

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

**ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΜΕ ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ ΣΕ
ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ**

**ΚΑΛΛΙΘΕΑ -ΑΘΗΝΑ
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2007**

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
ΣΚΟΠΟΣ	5
1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ	
1.1. Στοιχεία φυσιολογίας του νεφρού	6
1.2. Ομοιοστατικές λειτουργίες νεφρού	11
1.3. Ανασκόπηση των παθήσεων του νεφρού	13
1.3.1 Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	
1.3.2 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	
1.3.3 Σπειραματονεφρίτιδα και νεφρωσικό σύνδρομο	
2. ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ	
2.1. Υποσιτισμός	23
2.2. Διατροφή και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	26
3. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ	
3.1. Ορισμός-Θεωρία ελευθέρων ριζών	32
3.2. Αντιοξειδωτικά αμυντικά συστήματα	33
3.3. Δείκτες οξειδωτικού στρες	34
3.4. Αντιοξειδωτικά αμυντικά συστήματα σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου	35
4. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ	
4.1 Οξειδωτικό στρες και καρδιαγγειακά σε νεφροπαθείς	38
4.2 Κλινικές δοκιμές με αντιοξειδωτικά στο γενικό πληθυσμό	39
4.3 Κλινικές δοκιμές με αντιοξειδωτικά σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου	39
4.3.1.Χορήγηση βιταμίνης C	39
4.3.2.Χορήγηση βιταμίνης E	40
4.3.3.Έρευνες με χορήγηση βιταμίνης C	40
4.3.4.Έρευνες με χορήγηση βιταμίνης E	41
5. ΤΟ ΜΑΣΤΙΧΟΔΕΝΔΡΟ ΤΗΣ ΧΙΟΥ	
5.1 Ανατομία του φυτού	42
5.2 Προϊόντα της μαστίχας	44
5.3 Χρήσεις της μαστίχας	44
5.4 Ιδιότητες της μαστίχας	46
5.5 Πολυφαινόλες	52
5.6 Φυσιολογικές δράσεις πολυφαινολών	53
5.7 Μέθοδοι προσδιορισμού αντιοξειδωτικής δράσης	54

6	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
6.1	Γενικά	55
6.2	Μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας	57
6.3	Αρχή της μεθόδου	57
6.3.1	Αναλυτική πορεία	57
6.4	Κατασκευή πρότυπης καμπύλης αναφοράς	57
7	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	58
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	60

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί μια ασθένεια που αντανακλά τη μακροχρόνια και προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η πλειοψηφία των νεφροπαθών τελικού σταδίου υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση βρίσκονται σε μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής και δείκτες όπως η CRP εμφανίζουν πολύ αυξημένη τιμή. Στοιχεία από πρόσφατες μελέτες δείχνουν υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, που φαίνεται να οφείλεται και στη χρόνια φλεγμονή αλλά και στη διαδικασία της αιμοκάθαρσης. Σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου η ισορροπία μεταξύ προοξειδωτικών και αντιοξειδωτικών συστημάτων διαταράσσεται με αποτέλεσμα την αύξηση του οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες και η χρόνια φλεγμονή θεωρούνται οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία αρτηριοσκλήρυνσης και την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα τελευταία χρόνια εμφανίζεται όλο και περισσότερο ενδιαφέρον σχετικά με στρατηγικές οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εξέλιξη των παραπάνω. Μία τέτοια μέθοδο αποτελεί και η αντιοξειδωτική θεραπεία. Λόγω του συνδυασμού των επιπλοκών της ουραιμίας, της χρόνιας φλεγμονής και των χορηγούμενων φαρμάκων, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση είναι εκτεθειμένοι σε υψηλό οξειδωτικό στρες. Για το λόγο αυτό πολλές έρευνες πραγματοποιήθηκαν με στόχο να μελετήσουν την επίδραση της αντιοξειδωτικής θεραπείας. Ιδιαίτερη σημασία έχει δοθεί τα τελευταία χρόνια από την επιστημονική κοινότητα στις αντιοξειδωτικές ιδιότητες της μαστίχας Χίου. Λόγω της ισχυρής αντιφλεγμονώδους δράσης του ελεανολικού και ολεανολικού οξέος, η μαστίχα δρα ως επουλωτικό λύοντας τις φλεγμονές συγκεκριμένων οργάνων όπως των δοντιών, του οισοφάγου, του στομάχου, του λεπτού και του παχέος εντέρου. Ακόμη περιέχει σε μεγάλη συγκέντρωση πολυφαινόλες, ενώσεις οι οποίες εμφανίζουν ευεργετικές δράσεις για τον ανθρώπινο οργανισμό. Από αυτές ιδιαίτερη σημασία δίδεται τα τελευταία χρόνια στην αντιοξειδωτική τους δράση. Η προστατευτική τους ικανότητα οφείλεται στην ιδιότητα τους να δεσμεύουν ελεύθερες ρίζες ή στην αποδόμηση των αλυσωτών οξειδωτικών αντιδράσεων. Εφόσον λοιπόν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση εμφανίζουν αυξημένες τιμές στους δείκτες οξειδωτικού στρες, πιθανή χορήγηση μαστίχας Χίου να βελτιώνει τους δείκτες αυτούς.

ΣΚΟΠΟΣ

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια συνοδεύεται από οξειδωτικό στρες, καθώς και από διαταραχές της λειτουργίας των ενζύμων. Η αντιοξειδωτική ικανότητα του ασθενούς είναι περιορισμένη, ενώ η ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων επάγει το οξειδωτικό στρες. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν in vivo μελέτες αναφορικά με την αντιοξειδωτική δράση της Μαστίχας Χίου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Στην προσπάθεια ανάδειξης της Μαστίχας Χίου ως καινοτόμου χημειοπροστατευτικού προϊόντος της ελληνικής χλωρίδας με δράση αντιοξειδωτική, για πρώτη φορά μελετήθηκε η δραστικότητα της ρητίνης στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και συγκεκριμένα στην προστασία του ασθενούς από τη διαταραχή στο ισοζύγιο αντιοξειδωτικών και προ-οξειδωτικών κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

Για το σκοπό της μελέτης η ερευνητική ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου υπό την επίβλεψη του αξιότιμου Καθηγητή κ. Νικόλαου Ανδρικόπουλου συνεργάστηκε με την Νεφρολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Γεννηματάς» υπό την επίβλεψη του Διευθυντού της Κλινικής Δρ. Παναγιώτη Ζηρογιάννη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Γενικά

Στον άνθρωπο οι νεφροί βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, στο ύψος των κατώτερων θωρακικών και ανώτερων οσφυϊκών σπονδύλων. Ο νεφρός του ενήλικα έχει βάρος περίπου 150g. Σε οβελιαία τομή, ο νεφρός εμφανίζει δύο περιοχές την εξωτερική και την εσωτερική. Η εξωτερική, ο φλοιός, έχει πάχος περίπου 1cm ενώ η εσωτερική, η μυελώδης μοίρα αποτελείται από κωνικά μορφώματα. Οι βάσεις των μορφωμάτων της μυελώδους μοίρας βρίσκονται στη μυελοφλοιώδη παρυφή και οι κορυφές τους εκτείνονται ως θηλές στην πύλη του νεφρού. Κάθε θηλή περικλείεται από έναν ελάσσονα κάλυκα. Οι κάλυκες επικοινωνούν όλοι μαζί με μεγαλύτερους (μειζόνες), που σχηματίζουν τη νεφρική πύελο. Τα ούρα που ρέουν από τις θηλές, συλλέγονται στην πύελο του νεφρού και κατέρχονται στην ουροδόχο κύστη, διαμέσου των ουρητήρων.

Το αίμα φθάνει σε κάθε νεφρό με μία κύρια νεφρική αρτηρία που εκφύεται από την αορτή. Η κύρια νεφρική αρτηρία συνήθως διαιρείται σε δύο κύριους τμηματικούς κλάδους, οι οποίοι υποδιαιρούνται περαιτέρω σε λοβώδεις αρτηρίες που αιματώνουν την ανώτερη, μέση και κατώτερη περιοχή του νεφρού. Τα αγγεία αυτά εξακολουθούν να υποδιαιρούνται καθώς εισέρχονται στο νεφρικό παρέγχυμα, δημιουργώντας τις μεσολάβιες αρτηρίες που οδεύουν προς το νεφρικό φλοιό. Αντίστοιχα προς τη μυελοφλοιώδη παρυφή, από αυτές τις μικρότερες αρτηρίες εκφύονται κάθετοι κλάδοι, οι τοξοειδείς αρτηρίες, από τις οποίες εκφύονται οι μεσολαβίδιες αρτηρίες που κατανέμονται στο φλοιό. Από τις τελικές μεσολαβίδιες αρτηρίες εξορμούνται τα προσαγωγά αρτηρίδια, που κατευθύνουν το αίμα στα τριχοειδή των σπειραμάτων, από τα οποία αυτό παροχετεύεται με ένα δεύτερο μυώδες αγγείο, το απαγωγό αρτηρίδιο. Το αρτηρίδιο αυτό εγκαταλείποντας το σπείραμα τροφοδοτεί ένα δίκτυο αγγείων που περιβάλλει τα σωληνάρια της μυελώδους μοίρας. Αυτό το δίκτυο περιλαμβάνει τριχοειδή τα οποία προστατεύονται σε φλεβίδια. Το φλεβικό αίμα του νεφρού τελικά παροχετεύεται με τις μεσολαβίδιες, τις τοξοειδείς, τις λοβώδεις φλέβες και τελικά τη νεφρική φλέβα που εκβάλλει στην κάτω κοίλη.

Οι νεφροί έχουν πλούσια συμπαθητική νευρώση. Στα νεφρικά αγγεία, στα σωληνάρια και στην παρασπειραματική συσκευή υπάρχουν συμπαθητικές νευρικές απολήξεις. Η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προκαλεί απελευθέρωση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα με αποτέλεσμα την παραγωγή αγγειοτενσίνης και

αλδοστερόνης. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα δε φαίνεται να παίζει μεγάλο ρόλο στην καθημερινή ρύθμιση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, αλλά αποκτά μεγάλη σημασία στις παθολογικές καταστάσεις.

Ιστολογικά ο νεφρός αποτελείται από μια βασική ανατομική μονάδα, το νεφρώνα. Κάθε νεφρός στον άνθρωπο περιέχει περίπου 1 εκατομμύριο νεφρώνες. Ο νεφρώνας αποτελείται από δύο κύρια στοιχεία: μια συσκευή διήθησης, το σπείραμα και από ένα συνδεδεμένο με αυτό σωληνάριο που αποτελείται από ιδιαίτερα ανατομικά και λειτουργικά τμήματα.

Το νεφρικό σπείραμα

Το νεφρικό σπείραμα είναι ένα δίκτυο τριχοειδών, που κρέμεται μεταξύ του προσαγωγού και του απαγωγού σωληναρίου και περιβάλλεται από έναν επιθηλιακό σχηματισμό την κάψα του Bowman. Τα ανατομικά στοιχεία του τοιχώματος του σπειραματικού τριχοειδούς είναι τα εξής:

1. τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά απαλείφουν τον αυλό του τριχοειδούς. Θεωρείται πιθανό ότι τα σπειραματικά ενδοθηλιακά κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του αγγειώδους σπειράματος του νεφρού.
2. η βασική μεμβράνη του σπειράματος: φαίνεται ότι για τη διατήρηση της ακεραιότητας της έχουν μεγάλη σημασία τα επιθηλιακά κύτταρα του σπειράματος και τα μεσαγγειακά κύτταρα. Είναι ένα ενυδατωμένο πήκτωμα γλυκοπρωτεϊνών και αποτελεί τον κύριο φραγμό στη διήθηση των πρωτεϊνών του πλάσματος. Η μεμβράνη λειτουργεί ως φραγμός στη διήθηση λόγω του μεγέθους των πόρων της και του αρνητικού τους φορτίου.
3. τα επιθηλιακά κύτταρα: τα επιθηλιακά κύτταρα της σπλαχνικής επιφάνειας εκπέμπουν επάνω στη βασική μεμβράνη ποδοειδείς προσεκβολές. Ακόμη τα κύτταρα αυτά έχουν αρνητικό φορτίο συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία του φραγμού διήθησης. Ο φραγμός που αποτελείται από τις τρεις προαναφερθείσες στοιβάδες επιτρέπει την ελεύθερη είσοδο νερού και μικρού μοριακού βάρους διαλυτών ουσιών στην ουροφόρο κοιλότητα, αλλά αποκλείει τελείως τη διέλευση κυττάρων και μεγάλων πρωτεϊνών.
4. το μεσσάγγειο: τα μεσσαγγειακά κύτταρα περιβάλλονται από θεμέλια ουσία. Μεταξύ του τριχοειδικού ενδοθηλίου και των μεσσαγγειακών κυττάρων δεν παρεμβάλλεται βασική μεμβράνη. Η διάταξη αυτή επιτρέπει την εύκολη είσοδο προϊόντων του πλάσματος και την αλληλεπίδραση τους με τα

φλεγμονώδη κύτταρα. Τα μεσσαγγειακά κύτταρα εμφανίζουν συσταλτικές ιδιότητες λόγω των νηματίων ακτίνης- μυοσίνης που περιέχουν. Η συστολή τους οδηγεί σε μεταβολή του εμβαδού της επιφάνειας διήθησης η οποία οδηγεί σε ελάττωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. Ακόμη έχουν υποδοχείς για διάφορες αγγειοσυσταλτικές ορμόνες όπως για την αντιδιουρητική ορμόνη και την αγγειοτενσίνη. Μια άλλη σημαντική λειτουργία των μεσσαγγειακών κυττάρων είναι η παραγωγή και αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας που οδηγεί σε αύξηση του πάχους της βασικής μεμβράνης του σπειράματος και αποτελεί σημαντικό παράγοντα της παθογένειας των διαφόρων σπειραματοπαθειών και ιδιαίτερα της διαβητικής.

Το νεφρικό σωληνάριο

Το σπειραματικό έλτρο οδηγεί το υπερδιήθημα στο νεφρικό σωληνάριο. Η πρώτη μοίρα του, το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, βρίσκεται στο νεφρικό φλοιό. Το εγγύς ευθύ σωληνάριο εισέρχεται στη μυελώδη μοίρα και διοχετεύει το περιεχόμενο υγρό στην αγκύλη του Henle , η οποία μέσα στη μυελώδη μοίρα σχηματίζει ένα μόρφωμα και επιστρέφει προς την κατεύθυνση του φλοιού σχηματίζοντας το άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Τελικά το νεφρικό σωληνάριο κατευθύνεται πάλι προς τους ιστούς της μυελώδους μοίρας. Η ανατομική διάταξη του νεφρικού σωληναρίου είναι τέτοια που το άπω σωληνάριο έρχεται σε στενή επαφή με τμήμα του νεφρικού σπειράματος. Μαζί με τα κύτταρα που προέρχονται από το γειτονικό προσαγωγό αρτηρίδιο δημιουργεί την παρασπειραματική συσκευή, που αποτελεί τη θέση σχηματισμού της ρενίνης και έχει μεγάλη σημασία για το συντονισμό της λειτουργίας του σπειράματος και του σωληναρίου.

1.1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Ο νεφρός συμβάλει στην ομοιόσταση των υγρών του οργανισμού απεκκρίνοντας στα ούρα την περίσσεια των διαλυτών ουσιών και του νερού. Η απέκκριση αυτή πραγματοποιείται με τη δημιουργία ενός υπερδιηθήματος του αίματος στο νεφρικό σπείραμα. Αυτό το υγρό, που είναι σχετικά ελεύθερο κυτταρικών στοιχείων και πρωτεϊνών, διατρέχει τα διάφορα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου τα οποία απορροφούν διαλυτές ουσίες και νερό.

Νεφρική ροή αίματος

Οι νεφροί δέχονται περίπου το 20% της καρδιακής παροχής, ποσοστό που αντιστοιχεί σε ρυθμό ροής αίματος περίπου 1200ml/min ή ρυθμό νεφρικής ροής πλάσματος περίπου 600ml/min. Η αιμάτωση του νεφρού δεν είναι ανάλογη προς την κατανάλωση οξυγόνου, δηλαδή μόνο το 15% του αίματος κατευθύνεται στη μυελώδη μοίρα. Τη ροή του αίματος στους νεφρούς ρυθμίζουν διάφορες ορμόνες και αυτοκρινείς παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα αύξηση της ροής μπορούν να προκαλέσουν οι προσταγλαδίνες, το οξείδιο του αζώτου, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, η ισταμίνη, ενώ μείωση της ροής μπορεί να προκαλέσουν οι θρομβοξάνες, η επινεφρίνη, η νορ-επινεφρίνη, η αγγειοτενσίνη, η αδενosίνη κ.α.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)

Η ποσότητα διηθήματος που διηθείται κάθε λεπτό σε όλους τους νεφρώνες και των δύο νεφρών ονομάζεται ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Ο φυσιολογικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι περίπου 120ml/min. Ο συνηθισμένος ημερήσιος όγκος ούρων είναι περίπου 1,5L. Αυτό σημαίνει ότι με φυσιολογικό GFR η ποσότητα του σπειραματικού υπερδιηθήματος που σχηματίζεται ανά ημέρα είναι περίπου 180L. Από την ποσότητα αυτή επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάρια περίπου το 99% ενώ το υπόλοιπο αποβάλλεται στα ούρα.

Η σπειραματική διήθηση γίνεται με τον ίδιο τρόπο που γίνεται η διήθηση υγρών σε οποιοδήποτε τριχοειδές του σώματος με υψηλή πίεση. Οι δυνάμεις που δρουν είναι:

1. η πίεση στα σπειραματικά τριχοειδή, που ευνοεί τη διήθηση.
2. η πίεση στην κάψα του Bowman, που αντιτίθεται στη διήθηση.
3. η κολλοειδωσμοτική πίεση των πρωτεϊνών του πλάσματος, που επίσης αντιτίθεται στη διήθηση.
4. η κολλοειδωσμοτική πίεση των πρωτεϊνών που περιέχονται στην κάψα του Bowman που ευνοεί τη διήθηση, αν και συνήθως ο παράγοντας αυτός είναι τόσο ασήμαντος ώστε να θεωρείται πρακτικά ανύπαρκτος.

Παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης

1. επίδραση της νεφρικής ροής αίματος. Η αύξηση της ταχύτητας ροής του αίματος στους νεφρώνες αυξάνει πολύ το ΡΣΔ. Ένας από τους λόγους είναι ότι η αύξηση της ροής συνεπάγεται αύξηση της σπειραματικής διήθησης με επακόλουθη αύξηση της διήθησης. Ένας δεύτερος λόγος είναι η αύξηση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης που προκαλείται από την

αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών του πλάσματος πριν το αίμα εγκαταλείψει το σπείραμα.

2. επίδραση της σύσπασης των προσαγωγών αρτηριδίων. Η σύσπαση των προσαγωγών αρτηριδίων ελαττώνει την ταχύτητα της αιματικής ροής στα σπειράματα και κατά συνέπεια ελαττώνει και τη σπειραματική πίεση. Κατ' επέκταση ελαττώνεται και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Αντίθετα η διάταση του προσαγωγού αρτηριδίου αυξάνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης.
3. επίδραση της σύσπασης των απαγωγών αρτηριδίων. Η σύσπαση των απαγωγών αρτηριδίων αυξάνει την αντίσταση προς την έξοδο του αίματος από τα σπειράματα. Η αύξηση αυτή της αντίστασης αυξάνει τη σπειραματική πίεση. Ταυτόχρονα όμως η ροή αίματος ελαττώνεται και αν η αύξηση της σύσπασης του απαγωγού αρτηριδίου είναι μέτρια ή μεγάλη, το πλάσμα θα παραμείνει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο σπείραμα, με αποτέλεσμα τη διήθηση μεγαλύτερης ποσότητας του. Αυτό θα αυξήσει πολύ την κολλοειδοσμωτική πίεση της οποίας η αύξηση θα οδηγήσει σε παράδοξη ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Έλεγχος του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής ροής αίματος

Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο GFR παραμένει σταθερός με πολύ μικρές διακυμάνσεις και για τους δύο νεφρούς. Έτσι η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης μπορεί να προκαλέσει μόνο πολύ μικρή μεταβολή του GFR. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται αυτορρύθμιση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η σημασία της διατήρησης σταθερής ταχύτητας σπειραματικής διήθησης είναι πολύ μεγάλη. Πιο αναλυτικά, εάν ο GFR ήταν πολύ μικρός το σωληναριακό υγρό θα διέρχονταν από τα σωληνάρια τόσο αργά ώστε να επαναρροφάται σχεδόν όλο και έτσι ο νεφρός δε θα απέκρινε τα άχρηστα συστατικά. Αντίθετα εάν ο GFR ήταν πολύ γρήγορος, το υγρό θα περνούσε τόσο γρήγορα από τα σωληνάρια ώστε θα ήταν αδύνατη η επαναρρόφιση των ουσιών που πρέπει να παραμείνουν στο σώμα. Γίνεται κατανοητό λοιπόν ότι το σπειραματικό διήθημα πρέπει να ρέει με κατάλληλη ταχύτητα ώστε να επιτρέπεται η έξοδος στα ούρα των ανεπιθύμητων ουσιών και ταυτόχρονα να επαναπορροφώνται οι επιθυμητές ουσίες. Η ακρίβεια της αυτορρύθμισης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης απαιτεί πολύ αποτελεσματικό έλεγχο. Κάθε νεφρώνας λοιπόν είναι εφοδιασμένος με δύο ειδικούς μηχανισμούς παλίνδρομης ρύθμισης που εξασφαλίζουν τον απαραίτητο

βαθμό αυτορρύθμισης. Οι δύο αυτοί μηχανισμοί είναι ο μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης της διαστολής του προσαγωγού αρτηριδίου και ο μηχανισμός παλίνδρομης ρύθμισης της διαστολής του απαγωγού αρτηριδίου. Ο συνδυασμός των δύο αυτών μηχανισμών λέγεται σωληναριοσπειραματική παλίνδρομη ρύθμιση. Όσον αφορά τη νεφρική ροή αίματος αυτή ελέγχεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα.

1.2. ΟΜΟΙΟΣΤΑΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Ρύθμιση του νερού, της οξεοβασικής ισορροπίας και του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών

Ο νεφρός είναι υπεύθυνος για την αποβολή της περίσσειας των προσλαμβανόμενων υγρών και διαλυτών ουσιών. Οι συχνότερες διαταραχές της ισορροπίας των υγρών και των ηλεκτρολυτών αφορούν τη φυσιολογία του νατρίου, του καλίου, του νερού και της οξεοβασικής ισορροπίας. Η νεφρική συμμετοχή στις διαταραχές αυτές είναι πολύ σημαντική.

Ο νεφρός παίζει επίσης κύριο ρόλο στο ισοζύγιο και άλλων ηλεκτρολυτών. Η επαναρρόφηση ασβεστίου από το σπειραματικό υπερδιήθημα συμβάλλει στη ρύθμιση του ισοζυγίου ασβεστίου στον οργανισμό. Σε ποσοστό περίπου 60% το διηθούμενο ασβέστιο επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο παράλληλα με το νάτριο. Την επαναρρόφηση ασβεστίου αυξάνει η παραθορμόνη. Σε καταστάσεις υπασβεσταιμίας μεγιστοποιείται η κατακράτηση του διηθούμενου ασβεστίου. Ταυτόχρονα όταν αυξάνεται η συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό η παραθορμόνη καταστέλλεται και η σωληναριακή απορρόφηση του ασβεστίου ελαττώνεται. Εκτός από το ασβέστιο και το μαγνήσιο επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο σε αναλογία μικρότερη από το νάτριο. Το μεγαλύτερο μέρος του απορροφάται στην αγκύλη του Henle. Η ελάττωση της κλασματικής απορρόφησης στο εγγύς σωληνάριο και η ελάττωση της απορρόφησης του χλωριούχου νατρίου στην αγκύλη του Henle, συνεπάγεται αύξηση της απέκκρισης μαγνησίου. Η υπομαγνησία οφείλεται συχνά σε νεφρική απώλεια μαγνησίου, ενώ η υπερμαγνησία οφείλεται σχεδόν πάντα σε μεγάλη ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Απέκκριση άχρηστων ουσιών

Ο νεφρός είναι υπεύθυνος για την αποβολή των αζωτούχων προϊόντων του καταβολισμού των πρωτεϊνών. Η διαδικασία αυτή λαμβάνει χώρα στο νεφρικό σπείραμα και γίνεται μέσω διήθησης. Επειδή οι απαιτήσεις της ομοιόστασης κάνουν αναγκαία τη διατήρηση χαμηλών επιπέδων συγκεντρώσεων αυτών των τοξικών ουσιών, για να απεκκριθεί η απόλυτη ποσότητα τους απαιτείται η δημιουργία πολύ μεγάλων όγκων υπερδιηθήματος. Η αποβολή γίνεται δυνατή με την παραγωγή των 180 λίτρων πειραματικού διηθήματος στο 24ωρο.

Ένας άλλος μηχανισμός αποβολής διαλυτών ουσιών στα ούρα είναι η απέκκριση τους από το νεφρικό σωληνάριο. Έτσι απομακρύνονται διάφορα οργανικά οξέα όπως το ουρικό και το γαλακτικό και διάφορες οργανικές βάσεις όπως η κρεατινίνη. Με αυτό το μηχανισμό απομακρύνονται από την κυκλοφορία και πολλά φάρμακα, περιλαμβανομένων των αντιβιοτικών και των διουρητικών.

Ο νεφρός επίσης συμβάλει στη μεταβολική αποσύνθεση ορισμένων πεπτιδικών ορμονών, περιλαμβανομένων των περισσοτέρων ορμονών της υπόφυσης, της γλυκαγόνης και της ινσουλίνης. Αυτό επιτυγχάνεται με διήθηση των ουσιών αυτών στο νεφρικό σπείραμα και καταβολισμό τους από τα κύτταρα του νεφρικού σωληναρίου.

Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης

Ο νεφρός παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη δημιουργία της υπέρτασης. Σε ορισμένες μορφές ιδιοπαθούς υπέρτασης, το κύριο ελάττωμα μπορεί να συνίσταται σε ελάττωση της απέκκρισης νατρίου από τα νεφρά με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου. Νατριουρητικοί παράγοντες που ελευθερώνονται σε αντίδραση στην κατακράτηση νατρίου προκαλούν αγγειοσυστολή ευνοώντας την ανάπτυξη υπέρτασης. Επιπλέον η πίεση του αίματος ρυθμίζεται μέσω του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης.

Νεφρική ορμονική ρύθμιση

Ο νεφρός αποτελεί το κύριο όργανο παραγωγής της ορμόνης ερυθροποιητίνης η οποία παράγεται στο νεφρικό φλοιό από κύτταρα του περισωληναριακού τριχοειδούς. Η ερυθροποιητίνη επιδρά στο μυελό των οστών διεγείροντας την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Ο νεφρός συμβάλει στην ομοιόσταση ασβεστίου επηρεάζοντας και την παραγωγή ορμονών. Πιο συγκεκριμένα η βιταμίνη D για να μετατραπεί στην ισχυρή της

μορφή υφίσταται από δύο in vivo υδροξυλιώσεις, η μία από τις οποίες γίνεται στα κύτταρα του εγγύς νεφρικού σωληναρίου.

Τέλος τα παρασπειραματικά κύτταρα μπορούν να παράγουν και να εκκρίνουν ρενίνη, η οποία προάγει το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης 2 που αποτελεί ισχυρή αγγειοσυσταλτική ουσία και διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη διεγείρει τη νεφρική απορρόφηση νατρίου και απέκκριση καλίου και ιόντων υδρογόνου.

Ομοιόσταση της γλυκόζης

Ο νεφρός συμμετέχει στη ρύθμιση της γλυκόζης του πλάσματος χάρη στην ικανότητα του να συνθέτει γλυκόζη μέσω της διαδικασίας της γλυκονεογένεσης. Για την παραγωγή γλυκόζης ο νεφρός χρησιμοποιεί γαλακτικό οξύ, πυροσταφυλικό οξύ και αμινοξέα. Η λειτουργία αυτή του νεφρού αποκτά μεγάλη σημασία σε περιπτώσεις παρατεταμένης ασιτίας, όπου μέχρι και το 40% της γλυκόζης του πλάσματος οφείλεται στη νεφρική συμβολή. Σε ασθενείς με βαριά δυσλειτουργία των νεφρών στην ανάπτυξη υπογλυκαιμίας συντελεί και η απουσία της οδού της γλυκονεογένεσης.

1.3 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Οι νεφροπάθειες μπορούν να ταξινομηθούν με βάση, είτε την εντόπιση της διαταραχής (π.χ σπειραματοπαθεία, διάμεση σωληναρική νεφροπάθεια), είτε τη φύση των παραγόντων που προκαλούν τη διαταραχή (π.χ ανοσοποιητικοί, διηθητικοί, λοιμώξεις).

Οι σπειραματοπάθειες εκδηλώνονται με λευκωματουρία, χωρίς όμως στοιχεία κυτταρικού τύπου φλεγμονώδους αντίδρασης (νεφρωσικές διαταραχές) ενώ άλλες εκδηλώνονται με διάφορου βαθμού λευκωματουρία που συνοδεύεται από την παρουσία ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων στα ούρα (νεφριτικές διαταραχές).

Στις νεφρωσικές διαταραχές διαπιστώνεται η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στα επιθηλιακά κύτταρα χωρίς όμως σύγχρονη κυτταρικού τύπου φλεγμονώδη αντίδραση. Έτσι περιορίζεται μεν η έκταση της ιστολογικής βλάβης, επιβραδύνεται όμως ο ρυθμός ύφεσης της διαταραχής.

Στις νεφριτικές διαταραχές η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων μπορεί να διαπιστώνεται υπενδοθηλιακά, στη βασική μεμβράνη του σπειράματος ή στο μεσάγγειο. Κυτταρικού τύπου φλεγμονώδεις αντιδράσεις μπορεί να αναπτυχθούν

και στις τρεις παραπάνω θέσεις. Μια παρατεταμένη φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω καταστροφή της δομής του σπειράματος. Στην καταστροφή αυτή συμβάλει και η τοπική παραγωγή και δράση των κυτταροκινών.

Τα αίτια της νεφρικής ανεπάρκειας μπορούν να ταξινομηθούν σε προνεφρικά αίτια, νεφρικά και μετανεφρικά αίτια.

Τα προνεφρικά αίτια χαρακτηρίζονται από την ανεπαρκή ροή αίματος στους νεφρούς. Περιλαμβάνουν τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου, τις δομικές αλλοιώσεις των νεφρικών αρτηριών, την επίδραση φαρμάκων στην αιμάτωση των νεφρών ή την υπόταση κάθε αιτιολογίας.

Τα νεφρικά αίτια, περιλαμβάνουν διαταραχές που προκαλούν νεφρική ανεπάρκεια μέσω της άμεσα βλαπτικής επίδρασης τους στο νεφρώνα και όχι έμμεσα ως συνέπεια μειωμένης αιμάτωσης του ή απόφραξης. Στα νεφρικά περιλαμβάνονται και συστηματικά νοσήματα κατά τα οποία προσβάλλονται και οι νεφροί. Ορισμένες από αυτές τις διαταραχές προκαλούν βλάβη του σπειράματος ενώ άλλες προκαλούν κυρίως βλάβη των νεφρικών σωληναρίων.

Τα μετανεφρικά αίτια σχετίζονται με την απόφραξη των ουροφόρων οδών, είτε λόγω νεφρολιθίασης, δομικών αλλοιώσεων (π.χ νεοπλασία, υπερτροφία προστάτου), είτε λόγω λειτουργικών διαταραχών (π.χ σπασμός, επίδραση φαρμάκων).

Οι κυριότερες εκδηλώσεις της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας αποτελούν συνέπειες αφενός, της ανεπαρκούς απέκκρισης της ουρίας και αφετέρου, της διαταραχής του ισοζυγίου ύδατος, νατρίου, καλίου και οξεοβασικής ισορροπίας. Η ανεπαρκής απέκκριση της ουρίας οδηγεί σε προοδευτική αύξηση της συγκέντρωσης της ουρίας και της κρεατινίνης στο αίμα με αποτέλεσμα την εμφάνιση ουραιμίας. Λόγω ανεπάρκειας των μηχανισμών κάθαρσης του νεφρού, η πρόσληψη υπέρμετρης ποσότητας νατρίου, καλίου, υγρών ή οξέων οδηγεί σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και του ενδαγγειακού όγκου, που μπορεί να προκαλέσουν ακόμη και θάνατο. Επιπλέον, η υπέρμετρη πρόσληψη νατρίου από έναν ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια προκαλεί αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση επιπλοκών όπως η υπέρταση και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Παρομοίως η πρόσληψη υπέρμετρης ποσότητας νερού μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα.

1.3.1 ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Κλινική εικόνα:

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια καλείται μια ομάδα διαταραχών που ως κοινό χαρακτηριστικό έχουν την ταχεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση στο αίμα άχρηστων αζωτούχων ενώσεων, οι οποίες υπό φυσιολογικές συνθήκες αποβάλλονται με τα ούρα. Από τις πρώτες εκδηλώσεις της νόσου, είναι η ταχεία αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης στο αίμα. Συχνά, αλλά όχι πάντοτε παρατηρείται μείωση του όγκου των ούρων.

Αιτιολογία:

- Υποογκαιμία (απώλεια υγρών από το δέρμα, το γαστρεντερικό σωλήνα ή τους νεφρούς)
- Καρδιακή ανεπάρκεια (μειωμένη καρδιακή παροχή, λίμναση αίματος στα αγγεία)
- Εξωνεφρική απόφραξη (απόφραξη ουρήθρας, χειρουργικά ατυχήματα)
- Ενδονεφρική απόφραξη (σχηματισμός κρυστάλλων)
- Ρήξη ουροδόχου κύστης
- Αγγειακές παθήσεις (αγγειίτιδα, κακοήθης υπέρταση)
- Σπειραματονεφρίτιδα (νόσος από ανοσοσυμπλέγματα, νόσος από αντισώματα κατά της σπειραματικής μεμβράνης)
- Διάμεση νεφρίτιδα (φάρμακα, λοιμώξεις)
- Μετά ισχαιμία (υποογκαιμία, καρδιαγγειακή ανεπάρκεια)
- Προκληθείσα από χρωστική (αιμόλυση, ραβδομυόλυση)
- Προκληθείσα από άλλες ουσίες (αντιβιοτικά, αναισθητικά φάρμακα, βαρέα μέταλλα, οργανικοί διαλύτες)
- Σχετιζόμενη με την κύηση (σηπτική αποβολή εμβρύου, κολπορραγία, εκλαμψία)

Παθογένεια:

Εάν η οξεία νεφρική ανεπάρκεια δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, τότε ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, θα καταλήξει σε οξεία σωληναριακή νέκρωση. Η οξεία σωληναριακή νέκρωση χαρακτηρίζεται από νέκρωση του επιθηλίου και απόπτωση αυτού εντός του αυλού των νεφρικών σωληναρίων. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να είναι αναστρέψιμη με πρόληψη ή με αποδομή της οξείας σωληναριακής νέκρωσης ή μη αναστρέψιμη με μόνιμη μερική ή πλήρη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η παραπάνω εξέλιξη της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

καθορίζεται από το χρόνο έναρξης της θεραπευτικής αγωγής, σε σχέση με τη χρονική στιγμή της αρχικής βλάβης και της εγκατάστασης της οξείας σωληναριακής νέκρωσης.

Κλινικές εκδηλώσεις:

Τα πρώτα συμπτώματα της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, είναι η εύκολη κόπωση και καταβολή, που αποτελούν πιθανώς τις αρχικές συνέπειες της διαταραχής της απέκκρισης του ύδατος, των αλάτων και των άχρηστων προϊόντων από τους νεφρούς. Στην πορεία εμφανίζονται πιο έντονα συμπτώματα λόγω ανεπαρκούς αποβολής ύδατος και αλάτων, όπως δύσπνοια, ορθόπνοια, υγροί ρόγχοι, περιφερειακό οίδημα. Είναι πιθανόν να παρατηρηθεί ακόμη και απώλεια συνείδησης, ως αποτέλεσμα της τοξικής δράσης της ουραιμίας στον εγκέφαλο. Οι κλινικές εκδηλώσεις της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας εξαρτώνται όχι μόνο από την υποκείμενη αιτία, αλλά και από τη χρονική στιγμή κατά την πορεία της νόσου όπου γίνεται η διάγνωση. Στους ασθενείς με μειωμένη αιμάτωση του νεφρού αρχικά παρατηρείται προνεφρική αζωθαιμία (αύξηση της συγκέντρωσης της ουρίας στο αίμα χωρίς σωληναριακή νέκρωση). Η προνεφρική αζωθαιμία αποτελεί άμεση συνέπεια της μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Εάν κατά το στάδιο αυτό χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, είναι δυνατόν να βελτιωθεί η αιμάτωση των νεφρών και να αποφευχθεί η οξεία σωληναριακή νέκρωση. Εάν δε χορηγηθεί εγκαίρως θεραπευτική αγωγή, η προνεφρική αζωθαιμία είναι δυνατό να εξελιχθεί σε οξεία σωληναριακή νέκρωση. Πιθανόν να χρειαστεί και αιμοκάθαρση προς υποστήριξη του ασθενούς κατά το διάστημα πριν την επανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας του.

1.3.2 ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Κλινική εικόνα:

Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ουραιμία, εκτός των εκδηλώσεων της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, παρατηρείται ένα σύνολο επιπλέον συμπτωμάτων, κλινικών σημείων και εργαστηριακών διαταραχών. Αυτές οι χαρακτηριστικές για τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εκδηλώσεις αντανακλούν τη μακροχρόνια και προοδευτική φύση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας καθώς και τις επιπτώσεις της στους διάφορους ιστούς. Σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση νεφρικής ανεπάρκειας με βάση τα αυξημένα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης στο αίμα, η παρουσία οστεοδυστροφίας, νευροπάθειας,

μειωμένου μεγέθους των νεφρών και αναιμίας υποδηλώνει χρόνια πορεία της διαταραχής.

Αιτιολογία:

Η πιο συχνή αιτία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, ενώ ακολουθούν σε συχνότητα η αρτηριακή υπέρταση και οι σπειραματονεφρίτιδες. Λιγότερο συχνές αιτίες είναι οι πολυκυστικοί νεφροί, η απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας των νεφρών και οι λοιμώξεις.

Παθογένεια:

A: η εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

Η παθογένεια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας διαφέρει αρκετά από αυτή της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από νέκρωση και απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων, που ακολουθείται όμως κατά κανόνα από αναγέννηση αυτών και αποκατάσταση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του νεφρού. Αντίθετα, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια προκαλεί μη αναστρέψιμη απώλεια νεφρώνων, με αποτέλεσμα η λειτουργία των νεφρών να επιτελείται από μειωμένο αριθμό νεφρώνων. Η αύξηση του λειτουργικού φορτίου των νεφρώνων εκφράζεται με αύξηση της δραστικής πίεσης διήθησης του σπειράματος και με υπερδιήθηση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σπειραματοσκλήρυνση. Αποτέλεσμα είναι η επιτάχυνση του ρυθμού καταστροφής και απώλειας νεφρώνων και απομένων η επιτάχυνση της εξέλιξης σε ουραιμία. Οι νεφροί έχουν τεράστια λειτουργική εφεδρεία. Μπορούν να λειτουργούν ακόμη και αν έχουν απολέσει το 50% των νεφρώνων τους. Αζωθαιμία παρατηρείται όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης πέφτει στο 30-50%. Οι ασθενείς με αυτό το ρυθμό σπειραματικής διήθησης διαθέτουν ελάχιστη λειτουργική εφεδρεία και σε περίπτωση επιπρόσθετου στρες (λοιμώξη, απόφραξη, αφυδάτωση), υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να εμφανίσουν ουραιμία. Όταν η λειτουργικότητα του νεφρού πέσει κάτω από το 20% του φυσιολογικού, δεν επαρκεί πλέον για την πρόληψη της κλινικά έκδηλης ουραιμίας.

B: η παθογένεια της ουραιμίας

Η παθογένεια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας είναι αποτέλεσμα του συνδυασμού των βλαπτικών επιδράσεων της κατακράτησης ουσιών που φυσιολογικά απεκκρίνονται μέσω των νεφρών (π.χ ουρία, αζωτούχα προϊόντα), της αυξημένης συγκέντρωσης φυσιολογικών προϊόντων όπως ορμόνες και της ανεπάρκειας ουσιών που παράγονται φυσιολογικά στους νεφρούς (π.χ

ερυθροποιητίνη). Η διαταραχή της απεκκριτικής ικανότητας του νεφρού οδηγεί σε μετακίνηση υγρών με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάριου ύδατος και νατρίου και μείωση του ενδοκυττάριου καλίου. Η μεταβολή της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των παραπάνω ιόντων προκαλεί ήπιες μεταβολές της δραστηριότητας διαφόρων ενζύμων και συστημάτων μεταφοράς. Τέλος η ουραιμία έχει επιπτώσεις στο μεταβολισμό οι οποίες δεν είναι πλήρως κατανοητές. Σε αυτές περιλαμβάνονται η μείωση της θερμοκρασίας του σώματος πιθανόν λόγω της μειωμένης δραστηριότητας της αντλίας νατρίου-καλίου, η επιβράδυνση του μεταβολισμού της γλυκόζης και η μείωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης με αποτέλεσμα την ταχέως εξελισσόμενη αρτηριοσκλήρυνση.

Κλινικές εκδηλώσεις:

A: διαταραχές του ισοζυγίου νατρίου και του όγκου του εξωκυττάριου υγρού
Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρατηρείται περίσσεια νατρίου και ύδατος, ως αποτέλεσμα της μειωμένης νατρίου και νερού από τους νεφρούς. Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου συμβάλει στην εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, υπέρτασης, ασκίτη και οιδημάτων. Παρόμοια η αυξημένη πρόσληψη υγρών οδηγεί σε περιφερικό οίδημα και αύξηση του σωματικού βάρους. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν επιπλέον και μειωμένη ικανότητα συμπίκνωσης των ούρων, με αποτέλεσμα να είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε εξωνεφρική απώλεια ύδατος και νατρίου. Υπό αυτές τις συνθήκες, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μείωση του ενδαγγειακού όγκου και περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Συμπτώματα όπως ξηρότητα των βλεννογόνων, ζάλη, λιποθυμία και ταχυκαρδία υποδηλώνουν την επιδείνωση της υποογκαιμίας.

B: ισοζύγιο καλίου

Η υπερκαλιαιμία αποτελεί σοβαρό πρόβλημα για τους νεφροπαθείς τελικού σταδίου με ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο των 5ml/min. Όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μεγαλύτερος των 5ml/min δεν υπάρχουν συνήθως διαταραχές του ισοζυγίου καλίου. Στους ασθενείς αυτούς συχνή είναι και η εμφάνιση του συνδρόμου του υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία υπερκαλιαιμίας. Τέλος οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχουν μεγάλη ευαισθησία σε τυχόν υπερφόρτωση καλίου που

μπορεί να προέρχεται είτε από ενδογενείς (π.χ αιμόλυση, λοίμωξη) είτε από εξωγενείς πηγές (π.χ τροφές πλούσιες σε κάλιο, φάρμακα που περιέχουν κάλιο).

Γ: καρδιαγγειακό σύστημα

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και το πνευμονικό οίδημα είναι συνήθως αποτέλεσμα της υπερφόρτωσης νατρίου και της αύξησης του ενδαγγειακού όγκου.

Η υπέρταση είναι επίσης συχνό εύρημα στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και οφείλεται κατά κανόνα στην υπερφόρτωση νατρίου και υγρών, αλλά μπορεί και να οφείλεται στο σύνδρομο της υπερρενιναιμίας.

Οι τοξίνες που κυκλοφορούν στο αίμα κατά την ουραιμία, είναι δυνατόν να δράσουν ερεθιστικά στο περικάρδιο με αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονής που είναι γνωστή ως περικαρδίτιδα. Τα τελευταία χρόνια η εμφάνιση περικαρδίτιδας έχει περιοριστεί λόγω της ταχύτερης έναρξης της αιμοκάθαρσης και της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας της.

Μια άλλη επιπλοκή που παρατηρείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση είναι η εξελισσόμενη αρτηριοσκλήρυνση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση επιπλοκών όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικά επεισόδια και περιφερική αγγειοπάθεια. Παράγοντες κινδύνου για τους ασθενείς αυτούς αποτελούν η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η δυσανεξία στη γλυκόζη, η χρόνια αυξημένη καρδιακή παροχή κ.α

Δ: αιματολογικές διαταραχές

Παράλληλα με την ελάττωση της μυϊκής μάζας ελαττώνεται προοδευτικά και η ερυθροποιητίνη, μια ορμόνη που παράγεται από το νεφρό και ρυθμίζει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων από το μυελό των οστών. Η έλλειψη ερυθροποιητίνης είναι το συχνότερο αίτιο της αναιμίας που παρατηρείται στη νεφρική ανεπάρκεια. Συχνές στην ουραιμία είναι και οι αιμορραγικές διαταραχές, στις οποίες έχει διαπιστωθεί ελλιπής συσσώρευση των αιμοπεταλίων που εν μέρει διορθώνονται με την αιμοκάθαρση.

Ε: μυοσκελετικές εκδηλώσεις

Συχνές εκδηλώσεις της ουραιμίας είναι οι διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου και η νεφρική οστεοδυστροφία. Συχνά επίσης παρατηρείται διαταραχή του μεταβολισμού της βιταμίνης D και υπερπαραθυρεοειδισμός. Η περίσσεια παραρθορμόνης συμβάλει στη νευροτοξικότητα και την κεντρική μυοπάθεια της ουραιμίας. Σήμερα είναι

εφικτός ο έλεγχος του υπερπαραθυρεοειδισμού με το συνδυασμό φαρμάκων και αιμοκάθαρσης.

Στ: ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές

Στις γυναίκες με ουραιμία τα επίπεδα οιστρογόνων είναι συνήθως χαμηλά. Παρομοίως οι άνδρες με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρουσιάζουν συχνά χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, ανικανότητα, ολιγοσπερμία και δυσπλασία των γενετικών κυττάρων. Ακόμη στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οι νεφροί παύουν να συμμετέχουν στην αποδόμηση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου ημιζωής της. Ως αποτέλεσμα η ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη γίνεται ευκολότερα.

Ζ: γαστρεντερικές διαταραχές

Ένα μεγάλο ποσοστό των ουραιμικών ασθενών πάσχουν από πεπτικό έλκος, πιθανώς λόγω του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Άλλη γαστρεντερική διαταραχή που έχει παρατηρηθεί είναι η ουραιμική γαστρεντερίτιδα η οποία χαρακτηρίζεται από εξελκώσεις του βλεννογόνου και απώλεια αίματος καθώς και από μια χαρακτηριστική απόπνοια. Στους ουραιμικούς ασθενείς διαπιστώνονται και άλλα ευρήματα όπως ανορεξία, ναυτία, έμετος και η εκκολπωματίτιδα. Τα περισσότερα από αυτά διορθώνονται με την αιμοκάθαρση.

Η: διαταραχές στο δέρμα

Πολλές από τις διαταραχές που αναφέρθηκαν μπορούν να προκαλέσουν εκδηλώσεις στο δέρμα. Μπορεί να παρατηρηθεί ωχρότητα λόγω της αναιμίας, μεταβολές της χροιάς του δέρματος λόγω της συσσώρευσης μεταβολιτών διαφόρων χρωστικών ουσιών ή φαιή χροιά του δέρματος λόγω της αιμοχρωμάτωσης από συχνές μεταγγίσεις. Επίσης, πιθανόν να εμφανιστούν εκχυμώσεις λόγω των διαταραχών της πήξης του αίματος καθώς και κνησμός. Τέλος όταν τα επίπεδα της ουρίας είναι πολύ υψηλά, κατά την εξάτμιση του ιδρώτα μπορεί να εμφανιστούν στο δέρμα χαρακτηριστικά κατάλοιπα.

Αιμοκάθαρση

Στις μέρες μας η πλειοψηφία των νεφροπαθών τελικού σταδίου συντηρούνται με χρόνια αιμοκάθαρση. Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης περιλαμβάνει τα εξής:

Αίμα που λαμβάνεται από προσωρινή ή μόνιμη αγγειακή προσπέλαση, η οποία εξασφαλίζει ροή 300ml/min ή ταχύτερη, προωθείται με αντλία μέσα από ένα μεγάλο αριθμό τριχοειδών κατασκευών από ημισυνθετικές μεμβράνες. Προς την αντίθετη κατεύθυνση φέρεται το διάλυμα κάθαρσης που περιέχει χλωριούχο,

οξικό ή διττανθρακικό νάτριο και κάλιο σε διάφορες συγκεντρώσεις. Η διάχυση μέσα από τη μεμβράνη επιτρέπει στις χαμηλού μοριακού βάρους ουσίες όπως είναι η ουρία, να μετακινηθούν από την πλευρά του αίματος στην πλευρά του διαλύματος σύμφωνα με τη διαφορά συγκέντρωσης, ενώ το διττανθρακικό νάτριο διαχέεται προς την πλευρά του αίματος. Η απομάκρυνση της περίσσειας νερού και χλωριούχου νατρίου επιτυγχάνεται με υπερδιήθηση η οποία βασίζεται στις εκατέρωθεν της μεμβράνης υδροστατικές πιέσεις. Για να επιτύχει κάθαρση της κρεατινίνης 140L ανά εβδομάδα ο μέσος υπό αιμοκάθαρση ασθενής χρειάζεται 3,5 ώρες αιμοκάθαρση 3 φορές την εβδομάδα. Ωστόσο μια τόσο χαμηλή τιμή κάθαρσης μπορεί να υποστηρίξει μια καλή επιβίωση του ασθενούς μόνο κάτω από συνθήκες επιθετικής τροποποίησης της δίαιτας. Η υπολειμματική νεφρική λειτουργία χάνεται πιο γρήγορα με την αιμοκάθαρση παρά με την περιτοναϊκή κάθαρση. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονικού οιδήματος, υπερκαλιαιμίας, υπερογκαιμίας κ.α, εάν δε συμμορφωθούν με τους περιορισμούς της δίαιτας και της πρόσληψης υγρών. Οι μεμβράνες κάθαρσης που έχουν ως βάση την κυτταρίνη ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και ενδεχομένως παίζουν ρόλο στη μεγαλύτερη ευαισθησία των ασθενών αυτών στις λοιμώξεις.

Περιτοναϊκή κάθαρση

Η τεχνική αυτή, στην οποία ως ημιδιαπερατή μεμβράνη λειτουργεί το περιτόναιο, έχει διάφορα πλεονεκτήματα. Επιτρέπει την ανεξαρτησία από τα μεγάλα χρονικά διαστήματα παραμονής στις μονάδες τεχνητού νεφρού, δεν απαιτεί αυστηρούς διαιτητικούς περιορισμούς και έχει ελαφρώς καλύτερα ποσοστά επανόρθωσης σε σχέση με εκείνα που παρατηρούνται με την αιμοκάθαρση. Η διαδικασία αυτή όμως εμφανίζει και δύο σημαντικά μειονεκτήματα. Το πρώτο είναι η μόλυνση του διαδερματικού καθετήρα που τοποθετείται στην περιτοναϊκή κοιλότητα και το δεύτερο είναι η αδυναμία επίτευξης επαρκούς κάθαρσης σε ασθενείς με μεγάλο σωματικό βάρος. Σε γενικές γραμμές παρά τη χαμηλότερη εβδομαδιαία κάθαρση της κρεατινίνης των ασθενών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, η υπολειμματική νεφρική λειτουργία τους διατηρείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και η επιβίωση τους είναι παρόμοια με αυτή των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

1.3.3 ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Κλινική εικόνα-Αιτιολογία-Κλινικές εκδηλώσεις

Συχνά παρατηρούνται αιματουρία, πρωτεинуρία, μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και αρτηριακή υπέρταση. Μερικές από αυτές τις παθολογικές καταστάσεις είναι ειδικές για τους νεφρούς ενώ άλλες είναι συστηματικές νόσοι, κατά τις οποίες όμως προσβάλλονται κατά κύριο λόγο οι νεφροί. Οι παθολογικές καταστάσεις που καταλήγουν σε σπειραματοπάθεια κατατάσσονται σε πέντε κατηγορίες:

-Οξεία σπειραματονεφρίτιδα, κατά την οποία παρατηρείται οξεία αιματουρία και πρωτεинуρία με μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και κατακράτηση νατρίου και ύδατος. Μπορεί να εμφανιστεί λόγω κάποιας λοίμωξης.

-Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, κατά την οποία δεν αποκαθίσταται η νεφρική βλάβη. Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας καταλήγει σε μη αναστρέψιμη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εντός λίγων εβδομάδων ή μηνών. Αίτια εμφάνισης της μπορεί να είναι κάποια λοίμωξη, συστηματικά νοσήματα, χρήση φαρμάκων

-Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, κατά την οποία η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εξελίσσεται με αργό ρυθμό μετά από επεισόδιο οξείας σπειραματονεφρίτιδας.

-Νεφρωσικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από βαριά πρωτεинуρία, υπολευκωματιναιμία, περιφερικά οιδήματα, υπερλιπιδαιμία και παρουσία λιποειδών σωματίων στα ούρα. Μπορεί να αποτελεί μεμονωμένη εκδήλωση ή να αποτελεί εκδήλωση άλλου κλινικού συνδρόμου των σπειραμάτων.

-Ασυμπτωματικές διαταραχές από το ίζημα των ούρων, που περιλαμβάνουν την αιματουρία και την πρωτεинуρία, χωρίς όμως τις διαταραχές που σχετίζονται με τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, τα οίδημα ή την υπέρταση. Αίτια των διαταραχών αυτών μπορεί να είναι πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες, συστηματικά νοσήματα, λοιμώξεις, σακχαρώδης διαβήτης κ.α

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^Ο: ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

2.1 Υποσιτισμός

Ο υποσιτισμός αποτελεί ένα πολύ συνηθισμένο πρόβλημα για τους νεφροπαθείς τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η σημασία του υποσιτισμού είναι πολύ μεγάλη καθώς σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά θανάτου στους ασθενείς αυτούς (Lowrie EG et al, 1990). Μειωμένες συγκεντρώσεις αλβουμίνης, προαλβουμίνης και κρετινινίνης κατά τη διάρκεια των αιμοκαθάρσεων αποτελούν σημάδια υποσιτισμού και φαίνεται να σχετίζονται με μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης (Avram MM et al, 1996- Goldwasser P et al, 1993). Τα ευρήματα αυτά έχουν κινήσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τη σημασία της διατροφής στην υγεία των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ορισμένες από τις αιτίες που οδηγούν σε υποσιτισμό νεφροπαθείς τελικού σταδίου είναι οι ακόλουθες:

- αυξημένες ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά σε συνδυασμό με αυξημένες απώλειες λόγω των αιμοκαθάρσεων
- μειωμένη απορρόφηση και χρήση των θρεπτικών συστατικών που προσλαμβάνουν
- ανεπαρκής αιμοκάθαρση
- ανορεξία και γενικά μειωμένη πρόσληψη τροφής
- περιορισμός στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών μέσω της δίαιτας
- αυξημένος καταβολισμός κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης
- ορμονικές διαταραχές (Korpple et al, 1997)

Χαρακτηριστικό των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι ότι ο κορεσμός από την τροφή εμφανίζεται με πολύ μικρότερη πρόσληψη θερμίδων σε σχέση με υγιή άτομα. Οι Wright και οι συνεργάτες του ανέλυσαν ημερολόγια καταγραφής τροφίμων και δείκτες κορεσμού σε νεφροπαθείς ασθενείς και σε υγιή άτομα. Παρατηρήθηκε ότι ενώ παρουσίαζαν ίδιους δείκτες κορεσμού η πρόσληψη ενέργειας και πρωτεΐνης ήταν πολύ χαμηλότερη στους νεφροπαθείς ασθενείς ιδιαίτερα τις ημέρες που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και η έρευνα HEMO. Αναλύοντας ημερολόγια καταγραφής τροφίμων 1000 νεφροπαθών ασθενών βρέθηκε ότι η μέση ημερήσια πρόσληψη ενέργειας ήταν 21,8Kcal/ημέρα-24,1Kcal/ημέρα και πρωτεΐνης 0,89γρ-0,98g/kg σωματικού βάρους για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. Συγκρίνοντας τις τιμές αυτές με τις συνιστώμενες

ημερήσιες προσλήψεις φαίνεται ότι το 90% και 50% των νεφροπαθών ασθενών προσλαμβάνουν λιγότερη ενέργεια και πρωτεΐνη από τις ελάχιστες που απαιτούνται. Η πρόσληψη ενέργειας και πρωτεΐνης φαίνεται να είναι μικρότερη τις μέρες κατά τις οποίες οι ασθενείς νοσηλεύονται. Πολλές φορές αναγκάζονται να παραλείψουν γεύματα λόγω εξετάσεων στις οποίες πρέπει να υποβληθούν. Ειδικότερα για τους ηλικιωμένους ασθενείς που συχνά αντιμετωπίζουν προβλήματα μάσησης η πρόσληψη είναι ακόμα μικρότερη κατά τις μέρες νοσηλείας. Από έρευνες έχει βρεθεί ότι όλα τα παραπάνω οδηγούν σε ενεργειακό έλλειμμα 3000 kcal την εβδομάδα.

Οι απώλειες θρεπτικών συστατικών στους νεφροπαθείς τελικού σταδίου είναι πολύ μεγάλες κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης, ενώ φαίνεται η διαδικασία από μόνη της να αυξάνει τον καταβολισμό λόγω μεγάλων απωλειών αμινοξέων και μειωμένου ρυθμού πρωτεϊνσύνθεσης (Borah M et al, 1978- Lim VS et al, 1993- Guiterrez A et al, 1990). Εκτός από αμινοξέα, παρατηρούνται απώλειες και σε βιταμίνες (Wolfson M et al, 1988). Στα συμπτώματα της ουραιμίας περιλαμβάνονται ανορεξία, συχνοί έμετοι και ναυτία τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε μειωμένη πρόσληψη ενέργειας και πρωτεΐνης (Falkenhagen D et 1979). Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση εμφανίζουν μειωμένη όρεξη, πιθανότατα λόγω των πολύ αυξημένων επιπέδων λεπτίνης (Hylander B et al, 1992).

Η διάγνωση του υποσιτισμού δε μπορεί να γίνει με μία μόνο εξέταση. Απαιτεί τον έλεγχο πολλών παραμέτρων της λειτουργίας του οργανισμού του ασθενή σε καθημερινή βάση. Απαραίτητες θεωρούνται οι μετρήσεις του ισοζύγιο αζώτου, η αξιολόγηση της σύστασης σώματος και της διαιτητικής πρόσληψης. Στη συνέχεια παρατίθενται ορισμένα στοιχεία για την αξιολόγηση της κατάστασης των ασθενών.

-απώλεια σωματικού βάρους για διάστημα μίας εβδομάδας, ενός μήνα, τριών μηνών και έξι μηνών

-διαταραχή στην πρόσληψη τροφής για διάστημα μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων

-αυξημένη απώλεια θρεπτικών συστατικών για διάστημα μεγαλύτερο από μία εβδομάδα

-σωματικό βάρος μικρότερο του 95% από το σύνηθες

-BUN<40mg/dL

-χοληστερόλη<150-180 mg/dL

-δείκτης μάζας σώματος<20

-πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο (Williams et al, 1994)

Τα επίπεδα της αλβουμίνης και προαλβουμίνης ορού μπορούν να αποτελέσουν δείκτες για την εκτίμηση των αποθεμάτων πρωτεϊνών στο σώμα, αν και οι τιμές τους μπορούν να επηρεαστούν από διάφορες παραμέτρους κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (Jones CH et al, 1997- Sreedhara R et al, 1996- Cano N et al 1988). Ακόμη η τρανσφερίνη ορού αποτελεί δείκτη εκτίμησης της διατροφικής κατάστασης του ασθενή, αν και οι τιμές της μπορεί να επηρεαστούν από τη χρήση ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης για τη θεραπεία της αναιμίας (Fletcher JP et al, 1987).

Η σύσταση σώματος των νεφροπαθών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος για την ανίχνευση του υποσιτισμού. Η ανθρωπομετρία, η βιοηλεκτρική εμπέδηση και η μέθοδος DEXA αποτελούν τα μέσα για την εκτίμηση της σύστασης σώματος και πλέον υπάρχουν τιμές αναφοράς και για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Nelson EE et al, 1990). Και για αυτή μέθοδο αξιολόγησης υπάρχουν περιορισμοί.

Η εκτίμηση της ενεργειακής πρόσληψης μπορεί να γίνει μέσω ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ημερολογίων καταγραφής τροφίμων διάρκειας 1 έως 3 ημερών.

Αντιμετώπιση του υποσιτισμού

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η πρόληψη του υποσιτισμού πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα καθώς η εμφάνιση του σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα. Οι νεφροπαθείς τελικού σταδίου πρέπει να προσλαμβάνουν επαρκή ποσότητα ενέργειας και πρωτεΐνης ώστε να αποφευχθούν όλες οι αρνητικές επιπλοκές που σχετίζονται με μειωμένη πρόσληψη τους.

Εκτός από τον υποσιτισμό που αποτελεί την κύρια διαταραχή στους νεφροπαθείς, υπάρχουν και άλλες διαταραχές οι οποίες επιβαρύνουν την κατάσταση υγείας των ασθενών αυτών. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου για τους νεφροπαθείς τελικού σταδίου σε ποσοστό που αγγίζει περίπου το 50%. Ο κίνδυνος εκδήλωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου υπολογίζεται ότι είναι μεγαλύτερος κατά 3,5 έως 50 φορές στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Εκτός από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου οι νεφροπαθείς απειλούνται και από άλλους οι οποίοι σχετίζονται με τη δυσλειτουργία των νεφρών. Η ουραιμία σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλέον παραγόντων κινδύνου που μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα η υπέρταση, η αναιμία, η διαταραχή στο μεταβολισμό του ασβεστίου, η χρόνια

φλεγμονή, η δυσλιπιδαιμία και ο υπερκαταβολισμός αποτελούν ορισμένους από τους παράγοντες αυτούς.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση και η συσχέτιση της με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά αποτελεί αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνών καθώς πολλοί από τους νεφροπαθείς ασθενείς πάσχουν από υπέρταση. Οι Tassin et al, έδειξαν αυξημένο κίνδυνο κατά 2,2 φορές σε ασθενείς που είχαν αρτηριακή πίεση >98mmHg σε σχέση με αυτούς που είχαν αρτηριακή πίεση <98mmHg. Σχετικά ο Foley et al, έδειξαν ότι η υψηλή αρτηριακή πίεση σχετίζεται με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης ισχαιμικού επεισοδίου. Από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι η υπέρταση σχετίζεται άμεσα με τη σταδιακή επιβάρυνση της καρδιαγγειακής λειτουργίας.

Ένα ακόμη χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι η αναιμία που φαίνεται να σχετίζεται με την καρδιακή υπερτροφία. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε στον Καναδά σε 433 νεφροπαθείς έδειξε ότι η αναιμία αποτελεί ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου για τους ασθενείς αυτούς ύστερα από απομόνωση άλλων παραγόντων κινδύνου. Η θεραπεία της αναιμίας οδηγεί σε αύξηση μεταφοράς οξυγόνου και μείωση του όγκου παλμού και της καρδιακής συχνότητας με αποτέλεσμα τη μείωση του καρδιακού έργου στα φυσιολογικά επίπεδα. Για τη θεραπεία της αναιμίας χορηγείται στους ασθενείς ερυθροποιητίνη. Φαίνεται όμως ότι η χορήγηση ερυθροποιητίνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης που όπως προαναφέρθηκε επιβαρύνει την καρδιακή λειτουργία. Συλλέγοντας τα αποτελέσματα από διάφορες έρευνες προκύπτει το συμπέρασμα ότι η χορήγηση ερυθροποιητίνης και σιδήρου μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση των ασθενών μόνο εάν η χορήγηση γίνεται με συγκεκριμένο ρυθμό, ο οποίος όμως μπορεί να διαφοροποιείται από ασθενή σε ασθενή.

2.2 Διατροφή και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Οι βασικοί στόχοι σχετικά με τη διατροφή των νεφροπαθών τελικού σταδίου περιλαμβάνουν τα εξής:

1. επαρκής πρόσληψη ενέργειας, πρωτεΐνης, βιταμινών και μετάλλων
2. βελτίωση των οιδημάτων και των συγκεντρώσεων των ηλεκτρολυτών με σωστή πρόσληψη νατρίου, καλίου και υγρών
3. έλεγχος της πρόσληψης ασβεστίου, φωσφόρου και βιταμίνης D

4. συζήτηση με τον ασθενή ώστε να δημιουργηθεί ένα πρόγραμμα διατροφής το οποίο να ταιριάζει όσο το δυνατόν περισσότερο στις ανάγκες του

Παρά την ανάπτυξη που έχει σημειωθεί στον τομέα της διαδικασίας της αιμοδιάσης και της μεταμόσχευσης νεφρού, η σωστή διατροφική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών απαιτείται με στόχο την αποφυγή των επιπλοκών της ασθένειας.

Έρευνες σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου δείχνουν πρόσληψη ενέργειας ίση με 22-24kcal/kg σωματικού βάρους. Για να επιτευχθεί θετικό ισοζύγιο ενέργειας απαιτείται πρόσληψη 35kcal/kg σωματικού βάρους που είναι αντίστοιχη με αυτή του υγιή πληθυσμού. Σχετικά με τις ανάγκες των ασθενών σε πρωτεΐνη αυτές ανέρχονται σε 1,2g/kg σωματικού βάρους, σχεδόν διπλάσιες δηλαδή σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Πρόσληψη πρωτεΐνης.

Η πρόσληψη πρωτεΐνης αποτελεί το αντικείμενο πολλών μελετών που έχουν ως στόχο την άμβλυνση των συμπτωμάτων της ουραιμίας και τον καθορισμό των ιδανικών ποσοστών για τους νεφροπαθείς τελικού σταδίου. Διατροφικά συμπληρώματα υψηλής ενεργειακής πυκνότητας και πρωτεΐνης έχουν χορηγηθεί σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου. Φαίνεται ότι τα συμπληρώματα αυτά δε γίνονται ανεκτά από τον οργανισμό και τα θρεπτικά συστατικά που περιέχουν εμφανίζουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα. Παρόλα αυτά όμως βελτιώνουν την εικόνα των ασθενών σε σύγκριση με μη χορήγηση τους.

Έρευνες (Blumenkrantz et al, Bergstrom et al) έδειξαν ότι το ισοζύγιο αζώτου στους νεφροπαθείς τελικού σταδίου παραμένει αρνητικό με πρόσληψη πρωτεΐνης μικρότερης του 1,2g/Kg σωματικού βάρους παρότι η σύσταση αυτή είναι μεγαλύτερη από αυτή για τον υγιή πληθυσμό. Σχετικά με τους νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν υπάρχουν πολλές μελέτες για τις ακριβείς ανάγκες τους σε πρωτεΐνη, αλλά φαίνεται ότι πρόσληψη πρωτεΐνης υψηλής βιολογικής αξίας με ρυθμό 1,2g/Kg σωματικού βάρους οδηγεί σε θετικό ισοζύγιο αζώτου (Ikizler TA et al, 1996- Slomowitz LA et al, 1989). Οι αυξημένες ανάγκες των ασθενών σε πρωτεΐνη οφείλονται στις μεγάλες απώλειες που έχουν κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και υπολογίζονται σε 6-12γρ/θεραπεία (Wolfson M et al, 1982). Οι απώλειες είναι μεγαλύτερες σε ασθενείς που ακολουθούν περιτοναϊκή διάλυση και φτάνουν τα 5-15g/θεραπεία (Blumenkrantz MJ et al, 1981).

Πολλές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με την επίδραση χορήγησης αμινοξέων κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Έρευνες (Veeneman et al) , έδειξαν ότι η χορήγηση πρωτεΐνης και ενέργειας με τη μορφή γιαουρτιού, κρέμας και

εμπλουτισμένης σε πρωτεΐνη σκόνης γάλακτος κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης οδήγησε σε θετικό ισοζύγιο αζώτου. Η έρευνα αυτή έδειξε ότι η από του στόματος χορήγηση τροφής βελτίωσε βραχυπρόθεσμα το ισοζύγιο αζώτου, αλλά δε μελέτησε τη μακροχρόνια επίδραση σε αυτό. Οι Caglar et al. χορήγησαν πάλι πρωτεΐνη σε ασθενείς κατά την αιμοκάθαρση και παρατήρησαν βελτίωση στη συγκέντρωση της αλβουμίνης και προαλβουμίνης ορού, παρόλο που ο καταβολισμός πρωτεΐνης στη φάση αυτή είναι πολύ αυξημένος. Τέλος οι Eustace et al. χορήγησαν για τρεις μήνες τρεις φορές την ημέρα αμινοξέα από τη στοματική οδό σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου. Παρατήρησαν αύξηση στη συγκέντρωση αλβουμίνης ορού σε σχέση με την ομάδα αναφοράς.

Πρόσληψη ενέργειας

Η επαρκής πρόσληψη ενέργειας αποτελεί και αυτή πολύ σημαντικό παράγοντα για την εξέλιξη της νόσου. Από έρευνες έχει υπολογιστεί ότι οι ανάγκες των νεφροπαθών τελικού σταδίου δε διαφέρουν από αυτές του γενικού πληθυσμού και κυμαίνονται σε 35Kcal/kg σωματικού βάρους. Σε περιπτώσεις που ο ασθενής δεν καταφέρνει μέσω της δίαιτας να προσλάβει την απαραίτητη ενέργεια κρίνεται απαραίτητη η χρήση διαιτητικών συμπληρωμάτων. Τα πλεονεκτήματά τους είναι η σχετικά χαμηλή τους τιμή και η εύκολη χορήγηση τους. Στην αγορά υπάρχουν πολλά συμπληρώματα τα οποία έχουν σχεδιαστεί ειδικά για νεφροπαθείς με κύρια χαρακτηριστικά τη χαμηλή περιεκτικότητα τους σε νάτριο, κάλιο και φώσφορο. Τα αποτελέσματα διατροφικών ερευνών δείχνουν ότι η χορήγηση τέτοιων συμπληρωμάτων σχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση αλβουμίνης ορού και με αύξηση του σωματικού βάρους (Fedje L et al, 1996). Παρά τη θετική επίδραση των συμπληρωμάτων οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να μην υποκαθιστούν τα γεύματά τους με αυτά.

Σε περιπτώσεις όμως όπου η χορήγηση συμπληρωμάτων από το στόμα δε μπορεί να γίνει ανεκτή, μπορεί να ακολουθηθεί η οδός της παρεντερικής σίτισης. Αυτή η μέθοδος σίτισης μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για τη βελτίωση της υγείας υποσιτισμένων ασθενών (Wolfson M et al, 1993). Ειδικά για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η χορήγηση συμπληρώματος ενέργειας και πρωτεΐνης μπορεί να γίνει μέσω του καθετήρα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Πρόσληψη υγρών, νατρίου και καλίου

Η ικανότητα των νεφρών να μεταβολίζουν το νερό και το νάτριο πρέπει να παρακολουθείται τακτικά μέσω μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης, παρακολούθησης τυχόν οιδημάτων καθώς και παρακολούθηση των συγκεντρώσεων νατρίου.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και εμφανίζουν υπέρταση και οίδημα πρέπει να περιορίσουν την πρόσληψη νατρίου και υγρών. Η συνιστώμενη πρόσληψη για αυτούς ανέρχεται σε 2-3g/ημέρα. Όσον αφορά την πρόσληψη υγρών αυτή δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1L/ημέρα. Σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν συμπτώματα όπως εμετοί, πυρετός η πρόσληψη νατρίου και υγρών μπορεί να είναι ελαφρώς αυξημένη.

Σχετικά με την πρόσληψη καλίου και αυτή πρέπει να είναι περιορισμένη. Οι ανάγκες του κάθε ασθενή εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες όπως το μέγεθος του σώματος του, τα επίπεδα καλίου στο αίμα και τη συχνότητα της αιμοδιάλυσης. Η συνιστώμενη πρόσληψη κατά μέσο όρο ανέρχεται σε 2g/ημέρα. Σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών που υποβάλλονται συχνά σε αιμοκάθαρση η πρόσληψη μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερη.

Πρόσληψη βιταμινών-μετάλλων

Οι ανωμαλίες στη λειτουργία των νεφρών, η μειωμένη πρόσληψη από τη διαίτα και οι αυξημένες απώλειες λόγω της αιμοκάθαρσης φαίνεται να οδηγούν σε χαμηλά επίπεδα βιταμινών και μετάλλων. Οι συνηθέστερες απώλειες είναι αυτές των υδατοδιαλυτών βιταμινών και της βιταμίνης D.

Η βιταμίνη B6 βρίσκεται συχνά μειωμένη στο πλάσμα των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, εάν δεν προσλαμβάνουν κάποιο συμπλήρωμα. Η δράση της βιταμίνης αυτής έχει συσχετιστεί με ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος (Kopple JD et al, 1975- Descompes E et al. 1999).

Μεγάλες απώλειες σε βιταμίνη C παρατηρούνται κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης. Σε συνδυασμό με τη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη λόγω μικρής κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, τα επίπεδα της στο πλάσμα πέφτουν σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Αυτό έχει ιδιαίτερα αρνητικά αποτελέσματα καθώς η βιταμίνη C, αποτελεί ισχυρό αντιοξειδωτικό. Απαραίτητη θεωρείται η χορήγηση συμπληρώματος 75-90mg βιταμίνης ανά ημέρα.

Η βιταμίνη E αποτελεί ισχυρό αντιοξειδωτικό και φαίνεται να σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων τόσο στον υγιή πληθυσμό όσο και στους νεφροπαθείς (Boaz M et al, 2000). Η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης E, 800IU καθημερινά σε νεφροπαθείς για δύο χρόνια οδήγησε σε 50% μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Παρόλα αυτά άλλες έρευνες δεν έδειξαν καμία θετική επίδραση με χορήγηση βιταμίνης E (Lonn E et al, 2000).

Αναφορές υπάρχουν και για έλλειψη θειαμίνης. Χορήγηση 0,5-1,5mg/ημέρα φαίνεται να επαναφέρει τα επίπεδα της σε φυσιολογικά επίπεδα. Ακόμη απαραίτητη θεωρείται η χορήγηση συμπληρώματος φολικού οξέος της τάξεως των 30-60 mg/ημέρα.

Οι ανάγκες των ασθενών σε μέταλλα και ιχνοστοιχεία δεν είναι πλήρως μελετημένες. Σχετικά με το σίδηρο απαιτείται χορήγηση συμπληρώματος ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα τρανσφερίνης ορού μεταξύ 200-500μg/ημέρα και να αντιμετωπιστεί η αναιμία η οποία αποτελεί συνηθισμένη επιπλοκή των νεφροπαθειών.

Έλλειψη ψευδαργύρου μπορεί να εμφανιστεί στη νεφροπάθεια τελικού σταδίου και φαίνεται να σχετίζεται με ανορεξία και διάρροια που συχνά εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί. Χορήγηση 2,2 mg/ημέρα έχει δείχτει ότι βελτιώνει συμπτώματα που σχετίζονται με την ανορεξία όπως η δυσγευσία (Rodger RS et al, 1989).

Τέλος υπάρχουν αναφορές για έλλειψη σεληνίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Kallistratos G, et al 1985- Milly K et al, 1992). Άτομα με χαμηλά επίπεδα σεληνίου μπορεί να εμφανίσουν μυϊκή αδυναμία και ατροφία του μυοκαρδίου. Από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι το σελήνιο έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και προστατεύει από καρδιαγγειακά νοσήματα και διάφορες μορφές καρκίνου. Γι' αυτό το λόγο σε ασθενείς με χαμηλές τιμές σεληνίου πλάσματος πρέπει να χορηγείται συμπλήρωμα.

Συνοπτικά από μέχρι σήμερα δεδομένα η διαδικασία της αιμοκάθαρσης οδηγεί σε αυξημένο καταβολισμό. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων πρωτεΐνης και ενέργειας, είτε από τη στοματική οδό είτε παρεντερικά, έχει την ικανότητα να μπλοκάρει μέχρι ενός σημείου τον πρωτεϊνικά καταβολισμό, να οδηγήσει σε αναβολισμό και να αυξηθούν οι συγκεντρώσεις αναβολικών ορμονών όπως η ινσουλίνη.

Στον πίνακα 1 φαίνονται συνοπτικά οι συνιστώμενες προσλήψεις για τους νεφροπαθείς τελικού σταδίου σχετικά με τα μακροθρεπτικά και τα μικροθρεπτικά συστατικά.

Table 1. Recommended Nutrient Intakes for Maintenance Hemodialysis Patients*

Protein	1.2 g/kg/d (50% of high biological value)
Energy	35 kcal/kg/d
	30-35 kcal/kg/d if >60 yr old
Fat (percent of total energy intake)	30-40
Polyunsaturated/saturated fatty acid ratio	1.0:1.2
Carbohydrate	Rest of nonprotein calories
Total fiber intake	20-30 g/d
<i>Minerals</i>	
Sodium	1,000-1,500 mg/d
Potassium	40-70 mEq/d
Phosphorus	8-17 mg/kg/d
Calcium	1500 mg/d†
Magnesium	200-300 mg/d
Iron	>10-18 mg/d
Zinc	15 mg/d
Water	750-1,500 mL according to diuresis
<i>Vitamins (supplements to diet)</i>	
Riboflavin	1.8 mg/d
Thiamin	1.5 mg/d
Niacin	20 mg/d
Pantothenic acid	5 mg/d
Pyridoxine HCL	10 mg/d
Vitamin B12	3 µg/d
Vitamin C	75-90 mg/d
Folic acid	1 mg/d
Vitamin A	No addition
Vitamin D	Depending on parathyroid hormone and bone status
Vitamin E	15 IU/d
Vitamin K	None

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

3.1 Ορισμός-Θεωρία ελευθέρων ριζών

Ως οξειδωτικό στρες ορίζεται η διαταραχή και μετατόπιση της ισορροπίας μεταξύ των προ-οξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών συστημάτων του οργανισμού προς την κατεύθυνση των πρώτων. Στις καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες περιλαμβάνονται: αυξημένα επίπεδα μετάλλων μετάπτωσης ή των δραστικών μορφών τους, εξάντληση της μη ενζυμικής αντιοξειδωτικής άμυνας λόγω διατροφικής ανεπάρκειας ή υπερβολικής κατανάλωσης αντιοξειδωτικών, μεταβολισμός φαρμάκων, φλεγμονές που προκαλούνται από διάφορες ασθένειες και τέλος η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ελεύθερες ρίζες-μη ελεύθερες ρίζες) από ενεργοποίηση συγκεκριμένων ομάδων κυττάρων (Eds B. Halliwell et al, 1998).

Η θεωρία των ελευθέρων ριζών διατυπώθηκε για πρώτη φορά το 1954 ισχυριζόμενη πως η διάρκεια ζωής ενός οργανισμού μπορεί να αυξηθεί, εάν μειωθεί ο ρυθμός έναρξης τυχαίων αντιδράσεων ελευθέρων ριζών. Ελεύθερη ρίζα ονομάζεται κάθε άτομο ή μόριο με ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική του στοιβάδα. Ελεύθερες ρίζες μπορούν να προέλθουν είτε από αντιδράσεις οξειδοαναγωγής είτε από ομολυτική διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού τα ηλεκτρόνια του οποίου, μετά από την αντίδραση μοιράζονται από ένα σε κάθε ομάδα. Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει εξαιρετικά αποτελεσματικούς αμυντικούς μηχανισμούς ικανούς να ανταποκριθούν σε τυχόν αυξημένο οξειδωτικό στρες. Σε περίπτωση όπου αυτοί οι αμυντικοί μηχανισμοί υπερνικηθούν από τις ελεύθερες ρίζες, ανατρέπεται η προοξειδωτική/αντιοξειδωτική ισορροπία με την επικράτηση του πρώτου σκέλους και κατά συνέπεια την αύξηση του οξειδωτικού στρες με καταστροφικά για το κύτταρο αποτελέσματα.

Τα μιτοχόνδρια αποτελούν τόπο παραγωγής ελευθέρων ριζών. Πιο συγκεκριμένα στη διπλή στοιχειώδη μεμβράνη τους παράγονται ελεύθερες ρίζες οι οποίες μπορεί να έχουν καταστροφικές επιπτώσεις για τα κύτταρα και τα συστήματα του οργανισμού όπως το νευρικό και το ανοσοποιητικό (Nemoto S, Takeda K et al, 2000). Παρόλα αυτά δεν υπάρχει ακόμη μέθοδος προσδιορισμού του ακριβούς ρόλου τους στην διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών συστημάτων.

Σε αντίθεση με τα μιτοχόνδρια, έχει διερευνηθεί ο ρόλος των φαγοκυττάρων στη δημιουργία ελευθέρων ριζών. Φαίνεται από έρευνες ότι αποτελούν έναν από τους κυριότερους παράγοντες που επηρεάζουν την κυτταρική ισορροπία οξειδωτικών και προ-οξειδωτικών ιδιαίτερα σε καταστάσεις όπου η αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού έχει υποχωρήσει.

Κατόπιν έκθεσης σε διεγερτικούς παράγοντες στα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα κύτταρα και στα μακροφάγα παρατηρούνται αλλαγές οι οποίες οδηγούν στην ταχεία παραγωγή ελευθέρων ριζών. Μετά το σχηματισμό του, το O_2 μετατρέπεται σε H_2O_2 . τόσο το O_2 όσο και το H_2O_2 δεν είναι επικίνδυνα για το κύτταρο, αλλά χρησιμοποιούνται από τα φαγοκύτταρα με αποτέλεσμα την παραγωγή πολύ ισχυρών οξειδωτικών τα οποία με τη σειρά τους μπορεί να προκαλέσουν οξείδωση των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, αποικοδόμηση πρωτεϊνών και καταστροφή μορίων DNA.

3.2 Αντιοξειδωτικά αμυντικά συστήματα

Στα αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται διάφορα ένζυμα, μικρού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν την ικανότητα να παγιδεύουν τις ελεύθερες ρίζες καθώς και πρωτεΐνες που απενεργοποιούν μεταλλικά ιόντα τα οποία επηρεάζουν το βαθμό τοξικότητας των οξειδωτικών.

1. Αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως καταλάση, υπεροξειδική δισμουτάση-SOD, υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης-GSH. Η υπεροξειδική δισμουτάση αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού. Συναντάται σε δύο μορφές, μία στο κυτταρόπλασμα και μία στον πυρήνα του μιτοχονδρίου. Η κατάλαση με τη σειρά της είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή του H_2O_2 σε H_2O . Βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα και τους ιστούς με μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο ήπαρ και στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Τέλος η GSH συναντάται σε τέσσερις μορφές. Δρα με τρόπο ανάλογο της καταλάσης όμως η δράση της κοστίζει ενεργειακά στο κύτταρο.
2. Μικρού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν την ικανότητα να εξουδετερώνουν δραστικές μορφές οξυγόνου όπως ασκορβικό οξύ-βιταμίνη C, α-τοκοφερόλη-βιταμίνη E, γλουταθειόνη κ.α. Το ασκορβικό οξύ βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο ενδοκυττάριο και στο εξωκυττάριο υγρό. Δεν είναι όμως ακόμη γνωστό εάν δρα άμεσα ή έμμεσα ως αντιοξειδωτικός παράγοντας. Όσον αφορά στη βιταμίνη E, βρίσκεται σε

στρατηγική θέση στην κυτταρική μεμβράνη και προστατεύει τα λιπίδια αυτής από τις ελεύθερες ρίζες. Τέλος η γλουταθειόνη συνεισφέρει κυρίως στη μείωση της σύνθεσης κυτοκινών.

3. Πρωτεΐνες οι οποίες δεσμεύουν μόρια διαμεσολαβητές της τοξικότητας των δραστικών μορφών οξυγόνου όπως ιόντα σιδήρου, ιόντα χαλκού κ.α (π.χ τρανσφερίνη, φερριτίνη, αλβουμίνη).
4. Πρωτεΐνες οι οποίες έχουν την ικανότητα να προστατεύουν τα βιομόρια από βλάβες προκαλούμενες από οξειδωτικό στρες.
5. Επιδιορθωτικά ένζυμα.

Εκτός από τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς που διαθέτει ο οργανισμός, σημαντική αντιοξειδωτική δράση εμφανίζουν και ενώσεις όπως τα φλαβονοειδή και οι ταννίνες οι οποίες συναντώνται στο φυτικό βασίλειο και προσλαμβάνονται μέσω της διαίτας.

Τρόπος δράσης αντιοξειδωτικών

Τα αντιοξειδωτικά αναστέλλουν οξειδώσεις προκαλούμενες από ελεύθερες ρίζες, αποδίδοντας ένα μόριο υδρογόνου. Μόρια ικανά να δράσουν σαν αντιοξειδωτικά είναι αυτά που εύκολα δίνουν ένα άτομο υδρογόνου, σχηματίζοντας μια σταθερή σχετικώς σταθερή λιγότερη δραστική ρίζα. Σαν αντιοξειδωτικά μπορούν να λειτουργήσουν ένζυμα, μεγαλομόρια, αλλά και μικρά χημικά μόρια. Το ασκορβικό οξύ, η α-τοκοφερόλη και το β-καροτένιο αποτελούν τα κυρίως φυσικά αντιοξειδωτικά με ισχυρή ικανότητα αναστολής της τοξικής δράσης των ελευθέρων ριζών, ενώ το σελήνιο, το μαγγάνιο και ο ψευδάργυρος, έμμεσα μπορεί να θεωρηθεί ότι συμβάλλουν στην αντιοξειδωτική ικανότητα των κυττάρων λόγω του ότι αποτελούν απαραίτητες προσθετικές ομάδες στα ενεργά κέντρα των αντιοξειδωτικών ενζύμων SOD, της υπεροξειδάσης της GSH και της καταλάσης.

3.3 ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ

Ως δείκτες οξειδωτικού στρες χρησιμοποιούνται τα προϊόντα οξείδωσης κυρίως των λιπών και των πρωτεϊνών.

Σχετικά με τα λίπη, τα προϊόντα υπεροξειδωσης τους προέρχονται από την οξείδωση ακόρεστων λιπαρών οξέων. Τα υπεροξειδία των λιπιδίων είναι ασταθείς ενώσεις οι οποίες διασπώνται σε μικρότερα και πιο σταθερά μόρια όπως οι αλδεύδες στις οποίες περιλαμβάνονται οι ακρολείνη, 4-υδροξυ-εννεανάλη (HNE), και η μυλονική διαλδεύδη (MDA). Σχετικά με την MDA, αυξημένος ρυθμός παραγωγής της

σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας. Πρόσφατα άρχισε να δίδεται ιδιαίτερη σημασία στα ισοπροστανία, ενώσεις που αποτελούν προϊόντα της οξείδωσης του αραχιδονικού οξέος και φαίνεται να συγκαταλέγονται και αυτό στους δείκτες οξειδωτικού στρες (Morrow J. et al, 1992). Από τις ενώσεις αυτές αυξημένα επίπεδα των HNE (Esterbauer H, et al, 1991), MDA (Richard M., et al 1991, Paul JL et al, 1993) και ισοπροστανίων (Morrow J. et al, 1992) βρέθηκαν στο πλάσμα νεφροπαθών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Σε αντίθεση με τα λίπη, οι αντιδράσεις των πρωτεϊνών με τις ελεύθερες ρίζες δεν έχουν μελετηθεί σε μεγάλη έκταση με in vivo πειράματα. Αυτό συμβαίνει διότι η οξείδωση των πρωτεϊνών φαίνεται να αποτελεί δευτερεύοντα μηχανισμό άμυνας του οργανισμού (Davies KJ et al, 1987- Dean TR et al, 1997). Πρόσφατα άρχισε να μελετάται μια ομάδα προϊόντων υπεροξείδωσης των πρωτεϊνών σε ουραιμικούς ασθενείς, επονομαζόμενα ως advanced oxidation protein products (AOPPs) (23 Witko-Sarsat V et al, 1996). Στο παρακάτω σχήμα φαίνονται αναλυτικότερα κάποιοι από τους δείκτες οξειδωτικού στρες και τα αντίστοιχα αντιοξειδωτικά συστήματα:

Δείκτες Οξειδωτικού Στρες	Αντιοξειδωτικά συστήματα
<u>Προϊόντα υπεροξείδωσης λιπιδίων</u> • Ακρολείνη • MDA • Ισοπροστανία • Οξειδωμένη LDL	• SOD-Super Oxide Dismutase • Καταλάση • Σύστημα γλουταθειόνης • Βιταμίνη C, βιταμίνη E
<u>Προϊόντα οξείδωσης πρωτεϊνών</u> • AOPPs- advanced oxidation protein products	

3.4 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΕ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση βρίσκονται σε μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής και δείκτες όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη εμφανίζουν πολύ αυξημένη τιμή ($>10\text{mg/L}$) σε ποσοστό περίπου 32% στο σύνολο των ασθενών. Η παρουσία χρόνιας φλεγμονής σε συνδυασμό με την αυξανόμενη παραγωγή ελευθέρων ριζών μπορεί να οδηγήσουν σε αθηροσκλήρωση και σε αντίσταση στη δράση της ερυθροποιητίνης. Στοιχεία από πρόσφατες μελέτες δείχνουν υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, που φαίνεται να οφείλεται και στη χρόνια φλεγμονή αλλά και στη διαδικασία της αιμοκάθαρσης.

Σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου η ισορροπία μεταξύ προοξειδωτικών και αντιοξειδωτικών συστημάτων διαταράσσεται με αποτέλεσμα την αύξηση του οξειδωτικού στρες. Ελλείψεις στα αντιοξειδωτικά συστήματα έχουν παρατηρηθεί, συμπεριλαμβανομένων τα μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης C λόγω περιορισμού της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών καθώς και της μεγάλης απώλειας της βιταμίνης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, μειωμένα επίπεδα ενδοκυτταρικής βιταμίνης E, μειωμένα επίπεδα σεληνίου και ανεπαρκή λειτουργία της GSH (Nathan C et al, 1992- Nauseef W et al, 1992) (Richard M et al, 1991-Schettler V et al, 1998). Πιο συγκεκριμένα η αντιοξειδωτική ικανότητα του συστήματος της γλουταθειόνης φαίνεται να μειώνεται κατά τα πρώτα στάδια έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ενώ σε ουραιμικούς και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση η δράση της είναι πολύ περιορισμένη (Céballos-Picot I et al, 1996). Ταυτόχρονα με την εξασθένιση των αμυντικών μηχανισμών αυξάνεται η παραγωγή των προοξειδωτικών. Η αύξηση αυτή σχετίζεται με χαρακτηριστικά των νεφροπαθών όπως η μεγάλη ηλικία, η ύπαρξη διαβήτη, η χρόνια φλεγμονή και η ουραιμία. Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης που υποβάλλονται οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να προκαλεί συνεχόμενα επεισόδια οξειδωτικού στρες κυρίως μέσω των μεμβρανών που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία (Farber CM et al, 1984- Liang C et al, 1989). Τα ουδετερόφιλα και τα φαγοκύτταρα αποτελούν τις κύριες πηγές παραγωγής ελευθέρων ριζών κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Η διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ προοξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ξεκινάει από τα πρώτα στάδια της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, αλλά φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αυξημένη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Στους ασθενείς αυτούς συχνά παρατηρούνται

αυξημένες τιμές των δεικτών οξειδωτικού στρες και κατακόρυφη αύξηση της συγκέντρωσης ελευθέρων ριζών κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Τα επίπεδα στο αίμα προϊόντων οξείδωσης πρωτεϊνών και λιπών είναι πολύ αυξημένα, ενώ η συχνά παρατηρούμενη αιμόλυση αντανακλά καταστροφές στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων που οφείλεται στη δράση των ελευθέρων ριζών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ

Εισαγωγή

Το οξειδωτικό στρες και η χρόνια φλεγμονή θεωρούνται οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία αρτηριοσκλήρυνσης και την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα τελευταία χρόνια εμφανίζεται όλο και περισσότερο ενδιαφέρον σχετικά με στρατηγικές οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εξέλιξη των παραπάνω. Μία τέτοια μέθοδο αποτελεί και η αντιοξειδωτική θεραπεία η οποία συνίσταται στην κατανάλωση τροφίμων και συμπληρωμάτων που είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά, όπως το κόκκινο κρασί, η καθημερινή χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης E κ.α. Το ερώτημα που τίθεται από πολλούς είναι εάν αυτές οι στρατηγικές θα μπορούσαν να εφαρμοστούν και σε ουραιμικούς ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν πολύ υψηλούς δείκτες οξειδωτικού στρες.

4.1. Οξειδωτικό στρες και καρδιαγγειακά σε νεφροπαθείς

Κλασικοί παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία φαίνεται να έχουν μικρή συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων όσον αφορά τους νεφροπαθείς τελικού σταδίου (Cheung AK et al, 2000). Αυτό που φαίνεται να επιδρά περισσότερο είναι η παρουσία χρόνιας φλεγμονής και ο υποσιτισμός στους ασθενείς αυτούς (Zimmermann J et al, 1999). Πηγές μόλυνσης μπορεί να είναι τα υλικά που χρησιμοποιούνται κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης και η ενεργοποίηση των μακροφάγων (Cheung AK et al, 1990). Επιπλέον ο υποσιτισμός επιδρά και αυξάνει εκθετικά το δείκτη οξειδωτικού στρες. Όσα αναφέρθηκαν σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών από τη δίαιτα όπως βιταμίνης E και βιταμίνης C οδηγούν σε αποδυνάμωση των αντιοξειδωτικών συστημάτων του οργανισμού των ασθενών αυτών. Επιπρόσθετα ο υποσιτισμός οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση ενδογενών αντιοξειδωτικών όπως η αλβουμίνη. Όλα αυτά σε συνδυασμό, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι νεφροπαθείς τελικού σταδίου έχουν να αντιμετωπίσουν υψηλού βαθμού οξειδωτικό στρες το οποίο πιθανόν να βελτιώνεται μέσω μίας σωστά σχεδιασμένης αντιοξειδωτικής θεραπείας.

4.2. Κλινικές δοκιμές με αντιοξειδωτικά στο γενικό πληθυσμό

Έρευνες στις αρχές της δεκαετίας του 90 έδειξαν ωφέλιμη δράση της χορήγησης βιταμίνης E μέσω μείωσης της εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Rimm EB et al, 1993). Παρόμοιες έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί κατά καιρούς και είχαν ως στόχο να δείξουν τυχόν θετική επίδραση της χορήγησης βιταμίνης E ή συνδυασμού βιταμίνης E και άλλων αντιοξειδωτικών στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Για το γενικό πληθυσμό, η πλειοψηφία των περισσότερων από αυτές τις έρευνες (HOPE study, SECURE study, HPS study) απέτυχαν να δείξουν κάποια θετική επίδραση των αντιοξειδωτικών. Μόνο μία έρευνα, η CHAOS, έδειξε ωφέλιμη δράση της α-τοκοφερόλης έναντι των καρδιαγγειακών (Yusuf S et al, 2000- Lonn E et al, 2001- Stephens NG et al, 1996).

4.3. Κλινικές δοκιμές με αντιοξειδωτικά σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου

Λόγω του συνδυασμού των επιπλοκών της ουραιμίας, της χρόνιας φλεγμονής και των χορηγούμενων φαρμάκων, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση είναι εκτεθειμένοι σε υψηλό οξειδωτικό στρες. Πιθανότατα λοιπόν η υγεία των ατόμων αυτών να βελτιωθεί εάν τους χορηγηθούν υψηλές ποσότητες αντιοξειδωτικών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Για το λόγο αυτό πολλές έρευνες πραγματοποιήθηκαν με στόχο να μελετήσουν την επίδραση της αντιοξειδωτικής θεραπείας.

4.3.1 Χορήγηση βιταμίνης C

Λόγω της χρόνιας αιμοδιάλυσης οι ασθενείς εμφανίζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο πλάσμα τους. Αυτό οφείλεται στην απώλεια της βιταμίνης κατά τη διάρκεια της διαδικασίας και στη μειωμένη πρόσληψη της μέσω της δίαιτας. Έχει βρεθεί ότι χορήγηση 1000-1500 mg/εβδομάδα βιταμίνης C μπορεί να επαναφέρει τα επίπεδα της βιταμίνης στα φυσιολογικά επίπεδα.

Ωφέλιμη δράση της βιταμίνης C σχετικά με την αντιμετώπιση της αναιμίας φαίνεται να προκύπτει όχι μόνο σε άτομα που έχουν χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης στο πλάσμα τους, αλλά και σε άτομα με φυσιολογικές συγκεντρώσεις. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως λόγω της επίδρασης της βιταμίνης στο μεταβολισμό του σιδήρου. Ακόμη έρευνες έχουν δείξει ότι χορήγηση βιταμίνης C με ταυτόχρονη χορήγηση βιταμινών A και E οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης.

4.3.2 Χορήγηση βιταμίνης E

Η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης E φαίνεται να μειώνει την οξείδωση των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών σε διάφορες κατηγορίες κυττάρων όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα μονοκύτταρα. Ακόμη τόσο η από του στόματος όσο και η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης E, βελτιώνουν την αναιμία σε ουραιμικούς ασθενείς ενώ ταυτόχρονα μειώνουν τις ανάγκες των ασθενών αυτών σε ερυθροποιητίνη. Τέλος σχετικά με τη βιταμίνη E, έχει βρεθεί ότι από του στόματος χορήγηση μειώνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών προστατεύοντας με αυτό τον τρόπο την LDL από οξείδωση.

4.3.3 Έρευνες με χορήγηση βιταμίνης C

-ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C πριν την έναρξη της διαδικασίας της αιμοκάθαρσης οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης του αιματοκρίτη και σε μείωση της απαιτούμενης ερυθροποιητίνης μετά από διάστημα οκτώ εβδομάδων. Αυτό επιτεύχθηκε μέσω της άμεσης απελευθέρωσης σιδήρου από τις αποθήκες του οργανισμού.

-χορήγηση 1000 mg/εβδομάδα για τρεις μήνες οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και της τρανσφερίνης (Gastandello et al, 1995)

-χορήγηση 900 mg/εβδομάδα για οκτώ εβδομάδες οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και της τρανσφερίνης, με ταυτόχρονη μείωση κατά 20% της εξωγενούς χορήγησης ερυθροποιητίνης στο 50% των ασθενών (Tarng et al, 1998)

-χορήγηση 1500 mg/εβδομάδα για τρεις μήνες οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και της τρανσφερίνης, ενώ μειώθηκε η συγκέντρωση της φερριτίνης (Giancaspro et al, 2000)

-χορήγηση 1000 mg/εβδομάδα για οκτώ εβδομάδες οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και της τρανσφερίνης, ενώ και εδώ μειώθηκε η συγκέντρωση της φερριτίνης (Sezer et al, 2002)

-τέλος χορήγηση 1500 mg/εβδομάδα για έξι μήνες οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και της τρανσφερίνης, με ταυτόχρονη μείωση κατά 30% της εξωγενούς χορήγησης ερυθροποιητίνης στο 65% των ασθενών (Keven et al, 2003)

4.3.4 Έρευνες με χορήγηση βιταμίνης E

-χορήγηση βιταμίνης E μέσω της μεμβράνης αιμοδιάλυσης για δύο χρόνια οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης της οξειδωμένης LDL σε σχέση με το δείγμα αναφοράς (Mune M et al, 1999).

-χορήγηση βιταμίνης E μέσω της μεμβράνης οδήγησε σε μείωση των βλαβών του ενδοθηλίου και της συγκέντρωσης της οξειδωμένης LDL (Miyazaki H et al, 2000).

-η έρευνα SPACE (Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular disease in End-stage renal disease) αποτελεί την πρώτη μεγάλη έρευνα που μελέτησε τα αποτελέσματα της χορήγησης βιταμίνης E σχετικά με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου. Το σημαντικό στην συγκεκριμένη έρευνα είναι ότι η χορήγηση της βιταμίνης E έγινε από το στόμα (Boaz M, et al, 2000). Στους 196 ασθενείς που συμμετείχαν έγινε χορήγηση 800 IU βιταμίνης E καθημερινά. Τα αποτελέσματα της έρευνας δεν έδειξαν διαφορές στη θνησιμότητα, αλλά έδειξαν μείωση στη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν βιταμίνη E και του δείγματος αναφοράς.

-Χορήγηση 300mg/ημέρα α-τοκοφερόλης για 2 εβδομάδες σε 19 νεφροπαθείς τελικού σταδίου οδήγησε σε μείωση της MDA και σε αύξηση των επιπέδων βιταμίνης E στα ερυθρά αιμοσφαίρια (Giardini O et al, 1984).

-Χορήγηση της ίδιας ποσότητας α-τοκοφερόλης για το ίδιο διάστημα φάνηκε να μειώνει τα επίπεδα της MDA στα λευκά αιμοσφαίρια (Lubrano R et al, 1992).

-Χορήγηση 500mg/ημέρα από το στόμα σε 5 ασθενείς για 2 εβδομάδες οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της LDL (Yukawa S, et al, 1995).

-Χορήγηση 400 IU/ημέρα σε 6 ασθενείς για 6 εβδομάδες οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της MDA στα λευκά αιμοσφαίρια και σε αύξηση των επιπέδων της GSH (Hassan MQ et al, 1995).

-Χορήγηση 500mg/ημέρα από το στόμα σε επτά ασθενείς για έξι μήνες οδήγησε σε μείωση της MDA και σε αύξηση των επιπέδων βιταμίνης E στα ερυθρά αιμοσφαίρια (Cristol JP et al, 1997).

-Χορήγηση 800 IU/ημέρα σε τριάντα ασθενείς για 12 εβδομάδες οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα οξειδωμένης α-τοκοφερόλης της LDL (Islam KN et al, 2000)

-Χορήγηση 1200 IU/ημέρα από το στόμα σε 22 ασθενείς έξι ώρες πριν την αιμοκάθαρση οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της MDA στο πλάσμα (Roob JM et al, 2000).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο:ΤΟ ΜΑΣΤΙΧΟΔΕΝΔΡΟ ΤΗΣ ΧΙΟΥ

5.1 Ανατομία του φυτού

Το μαστιχόδενδρο της Χίου είναι αειθαλής θάμνος και με ύψος 2-3 μέτρα που μερικές φορές μπορεί να φτάσει και τα 5 μέτρα. Είναι ανθεκτικό δένδρο που δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα μεγάλες απαιτήσεις για την ποιότητα του εδάφους. Παρόλα αυτά είναι ευαίσθητο στις χαμηλές θερμοκρασίες, διότι μπορεί να προκληθούν ζημιές στον κορμό του δένδρου (Σαββίδης, 2000γ). Είναι δίοικο είδος, εμφανίζει δηλαδή άρρενες και θήλεις ταξιανθίες σε διαφορετικά άτομα. Τα άρρενα άτομα είναι εκείνα που αποδίδουν περισσότερη και καλύτερης ποιότητας μαστίχα και αυτά κυρίως καλλιεργούνται. Οι ρητινοφόροι αγωγοί διατρέχουν όλα τα όργανα του δένδρου (ρίζες, βλαστός, φύλλα, άνθη, καρποί) (Σαββίδης, 2000β).

Το μαστιχόδενδρο αναπτύσσεται με αργούς ρυθμούς και η πλήρης ανάπτυξη του ολοκληρώνεται μετά από 40-50 χρόνια. Η παραγωγή της μαστίχας αρχίζει κατά τον 5^ο ή 6^ο χρόνο και εξελίσσεται κλιμακωτά, μέχρι να φτάσει στα 8 με 10 χρόνια σε κανονικά επίπεδα. Διαφορετικά τα πολλά κεντήματα σε νεαρή ηλικία προκαλούν εξάντληση και επιφέρουν πρόωρη γήρανση του δένδρου. Το μέγιστο της απόδοσης εμφανίζεται από το 12^ο έως το 15^ο έτος της ηλικίας. Το μαστιχόδενδρο ζει πάνω από 100 χρόνια αλλά από το 70^ο έτος περίπου αρχίζει η παρακμή του.

Θάμνος πιστάκη, σχίνος ή μαστιχοφόρος, μαστιχιά ή μαστιχόδενδρο είναι μερικές από τις ονομασίες που έχουν δοθεί στο χιώτικο σχίνο. Η ετυμολογία της λέξης σχίνος προέρχεται από το ρήμα σχίζω και χαρακτηρίζει τη διαδικασία καλλιέργειας του δένδρου κατά την οποία σχίζεται προσεκτικά ο φλοιός του βλαστού, για να ρεύσει η πολύτιμη ρητίνη. Η λέξη πιστάκη προέρχεται από τη λέξη πίσσα και τη λέξη ακέομαι(θεραπεύω, επανορθώνω). Η ρητίνη του μαστιχόδενδρου επικράτησε ως μαστίχη από το ρήμα μαστάζω, που σημαίνει μασώ.

Το μαστιχόδενδρο ανήκει στην οικογένεια Anacardiaceae. Στα γένη της οικογένειας αυτής ανήκει και το γένος Pistacia, το οποίο παρουσιάζει έξι είδη ένα από τα οποία είναι το είδος Pistacia Lentiscus, του μαστιχόδενδρου της Χίου.

Τα είδη του γένους Pistacia είναι όλα δίοικα δένδρα ή θάμνοι με ρητινώδη φλοιό και είναι τα εξής:

1. *Pistacia terebinthus*: μικρό φυλλοβόλο δένδρο ή θάμνος που συναντάται σε όλες τις μεσογειακές περιοχές, μέχρι και την Πορτογαλία. Η ρητίνη που παράγεται χρησιμοποιείται για φαρμακευτικούς σκοπούς.
2. *Pistacia palestina*: συναντάται στις παραμεσόγειες περιοχές του Ισραήλ, στη Συρία και στην Παλαιστίνη.
3. *Pistacia atlantica*: συναντάται στη Βορειοανατολική Ελλάδα, Τουρκία και Κριμαία.
4. *Pistacia vera*: συναντάται στη Συρία, Μικρά Ασία και Βόρεια Ευρώπη.
5. *Pistacia chinensis*: φυλλοβόλο δένδρο μέχρι 20 μέτρα ύψος, ελάχιστα γνωστό αλλά και ιδιαίτερα ευαίσθητο. Συναντάται στην κεντρική Κίνα και χρησιμοποιείται ως καλλωπιστικό.
6. *Pistacia lentiscus*: μικρό αειθαλές δένδρο ή θάμνος που ευδοκimeί στις ξηρές και ανοιχτές περιοχές της Μεσογείου μέχρι και την Πορτογαλία.

Το κέντρο προέλευσης της *Pistacia* είναι η κεντρική Ασία από όπου τα διάφορα είδη του γένους εξαπλώθηκαν γύρω από τη Μεσόγειο και αποτελούν βασικά στοιχεία της Μεσογειακής χλωρίδας. Πολλά από τα είδη παράγουν ρητίνη σε κάποιο βαθμό, όμως μόνο δύο από αυτά η *Pistacia lentiscus* και η *Pistacia atlantica* αξιοποιήθηκαν από αρχαιοτάτων χρόνων για την παραγωγή και εμπορία αυτού του προϊόντος.

Για τις διάφορες μορφές μαστιχόδενδρων έχει εισαχθεί ο συστηματικός όρος κλώνος. Οι πέντε διαφορετικοί κλώνοι που έχουν περιγραφεί φέρουν τοπικά ονόματα όπως:

1. Μαυρόσκοινος ή Λαγκαδιώτης
2. Βότομος
3. Βιγλιώτης ή Μαυρουλόσκοινος
4. Κρεμεντινός
5. Λιβανός

Ανεξάρτητα από το είδος του μαστιχόδενδρου η μαστίχα μπορεί να συλλεχθεί είτε σε ακατέργαστη μορφή σαν δάκρυ, πίττα, φλισκάρι, είτε σε υγρή μορφή έπειτα από επάλειψη των τομών του φλοιού με μια ειδική ουσία σε μορφή πάστας που εφαρμόζεται στις τομές δύο φορές κατά τη θερινή περίοδο.

Η συλλογή της μαστίχας απαιτεί μια σειρά προκαταρκτικών εργασιών, όπως καθαρισμός του εδάφους και των φυτών γύρω από το βλαστό, ισοπέδωση και πάτημα ώστε οι σταγόνες μαστίχας που θα πέσουν στο έδαφος να παραληφθούν εύκολα (Σαββίδης, 2000γ). Ο τραυματισμός του φλοιού του βλαστού με ειδικά εργαλεία όπως το κεντητήρι, προκαλεί την εκροή της ρητίνης από το εσωτερικό του, ενώ οι

τομές επαναλαμβάνονται για 5 με 6 εβδομάδες. Ο αριθμός των τομών είναι ανάλογος με το μέγεθος και την ηλικία του δένδρου (20 έως 100 τομές). Μετά το πρώτο κέντημα ακολουθεί και το δεύτερο με διάρκεια πάλι 5 έως 6 εβδομάδες.

Η επεξεργασία της μαστίχας γίνεται μετά τη συλλογή της και περιλαμβάνει τον καθαρισμό της με κοσκίνισμα με στόχο την απομάκρυνση των ξερών φύλλων και του χώματος. Στη συνέχεια ακολουθεί πλύση με πλούσιο αφρό σαπουνιού και διαδοχική έκπλυση με κρύο νερό. Ακολουθεί αποθήκευση της μαστίχας σε σκιερό και δροσερό μέρος ώστε να στεγνώσει. Το τελευταίο στάδιο επεξεργασίας αποτελείται από διαδοχικά κοσκινίσματα της μαστίχας ώστε αυτή να καταλήξει στην τελική της ταξινόμηση(χοντρή πίττα, ψιλή πίττα, σκόνη και καζανομάστιχο).

5.2 Προϊόντα της μαστίχας

Τσίχλα

Με βάση τη μαστίχα παράγεται σήμερα σε σύγχρονο εργοστάσιο η τσίχλα ΕΛΜΑ, που περιέχει φυσική ρητίνη, ζάχαρη και μαλακτικές ουσίες (Σαββίδης, 2000ζ). Η τσίχλα ΕΛΜΑ είναι η μοναδική στον κόσμο που παρασκευάζεται με φυσική πρώτη ύλη.

Μαστιχέλαιο

Από την απόσταξη της μαστίχας παράγεται αιθέριο έλαιο, το μαστιχέλαιο. Αυτό είναι προϊόν υψηλής ποιότητας και χρησιμοποιείται από φαρμακευτικές εταιρείες όπως επίσης και από εταιρίες καλλυντικών και αρωμάτων. Η απόδοση σε μαστιχέλαιο κυμαίνεται ανάλογα με την ποιότητα της μαστίχας από 1 έως 3%.

Κολοφώνιο

Είναι η ρητινώδης ουσία που απομένει μετά την απομάκρυνση του αιθέριου ελαίου από τη μαστίχα. Χρησιμοποιείται για την παρασκευή χειρουργικών νημάτων (ράμματα), παρασκευή συνθετικού καουτσούκ, ελαστικών πλαστικών, τεχνητών δερμάτων, βερνικιών, χρωμάτων κ.λ.π.

5.3 Χρήσεις της μαστίχας

Από αρχαιοτάτων χρόνων συναντάται πληθώρα ιατρικών συνταγών με κύριο συστατικό τη μαστίχα στην οποία απέδιδαν πολλές θεραπευτικές ιδιότητες.

Η κύρια δράση της μαστίχας αφορά την καταπολέμηση φλεγμονών. Λόγω της ισχυρής αντιφλεγμονώδους δράσης του ελεανολικού και ολεανολικού οξέος, η μαστίχα δρα ως επουλωτικό λύοντας τις φλεγμονές συγκεκριμένων οργάνων όπως

των δοντιών, του οισοφάγου, του στομάχου, του λεπτού και του παχέος εντέρου. Επίσης αποτρέπει τη στασιμότητα του περιεχομένου στις περιοχές αυτές εμποδίζοντας την εμφάνιση συμπτωμάτων όπως δυσπεψία και τυμπανισμός. Επιπλέον η πέψη διευκολύνεται από την αντανακλαστική έκκριση σιέλου και γαστρικού υγρού κατά το μάσημα της μαστίχας. Ακόμη χρησιμοποιείται για την αποσκλήρυνση όγκων στον πρωκτό, στο στήθος, στο ήπαρ, στις παρωτίδες, στη σπλήνα, στο στομάχι, στο έντερο και στον οισοφάγο. Θεωρείται αναλγητικό, αντιβηχικό, ορεξιογόνο, αφροδισιακό, διουρητικό και αιμοστατικό. Τέλος θεωρείται ως παραδοσιακό αντίδοτο έναντι αποστημάτων, ακμής, καρκίνου, έλκους, ουλίτιδας, δυσσοσμίας του στόματος, μαστίτιδας και αθηροσκλήρωσης.

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι ακόμη και σε πολύ μικρές δόσεις (1mg/ημέρα για 2 εβδομάδες), η μαστίχα έχει ευεργετική επίδραση έναντι του πεπτικού έλκους για το οποίο ευθύνεται το βακτήριο *Helicobacter Pylori*, λόγω της αντιμικροβιακής της δράσης. Ακόμη αναφέρονται και διουρητικές ιδιότητες, ενώ σημαντική είναι και η αναστολή της σύνθεσης λευκοτριενίων λόγω της δράσης της μαστίχας (Giner-Larza et al, 2001). Σύγχρονη επιστημονική έρευνα αποκάλυψε πως η αντικαρκινική, αντιφλεγμονώδης, ηπατοπροστατευτική, αντιμικροβιακή, αντιελκώδης και αντι-υπερλιπιδαιμική δράση της μαστίχας αποδίδεται κυρίως στο ουρσολικό οξύ και στο ισομερές του ολεανολικό οξύ (Jie Liu, 1995).

Η δεύτερη πιο συνηθισμένη χρήση της μαστίχας συνδέεται με την υγεία της στοματικής κοιλότητας. Στη σύγχρονη οδοντιατρική η μαστίχα χρησιμοποιείται ως συστατικό των εκμαγείων οδοντοστοιχιών (Duke et al, 1983). Ακόμη η μάσηση φυσικής, σκληρής μαστίχας φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα ορθοδοντικών προβλημάτων. Παράλληλα η συστηματική μάσηση αφαιρεί ή περιορίζει σημαντικά το σχηματισμό των μικροβιακών πλακών, προλαμβάνοντας την τερηδόνα και άλλες περιοδοντικές παθήσεις με αντιμικροβιακό αλλά και μηχανικό τρόπο. Επιπλέον θεωρείται κατάλληλη για την παρασκευή οδοντόκρεμας και διαλυμάτων πλύσης η χρήση των οποίων οδηγεί στην ενίσχυση της ανοσίας των ιστών μεταξύ των δοντιών και των ούλων.

Άλλες λιγότερο διαδεδομένες χρήσεις της αφορούν στη βιομηχανία υλικών καθώς και στη βιομηχανία τροφίμων. Έτσι, στην αρωματοποιία χρησιμοποιείται για την παρασκευή αρωμάτων, καλλυντικών κρεμών και βερνικιών. Στην υφαντουργία και βαμβακουργία για τη σταθεροποίηση των χρωμάτων και το κολλάρισμα των υφασμάτων, ιδιαίτερα των μεταξωτών. Επίσης χρησιμοποιείται και στη βυρσοδεψία,

παραγωγή ελαστικών, πλαστικών, χρωμάτων, κόλλας και κολλοειδών ουσιών, καμφοράς και ως σταθεροποιητής χρωμάτων στη λιθογραφία. Τέλος στην κατασκευή βερνικιών υψηλής ποιότητας για αεροσκάφη, μουσικά όργανα ή έπιπλα, όπως και στην κατασκευή ισπανικού κήρου. Στη ζαχαροπλαστική χρησιμοποιείται ως πρόσθετη ύλη στην παρασκευή γλυκισμάτων, αρτοσκευασμάτων, ποτών και ως μπαχαρικό. Επιπλέον αποτελεί σημαντικό διαιτητικό συμπλήρωμα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις έλλειψης ιχνοστοιχείων. Όταν προστίθεται σε ποτά περιορίζεται η βλαπτική επίδραση της αλκοόλης στο στομάχι. Τέλος, χρησιμοποιείται παραδοσιακά ως αντιοξειδωτικό στη συντήρηση βουτύρου στην Αίγυπτο. Το 1975 δημοσιεύθηκε από τον Abdel-Rahman ότι είναι αντιοξειδωτικό δραστικό όσο και το συνθετικό BHA. Έχει άλλωστεδειχθεί ότι αποτελεί πρόσθετο στα τρόφιμα ικανό να τα προστατεύσει από τα βακτήρια *Escherichia coli*, *Salmonella enteridis* και *Staphylococcus aureus* (Willblock, 1999).

Συσχέτιση συστατικών της μαστίχας Χίου με ευεργετικές για τον ανθρώπινο οργανισμό επιδράσεις

Η μαστίχα Χίου περιέχει ενώσεις οι οποίες εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση. Τέτοιες ενώσεις είναι οι πολυφαινόλες, τα τερπένια και η α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E) κ.α. Πολλές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό να δείξουν τη δράση των ενώσεων αυτών σε *in vivo* και *in vitro* συνθήκες, έναντι καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από υψηλό οξειδωτικό στρες και από την ύπαρξη φλεγμονών. Αναλυτικότερα:

-έρευνα μελέτησε την επίδραση πολικού εκχυλίσματος μαστίχας Χίου (Dedoussis et al, 2004) στην οξείδωση της LDL και την επίδραση της στα επίπεδα του συστήματος της γλουταθειόνης (GSH). Είναι γνωστό ότι κύτταρα τα οποία εκτίθενται σε οξειδωμένη LDL οδηγούνται σε απόπτωση και νέκρωση, ανάλογα με το βαθμό έκθεσης. Παρατηρήθηκε ότι παρουσία του πολικού εκχυλίσματος αναστάλη η απόπτωση και η νέκρωση των κυττάρων αυτών, ενώ αποκαταστάθηκαν ενδοκυτταρικά τα επίπεδα της γλουταθειόνης. Ως αποτέλεσμα μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης αθηρωματικής πλάκας καθώς μειώνονται τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL και ταυτόχρονα βελτιώνεται η αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού (σύστημα GSH).

-σε άλλη έρευνα μελετήθηκε η επίδραση της μαστίχας Χίου σχετικά με τη δημιουργία οδοντικής πλάκας (Alev Askoy et al, 2005). Οι κύριες κατηγορίες μικροοργανισμών

που ευθύνονται για τη δημιουργία της οδοντικής πλάκας είναι οι *S.Mutans* και οι στρεπτόκοκκοι. Παρατηρήθηκε ότι η μάσηση μαστίχας Χίου σε σύγκριση με placebo, οδήγησε σε αναστολή της δράσης των παραπάνω μικροβίων.

-Χορήγηση μαστίχας Χίου σε ποντικούς με δόση 500 mg/kg οδήγησε σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης γαστρικού και δωδεκαδακτυλικού έλκους (Mansoon S et al, 1985).

-έρευνα μελέτησε τη δράση αιθέριου ελαίου της μαστίχας Χίου έναντι μικροοργανισμών (*Staplylococcus aureus*, *Lactobacilus Plantarum*, *Salmonella enteritidis*) που αναπτύσσονται σε τρόφιμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ανασταλτική δράση του ελαίου μόνο όσον αφορά το βακτήριο *Salmonella enteritidis* (Crycoula C et al, 1996).

-έρευνα από τη Sana Janacat et al, μελέτησε την ηπατοπροστατευτική δράση εκχυλίσματος βρασμένων και μη βρασμένων φύλλων της μαστίχας Χίου. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι χορήγηση των εκχυλισμάτων σε ποντικούς μείωσε της συγκεντρώσεις των ηπατικών ενζύμων σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo (Sana Janacat et al, 2002).

5.4. Ιδιότητες της μαστίχας

5.4.1 Φυσικές ιδιότητες

Η μαστίχα είναι αρχικά, μια ρητινώδης, υγρή ουσία που εξέρχεται από τον κορμό του δέντρου μετά από «κεντήματα» που γίνονται σ' αυτόν (Σαββίδης, 2000δ). Στη φυσική της κατάσταση και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, αμέσως μετά την έκκριση της από την πληγή βρίσκεται υπό μορφή παχύρρευστου, εξαιρετικά κολλώδους και διαυγούς ρευστού. Εάν παραμείνει πάνω στο δένδρο ή μετά την πτώση της στο έδαφος, στις θερμοκρασίες που επικρατούν κατά την περίοδο της συλλογής της (Ιούνιος–Σεπτέμβριος), στερεοποιείται σε 15-25 μέρες με τη μορφή σταγόνων ή συσσωματωμάτων ακανόνιστου σχήματος. Η στερεοποίηση είναι το αποτέλεσμα της μερικής εξάτμισης του αιθέριου ελαίου και του πολυμερισμού των συστατικών της ρητίνης. Παράλληλα μειώνεται η κολλώδης ιδιότητά της, γεγονός που επιτρέπει την ευχερέστερη συλλογή της στην κατάσταση αυτή. Η πυκνότητα της μαστίχας είναι 1,06 και ο βαθμός οξύτητας 50-75. Το χρώμα της ρητίνης στην αρχή είναι υποκίτρινο ή ωχρό πράσινο, επειδή περιέχει ίχνη χλωροφύλλης, καθώς όμως περνάει ο καιρός χάνει αυτό το χρώμα και σε δώδεκα με δεκαοχτώ μήνες γίνεται

κιτρινωπή, πιθανώς εξ αιτίας της οξειδωσης. Εξωτερικά δημιουργείται μία σκληρότερη κρούστα η οποία προστατεύει τα εσωτερικότερα στρώματα από την περαιτέρω οξειδωση. Η γεύση του εκκρίματος αρχικά είναι υπόπικρη, αργότερα η πικράδα εξαφανίζεται. Η σκληρότητα εξαρτάται από τον βαθμό πολυμερισμού της ρητίνης. Ο πολυμερισμός (πήξιμο) εξαρτάται από την θερμοκρασία του περιβάλλοντος, τον χρόνο έκθεσης και το μέγεθος των «δακρύων». Όταν η ροή είναι συνεχής το δάκρυ είναι μεγάλο και παραμένει σχετικά ρευστό λόγω προστασίας της εσωτερικής μάζας από τους παράγοντες πολυμερισμού. Αντίθετα η μη συνεχής ροή δίνει δάκρυ μικρό μεγαλύτερης σκληρότητας λόγω ευκολότερου πολυμερισμού. Η μαστίχα είναι προϊόν με ισχυρή κολλητική ικανότητα. Είναι διαλυτή στην βενζίνη, στον αιθέρα, στην ακετόνη, στην αιθυλική αλκοόλη, στο χλωροφόρμιο, στο τερεβινθέλαιο, στην ξυλόλη και σε άλλους οργανικούς διαλύτες. Το σημείο τήξης είναι από 96° C. Με τη θέρμανση ή την καύση της αναδύεται ένα ευχάριστο άρωμα. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται ως προσθετικό στο θυμίαμα.

5.4.2 Χημική σύσταση

Σε πολλά γένη της οικογένειας Anacardiaceae το εκκρινόμενο υλικό από τους ρητινοφόρους αγωγούς αποτελείται από τερπένια, πολυσακχαρίτες και μικρά σταγονίδια λιπιδίων. Όταν η μαστίχα βρίσκεται σε υγρή κατάσταση, τη στιγμή της εκροής από το δένδρο, περιέχει 17-20% μαστιχέλαιο, ενώ 3 ημέρες μετά από τη συλλογή το μαστιχέλαιο είναι περίπου 14%. Η μακρόχρονη παραμονή της μαστίχας συνεπάγεται την σημαντική μείωση του μαστιχέλαιου. Η ψυχρή συντήρηση της μαστίχας βοηθάει στην επί μεγαλύτερο χρόνο κατακράτηση του μαστιχελαίου. Η παρατήρηση ρευστής μαστίχας σε πολωτικό μικροσκόπιο αποκαλύπτει την ύπαρξη κρυστάλλων διαφόρων συστημάτων. Μετά από παρατεταμένη μάζηση όμως οι κρύσταλλοι κατακερματίζονται και η δομή τους δεν είναι εύκολα διακριτή. Τα αιθέρια έλαια και οι ρητίνες περιέχουν μια μεγάλη ποικιλία τερπενίων. Ανάμεσα στα αιθέρια έλαια και στις ρητίνες δεν μπορεί να γίνει ουσιώδης διάκριση παρά μόνο σε πρακτικό επίπεδο. Τα αιθέρια έλαια περιέχουν πτητικά και χαμηλού μοριακού βάρους τερπένια, ενώ οι ρητίνες είναι μίγμα πτητικών και μη-πτητικών τερπενίων. Εκτός από τερπένια, βέβαια, είναι δυνατόν να εκκρίνονται και άλλες ουσίες.

Στη ρητίνη της *Pistacia lentiscus* προσδιορίστηκαν τέσσερα νεοφανή τριτερπενοειδή στο ουδέτερο κλάσμα. Σε πρόσφατες αναλύσεις του όξινου κλάσματος της ρητίνης

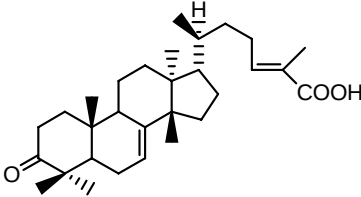
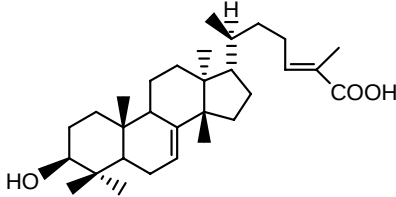
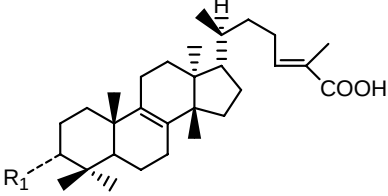
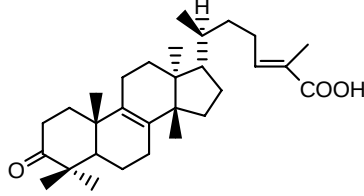
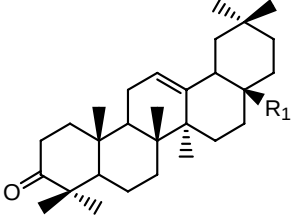
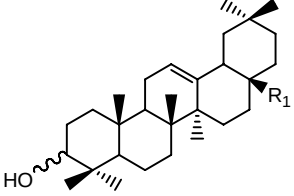
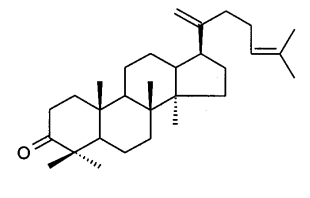
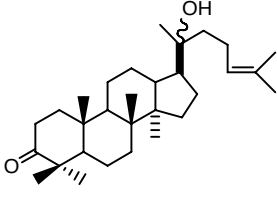
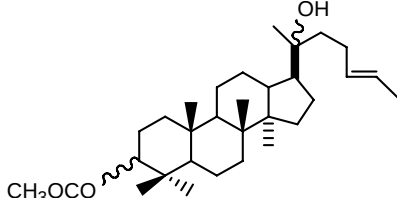
της *Pistacia lentiscus* var. Chia προσδιορίστηκαν πειραματικά δέκα τριτερπενικά οξέα ως μεθυλεστέρες.

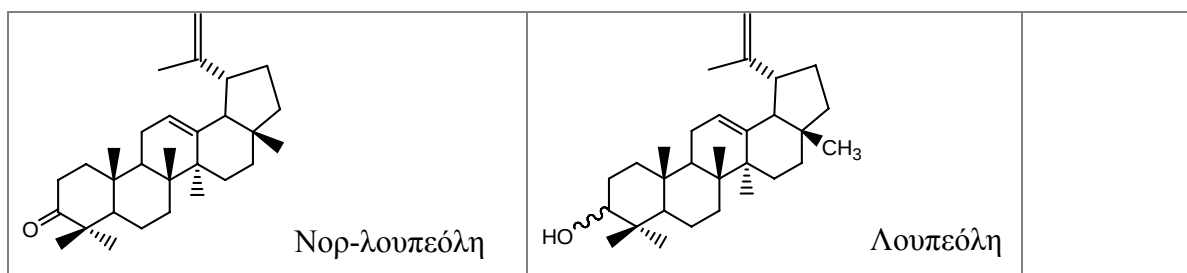
Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα η σύσταση της ρητίνης του μαστιχόδενδρου φαίνεται παρακάτω (Papageorgiou *et al.*, 1997) και στο Σχήμα 5:

μαστιχαδιενονικό οξύ, ισο-μαστιχαδιενονικό οξύ, ολεανονικό οξύ, τιρουκαλλόλη, (8R)-3β, 8-διυδροξυ-πολυποδα-13E,17E,21-τριένιο, β-αμυρόνη, β-αμυρίνη, ολεανονική αλδεΐδη, γερμανικόλη, λουπεόλη, διπτεροκαπρόλη, 3-οξυ-28-νορολεαν-12-ένιο, 3-οξυ-28-νορλουπ-20(29)-ένιο, 3-οξυ-δαμμαρα-20(21),24-διένιο, (8R)-3-οξυ-8-υδροξυπολυποδα-13E,17E,21-τριένιο, 28-υδροξυ-β-αμυρόνη, (20S)-3β-ακετοξυ-20-υδροξυδαμμαρ-24-ένιο, 3β-υδροξυ-μαλαβαρικά-14(26),17^E,21,τριένιο, μορονικό οξύ, ολεανολικό οξύ, μαστιχαδιενολικό οξύ, 3-επι-ισομαστιχαδιενολικό οξύ, 3-Ο-ακετυλ-3-επι-ισομαστιχαδιενολικό οξύ.

Ανάλυση της σύστασης του αιθέριου ελαίου από ρητίνη καλής ποιότητας έδωσε τις παρακάτω ουσίες (Magiatis *et al.*, 1999):

α-θουτζένιο, α-πινένιο, φενχένιο, καμφένιο, εξανάλη, β-πινένιο, σαμπινένιο, βερμπενένιο, μυρκένιο, δ-3-καρένιο, α-φελλανδρένιο, 1,4-κινεόλη, α-τερπινένιο, λεμονένιο, 1,8-κινεόλη, β-φελλανδρένιο, 2-πεντυλο-φουράνιο, *cis*-οκιμένιο, εποξειδίο του οκιμενίου, γ-τερπινένιο και *trans*-οκιμένιο, 2-βινυλο-3,5-διμεθυλοφουράνιο, π-κυμένιο, τερπινολένιο και 2-οκτανόλη, οκτανάλη, ο-κυμένιο, 6-μεθυλο-5-επτεν-2-όνη, 2-εννεανόνη, εννεανάλη, μεθυλο-ο-κρεσόλη, καμφοραλδεΐδη, περιλλένιο, δεϋδρο-π-κυμένιο, α-κοπαένιο, καμφορά, πινοκαμφορά, λιναλοόλη, οξικός λιναλυλεστέρας, δ-καδινένιο, οξικός βορνυλεστέρας, β-καρυοφυλλένιο, τερπινεν-4-όλη, 2-ενδεκανόνη, μυρτενάλη, *trans*-σαμπινόλη, *trans*-περιλλυλική αλκοόλη, *trans*-π-μενθα-2,8-διεν-1-όλη, οξικός χρυσανθενυλεστέρας, α-διυδρο-π-κυμεν-8-όλη, α-χουμουλένιο, σαντανόλη, νεράλη, *cis*-περιλλυλική αλκοόλη, βερμπενόνη, γ-μουουρολένιο, α-τερπινεόλη, βορνεόλη, καρβόνη, πιπεριτόνη, ναφθαλένιο, α-μπυπυρολένιο, γερανιάλη, α-διυδρο-κυμεν-8-όλη, *cis*-ανηθόλη, μυρτενάλη, *trans*-καρβεόλη, π-κυμεν-8-όλη, 6,10-διμεθυλο-ενδεκα-5,9-διεν-2-όλη, κουμινυλική αλκοόλη, οξειδίο του κακαρυοφυλλενίου, ανησαλδεΐδη, μεθυλο-ευγενόλη, νερολιδόλη, *cis*-μεθυλο-ισοευγενόλη, *trans*-μεθυλο-ισοευγενόλη, διμυρκένιο βερατραλδεΐδη.

		
Μαστιχαδιενονικό οξύ	Μαστιχαδιενολικό οξύ	
		
$R_1=OH$, 3-Επι-ισομαστιχαδιενολικό οξύ $R_1=OCOCH_3$, 3-Ο-Ακετυλο-2-επι-μαστιχαδιενολικό οξύ	Ισομαστιχαδιενονικό οξύ	
	β -Αμυρόνη Nor- β -αμυρόνη 28-Υδροξυ- β -αμυρόνη Ολεανονική αλδεϋδη Ολεανονικό οξύ 18 α H-Ολεανονικό οξύ	R_1 CH ₃ H OH CHO COOH COOH
	β -Αμυρίνη Nor- β -αμυρίνη Ολεανολικό οξύ	R_1 CH ₃ H CHO
		
Δαμμαραδιενόνη	Υδροξυδαμμαρενόνη	3-Ακετοξυ-υδροξυδαμμαρενόνη



Σχήμα 5. Τριτερπενοειδή της ρητίνης *Pistacia lentiscus* var. Chia.

Η μεγάλη ποικιλία των τερπενίων και των άλλων χημικών ενώσεων που ανευρίσκονται στη ρητίνη της μαστίχας προϋποθέτει ένα τεράστιο αριθμό ενζύμων για την βιοσύνθεσή τους, γεγονός που καθιστά το μαστιχόδενδρο ένα μοναδικό παράδειγμα στο φυτικό βασίλειο. Ακόμα η βιοσύνθεση όλων αυτών των μορίων απαιτεί μεγάλα ποσά ηλιακής ενέργειας που εξασφαλίζονται με την εγκατάσταση του φυτού στο μεσογειακό και μόνο οικοσύστημα. Η μοναδικότητα στο μεγάλο αριθμό των συστατικών της μαστίχας, των οποίων η πλήρης ταυτοποίηση θα απαιτήσει αρκετό ακόμα χρόνο, προσπάθεια και μέσα, αποδίδεται στο μηχανισμό της έκκρισης. Σε άλλους τύπους φυτικών αδένων (π.χ. νεκτάρια) το προϊόν της έκκρισης (νέκταρ) αποβάλλεται από τα εξειδικευμένα κύτταρα προς το εξωτερικό περιβάλλον (άνθος). Αντίθετα στους ρητινοφόρους αγωγούς του μαστιχόδενδρου η διαδικασία είναι τελείως διαφορετική. Το προϊόν των εξειδικευμένων εκκριτικών κυττάρων μαζί με τα ίδια τα κύτταρα συνιστούν το τελικό έκκριμα. Αυτό σημαίνει ότι στο έκκριμα συμπεριλαμβάνονται και όλα τα παραπροϊόντα της φυσιολογίας των εκκριτικών κυττάρων (ένζυμα, εσωτερικές μεμβράνες, ιόντα, κυτταρικά τοιχώματα κ.λ.π.). Το έκκριμα κανονικά παραμένει στον φυτικό οργανισμό για δική του χρήση (αντισηψία, συγκράτηση του νερού) κι αποβάλλεται μόνο μετά από τραυματισμό.

Γίνεται αντιληπτό λοιπόν πως η μαστίχα αποτελούσε ανέκαθεν αντικείμενο μελέτης διαφόρων θετικών επιστημών, κυρίως λόγω της μοναδικότητας και των ιδιοτήτων της που έχει σα φυσικό προϊόν. Σειρά ερευνών με επίκεντρο τη ρητίνη, το μαστιχέλαιο, την ανατομία του φυτού καθώς και τα παράγωγα του δημοσιεύονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών βρίσκουν εφαρμογή σε πολλούς τομείς της ιατρικής, της φαρμακευτικής, της μαγειρικής και του βιομηχανικού κλάδου. Παραδείγματα τέτοιων μελετών αποτελούν η χημική ταυτοποίηση των τριτερπενοειδών της μαστίχας με HPLC-MS (Papageorgiou et al, 1997) και η ανάλυση των συστατικών του μαστιχέλαιου της *P. Lentiscus* (Magiatis et al, 1999).

Πρόσφατα προσδιορίστηκαν σε φύλλα του μαστιχόδενδρου οι πολυφαινόλες γαλλικό οξύ, 5-*O*-γαλλοϋλ-, 3,5-*O*-διγαλλοϋλ- και 3,4,5-*O*-τριγαλλοϋλ- κινινικό οξύ, (-) κατεχίνη, μυρισετίνη 3-*O*- ρουτινοσίδη και ραμνοσίδη, κερκετίνη 3-*O*-γλυκοσίδη, δελφινιδίνη 3-*O*-γλυκοσίδη και κυανιδίνη 3-*O*-γλυκοσίδη (Romani *et al.*, 2002). Ένα χρόνο μετά από ερευνητές της ίδιας ομάδας προσδιορίστηκε η αντιοξειδωτική δραστικότητα των ανωτέρω παραγώγων που απομονώθηκαν από τα φύλλα της *P. Lentiscus* (Barrato *et al.*, 2003).

5.5 Πολυφαινόλες

Οι πολυφαινόλες είναι ουσίες ευρέως διαδεδομένες στη φύση. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 8000 φαινολικές δομές (Harborne *et al.*, 1993). Αποτελούν προϊόντα του δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει επικρατήσει με τον όρο πολυφαινόλες να νοείται μια μεγάλη ομάδα ενώσεων με ένα ή περισσότερα υδροξύλια απευθείας συνδεδεμένα σε έναν ή περισσότερους αρωματικούς δακτυλίους. Επίσης οι πολυφαινόλες είναι είτε απλά μόρια όπως τα φαινολικά οξέα, είτε υψηλά πολυμερισμένες ενώσεις όπως οι ταννίνες. Οι πολυφαινόλες σύμφωνα με τον Harborne, διακρίνονται σε 10 κατηγορίες (Harborne, 1989) ανάλογα με τη βασική χημική δομή τους. Από τις σημαντικότερες κατηγορίες είναι αυτή των φλαβονοειδών, η οποία διακρίνεται σε 13 υποκατηγορίες. Άλλες κατηγορίες είναι:

- Απλές φαινόλες
- Βενζοκινόνες
- Φαινολικά οξέα
- Ακετοφαινόλες
- Φαινυλοξικά οξέα
- Φαινυλοπροπανοειδή
- Κιναμμομικά οξέα
- Κουμαρίνες-ισοκουμαρίνες
- Χρωμόνες
- Ναφθοκινόνες
- Ξανθόνες
- Στιλβένια
- Ανθρακινόνες
- Φλαβονοειδή

5.6 Φυσιολογικές δράσεις πολυφαινόλων

Οι πολυφαινόλες είναι ως ένα βαθμό υπεύθυνες για τις οργανοληπτικές και διατροφικές ιδιότητες των φυτικών τροφίμων. Η στυφή και πικρή γεύση τροφίμων και ποτών εξαρτάται από την περιεκτικότητά τους σε πολυφαινόλες. Ακόμη ανεπιθύμητη γεύση και χρώμα σε φρούτα και λαχανικά είναι αποτέλεσμα ενζυμικών αντιδράσεων των πολυφαινόλων.

Εκτός από τις ιδιότητες που προσδίδουν στα τρόφιμα, οι πολυφαινόλες είναι ιδιαίτερα ωφέλιμες και για τον ανθρώπινο οργανισμό καθώς παρέχουν προστασία έναντι των καρδιοπαθειών και διαφόρων μορφών καρκίνου (Hertog et al, 1995). Επιπλέον παρουσιάζουν και άλλες δράσεις οι κυριότερες των οποίων συνοψίζονται παρακάτω:

1. επίδραση στην πέψη μακροθρεπτικών συστατικών
2. επίδραση στην απορρόφηση μεταλλικών κατιόντων
3. μείωση των επιπέδων σακχάρου και χοληστερόλης στο αίμα
4. προστασία επιθηλιακών κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος
5. αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και μείωση αυτών της LDL
6. αντικαρκινική δράση κυρίως στο παχύ έντερο
7. αντιμικροβιακή και αντιβακτηριδιακή δράση
8. αντιαλλεργικές ιδιότητες
9. αγγειοδιασταλτική δράση
10. προστασία DNA από ενδοκυτταρικές προσβολές
11. αντιοξειδωτική δράση
12. προστασία της LDL από οξείδωση με αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιοπαθειών

Από τις παραπάνω δράσεις που αναφέρθηκαν ιδιαίτερη σημασία θα δοθεί στην αντιοξειδωτική τους δράση. Η προστατευτική τους ικανότητα οφείλεται στην ιδιότητα τους να δεσμεύουν ελεύθερες ρίζες ή στην αποδόμηση των αλυσωτών οξειδωτικών αντιδράσεων. Τα φαινολικά αντιοξειδωτικά είναι άριστοι δότες υδρογόνου ή ηλεκτρονίου σε ρίζες λιπιδίων. Τα φλαβονοειδή είναι από τα πιο δραστικά αντιοξειδωτικά γιατί έχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα δομικά στοιχεία:

1. δομή ορθο-κατεχόλης
2. 2-3 συζυγιακό διπλό δεσμό με 4-οξο λειτουργική ομάδα
3. ομάδες υδροξυλίου σε θέσεις 3,5

5.7 Μέθοδοι προσδιορισμού αντιοξειδωτικής δράσης

Η αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινόλων εκτιμάται με διαφορετικές τεχνικές που στηρίζονται σε διαφορετικούς μηχανισμούς καθώς οι πολυφαινόλες δρουν ως αντιοξειδωτικά μέσω διαφόρων συστημάτων. Οι συνηθέστερες από αυτές τις τεχνικές είναι οι ακόλουθες:

- εκτίμηση της βλάβης του DNA υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες
- εκτίμηση της βλάβης πρωτεϊνών
- εκτίμηση της οξείδωσης λιπιδίων
- δέσμευση ελευθέρων ριζών
- μέτρηση επιπέδων αντιοξειδωτικών ενζύμων (καταλάση, υπεροξειδική δισμουτάση), αντιοξειδωτικών (ουρικό οξύ) και βιταμινών (E, C και β-καροτένιο).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

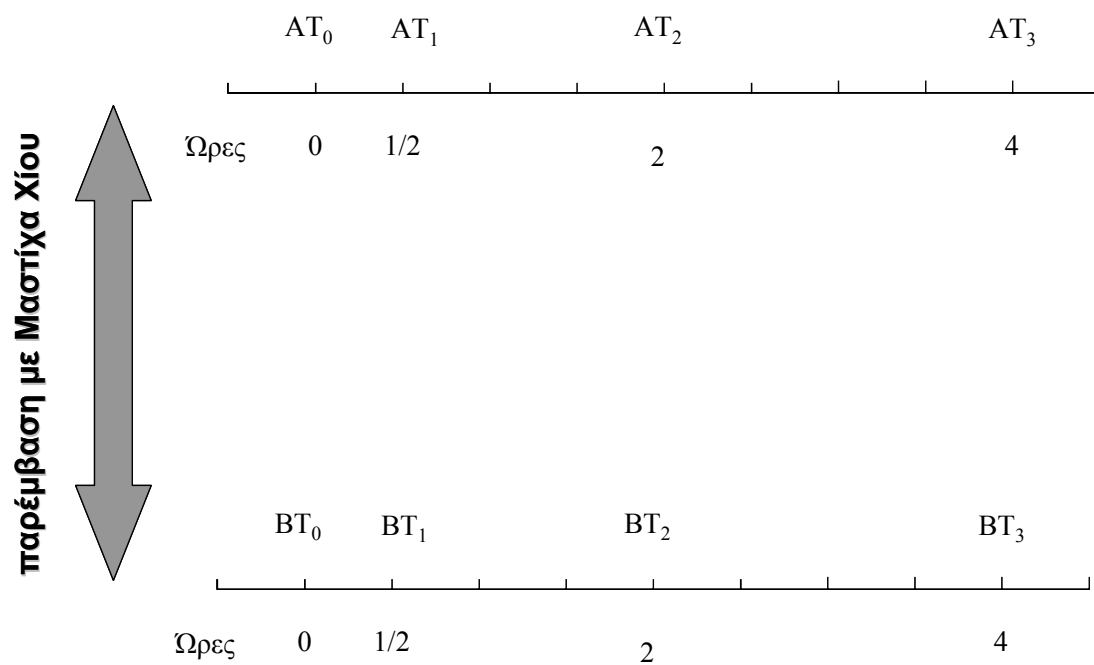
6.1 Γενικά

Η διάγνωση της νόσου έγινε από το προσωπικό της Νεφρολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου «Γεννηματάς». Στη μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς που προσελάμβαναν συμπληρώματα διατροφής ή δεν υποβάλλονταν σε υποθερμιδική δίαιτα, όπως και καπνιστές. Πριν από τη διεξαγωγή των πειραμάτων το πρωτόκολλο έτυχε της έγκρισης εφαρμογής του από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Οι εθελοντές ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης, το πρωτόκολλο και τις υποχρεώσεις τους, όπως και τα πιθανά οφέλη από τη συμμετοχή. Κατόπιν, υπέγραψαν συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής και καθορίστηκε η ακριβής ημέρα πραγματοποίησης του πειράματος. Στον πίνακα 1 φαίνονται αναλυτικά τα στοιχεία των ασθενών που συμμετείχαν στην παρέμβαση καθώς και η φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν.

Πίνακας 1

ΟΝΟΜΑ	ΗΜ.ΓΕΝΝΗΣΗΣ	ΒΑΡΟΣ	ΦΑΡΜΑΚΑ
Ασθενής Α	1/4/1930	61,3	vastarel, mg, ca
Ασθενής Β	30/1/1933	72,6	loftyl, taroldal, renazel, plavix
Ασθενής Γ	17/6/1963	72,4	lenitek, luniten, filicin, ca
Ασθενής Δ	23/9/1976	86,7	capoten, loprezol, losec

Πραγματοποιήθηκε 3ήμερη διατροφική παρέμβαση μεταξύ δύο διαδοχικών αιμοκαθάρσεων. Ορίζουμε ως Α την ημέρα της πρώτης αιμοκάθαρσης και πριν την παρέμβαση και Β την ημέρα της αιμοκάθαρσης που ακολούθησε τη διατροφική παρέμβαση. Κατά τη διάρκεια των δύο αιμοκαθάρσεων έγιναν αιμοληψίες σε χρόνους AT₀, AT₁, AT₂, AT₃ και BT₀, BT₁, BT₂, BT₃. Στο διάστημα μεταξύ των δύο διαδοχικών αιμοκαθάρσεων χορηγήθηκαν peros κάψουλες μαστίχας Χίου (3/ημέρα). Στους παραπάνω χρόνους μετρήθηκε η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα στο πλάσμα των ασθενών, δηλαδή πριν και μετά τη χορήγηση της μαστίχας.



6.2 Μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας πλάσματος

Αντιδραστήρια-Όργανα

Εξειδικευμένο ELISA kit για τη μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας

Απιονισμένο νερό

ELISA reader

Πιπέτες (50-500μL)

Tips

6.3. Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στην αναγωγή του Cu^{++} προς Cu^+ μέσω της δράσης όλων των αντιοξειδωτικών που περιέχει το δείγμα. Στη συνέχεια με τη προσθήκη του Bathocuproine (2,9-dimethyl-4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline), δημιουργούνται εκλεκτικά συμπλέγματα με τα ιόντα χαλκού Cu^+ (2:1) που εμφανίζουν μέγιστη απορρόφηση στα 490nm.

6.3.1 Αναλυτική πορεία

Τα επίπεδα των ολικών αντιοξειδωτικών του πλάσματος μετρούνται σε ELISA φωτόμετρο με χρήση εξειδικευμένου kit και σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κατασκευαστικής εταιρείας. Πιο συγκεκριμένα, τα δείγματα και τα πρότυπα αραιώνονται 1:40 με αντιδραστήριο R1 που περιέχει το Bathocuproine. Προσθέτουμε 200μL από τα αραιωμένα δείγματα στην αντίστοιχη θέση στο 96-well πιάτο και μετράμε την απορρόφηση στα 490nm. Προσθέτουμε 50μL από το αντιδραστήριο R2 που περιέχει τα ιόντα δισθενή χαλκού Cu^{++} και αναμιγνύουμε καλά. Επωάζουμε για 3 min σε θερμοκρασία δωματίου και προσθέτουμε το αντιδραστήριο τερματισμού της αντίδρασης. Ακολουθεί ανάμιξη και μέτρηση της απορρόφησης στα 490nm. Για την έκφραση των αποτελεσμάτων (mM ουρικού οξέος) κατασκευάζεται πρότυπη καμπύλη αναφοράς.

6.4 Κατασκευή πρότυπης καμπύλης αναφοράς:

Από το μητρικό διάλυμα ουρικού οξέος (2mM) και με διαδοχικές αραιώσεις παρασκευάζονται διαλύματα συγκέντρωσης 1mM, 0.5mM, 0.25mM, 0.125mM και 0mM. Ακολουθεί η διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Οι μετρήσεις χρησιμοποιούνται για το σχεδιασμό διαγράμματος $\psi=f(x)$, όπου x η συγκέντρωση του ουρικού οξέος σε mM και ψ η απορρόφηση στα 490nm.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος μετρήθηκαν με ELISA kit. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα επίπεδα αυτά πριν και μετά τη διατροφική παρέμβαση με τη μαστίχα Χίου. Ως ημέρα Α έχει οριστεί η ημέρα της πρώτης αιμοκάθαρσης πριν την παρέμβαση και ως Β η ημέρα της αιμοκάθαρσης μετά τη διατροφική παρέμβαση. Οι χρόνοι AT₀, AT₁, AT₂, AT₃ και BT₀, BT₁, BT₂, BT₃ αποτελούν τους χρόνους αιμοληψίας κατά τη διάρκεια των δύο αιμοκαθάρσεων.

Πίνακας 1

AT0	AT1	AT2	AT3	BT0	BT1	BT2	BT3
0,621	0,615	0,629	0,619	0,618	0,617	0,624	0,622

Παρατηρείται ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος πριν και μετά την παρέμβαση. Φαίνεται ότι η peros χορήγηση μαστίχας Χίου δεν είχε χημειοπροστατευτική δράση και πιο συγκεκριμένα δεν είχε αποτέλεσμα στην προστασία των ασθενών από τη διαταραχή στο ισοζύγιο αντιοξειδωτικών και προ-οξειδωτικών κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

Η κύρια δράση της μαστίχας αφορά την καταπολέμηση φλεγμονών. Λόγω της ισχυρής αντιφλεγμονώδους δράσης του ελενολικού και ολεανολικού οξέος, η μαστίχα δρα ως επουλωτικό λύοντας τις φλεγμονές συγκεκριμένων οργάνων όπως των δοντιών, του οισοφάγου, του στομάχου, του λεπτού και του παχέος εντέρου (Galle J et al, 2001).

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι ακόμη και σε πολύ μικρές δόσεις (1mg/ημέρα για 2 εβδομάδες), η μαστίχα έχει ευεργετική επίδραση έναντι του πεπτικού έλκους για το οποίο ευθύνεται το βακτήριο *Helicobacter Pylori*, λόγω της αντιμικροβιακής της δράσης.

Χορήγηση μαστίχας Χίου έχει γίνει και σε ασθενείς που πάσχουν από νόσους οι οποίες χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή παρόμοια με αυτή της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί και η νόσος του Crohn. Η νόσος αυτή όπως και η νεφροπάθεια τελικού σταδίου, αποτελεί μία νόσο χαρακτηριστικά της οποίας αποτελούν η χρόνια φλεγμονή και το υψηλό οξειδωτικό στρες. Στους ασθενείς αυτούς, κατόπιν παρέμβασης με μαστίχα μεταξύ δύο φάσεων έξαρσης της νόσου φάνηκε να επηρεάζονται θετικά τα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος.

Το γεγονός ότι δεν επηρεάστηκαν τα επίπεδα της αντιοξειδωτικής ικανότητας των νεφροπαθών φαίνεται να οφείλεται όχι στη μειωμένη δραστηριότητα των συστατικών της μαστίχας Χίου αλλά στο χρονικό διάστημα που διήρκεσε η παρέμβαση. Οι δύο ημέρες που μεσολάβησαν μεταξύ των αιμοκαθάρσεων πιθανόν να αποτελούν μικρό χρονικό διάστημα για να παρατηρηθεί οποιαδήποτε

μεταβολή που να αποδίδεται αποκλειστικά στην επίδραση των συστατικών της μαστίχας. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου με χορήγηση αντιοξειδωτικών για πολύ μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα δεν έδειξαν κάποια αλλαγή στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος των ασθενών.

Άλλη πιθανή αιτία στην οποία να οφείλεται η μη μεταβολή της αντιοξειδωτικής ικανότητας είναι η δόση της μαστίχας. Η συγκεκριμένη έρευνα ήταν πυλωτική και δεν υπήρχαν στοιχεία σχετικά με την ποσότητα που έπρεπε να χορηγηθεί ώστε να υπάρχουν αποτελέσματα. Πιθανόν λοιπόν να πρέπει να μελετηθεί μεγαλύτερη ποσότητα χορήγησης στο μέλλον.

Τέλος το δείγμα των ασθενών στο οποίο πραγματοποιήθηκε η έρευνα ήταν πολύ μικρό και ίσως και αυτό να αποτελεί έναν από τους λόγους για τους οποίους δεν παρατηρήθηκε θετική επίδραση της χορήγησης μαστίχας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Alev Askoy, Nizami Duran, Fatih Koksak. In vitro and in vivo antimicrobial effects of mastic chewing gum against *Streptococcus mutans* and *mutans streptococci*, *Archives of Oral Biology*, 2005
2. Arthur Guyton. Φυσιολογία του ανθρώπου. 22: 345-365, 1998
3. Avram MM, Fein PA, Bonomini L, Mittman N, Loutoby R, Avram DK, Chattopadhyay J: Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: A five-year prospective study. *Perit Dial Int* 16: S190-S194, 1996
4. Blumenkrantz MJ, Gahl G, Kopple JD, Kamdar AV, Jones MR, Kessel M, Coburn JW: Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 19: 593-602, 1981
5. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease. *Lancet* 356: 1213-1218, 2000
6. Borah M, Schoenfeld P, Gotch F, Sargent J, Wolfson M, Humphreys M: Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int* 14: 491-500, 1978
7. Cano N, Di Costanzo-Dufetel J, Calaf R, Durbec J, Lancombe P: Prealbumin-retinol binding protein-retinol complex in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 47:664 -667, 1988
8. Céballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, Nguyen AT, Thévenin M, Jaudon MC, Zingraff J, Verger C, Jungers P, Descamps-Latscha B: Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 21:845–853, 1996
9. Cecil παθολογία. Παθήσεις των νεφρών, 24: 225-308, 2000
10. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*; 58: 353–362, 2000
11. Cheung AK. Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol*; 1: 150–161, 1990
12. Cristol JP, Bosc JY, Badiou S, Leblanc M, Descombes B. Erythropoietin and oxidative stress in hemodialysis: beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant*, 12:2312-7, 1997
13. Crycoulas C et al. Antimicrobial activity of the essential oil of mastic gum on gram positive and gram negative Bacteria. Elsevier, 1996
14. Davies KJ: Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. General aspects. *J Biol Chem* 262:9895–9901, 1987
15. Dean TR, Fu S, Stocker R, Davies MJ: Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 324:1–18, 1997

16. Dedoussis G, Kalliora A et al. Antiatherogenic effect of Pistacia Lentiscus via GSH restoration and downregulation CD36 m-RNA expression. *Atherosclerosis*, 2004
17. Descompes E, Hanck AB, Fellay G. Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 43: 1319-1328, 1999
18. Duke J. A: *Medicinal Plants of the Bible*. Conch Publishers, New York, : p118 ,1983
19. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H: Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 11:81–128, 1991
20. Falkenhagen D, Falkenhagen U, Schmicker R, Tessenow W, Holtz M, Schmidt R, Schmitt E, Klinkmann H: Serum complement and protein metabolism in chronic dialysis patients. *Int J Artif Organs* 2 : 65-68, 1979
21. Farber CM, Liebes LF, Kanganis DN, Silber R: Human B lymphocytes show greater susceptibility to H₂O₂ toxicity than T lymphocytes. *J Immunol* 132:2543–2546, 1984
22. Fedje L, Moore L, McNeely M: A role for oral nutrition supplements in the malnutrition of renal disease. *J Renal Nutr* 6 : 198-202, 1996
23. Fletcher JP, Little JM, Guest PK: A comparison of serum transferrin and serum prealbumin as nutritional parameters. *J Parenter Enteral Nutr* 11: 144-148, 1987
24. Goldwasser P, Mittman N, Antignani A, Burrell D, Michel MA, Collier J, Avram MM: Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 3: 1613-1622, 1993
25. Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*; 16: 2135–2137, 2001
26. Giardini O, Taccone-Galluci M, Lubrano R, Bandino D. Effects of alpha-tocopherol administration on red blood cell membrane lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 21:174-7, 1984
27. Giner-Larza EM, Manez S, Recio MS, Giner RM, Prieto JM, et al: Oleanolic acid, a 3-oxotriterpene from Pistacia, inhibits leucotriene synthesis and has anti-inflammatory activity. *Eur J Pharmacol* 428: 137-43, 2001
28. Guiterrez A, Alvestrand A, Wahren J, Bergstrom J: The effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney Int* 38:487 -494, 1990
29. Halliwell B, Gutteridge J, Cross C: Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 119:598–620, 1992
30. Harborne JB: *The flavonoids: Advances in research since 1986*. London: Chapman and Hall. 1993
31. Harborne JB: *Methods in plant biochemistry: Plant phenolics*. London: Academic Press. 1989

32. Hassan MQ, Hussain SA, Zaki MA, Stocs SJ. Protective effects of antioxidants against uremia-induced lipid peroxidation and glutathione depletion in humans. *Pharmacol Toxicol*, 77: 407-11, 1995
33. Hertog MGL, Kromahaut D, Aravanis C et al: Flavonoid intake and long term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med*, 155: 381-386, 1995
34. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*; 62: 1524–1538, 2002
35. Hylander B, Barkeling B, Rossner S: Eating behavior in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 20: 592-597, 1992
36. Jie Liu: Pharmacology of oleanolic and ursolic acid. *J Ethnopharmacol* 49:57-68, 1995
37. Ikizler TA, Greene JH, Yenicesu M, Schulman G, Wingard RL, Hakim RM: Nitrogen balance in hospitalized chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 57:53 -56, 1996
38. Islam KN, Byrne D, Palmer B, Grundy SM. Alpha tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. *Atherosclerosis*, 150: 217-24, 2000
39. Jones CH, Will EJ, Smye WS, Davison AM: Assessment of nutritional status in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 1406-1413, 1997
40. Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadis K. Selenium and haemodialysis: serum selenium levels in healthy persons, non cancer and cancer patients with chronic renal failure. *Nephron* 41: 217-222, 1985
41. Kopple JD, Swendsaid ME. Vitamin in patients undergoing maintenance haemodialysis. *Kidney Int Suppl* 2: 1995
42. Liang C, Lee N, Cattell D, Liang S: Glutathione regulates interleukin-2 activity on cytotoxic T-cells. *J Biol Chem* 264:13519–13523, 1989
43. Lim VS, Bier DM, Flanagan MJ, Sum-Ping ST: The effect of hemodialysis on protein metabolism. *J Clin Invest* 91 : 2429-2436, 1993
44. Lohn E, Yusuf S et al: Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high risk patients with diabetes. *Diabetes Care* 25: 1919-1927, 2002
45. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*; 103: 919–925, 2001
46. Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15 : 458-482, 1990

47. Lubrano R, Taccone-Galluci M, Piazza A, Morossetti M, Mannarino O. Vitamin E supplementation and oxidative status of peripheral blood mononuclear cells and lymphocyte subsets in hemodialysis patients. *Nutrition*, 8: 94-7, 1992
48. Maggiatis P, Melliou E, Skaltsounis AL, Chinou IB, Mitakou S. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Pistacia lentiscus* var. *Chia*. *Plant Med* 65: 749-752, 1999
49. Milly K, Vit L, Diskin C et al: Selenium in renal failure patients. *Nephron* 61 :139-144, 1992
50. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation*; 101: 1002–100, 2000
51. Morrow J, Awad J, Boss H, Blair I, Roberts LJ: Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F₂-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10721–10725, 1992
52. Mune M, Yukawa S, Kishino M et al. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int Suppl*; 71: S126–S129, 1999
53. Nathan C: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 6:3051–3064, 1992
54. Nauseef W, McCormick S, Yi H: Roles of heme insertion and the mannose-6-phosphate receptor in processing of the human myeloid lysosomal enzyme, myeloperoxidase. *Blood* 80:2622–2633, 1992
55. Nelson EE, Hong CD, Pesce AL, Peterson DW, Singh S, Pollak E: Anthropometric norms for the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 16: 32-37, 1990
56. Nemoto S, Takeda K, Yu ZX, Ferrans VJ, Finkel T: Role for mitochondrial oxidants as regulators of cellular metabolism. *Mol Cell Biol* 20:7311–7318, 2000
57. Papageorgiou VP, Bacla-Christianopoulou MN et al. Gas chromatographic-mass spectroscopic analysis of the acidic triterpenic fraction of mastic gum. *J Chromatogr A* 769:263-273, 1997
58. Paul JL, Sall ND, Soni T, Poignet JL, Lindenbaum A, Man NK, Moatti N, Raichvarg D: Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron* 64:106–109, 1993
59. Richard M, Arnaud J, Jurkovitz C, Hachache T, Meftahi H, Laporte F, Foret M, Favier A, Cordonnier D: Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* 57:10–15, 1991
60. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*; 328: 1450–1456, 1993

61. Rodger RS, Sheldon WL, Watson MJ, et al: Zinc deficiency and hyperprolactinaemia are not reversible causes of sexual dysfunction in uremia: *Nephrol Dial Transplant* 4:888-892, 1989
62. Romani A, Pinelli P, Galardi C, Mulinacci N, Tattini M: Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia lentiscus*. *Phytochem Anal* 13:79-86, 2002
63. Roob JM, Tiran A, Horrina JH, Holzer H. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 11:539-49, 2000
64. Sana Janacat, Hela Al-Merie. Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia Lentiscus*. Elsevier, 2002
65. Schettler V, Wieland E, Methe H, Schuff-Werner P, Muller GA: Oxidative stress during dialysis: effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes. *Nephrol Dial Transplant* 13:2588–2593, 1998
66. Slomowitz LA, Monteon FJ, Grosvenor M, Laidlaw SA, Kopple JD: Effect of energy intake on nutritional status in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 35:704 -711, 1989
67. Sreedhara R, Avram MM, Blanco M, Batish R, Mittman N: Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 28:937 -942, 1996
68. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*; 347: 781–786, 1996
69. Willblock I: Discovering antibacterial mastic. *Life Encachem* April:5-9, 1999
70. Williams & Wilkins, Nutritional Assesment and Support. A Primer, 1994
71. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B: Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 49:1304–1313, 1996
72. Wolfson M, Jones MR, Kopple JD: Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose. *Kidney Int* 21: 500-506, 1982
73. Wolfson M: Use of water-soluble vitamins in patients with chronic renal failure. *Semin Dial* 1:28 -32, 1988
74. Wolfson M: Severe malnutrition. *Semin Dial* 6 : 361-362, 1993
75. Wright MJ, Woodrow G, et al: a novel technique to demonstrate disturbed appetite profiles HMD patients. *Nephrol Dial Transplant* 16:1424-1429, 2001

76. Yukawa S, Hibino A, Maeda T, Mikura K, Yukawa A, Maeda A. Effect of alpha-tocopherol on in vitro and in vivo metabolism of low density lipoproteins haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 10: s3, 1995
77. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. *N Engl J Med*; 342: 154–160, 2000
78. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*; 55: 648–658, 1999
79. Σαββίδης Θ: Το μαστιχόδενδρο της Χίου. Θεσσαλονίκη: Εκδοτικός οίκος Κυριακίδη α:33-37, 2000
80. Σαββίδης Θ: Το μαστιχόδενδρο της Χίου. Θεσσαλονίκη: Εκδοτικός οίκος Κυριακίδη β:81-95, 2000
81. Σαββίδης Θ: Το μαστιχόδενδρο της Χίου. Θεσσαλονίκη: Εκδοτικός οίκος Κυριακίδη γ:50-56, 2000
82. Σαββίδης Θ: Το μαστιχόδενδρο της Χίου. Θεσσαλονίκη: Εκδοτικός οίκος Κυριακίδη δ:101-109, 2000
83. Σαββίδης Θ: Το μαστιχόδενδρο της Χίου. Θεσσαλονίκη: Εκδοτικός οίκος Κυριακίδη ε:121-128, 2000