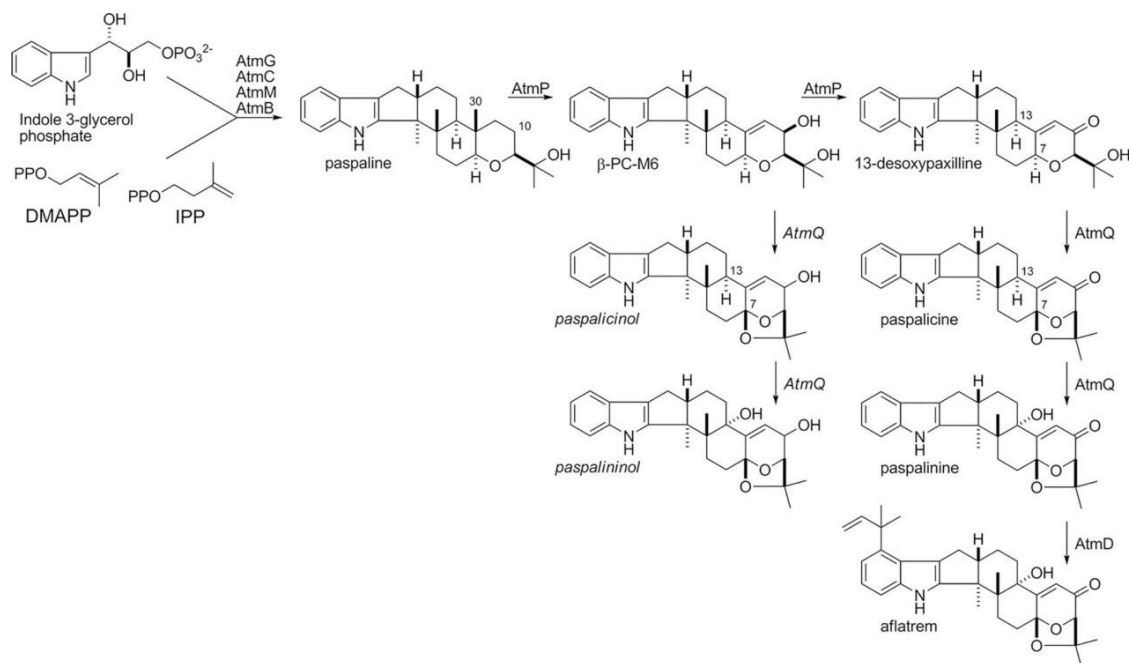
Το Αλφατρέμ (AT) είναι μια ισχυρή τρεμογόνο (tremorgenic) τοξίνη (ινδολο-διτερπένιο) που παράγεται σε μικρές ποσότητες από τα *A. minisclerotigenes* και *A. flavus*. Τοξίνες όπως paspalitrems, paspaline, terpendoles, shearinines, penitrems, lolitrems, janthitrems, paxilline και surinates μπορούν να παραχθούν από αυτά τα στελέχη. Η AT είναι εμφανής ως δύσοσμη αποσύνθεση τροφίμων που αναπτύσσεται σε μια σειρά από προϊόντα και είναι γνωστό ότι προκαλεί νευρολογικές ασθένειες. Ένας πρόδρομος για καθέναν από αυτούς τους μεταβολίτες είναι το διφωσφορικό γερανυλ-γερανύλιο (geranylgeranyl diphosphate, GGPP), το οποίο έχει επίσης ένα ινδολικό τμήμα που παράγεται από την τρυπτοφάνη. Η AT είναι επικίνδυνη τόσο για την υγεία των ανθρώπων όσο και για την υγεία των ζώων, επειδή έχει

συνδεθεί με τα σύνδρομα stagger, μια ομάδα νευροεκφυλιστικών ασθενειών που χαρακτηρίζονται από υπερδιέγερση και μυϊκό ρίγος (Reddy et al., 2019).

Το σύνολο των γονιδιωμάτων των *A. flavus* NRRL3357 και *A. oryzae* RIB40 χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία των δεδομένων αλληλουχίας, τα οποία περιλάμβαναν αλληλουχίες γονιδίων που είναι πολύ συγκρίσιμες με εκείνες της σύνθεσης παξιλλίνης. Για τη δημιουργία της ΑΤ απαιτούνται τα γονίδια *atmG*, *atmC* και *atmM*, τα οποία είναι ομόλογα με τα *raxG*, *raxC* και *raxM*, αντίστοιχα. Ωστόσο, από τα επτά γονίδια που απαιτούνται για την παραγωγή παξιλλίνης, μόνο τρία εκφράζονται από πιθανά ορθόλογα στον γονιδιακό τόπο ΑΤΜ1. Τα υπόλοιπα γονίδια, τα οποία αποτελούσαν ένα γονιδιακό σύμπλεγμα 25 kb, βρέθηκαν στον δεύτερο τόπο, τον ΑΤΜ2, και ήταν πανομοιότυπα με τα γονίδια βιοσύνθεσης της παξιλλίνης *raxA*, *raxB*, *raxP* και *raxQ* (Zhang et al., 2004).



Εικόνα 1: Μεταβολικά μονοπάτια σύνθεσης των διαφορετικών αφλατοξινών (Zhang et al., 2004)



Εικόνα 2: Μεταβολικό μονοπάτι σύνθεσης της αλφατρεμ τοξίνης (Zhang et al., 2014)

### 2.2.3 Ωχροτοξίνες

Οι ωχροτοξίνες, επίσης γνωστές χημικά ως OTA, OTB και OTC, είναι δευτερογενείς μεταβολίτες που προέρχονται από μύκητες. Λόγω της έλλειψης χλωρίου, οι OTC και OTB είναι λιγότερο επικίνδυνες. Η OTA προέρχεται από μια πολυκετιδική συνθάση (polyketide synthase, PKS) που συνδέεται με  $\beta$ -φαινυλαλανίνη (οικογένεια διυδροκουμαρινών). Σε αντίθεση με άλλες σημαντικές μυκοτοξίνες, τα τοξικά χαρακτηριστικά της OTA είναι καλά κατανοητά- ωστόσο, κανένα είδος μύκητα δεν διαθέτει πλήρη οδό βιοσύνθεσης για την OTA. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ομάδα της ισοκουμαρίνης είναι ένα πενταπεπτιδίο που παράγεται με τις οδούς της PKS από οξικό και μηλονικό οξύ. Το γονίδιο της PKS, το οποίο είναι γνωστό ότι είναι το πρωταρχικό ένζυμο, είναι απαραίτητο για τη βιοσύνθεση της OTA. Το ετεροκυκλικό τμήμα του OTA έχει δομικές ομοιότητες με το μουλένιο που παράγεται από τα *A. ochraceus*, *A. westerdijkiae* και *A. melleus* (Huff & Hamilton, 1979).

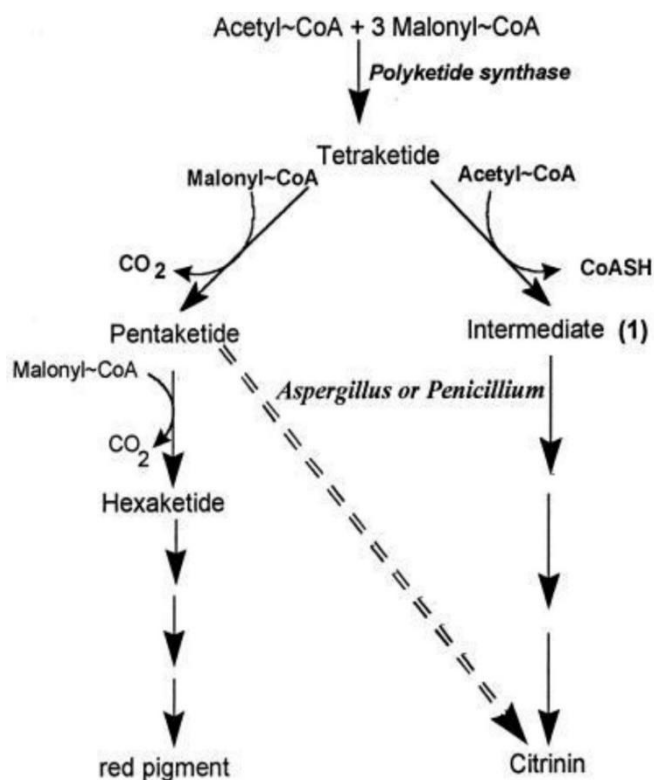
Τα δύο είδη που παράγουν σε μεγαλύτερο ποσοστό τοξίνες OTA είναι το *Aspergillus* και το *Penicillium*, τα οποία βρίσκονται σε όλο τον πλανήτη. Ένα ευρύ φάσμα τροφίμων, όπως σταφύλια, καφές, κακάο, αμύγδαλα, παιδικές τροφές, κρασί, καλαμπόκι, ρύζι, σιτάρι, χοιρινό κρέας, τυρί, μπύρα, ζωοτροφές, ελαιούχοι σπόροι αλλά και περιβάλλοντα όπως ο αέρας εσωτερικών χώρων, μολύνεται από αυτή τη σημαντική και επιβλαβή τοξίνη. Η OTA δημιουργείται κατά την αποθήκευση των καλλιεργειών και προκαλεί ποικίλες δυσμενείς



επιπτώσεις στα ζώα. Αυτή η τοξίνη βλάπτει το ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζοντας κυρίως τα νεφρά. Δεν υπάρχουν αποδείξεις για βλάβη των νεφρικών οργάνων στους ανθρώπους, παρά τα συντριπτικά στοιχεία για τοξικότητα των νεφρικών οργάνων και καρκίνο των νεφρικών οργάνων σε ζώα που εκτίθενται σε ΟΤΑ. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι η ΟΤΑ είναι καρκινογόνος, τερατογόνος, γενετοξική, ηπατοτοξική, ανοσοτοξική και νευροτοξική τόσο για τους ανθρώπους όσο και για τα ζώα (Reddy et al., 2019).

#### 2.2.4 Κιτρινίνη (CIT)

Το *P. citrinum* παράγει έναν πολυκετιδικό μεταβολίτη που ονομάζεται κιτρινίνη (CIT), ο οποίος λειτουργεί ως αντιβιοτικό κατά ζωικών κυττάρων, βακτηριοφάγων, σαρκομάτων και βακτηρίων. Το CIT είναι μια νεφρική τοξίνη που προσβάλλει τα οικόσιτα ζώα, τα πουλερικά, τα πτηνά και τους ανθρώπους. Αν και ο μοριακός μηχανισμός τοξικότητάς της δεν είναι πλήρως κατανοητός, η CIT είναι γενετοξική, εμβρυοκτόνος και φετοτοξική και παίζει ρόλο στη γένεση της ενδημικής νεφροπάθειας. Έχει δομικές ομοιότητες με το ΟΤΑ, με τα *A. alabamensis*, *A. carneus*, *A. floccose*, *A. allahabadii*, *A. hortai*, *A. neoindicus*, *A. pseudoterreus*, *A. niveus* και *A. flavipes* να είναι τα πιο σημαντικά είδη που μπορούν να παράξουν CIT (Samson et al., 2011).



Εικόνα 3: Μεταβολική οδός κιτρινίνης (Samson et al., 2011)

### 2.2.5 Πατουλίνη (PAT)

Περίπου τριάντα είδη, μεταξύ των οποίων και εκείνα των *Penicillium*, *Aspergillus*, *Raecilomyces* και *Byssosclamyces*, παράγουν μεταξύ άλλων τον τοξικό μεταβολίτη πατουλίνη (PAT), ο οποίος βρίσκεται κυρίως σε φρούτα. Οι *Aspergillus clavatus*, *A. giganteus* και *A. longivesica* είναι μέλη της ομάδας Clavati και μπορούν να παράγουν PAT. Διερευνήθηκε ως πιθανό αντιβιοτικό για χρήση στην ανθρώπινη ιατρική με την εμπορική ονομασία Tercinipin, αλλά η τοξικότητά του τόσο για τους ανθρώπους όσο και για τα ζώα οδήγησε στην εγκατάλειψή του. Η PAT έχει συμπεριληφθεί στον κατάλογο των μυκοτοξινών λόγω της πιθανής τοξικότητάς της και η ποσότητά της στα τρόφιμα περιορίζεται σε πολλά κράτη. Έχουν καθοριστεί οι επιτρεπόμενες ποσότητες PAT σε χυμούς (50 µg/L), σε στερεά προϊόντα μήλου (25 µg/L) και σε τρόφιμα που προορίζονται για βρέφη και παιδιά (Kim et al., 2018).

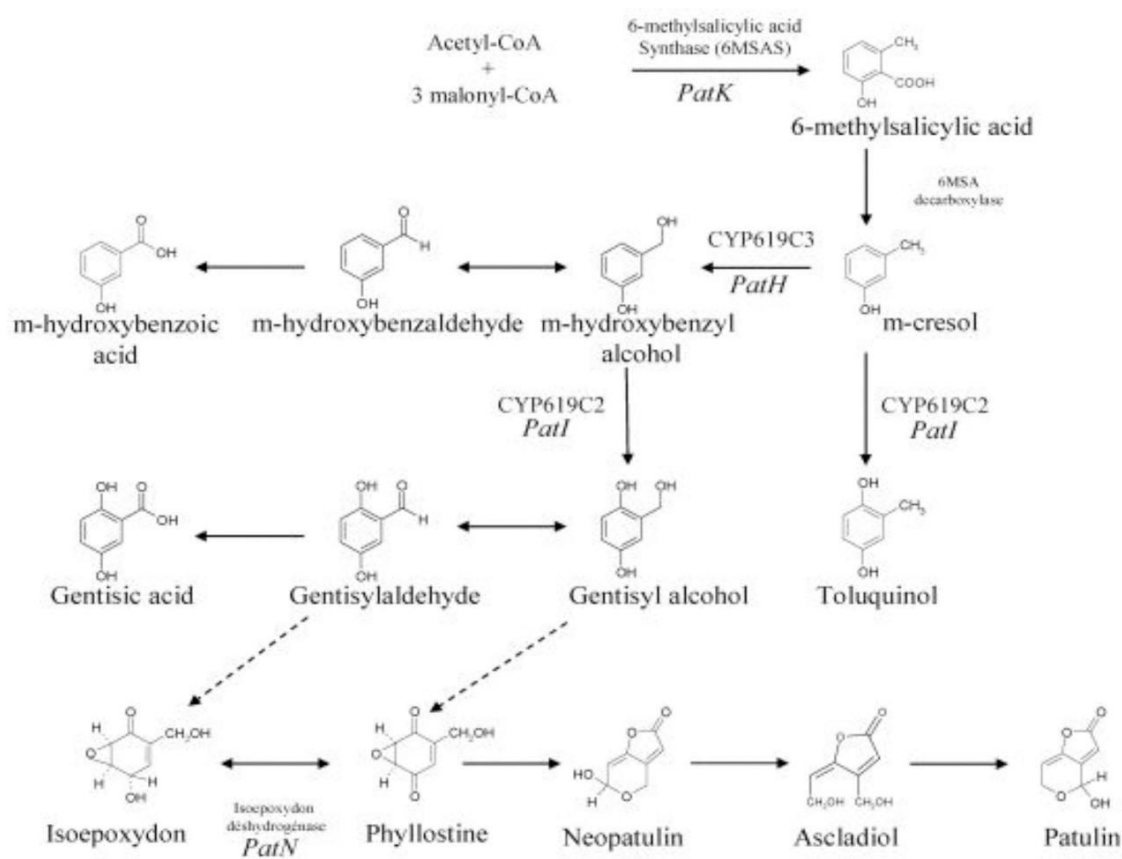
Λόγω της δομικής της συγγένειας με τις σουλφυδρυλικές ομάδες (μονός δεσμός Η), η PAT αναστέλλει ένα ευρύ φάσμα ενζύμων. Στις ανθρώπινες εντερικές κυτταρικές σειρές HT29 και Caco-2, προκαλεί έλκη, φλεγμονή και εντερική αιμορραγία. Μειώνει επίσης την δια-ενδοθηλιακή ηλεκτρική αντίσταση, η οποία με τη σειρά της προκαλεί την αδρανοποίηση της φωσφατάσης της πρωτεϊνικής τυροσίνης. Η PAT επηρεάζει την ανάπτυξη των ανθρώπινων εμβρυϊκών νεφρικών κυττάρων (HEK293), οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες και τελικά σε απόπτωση. Μαζί με την πρόκληση υπερδραστηριότητας των αεραγωγών, αιμορραγίας, διογκωμένου διάμεσου ιστού, διαστολής και ίνωσης του φλοιού, αυξημένης τρανσαμινάσης της αλανίνης και ασπαρτικής τρανσαμινάσης στον ορό, υπεροξειδωσής των λιπιδίων και κυτταρικής βλάβης, οδηγεί επίσης σε αυξημένα επίπεδα Th2 κυτταροκινών και αυξημένη παραγωγή γ-IFN.

### 2.2.6 Τερρεΐνη (Ter A)

Ένας δευτερογενής, τοξικός μεταβολίτης γνωστός ως τερρεΐνη (Ter A) έχει ταυτοποιηθεί από είδη *Aspergillus*, συμπεριλαμβανομένων των *A. terreus*, *A. lentulus*, *A. novofumigatus*, *A. fischeri* και *A. stellatus*. Έντεκα πιθανά γονίδια έχουν ταυτοποιηθεί και η λειτουργία τους στη βιοσύνθεση του έχει αποσαφηνιστεί, ενώ ολόκληρη η οδός βιοσύνθεσης παραμένει ασαφής. Η Ter A έχει πολλά οφέλη, όπως λευκαντικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες. Το Ter A έδειξε ότι η αγγειογένεση αναστέλλεται στην ανδρογονοεξαρτώμενη κυτταρική σειρά καρκίνου του προστάτη (LNCaP-CR). Το TerA συμπυκνώνει πρώτα το ακετυλο-CoA με δύο, τρεις ή τέσσερις μονάδες μηλονυλο-CoA για να

δώσει τα μόρια 5 (4-HMP- 4 υδροξυ-6-μεθυλοπυρανόνη), 4 (OA- ορσελλινικό οξύ) και 6 (2,3-δεϋδρο-6-HM- 6-υδροξυμελλεΐνη).

Η 6-HM (6-υδροξυμελλεΐνη) δρα ως πρόδρομος παράγοντας στη σύνθεση της τερρεΐνης. Το Ter A μειώνει επίσης τη δραστηριότητα της χυμοθρυψίνης και προάγει τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο σε ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές σειρές του πνεύμονα, δρώντας ως αναστολέας του πρωτεασώματος (NCI-H292). Επιπλέον, εμποδίζει την ανάπτυξη ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του μαστού. Η επιθηλιακή κυτταρική σειρά Zaehleencarcinoma και ο ανθρώπινος πνεύμονας στην έρευνα τοξικότητας Ter A κατέδειξαν αναστολή της βιωσιμότητας των κυττάρων, του πολλαπλασιασμού και των μορφολογικών ανωμαλιών. Επιπλέον, προκαλεί την ενεργοποίηση των STAT3, ERK1/2 και JNK1/2 στα HGF καθώς και την παραγωγή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Kim et al., 2018).



Εικόνα 4: Μεταβολική οδός της πατουλίνης (Kim et al., 2018)

### 2.3 Τοξικές ουσίες του δευτερογενή τομέα

Διαφορετικοί τύποι πρόσθετων υλών προστίθενται στα τρόφιμα για την επίτευξη των επιθυμητών χαρακτηριστικών, όπως η γεύση, η συντήρηση και η γλύκανση. Κατευθυντήριες

γραμμές για κανονισμούς ασφαλούς χρήσης και κατάλογοι εγκεκριμένων πρόσθετων τροφίμων δημοσιεύονται από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, την Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων, τον Οργανισμό Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης και τις Διεθνείς Συσκέψεις Εναρμόνισης. Χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές, τα πρόσθετα τροφίμων αξιολογούνται προσεκτικά για κυτταροτοξικότητα, γονιδοτοξικότητα, μεταλλαξιγένεση και ηπατοτοξικότητα. Οι έρευνες για την ασφάλεια των προσθέτων τροφίμων διεξάγονται μέσω κυτταρογενετικής αξιολόγησης, η οποία περιλαμβάνει δοκιμές για κατάθλιψη, άγχος και υπερκινητικότητα, καθώς και μακροχρόνια καρκινογένεση, αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα και δοκιμή γονιδιακής μετάλλαξης. Οι αδυναμίες αυτών των μελετών περιλαμβάνουν την εξειδίκευση των ατόμων και τη χρήση ανεπαρκούς δοκιμασίας παρακολούθησης *in vivo*. Επιπλέον, η κύρια πρόκληση είναι ότι δεν υπάρχουν ενιαίες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την κατάσταση αυτών των παραγόντων στις διάφορες περιοχές ή παγκοσμίως (Kumar et al., 2019).

### **2.3.1 Τοξικότητα των πρόσθετων τροφίμων**

#### **2.3.1.1 Χρωστικές**

Τα φυσικά πρόσθετα χρωστικών συχνά δεν έχουν αρνητικές παρενέργειες, αν και έχει ανακαλυφθεί ότι τα φυσικά χρώματα μπορούν να προκαλέσουν ποικίλα φυσιολογικά προβλήματα στον οργανισμό. Σύμφωνα με μια μελέτη, τα άτομα με κνίδωση και αγγειοοίδημα μπορεί να έχουν διαφορετικές αλλεργικές ευαισθησίες στην κανθαξανθίνη και την καροτίνη. Παρατηρήθηκε επίσης αναφυλακτικό σοκ με τη χρήση του χρώματος Annatto με βάση το καροτένιο, γεγονός που επιβεβαίωσε επίσης την ύπαρξη ενός αντισώματος IgE ειδικά για το Annatto. Έχουν επίσης βρεθεί ειδικά αντισώματα IgE έναντι άλλων χρωστικών, όπως ο κρόκος, η καρμίνη, η κουρκουμίνη και η ενοσιάνη. Η τατραζίνη, ένας τεχνητός χρωστικός παράγοντας, συνδέθηκε το 1959 με περιπτώσεις άσθματος, κνίδωσης και υπερευαισθησίας. Σύμφωνα με τους Arora et al. (2009), πρόσθετες έρευνες έχουν δείξει ότι αυτοί οι χρωστικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν κνίδωση, ημικρανία, θολή όραση, κνησμό, ρινίτιδα, ασφυξία, αδυναμία, αίσθηση ζέστης, αίσθημα παλμών και κνησμό (Arora et al., 2009).

Λόγω των καρκινογόνων επιπτώσεών του, οι οποίες αποδείχθηκαν σε μια μελέτη με αρουραίους για ανάπτυξη όγκων, το κυανού FCF, το οποίο χρησιμοποιείται σε διάφορα γαλακτοκομικά προϊόντα, επιδόρπια και ποτά, τέθηκε εκτός νόμου στο μεγαλύτερο μέρος

της Ευρώπης. Αφού περάσει από το έντερο, το πράσινο FCF - το οποίο δίνει χαρακτηριστικό πράσινο χρώμα σε πράσινα μπιζέλια, λαχανικά, ψάρια, γλυκά, ξηρά μείγματα ψησίματος και σάλτσες - εμφάνισε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ποντίκια και καταστολή της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών σε αρουραίους. Έχει αποδειχθεί ότι η ινδιγοτίνη, η οποία χρησιμοποιείται ως χρωστικός παράγοντας σε διάφορα προϊόντα αρτοποιίας, επικαλύψεις, παγωτά, γλυκίσματα, μπισκότα και κάψουλες, είναι ένα αλλεργιογόνο με συμπτώματα ανάλογα αυτά του άσθματος (Merham, 2011).

#### 2.3.1.2 Αντιοξειδωτικά

Στη βιομηχανία τροφίμων, τα αντιοξειδωτικά -φυσικά και τεχνητά- χρησιμοποιούνται για να παρατείνουν τη διάρκεια ζωής και την εμφάνιση των τροφίμων. Στα φυσικά αντιοξειδωτικά περιλαμβάνονται η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και ορισμένα βότανα και μπαχαρικά όπως η ρίγανη, ο βασιλικός, το δεντρολίβανο, το πιπέρι, το μοσχοκάρυδο, η κανέλα και το θυμάρι. Τα συνθετικά αντιοξειδωτικά, από την άλλη πλευρά, είναι κυρίως φαινολικά και χρησιμοποιούνται επειδή είναι εύκολα διαθέσιμα και λειτουργούν αποτελεσματικά. Παραδείγματα αυτών είναι η βουτυλιωμένη υδροξυλοανισόλη, το βουτυλιωμένο υδροξυλοτολουόλιο και το γαλλικό προπύλιο. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, η παρατεταμένη χρήση συνθετικών αντιοξειδωτικών μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες ασθένειες ή φυσιολογικές καταστάσεις, όπως δερματίτιδα, άσθμα, ενοχλήσεις στις αρθρώσεις, στομαχικά προβλήματα και προβλήματα όρασης και στομάχου. Κατά καιρούς παρατηρήθηκαν επίσης παχυσαρκία, κνίδωση και έντονη εφίδρωση. Σε μια μελέτη που βασίστηκε σε ανθρώπους για το βουτυλιωμένο υδροξυλοανισόλιο και το βουτυλιωμένο υδροξυλοτολουόλιο αναφέρθηκαν ρινίτιδα, πονοκέφαλος, άσθμα, πόνος στην πλάτη, διαφόρηση ή υπνηλία (Anbudhasan et al., 2014).

Η καρκινογένεση του ήπατος διαπιστώθηκε σε άλλη έρευνα που αφορούσε αρουραίους, ποντίκια, χοίρους και πιθήκους. Ορισμένα τεχνητά αντιοξειδωτικά υφίστανται θερμική επεξεργασία διατροφικών στοιχείων, όπως τα γαλλικά άλατα, τα οποία διασπώνται πέραν των 148°C, σχηματίζοντας επιβλαβείς μεταβολίτες. Η Κοινή Επιτροπή Εμπειρογνομόνων για τα Πρόσθετα Τροφίμων (Joint Expert Committee for Food Additives, JECFA) και η Επιστημονική Επιτροπή Τροφίμων της Ευρωπαϊκής Κοινότητας (European Community's Scientific Committee for Food, ECSCF) είναι δύο ρυθμιστικοί φορείς που έχουν χαρακτηρίσει έναν περιορισμένο αριθμό προϊόντων ως γενικά αναγνωρισμένα ως ασφαλή

(Generally recognized as safe, GRAS). Τα προϊόντα αυτά πρέπει επίσης να είναι απαλλαγμένα από καρκινογένεση και να χρησιμοποιούνται εντός των ορίων αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης (Acceptable Daily Intake, ADI). Αυτές είναι οι νομικές πτυχές που περιβάλλουν τη χρήση των φυσικών αντιοξειδωτικών. Σύμφωνα με τους κανόνες του νόμου περί πρόληψης της νόθευσης τροφίμων (Food Adulteration Act, PFA) του 2008, συνθετικές χημικές ουσίες όπως η βουτυλιωμένη υδροξυλοανισόλη, το όξινο βορδυδρογουαρετικό οξύ, η υδροκινόνη, το κιτρικό οξύ και το παλμιτικό ασκορβύλιο χρησιμοποιούνται μόνο κάτω από αυστηρά πλαίσια (Carocho et al., 2014).

Τα φυσικά αντιοξειδωτικά θεωρούνταν κάποτε αβλαβή, αλλά ορισμένες έρευνες αποκάλυψαν ότι μπορεί να έχουν μειονεκτήματα. Για παράδειγμα, η βιταμίνη E μπορεί να παράγει διάφορους μεταβολίτες μέσω της ω- και β-οξείδωσης και μπορεί επίσης να μειώσει την κινητικότητα των μεμβρανών όταν συσσωρεύεται σε λιπιδικές διπλοστιβάδες. Τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης. Η πρωτεϊνική κινάση C, ένα κρίσιμο συστατικό της διαδικασίας του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αποφωσφορυλιώνεται και καθίσταται ανενεργή ως αποτέλεσμα της εξαρτώμενης από τη συγκέντρωση της τοκοφερόλης διέγερσης της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 2 A (Bast and Haenen, 2002).

#### 2.3.1.3 Γλυκαντικές ουσίες

Τα φυσικά γλυκαντικά είναι υδατάνθρακες που λαμβάνονται από λαχανικά, δέντρα, σπόρους, ρίζες και ξηρούς καρπούς. Το μέλι, η μελάσα, το σιρόπι σφενδάμου, η ζάχαρη καρύδας, το νέκταρ αγαύης, η ζάχαρη χουρμά και η ξυλιτόλη είναι μερικά από τα συχνά χρησιμοποιούμενα φυσικά γλυκαντικά. Τα τεχνητά γλυκαντικά αποτελούνται από υποκατάστατα υδατανθράκων που παίρνουν τη θέση των φυσικών γλυκαντικών στα τρόφιμα και τα ποτά, επειδή έχουν υψηλότερη γλυκαντική αξία από τα φυσικά γλυκαντικά, είναι πιο προσιτά και έχουν πολύ μικρή έως καθόλου ενεργειακή αξία. Πολλά τρόφιμα και ποτά, όπως αρτοσκευάσματα, αναψυκτικά, καραμέλες, μείγματα ποτών σε σκόνη, πουτίγκες, μαρμελάδες, γαλακτοκομικά προϊόντα και ζελέ, περιλαμβάνουν τεχνητά γλυκαντικά. Ο FDA απαριθμεί την ασπαρτάμη, τη νεοτάμη, τη σακχαρίνη, την ακεσουλφάμη καλίου και τη σουκραλόζη ως τις πέντε κύριες τεχνητές γλυκαντικές ουσίες (Neacsu και Madar, 2014).

Η σακχαρίνη συνδέθηκε ισχυρά με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε αρουραίους και με λευχαιμία, λέμφωμα και μύελωμα σε ανθρώπους, σύμφωνα με μια

μελέτη σχετικά με την ουσία. Οι κυτταρικές σειρές του παχέος εντέρου και των νεφρών χρησιμοποιήθηκαν σε μια συνδυασμένη μελέτη για την αξιολόγηση της τοξικότητας και των πέντε εγκεκριμένων από τον FDA τεχνητών γλυκαντικών ουσιών. Τα ευρήματα έδειξαν ότι ενώ η σακχαρίνη και η σουκραλόζη προκαλούν μεγαλύτερη βλάβη στο DNA, τα κύτταρα του παχέος εντέρου είναι πιο ευαίσθητα στα τεχνητά γλυκαντικά από ό,τι τα νεφρικά κύτταρα. Τα τεχνητά γλυκαντικά βρέθηκαν να ενισχύουν τις επιπτώσεις του διαβήτη τύπου 2 σε δύο περαιτέρω έρευνες (Qurrat-Ul-Ain and Khan, 2015).

Η έκθεση στην ασπαρτάμη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στα ποντίκια, σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε διαγονιδιακά ποντίκια από το Τοξικολογικό Πρόγραμμα για τον Ρινικό Λεμφικό Ιστό (Nasal-associated Lymphoid Tissue, NALT). Επιπλέον, ο οργανισμός δεν μεταβολίζει την απορροφηθείσα ακετοσουλφάμη-κ. Αντιθέτως, τη μετατρέπει στην επιβλαβή ουσία ακετοακεταμίδιο (Chattopadhyay et al., 2014).

Μόλις το 11% έως 27% της σουκραλόζης απορροφάται από το έντερο, φιλτράρεται από τα νεφρά και αποβάλλεται από τα ούρα- το υπόλοιπο αποβάλλεται με τα κόπρανα. Ο FDA δηλώνει ότι η σουκραλόζη είναι ασφαλής για ανθρώπινη χρήση, ωστόσο μια μελέτη (Rodero et al., 2009) δείχνει ότι σε υψηλότερες δόσεις, η σουκραλόζη μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές διαταραχές.

Τα κυκλαμικά παράγωγα διασπώνται από τα βακτήρια του εντέρου σε κυκλοεξυλαμίνη, η οποία είναι επιβλαβής. Η νεοτάμη υδρολύεται από το ένζυμο εστεράση, με αποτέλεσμα την παραγωγή μεθανόλης και αποεστεροποιημένης νεοτάμης. Η 3~3 διμεθυλοβουτυλομάδα της αποεστεροποιημένης νεοτάμης αναστέλλει τις πεπτιδάσες, γεγονός που μειώνει την ποσότητα της παραγόμενης φαινυλαλανίνης εμποδίζοντας τη διάσπαση του πεπτιδικού δεσμού μεταξύ του τμήματος της φαινυλαλανίνης και του ασπαρτικού οξέος (Chattopadhyay et al., 2014).

#### 2.3.1.4 Συντηρητικά τροφίμων

Γενικά, ως συντηρητικά χρησιμοποιούνται ασθενή οργανικά οξέα όπως το γαλακτικό οξύ, το σορβικό οξύ, το κιτρικό οξύ, το οξικό οξύ και το βενζοϊκό οξύ. Επειδή τα συντηρητικά δεν διαλύονται πλήρως και δεν οξινίζουν το κυτταρόπλασμα, αλλάζουν τον τρόπο λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης των μικροοργανισμών, παρεμποδίζουν τη ροή των θρεπτικών συστατικών και τελικά προκαλούν το θάνατο του μικροοργανισμού. Η μακροχρόνια χρήση συντηρητικών τροφίμων μπορεί να προκαλέσει χαμηλή ανοσολογική απόκριση, πονοκέφαλο

και προοδευτική απώλεια της πνευματικής συγκέντρωσης. Ο κίνδυνος εκφυλιστικών και καρδιαγγειακών παθήσεων, καθώς και περιστασιακά καρκίνου, μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη χρήση αυτών των ενώσεων. Αναφυλακτικό σοκ, αλλεργικές αντιδράσεις, αναπνευστικά προβλήματα και άλλα προβλήματα υγείας έχουν συνδεθεί με ορισμένα συνθετικά συντηρητικά.

Σε συγκέντρωση 4 g/l, το βορικό οξύ χρησιμοποιείται ως συντηρητικό τροφίμων-ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι είναι επικίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία, επειδή αναστέλλει την απελευθέρωση σπέρματος από τους όρχεις και μειώνει τη γονιμότητα σταματώντας τη σύνθεση του DNA στα σπερματοζωάρια.

Η μακροχρόνια έκθεση στο ξύδι (οξικό οξύ) έχει συνδεθεί με οισοφαγική βλάβη, υποκαλιαιμία, οστεοπόρωση και υπερενεργειακότητα (Inetianbor et al., 2015). Έχει τεκμηριωθεί ότι τα θειώδη άλατα μπορούν να οδηγήσουν σε αλλεργίες, καρκίνο, πονοκεφάλους και ταχυπαλμία. Μετά την πέψη της τροφής, τα νιτρικά και τα νιτρώδη μετατρέπονται σε νιτρώδες οξύ, το οποίο μπορεί να είναι η αιτία του καρκίνου του στομάχου. Επιπλέον, τα σορβικά άλατα είναι ύποπτα για την πρόκληση δερματίτιδας και κνίδωσης, ενώ τα βενζοϊκά άλατα είναι ύποπτα για την πρόκληση αλλεργιών, άσθματος και δερματικών εξανθημάτων (Sharma, 2015).

#### 2.3.1.5 Αρωματικοί παράγοντες

Στις ΗΠΑ και την Ευρώπη, ένα ευρύ φάσμα ενώσεων αναγνωρίζεται χημικά για χρήση ως αρωματικοί παράγοντες. Ο FDA αναγνωρίζει τα χημικά αρωματικά (flavoring agents) και άλλα πρόσθετα που έχουν εγκριθεί από την επιτροπή εμπειρογνομόνων της Ένωσης Παρασκευαστών Αρωματικών Εκχυλισμάτων (Flavor Extract Manufacturers Association - FEMA). Εξήντα τρεις αρωματικές ενώσεις εξετάστηκαν ως προς την οξεία δια του στόματος τοξικότητά τους από τους Moran et al. το 1980. Ο δακτύλιος θειαζόλης στο δομικό συστατικό του συνένζυμου πυροφωσφορικής θειαμίνης ανακαλύφθηκε ότι ήταν η αιτία της υψηλής τοξικότητας της 2-αιθυλο-4, 5-διμεθυλο-θειαζολίνης σε αυτή τη μελέτη. Το συνένζυμο αυτό λαμβάνει μέρος στην παραγωγή και μεταφορά αλδεϋδών και στη διάσπαση κετολών. Το αιθυλο- και το μεθυλο-εξανοκαρβοξυλικό μεθύλιο, δύο ακόμη εστέρες, καθώς και οι θειοεστέρες φουρανίου, παρουσίασαν επίσης όμοια, σημαντική τοξικότητα.

Οι Sales et al. (2018) διερεύνησαν το κυτταροτοξικό, γονοτοξικό και μεταλλαξιογόνο δυναμικό μιας ποικιλίας αρωματικών υλών, συμπεριλαμβανομένων των αρωμάτων



σοκολάτας, tutti-frutti, φράουλας, βανίλιας και μπισκότων. Τα ευρήματα της μελέτης περιλάμβαναν μειωμένη ερυθροποίηση, παραγωγή μικροπυρηνικών ερυθροκυττάρων και αλλαγή στην αναλογία των πολυχρωματικών ή ανώριμων κυττάρων στο μυελό των οστών. Το βενζοϊκό κάλιο, το βενζοϊκό νάτριο και το νιτρικό κάλιο βρέθηκαν να είναι κυτταροτοξικά και γονοτοξικά για τα ανθρώπινα κύτταρα του αίματος σε μια άλλη μελέτη. Στον μεριστωματικό ιστό των ριζών του *Allium cepa*, τεκμηριώθηκαν γονοτοξικές και κυτταροτοξικές επιδράσεις για το κιτρικό οξύ, το κιτρικό νάτριο και το κιτρικό κάλιο και το βορικό οξύ (Sales et al., 2018).

Χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές επεξεργασίας, φυσικές αρωματικές ενώσεις μπορούν να εξαχθούν από πολτό, φλούδα, φύλλα, οφθαλμούς, άνθη, φλοιό ή λαχανικά-ωστόσο, η τοξικότητά τους πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω (Smith et al., 2004).

#### 2.3.1.6 Γαλακτωματοποιητές

Οι γαλακτωματοποιητές χρησιμοποιούνται για να βελτιώσουν την υφή των επεξεργασμένων τροφίμων και να αυξήσουν τη διάρκεια ζωής τους, εμποδίζοντας τον διαχωρισμό του κάθε μίγματος. Βρίσκονται κυρίως στη μαγιονέζα, τα γλυκά, το παγωτό, τα προϊόντα αρτοποιίας, τη μαργαρίνη και τις κρεμώδεις σάλτσες. Οι γαλακτωματοποιητές που χρησιμοποιούνται συχνά σε διάφορα παρασκευάσματα είναι η καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη και το πολυσορβικό-80.

Αυτοί οι γαλακτωματοποιητές εμφάνισαν τοξικότητα με τη μορφή παχυσαρκίας, συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, καθυστερημένων ανοσολογικών αποκρίσεων και διαταραχής της χλωρίδας του εντέρου κατά τη διάρκεια δοκιμών φαρμακολογικής τοξικότητας.

Οι γαλακτωματοποιητές έχουν συνδεθεί με τη βακτηριακή μετατόπιση, δηλαδή τη μετακίνηση βακτηρίων διαμέσου των επιθηλιακών κυττάρων και την ενδεχόμενη ανάπτυξη της νόσου του Crohn, σύμφωνα με μια άλλη μελέτη. Ακόμα, ενίσχυσαν τη διαπερατότητα του εντέρου, γεγονός που επέτρεψε στα βακτήρια που ζουν μέσα στα μακροφάγα, όπως η *Escherichia coli*, να διεισδύσουν και να προκαλέσουν συρίγγια (fistulas), κοκκιδώματα (granulomata) και αποστήματα (abscesses) (Kumar et al., 2019).

### 2.3.1.7 Οξυντικά και ρυθμιστές οξύτητας

Τα οξυντικά βρίσκονται κυρίως στα φρούτα, τη μαρμελάδα, τα αναψυκτικά, το ζελέ, τις καραμέλες, τις μαρμελάδες και τα αρτοσκευάσματα. Σύμφωνα με διάφορες έρευνες, οι χημικές αυτές ουσίες παρουσιάζουν ποικίλες μορφές τοξικότητας (Abu Elala and Ragaa, 2015). Όταν χρησιμοποιείται ως οξυντικό, το οξικό οξύ έχει συνδεθεί με μείωση της αποτελεσματικότητας της πήξης, αλλεργίες, ξινίλες στο στόμα, οξέωση και επιδερμικές αντιδράσεις (Shibata et al., 1992). Το κιτρικό οξύ είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος ρυθμιστής οξέων που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη χρωματίνη, αυξάνει τη δημιουργία μικροπυρηνικών ερυθροκυττάρων, προκαλεί τοξικότητα στα κύτταρα της οδοντικής κοιλότητας και μεταβάλλει τα ηπατοκύτταρα μέσω νεκρωτικών μεταβολών. Το κιτρικό οξύ, σύμφωνα με άλλη μελέτη (Carocho et al., 2014), ενισχύει τις χρωμοσωμικές εκδορές και μειώνει τον μιτωτικό δείκτη.

Πίνακας 2: Τοξικά πρόσθετα τροφίμων (1) (Kumar et al., 2019)

S. No.	Functional Class	Use	Example	Toxic Effect Reported	Reference
1.	Acidifiers	Acidity, sour taste	Ammonium hydroxide, calcium sulfate, citric acid, water, sodium diacetate	Weight gain, acidity	Shibata et al. (1992)
2.	Acidity regulators	pH regulator	Sorbic acid, acetic acid, benzoic acid, propionic acid, citric acid	Chromosomal aberration, mutation, dental cell toxicity	Carocho et al. (2014)
3.	Anticaking agents	Lowers molecules adherence	Sodium ferrocyanide and ferric ferrocyanide, calcium silicate, sodium aluminosilicate	Neuronal toxicity	Dorazio and Bruckner (2015)
4.	Antifoaming agents	Foaming prevention	Silicone fluids	neurotoxic, focal lesions, pulmonary collapse, hemorrhage	Harington (1961)
5.	Antioxidants	Deterioration protection	Oregano, basil, rosemary, pepper, nutmeg, cinnamon and thyme, BHA, BHT, and propyl gallate	Asthma, joint pain, dermatitis, stomach and eye problems	Anbudhasan et al. (2014)
6.	Colorants	Coloration of food	Erythrosine, Tartrazine, Quinoline Yellow, Carmosine	Cancer, hyperactivity, asthma, migraine, headaches, DNA damage	Pandey and Upadhyay (2012)
7.	Color retentioners	Color stabilization	Ascorbic acid	Aging, cancer	Eylar et al. (1996)
8.	Emulsifiers	Uniformity of mixtures	Polysorbate-80 and carboxy methyl cellulose	Disruption of gut bacteria, obesity, and irritable bowel syndrome	Aponso et al. (2017)
9.	Flavor enhancers	Enhancement of taste and color	Monosodium glutamate, aspartame, acesulfame K, saccharine,	Cancer, DNA damage, fetal abnormalities, lung tumors	Pandey and Upadhyay (2012)
10.	Foaming agents	Uniform dispersion	Sodium laureth sulfate, ammonium lauryl sulfate, sodium bicarbonate	Inactivate enzymes, aging	Rhomie (1998), Vardar-Sukan (1998)
11.	Gelling agents	Formation of gel	Norsorex	Genotoxicity	Xiaolong et al. (2015)
12.	Glazing agents	Impart shiny surface	Stearic acid, beeswax, candelilla wax	Increased liver, mesenteric lymph spleen, reticuloendothelial-cell hyperplasia	Aguilar et al. (2007)
13.	Humectants		Glycerin, propylene glycol		

(Continued)

Πίνακας 3: Τοξικά πρόσθετα τροφίμων (2) (Kumar et al., 2019)

S. No.	Functional Class	Use	Example	Toxic Effect Reported	Reference
		Drying prevention		Chronic interstitial inflammation, squamous metaplasia, scab formation	Heck et al. (2002)
14.	Preservatives	Prevention of microorganism growth	Sodium benzoate, sodium metabisulfite, potassium nitrate, calcium benzoate, and benzoic acid	Asthma, neurotoxicity, carcinogenic, fetal abnormalities	Pandey and Upadhyay (2012)
15.	Propellants	Help expel food from its container	Freon 11, Freon 12, dichlorotetrafluoroethane	Cardiac and respiratory toxicity	Olson (1977)
16.	Sweeteners	Nonsugar to impart sweet taste	Aspartame, neotame, saccharin, acesulfame, and sucralose	Leukemia, lymphoma, myeloma, cancer	Qurrat-Ul-Ain and Khan (2015)

#### 2.4 Τοξικές ουσίες από τη συσκευασία των τροφίμων

Τα υλικά συσκευασίας περιλαμβάνονται στον ορισμό του FDA ως ουσία που έρχεται σε επαφή με τρόφιμα. Κάθε υλικό που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί ως συστατικό υλικών που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή, συσκευασία, μεταφορά ή συντήρηση τροφίμων ορίζεται ως ουσία που έρχεται σε επαφή με τρόφιμα, εάν η χρήση του δεν προορίζεται να έχει οποιαδήποτε αρνητική επίπτωση στο τρόφιμο. Ο FDA ορίζει περαιτέρω κάθε υλικό που έρχεται σε επαφή με τα τρόφιμα και το οποίο πιθανόν να μεταναστεύσει στα τρόφιμα όταν χρησιμοποιείται όπως προβλέπεται, ως πρόσθετο τροφίμων. Επομένως, υπάρχει πιθανότητα οι ενώσεις που βρίσκονται στα υλικά συσκευασίας να βρεθούν στα τρόφιμα και να εκθέσουν τον ανθρώπινο οργανισμό στις εν δυνάμει δυσμενείς επιπτώσεις τους. Η μετανάστευση ως έννοια, εκτείνεται, πέρα από την εν δυνάμει τοξικότητα των υλικών συσκευασίας, και στην ανάλυση επικινδυνότητας των προϊόντων τροφίμων.

Τα κύρια στοιχεία της ανάλυσης επικινδυνότητας του υλικού συσκευασίας παρατίθενται στον πίνακα 4. Φυσικά, τα δεδομένα χημείας αποτελούν κρίσιμο στοιχείο αυτού του συνόλου δεδομένων. Είναι απαραίτητο να περιγράφονται τα χημικά συστατικά και η προβλεπόμενη χρήση του υλικού συσκευασίας. Είναι απαραίτητο να συμπεριληφθούν πληροφορίες σχετικά με το είδος του τροφίμου (λιπαρό, υδατικό κ.λπ.) που θα βρίσκεται εντός της συσκευασίας. Είναι επίσης απαραίτητο να γίνεται λόγος για το επιδιωκόμενο τεχνικό αποτέλεσμα των συστατικών του υλικού συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένης της

λειτουργίας και της τελικής κατάστασης των σταθεροποιητών, των καταλυτών και άλλων συστατικών (Kumar et al., 2019).

Πίνακας 4: Επίδραση των νέων τεχνικών επεξεργασίας στον φραγμό και τις μηχανικές ιδιότητες των υλικών συσκευασίας (Kumar et al., 2019)

Packaging material	Process	Mechanical	Gas/water barrier
LDPE	Ionizing radiation		No change in oxygen permeability
OPP	Ionizing radiation		No change in oxygen permeability
PE pouch	Ionizing radiation		No change in oxygen and vapor permeability
PE	Ozone	Decrease or increase in elongation depending on exposure time	
PS powder	Ozone	Brittle and opaque	
PP	High pressure	No significant change in tensile strength, but increase in percent elongation	Less than 20% increase in O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , and H <sub>2</sub> O(v) permeability
EVA	Ionizing radiation	Decrease in heat seal strength	Increase in diffusivity and decrease in solubility to volatile compounds
Virgin silicon membrane	Ozone		Increase in oxygen permeability
Sodium caseinate	Ultrasound	Increase in tensile strength and puncture resistance and no change in elongation	
Surlyn	Ionizing radiation	No significant change in tensile strength, elongation, Young's modulus, tear strength and heat seal strength	
PET/PVdC/PE	Ionizing radiation		Decrease in oxygen permeability
PP/EVOH/PP	High pressure	No significant change in tensile strength and heat seal strength	No change in oxygen and water vapor permeability
OPP/PVOH/PE	High pressure	No significant change in tensile strength and heat seal strength	No change in oxygen and water vapor permeability
KOP/PP	High pressure	No significant change in tensile strength and heat seal strength	No change in oxygen and water vapor permeability
PET/Al/PP	High pressure	No significant change in tensile strength and heat seal strength	No change in oxygen and water vapor permeability
PET/SiO <sub>x</sub> /PU ADH/ LDPE	High pressure	No significant change in tensile strength, but increase in percent elongation	Less than 20% increase in O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , and H <sub>2</sub> O(v) permeability
PET/ Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /PU adh/ LDPE	High pressure	No significant change in tensile strength, but increase in percent elongation	Less than 20% increase in O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , and H <sub>2</sub> O(v) permeability
PET/PVdC/ Nylon/HDPE/PP	High pressure	No significant change in tensile strength, but increase in percent elongation	Less than 20% increase in O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , and H <sub>2</sub> O(v) permeability
PE/Nylon/EVOH/PE	High pressure	No significant change in tensile strength, but increase in percent elongation	Less than 20% increase in O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , and H <sub>2</sub> O(v) permeability
PE/Nylon/PE	High pressure	No significant change in tensile strength, but increase in percent elongation	Less than 20% increase in O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , and H <sub>2</sub> O(v) permeability
PET/EVA	High pressure	No significant change in tensile strength, but increase in percent elongation	Less than 20% increase in O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , and H <sub>2</sub> O(v) permeability
Met-PET12	High pressure	No significant change in tensile strength, but increase in percent elongation	More than 50% increase in O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , and H <sub>2</sub> O(v) permeability

#### 2.4.1 Ουσίες που περιέχονται στα υλικά συσκευασίας

Προκειμένου να βελτιωθεί η ασφάλεια των ανακυκλωμένων υλικών και προϊόντων, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή δημοσίευσε τον Οκτώβριο του 2020 μια στρατηγική για τα χημικά προϊόντα για τη βιωσιμότητα. Μία από τις στρατηγικές είναι η απομάκρυνση των επικίνδυνων και ενδοκρινικών χημικών ουσιών από κοινά αντικείμενα, όπως υλικά που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα. Η ΕΕ εφάρμοσε επίσης την ίδια χρονιά τη "στρατηγική από το αγρόκτημα στο πιρούνι" (from farm to fork) για τη δημιουργία ενός δίκαιου, υγιεινού και οικολογικά βιώσιμου συστήματος τροφίμων. Μεταξύ των πολλών στόχων της ήταν η μείωση της χρήσης επιβλαβών χημικών ουσιών σε διάφορους τομείς που σχετίζονται με τα τρόφιμα, όπως η συσκευασία τροφίμων, προκειμένου να βελτιωθεί η ασφάλεια των τροφίμων και η δημόσια υγεία. Η ταχύτερη ταυτοποίηση και ο έλεγχος των χημικών ουσιών και ενώσεων που βρέθηκαν στα προϊόντα ήταν ένας από τους κορυφαίους στόχους της στρατηγικής (EC-COM (202)-381, 2020; EC-COM (2020)-667, 2020).

Δύο κύριες μεθοδολογίες χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα που δημοσιεύθηκε στη βιβλιογραφία για την ανάλυση των ουσιών που βρέθηκαν στα υλικά συσκευασίας τροφίμων: μη στοχευμένη (untargeted) ανάλυση (για χημικές ουσίες που ήταν άγνωστες ή απροσδόκητες) και στοχευμένη (targeted) ανάλυση (για ουσίες που ήταν γνωστές ή αναμενόμενες). Κατά συνέπεια, ανακαλύφθηκε ότι τα ολιγομερή, οι φθορίζοντες λευκαντικοί παράγοντες, τα βαρέα μέταλλα, οι φθαλικές ενώσεις, οι αδιπικές ενώσεις, οι ολιγομερείς υδρογονάνθρακες πολυολεφίνης, οι επιβραδυντές φλόγας (flame retardants, οι δισφαινόλες και οι φωτοεκκινητές (photoinitiators) είναι μεταξύ των τύπων ενώσεων που υπάρχουν στα υλικά συσκευασίας τροφίμων από πλαστικό και χαρτί.

Για τον χαρακτηρισμό των ενώσεων που βρέθηκαν θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν είτε σκόπιμα προστιθέμενες ουσίες (Intentionally Added Substances, IAS) είτε μη σκόπιμα προστιθέμενες ουσίες (Non-Intentionally Added Substances, NIAS). Τα IAS περιλάμβαναν υλικά από τον ατελή πολυμερισμό κατά τον σχηματισμό των πολυμερών, υπολείμματα διαλυτών και υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για το αρχικό στάδιο του πολυμερισμού, όπως μονομερή ή καταλύτες και τις προσμείξεις τους, πρόσθετα που προστίθενται κατά τη διαδικασία παραγωγής για την επίτευξη των επιθυμητών ιδιοτήτων του υλικού (π.χ. πλαστικοποιητές, αντιοξειδωτικά, σταθεροποιητές φωτός, θερμικοί σταθεροποιητές, λιπαντικά, αντιστατικά, πρόσθετα ολίσθησης) και τις προσμείξεις τους (Arvanitoyannis & Bosnea, 2004; Hahladakis et al., 2018; Muncke, 2009).

Αντίθετα, τα NIAS περιλάμβαναν ανόργανα στοιχεία όπως πυρίτιο, ασβέστιο, σίδηρο και αλουμίνιο μεταξύ άλλων, γραμμικά και κυκλικά ολιγομερή, καθώς και προϊόντα αποικοδόμησης ή διάσπασης εγκεκριμένων ουσιών (IAS) και τις προσμείξεις τους που σχηματίζονται κατά την κατασκευή, την ανακύκλωση και/ή τη συσκευασία τροφίμων, μεταξύ άλλων. Άλλες πτητικές οργανικές ενώσεις που απορροφήθηκαν από το περιεχόμενο της συσκευασίας περιλάμβαναν ενώσεις γεύσης, αρώματος/οσμής (για παράδειγμα, αιθέρια έλαια από υπολείμματα αναψυκτικών) ή άλλα προϊόντα (π.χ. στοματικά διαλύματα, προϊόντα προσωπικής υγιεινής, οικιακά καθαριστικά, καλλυντικά προϊόντα) που είχαν έρθει σε επαφή με το υλικό συσκευασίας κατά τη συσκευασία τροφίμων- διαδικασίες ανακύκλωσης, καθώς και κακή χρήση της συσκευασίας (επαναχρησιμοποίηση της συσκευασίας για την αποθήκευση μη διατροφικών υλικών πριν από την απόρριψη) (Geueke et al., 2018).

Οι Van Velzen et al. (2020) εξέτασαν τα NIAS σε φιάλες PET που αποτελούνται από έναν τύπο πρωτογενούς PET και τρεις τύπους ανακυκλωμένου rPET. Σε μια μονάδα

παραγωγής μικρής κλίμακας, οι τρεις επιλεγμένοι τύποι σφαιριδίων rPET συνδυάστηκαν με σφαιρίδια πρωτογενούς PET (0:100%, 25:75%, 50:50%, 75:25% και 100:0%) για τη δημιουργία φιαλών PET. Ο μικρότερος δυνατός συνολικός χρόνος κύκλου ανά φιάλη ήταν 3,3 λεπτά, ο οποίος περιελάμβανε χύτευση με εμφύσηση με εφέλκυσμό (12 s), αναθέρμανση (165 s, 110°C) και χύτευση με έγχυση (33 s, 290°C στο μέγιστο). Οι συγγραφείς εξέτασαν τα πτητικά, τα μεσαία και τα μη πτητικά υλικά που βρέθηκαν στα σφαιρίδια rPET και στα κομμάτια φιαλών μαζί με τη στοιχειακή σύνθεση των σφαιριδίων. Βρέθηκε ότι τα σφαιρίδια PET περιείχαν καταλύτη αντιμονίου, κοβάλτιο και χλώριο από επιμόλυνση PVC, σύμφωνα με ανάλυση μετάλλων των σφαιριδίων. Ενώ το rPET είχε υψηλότερα επίπεδα χλωρίου, το πρωτογενές PET είχε υψηλότερα επίπεδα κοβαλτίου (Van Velzen et al., 2020).

Πραγματοποιήθηκε διεξοδική ανάλυση μιας ποικιλίας πτητικών και ημπτητικών ενώσεων (τόσο IAS όσο και NIAS) σε ανακυκλωμένα σφαιρίδια που κατασκευάστηκαν από μετακαταναλωτικά γερμανικά LDPE (σακούλες και φιλμ) και HDPE (υλικά συσκευασίας από προϊόντα καθαρισμού). Οι ενώσεις αυτές περιλάμβαναν αλκοόλες, αλδεΐδες, αλκυλοβενζόλια, κετόνες, αιθέρες, λακτόνες, εστέρες, καρβοξυλικά οξέα, φθαλικό διαιθυλεστέρα, πυριδίνες, εξάνιο, διμεθυλοτρι σουλφίδιο, κετόνες, αμίδια, φθαλικούς εστέρες και διφαινυλο σουλφόνη. Σύμφωνα με τους Horodytska et al. (2020), τα NIAS

Πίνακας 5: Ουσίες που μεταναστεύονται από υλικά συσκευασίας (εκτός από πολυμερή) σε τρόφιμα και μέθοδοι προσδιορισμού (Kumar et al., 2019)

Packaging material	Food	Migrated substance	Method of determination
Wooden Packaging	Apples	1-propanol	HSC (Head space chromatography)
Tin	Canned foods	DGEBA	Liquid-liquid extraction/ solid-phase +HPLC
Metals/plastics/glass/aseptic Recycled Paper & board Cans coated with lacquer Paper cardboard & board Cartons (Al-laminated)	Tomato  Test foods Liquid foods (skimmed milk & yogurt drinks)	DIPNs Epichlorohydrin Metals (Zn, Sn, Al, Mn, Ba) Al	
Aseptic Aluminum Foil paper laminates	Milk Butter, margarine	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Phthalate esters (DBP, BBP, DEHP)	GS-FID
Cans Aluminum Paper based food packaging	Water based simulants Food & drinks Fatty & nonfatty foods	BADGE (lacquer) Al 2378-TCDD/ 2378-TCDF (polychlorinated dibenzofurans)	
Ceramic containers Aluminum Can Aluminum Paper & board	Dairy products Milk Canned foods Dairy products	Pb, Cd Al BADGE Al 4,4-bis(dimethylamino benzophenone) (MK) 4,4-bis-(diethylamino benzophenone) (DEAB)	HPLC GC-MS

συνδέθηκαν με πλαστικά πρόσθετα, προϊόντα αποικοδόμησης και ρύπους από εξωτερικές πηγές, όπως οργανικά απόβλητα και καλλυντικά (Horodytska et al., 2020).

Μια προηγούμενη μελέτη (Ubeda et al., 2017) εξέτασε τη σχέση μεταξύ των τροφίμων και των υλικών συσκευασίας και τις δυνατότητες για NIAS. Προϊόντα βοδινού κρέατος συσκευάστηκαν χρησιμοποιώντας εύκαμπτα πολυστρωματικά υλικά που βυθίστηκαν σε τρία διαφορετικά προσομοιώματα τροφίμων: 10% αιθανόλη [10EtOH], 3% οξικό οξύ [3AAc] και 95% αιθανόλη. Στη συνέχεια, τα υλικά διατηρήθηκαν στους 60°C για δέκα ημέρες. Παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση της ποσότητας των υδρολυμένων λακτόνων (σχηματισμός κυκλικών πολυεστέρων μικρής αλυσίδας) ως αποτέλεσμα του χαμηλού pH (τιμή που δεν αναφέρεται, αλλά αναμένεται να είναι στο pH 2,4-4) του προσομοιωτικού 3AAc. Αυτή η αποικοδόμηση των κυκλικών oligομερών παρατηρήθηκε στο 3AAc, για παράδειγμα, από oligομερές αδιπατικού οξέος-δισακχαρώδους (AA-DEG) στην υδρολυμένη μορφή του AA-DEG+H<sub>2</sub>O με την πάροδο του χρόνου.

#### 2.4.2 Μετανάστευση υλικών συσκευασίας

Τα υλικά συσκευασίας τροφίμων είναι γνωστό ότι αποτελούν πιθανές πηγές διαφόρων χημικών ουσιών (IAS και NIAS). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τα ανακυκλωμένα προϊόντα που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα. Είναι δυνατόν αρκετές από αυτές τις χημικές ουσίες να διαρρεύσουν στα τρόφιμα με τα οποία συσκευάζονται. Σύμφωνα με τους Alamri et al. (2021), η μετανάστευση είναι μια διαδικασία τεσσάρων σταδίων που περιλαμβάνει διάχυση, εκρόφιση, απορρόφιση και προσρόφιση. Οι χημικές ουσίες που διαχέονται μέσω του υλικού συσκευασίας απορροφώνται τελικά από τα τρόφιμα που περιέχουν και το αντίστροφο. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών των τροφίμων και του υλικού συσκευασίας έχουν σημαντικό αντίκτυπο σε αυτή τη διαδικασία (Alamri et al., 2021).

Η αρχική συγκέντρωση μιας χημικής ουσίας στο υλικό συσκευασίας, η αρχική συγκέντρωση άλλων συστατικών στο υλικό, το μέγεθος των ουσιών (τα μικρά μόρια μεταναστεύουν ταχύτερα) και η διαλυτότητά τους, το πάχος και η κρυσταλλικότητα του υλικού συσκευασίας, η επιφανειακή δομή της συσκευασίας, το μέγεθος της συσκευασίας (επιφάνεια) και οι συνθήκες περιβάλλοντος/αποθήκευσης (θερμοκρασία, υγρασία, χρόνος έκθεσης) είναι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν το βαθμό και το ρυθμό μετανάστευσης (Biryol et al., 2017; Hahladakis et al., 2018; Muncke et al., 2020).



Για παράδειγμα, η παρουσία λίπους στο τρόφιμο μπορεί να προκαλέσει τόσο i) τη μετανάστευση λίπους από το τρόφιμο στο υλικό συσκευασίας, η οποία μπορεί να ενισχύσει τη μετανάστευση λιπόφιλων ουσιών στο τρόφιμο και να αυξήσει την κινητικότητά τους, όσο και ii) υψηλότερη απελευθέρωση λιπόφιλων ουσιών, επειδή το λίπος απορροφά καλύτερα από τα περισσότερα άλλα συστατικά του τροφίμου λιπόφιλες ουσίες από το υλικό. Επομένως, οι αλληλεπιδράσεις αυτές ενδέχεται να έχουν αντίκτυπο στις οργανοληπτικές ιδιότητες του τροφίμου καθώς και στα χαρακτηριστικά του υλικού συσκευασίας.

Για παράδειγμα, η παρουσία λίπους στο τρόφιμο μπορεί να προκαλέσει τόσο i) τη μετανάστευση λίπους από το τρόφιμο στο υλικό συσκευασίας, η οποία μπορεί να ενισχύσει τη μετανάστευση λιπόφιλων ουσιών στο τρόφιμο και να αυξήσει την κινητικότητά τους, όσο και ii) υψηλότερη απελευθέρωση λιπόφιλων ουσιών, επειδή το λίπος απορροφά καλύτερα από τα περισσότερα άλλα συστατικά του τροφίμου λιπόφιλες ουσίες από το υλικό. Επομένως, οι αλληλεπιδράσεις αυτές ενδέχεται να έχουν αντίκτυπο στις οργανοληπτικές ιδιότητες του τροφίμου καθώς και στα χαρακτηριστικά του υλικού συσκευασίας.

Τα ειδικά όρια μετανάστευσης (Specific Migration Limits, SML) για κάθε μεταναστευόμενο IAS από το υλικό συσκευασίας τροφίμων στα τρόφιμα καθορίστηκαν από τον κανονισμό της ΕΕ ((ΕΚ) αριθ. 282/2008; (ΕΕ) αριθ. 10/2011), μαζί με ένα συνολικό όριο μετανάστευσης (Overall Migration Limit, OML) 60 mg των συνολικών μεταναστευόμενων ουσιών (συνολικό άθροισμα των IAS και NIAS)/kg τροφίμου ή 10 mg συνολικών ουσιών/dm<sup>2</sup> επιφάνειας επαφής με τρόφιμα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο ισχύων κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 282/2008) της ΕΕ για τα ανακυκλωμένα πλαστικά σε υλικά που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα αναθεωρείται ακόμα (Gerassimidou et al., 2022).

Σύμφωνα με τους νόμους αυτούς, η μετανάστευση χημικών ουσιών στα τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένων τόσο των ανακυκλωμένων όσο και των πρωτογενών υλικών, πρέπει να αντιμετωπίζεται με το ίδιο επίπεδο ασφάλειας. Για την επαλήθευση της συμμόρφωσης με τα καθορισμένα ή τα OML πρέπει να χρησιμοποιούνται είδη τροφίμων ή ρυθμιζόμενα προσομοιωτικά τροφίμων και συνθήκες (χρόνος και θερμοκρασία, όλα όπως ορίζονται στους κανονισμούς [(ΕΕ) αριθ. 10/2011, 2011]). Τα διάφορα προσομοιώματα τροφίμων που περιλαμβάνονται στον κανόνα έχουν σκοπό να παραπέμπουν σε "πραγματικά" τρόφιμα. Οι προσομοιωτές τροφίμων, για παράδειγμα, αποδίδονται για τρόφιμα που έχουν υδρόφιλο χαρακτήρα και είναι σε θέση να εξαγουν υδρόφιλες ουσίες ή αποδίδονται σε τρόφιμα που

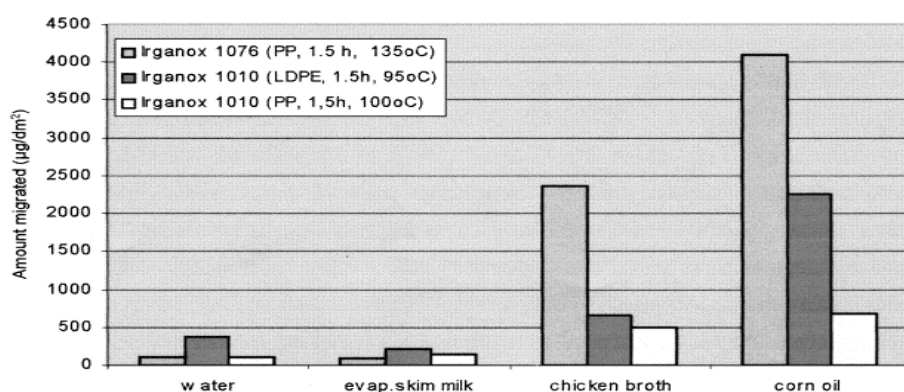


έχουν λιπόφιλο χαρακτήρα και είναι σε θέση να εξαγάγουν λιπόφιλες ουσίες (20EtOH), 50EtOH και φυτικά έλαια.

Πειράματα μετανάστευσης έχουν διεξαχθεί με τη χρήση μιας ποικιλίας προσομοιωμάτων τροφίμων (όπως νερό, 3-/4-AAc, 10-/20-/50-/95-EtOH, ισο-οκτάνιο [IO], n-επτάνιο, εξάνιο και Tenax) και τροφίμων (όπως καρύδια, ρύζι, ζυμαρικά, δημητριακά πρωινού, ψωμί, σνακ, ποπ κορν, μπισκότα, κέικ, ψάρια, παστά τρόφιμα, μέλι, βρεφικό γάλα σε σκόνη, ελαιόλαδο/έλαιο σόγιας/φιστικέλαιο, αλκοολούχα και μη-αλκοολούχα ποτά, ανθρακούχο και μη- νερό, μεταλλικό φυσικό νερό, ζύμη, κόκκινο τσάι, ανθρακούχα ποτά με λεμόνι, γιαούρτι, ξύδι, σούπα λαχανικών, ζυμωμένο και μη- γάλα, χυμοί φρούτων, ποτά με βάση τα βότανα και αναψυκτικά) σε διάφορες συνθήκες αποθήκευσης (χρόνου και θερμοκρασίας).

Η έρευνα που αναφέρθηκε σε αυτές τις μελέτες αποσκοπούσε στο να εξακριβώσει εάν οι μεταναστευτικές χημικές ουσίες υπερέβαιναν τους περιορισμούς (SML και/ή OML) και για να ανιχνεύσει και να εντοπίσει την ύπαρξή τους (χρησιμοποιώντας στοχευμένες και μη στοχευμένες τεχνικές). Σε μια μελέτη για μεμβράνες PP, για παράδειγμα, το IAS, Irganox 1076, υπερέβη το SML του 6 mg/kg για το προσομοιωτικό τροφίμων 95EtOH, κατά παράβαση του νόμου. Σε μια άλλη έρευνα, ωστόσο, (Ibarra et al., 2018), οι συσκευασίες από πολυπροπυλένιο (PP) υπερέβησαν το SML για τον φθαλικό διβουτυλεστέρα (DBP, SML 0,3 mg/kg), μια ουσία που προκαλεί πολύ μεγάλη ανησυχία λόγω των ενδοκρινικών διαταραχών της, τοξικών για την αναπαραγωγή, σε ορισμένα από τα τρόφιμα που μελετήθηκαν (σνακ από καλαμπόκι και πατάτα, κέικ και μπισκότα).

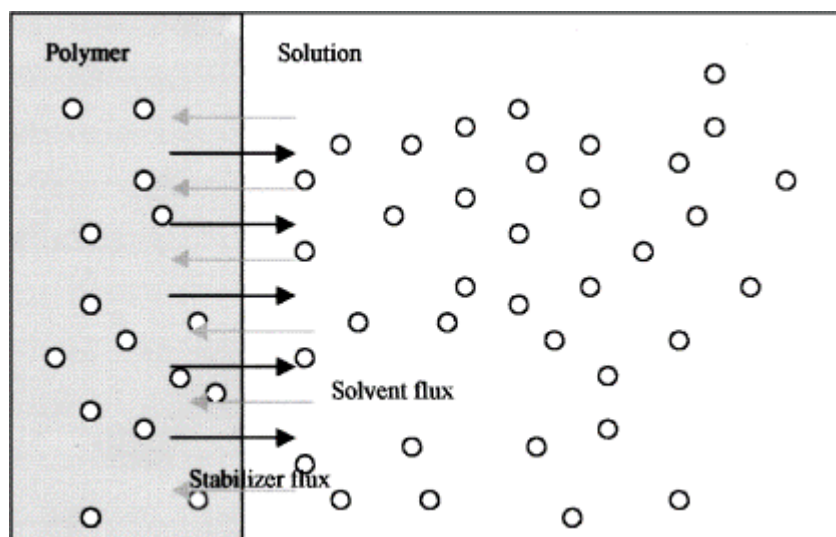
Χρησιμοποιώντας μια ποικιλία προσομοιωτών τροφίμων (3AAc, 10EtOH, 95EtOH), οι οποίοι έχουν διαφορετικές πολικότητες (υδρόφιλο ή λιπόφιλο χαρακτήρα), και σε τρόφιμα με διάφορες συνθέσεις (π.χ. τρόφιμα με χαμηλά και υψηλά λιπαρά [προϊόντα γάλακτος σε



Διάγραμμα 2: Μετανάστευση των Irganox 1076 και Irganox 1010 από LDPE και PP σε διάφορα τρόφιμα (Begley, 2000). Η περιεκτικότητα σε λίπος είναι καθοριστική για τη τελική συγκέντρωση της κάθε ουσίας που μεταναστεύεται.

σκόνη]), ο ρυθμός μετανάστευσης ορισμένων IAS και NIAS (π.χ., καπρολακτάμη, ολιγομερές καπρολακτάμης, Irganox 1010, Irganox 1310, φθαλικός δις(2-αιθυλεξυλ)-οξυλεστέρας και πολλά άλλα) ως συνάρτηση του τύπου του τροφίμου έχει μελετηθεί (Ubeda et al., 2017; Zhang et al., 2019).

Σε γενικές γραμμές, διαπιστώθηκε ότι η μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λιπαρά αυξάνει το ρυθμό μετανάστευσης των ουσιών που μπορούν να μεταναστεύσουν, όπως τα ολιγομερή και οι ολιγομερείς κορεσμένοι υδρογονάνθρακες, και, ως αποτέλεσμα, τη συνολική συγκέντρωση των εν λόγω ενώσεων. Έγινε επίσης απολύτως προφανές ότι μια ουσία μετακινείται ταχύτερα όσο μικρότερο είναι το μοριακό της βάρος και ότι η μετανάστευση χημικών ουσιών από το υλικό στο τρόφιμο ή το προσομοίωμα τροφίμου αυξάνεται με υψηλότερες θερμοκρασίες αποθήκευσης και μεγαλύτερους χρόνους αποθήκευσης. Επιπλέον, επειδή τα υλικά με βάση το χαρτί έχουν πορώδη δομή που θεωρείται ότι βοηθά τη μετανάστευση ουσιών, τα ποσοστά μετανάστευσης από τα υλικά χαρτί και χαρτόνι ήταν συχνά υψηλότερα από τα ποσοστά από πλαστικά όπως το PE και το PP. Για τα διάφορα πλαστικά, τα ποσοστά μετανάστευσης διέφεραν επίσης, καθώς, για παράδειγμα, το PET και το πολυαμίδιο (PA) θεωρήθηκαν πλαστικά με υψηλότερες ιδιότητες φραγμού, δεδομένου ότι παρουσίασαν χαμηλότερα συνολικά ποσοστά μετανάστευσης από το PE.



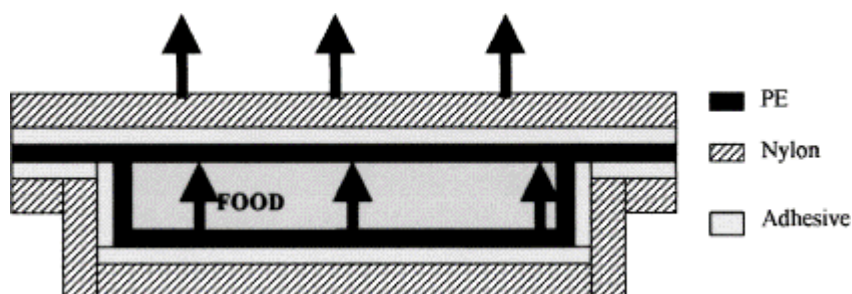
Εικόνα 5: Μηχανισμός μετανάστευσης υλικού συσκευασίας σε διάλυμα τροφίμου (Arvanitoyannis & Bosnea, 2004)

Ο βαθμός κρυσταλλικότητας των πολυμερών, ο οποίος επηρεάζει, μεταξύ άλλων, τον φραγμό και τα μηχανικά χαρακτηριστικά του πολυμερούς, μπορεί να συνδέεται με αυτή τη

μεταβολή του ρυθμού μετανάστευσης. Οι ρυθμοί μετανάστευσης μπορεί να διαφέρουν ακόμη και για τον ίδιο τύπο πολυμερούς με βάση τη μορφή συσκευασίας- για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι τα ολιγομερή PET μεταναστεύουν ευκολότερα από δίσκους PET παρά από φιάλες PET. Η μειωμένη κρυσταλλικότητα του PET που χρησιμοποιείται στους δίσκους ήταν η αιτία αυτής της απόκλισης. Δεδομένου ότι έχει αποδειχθεί ότι έχει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία διάχυσης των ουσιών που μεταναστεύουν (η οποία εξαρτάται επίσης από το προσομοίωμα ή το υλικό που χρησιμοποιείται), το πάχος του υλικού συσκευασίας μπορεί να έχει επίσης αντίκτυπο στον ρυθμό μετανάστευσης (Wagner et al., 2018).

### 2.4.3 Εύρεση των επιπέδων τοξικότητας

Το επίπεδο κινδύνου μιας ένωσης που συνδέεται με την παρουσία της στη συσκευασία μπορεί να ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό, από αμελητέο κίνδυνο έως υψηλό κίνδυνο. Οι τοξικές επιδράσεις μιας ουσίας εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες, όπως η δόση (ποσότητα της ουσίας που καταναλώνεται) και η διάρκεια έκθεσης (πόσο καιρό εκτίθενται οι άνθρωποι σε αυτήν), η τοξικότητα ή άλλες επικίνδυνες ιδιότητες της ουσίας, η ευαισθησία των ανθρώπων που εκτίθενται (π.χ. παιδί ή ενήλικας) και η πιθανότητα έκθεσης των ανθρώπων. Παρόλα αυτά, δεν είναι όλες οι ουσίες μονοτονικές (όσο αυξάνεται η δόση, τόσο αυξάνεται και η επίδραση). Για παράδειγμα, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (π.χ. δισφαινόλη Α, φθαλικές ενώσεις) μπορεί να έχουν μεγαλύτερες επιδράσεις σε χαμηλότερες δόσεις από ό,τι σε υψηλότερες δόσεις (μη μονοτονική απόκριση δόσης, Zoeller & Vandenberg, 2015). Ως εκ τούτου, η εκτίμηση της διατροφικής έκθεσης σε μια συγκεκριμένη ουσία αποτελεί κρίσιμο βήμα για την εκτίμηση του κινδύνου, μαζί με την αξιολόγηση των δυσμενών επιδράσεων που είναι πιθανό να εμφανιστούν ως συνέπεια της έκθεσης (Ioannidou et al., 2021).



Εικόνα 6: Πιθανοί μηχανισμοί μετανάστευσης από μια συσκευασία "boil in bag" κατά την αναθέρμανση τροφίμων σε βραστό νερό (Ioannidou et al., 2021)

Η ανεκτή ημερήσια πρόσληψη (tolerated daily intake, TDI) περιγράφεται ως "μια εκτίμηση της συγκέντρωσης μιας ουσίας σε ένα τρόφιμο ή ποτό, η οποία δεν προστίθεται

σκόπιμα (π.χ. μια επιμολυντική ουσία) και η οποία μπορεί να καταναλώνεται καθημερινά κατά τη διάρκεια μιας ζωής χωρίς να παρουσιάζει αξιοσημείωτο κίνδυνο για την υγεία από την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA). Για παράδειγμα, η TDI για τη δισφαινόλη Α είναι 0,004 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Οι TDI αναφέρονται συνήθως σε χιλιοστόγραμμα χημικής ουσίας ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους ανά ημέρα (mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα). Λόγω ανεπαρκών δεδομένων, δεν έχει καθοριστεί TDI για όλες τις ενώσεις (όπως ο φθαλικός διμεθυλεστέρας και ο φθαλικός δι-N-οκτυλεστέρας). Όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη TDI για μη γονοτοξικές χημικές ουσίες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τεχνική του μηχανισμού κατωφλίου TTC (EuPIA, 2021).

Για να εκτιμηθεί η ποσότητα των ουσιών που έχουν μεταναστεύσει από τα υλικά συσκευασίας τροφίμων στα προϊόντα τροφίμων, είναι απαραίτητο να ληφθεί υπόψη όχι μόνο το σωματικό βάρος των τυπικών καταναλωτών, αλλά και η ποσότητα που καταναλώνεται στην καθημερινή διατροφή και η συγκέντρωση των IAS ή NIAS στα προϊόντα τροφίμων. Σε ορισμένες μελέτες χρησιμοποιείται η "Καθοδήγηση σχετικά με τις επιλεγμένες προεπιλεγμένες τιμές που χρησιμοποιούνται από την Επιστημονική Επιτροπή, τις Επιστημονικές Ομάδες και τις Μονάδες της EFSA ελλείψει πραγματικών μετρημένων δεδομένων" για την εκτίμηση του σωματικού βάρους. Σύμφωνα με την εν λόγω καθοδήγηση, το βάρος ενός ενήλικου Ευρωπαίου δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 70 kg ή πρέπει να χρησιμοποιούνται 60 kg ανά άτομο με βάση τα αποτελέσματα από έρευνες διατροφικών εξετάσεων ή τις παραδοχές της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Με βάση την έκθεση για την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης και των συνηθειών που κυκλοφόρησε από την έρευνα για τη διατροφή και την υγεία της Τουρκίας, άλλες μελέτες ταξινόμησαν ηλικιακές ομάδες και βάρη όπως παιδιά (ηλικίας 2-5 ετών και βάρους 18,15 kg), έφηβοι (ηλικίας 6-18 ετών και βάρους 42,02 kg), ενήλικες (ηλικίας 19-64 ετών και βάρους 73,71 kg) και ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω, βάρους 71,8 kg) χωρίς να λαμβάνουν υπόψη το φύλο.

Για παράδειγμα, ένα όριο μετανάστευσης 50 µg/kg τροφίμου για τα ολιγομερή (NIAS) με MW < 1000 Da (συνιστάται από την EFSA) θεωρήθηκε σε μια μελέτη για κάψουλες καφέ μιας χρήσης (Alberto Lopes et al., 2021). Μετά τον υπολογισμό του ορίου πρόσληψης για τα ολιγομερή με βάση ένα φλιτζάνι καφέ την ημέρα, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τρεις από τις πέντε κάψουλες καφέ υπερέβησαν αυτό το όριο. Ο υπολογισμός της έκθεσης σε 1,4,7-τριοξακυκλοτρυδεκάνιο-8,13-διόνη (NIAS, κλάση III) για ένα βρέφος που καταναλώνει ένα σακουλάκι παιδικών τροφών σε μια άλλη μελέτη (Bauer et al., 2019)

σχετικά με τις εμπορικά διαθέσιμες παιδικές τροφές συσκευασμένες σε υλικό PET/Al/PE τριών στρωμάτων παρήγαγε ημερήσια πρόσληψη που ήταν περισσότερο από τριάντα φορές υψηλότερη από την τιμή της κλάσης Cramer.

### **Κεφάλαιο 3: Ανίχνευση, ανάλυση και επιπτώσεις τοξικών ουσιών**

Οι καταναλωτές απαιτούν από τις αρμόδιες αρχές να διερευνήσουν κατά πόσον οι επιχειρήσεις τροφίμων ακολουθούν νομικά πλαίσια και τις υποχρεώσεις τους προκειμένου να διασφαλίσουν την ασφάλεια των τροφίμων. Αυτό επιτυγχάνεται με τακτικές επισκέψεις στους παραγωγούς για την παρακολούθηση της παραγωγικής διαδικασίας εν δράσει, καθώς και με τη συλλογή δειγμάτων των τελικών προϊόντων σε αγροκτήματα, επιχειρήσεις και καταστήματα λιανικής πώλησης, καθώς και σε διάφορα σημεία της παραγωγικής διαδικασίας (αλυσίδας). Στη συνέχεια, τα δείγματα αυτά υποβάλλονται σε ανάλυση για την ανίχνευση της ύπαρξης ελεγχόμενων υπολειμμάτων και μολυσματικών παραγόντων. Σε αυτό το πλαίσιο, είναι κρίσιμο να αναγνωρίσουμε ότι οι παρασκευαστές μπορεί να επωφεληθούν με δόλο από παράνομες δραστηριότητες.

Αν και απαγορεύεται στην ΕΕ και σε πολλές άλλες χώρες, η χρήση ορμονών ή άλλων αυξητικών παραγόντων για την εκτροφή των ζώων με σκοπό την αύξηση του λόγου μετατροπής της ζωοτροφής σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης (feed conversion ratio), αυτό ενέχει κινδύνους για την ανθρώπινη υγεία. Για παράδειγμα, οι β-αγωνιστές (β-agonists), όπως η κλενβουτερόλη μπορεί να προκαλέσουν καρδιακή υπερτροφία τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα (Brambilla et al., 2000). Στα βρεφικά γάλατα στα οποία είχε προστεθεί μελαμίνη έγινε αποφυγή οικονομικών απωλειών από γάλα χαμηλής ποιότητας, αλλά είχε επίσης ως αποτέλεσμα πολλά ασθενή παιδιά και ακόμη και μερικούς θανάτους (WHO, 2009). Σε άλλες περιπτώσεις, οι παραγωγοί και οι ρυθμιστικές αρχές μπορεί να μην γνωρίζουν καν ότι ορισμένες ουσίες που υπάρχουν σε προϊόντα σιτηρών αποτελούν κίνδυνο για τον άνθρωπο ή τα ζώα. Αυτό μπορεί να συμβαίνει όταν υπάρχουν συγκεκριμένες φυτικές τοξίνες.

Είναι προφανές ότι οι αρχές δεν μπορούν να επιθεωρήσουν κάθε προϊόν ζωοτροφής ή τρόφιμου, ιδίως λόγω των υπέρογκων δαπανών που συνδέονται με τη δειγματοληψία και την ανάλυση. Τα σχέδια για τη διαχείριση των "πράσινων" σκουπιδιών σε μια κυκλική οικονομία του μέλλοντος θα γίνουν ακόμη πιο περίπλοκα, καθώς όλο και περισσότερες ροές αποβλήτων θα βρίσκουν το δρόμο τους στην τροφική μας αλυσίδα. Αυτό καθιστά τον προσδιορισμό του τι και πού πρέπει να αναζητηθεί -μια διαδικασία γνωστή ως παρακολούθηση βάσει κινδύνου- πολύ δύσκολο. Δεν θα πρέπει να αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι αρχές θα επικεντρωθούν στις νομοθετικά ρυθμιζόμενες ουσίες, επειδή είναι δύσκολο να παρακολουθούνται αυξημένες ποσότητες χημικών ουσιών χωρίς καθορισμένους νομικούς περιορισμούς. Παρόλα αυτά, ο γενικός νόμος της ΕΕ για τα τρόφιμα επιβάλλει ή

τουλάχιστον παρέχει τη δυνατότητα παρακολούθησης αυξημένων επιπέδων οποιουδήποτε υλικού που μπορεί να οδηγήσει σε κίνδυνο για τον καταναλωτή.

### **3.1 Μελέτες περίπτωσης**

#### **3.1.1 Αφλατοξίνες σε ζωοτροφές και τρόφιμα**

Η λεγόμενη ασθένεια της γαλοπούλας-Χ (turkey-X-sickness) ήταν μία από τις πρώτες περιπτώσεις δηλητηρίασης ζώων από ζωοτροφές που καταγράφηκε στη βιβλιογραφία. Ένας σημαντικός αριθμός γαλοπούλων έχασε τη ζωή του από την "ασθένεια" στις αρχές της δεκαετίας του 1960, αφού έφαγαν ζωοτροφές που είχαν παρασκευαστεί με βραζιλιάνικο αλεύρι φιστικιών (Blount, 1961). Μόνο μετά από ενδελεχή έρευνα διαπιστώθηκε ότι οι οξείες τοξικές επιδράσεις στα ζώα οφείλονταν σε μια μυκοτοξίνη που παράγεται από το μύκητα *Aspergillus flavus* (Sheridan, Sargeant και Okelly, 1961). Μέσω μεταγενέστερων ερευνών ανακαλύφθηκε ότι η ουσία αυτή, γνωστή ως αφλατοξίνη Β1, ήταν γενοτοξική και παρήγαγε όγκους στο ήπαρ αρουραίων (Barnes & Butler, 1964).

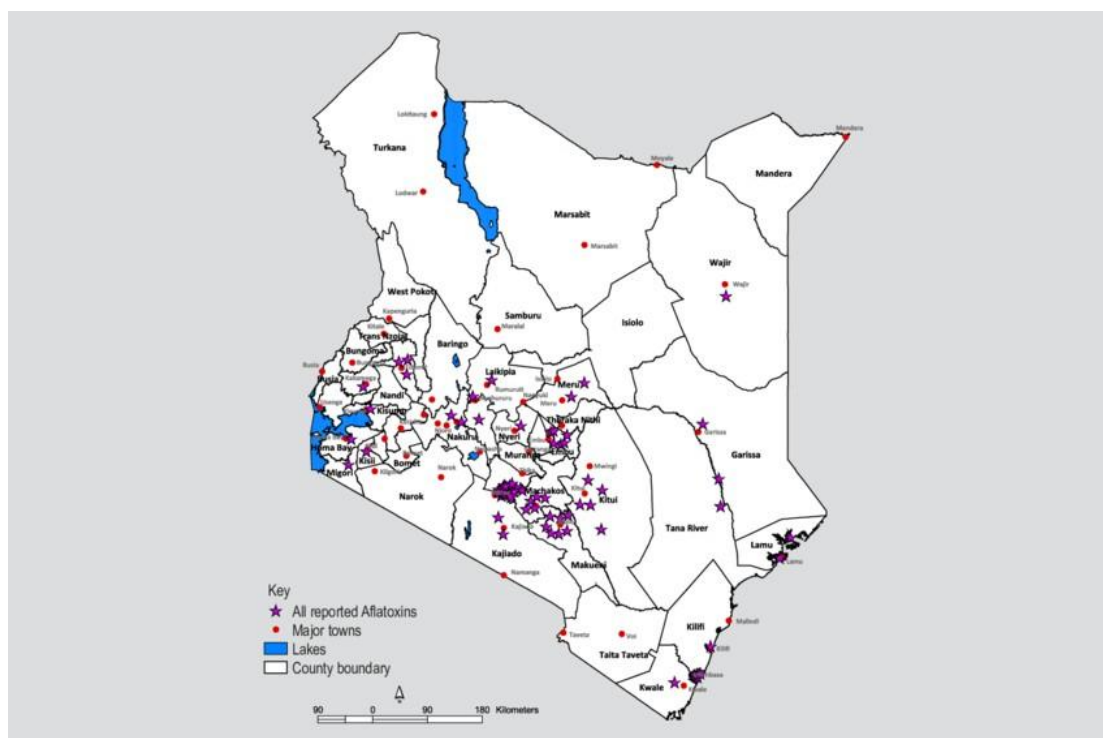
Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στη συνέχεια σε πρόσθετη έρευνα σχετικά με την πιθανή σχέση μεταξύ της χρήσης της τοξίνης και των υψηλότερων ποσοστών ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στους ανθρώπους σε ορισμένες περιοχές του κόσμου. Ως αποτέλεσμα, οι αφλατοξίνες (αφλατοξίνη Β1, Β2, G1, G2 και Μ1) αναγνωρίστηκαν ως καρκινογόνες ουσίες για τον άνθρωπο (Ostry et al., 2017). Επιδημιολογικές έρευνες έχουν πράγματι επικυρώσει αυτή τη σχέση. Αλλά έγινε επίσης σαφές ότι οι αρχικές επιβλαβείς επιδράσεις που παρουσιάστηκαν στις γαλοπούλες δεν μπορούσαν να αποδοθούν εξ ολοκλήρου στις αφλατοξίνες, με βάση τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε πειράματα με χρήση αφλατοξινών (Cole, 1986).

Ως αποτέλεσμα, διαπιστώθηκε ότι η αρχική πρώτη ύλη ζωοτροφών είχε μεγάλες συγκεντρώσεις κυκλοπιαζονικού οξέος (CPA), μιας μυκοτοξίνης που παράγεται από διάφορα στελέχη ασπεργίλλων, συμπεριλαμβανομένου του *Aspergillus flavus* (Gallagher, Richard, Stahr, & Cole, 1978). Μέχρι στιγμής, το CPA δεν έχει γνωστό ανώτατο όριο και η πλειονότητα των τεχνικών δοκιμής μυκοτοξινών δεν εντοπίζει αυτή την τοξίνη.

Αυτή η μελέτη περίπτωσης για τις αφλατοξίνες καταδεικνύει απερίφραστα την ανάγκη για πρόσθετη έρευνα σχετικά με τη δηλητηρίαση των ζώων προκειμένου να εντοπιστούν και να αναλυθούν νέοι κίνδυνοι. Οι καρκινογόνες ιδιότητες της ένωσης στον άνθρωπο ανακαλύφθηκαν ως αποτέλεσμα της περαιτέρω έρευνας των χαρακτηριστικών της-

αυτές οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις είναι δύσκολο να συνδεθούν με τη χρήση συγκεκριμένων τροφίμων, επομένως ενδέχεται να μην έχουν αναφερθεί. Η περίπτωση αυτή έδειξε επίσης ότι, μόλις ένας πιθανός υποψήφιος κερδίσει την προσοχή, υπάρχει σημαντική πιθανότητα να δημιουργηθεί "οπτική σήραγγα" (tunnel vision), αποτρέποντας έτσι την έρευνα άλλων ουσιών που να είναι εν δυνάμει τοξικές. Επομένως, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να αποδειχθεί η σχέση μεταξύ έκθεσης και αποτελέσματος, προκειμένου να αποφευχθεί ο αποκλεισμός άλλων τοξινών, όπως η CPA στην προκειμένη περίπτωση.

Ο βαθμός στον οποίο αυτό ισχύει για άλλους τύπους μύκητων, φυκών, βακτηρίων ή φυτών που μπορούν να παράγουν ποικιλία τοξινών είναι άγνωστος. Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα δεδομένα μπορούν να συλλεχθούν μόνο με την άμεση χρήση των μολυσμένων τροφίμων ή ζωοτροφών και ότι σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι δύσκολο να ληφθούν τα απαραίτητα επίπεδα τοξινών για να γίνει μια μελέτη με ζώα. Για να διαπιστωθούν αιτιώδεις σχέσεις μεταξύ δηλητηριάσεων και της παρουσίας τοξινών σε ζωοτροφές ή τρόφιμα, μπορεί να είναι επωφελείς οι βιοδοκιμές με βάση την επίδραση in vitro για τις διάφορες φυσικές τοξίνες.



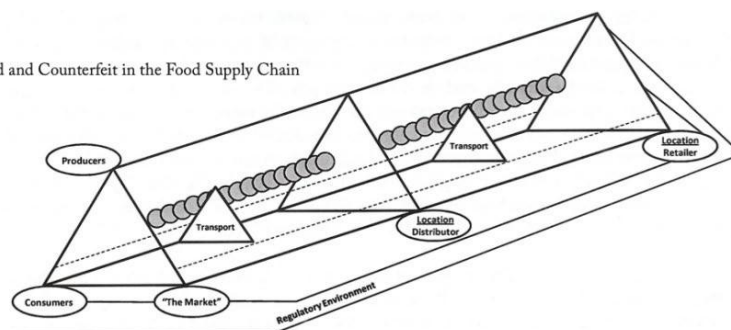
Εικόνα 7: Περιοχές κρουσμάτων αφλατοξινών (με μωβ αστερίσκο) στη Βραζιλία (Cole, 1986)



### 3.1.2 Μελαμίνη σε ζωοτροφές και τρόφιμα

Το περιστατικό με τη μελαμίνη το 2008 στην Κίνα είναι από τις πιο γνωστές και θλιβερές δηλητηριάσεις ανθρώπων που προκλήθηκαν από απάτη στα τρόφιμα (EFSA CONTAM Panel and EFSA CEF Panel, 2010). Στο περιστατικό αυτό, η μελαμίνη, μια ουσία με υψηλή περιεκτικότητα σε άζωτο, αναμείχθηκε με γάλα σε σκόνη. Η νόθευση με μελαμίνη υποδηλώνει ένα γάλα σε σκόνη με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, καθώς η παρακολούθηση της ποιότητας του γάλακτος σε σκόνη περιλαμβάνει συχνά τη μέτρηση του ολικού επιπέδου αζώτου ως μέτρο της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες. Η μελαμίνη μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό κρυστάλλων στο ουροποιητικό σύστημα, οδηγώντας σε νεφρική βλάβη. Η κατανάλωση τροφίμων ή ζωοτροφών μολυσμένων με μελαμίνη μπορεί να αποβεί μοιραία σε ακραίες περιπτώσεις. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι μολυσμένες με μελαμίνη και κυανουρικό οξύ τροφές για κατοικίδια ζώα ήταν η αιτία θανάτου τόσο για πολλούς σκύλους όσο και για γάτες το 2007. Για να είμαστε πιο ακριβείς, η τροφή για κατοικίδια ζώα περιείχε εισαγόμενο συμπύκνωμα πρωτεΐνης ρυζιού από την Κίνα, το οποίο ήταν μολυσμένο με κυανουρικό οξύ και μελαμίνη. Ένα βρεφικό παρασκεύασμα με μελαμίνη προκάλεσε τη δηλητηρίαση 300.000 ανθρώπινων νεογέννητων στην Κίνα το 2008. Έξι εξακριβωμένοι θάνατοι που σχετίζονται με τη μελαμίνη σημειώθηκαν σε βρέφη με δηλητηρίαση και βρέθηκαν κρυσταλλικές πέτρες που αποδίδονται στη μελαμίνη στα νεφρά, στον ουρητήρα και στην ουροδόχο κύστη (WHO, 2009). Η μελαμίνη αξιολογείται επί του παρόντος κυρίως με τη χρήση LC-MS/MS. Οι Fry et al. (2017) μια επιτυχημένη μελέτη δια-εργαστηριακής επικύρωσης που επέτρεψε τη μέτρηση του κυανουρικού οξέος και της μελαμίνης σε ζωοτροφές. Έχουν δημοσιευτεί αρκετές εγκεκριμένες μέθοδοι για το γάλα σε σκόνη, ορισμένες από τις οποίες περιλαμβάνουν την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό άλλων πλούσιων σε άζωτο νοθευτικών ουσιών εκτός από τη μελαμίνη (Fry et al., 2017).

Figure 2:  
Triangle of Fraud and Counterfeit in the Food Supply Chain



Εικόνα 8: Το τρίγωνο της απάτης στη διατροφική αλυσίδα της Κίνας (Fry et al., 2017)

### 3.1.3 Ακρυλαμίδιο στα τρόφιμα

Μια άλλη χημική διερεύνηση αποκάλυψε ότι το ακρυλαμίδιο είναι παρόν σε μεγαλύτερο αριθμό τροφίμων από ότι είχαμε υπολογίσει. Αυτό διαπιστώθηκε σε μια έρευνα σε Σουηδούς εργάτες σχετικά με τις προσμίξεις της αιμοσφαιρίνης του αίματός τους, ενώ χρησιμοποιούσαν χρώματα που περιείχαν ακρυλαμίδιο, κατά την εργασία τους σε μία σήραγγα (Hagmar et al., 2001). Πιο συγκεκριμένα, οι εν λόγω εργαζόμενοι εμφάνισαν τα προσδοκώμενα επίπεδα προσμίξεων, αλλά και μια ομάδα ελέγχου εμφάνισε επίσης τις ίδιες προσμίξεις. Μεταγενέστερες έρευνες αποκάλυψαν ότι η έκθεση της ομάδας ελέγχου στο ακρυλαμίδιο προερχόταν από την κατανάλωση μεγάλης ποικιλίας τροφίμων, ιδίως εκείνων που ήταν τηγανητά ή ψημένα, όπως το ψωμί, τα μπισκότα, οι πατάτες και τα πατατάκια. Η κύρια μέθοδος για την ανάλυση του ακρυλαμιδίου είναι η LC-MS/MS. Για παράδειγμα, οι De Paola et al. (2017) έδειξαν ότι οι βρώσιμοι σπόροι και τα αποξηραμένα φρούτα περιέχουν αμφότερα ακρυλαμίδιο (De Paola et al., 2017).

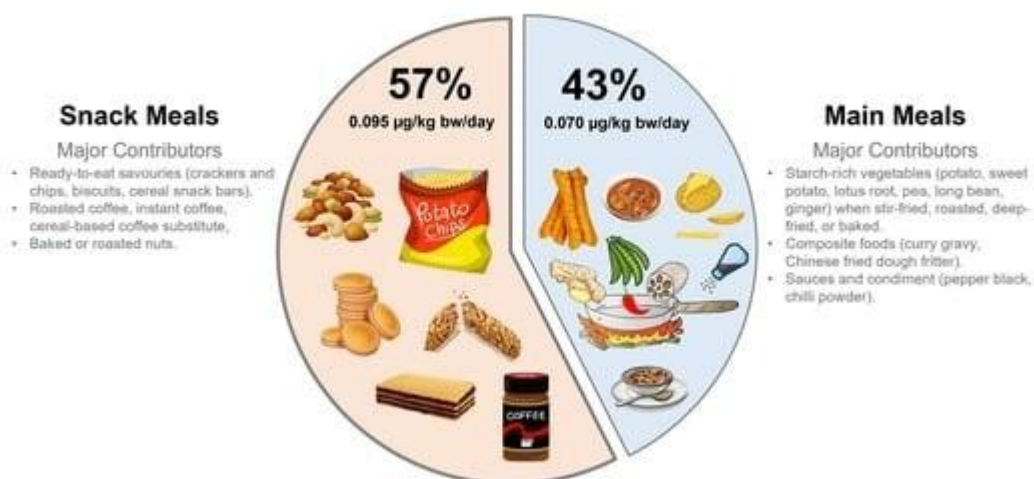
Αλλά το ακρυλαμίδιο μπορεί επίσης να αναλυθεί και με GC-MS (Mastovska & Lehotay, 2006). Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι το ακρυλαμίδιο προκαλεί ποικίλους όγκους στα τρωκτικά, ως καρκινογόνος ουσία (Dearfield, Abernathy, Ottley, Brantner, & Hayes, 1988). Μετά την ανακάλυψή του, διεξήχθησαν πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες για τη διερεύνηση πιθανών συνδέσεων μεταξύ της αυξημένης πρόσληψης ακρυλαμιδίου και συγκεκριμένων τύπων καρκίνου (J. G. F. Hogervorst et al., 2009). Μετά την εξέταση αυτών των μελετών το 2015, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) δεν μπόρεσε να βγάλει συμπεράσματα σχετικά με αιτιώδη σχέση. Ωστόσο, η EFSA επεσήμανε επίσης ότι οι μελέτες αυτές ενδέχεται να μην είναι κατάλληλες για να αποκλείσουν το ενδεχόμενο το ακρυλαμίδιο να είναι καρκινογόνο για τον άνθρωπο και ότι η εκτίμηση της έκθεσης είναι αρκετά δύσκολη (Benford et al., 2015).

Δεδομένου ότι οι επιδράσεις στα τρωκτικά έδειξαν ότι το περιθώριο έκθεσης ήταν μάλλον μέτριο για μια χημική ουσία με γονοτοξικές και καρκινογόνες ιδιότητες, η εκτίμηση κινδύνου της EFSA βασίστηκε σε αυτά τα ευρήματα.

Η μελέτη περίπτωσης του ακρυλαμιδίου καταδεικνύει ότι η βιοπαρακολούθηση του ανθρώπου, η οποία ενσωματώνει πιο αξιόπιστους δείκτες, όπως οι προσδέσεις της αιμοσφαιρίνης, θα μπορούσε να είναι μια κατάλληλη μέθοδος για τον εντοπισμό της έκθεσης μέσω τροφίμων σε μη αναγνωρισμένους ρύπους. Οι ανθρώπινες μήτρες, όπως τα ούρα, το αίμα ή τα μαλλιά, χρησιμοποιούνται στον τομέα των μελετών ανθρώπινης

βιοπαρακολούθησης για να εκτιμηθεί σε πόση ποσότητα μιας δεδομένης τοξίνης ή τοξικού παράγοντα έχει εκτεθεί ο άνθρωπος. Νέες αναλυτικές προσεγγίσεις μπορούν να επιτρέψουν μια πιο μη στοχευμένη προσέγγιση στον αναπτυσσόμενο τομέα της ανθρώπινης βιοπαρακολούθησης (Choi, Mørck, Polcher, Knudsen, & Joas, 2015).

### 'Snackification' in Diets Leads to Increased Acrylamide Exposure



Εικόνα 9: Οι κύριοι διατροφικοί συντελεστές στη πρόσληψη και συσσώρευση του ακρυλαμιδίου (Choi et al., 2015)

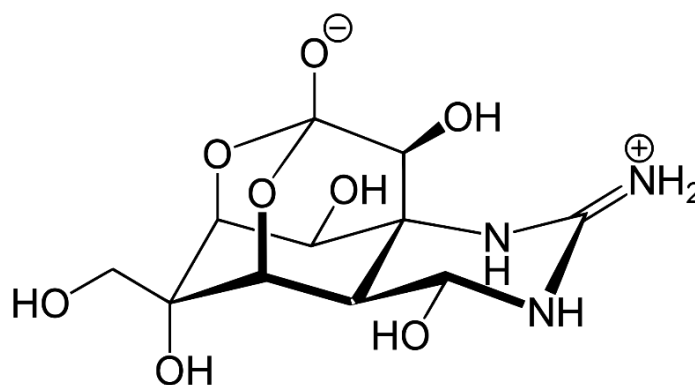
#### 3.1.4 Τοξίνες σε ιχθυηρά

Σε όλο τον κόσμο, οι θαλάσσιες βιοτοξίνες εξακολουθούν να αποτελούν σημαντική πηγή τροφικών δηλητηριάσεων. Οι Nicolas et al. διεξήγαγαν πρόσφατα μια έρευνα των παγκόσμιων καταγεγραμμένων περιστατικών που αφορούν αυτά τα "δηλητήρια" (Nicolas et al., 2017). Παραδοσιακά, η χρήση βιοδοκιμής ποντικού (Mouse Bioassay, MBA) χρησίμευε ως μέθοδος αναφοράς για τον προσδιορισμό της παρουσίας θαλάσσιων βιοτοξινών στα οστρακοειδή. Στις μέρες μας, στην ΕΕ χρησιμοποιούνται αναλυτικές χημικές διαδικασίες λόγω δεοντολογικών και μεθοδολογικών ζητημάτων. Επιπλέον, η ενδοπεριτοναϊκή ενέσιμη (intraperitoneal injection, ip) οδός χορήγησης για τη MBA είναι εντελώς διαφορετική από την στοματική οδό κατά την κατανάλωση οστρακοειδών. Στην πραγματικότητα, ορισμένες θαλάσσιες βιοτοξίνες, όπως οι υεσοτοξίνες (yessotoxins), είναι πιο τοξικές όταν χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά (Aune, Sorby, Yasumoto, Ramstad, & Landsverk, 2002).

Λόγω αυτού, η MBA είναι πιθανό να υπερεκτιμά τον πραγματικό κίνδυνο που συνδέεται με ορισμένες θαλάσσιες βιοτοξίνες. Οι υποστηρικτές της MBA ανησυχούν ότι οι καταναλωτές μπορεί να εκτεθούν σε κινδύνους ως αποτέλεσμα νέων ή υφιστάμενων τοξινών που δεν ανακαλύπτονται λόγω της εφαρμογής αναλυτικών τεχνικών. Ως εναλλακτική λύση,

οι δοκιμασίες *in vitro* με βάση κύτταρα, όπως η βιοδοκιμή με κύτταρα νευροβλαστώματος, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές και ηθικά ορθές (Canete and Diogene, 2008).

Η ανεύρεση τετροδοτοξινών (Tetrodotoxins, TTX) στα ελληνικά οστρακοειδή από την MBA καταδεικνύει τους περιορισμούς των αναλυτικών χημικών διαδικασιών (Vlamiš et al., 2015). Κατά την εισαγωγή της χημικής προσέγγισης HPLC-FLD για τον προσδιορισμό των σαξιτοξινών ή παραλυτικών δηλητηρίων οστρακοειδών, δείγματα που είχαν ως αποτέλεσμα τη θνησιμότητα ποντικών εξετάστηκαν με τη χρήση αυτού του χημικού υποκατάστατου. Η ύπαρξη των TTX ανακαλύφθηκε με τη χρήση άλλων αναλυτικών χημικών διαδικασιών, καθώς οι θαλάσσιες βιοτοξίνες δεν μπορούσαν να αιτιολογήσουν όλους τους θανάτους. Στην Ευρώπη, οι TTX αναγνωρίζονται σήμερα ως πρόσφατα ανακαλυφθείσες τοξίνες στα οστρακοειδή (Turner et al., 2015). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η χρήση της βιοδοκιμής *neuro-2a* για έλεγχο ρουτίνας θα παρήγαγε αναμφίβολα θετικά ευρήματα δοκιμών και, κατόπιν περαιτέρω διερεύνησης, μπορεί να έδειχνε την παρουσία TTXs.



Εικόνα 10: Η δομή της τετροδοτοξίνης (Turner et al., 2015)

### 3.1.5 Διοξίνες

Στις ΗΠΑ, σημαντικός αριθμός κοτόπουλων έχασε τη ζωή του ή προσβλήθηκε από ασθένειες το 1957. Τα κοτόπουλα παρουσίαζαν αυξημένο οίδημα, μερικές φορές γνωστό ως νόσος του οιδήματος των κοτόπουλων, και χαμηλά επίπεδα λίπους (σύνδρομο σπατάλης). Η χρήση ενός επικίνδυνου λιπιδίου που αφαιρούταν από το εσωτερικό του δέρματος των αγελάδων στην τροφή ήταν η αιτία των συμπτωμάτων αυτών. Χρειάστηκε περίπου μια δεκαετία για να διαπιστωθεί ότι ο πραγματικός ένοχος ήταν οι διοξίνες, γεγονός που κατέστησε αναγκαία την ανάπτυξη νέων αναλυτικών μεθόδων (Higginbotham et al., 1968). Η κατεργασία με χλωροφαινόλη των δερμάτων των αγελάδων είχε ως αποτέλεσμα την εισχώρηση στο λίπος

μικρών αλλά σημαντικών συγκεντρώσεων διοξινών. Αυτό ήταν το πρώτο περιστατικό που σχετιζόταν με διοξίνες και αναφέρθηκε.

Οι αγρότες στη νοτιοδυτική περιοχή του Βελγίου άρχισαν να παρατηρούν προβλήματα με τις κότες τους τον Ιανουάριο του 1999, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της εκκόλαψης των αυγών καθώς και ενός περιστατικού οιδήματος των πτηνών (van Larebeke et al., 2001). Ένας από τους κτηνιάτρους της εταιρείας ζωοτροφών άρχισε να εξετάζει τα προβλήματα, αλλά στην αρχή δεν μπόρεσε να εντοπίσει τη ρίζα τους. Μετά από μερικούς μήνες, του είπαν ότι μια αναγνωρισμένη συνέπεια των διοξινών στις όρνιθες ήταν αίτια για το οίδημα. Πήρε την απόφαση να στείλει δείγματα λίπους κοτόπουλων, αυγών και ζωοτροφών στο εργαστήριο RIKILT για ανάλυση διοξινών, παρόλο που δεν θεωρούνταν πλέον ότι οι διοξίνες στην τροφική αλυσίδα αποτελούσαν σοβαρό πρόβλημα. Εδώ, διαπιστώθηκε ότι τα δείγματα είχαν πολύ υψηλές ποσότητες διοξινών και, αργότερα, πολυχλωριωμένων διφαινυλίων (Polychlorinated biphenyl, PCB) (Bernard et al., 1999).

Σύμφωνα με τις αναφορές, σε 60 τόνους φυτικού λίπους, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή ζωοτροφών για χοίρους και κοτόπουλα, βρέθηκαν έως και 200 λίτρα ελαίου PCB (L. A. P. Hoogenboom et al., 2004). Τα ευρήματα οδήγησαν σε μεγάλη κρίση στο Βέλγιο και σε ριζική αλλαγή της πολιτικής της ΕΕ όσον αφορά τους μολυσματικούς παράγοντες που βρίσκονται στις τροφικές αλυσίδες.

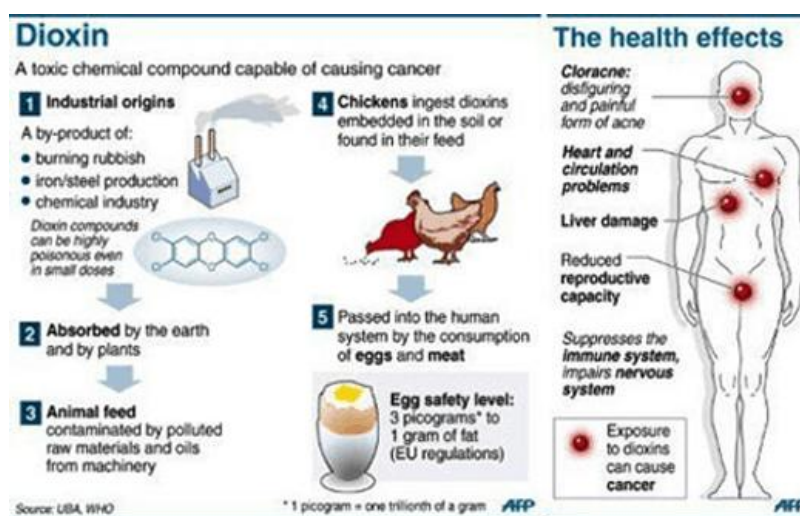
Μια άλλη συνήθης συνέπεια της σχετικά υψηλής έκθεσης σε διοξίνες στον άνθρωπο είναι η δερματική πάθηση με το όνομα "χλαμύδια". Αυτό καταδείχθηκε, για παράδειγμα, στο περιστατικό του Seveso το 1976 στη βόρεια Ιταλία, όπου η έκθεση στην 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζοδιοξίνη (TCDD) προκάλεσε σε 193 παιδιά την εμφάνιση χλωροακμής (chlorance) (Mocarelli et al., 1986). Συγκρίσιμες επιδράσεις στο δέρμα παρατηρήθηκαν σε δύο περιστατικά με ρυζέλαιο (ονόματι YuSho και YuCheng) στην Ταϊβάν και την Ιαπωνία, αντίστοιχα, το 1967 και το 1979 (Hsu et al., 1985, Kuratsune et al., 1972). Περίπου 2000 άτομα επηρεάστηκαν από κάθε περιστατικό.

Ανακαλύφθηκε ότι τα ατυχήματα προκλήθηκαν από διαρροή ελαίου PCB στα μηχανήματα εναλλαγής θερμότητας που χρησιμοποιούνταν για το φιλτράρισμα του ρυζέλαιου. Επιπλέον, η παρασκευή ζωοτροφών με τη χρήση ενός αποστάγματος λιπαρών οξέων που λαμβάνεται κατά τη διαδικασία καθαρισμού ήταν ένας παράγοντας που συνέβαλε στον τεράστιο αριθμό πτηνών που επλήγησαν ήδη από την αρχή του συμβάντος το 1967 (Kuratsune et al., 1972). Η πολύ συχνή δερματική πάθηση που εμφάνισε ο υποψήφιος για

την προεδρία της Ουκρανίας Victor Yushchenko το 2004 οδήγησε τον Βρετανό τοξικολόγο John Henry να υποθέσει ότι είχε "εκτεθεί" σε διοξίνες (Castellani, 2004).

Αυτά τα παραδείγματα διοξινών καταδεικνύουν ότι τα περιστατικά συχνά αποκαλύπτονται από την αντίδραση ενός ζώου ή ενός ανθρώπου. Δείχνουν επίσης πόσο σημαντικό είναι να δοθεί γρήγορα συνέχεια προκειμένου να προσδιοριστεί ο λόγος και να σταματήσει η έκθεση άλλων ζώων ή ανθρώπων. Πολλά άλλα περιστατικά διοξίνης έχουν βρεθεί, κυρίως με τη χρήση GC-HRMS, ως αποτέλεσμα της επιβολής μέγιστων επιπέδων από την ΕΕ και της εντατικοποιημένης παρακολούθησης. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνεται το περιστατικό διοξίνης του 2008 στην Ιρλανδία, όπου τα επίπεδα ήταν σχετικά ίδια με εκείνα του βελγικού περιστατικού, αλλά δεν αναφέρθηκε για σχεδόν τρεις μήνες, δεδομένου ότι οι χοίροι και οι αγελάδες που τρέφονταν με τις μολυσμένες ζωοτροφές δεν παρουσίασαν εμφανείς αρνητικές επιπτώσεις.

Παρόλο που ήταν κάτω από το μέγιστο όριο, μια μικρή αύξηση του μικτού λίπους που προκύπτει από την παραγωγή ζελατίνης θα μπορούσε να υποδηλώνει πρόβλημα (Heres, Hoogenboom, Herbes, Traag, & Urlings, 2010). Το DR-CALUX, μια βιοδοκιμασία διοξινών υψηλής απόδοσης, χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση ενός προηγούμενου συμβάντος, γεγονός που οδήγησε στην αυξημένη παρακολούθηση του εν λόγω υποπροϊόντος (L. A. P. Hoogenboom et al., 2007). Η παρακολούθηση μιας ελαφράς αύξησης των επιπέδων, ειδικά με το συγκεντρωτικό γάλα (rooled milk), αποδείχθηκε ότι ήταν η αιτία του περιστατικού του 1999 που αφορούσε τον πολτό εσπεριδοειδών της Βραζιλίας λόγω μολυσμένου ασβέστη (Malisch, 2000) και του περιστατικού του 2004 που αφορούσε φλούδες πατάτας λόγω



Εικόνα 11: Συγκεντρωτικό διάγραμμα προέλευσης και συμπτωμάτων της τοξικότητας από διοξίνες (WHO)

μολυσμένου καολινικού πηλού που χρησιμοποιείται στη διαδικασία διαλογής της πατάτας (L. A. P. Hoogenboom et al., 2010).

### **3.2 Επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία**

#### **3.2.1 Τοξινώσεις που προκαλούνται από τεχνητές ουσίες στα τρόφιμα**

Η πλειονότητα των τεχνητών χημικών ουσιών που βρίσκονται στα τρόφιμα, όπως τα πρόσθετα τροφίμων, τα γεωργικά χημικά υπολείμματα και οι ενώσεις που διαρρέουν από τα υλικά συσκευασίας, έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένες δοκιμές τοξικότητας. Ενώ η σκόπιμη ή ακούσια χρήση ορισμένων συνθετικών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα, η κανονική έκθεση σε αυτές είναι γενικά ασφαλής. Οι συγκεντρώσεις των ουσιών αυτών των κατηγοριών είναι συνήθως πολύ χαμηλότερες από οποιοσδήποτε τιμές που θα μπορούσαν να συνδεθούν με δυσμενείς αντιδράσεις.

Τα ακόλουθα παραδείγματα επιλέχθηκαν επειδή ορισμένες από τις εκδηλώσεις είναι παρόμοιες με συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια αλλεργικών αντιδράσεων με τη μεσολάβηση ανοσοσφαιρίνης E (IgE).

##### **3.2.1.1 Νιασίνη**

Η νιασίνη (νικοτινικό οξύ), συστατικό του συμπλέγματος βιταμινών B, όταν καταναλώνεται σε υπερβολική ποσότητα μπορεί να οδηγήσει σε απότομη έναρξη έξαψης, κνησμού, εξανθήματος και καψίματος ή θέρμανσης του δέρματος, ιδιαίτερα στο πρόσωπο και στο άνω μέρος του κορμού (Press & Yeager, 1962)

Ορισμένα άτομα αναφέρουν ότι αισθάνονται δυσφορία στο πεπτικό τους σύστημα. Η λανθασμένη ή ανεπαρκής επισήμανση των δοχείων συστατικών τροφίμων έχει κατά καιρούς οδηγήσει σε κρούσματα υπερβολικού εμπλουτισμού προϊόντων δημητριακών. Ωστόσο, επειδή η ποσότητα νιασίνης που απαιτείται για τη δημιουργία τέτοιων συμπτωμάτων είναι τουλάχιστον 50 φορές μεγαλύτερη από το συνιστώμενο διατροφικό όριο, τέτοια περιστατικά είναι ασυνήθιστα (Burkhalter et al., 1981)

Τα συμπτώματα δηλητηρίασης από νιασίνη είναι παροδικά και δεν προκαλούν μόνιμες επιπτώσεις. Τα συμπτώματα αυτά παρατηρούνται συχνότερα όταν η νιασίνη λαμβάνεται ως φάρμακο για τη μείωση της χοληστερόλης. Η νιασίνη μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στις αρνητικές συνέπειες που συνδέονται με την υπερβολική πρόσληψη ορισμένων ενεργειακών ποτών, τα οποία περιλαμβάνουν αιθανόλη, καφεΐνη, ταυρίνη, νιασίνη και άλλα

συστατικά που μπορεί να συνδυάζονται για να προκαλέσουν επιβλαβή αποτελέσματα (Wolk et al., 2012) .

#### 3.2.1.2 Σορβιτόλη και άλλες πολυϋδρικές αλκοόλες

Τα διαιτητικά προϊόντα διατροφής χρησιμοποιούν συχνά σακχαρο-αλκοόλες ως γλυκαντικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένης της σορβιτόλης. Επειδή είναι μη καριογόνες, είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες σε καραμέλες και τσίχλες. Η υπερβολική κατάποση αλκοολών ζάχαρης μπορεί να προκαλέσει διάρροια. Σε σύγκριση με τη ζάχαρη, η σορβιτόλη και άλλες αλκοόλες ζάχαρης απορροφώνται πιο δύσκολα. Εάν ληφθούν σε υπερβολική ποσότητα, αυτές οι γλυκαντικές ουσίες μπορεί να προκαλέσουν διάρροια οσμωτικού τύπου λόγω της βραδείας απορρόφησής τους. Οι ενήλικες που καταναλώνουν περισσότερα από 20 g αυτών των γλυκαντικών καθημερινά μπορεί να εμφανίσουν ανάλογα συμπτώματα (Taylor & Byron, 1984). Τα μικρά παιδιά είναι πιο ευαίσθητα σε μικρότερες δόσεις. Παρόλα αυτά, πρόκειται για μια αυτοπεριοριζόμενη ασθένεια.

#### 3.2.1.3 Κτηνιατρικά φάρμακα και αντιβιοτικά

Τα ζώα που εκτρέφονται για ανθρώπινη κατανάλωση μπορούν να υποβάλλονται σε θεραπεία κατά ασθενειών με μια σειρά κτηνιατρικών φαρμάκων, κυρίως αντιβιοτικών. Τα επίπεδα υπολειμμάτων στα τρόφιμα είναι συνήθως πολύ χαμηλά. Δεν έχουν συνδεθεί περιπτώσεις οξείας τροφικής δηλητηρίασης με την κατάλληλη χρήση αντιβιοτικών και κτηνιατρικών φαρμάκων. Λόγω του κινδύνου ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε υπολείμματα πενικιλίνης, η πενικιλίνη είναι πιθανότατα ένα από τα κύρια ζητήματα. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει πολύ μικρή πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στις εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις υπολειμμάτων πενικιλίνης που υπάρχουν στα τρόφιμα (Dewdney & Edwards, 1984).

#### 3.2.1.4 Βαρέα Μέταλλα

Ο κασσίτερος, ο χαλκός και ο μόλυβδος είναι αναμφισβήτητα τα τρία μεγαλύτερα προβλήματα με τα υλικά συσκευασίας. Τα τρόφιμα που περιέχουν όξινα συστατικά και αποθηκεύονται ακατάλληλα μπορεί να διαρρεύσουν επιβλαβή βαρέα μέταλλα όπως ο ψευδάργυρος. Ο χαλκός μπορεί επίσης να απελευθερωθεί σε δυνητικά επικίνδυνες συγκεντρώσεις σε ποτά που είναι όξινα.



Η έκθεση σε μόλυβδο (Pb) που σχετίζεται με τα τρόφιμα παραδοσιακά συνεισφέρει στη συνολική περιβαλλοντική έκθεση σε μόλυβδο σε σχετικά μέτρια ποσότητα. Παλαιότερα υπήρχε κάποια ανησυχία σχετικά με τη μετανάστευση του Pb από κονσέρβες με συγκόλληση Pb. Παρόλα αυτά, οι Ηνωμένες Πολιτείες έχουν καταργήσει σταδιακά τη χρήση κονσερβών που είχαν συγκολληθεί με μόλυβδο. Η κύρια αιτία της μόλυνσης από μόλυβδο εξακολουθεί να είναι η σπάνια εφαρμογή χρώματος ή υαλώματος που περιέχει μόλυβδο σε γυάλινα σκεύη που μπορεί να έρθουν σε επαφή με όξινα τρόφιμα ή ποτά. Ο μόλυβδος είναι μια γνωστή τοξίνη που μπορεί να βλάψει τα οστά, τα νεφρά και το νευρικό σύστημα.

Ο λευκοσίδηρος (ή αλλιώς κασσίτερος) χρησιμοποιείται συχνά για την κατασκευή μεταλλικών δοχείων τροφίμων. Όταν χρησιμοποιούνται αυτά τα δοχεία για όξινα γεύματα ή ποτά, οι εσωτερικές επιφάνειες επενδύονται με μια ουσία βερνικιού. Όταν, λόγω χάριν, ο χυμός ντομάτας ή το κοκτέιλ φρούτων τοποθετείται ακατάλληλα σε κονσέρβες χωρίς επένδυση, τότε υπάρχει δυνατότητα τοξικότητας από κασσίτερο. Τα κύρια συμπτώματα, τα οποία εμφανίζονται 30 λεπτά έως 2 ώρες μετά την κατανάλωση της όξινης ουσίας, είναι φούσκωμα, ναυτία, κράμπες στην κοιλιά, εμετός, διάρροια και πονοκέφαλος, επειδή ο κασσίτερος απορροφάται ελάχιστα.

Η πιο συνηθισμένη αιτία δηλητηρίασης από χαλκό, η οποία εκδηλώνεται κυρίως με ναυτία και εμετό, είναι οι δυσλειτουργικές βαλβίδες ελέγχου σε αυτόματους πωλητές αναψυκτικών. Σε μία τέτοια περίπτωση, οι χάλκινοι σωλήνες που τροφοδοτούν το νερό ή τον πάγο του μηχανήματος έρχονται σε επαφή με το όξινο, ανθρακούχο ποτό μέσω των βαλβίδων ελέγχου. Τέτοια περιστατικά έχουν οδηγήσει σε πολλαπλά κρούσματα δηλητηρίασης από χαλκό, με κύριο σύμπτωμα την οξεία γαστρεντερίτιδα.

Από την άλλη, η ακατάλληλη αποθήκευση όξινων τροφίμων ή ποτών σε γαλβανισμένα δοχεία οδηγεί σε δηλητηρίαση από ψευδάργυρο, ένα ισχυρό εμετικό όταν λαμβάνεται σε αρκετά υψηλή ποσότητα. Η δηλητηρίαση από ψευδάργυρο μπορεί να προκαλέσει ναυτία και εμετό, αποπροσανατολισμό, κατάρρευση και ερεθισμό του στόματος, του λαιμού και της κοιλιάς.

Το χαρακτηριστικό παράδειγμα βιομηχανικών ρύπων που μολύνουν τα τρόφιμα είναι η ασθένεια minamata, η οποία προκαλείται από την τοξικότητα του υδραργύρου (Hg) (Ekino et al., 2007). Απόβλητα που περιείχαν υδράργυρο (Hg) απορρίφθηκαν από μια βιομηχανική εταιρεία κοντά στον κόλπο Minamata στην Ιαπωνία. Τα βακτήρια στο νερό μετέτρεψαν τον ανόργανο Hg στον εξαιρετικά επικίνδυνο μεθυλοϋδράργυρο, μολύνοντας

έτσι τα ψάρια του κόλπου. Οι καταναλωτές ψαριών του κόλπου Minamata ανέφεραν περίπου 1200 περιπτώσεις δηλητηρίασης από υδράργυρο Ekino et al., 2007). Το τρέμουλο, εκτός από άλλες νευροτοξικές συνέπειες, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας, ήταν το κύριο, μεταξύ πολλών συμπτωμάτων.

### 3.2.2 Τοξινώσεις που προκαλούνται από φυσικές ουσίες στα τρόφιμα

Σε σύγκριση με τις τεχνητές χημικές ουσίες, οι φυσικές ενώσεις που βρίσκονται στα τρόφιμα αξιολογούνται λιγότερο συχνά για πιθανή τοξικότητα. Υπάρχουν αρκετές δυνητικά επικίνδυνες καταστάσεις στις οποίες μπορεί να εκτεθούν οι φυσικά υπάρχουσες χημικές ουσίες στα τρόφιμα, παρόλο που η μεγάλη πλειονότητα αυτών των καταστάσεων είναι ακίνδυνες. Οι φυσικές ουσίες που έχουν ισχυρή φαρμακολογική δράση -όπως η μυριστικήνη, η αιθανόλη, οι μεθυλοξανθίνες και οι αγγειοδραστικές αμίνες- εξετάζονται χωριστά. Όμως, οι ουσίες που απαντώνται φυσικά στα τρόφιμα μπορούν να προκαλέσουν ένα ευρύ φάσμα αρνητικών επιπτώσεων, όπως οξεία και μακροχρόνια τοξικότητα. Αυτές οι ουσίες που απαντούν στη φύση στα τρόφιμα και θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνες υπό κανονικές συνθήκες έκθεσης είναι γνωστές ως φυσικές τοξικές ουσίες. Σε σύγκριση με τις ανθρωπογενείς χημικές ουσίες, οι φυσικές ενώσεις στα τρόφιμα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι επιβλαβείς υπό κανονικές συνθήκες έκθεσης (Ekino et al., 2017).

#### 3.2.2.1 Δηλητηρίαση Ciguatera

Η δηλητηρίαση από την κατανάλωση τοξικών δινομαστιγιωτών αλγών μπορεί να προκαλέσει δηλητηρίαση από ciguatera. Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου Ασθενειών, η δηλητηρίαση αυτή είναι η συχνότερη αιτία οξείας τροφιομογενούς ασθένειας με χημική προέλευση (Dickey & Plakas, 2010). Αν και είναι διαδεδομένη στις περιοχές της Καραϊβικής, του Νότιου Ειρηνικού και του Ινδικού Ωκεανού, αυτή η τροφιομογενής ασθένεια συναντάται πλέον σε παγκόσμιο επίπεδο ως αποτέλεσμα της αυξημένης διασποράς των ψαριών. Η ασθένεια είναι πιο συχνή στη Φλόριντα, τη Χαβάη και τις Παρθένες Νήσους στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Παρόλο που έως και 400 διαφορετικά είδη ψαριών έχουν συνδεθεί με δηλητηρίαση από ciguatera, τα μεγάλα τροπικά και ημιτροπικά ψάρια υφάλου, συμπεριλαμβανομένων των σφυριών, των μπαρακούντα, των λαβρακιών, των ισπανικών σκουμπριών, των σνάπερς και των πέρκων, είναι τα πιο συχνά εμπλεκόμενα σε περιπτώσεις της ασθένειας.

### 3.2.2.2 Δηλητηριώδη ζώα

Ενώ είναι γνωστό ότι υπάρχουν μερικά επικίνδυνα είδη ψαριών και άλλων θαλάσσιων ζώων, πολύ λίγα είδη ζώων είναι γνωστό ότι είναι τοξικά. Το πιο γνωστό παράδειγμα είναι τα pufferfish, αν και η τοξίνη σε αυτά τα ψάρια μπορεί στην πραγματικότητα να προέρχεται από μικροοργανισμούς (Hwang & Noguchi, 2007) . Επιπλέον, πολύ λίγες φυσικές τοξικές ουσίες που βρίσκονται σε ζωικούς ιστούς και προϊόντα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν αρνητικές αντιδράσεις εάν καταναλωθούν σε ασυνήθιστα υψηλές συγκεντρώσεις. Η πιο συνήθης περίπτωση είναι η υπερβιταμίνωση. Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες, όπως η βιταμίνη Α, είναι ένα παράδειγμα βιταμινών που μπορεί να προκαλέσουν υπερβιταμίνωση. Δηλητηρίαση από βιταμίνη Α έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις που αφορούσαν πολιτικούς εξερευνητές οι οποίοι κατανάλωσαν συκώτι πολικής αρκούδας και νεογέννητα τα οποία έλαβαν γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε καροτενοειδή και βιταμίνη Α (όπως πολτοποιημένα καρότα και συκώτια κοτόπουλου) μαζί με καθημερινά χάπια βιταμινών (Food and Nutrition Board, 1998).

### 3.2.3 Διατροφικές μεταβολικές διαταραχές

Παρόμοια με τις τροφικές αλλεργίες, οι μεταβολικές διατροφικές διαταραχές είναι ειδικές για ένα υποσύνολο του πληθυσμού και μπορούν να καταστήσουν ορισμένες γενικά ασφαλείς ουσίες τοξικές. Λόγω ενός γενετικού ελαττώματος που τα καθιστά πιο ευάλωτα στις επιβλαβείς επιδράσεις μιας συγκεκριμένης χημικής ουσίας που μεταφέρεται με τα τρόφιμα ή επειδή δεν διαθέτουν ένα ένζυμο που απαιτείται για την πέψη της συγκεκριμένης χημικής ουσίας, τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε ορισμένες χημικές ουσίες στα τρόφιμα. Οι δύο πιο εμφανείς περιπτώσεις μεταβολικών προβλημάτων με τα τρόφιμα είναι ο φαβισμός και η δυσανεξία στη λακτόζη (Ekino et al., 2017).

#### 3.2.3.1 Δυσανεξία στη λακτόζη

Η ποσότητα του ενζύμου γαλακτοσιδάση στο λεπτό έντερο είναι κληρονομική και συνδέεται με τη δυσανεξία στη λακτόζη (Stear et al., 2005). Για να υδρολυθεί ο δισακχαρίτης του γάλακτος λακτόζη στους μονοσακχαρίτες που την αποτελούν, τη γλυκόζη και τη γαλακτόζη, απαιτείται η υδρολυτική δράση αυτού του ενζύμου. Η λακτόζη απαιτεί υδρόλυση πριν από τη λήψη της, καθώς μόνο η γλυκόζη και η γαλακτόζη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μεταβολική ενέργεια. Έτσι, η λακτόζη του γάλακτος και των γαλακτοκομικών προϊόντων δεν

θα αφομοιωθεί πλήρως εάν η δραστηριότητα της γαλακτοσιδάσης είναι ανεπαρκής. Εάν η λακτόζη δεν μεταβολιστεί, θα εισέλθει στο παχύ έντερο και θα μετατραπεί σε CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O από έναν τεράστιο πληθυσμό βακτηρίων της μικροχλωρίδας. Οι κοιλιακές κράμπες, τα αέρια και η αφρώδης διάρροια είναι τα πιο συχνά εμφανιζόμενα σημάδια δυσανεξίας στη λακτόζη.

Η πλειονότητα των ανθρώπων έχει επαρκείς ποσότητες δραστηριότητας γαλακτοσιδάσης από τη γέννηση τους. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα της ενζυμικής

δραστηριότητας μειώνονται με την ηλικία. Η ποσότητα της δραστηριότητας της γαλακτοσιδάσης μπορεί τελικά να γίνει πολύ χαμηλή για να επεξεργαστεί την ποσότητα λακτόζης που καταναλώνεται μέσω της διατροφής. Τα συμπτώματα δυσανεξίας στη λακτόζη μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται στην πρώιμη εφηβεία και συχνά επιδεινώνονται καθώς τα άτομα μεγαλώνουν. Ένα ποτήρι γάλα περιέχει περίπου την ίδια ποσότητα λακτόζης που πολλά άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη μπορούν να ανεχθούν στη διατροφή τους (Savaiano et al., 2006). Καθώς αυξάνεται η ηλικία, το επίπεδο ανοχής μπορεί με τη σειρά του να μειωθεί.

Η δυσανεξία στη λακτόζη είναι κληρονομικό χαρακτηριστικό. Αν και επηρεάζει μόλις το 6-12% των Καυκάσιων, μπορεί να επηρεάσει το 60-90% ορισμένων εθνοτικών ομάδων, όπως οι μαύροι Αμερικανοί, οι ιθαγενείς Αμερικανοί, οι ισπανόφωνοι, οι Ασιάτες, οι Εβραίοι και οι Άραβες (Stear et al., 2005).

Η δυσανεξία στη λακτόζη αντιμετωπίζεται συνήθως με δίαιτες χωρίς γαλακτοκομικά προϊόντα, αλλά ορισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα (όπως τα προϊόντα ζύμωσης) μπορούν να καταναλωθούν με ασφάλεια. Τα άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη μπορούν να καταναλώνουν με ασφάλεια γιαούρτη εφόσον περιέχει ζωντανές βακτηριακές καλλιέργειες με γαλακτοσιδάση, ενώ γάλα με υδρολυμένη λακτόζη είναι πλέον ευρέως προσβάσιμο σε πολλές αγορές (Stear et al., 2005).

### 3.2.3.2 Φαβισμός

Άτομα με ανεπάρκεια του ενζύμου αφυδρογονάση της γλυκόζης-6-φωσφορικού άλατος (G6PDH) στα ερυθροκύτταρά τους μπορούν να αναπτύξουν φαβισμό καταναλώνοντας φάβα ή εισπνέοντας γύρη από το φυτό *Vicia faba*. Η ανεπάρκεια της G6PDH των ερυθροκυττάρων είναι η πιο συχνή ενζυμική ανεπάρκεια παγκοσμίως, επηρεάζοντας περίπου 100 εκατομμύρια ανθρώπους. Είναι επίσης πιο συχνή στους Κούρδους, τους Ιρακινούς, τους Ιρανούς, τους Σαρδηνούς, τους Έλληνες της Κύπρου, τους μαύρους

Αμερικανούς και ορισμένες αφρικανικές εθνότητες. Οι Βορειοευρωπαίοι, οι Ινδιάνοι της Βόρειας Αμερικής και οι Εσκιμώοι είναι απίθανο να πάσχουν από αυτό το έλλειμμα. Η G6PDH είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των κατάλληλων επιπέδων ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) και φωσφορικού δινουκλεοτιδικού νικοτιναμιδίου (NADPH) στα ερυθροκύτταρα.

Η GSH και το NADPH εμποδίζουν την οξειδωση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης. Τα φασόλια φάβας περιλαμβάνουν φυσικά βικίνη και κονβικίνη, τα οποία είναι ισχυρά αντιοξειδωτικά. Αυτά τα οξειδωτικά μπορούν να βλάψουν τις ερυθροκυτταρικές μεμβράνες σε άτομα με ανεπάρκεια G6PDH, αλλά όχι σε υγιή άτομα. Η έκθεση σε φάβα προκαλεί οξεία αιμολυτική αναιμία σε ευαίσθητα άτομα. Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν ωχρότητα, λήθαργο, δύσπνοια, ναυτία, κοιλιακά/οπισθοστερνικά προβλήματα, πυρετό και ρίγη. Σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αιμοσφαιρινουρία, ίκτερο και νεφρική ανεπάρκεια. Ο φαβισμός είναι ασυνήθιστος στις ΗΠΑ λόγω της χαμηλής κατανάλωσης φάβας. Ο φαβισμός είναι διαδεδομένος στη Μεσόγειο, τη Μέση Ανατολή, την Κίνα και τη Βουλγαρία, όπου η φάβα καταναλώνεται ευρέως. Η κατάποση φάβας μπορεί να προκαλέσει συμπτωματική και σοβαρή αιμόλυση σε αυτούς τους ασθενείς, η οποία συχνά δεν γίνεται αντιληπτή (Savaiano et al., 2006).

### **3.3 Μέτρα και μελέτες τοξικότητας**

Θεωρείται ευρέως ότι η τοξική ισχύς αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας έκθεσης και ότι, ως εκ τούτου, τα επίπεδα μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (No-Observed-Adverse-Effect Levels, NOAEL) ή τα επίπεδα χαμηλότερων παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (Lowest-Observed-Adverse-Effect Levels, LOAEL) που προκύπτουν από μελέτες μακροχρόνιας (χρόνιας) τοξικότητας (NOAELc/LOAELc) είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα NOAELs/LOAELs που προκύπτουν από μελέτες βραχυχρόνιας (υποξείας, υποχρόνιας) τοξικότητας (NOAELsa/LOAELsa, NOAELsc/LOAELsc). Ελλείψει μακροχρόνιων μελετών, οι συντελεστές παρέκτασης σε NOAELs/LOAELs που προσδιορίζονται από βραχυχρόνιες μελέτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του κινδύνου σε ορισμένες νομοθεσίες. Αρκετές μελέτες συνιστούν λόγους NOAEL/LOAEL που κυμαίνονται από 1,2 έως 5 για την εξαγωγή ορθών αποτελεσμάτων από μελέτες υποξείας (28 ημερών), ή υποχρόνιας (90 ημερών), ή χρόνιας ( $\geq 1$  έτος) τοξικότητας (Escher et al., 2020).

Η επιστημονική επιτροπή της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) συνιστά τη χρήση συντελεστή αβεβαιότητας 2 κατά την εξαγωγή αποτελεσμάτων από

μια υποχρόνια σε μια χρόνια διάρκεια μελέτης, εφόσον η μελέτη των 90 ημερών είναι επαρκούς ποιότητας (π.χ. παρόμοιες παράμετροι που διερευνήθηκαν όπως στις χρόνιες μελέτες). Η επιστημονική επιτροπή της EFSA δεν πρότεινε προκαθορισμένες τιμές για την εξαγωγή αποτελεσμάτων από την υποξεία στη χρόνια διάρκεια της έρευνας, λόγω της αβεβαιότητας σχετικά με την ανίχνευση επιβλαβών επιπτώσεων σε έρευνες μικρότερης διάρκειας. Ως εκ τούτου, προτάθηκε η προεκβολή της υποξείας σε χρόνια διάρκεια έρευνας να γίνεται κατά περίπτωση (EFSA, 2012).

Προηγούμενες έρευνες έχουν αναλύσει τον τρόπο με τον οποίο η διάρκεια έκθεσης επηρεάζει τα σημεία αναφοράς (NOAEL ή BMD) σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους (Zarn and O'Brien, 2018). Τα φυτοφάρμακα, ειδικότερα, διαθέτουν σημαντική βάση δεδομένων με μελέτες υποξείας, υποχρόνιας και χρόνιας τοξικότητας, επομένως η ανάλυση αυτών των δεδομένων μπορεί να αποδώσει τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Για έναν σημαντικό αριθμό φυτοφαρμάκων, ανεξάρτητα από τη χημική δομή/κατηγορία, οι υποοξείες, υποχρόνιες ή χρόνιες NOAEL ή LOAEL σε τρωκτικά (αρουραίους και ποντίκια) είναι παρόμοιες όταν λαμβάνονται υπόψη παράγοντες σχεδιασμού της μελέτης (π.χ. αριθμός ζώων, απόσταση μεταξύ των δόσεων, μείωση της δόσης σε μελέτες σίτισης) (Zarn and O'Brien, 2018). Τα ευρήματα αυτά ισχύουν και για τους σκύλους. Αρκετές μελέτες διαπίστωσαν ότι η αύξηση της διάρκειας έκθεσης από υποχρόνια (13 εβδομάδες) σε χρόνια σενάρια (52-104 εβδομάδες) δεν είχε σημαντική επίδραση στο NOAEL (Box and Spielmann, 2005). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί για βιομηχανικές ενώσεις (Escher et al., 2020).

Ωστόσο, η στρατηγική με βάση το NOAEL έχει αμφισβητηθεί, καθώς τα NOAEL εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την επιλογή της δόσης. Οι διαφορές στο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων μελετών επηρεάζουν και τις αναλογίες NOAEL (Lampe et al., 2018). Για να αποφευχθεί ο αντίκτυπος του χρονικού διαστήματος μεταξύ των δόσεων, οι Lampe et al. (2018) προτείνουν τη χρήση Benchmark Dose Modelling (BMD) για τον υπολογισμό των αναλογιών για ζεύγη μελετών. Για παράδειγμα, οι Bokkers και Slob (2005) αξιολόγησαν κατανομές αναλογιών με βάση τις προσεγγίσεις NOAEL και BMD για ζεύγη υποχρονικών και χρόνιων μελετών. Οι τιμές GM για τις κατανομές αναλογίας NOAEL και BMD ήταν παρόμοιες, ενώ οι GSD διέφεραν σημαντικά (Bokkers and Slob, 2005). Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η χρήση της τεχνικής BMD παράγει λιγότερο ευρείες κατανομές (Bokkers and Slob, 2005). Επιπλέον, με τη χρήση της τεχνικής BMD, ένα μεγαλύτερο ποσοστό των διαθέσιμων συνόλων δεδομένων,

συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών χωρίς NOAEL ή/και LOAEL, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό ενός λόγου με όμοιο τρόπο που εξάγεται αυτός του NOAEL/LOAEL (Bokkers and Slob, 2005). Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των Guth et al., (2020), τιμές NOAEL και LOAEL συχνά αναφερόμενων προσθέτων και τροφιμογενών τοξινών σε τρωκτικά (Guth et al., 2020).

Πίνακας 6: NOAEL και LOAEL συχνά αναφερόμενων προσθέτων και τροφιμογενών τοξινών σε τρωκτικά (Guth et al., 2020)

Compound	CAS No.	Ratio feed concentration (ppm)		Ratio dose (mg/kg bw/d)	
		NOAEL	LOAEL	NOAEL	LOAEL
2,4-Hexadienal	142-83-6			2.7	2.7
2-Methylimidazole	693-98-1	2.1 <sup>a</sup>	2.1		
4-Methylimidazole	822-36-6	2.0	2.0		
5-Hydroxymethyl-2-furfural	67-47-0			3.0 <sup>a</sup>	2.0
Amaranth	915-67-3			5.3 <sup>a</sup>	25.0
Anthraquinone	84-65-1	4.0 <sup>a</sup>	4.0		
Azorubine	3567-69-9			4.7 <sup>b</sup>	2.9 <sup>b</sup>
Butylhydroquinone	1948-33-0	6.0 <sup>a</sup>	4.0	6.8 <sup>a,b</sup>	4.5 <sup>b</sup>
Butylhydroxyanisole	25013-16-5			0.9	1.1
Citral	5392-40-5	0.7 <sup>a</sup>	1.0		
Curcumin	458-37-7	2.5	1.0	1.8 <sup>b</sup>	0.8 <sup>b</sup>
Di-(2-ethylhexyl) phthalate	117-81-7	0.7 <sup>a</sup>	0.4		
o-Limonene	5989-27-5			2.0	2.0
Erythrosine	16423-68-0	0.3	0.3	0.2	0.2
Eugenol	97-53-0	1.0	1.0		
Geranyl acetate	105-87-3			6.0 <sup>a</sup>	4.0
Indole-3-carbinole	700-06-1			0.3 <sup>a</sup>	0.3
Isoeugenol	97-54-1			1.0	1.0
Malonaldehyde	24382-04-5			3.6 <sup>a</sup>	2.5
Melamine	108-78-1	0.3 <sup>a</sup>	0.3		
Ochratoxin A	303-47-9			1.0	1.0
Ponceau 4R	2611-82-7			3.3	0.7
Pulegone	89-82-7			1.5 <sup>a</sup>	1.0
α,β-Thujone	76231-76-0			3.0 <sup>a</sup>	2.0
trans-Cinnamaldehyde	14371-10-9	2.0	2.0	1.9	1.8
Zearalenone	17924-92-4	3.6 <sup>a</sup>	4.0		
β-Myrcene	123-35-3			1a	1
<b>Number of compounds</b>	<b>27</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>19</b>	<b>19</b>

## **Κεφάλαιο 4: Ανάλυση επικινδυνότητας και κανονιστικά πλαίσια**

Για να κατανοήσει κανείς τις βλαβερές συνέπειες των ξενοβιοτικών, πρέπει πρώτα να κατανοήσει τη φυσιολογία και τη βιοχημεία του ανθρώπου. Η συχνά αναφερόμενη έλλειψη κατανόησης της τοξικολογίας οφείλεται επομένως κυρίως στην έλλειψη βασικών πληροφοριών. Επειδή οι τοξικές επιδράσεις ποικίλλουν ανάλογα με την έκθεση (ή τη δοσολογία), η εκτίμηση των κινδύνων που συνδέονται με επικίνδυνες χημικές ουσίες απαιτεί ποσοτική συλλογιστική. Συνήθως, οι δημόσιες συζητήσεις υποβαθμίζουν τις ποσοτικές συνιστώσες και οι μη ειδικοί τείνουν να αγνοούν τις συσχετίσεις δόσης-επίδρασης. Ένας από τους κύριους λόγους για αυτή την αδιαφορία είναι ότι οι εκθέσεις συχνά συμβαίνουν σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις που μπορούν να αναγνωριστούν μόνο διανοητικά, όχι με τις ανθρώπινες αισθήσεις. Ωστόσο, τα χαμηλά επίπεδα έκθεσης συχνά αμφισβητούνται στους επιστημονικούς κύκλους. Ταυτόχρονα, υπάρχει ευρέως διαδεδομένη άγνοια για τους γνωστούς κινδύνους (Stahlmann & Horvath, 2015).

### **4.1 Η αξία της ποσοτικής σκέψης στην τοξικολογία**

Οι φαρμακολογικές και τοξικολογικές επιδράσεις εξαρτώνται από τη δοσολογία. Ο κίνδυνος τοξικολογικών συνεπειών αυξάνεται με την αύξηση της έκθεσης. Η εκτίμηση του κινδύνου που προκαλούν οι τοξικολογικές ενώσεις απαιτεί επίσης μαθηματική σκέψη. Πριν από περίπου 500 χρόνια, ο Παράκελσος ασχολήθηκε με αυτή την αρχή στο διάσημο απόσπασμά του σχετικά με τη δοσοεξάρτηση των επιδράσεων. Όλες οι ενώσεις είναι «επικίνδυνες» σε μεγάλες ποσότητες και «μη τοξικές» σε μικρές ποσότητες, αλλά οι δημόσιες συζητήσεις αποκαλύπτουν ότι τα ποσοτικά στοιχεία συχνά παραβλέπονται. Ένας από τους κύριους λόγους για την αποφυγή παρατηρήσεων σχετικά με τις ποσότητες και τις συγκεντρώσεις, ιδίως στα μέσα ενημέρωσης, είναι ότι η έκθεση συμβαίνει σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις.

Οι τοξικολογικές επιδράσεις εξαρτώνται από τη δοσολογία. Ο κίνδυνος τοξικολογικών συνεπειών αυξάνεται με την αύξηση της έκθεσης. Η εκτίμηση του κινδύνου που προκαλούν οι τοξικολογικές ενώσεις απαιτεί επίσης μαθηματική σκέψη. Πριν από περίπου 500 χρόνια, ο Παράκελσος ασχολήθηκε με αυτή την αρχή στο διάσημο απόσπασμά του σχετικά με τη δοσοεξάρτηση των επιδράσεων. Όλες οι ενώσεις είναι «επικίνδυνες» σε μεγάλες ποσότητες και «μη τοξικές» σε μικρές ποσότητες, αλλά οι δημόσιες συζητήσεις αποκαλύπτουν ότι τα ποσοτικά στοιχεία συχνά παραβλέπονται. Ένας από τους κύριους λόγους για την αποφυγή παρατηρήσεων σχετικά με τις ποσότητες και τις συγκεντρώσεις,



ιδίως στα μέσα ενημέρωσης, είναι ότι η έκθεση συμβαίνει σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις.

Πριν από μερικές δεκαετίες, δεν υπήρχαν δημόσιες ανησυχίες σχετικά με τα αυξανόμενα επίπεδα «διοξινών» και άλλων τοξινών στα τρόφιμα. Μόνο λίγοι καταναλωτές γνωρίζουν ότι οι διοξίνες, για παράδειγμα, είναι συνήθεις επιμολυντές στο περιβάλλον μας και στα λιπαρά γεύματα. Ωστόσο, μόλις από τη δεκαετία του 1980 ο αναλυτικός προσδιορισμός αυτών των ενώσεων έγινε εφικτός και οικονομικά βιώσιμος ως τυπική μέθοδος. Για να γίνει αντιληπτή η κλίμακα στην οποία η τοξικολογία καλείται να κινηθεί, λόγου χάριν, ένα picogram ανά γραμμάριο, ή 1 ppt (parts per trillion), αντιπροσωπεύει μια αναλογία 1:1012. Όταν μετατρέπεται σε μονάδες απόστασης, η αναλογία αυτή περιγράφει λιγότερο από το πάχος μιας τρίχας (0,04 mm) σε σχέση με την περίμετρο της γης που είναι περίπου 40.000 km. Το επόμενο παράδειγμα παρέχει μια πιο σαφή εικόνα: Οι σημερινές τεχνικές θα επέτρεπαν τη μελέτη ενός μόνο κύβου ζάχαρης με μέσο βάρος 5 γραμμάρια, διαλυμένου και ομοιόμορφα διασκορπισμένου στη λίμνη Constance, η οποία έχει επιφάνεια περίπου 535 τετραγωνικών χιλιομέτρων και όγκο νερού πάνω από 48 δισεκατομμύρια κυβικά μέτρα (Böl et al., 2013).

#### **4.2 Η επιλογή των ορίων και η αντίστοιχη σύγχρονη συζήτηση**

Οι όροι «πηγή κινδύνου» και «κίνδυνος» αναφέρονται σε πολύ διαφορετικές έννοιες η μία με την άλλη. Η πηγή κινδύνου, η οποία θα πρέπει να γίνεται αντιληπτή ποιοτικά, μπορεί να εφαρμοστεί σε ενώσεις με τοξικό δυναμικό. Ο κίνδυνος, από την άλλη πλευρά, θα πρέπει να γίνεται κατανοητός ποσοτικά, διότι υποδηλώνει τη συχνότητα εμφάνισης ενός ανεπιθύμητου αποτελέσματος σε ένα συγκεκριμένο ποσό έκθεσης και, ως εκ τούτου, είναι ένα ποσοτικοποιημένο μέγεθος. Ο ορισμός αυτός βασίζεται σε ανθρώπινα δεδομένα, επομένως αφορά μια κατάσταση στην οποία η επιβλαβής επίδραση σε άτομα έχει πραγματικά γίνει αντιληπτή. Η πρόληψη επομένως, δεν είναι πλέον δυνατή σε αυτή τη περίπτωση. Στην τοξικολογία, υπάρχουν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις: η ιατρική εκτίμηση του κινδύνου και η προληπτική ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Και οι δύο προσεγγίσεις συμβάλλουν τελικά στη μείωση ή την πρόληψη των κινδύνων για την ανθρώπινη υγεία.

Στην ανάλυση επικινδυνότητας, μπορεί να αναφέρονται σχέσεις δόσης-αποτελέσματος και συγκεκριμένα ποσοστά επίπτωσης. Στην προληπτική προσέγγιση, εκτιμώνται συγκεκριμένα όρια κάτω από τα οποία οι κίνδυνοι για την υγεία μπορούν να αποτραπούν ή να θεωρηθούν «αποδεκτοί». Οι υπολογισμοί πρόληψης βασίζονται συνήθως σε δεδομένα πειραματόζων και προεκτείνονται στον άνθρωπο- ως εκ τούτου, οι

υπολογισμοί αυτοί συχνά ενσωματώνουν παράγοντες (μη) βεβαιότητας που βασίζονται σε περισσότερο ή λιγότερο ασφαλείς υποθέσεις (Böl et al., 2013).

### **4.3 Ανάλυση επικινδυνότητας βάσει ανθρώπινων δεδομένων**

Οι μελέτες σε πειραματόζωα είναι εξαιρετικά σημαντικές για τον προσδιορισμό της ανοχής των φαρμάκων, καθώς συνήθως αναδεικνύουν την πιθανότητα συγκεκριμένων παρενεργειών. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν στη συνέχεια να εξεταστούν ειδικά σε κλινικές έρευνες. Στα προχωρημένα στάδια της δοκιμής φαρμάκων, οι προοπτικές τυχαιοποιημένες και, αν είναι δυνατόν, διπλά τυφλές κλινικές μελέτες έχουν αποτελέσει τη βάση για την εύρεση τόσο των επιθυμητών όσο και των ανεπιθύμητων επιδράσεων. Λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων σε μελέτες με φάσεις I, II και III, είναι απίθανο να αναπτυχθούν σημαντικές παρενέργειες. Ως αποτέλεσμα, τα φάρμακα αποσύρονται περιστασιακά από την αγορά ή αυξάνονται οι προειδοποιήσεις σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους.

Ποικίλοι παράγοντες επηρεάζουν την αντίληψη των ανθρώπων για τον κίνδυνο και την επικινδυνότητα. Υπάρχουν διάφοροι τύποι κινδύνων, οι οποίοι είτε υποτιμώνται είτε υπερτιμώνται. Όταν ερωτώνται για τον κίνδυνο ασθένειας που διατρέχουν, πολλοί άνθρωποι πιστεύουν ότι είναι μικρότερος από τους υπόλοιπους ανθρώπους. Η υποτίμηση του δικού τους κινδύνου είναι γνωστή ως «μη ρεαλιστική αισιοδοξία» ή «αισιόδοξη παρανόηση». Οι απαισιόδοξες παρανοήσεις, που ορίζονται ως υπερεκτίμηση του δικού μας κινδύνου σε σύγκριση με τον κίνδυνο των υπολοίπων, από την άλλη, είναι εξαιρετικά σπάνιες (Weinstein 1989).

Η αντίληψη και η εκτίμηση του κινδύνου συχνά διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των μη ειδικών και των επαγγελματιών. Αυτές οι αντιληπτές διαφορές δημιουργούνται συχνά από δημογραφικούς παράγοντες (Slovic, 1992) και το προκύπτον κενό γνώσεων. Οι διαφορετικές πηγές γνώσης και η κάλυψη από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης μπορεί να αυξήσουν την αντίληψη του κινδύνου. Οι μεθοδολογίες εκτίμησης κινδύνου των ατόμων που δεν είναι ειδικοί είναι περισσότερο συναισθηματικές, βασίζονται σε απόψεις παρά σε γνώσεις και συχνά παραμελούν την πιθανότητα. Οι κοινωνικές διαφορές αντίληψης επηρεάζονται περαιτέρω από την κάλυψη των μέσων ενημέρωσης, την καθημερινότητα και τη συχνότητα του κινδύνου (τροχαίο ατύχημα ή αεροπορικό δυστύχημα) και το επίπεδο φρίκης (τρομοκρατική επίθεση της 11ης Σεπτεμβρίου). Αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι οι κίνδυνοι που αναλαμβάνονται οικειοθελώς συχνά γίνονται αντιληπτοί ως ελεγχόμενοι. Οι μη ελεγχόμενοι κίνδυνοι δεν θεωρούνται μόνο ακούσιοι, δυσάρεστοι και φρικτοί, αλλά και κίνδυνοι που έχουν θανατηφόρα αποτελέσματα (Slovic, 1992).

Μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι οι μη ειδικοί σπάνια διακρίνουν μεταξύ διαφορετικών βαθμών τοξικότητας και συχνά αγνοούν τις συνδέσεις δόσης-αποτελέσματος. Μια μελέτη που συνέκρινε τις εκτιμήσεις των τοξικολόγων και των απλών ανθρώπων σχετικά με τους κινδύνους από ξένες ουσίες διαπίστωσε ότι οι περισσότεροι απλοί άνθρωποι θεωρούν ότι η απλή επαφή με μια τοξική χημική ουσία αποτελεί κίνδυνο για την υγεία. Οι περισσότεροι λαϊκοί πιστεύουν ότι τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα μπορούν εύκολα να εφαρμοστούν στον άνθρωπο. Ωστόσο, λίγοι άνθρωποι που δεν έχουν εξετάσει ποτέ σε βάθος αυτό το θέμα κατανοούν ότι η σύγκριση επιλεγμένων ειδών προϋποθέτει εκτεταμένη γνώση της κινητικής συμπεριφοράς και του μεταβολισμού των ανθρώπων και των ζώων. Πολλοί μη ειδικοί, σε αντίθεση με τους περισσότερους τοξικολόγους, βασίζουν την αξιολόγηση του κινδύνου στον τύπο μιας χημικής ουσίας, δηλαδή στο αν είναι φυσική ή συνθετική. Οι περισσότεροι απλοί άνθρωποι πιστεύουν ότι οι χημικά καθορισμένες χημικές ουσίες φυσικής προέλευσης είναι λιγότερο επικίνδυνες από τις συνθετικά δημιουργημένες, γεγονός που συνάδει με την αντίληψη «η φύση είναι καλοπροαίρετη και φυσικό σημαίνει ασφαλές» (Slovic, 1992).

#### **4.4 Παραδείγματα ανάλυσης επικινδυνότητας με πραγματικά δεδομένα**

Αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης - τοξικολογικά σημαντικές φυσικές ουσίες

Από την άποψη αυτή, το Γερμανικό Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Αξιολόγησης Κινδύνων εξέδωσε το 2013 δήλωση σχετικά με τα «πυρρολιζιδινικά αλκαλοειδή σε φυτικά και μη φυτικά προϊόντα τσαγιού». Τα πυρρολιζιδινικά αλκαλοειδή είναι δευτερογενή φυτικά συστατικά που παράγονται από πολλά είδη φυτών σε όλο τον κόσμο για να προστατεύονται από φυτοφάγα ζώα. Αυτά τα αλκαλοειδή απαντώνται συνηθέστερα σε φυτά των οικογενειών των ψυχανθών και των φυτών της οικογένειας *Asteraceae*. Ακόμη και μικρές ποσότητες αυτών των αλκαλοειδών μπορούν να προκαλέσουν οξεία τοξική αντίδραση στον άνθρωπο - το πιο σημαντικό είναι ότι η ικανότητά τους να μεταβάλλουν το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) μπορεί να οδηγήσει σε γενετοξικές και καρκινογόνες συνέπειες, ίσως ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα έκθεσης.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) προειδοποίησε για πρώτη φορά το 1988 για τον αθροιστικό χαρακτήρα των επιβλαβών επιδράσεων των πυρρολιζιδινικών αλκαλοειδών και τους κινδύνους για την υγεία που συνδέονται ακόμη και με μικρά επίπεδα χρόνιας έκθεσης. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις στον άνθρωπο περιλαμβάνουν κίρρωση του ήπατος και σχηματισμό όγκων. Προς το παρόν δεν υπάρχουν αξιόπιστες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους που να διερευνούν τις μακροχρόνιες συνδέσεις δόσης-αποτελέσματος. Μια

εξήγηση για την έλλειψη τέτοιων μελετών είναι η έλλειψη έγκυρων και ευρέως εφαρμόσιμων αναλυτικών τεχνικών.

Μόνο περίπου 20 από τα περισσότερα από 500 χημικά παρόμοια, φυσικά απαντώμενα αλκαλοειδή χρησιμεύουν ως ουσίες αναφοράς για την ανάλυση. Η μέτρηση της συγκέντρωσης συγκεκριμένων ουσιών δεν συνεπάγεται κατα ανάγκη με καταγραφή όλων των χαρακτηριστικών της έκθεσης. Δεδομένου του ισχυρού γονοτοξικού δυναμικού, ακόμη και οι χαμηλές ποσότητες είναι σημαντικές, γεγονός που καθιστά αναγκαίες τις δοκιμές σε επίπεδο νανογραμμρίου ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους. Έχουν περιγραφεί διάφορες μέθοδοι, ωστόσο καμία από τις διαθέσιμες διαδικασίες δεν έχει ακόμη οριστεί ως επίσημη μέθοδος ελέγχου. Ο μέσος άνθρωπος δυσκολεύεται να κατανοήσει ποια πρότυπα απόδοσης πρέπει να πληρούνται όσον αφορά τον καθαρισμό του δείγματος, τη συγκέντρωση του δείγματος και την ανίχνευση του αναλύτη. Η μέθοδος για τον προσδιορισμό των αλκαλοειδών στα προϊόντα τσαγιού, η οποία αναπτύχθηκε από το Γερμανικό Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Αξιολόγησης Κινδύνων, επικυρώθηκε αρχικά εσωτερικά και τώρα αξιολογείται σε μια διεθνή συνεργατική δοκιμή δακτυλίου με στόχο την τυποποίηση αυτής της μεθόδου.

Το Γερμανικό Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Αξιολόγησης Κινδύνων χρησιμοποιεί μια μέθοδο γνωστή ως «περιθώριο έκθεσης» (Margin of Exposure, MOE) για την αξιολόγηση της πιθανής μακροπρόθεσμης βιωσιμότητας αυτής της μεθοδολογίας. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται διεθνώς για την αξιολόγηση της πιθανής επικινδυνότητας των γενοτοξικών και καρκινογόνων χημικών ουσιών. Η προσέγγιση MOE είναι ένας τρόπος περιγραφής του κινδύνου που προκύπτει από την έκθεση σε καρκινογόνες ή γενοτοξικές χημικές ουσίες σε τρόφιμα. Η τιμή MOE είναι ο λόγος δύο στοιχείων σε έναν δεδομένο πληθυσμό: της μικρότερης δόσης στην οποία ανιχνεύεται μια οριακή αλλά μετρήσιμη δυσμενής επίδραση και του βαθμού έκθεσης στη σχετική ουσία.

Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή MOE, τόσο μικρότερος είναι ο δυνητικός κίνδυνος για την υγεία του καταναλωτή. Με βάση τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα, οι γενοτοξικές επιδράσεις με τιμές MOE 10.000 ή μεγαλύτερες θεωρείται ότι ενέχουν χαμηλό κίνδυνο. Σύμφωνα με τα ευρήματα ενός έργου που διεξήχθη από το Γερμανικό Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Αξιολόγησης Κινδύνων, η τιμή MOE για τα αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης θα ήταν πολύ χαμηλότερη από 10.000 τόσο για τους ενήλικες όσο και για τα παιδιά, εάν λαμβάνονταν συχνά.

Το Γερμανικό Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Αξιολόγησης Κινδύνων διαπίστωσε επομένως ότι η βραχυπρόθεσμη πρόσληψη είναι απίθανο να προκαλέσει οξύ κίνδυνο για την υγεία των ενηλίκων ή των παιδιών. Η μακροχρόνια πρόσληψη, ωστόσο, μπορεί να θέσει σε

κίνδυνο τα παιδιά καθώς και τις έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες. Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο να παρέχεται στους νέους μια σειρά από διαφορετικά προϊόντα τσαγιού και άλλα ροφήματα.

#### 4.4.1 Αξιολόγηση κινδύνου της 3-μονοχλωροπροπανοδιόλης (MCPD)

Οι χλωριωμένες προπανόλες παράγονται κατά την επεξεργασία τροφίμων (Schlatter et al., 2002) και κατά το μαγείρεμα στο σπίτι (Crews et al., 2001). Οι μεγαλύτερες ποσότητες έχουν ανιχνευθεί σε χημικά υδρολυμένες φυτικές πρωτεΐνες και τα παράγωγά τους, αλλά ίχνη μπορούν να βρεθούν σε μια ποικιλία άλλων τροφίμων (UK Food Standards Agency 2001). Ο πιο διαδεδομένες χλωροπροπανόλες είναι η 3-χλωρο-1,2-προπανδιόλη (3-MCPD) και, σε μικρότερο βαθμό, η 1,3-διχλωρο-2-προπανόλη (DCP) και έχουν λάβει σημαντική επιστημονική, ρυθμιστική και δημόσια προσοχή. Η 3-MCPD και η DCP προκαλούν καρκίνο σε πειραματόζωα, επομένως θεωρούνται εν δυνάμει καρκινογόνες ουσίες. Το 2001, η επιστημονική επιτροπή τροφίμων της ΕΕ εξέτασε τις 3-MCPD και DCP, όπως και η κοινή επιτροπή εμπειρογνομόνων FAO/WHO για τα πρόσθετα τροφίμων (Schlatter et al., 2002).

Η οξεία δια του στόματος τοξικότητα του 3-MCPD σε αρουραίους είναι 150 mg/kg σωματικού βάρους. Δοκιμές τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (βραχυπρόθεσμες) σε δόσεις άνω του 1 mg/kg σωματικού βάρους είχαν ως αποτέλεσμα μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος, ανωμαλίες στη μορφολογία του και μειωμένη αρσενική γονιμότητα σε αρουραίους και άλλα είδη θηλαστικών. Η δια του στόματος χορήγηση 3-MCPD σε ποντίκια και αρουραίους σε δόσεις  $\geq 25$  mg/kg σωματικού βάρους είχε ως αποτέλεσμα δοσοεξαρτώμενες επιπτώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Έχουν δημοσιευθεί τέσσερις μακροχρόνιες μελέτες σχετικά με την τοξικότητα και την καρκινογένεση, δύο σε ποντίκια και δύο σε αρουραίους. Ωστόσο, μόνο μία από αυτές τις μελέτες κρίθηκε επαρκούς ποιότητας ώστε να ενσωματωθεί στην ανάλυση επικινδυνότητας. Σε αυτή τη μακροχρόνια έρευνα σε αρουραίους, η δια του στόματος χορήγηση 3-MCPD προκάλεσε χρόνια προοδευτική νεφροπάθεια, σωληναριακή υπερπλασία και αδενώματα. Πρόσθετες υπερπλαστικές και νεοπλαστικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν στα κύτταρα Leydig των όρχεων, στο μαστικό αδένα, στο πάγκρεας και στον προπατοειδή αδένα. Όλες οι ομάδες εμφάνισαν δοσοεξαρτώμενες μεταβολές στην επίπτωση της υπερπλασίας και/ή των όγκων. Αυτή η μελέτη προσδιόρισε την υπερπλασία των σωληναρίων στους νεφρούς ως την πιο ευαίσθητη ανεπιθύμητη έκβαση. Αυτή η αλλοίωση αντιπροσωπεύει μια μοναδική συνέπεια που πιστεύεται ότι αποτελεί μέρος μιας διαδικασίας αναπαραγωγής των καρκινικών κυττάρων και των σωληναριακών νεοπλασιών που εντοπίστηκαν.

Η πλειονότητα των δοκιμών βακτηριακής μεταλλαξιγένεσης ήταν θετικές με 3-MCPD, αλλά αρνητικά αποτελέσματα επιτεύχθηκαν παρουσία εξωτερικού συστήματος ενεργοποίησης του μεταβολισμού από ιστό θηλαστικών. Οι δοκιμές μεταλλαξιγένεσης σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* είναι συχνά θετικές, αλλά οι δόσεις που εξετάστηκαν ήταν συχνά υψηλές (0,1-9 mg/ml). Αρκετές δοκιμές *in vivo* για μεταλλαξιγένεση ήταν αρνητικές. Συνολικά, οι επιστημονικές επιτροπές εμπειρογνομόνων διαπίστωσαν ότι η 3-MCPD δεν είναι γονοτοξική *in vivo*.

Πίνακας 7: Εκτιμήσεις πρόσληψης 3-MCPD από σάλτσα σόγιας για διάφορες χώρες (Schlatter et al., 2002)

Country	Mean consumption	High consumer
Australia	200µg per person per day	400µg per person per day (90th percentile) 630µg per person per day (95th percentile)
Japan	540µg per person per day	1100µg per person per day (95th percentile)
USA	140µg per person per day	290µg per person per day (90th percentile)

#### 4.4.2 Ανάλυση επικινδυνότητας του ακρυλαμιδίου στα τρόφιμα

Οι Tareke et al. (2002) διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα ακρυλαμιδίου σε ορισμένα ψητά, ψητά και τηγανητά τρόφιμα. Το ακρυλαμίδιο φαίνεται να παράγεται στα αμυλούχα τρόφιμα κατά τη θερμική επεξεργασία, είτε σε οικιακό είτε σε βιομηχανικό επίπεδο. Πρότυπες μελέτες δείχνουν ότι το ακρυλαμίδιο παράγεται από την αντίδραση Maillard, με την ασπαραγίνη να οδηγεί στις υψηλότερες ποσότητες όταν συνδυάζεται με αναγωγικά σάκχαρα (Stadler et al., 2002). Δεν εντοπίστηκε ακρυλαμίδιο ούτε στα ωμά ούτε στα βραστά γεύματα.

Πριν από αυτά τα ευρήματα, η πρωταρχική ανησυχία ήταν η επαγγελματική έκθεση στο ακρυλαμίδιο. Η μη επαγγελματική έκθεση σε χαμηλά επίπεδα ακρυλαμιδίου στα τρόφιμα και το νερό ήταν γνωστό ότι συνέβαινε μόνο μέσω της μετανάστευσης του υλικού συσκευασίας των τροφίμων ή της επεξεργασίας του νερού. Λόγω των αναγνωρισμένων επικίνδυνων ιδιοτήτων του ακρυλαμιδίου, οι νέες αυτές ανακαλύψεις προκάλεσαν ευρεία ανησυχία για την ανθρώπινη υγεία. Έχει αναγνωριστεί ως νευροτοξικό για τον άνθρωπο- σε πειραματικά συστήματα, προκαλεί καρκίνο και επιφέρει αναπαραγωγικές βλάβες. Τον Ιούνιο του 2002, πραγματοποιήθηκε κοινή διαβούλευση εμπειρογνομόνων FAO/WHO για την αξιολόγηση των κινδύνων για την υγεία που συνδέονται με το ακρυλαμίδιο στα τρόφιμα. Ως

αποτέλεσμα, δημιουργήθηκε ένα «Δίκτυο Ακρυλαμιδίου στα τρόφιμα», καλώντας όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη να συνεισφέρουν σημαντικά δεδομένα και τρέχουσες έρευνες.

Το ακρυλαμίδιο απορροφάται εύκολα με όλους τους τρόπους έκθεσης. Αν και τα δεδομένα βιοδιαθεσιμότητας από τροφικές μήτρες είναι ελάχιστα, η απορρόφηση θεωρείται ότι είναι γρήγορη και πλήρης σε όλα τα είδη. Λόγω της υψηλής υδατοδιαλυτότητάς του, το ακρυλαμίδιο βρίσκεται σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος και του πλακούντα (Sörgel et al., 2002). Ο μεταβολισμός του ακρυλαμιδίου πραγματοποιείται μέσω δύο πρωταρχικών οδών: οξείδωση σε γλυκιδαμίδιο, τον κυρίαρχο μεταβολίτη, και σύζευξη GSH. Υπάρχουν ελάχιστα συγκριτικά δεδομένα μεταβολισμού μεταξύ αρουραίων και ανθρώπων και ο ανθρώπινος μεταβολισμός βρίσκεται υπό διερεύνηση. Το ακρυλαμίδιο και το γλυκιδαμίδιο αποβάλλονται γρήγορα- στους αρουραίους, ο χρόνος ημιζωής είναι περίπου 2 ώρες. Τα ανθρώπινα δεδομένα είναι περιορισμένα- μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι ο χρόνος ημιζωής δύο ανδρών εθελοντών ήταν 2,2 και 7 ώρες αντίστοιχα (Sörgel et al., 2002).

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, τα τοξικολογικά ευρήματα σε ζώα θα πρέπει να θεωρείται ότι ισχύουν και για τον άνθρωπο. Η διατροφική έκθεση στο ακρυλαμίδιο είναι απίθανο να έχει αναπαραγωγικές ή νευρολογικές επιπτώσεις. Το ακρυλαμίδιο είναι μεταλλαξιογόνο για τα γεννητικά κύτταρα στα τρωκτικά που έχει την ικανότητα να προκαλεί κληρονομική γενετική βλάβη σε γονιδιακό και χρωμοσωμικό επίπεδο- κατά συνέπεια, ταξινομείται ως γενετοξικό καρκινογόνο. Συνολικά, η έλλειψη θετικών αποτελεσμάτων στις περισσότερες επιδημιολογικές έρευνες για το ακρυλαμίδιο δεν μπορεί να ερμηνευθεί ως απόδειξη ότι δεν υπάρχει καρκινογόνος κίνδυνος για τον άνθρωπο.

Ιστορικά, οι γονοτοξικές καρκινογόνες ουσίες θεωρούνταν ότι δεν έχουν κατώτατο όριο για την αντιδραστικότητά τους με το DNA και έτσι προκαλούν επιβλαβείς επιδράσεις. Στη βιομηχανία τροφίμων, τέτοιες ουσίες αντιμετωπίζονται συνήθως με τη χρήση της έννοιας «ALARA», η οποία ορίζει ότι τα επίπεδα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν χαμηλότερα, όπως έχει υποστηριχθεί για το ακρυλαμίδιο (επιστημονική επιτροπή τροφίμων, 2002). Μια άλλη λύση είναι η διενέργεια ποσοτικής εκτίμησης κινδύνου, η οποία επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασης στον κίνδυνο καρκίνου σε διάφορα επίπεδα έκθεσης. Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες εκτιμήσεις του δυνητικού κινδύνου καρκίνου από την έκθεση στο ακρυλαμίδιο μέσω των τροφίμων, οι οποίες κατέληξαν σε σημαντικά διαφορετικές εκτιμήσεις ισχύος. Αυτό οφείλεται σε διαφορετικές παραδοχές των μοντέλων και καταδεικνύει ότι εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικά κενά γνώσεων που εμποδίζουν μια πιο αξιόπιστη εκτίμηση του κινδύνου καρκίνου από το ακρυλαμίδιο στα τρόφιμα.

Πίνακας 8: Μέσος όρος πρόσληψης του ακρυλαμίδιου σε διάφορες χώρες (Sörgel et al., 2002)

Country	Population group	Average ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day)	High consumer (if reported)	Comment
France	Adults (>15 years)	0.5	1.1	Calculated from published levels and french diet
	Infants (2-14 years)	1.4	2.9	
Norway (foods)	Males	0.36		Potato crisps main contributor
	Females	0.33		Potato crisps main contributor
Norway (coffee)	Male and females	0.17		
Norway (baby cereals)	Infants 6 months	0.30		Calculated from highest detected level
	Infants 12 months	0.35		
The Netherlands (foods)		0.5		
Sweden		0.57		40 $\mu\text{g}$ per person reported
Switzerland (duplicate diet study)		0.28		Snacks 13%, coffee 36%; consumption of french fries and chips below average, if corrected: 0.46



## Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

### 5.1 Συμπεράσματα

Η τοξικολογία τροφίμων, ως κρίσιμο πεδίο μελέτης, χρησιμεύει για τη διασφάλιση της ασφάλειας και της ακεραιότητας των τροφίμων, αξιολογώντας τις πιθανές επιβλαβείς επιπτώσεις των χημικών, βιολογικών και περιβαλλοντικών μολυσματικών παραγόντων. Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών, οι σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι τοξικές ουσίες αλληλεπιδρούν με τα τρόφιμα έχουν προσφέρει ανεκτίμητες γνώσεις για τη δημόσια υγεία, τους ρυθμιστικούς φορείς και τη βιομηχανία τροφίμων. Οι γνώσεις αυτές οδήγησαν στην ανάπτυξη πλαισίων για τη θέσπιση προτύπων ασφαλείας, εκτιμήσεων κινδύνου και ρυθμιστικών ελέγχων για την προστασία των καταναλωτών από πιθανούς κινδύνους.

Ένα από τα κύρια συμπεράσματα στην τοξικολογία τροφίμων είναι η αναγνώριση της ποικιλομορφίας και της πολυπλοκότητας των τοξικών παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να περιλαμβάνουν φυσικές τοξίνες (π.χ. μυκοτοξίνες και φυτικές τοξίνες), βιομηχανικές χημικές ουσίες (π.χ. φυτοφάρμακα, βαρέα μέταλλα και πρόσθετα τροφίμων) και βιολογικούς μολυσματικούς παράγοντες (π.χ. βακτήρια, ιούς και παράσιτα). Οι εξελίξεις στις αναλυτικές τεχνολογίες, όπως η φασματομετρία μάζας, ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός (NMR) και η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC), έχουν βελτιώσει σημαντικά την ικανότητά μας να ανιχνεύουμε και να ποσοτικοποιούμε αυτές τις τοξικές ουσίες σε επίπεδα ιχνών. Αυτό επέτρεψε ακριβέστερες εκτιμήσεις κινδύνου και τον καθορισμό ανεκτών επιπέδων πρόσληψης.

Ωστόσο, παρά τις προόδους αυτές, η τοξικολογία των τροφίμων παραμένει ένας δυναμικός τομέας. Αρκετές αναδυόμενες προκλήσεις εξακολουθούν να περιπλέκουν το τοπίο. Αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση της απάτης στα τρόφιμα, την παγκοσμιοποίηση των αλυσίδων εφοδιασμού τροφίμων, την αυξανόμενη χρήση νέων τεχνολογιών τροφίμων και την εξέλιξη των διατροφικών προτύπων. Επιπλέον, η αυξανόμενη ευαισθητοποίηση του κοινού για την ασφάλεια των τροφίμων, ιδίως υπό το πρίσμα των τροφιμογενών επιδημιών και των σκανδάλων, έχει υπογραμμίσει την ανάγκη για συνεχή επαγρύπνηση και ρυθμιστική εξέλιξη.

Μια ουσιαστική πτυχή της τοξικολογίας τροφίμων είναι η αυξανόμενη εκτίμηση της ατομικής ευαισθησίας σε τοξικές ουσίες. Γενετικοί, επιγενετικοί και παράγοντες του τρόπου ζωής μπορούν να διαμορφώσουν τον τρόπο με τον οποίο τα διάφορα άτομα μεταβολίζουν και ανταποκρίνονται στις τοξικές ουσίες των τροφίμων. Έτσι, μια προσέγγιση της τοξικολογίας που ταιριάζει σε όλους μπορεί να μην είναι επαρκής για την προστασία του

πληθυσμού στο σύνολό του, γεγονός που υποδεικνύει την ανάγκη για πιο εξατομικευμένα πλαίσια εκτίμησης του κινδύνου.

Εν κατακλείδι, ενώ ο τομέας της τοξικολογίας τροφίμων έχει κάνει εντυπωσιακά βήματα προόδου, η πολυπλοκότητα και η εξελισσόμενη φύση των συστημάτων τροφίμων και των μολυσματικών παραγόντων απαιτούν συνεχή έρευνα και καινοτομία. Τα ρυθμιστικά πλαίσια πρέπει να προσαρμόζονται συνεχώς στις νέες προκλήσεις και οι τεχνολογικές εξελίξεις στην ανίχνευση και την ανάλυση θα διαδραματίσουν ζωτικό ρόλο στον μετριασμό των μελλοντικών κινδύνων.

## **5.2 Μελλοντικές προοπτικές και ανάγκη για περαιτέρω έρευνα**

Καθώς τα συστήματα τροφίμων γίνονται πιο πολύπλοκα και διασυνδεδεμένα σε παγκόσμιο επίπεδο, το μέλλον της τοξικολογίας τροφίμων αντιμετωπίζει αρκετές σημαντικές προκλήσεις και ευκαιρίες. Υπάρχουν μερικοί τομείς στους οποίους η περαιτέρω έρευνα είναι ζωτικής σημασίας για τη διασφάλιση της συνεχούς ασφάλειας του εφοδιασμού μας με τρόφιμα.

### **5.2.1 Βελτιωμένη κατανόηση της χρόνιας έκθεσης σε χαμηλές δόσεις**

Μία από τις πιο πιεστικές ανάγκες στην έρευνα της τοξικολογίας τροφίμων είναι η καλύτερη κατανόηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της χρόνιας έκθεσης σε χαμηλές δόσεις σε μολυσματικές ουσίες. Οι τρέχουσες τοξικολογικές μελέτες επικεντρώνονται συχνά στην οξεία τοξικότητα ή στην έκθεση σε υψηλές δόσεις, αλλά οι επιπτώσεις στην υγεία από την παρατεταμένη κατανάλωση μικρών ποσοτήτων τοξικών ουσιών (όπως υπολείμματα φυτοφαρμάκων ή βαρέων μετάλλων) είναι λιγότερο κατανοητές. Χρειάζεται έρευνα για να διευκρινιστούν οι σωρευτικές επιπτώσεις αυτών των εκθέσεων, ιδίως λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές συνεργιστικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών τοξικών ουσιών. Προηγμένα μοντέλα και διαχρονικές μελέτες θα μπορούσαν να δώσουν πληροφορίες για το πώς η έκθεση σε χαμηλά επίπεδα επηρεάζει την εμφάνιση χρόνιων ασθενειών, όπως ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές ή οι ενδοκρινικές διαταραχές.

### **5.2.2 Εξελίξεις στις τεχνολογίες «Omics»**

Η γονιδιωματική, η πρωτεωμική και η μεταβολωμική είναι ταχέως εξελισσόμενοι τομείς που προσφέρουν τη δυνατότητα να φέρουν επανάσταση στην τοξικολογία των τροφίμων. Οι τεχνολογίες αυτές επιτρέπουν στους ερευνητές να μελετήσουν πώς οι τροφικές τοξίνες επηρεάζουν τα βιολογικά μονοπάτια σε μοριακό επίπεδο. Με τον εντοπισμό βιοδεικτών

έκθεσης και επιδράσεων, μπορεί να καταστεί δυνατή η ανάπτυξη πιο ευαίσθητων διαγνωστικών εργαλείων και η βελτίωση των μοντέλων εκτίμησης κινδύνου. Ειδικότερα, η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της γενετικής μεταβλητότητας και του μεταβολισμού των τοξικών ουσιών θα μπορούσε να ανοίξει το δρόμο για την εξατομικευμένη διατροφή και τοξικολογία, όπου ο ατομικός κίνδυνος θα μπορεί να αξιολογηθεί και να αντιμετωπιστεί καλύτερα.

### 5.2.3 Τοξικολογία των αναδυόμενων επιμολυντών

Με τη συνεχή ανάπτυξη νέων τεχνολογιών παραγωγής τροφίμων, όπως η νανοτεχνολογία και η βιοτεχνολογία, η εισαγωγή νέων μολυσματικών παραγόντων στην τροφική αλυσίδα εγκυμονεί νέους κινδύνους. Τα νανοϋλικά, για παράδειγμα, χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στη συσκευασία τροφίμων, στην επεξεργασία τροφίμων, ακόμη και ως πρόσθετα τροφίμων, αλλά το τοξικολογικό τους προφίλ παραμένει ελάχιστα κατανοητό. Ομοίως, οι γενετικά τροποποιημένοι οργανισμοί (GMO) και τα τρόφιμα που παράγονται μέσω συνθετικής βιολογίας εγείρουν ερωτήματα σχετικά με τις ακούσιες τοξικές επιδράσεις. Η μελλοντική έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στην αξιολόγηση της ασφάλειας αυτών των αναδυόμενων ρυπαντών, στην κατανόηση της βιοδιαθεσιμότητάς τους και στον προσδιορισμό της δυνατότητας συσσώρευσής τους στα τροφικά δίκτυα.

### 5.2.4 Επιπτώσεις της κλιματικής αλλαγής στην τοξικολογία των τροφίμων

Η κλιματική αλλαγή αποτελεί μια αναδυόμενη και ανεπαρκώς κατανοητή πρόκληση στον τομέα της τοξικολογίας των τροφίμων. Οι μεταβαλλόμενες κλιματικές συνθήκες μπορούν να μεταβάλουν τη συμπεριφορά και τη συγκέντρωση των περιβαλλοντικών ρυπαντών, οδηγώντας ενδεχομένως σε υψηλότερα επίπεδα έκθεσης. Για παράδειγμα, οι θερμότερες θερμοκρασίες μπορεί να αυξήσουν την ανάπτυξη επιβλαβών μυκήτων, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μυκοτοξινών στις καλλιέργειες. Οι ξηρασίες και η έλλειψη νερού θα μπορούσαν να συγκεντρώσουν τα βαρέα μέταλλα στο έδαφος, αυξάνοντας έτσι την πρόσληψή τους από τα φυτά. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να διερευνήσει τον τρόπο με τον οποίο η κλιματική αλλαγή είναι πιθανό να επηρεάσει την εμφάνιση και την κατανομή των τροφιμογενών τοξικών ουσιών, καθώς και τον τρόπο με τον οποίο μπορούν να αναπτυχθούν στρατηγικές μετριασμού για τη διασφάλιση της ασφάλειας των τροφίμων σε έναν μεταβαλλόμενο κόσμο.

### 5.2.5 Ανάπτυξη πράσινων και βιώσιμων προσεγγίσεων τοξικολογίας τροφίμων

Δίνεται όλο και μεγαλύτερη έμφαση στην ανάπτυξη πιο βιώσιμων και φιλικών προς το περιβάλλον προσεγγίσεων για την παραγωγή, την επεξεργασία και τη συσκευασία τροφίμων. Η αλλαγή αυτή δημιουργεί ευκαιρίες για τους τοξικολόγους τροφίμων να συμβάλουν στην ανάπτυξη μη τοξικών, βιοδιασπώμενων εναλλακτικών λύσεων σε επιβλαβείς χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σήμερα στη γεωργία και την επεξεργασία τροφίμων. Απαιτείται έρευνα για τη διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας αυτών των εναλλακτικών ενώσεων, διασφαλίζοντας παράλληλα ότι δεν εισάγουν νέες τοξικολογικές ανησυχίες. Επιπλέον, η διασφάλιση ότι τα βιώσιμα συστήματα τροφίμων σχεδιάζονται με γνώμονα την ασφάλεια στο προσκήνιο θα απαιτήσει μια διεπιστημονική προσέγγιση, που θα φέρνει σε επαφή την τοξικολογία, την περιβαλλοντική επιστήμη και τη γεωργία.

### 5.2.6 Η τοξικολογία τροφίμων στην εξατομικευμένη υγεία και διατροφή

Καθώς αυξάνεται η κατανόηση των ατομικών διαφορών στην απόκριση σε τοξικές ουσίες, υπάρχει σημαντική ευκαιρία για την ενσωμάτωση της τοξικολογίας τροφίμων στις προσεγγίσεις εξατομικευμένης υγείας. Η εξατομικευμένη διατροφή αποσκοπεί στην προσαρμογή των διατροφικών συμβουλών με βάση τη γενετική, το μικροβίωμα και την κατάσταση της υγείας ενός ατόμου, και η τοξικολογία θα μπορούσε να διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στον εντοπισμό των ατομικών ευαισθησιών σε τροφικούς ρύπους. Η ανάπτυξη καλύτερων εργαλείων διαλογής και βιοδεικτών για την αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο συγκεκριμένοι πληθυσμοί -με βάση το γενετικό υπόβαθρο, την ηλικία ή την κατάσταση της υγείας- επηρεάζονται από ορισμένες τοξικές ουσίες θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποτελεσματικότερες διατροφικές συστάσεις και παρεμβάσεις.

### 5.2.7 Ανάπτυξη πολιτικής και κανονιστικών ρυθμίσεων

Η συνεχής έρευνα είναι απαραίτητη για την καθοδήγηση των φορέων χάραξης πολιτικής στην επικαιροποίηση των κανονισμών για την ασφάλεια των τροφίμων. Καθώς εμφανίζονται νέοι μολυσματικοί παράγοντες και εξελίσσονται οι τεχνολογίες, οι κανονισμοί πρέπει να παραμένουν ευέλικτοι και προσαρμοστικοί για την προστασία της δημόσιας υγείας. Η ανάπτυξη διεθνών εναρμονισμένων προτύπων, ιδίως στο πλαίσιο του παγκόσμιου εμπορίου τροφίμων, είναι ένας κρίσιμος τομέας για μελλοντικές εργασίες. Η έρευνα στον τομέα αυτό θα πρέπει να επικεντρωθεί στη βελτίωση της επικοινωνίας κινδύνου, στον εντοπισμό κενών

στην ισχύουσα νομοθεσία και στην ανάπτυξη κανονιστικών πλαισίων που μπορούν να ανταποκρίνονται γρήγορα στις αναδυόμενες απειλές.

### **5.3 Τελικό συμπέρασμα**

Το μέλλον της τοξικολογίας τροφίμων έγκειται στην αντιμετώπιση των προκλήσεων που θέτουν οι αναδυόμενοι μολυσματικοί παράγοντες, οι εξατομικευμένες προσεγγίσεις για την υγεία, η κλιματική αλλαγή και τα βιώσιμα συστήματα τροφίμων. Η συνεχής επένδυση στην έρευνα είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη νέων μεθόδων ανίχνευσης, την κατανόηση της χρόνιας έκθεσης σε χαμηλές δόσεις και την αξιολόγηση της ασφάλειας των νέων τεχνολογιών τροφίμων. Μια διεπιστημονική και προληπτική προσέγγιση της τοξικολογίας τροφίμων θα είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της ασφάλειας των τροφίμων και της δημόσιας υγείας σε έναν ολοένα και πιο πολύπλοκο και διασυνδεδεμένο κόσμο.

Η ανάγκη για καινοτομία στις αναλυτικές τεχνικές, τις ρυθμιστικές προσεγγίσεις και τις βιώσιμες μεθόδους παραγωγής τροφίμων προσφέρει έναν οδικό χάρτη για το μέλλον. Γεφυρώνοντας τα κενά μεταξύ τοξικολογίας, μοριακής βιολογίας, περιβαλλοντικής επιστήμης και πολιτικής, οι τοξικολόγοι τροφίμων μπορούν να συμβάλουν σε ένα ασφαλέστερο, πιο ανθεκτικό σύστημα τροφίμων για τις μελλοντικές γενιές.

## Βιβλιογραφία

- Ain, Q. U., & Regmi, K. (2015). The effects of smoking in developing hypertension in Pakistan: a systematic review. *South East Asia Journal of Public Health*, 5(1), 4-11.
- Alamri, M. S., Qasem, A. A., Mohamed, A. A., Hussain, S., Ibraheem, M. A., Shamlan, G., ... & Qasha, A. S. (2021). Food packaging's materials: A food safety perspective. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(8), 4490-4499.
- Anadón, A., Martínez, M. A., Castellano, V., & Martínez-Larrañaga, M. R. (2014). The role of in vitro methods as alternatives to animals in toxicity testing. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 10(1), 67-79.
- Anbudhasan P, Surendraraj A, Karkuzhali S, Sathishkumaran S. Natural Antioxidants and Its Benefits. *International Journal of Food and Nutritional Sciences*. 2014; 13: 225-232
- Arora, S., Jain, J., Rajwade, J. M., & Paknikar, K. M. (2009). Interactions of silver nanoparticles with primary mouse fibroblasts and liver cells. *Toxicology and applied pharmacology*, 236(3), 310-318.
- Arvanitoyannis, I. S., & Bosnea, L. (2004). Migration of substances from food packaging materials to foods. *Critical reviews in food science and nutrition*, 44(2), 63-76.
- Aune, T., Sørby, R., Yasumoto, T., Ramstad, H., & Landsverk, T. (2002). Comparison of oral and intraperitoneal toxicity of yessotoxin towards mice. *Toxicon*, 40(1), 77-82.
- Barnes, J. M., & Butler, W. H. (1964). Carcinogenic activity of aflatoxin to rats. *Nature*, 202(4936), 1016-1016.
- Bast, A., & Haenen, G. R. (2002). The toxicity of antioxidants and their metabolites. *Environmental toxicology and pharmacology*, 11(3-4), 251-258.
- Bastos Sales, L., Van Esterik, J. C., Hodemaekers, H. M., Lamoree, M. H., Hamers, T., Van der Ven, L. T., & Legler, J. (2018). Analysis of lipid metabolism, immune function, and neurobehavior in adult C57BL/6JxFVB mice after developmental exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate. *Frontiers in endocrinology*, 9, 684.
- Bauer, A. E., Hewitt, L. M., Parrott, J. L., Bartlett, A. J., Gillis, P. L., Deeth, L. E., ... & Frank, R. A. (2019). The toxicity of organic fractions from aged oil sands process-affected water to aquatic species. *Science of the Total Environment*, 669, 702-710.

- Benford, S., Greenhalgh, C., Anderson, B., Jacobs, R., Golembewski, M., Jirotko, M., ... & Jennings, K. (2015). The ethical implications of HCI's turn to the cultural. *ACM Transactions on Computer-Human Interaction (TOCHI)*, 22(5), 1-37.
- Bernard, A. B., & Jensen, J. B. (1999). Exporting and productivity.
- Biryol, D., Nicolas, C. I., Wambaugh, J., Phillips, K., & Isaacs, K. (2017). High-throughput dietary exposure predictions for chemical migrants from food contact substances for use in chemical prioritization. *Environment international*, 108, 185-194.
- Bokkers, B. G., & Slob, W. (2005). A comparison of ratio distributions based on the NOAEL and the benchmark approach for subchronic-to-chronic extrapolation. *Toxicological Sciences*, 85(2), 1033-1040.
- Böhl GF. Gefühlte versus reale Risiken – wissenschaftliche Risikobewertung und subjektive Risikowahrnehmung [Präsentation]. Symposium DAGStat und BfR; 19.04.2013; Berlin. 2013. [last accessed 10.09.2014].
- Bolor, V. K., Boadi, N. O., Borquaye, L. S., & Afful, S. (2018). Human risk assessment of organochlorine pesticide residues in vegetables from Kumasi, Ghana. *Journal of Chemistry*, 2018(1), 3269065.
- Box, R. J., & Spielmann, H. (2005). Use of the dog as non-rodent test species in the safety testing schedule associated with the registration of crop and plant protection products (pesticides): present status. *Archives of toxicology*, 79, 615-626.
- Brambilla, M., Gustin, M., & Celada, C. (2013). Species appeal predicts conservation status. *Biological Conservation*, 160, 209-213.
- Burkhalter J, Shore M, Wollstadt L, et al. Illness associated with high levels of niacin in cornmeal—Illinois. *CDC Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30(1):11–12.
- Cañete, E., & Diogène, J. (2008). Comparative study of the use of neuroblastoma cells (Neuro-2a) and neuroblastoma × glioma hybrid cells (NG108-15) for the toxic effect quantification of marine toxins. *Toxicon*, 52(4), 541-550.
- Carocho, M., Barreiro, M. F., Morales, P., & Ferreira, I. C. (2014). Adding molecules to food, pros and cons: A review on synthetic and natural food additives. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 13(4), 377-399.
- Carvalho, A. P., Araújo, L., & Santos, M. M. (2006). Rearing zebrafish (*Danio rerio*) larvae without live food: evaluation of a commercial, a practical and a purified starter diet on larval performance. *Aquaculture Research*, 37(11), 1107-1111.

- Castellani, R. J., Colucci, M., Xie, Z., Zou, W., Li, C., Parchi, P., ... & Gambetti, P. (2004). Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, *63*(3), 436-442.
- Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., & Chakraborty, R. (2014). Artificial sweeteners—a review. *Journal of food science and technology*, *51*, 611-621.
- Choi, J., Morck, T. A., Joas, A., & Knudsen, E. (2015). Major national human biomonitoring programs in chemical exposure assessment. *Environ Sci*, *2*, 782-802.
- Cole, K. E., Hsu, I. C., & Trump, B. F. (1986). Comparative ultrastructural effects of aflatoxin B1 on mouse, rat, and human hepatocytes in primary culture. *Cancer research*, *46*(3), 1290-1296.
- De Paola, E. L., Montevecchi, G., Masino, F., Garbini, D., Barbanera, M., & Antonelli, A. (2017). Determination of acrylamide in dried fruits and edible seeds using QuEChERS extraction and LC separation with MS detection. *Food Chemistry*, *217*, 191-195.
- Dewdney JM, Edwards RG. Penicillin hypersensitivity—is milk a significant hazard?: a review. *J R Soc Med* 1984; *77*:866– 877.
- Dickey RW, Plakas SM. Ciguatoxin: a public health perspective. *Toxicon* 2010; *56*:123–136.
- Ekino S, Susa M, Nimomiya T, Imamura K, Kitamura T. Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *J Neurol Sci* 2007; *262*:131–144.
- Elala, N. M. A., & Ragaa, N. M. (2015). Eubiotic effect of a dietary acidifier (potassium diformate) on the health status of cultured *Oreochromis niloticus*. *Journal of Advanced Research*, *6*(4), 621-629.
- Escher, B. I., Stapleton, H. M., & Schymanski, E. L. (2020). Tracking complex mixtures of chemicals in our changing environment. *Science*, *367*(6476), 388-392.
- Eze, S. C., & Echezona, B. C. (2012). Agricultural pest control programmes, food security and safety. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development*, *12*(5), 6582-6592.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes—A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients. Washington, DC: National Academies Press, 1998.
- Fry, H., Mietle, K., Mähner, E., Zinke, S., Schwieters, M., Pydde, E., & Preiß-Weigert, A. (2017). Interlaboratory validation of an LC-MS/MS method for the determination



of melamine and cyanuric acid in animal feed. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 34(8), 1320-1332.

- Gallagher, R. T., Richard, J. L., Stahr, H. M., & Cole, R. J. (1978). Cyclopiazonic acid production by aflatoxigenic and non-aflatoxigenic strains of *Aspergillus flavus*. *Mycopathologia*, 66, 31-36.
- García Ibarra, V., Rodríguez Bernaldo de Quirós, A., Paseiro Losada, P., & Sendón, R. (2018). Identification of intentionally and non-intentionally added substances in plastic packaging materials and their migration into food products. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 410, 3789-3803.
- Gerassimidou, S., Martin, O. V., Diaz, G. Y. F., Wan, C., Komilis, D., & Iacovidou, E. (2022). Systematic evidence mapping to assess the sustainability of bioplastics derived from food waste: do we know enough?. *Sustainability*, 15(1), 611.
- Geueke, B., Groh, K., & Muncke, J. (2018). Food packaging in the circular economy: Overview of chemical safety aspects for commonly used materials. *Journal of cleaner production*, 193, 491-505.
- Gosslau, A. (2016). Assessment of food toxicology. *Food Science and Human Wellness*, 5(3), 103-115.
- Gruber-Dorninger, C., Jenkins, T., & Schatzmayr, G. (2019). Global mycotoxin occurrence in feed: A ten-year survey. *Toxins*, 11(7), 375.
- Guth, S., Roth, A., Engeli, B., Lachenmeier, D. W., Cartus, A. T., Hüser, S., ... & Zarn, J. A. (2020). Comparison of points of departure between subchronic and chronic toxicity studies on food additives, food contaminants and natural food constituents. *Food and Chemical Toxicology*, 146, 111784.
- Hahladakis, J. N., Velis, C. A., Weber, R., Iacovidou, E., & Purnell, P. (2018). An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *Journal of hazardous materials*, 344, 179-199.
- Hathcock, J. N. (1990). Nutritional toxicology: basic principles and actual problems. *Food Additives & Contaminants*, 7(S1), S12-S18.
- Higginbotham, G. R., Huang, A., Firestone, D., Verrett, J., Ress, J., & Campbell, A. D. (1968). Chemical and toxicological evaluations of isolated and synthetic chloro derivatives of dibenzo-p-dioxin. *Nature*, 220(5168), 702-703.

- Hogervorst, J. G., Schouten, L. J., Konings, E. J., Goldbohm, R. A., & van den Brandt, P. A. (2009). Lung cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. *Journal of the National Cancer Institute*, *101*(9), 651-662.
- Hoogenboom, L. A. P., Kan, C. A., Bovee, T. F. H., Van der Weg, G., Onstenk, C., & Traag, W. A. (2004). Residues of dioxins and PCBs in fat of growing pigs and broilers fed contaminated feed. *Chemosphere*, *57*(1), 35-42.
- Horodytska, O., Cabanes, A., & Fullana, A. (2020). Non-intentionally added substances (NIAS) in recycled plastics. *Chemosphere*, *251*, 126373.
- Hsu, H. H., & Wallace, J. M. (1985). Vertical structure of wintertime teleconnection patterns. *Journal of Atmospheric Sciences*, *42*(16), 1693-1710.
- Huff, W. E., & Hamilton, P. B. (1979). Mycotoxins—their biosynthesis in fungi: ochratoxins—metabolites of combined pathways. *Journal of Food Protection*, *42*(10), 815-820.
- Hwang DF, Noguchi T. Tetrodotoxin poisoning. *Adv Food Res* 2007; *52*:141–236.
- Ioannidou, D., Kalamaras, G., Kotoulas, S. C., & Pataka, A. (2021). Smoking and obstructive sleep apnea: Is there an association between these cardiometabolic risk factors?—gender analysis. *Medicina*, *57*(11), 1137.
- Kim, Y. S., Chung, Y. H., Seo, D. S., Choi, H. S., & Lim, C. H. (2018). Twenty-eight-day repeated inhalation toxicity study of aluminum oxide nanoparticles in male Sprague-Dawley rats. *Toxicological research*, *34*, 343-354.
- Knudsen, T. B., Keller, D. A., Sander, M., Carney, E. W., Doerrner, N. G., Eaton, D. L., ... & Whelan, M. (2015). FutureTox II: in vitro data and in silico models for predictive toxicology. *Toxicological Sciences*, *143*(2), 256-267.
- Kumar, N., Singh, A., Sharma, D. K., & Kishore, K. (2019). Toxicity of food additives. In *Food safety and human health* (pp. 67-98). Academic Press.
- Kuratsune, M., Yoshimura, T., Matsuzaka, J., & Yamaguchi, A. (1972). Epidemiologic study on Yusho, a poisoning caused by ingestion of rice oil contaminated with a commercial brand of polychlorinated biphenyls. *Environmental Health Perspectives*, *1*, 119-128.
- Lampe, R. H., Mann, E. L., Cohen, N. R., Till, C. P., Thamatrakoln, K., Brzezinski, M.A., ... & Marchetti, A. (2018). Different iron storage strategies among bloom-forming diatoms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(52), E12275-E12284.
- Malisch, R. (2000). Increase of the PCDD/F-contamination of milk, butter and meat samples by use of contaminated citrus pulp. *Chemosphere*, *40*(9-11), 1041-1053.

- McGonigle, P., & Ruggeri, B. (2014). Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *Biochemical pharmacology*, 87(1), 162-171.
- Mephram, B. (2011). Food additives: an ethical evaluation. *British Medical Bulletin*, 99(1), 7-23.
- Mocarelli, P., Marocchi, A., Brambilla, P., Gerthoux, P., Young, D. S., & Mantel, N. (1986). Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children: a six-year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy. *Jama*, 256(19), 2687-2695.
- Muncke, J., Andersson, A. M., Backhaus, T., Boucher, J. M., Carney Almroth, B., Castillo Castillo, A., ... & Scheringer, M. (2020). Impacts of food contact chemicals on human health: a consensus statement. *Environmental Health*, 19, 1-12.
- Nakano, Y., Yamashita, T., Okuno, M., Fukusaki, E., & Bamba, T. (2016). In vitro steroid profiling system for the evaluation of endocrine disruptors. *Journal of bioscience and bioengineering*, 122(3), 370-377.
- Navale, V., Vamkudoth, K. R., Ajmera, S., & Dhuri, V. (2021). Aspergillus derived mycotoxins in food and the environment: Prevalence, detection, and toxicity. *Toxicology reports*, 8, 1008-1030.
- Neacsu, N. A., & Madar, A. (2014). Artificial sweeteners versus natural sweeteners. *Bulletin of the Transilvania University of Brasov. Series V: Economic Sciences*, 59-64.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2007). Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of natural products*, 70(3), 461-477.
- Nishi, A., Shirado, H., Rand, D. G., & Christakis, N. A. (2015). Inequality and visibility of wealth in experimental social networks. *Nature*, 526(7573), 426-429.
- O'Brien, P. J. (2014). High-content analysis in toxicology: screening substances for human toxicity potential, elucidating subcellular mechanisms and in vivo use as translational safety biomarkers. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 115(1), 4-17.
- Ostry, V., Malir, F., Toman, J., & Grosse, Y. (2017). Mycotoxins as human carcinogens—the IARC Monographs classification. *Mycotoxin research*, 33, 65-73.
- Press E, Yeager L. Food “poisoning” due to sodium nicotinate. Report of an outbreak and a review of the literature. *Am J Public Health Nations Health* 1962; 52:1720–1728.

- Randall, J. G., Oswald, F. L., & Beier, M. E. (2014). Mind-wandering, cognition, and performance: a theory-driven meta-analysis of attention regulation. *Psychological bulletin*, 140(6), 1411.
- Reddy, S., Chen, D., & Manning, C. D. (2019). Coqa: A conversational question answering challenge. *Transactions of the Association for Computational Linguistics*, 7, 249-266.
- Robert, M., & Annabella, B. E. H. (2018). A Health RESEARCH COLLABORATION CLOUD ARCHITECTURE.
- Rodero, A. B., Rodero, L. D. S., & Azoubel, R. (2009). Toxicidad de la sucralosa en humanos: Una revisión. *International Journal of Morphology*, 27(1), 239-244.
- Samson, J., Berteaux, D., McGill, B. J., & Humphries, M. M. (2011). Geographic disparities and moral hazards in the predicted impacts of climate change on human populations. *Global ecology and biogeography*, 20(4), 532-544.
- Sargeant, K., Sheridan, A., O'Kelly, J., & Carnaghan, R. B. A. (1961). Toxicity associated with certain samples of groundnuts. *Nature*, 192(4807), 1096-1097.
- Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe SB. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr* 2006; 136:1107–1113.
- Sharma, S., Raghuvanshi, S., Jaswal, A., Shrivastava, S., & Shukla, S. (2015). Lead acetate-induced hepatotoxicity in wistar rats: possible protective role of combination therapy. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 34(1).
- Shibata, Y., Morita, M., & Fuwa, K. (1992). Selenium and arsenic in biology: their chemical forms and biological functions. *Advances in Biophysics*, 28, 31-80.
- Slovic P. Perception of risk: Reflections on the psychometric paradigm. In: Krimsky S, Golding D, editors. *Social Theories of Risk*. Westport: Praeger; 1992. pp. 117–152.
- Smith, A. H., & Smith, M. M. H. (2004). Arsenic drinking water regulations in developing countries with extensive exposure. *Toxicology*, 198(1-3), 39-44.
- Stahlmann, R., & Horvath, A. (2015). Risks, risk assessment and risk competence in toxicology. *GMS German Medical Science*, 13.
- Stear GIJ, Horsburgh K, Steinman HA. Lactose intolerance—a review. *Curr Allergy Clin Immunol* 2005; 18:114–119.
- Taylor SL, Byron B. Probable case of sorbitol-induced diarrhea. *J Food Prot* 1984; 47:249.

- Turner, A. D., McNabb, P. S., Harwood, D. T., Selwood, A. I., & Boundy, M. J. (2015). Single-laboratory validation of a multitoxin ultra-performance LC-hydrophilic interaction LC-MS/MS method for quantitation of paralytic shellfish toxins in bivalve shellfish. *Journal of AOAC International*, 98(3), 609-621.
- Ubeda, C., Djukovic, A., & Isaac, S. (2017). Roles of the intestinal microbiota in pathogen protection. *Clinical & translational immunology*, 6(2), e128.
- van Larebeke, N., Hens, L., Schepens, P., Covaci, A., Baeyens, J., Everaert, K., ... & De Poorter, G. (2001). The Belgian PCB and dioxin incident of January-June 1999: exposure data and potential impact on health. *Environmental health perspectives*, 109(3), 265-273.
- van Velzen, U. T., de Weert, L., & Molenveld, K. (2020). *Flexible laminates within the circular economy* (No. 2037). Wageningen Food & Biobased Research.
- Vlamis, A., Katikou, P., Rodriguez, I., Rey, V., Alfonso, A., Papazachariou, A., ... & Botana, L. M. (2015). First detection of tetrodotoxin in Greek shellfish by UPLC-MS/MS potentially linked to the presence of the dinoflagellate *Prorocentrum minimum*. *Toxins*, 7(5), 1779-1807.
- Wagner, U., & Charinsarn, A. R. (2021). What language should be displayed on product packaging? How unconventional lettering influences packaging and product evaluation. *Journal of International Consumer Marketing*, 33(1), 1-18.
- Weinstein ND. Optimistic Biases about Personal Risks. *Science*. 1989 Dec;246(4935):1232–1233. doi: 10.1126/science.2686031.
- Williams, D. P., Lazic, S. E., Foster, A. J., Semenova, E., & Morgan, P. (2019). Predicting drug-induced liver injury with Bayesian machine learning. *Chemical research in toxicology*, 33(1), 239-248.
- Wolk BJ, Ganetsky M, Babu KM. Toxicity of energy drinks. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24:243–251
- Zarn, J. A., & O'Brien, C. D. (2018). Current pesticide dietary risk assessment in light of comparable animal study NOAELs after chronic and short-termed exposure durations. *Archives of Toxicology*, 92, 157-167.
- Zhang, K. M., Wexler, A. S., Zhu, Y. F., Hinds, W. C., & Sioutas, C. (2004). Evolution of particle number distribution near roadways. Part II: the 'Road-to-Ambient' process. *Atmospheric Environment*, 38(38), 6655-6665.

- Zikankuba, V. L., Mwanyika, G., Ntwenya, J. E., & James, A. (2019). Pesticide regulations and their malpractice implications on food and environment safety. *Cogent Food & Agriculture*, 5(1), 1601544.
- Zoeller, R. T., & Vandenberg, L. N. (2015). Assessing dose–response relationships for endocrine disrupting chemicals (EDCs): a focus on non-monotonicity. *Environmental Health*, 14, 1-5.