



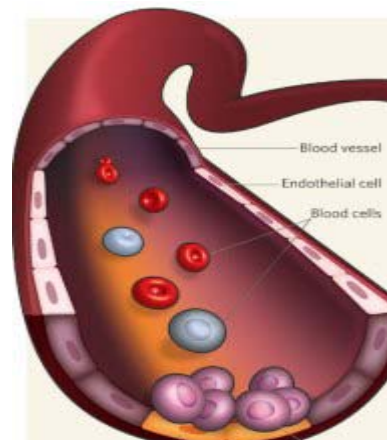
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πτυχιακή εργασία με τίτλο:

Η επίδραση των μέτριων επιπέδων αφυδάτωσης στην
λειτουργία του ενδοθηλίου



VS



Στρατάκης Νικόλαος
Α.Μ: 20433

Υπεύθυνος καθηγητής: Κάβουρας Σταύρος
Επιβλέποντες καθηγητές: Συντώσης Λάμπρος
Καράτζη Καλλιόπη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
1.1 Φυσιολογία και ρόλος του ενδοθηλίου.....	4
1.1.1 Λειτουργία του ενδοθηλίου.....	4
1.1.2 Σχηματισμός αγγειακού τοιχώματος και αγγειογένεση.....	5
1.1.3 Πήξη και θρόμβωση.....	6
1.1.4 Ρύθμιση αγγειακού τόνου.....	8
1.1.5 Συμμετοχή σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις.....	13
1.1.6 Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αθηρωμάτωση.....	14
1.1.7 Διατροφή και ενδοθήλιο.....	17
1.2 Αγγειοδιαστολή μέσω ροής (Flow-Mediated-Dilatation, FMD).....	22
1.3 Νερό-Ηλεκτρολύτες.....	25
1.3.1 Φυσιολογία- Ρόλος νερού.....	25
1.3.2 Ηλεκτρολύτες.....	27
1.3.3 Επιδράσεις αυξημένης απώλειας νερού-αφυδάτωσης.....	29
1.3.4 Δείκτες κατάστασης υδάτωσης.....	31
1.3.5 Ενυδάτωση-το <<ιδανικό>> αθλητικό ποτό.....	33
2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	35
2.1 Σκοπός έρευνας.....	35
2.2 Πρωτόκολλο-Μεθοδολογία.....	35
2.3 Αποτελέσματα.....	39
2.4 Συμπεράσματα-Συζήτηση.....	42
3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	46

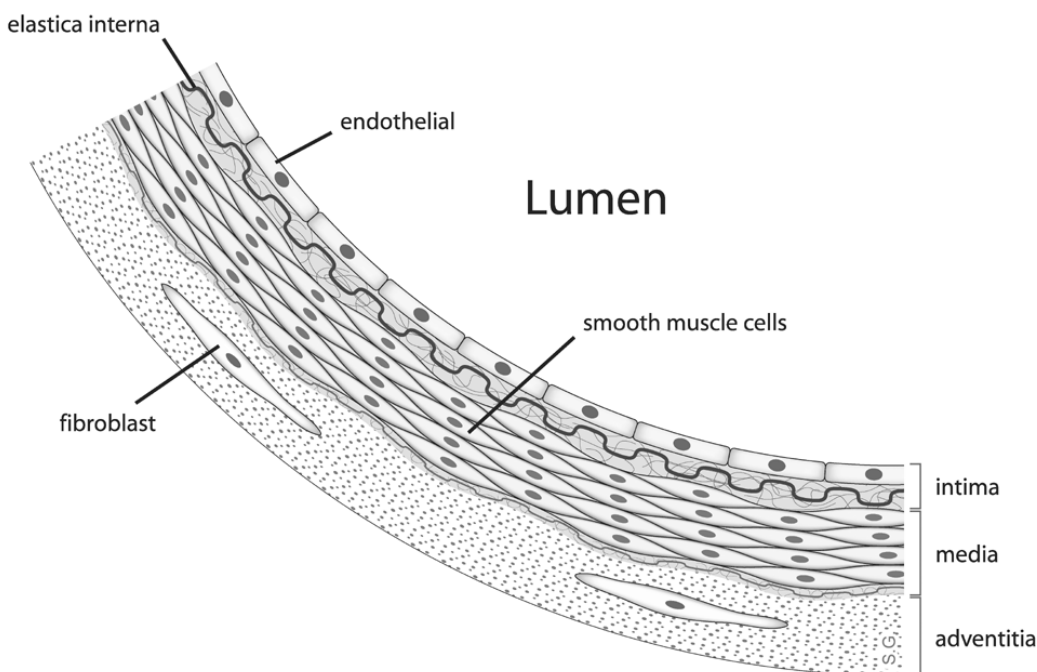
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.

Το ενδοθήλιο, συνθέτοντας και απελευθερώνοντας έναν μεγάλο αριθμό αγγειοδραστικών ουσιών, ασκεί ένα σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της καρδιαγγειακής ομοιόστασης. Τα μέτρια επίπεδα αφυδάτωσης προκαλούν πολυάριθμες αλλαγές στις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Ωστόσο δεν υπάρχει στην βιβλιογραφία κάποια μελέτη να δείχνει κάποια πιθανή συσχέτιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με την αφυδάτωση. **Σκοπός:** Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να μελετηθεί εάν η μέτρια αφυδάτωση επηρεάζει την ενδοθηλιακή λειτουργία. **Υλικά και μέθοδοι:** Δέκα, υγιείς, σωματικά δραστήριοι, αλλά όχι προπονημένοι νέοι συμμετείχαν στη μελέτη (μέσο βάρος σώματος $80,9 \pm 2,8$ kg, ηλικίας $24,3 \pm 0,9$ y). Η λειτουργία του ενδοθηλίου εκτιμήθηκε με την βοήθεια της αγγειοδιαστολής μέσω ροής (Flow-Mediated-Dilatation, FMD). Η αφυδάτωση προκλήθηκε με τον περιορισμό του νερού για μία ημέρα (κατανάλωση 0,5 L νερού μόνο και όχι άλλων υγρών) σε συνδυασμό με 2 ώρες μέτριας έντασης άσκηση σε θερμό περιβάλλον (25 λεπτά στο 70% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας εναλλασσόμενο με 5 λεπτά ανάπαυση στους 31°C). Πραγματοποιήθηκαν 3 μετρήσεις FMD: μια κατά την έναρξη και άλλες δυο, μία ημέρα μετά την αφυδάτωση και 3 ώρες μετά την κατανάλωση του ποτού επανυδάτωσης αντίστοιχα. Η επανυδάτωση επετεύχθη με την κατανάλωση ενός διαλύματος υδατανθράκων και ηλεκτρολυτών σε ποσότητα που αντιστοιχούσε στο 150% της συνολικής απώλειας υγρών, κατά το πρώτο μισό της φάσης επανυδάτωσης. **Αποτελέσματα:** Η αφυδάτωση προκάλεσε μια μείωση του σωματικού βάρους κατά $1,9 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$), το οποίο επανήλθε πλήρως μετά την επανυδάτωση. Το ειδικό βάρος ούρων (USG) αυξήθηκε από $1,015 \pm 0,001$ που ήταν αρχικά σε $1,029 \pm 0,001$ στην αφυδάτωση ($p < 0,001$) και έφτασε σε φυσιολογικά επίπεδα στο τέλος της επανυδάτωσης ($1,008 \pm 0,001$). Το FMD μειώθηκε από $8,35 \pm 1,30\%$ κατά την έναρξη σε $6,38 \pm 0,10$ στο τέλος της φάσης αφυδάτωσης, ενώ περαιτέρω μείωση σε $5,77 \pm 0,78\%$ παρατηρήθηκε μετά την φάση επανυδάτωσης. Τα επίπεδα νατρίου στο πλάσμα κατά την έναρξη, στο τέλος της αφυδάτωσης και στο τέλος της επανυδάτωσης ήταν $144,5 \pm 0,8$, $146,4 \pm 1,0$ και $144,2 \pm 0,6$ mmol · L⁻¹ αντίστοιχα (Ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, Repeated Measures of Variance). **Συμπεράσματα:** Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η ήπια αφυδάτωση που προκλήθηκε από την άσκηση και από τον περιορισμό του νερού οδήγησε σε μείωση του FMD, ενώ η μικρής διάρκειας επανυδάτωση δεν επανέφερε την λειτουργία του ενδοθηλίου σε φυσιολογικά επίπεδα.

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

1.1 Φυσιολογία και ρόλος του ενδοθηλίου.

1.1.1 Λειτουργία του ενδοθηλίου.



Σχήμα 1.1. Απεικόνιση του τοιχώματος των αγγείων. Διακρίνεται ο έσω, ο μέσος και ο έξω χιτώνας, καθώς και η θέση των ενδοθηλιακών κυττάρων ανάμεσα τους, Lumen= αρτηρία; smoothe muscle cells=λεία μυικά κύτταρα; Intima=έσω χιτώνας; media=μέσος χιτώνας; adventitia=έξω χιτώνας; endothelial=ενδοθήλιο.

Η αρτηρία αποτελείται από τρεις χιτώνες, τον έσω, το μέσο και τον έξω. Ο έσω χιτώνας έρχεται σε επαφή με το αρτηριακό αίμα και αποτελεί ένα φραγμό στην είσοδο ουσιών και κυττάρων, περιβάλλεται από ένα λεπτό στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων τα οποία προσκολλώνται επάνω σε στρώμα συνδετικού ιστού. Ο μέσο χιτώνας διαθέτει πολλαπλά στρώματα λείων μυικών ινών, τα οποία διαχωρίζονται με ίνες κολλαγόνου, ελαστικές ίνες και πρωτεογλυκάνες, τις οποίες συνθέτει. Ανάμεσα στον έσω και στον μέσο χιτώνα, όπως επίσης ανάμεσα στον μέσο και στον έξω υπάρχει μια ελαστική μεμβράνη [Junqueira et al, 1991].

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν έναν ευρύ ρόλο στον έλεγχο της αγγειακής λειτουργίας. Από τις αρχές του 1980, οι γνώσεις τόσο πάνω στην δομή τους όσο και στην λειτουργία τους μετατοπίζει τον ρόλο τους από μια παθητική μεμβράνη σε ένα πολύπλοκο ιστό με πολύπλοκες ιδιότητες, σε όλες τις πλευρές της αγγειακής ομοιόστασης. Το ενδοθήλιο έχει επιφάνεια 350 m², βάρος 1,5 kg, αποτελείται από κύτταρα συνδεδεμένα μεταξύ τους με συμπαγείς δομές ή κυτταρικούς κόμβους και καλύπτει όλα τα αγγεία [Michiels, 2003]. Συγκεκριμένα, η εντόπιση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην επιφάνεια του έσω χιτώνα, στο σημείο διεπαφής του αίματος με τον εκάστοτε ιστό, τα καθιστά ευαίσθητα σε αλλαγές της σύνθεσης του αίματος και της αιματικής ροής, με αποτέλεσμα να παίζουν έναν κεντρικό ρόλο στους βασικούς μηχανισμούς ανάπτυξης αγγειακών δυσλειτουργιών, όπως η θρόμβωση.

Συμμετέχουν στις φυσιολογικές και παθολογικές διαδικασίες λειτουργώντας ως ενδοκρινή κύτταρα, εκκρίνοντας ένα μεγάλο αριθμό ουσιών, οι οποίες ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο μέσω της παραγωγής και της έκκρισης αγγειοσυστολικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών ινών που οδηγεί στον σχηματισμό (formation) και την αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος, γνωστή και ως αγγειογένεση, στην πήξη και στην θρόμβωση αλλά και σε μια πληθώρα φλεγμονωδών αντιδράσεων με την παραγωγή αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών [Celermajer, 1997].

1.1.2 Σχηματισμός αγγειακού τοιχώματος και αγγειογένεση.

Η ανάπτυξη ενός λειτουργικού αγγειακού δικτύου απαιτεί μια αξιοσημείωτη συνεργασία μεταξύ διαφορετικών τύπων κυττάρων, η οποία εξαρτάται από ανταλλασσόμενα σήματα μεταξύ αυτών. Συγκεκριμένα, ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular growth factor, VEGF), ο οποίος αρχικά είχε χαρακτηριστεί από την ικανότητα του να επάγει την αγγειακή διαρροή και διαπερατότητα όπως επίσης και την ικανότητα του να προωθεί την ενδοθηλιακή διάδοση [Ferrara, 1999], αποτελεί τον οδηγό του αγγειακού σχηματισμού. Επιπλέον, μια άλλη οικογένεια αυξητικών παραγόντων γνωστών ως αγγειοποετίνες και μέλη της οικογένειας των εφρινιδίων ασκούν μοναδικό ρόλο στο ενδοθήλιο και απαιτούνται για περαιτέρω σχηματισμό και ωρίμανση [Gale and Yancopoulos, 1999].

Μια σημαντική ιδιότητα του αγγειακού τοιχώματος είναι η ικανότητα του να αντιλαμβάνεται διάφορες μεταβολές του περιβάλλοντος του όπως της πίεσης, της διατμητικής τάσης και να προσαρμόζεται σε αυτές, κυρίως μέσω αλλαγών στην μορφολογία του με σκοπό να διατηρήσει σταθερό το περιβάλλον του σε θέματα ροής και πίεσεως. Η αναδιαμόρφωση του αγγείου, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, επιτυγχάνεται με τους μηχανισμούς της κυτταρικής αύξησης (αγγειογένεση), την κυτταρική απόπτωση και την κυτταρική μετανάστευση. Η ισορροπία ανάμεσα σε αυτούς τους μηχανισμούς καθορίζει και την τελική μορφολογία του αγγείου.

Η αγγειογένεση επηρεάζεται από διάφορες ουσίες που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ορμόνες και σε μεταβολές του περιβάλλοντος του αγγείου. Συνήθως, οι αγγειοδιασταλτικές ουσίες αναστέλλουν την αγγειογένεση ενώ οι αγγειοσυσπαστικές την διεγείρουν και σε φυσιολογικές συνθήκες οι πρώτες επικρατούν έναντι των δεύτερων. Σε παθολογικές όμως καταστάσεις, όπως στην υπέρταση και στην αθηροσκλήρυνση η ισορροπία αυτή διαταράσσεται [Michiels, 2003].

1.1.3 Πήξη και Θρόμβωση.

Η επιφάνεια ενός υγιούς ενδοθηλίου είναι τόσο αντιπηκτική όσο και αντιθρομβωτική καθώς παράγει ουσίες ή/και ενεργοποιεί επιφανειακά μόρια τα οποία ρυθμίζουν την πήξη του αίματος και την λειτουργία των αιμοπεταλίων. Η ικανότητα αυτή του ενδοθηλίου σχετίζεται με την αναστολή της συνάθροισης των αιμοπεταλίων και της πήξης, όπως επίσης και με την ενεργοποίηση της ινωδόλυσης [Pearson, 1999].

- *Αναστολή συνάθροισης αιμοπεταλίων*

Η προστακυκλίνη (PGI₂) και το νιτρικό οξύ (NO) εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και δρουν συνεργίστικα αναστέλλοντας την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την μεταξύ τους προσκόλληση. Η σύνθεση και απελευθέρωση των δύο αυτών ουσιών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγείρεται από έναν μεγάλο αριθμό μορίων που εμπλέκονται στην διαδικασία της πήξης, όπως η θρομβίνη και η βραδικινίνη ή

εκκρίνονται κατά την συσσώρευση των αιμοπεταλίων όπως το ATP, οδηγώντας έτσι στο περιορισμό του σχηματισμού ενδοαγγειακών θρόμβων [Pearson et al., 1980].

- *Αναστολή της πήξης*

Το ενδοθήλιο διατηρεί την ρευστότητα του αίματος προωθώντας την δραστηριότητα ενός μεγάλου αριθμού αντιπηκτικών μονοπατιών, εκ των οποίων σημαντικότερο είναι το μονοπάτι της πρωτεΐνης C/ πρωτεΐνη S. Συγκεκριμένα, όταν η θρομβίνη συνδεθεί με τον υποδοχέα της στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων, δηλαδή την θρομβουλίνη, ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C, η οποία με την σειρά της αδρανοποιεί την πήξη του αίματος, παρουσία ιόντων ασβεστίου και της πρωτεΐνης S [Stern et al., 1991; Esmon 2000].

Επιπλέον, η επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι πλούσια σε ηπαρίνη η οποία απενεργοποιεί την ενεργή θρομβίνη [Kato, 2002] και διάφορους παράγοντες πήξης.

Μετά την έκθεση τους στη θρομβίνη και σε κυτοκίνες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν τον αναστολέα του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI). Ο παράγοντας αυτός, εκκρίνεται φυσιολογικά κατά την έναρξη της θρόμβωσης και κύριος ρόλος του είναι η αναστολή ενός καταρράκτη διεργασιών που οδηγούν στην πήξη [Coughlin, 1999].

- *Ινωδόλυση*

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συμμετέχουν στην ρύθμιση της ινωδόλυσης μέσω της απελευθέρωσης του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, tPA) και του αναστολέα του (Plasminogen Activator Inhibitor 1, PAI-1) [Michiels, 2003]. Σε απάντηση του ερεθίσματος από την θρομβίνη, την βραδυκίνη, την φλεβική στάση, την διατημητική στάση, την βασοπρεσίνη και των κυτοκινών τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν tPA, ο οποίος μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, η οποία με την σειρά της διασπά το ινώδες του θρόμβου σε διαλυτά θραύσματα με αποτέλεσμα την λύση του και την απομάκρυνση του [Sazonova et al, 2004]. Από την άλλη πλευρά, ο PAI-1 συνδέεται με τους ενεργοποιητές της ινωδόλυσης και σχηματίζει σταθερά σύμπλοκα [Selwyn, 2003], οδηγώντας σε απώλεια της σύνδεσης της πλασμίνης με τον tPA και κατ'έκταση σε αναστολή της ινωδόλυσης.

Από την άλλη πλευρά, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, επαγόμενη από κυτοκίνες, θρομβίνη ή από ένα αγγειακό τραυματισμό, μετατοπίζει την ενδοθηλιακή ιδιότητα υπέρ της συσώρευσης των αιμοπεταλίων και της ενεργοποίησης της πήξης μέσω της συντονισμένης απελευθέρωσης προπηκτικών/ προθρομβωτικών παραγόντων (lipid mediator platelet-activating factor, PAF και von Willebrand factor, vWF), καθώς και την αναστολή των αντιθρομβωτικών μηχανισμών [Preissner, 2000]. Ο PAF είναι ένας ενεργοποιητής, ο οποίος βρίσκεται κυρίως στην μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων και προωθεί την πρόσφυση των αιμοπεταλίων σε αυτά. Επίσης, ο vWF δεσμεύει και σταθεροποιεί έναν παράγοντα πήξης, ενώ απαιτείται και για την δέσμευση των αιμοπεταλίων σε εκτεθειμένα εξωκυτταρικά συστατικά που προκύπτουν από την καταστροφή του αγγειακού τοιχώματος [Ruggeri and Preissner, 1999]. Λειτουργώντας συνεργιστικά, αυτές οι αλλαγές επιτρέπουν τον σχηματισμό ινώδους και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, οδηγώντας σε μια φλεγμονώδη εστίαση.

1.1.4 Ρύθμιση αγγειακού τόνου.

Η στοιβάδα των λείων μυικών ινών, η οποία περιβάλλει το αγγειακό τοίχωμα καθορίζει την διαστολική και συστολική κατάσταση στην οποία βρίσκονται τα αγγεία, δηλαδή τον αγγειακό τόνο. Οι Furchgott και Zawadzki (1980) έδειξαν ότι η χαλάρωση των λείων μυικών ινών σε απάντηση της ακετυλοχολίνης, ενός νευροδιαβιβαστή, εξαρτάται από την ακεραιότητα του ενδοθηλίου. Συγκεκριμένα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα συμμετέχουν στην ρύθμιση του αγγειακού τόνου με την έκκριση διαφόρων ουσιών, σε απόκριση σε διάφορα φυσιολογικά και μη ερεθίσματα όπως η διατμητική τάση, οι κατεχολαμίνες, τα οιστρογόνα, η ακετυλοχολίνη, η βραδυκινίνη καθώς και η L-NMMA, L-αργινίνη. Οι ουσίες αυτές εισέρχονται στις λείες μυικές ίνες και προκαλούν είτε συστολή (αγγειοσυσταλτικοί παράγοντες) είτε διαστολή (αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες). Συνεπώς, το ενδοθήλιο μέσω αυτής της ιδιότητας του αποτελεί έναν βασικό παράγοντα ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης [Drexler, 1997; Celermajer, 1997].

- *Διαστολή αιμοφόρων αγγείων*

Οι κυριότεροι παράγοντες που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και προκαλούν διαστολή των αγγείων είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η

προστακυκλίνη (PGI) και ο ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (Endothelial Derived Hyperpolarising Factor, EDHF).

Το NO συντίθεται από την L- αργινίνη με τη βοήθεια του ενδοθηλιακού ενζύμου συνθετάση του NO (endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS), το οποίο απαιτεί για τη δράση του μοριακό οξυγόνο και NADPH παρουσία έξι συμπαραγόντων: FMN, FAD, τετραυδροβιοπτερίνη, αίμη, καλμοδουλίνη/ ασβέστιο και ιόντα ψευδαργύρου [Stuehr, 1999]. Μετά τον σχηματισμό του, το NO ενεργοποιεί την γουανυλική κυκλάση οδηγώντας σε αύξηση της παραγωγής του κυκλικού GMP [Russo, 2002]. Το c GMP δρά ως δεύτερο μηνυματοφόρο μόριο και επάγει την μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου με αποτέλεσμα την ελάττωση του σχηματισμού του συμπλόκου ασβεστίου- καλμοδουλίνης-μυοσίνης και την αναστολή της αγγειοσυστολής [Gewaltig et al, 2002]. Συνήθως, το eNOS παραμένει ανενεργό, ωστόσο η διέγερση από την ισταμίνη, την βραδυκινίνη, την θρομβίνη οδηγεί σε ταχεία ενεργοποίηση του [Govers and Rabelink, 2001]. Επιπλέον, η διατημητική τάση, η ινσουλίνη, ο VEGF (ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας) διεγείρουν την δραστηριότητα του ενζύμου και κατ'επέκταση την παραγωγή NO, ενώ η υποξία και η οξειδωμένη LDL την μειώνουν. Παρατηρείται μια συνεχής παραγωγή NO σε χαμηλά επίπεδα, εξαρτώμενη από την μεταβολή της συγκέντρωσης οξυγόνου σε απόκριση στην ακετυλοχολίνη, την βραδυκινίνη και την σεροτονίνη. Τέλος, το NO έχει μικρό χρόνο ημισείας ζωής, γεγονός που δυσκολεύει την μέτρηση του στο αίμα.

Πίνακας 1.1. Δράσεις του NO στα διάφορα κύτταρα στόχους [Russo, 2002]:

Κύτταρα στόχοι	Δράσεις NO
Αιμοπετάλια	Εμποδίζει την ενεργοποίησή τους Μειώνει την συσσώρευση τους
Λεία μυϊκά κύτταρα	Ευνοεί την αγγειοδιαστολή Εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό τους
Ενδοθηλιακά κύτταρα	Ρυθμίζει την διαπερατότητα τους Διεγείρει τον πολλαπλασιασμό τους Εμποδίζει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων
Λευκοκύτταρα	Εμποδίζει την προσκόλληση τους στο ενδοθήλιο

Η προστακυκλίνη (PGI₂), η οποία σχηματίζεται από τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος παρουσία του ενζύμου κυκλοοξυγενάση [Russo, 2002], προκαλεί χαλάρωση των λείων μυικών ινών μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης και σχηματισμού κυκλικού AMP, το οποίο δρα ως δεύτερο μήνυμα στην οδό μεταγωγής σήματος και προκαλεί υπερπόλωση της λείας μυικής μεμβράνης [Urakami- Harasawa et al, 1997]. Έχει μικρό χρόνο ημισείας ζωής και δρα σε συνδυασμό ή σε έλλειψη του NO, ωστόσο η αγγειοδιασταλτική της δράση είναι ασθενέστερη από αυτό. Η απελευθέρωση της από τα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγείρεται από την διατμητική τάση και από την σύνδεση στην επιφάνεια των κυττάρων ουσιών όπως η θρομβίνη, η σεροτονίνη και η ισταμίνη.

Ο ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (EDHF), ένας μεταβολίτης του αραχιδονικού οξέος [Komori and Vanhoutte, 1990] απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απάντηση σε ερεθίσματα από την ισταμίνη, την βραδυκινίνη και την ακετυλοχολίνη [Amoroso et al, 2001]. Προκαλεί αγγειοδιαστολή κυρίως στις μικρές αρτηρίες, η οποία όμως δεν σχετίζεται με την ενεργοποίηση των κυκλικών μονονουκλεοτιδίων (c GMP και c AMP) αλλά με το άνοιγμα των διαύλων καλίου, που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των λείων μυικών ινών. Έτσι, αυξάνεται η έξοδος του καλίου από το κύτταρο, η διεγέρσιμη μεμβράνη υπερπολώνεται, αναστέλλεται η είσοδος του ασβεστίου εντός του κυττάρου και τελικά παρατηρείται αγγειοδιαστολή [Zygmunt et al, 1997].

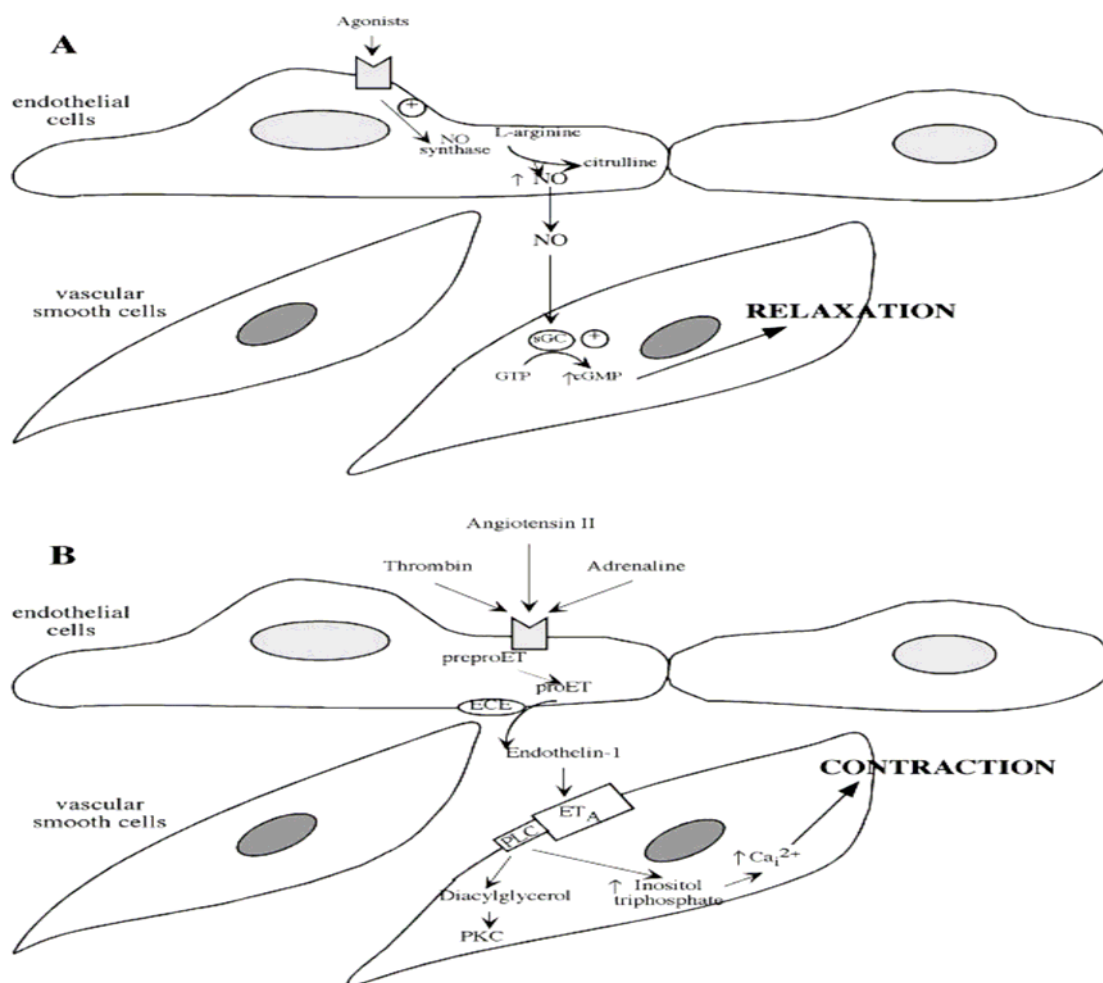
- *Συστολή αιμοφόρων αγγείων*

Το σύστημα ρενίνης- αγγειοτασίνης και η ενδοθηλίνη αποτελούν τους κυριότερους αγγειοσυσταλτικούς παράγοντες. Επιπλέον, διάφοροι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες όπως η ακετυλοχολίνη, η θρομβίνη, η νικοτίνη, το αραχιδονικό οξύ των οποίων η έκκριση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα εξαρτάται από το ένζυμο κυκλοοξυγενάση, μπορούν να προκαλέσουν αγγειοσυστολή.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα ελέγχου του ισοζυγίου του σωματικού νατρίου. Παρουσία του ηπατικού ενζύμου ρενίνη, αποσπάται από το αγγειοτενσιγόνο η αγγειοτενσίνη I, η οποία στην συνέχεια μετατρέπεται σε αγγειοτασίνη II με την δράση του μετατροπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης το οποίο εντοπίζεται σε υψηλή συγκέντρωση στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων [Shiffirin, 2002]. Η αγγειοτασίνη II προκαλεί αγγειοσυστολή

τόσο άμεσα μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων αγγειοτασίνης στην επιφάνεια των λείων μυικών ινών όσο και έμμεσα προκαλώντας έκκριση της ενδοθηλίνης από το ενδοθήλιο και επάγοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [Vanhoutte, 1998].

Η ενδοθηλίνη, ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 21 αμινοξέα , αποτελεί τον κυριότερο αγγειοσυσταλτικό παράγοντα με μακράς διάρκειας αποτελέσματα. Δεν βρίσκεται σε αποθηκευμένη μορφή στα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά συντίθεται κάθε φορά de novo σε απάντηση σε έναν μεγάλο αριθμό χημικών (θρομβίνη, αγγειοτασίνη II, κυτοκίνες) και φυσικών (διατμητική τάση, υποξία) παραγόντων [Rubanyi and Botelho, 1991]. Από την άλλη πλευρά, η έκκριση της μείωνεται από την αύξηση του NO ενώ η μείωση του οδηγεί, μέσω της δράσης της θρομβίνης και της αγγειοτασίνης, σε αυξημένη παραγωγή της, η οποία με την σειρά της αναστέλλει την παραγωγή NO. Υπάρχουν τριών ειδών πεπτίδια της ενδοθηλίνης , το ET-1 που είναι και το σημαντικότερο, το ET-2 και το ET-3 και δύο ειδών υποδοχείς , οι ETA των λείων μυικών κυττάρων που έχουν υψηλή συγγένεια για τα ET-1 και ET-2 και οι ETB, οι οποίοι εντοπίζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια και για τα τρία είδη. Το αποτέλεσμα της πρόσδεσης των πεπτιδίων στους υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι η απελευθέρωση NO/PGI₂, που αντιτίθεται στην αγγειοσυσταλτική δράση του ET. Έτσι, εξηγείται η παροδική αγγειοδιαστολή που παρατηρείται πριν την συστολή των αιμοφόρων αγγείων [Michiels, 2003].



Σχήμα 1.2. Σχηματική αναπαράσταση της απελευθέρωσης NO και ενδοθηλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και η επίδραση τους στα λεία μυϊκά κύτταρα. cGMP, κυκλικό GMP; ECE, endothelin converting enzyme; ET_A, ενδοθηλίνη.

Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχει μια αξιοσημείωτη αλληλεπίδραση μεταξύ των αγγειοδραστικών παραγόντων που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [Lavallee et al, 2001]. Πολλοί παράγοντες που διεγείρουν την σύνθεση της ενδοθηλίνης όπως η θρομβίνη και η αγγειοτασίνη II προκαλούν επίσης την απελευθέρωση προστακυκλίνης και NO, που αντιτίθενται στην δράση της ενδοθηλίνης. Επίσης, το ενδοθήλιο εκκρίνει από την μια πλευρά ET-1, το οποίο διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και από την άλλη πλευρά εκκρινεί NO και προστακυκλίνη, τα οποία αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό τους. Συμπερασματικά, η συνολική αγγειακή απάντηση θα είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης πολλών αγγειοδραστικών μονοπατιών, η ανταπόκριση

και η σημασία των οποίων μπορεί να μεταβληθεί σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις [Michiels, 2003].

1.1.5 Συμμετοχή σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις.

Φλεγμονή είναι η εντοπισμένη απόκριση του σώματος στη μόλυνση ή τον τραυματισμό. Κύριος στόχος της φλεγμονώδους απόκρισης είναι η καταστροφή ή τραυματισμός των ξένων εισβολέων και η εγκατάσταση της επιδιόρθωσης της ιστικής βλάβης. Χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως πόνος, αίσθημα ζέστης, ερυθρότητα και οίδημα στην φλεγμαίνουσα περιοχή [Chaffee and Lytle, 1980].

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επάγουν την στρατολόγηση των κυττάρων που συμμετέχουν στην φλεγμονή, παράγουν και απελευθερώνουν κυτοκίνες και παράγοντες ανάπτυξης, που λειτουργούν ως χημειοτακτικοί παράγοντες για διάφορες ομάδες λευκοκυττάρων. Επιπλέον, η παρουσία κυττοκινών και ενδοτοξινών που εκκρίνονται από τα μακροφάγα ή τα λεμφοκύτταρα, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor, TNF) και η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) επάγουν τη σύνθεση μορίων προσκόλλησης, τις λεγόμενες ανοσογλοβίνες (cellular adhesion molecules-CAMs) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι οποίες τα ενεργοποιούν ώστε να εκφράσουν υποδοχείς στην επιφάνεια τους που θα διευκολύνουν την κίνηση των λευκοκυττάρων [Behrent, 2002].

Η είσοδος των λευκοκυττάρων στις περιοχές του τραυματισμού ή της μόλυνσης απαιτεί μοριακούς μηχανισμούς, οι οποίοι τα καθιστούν ικανά να πραγματοποιούν συνδέσεις με το ενδοθήλιο με σκοπό να εξέρχονται και να μεταναστεύουν κατά μήκος του ενδοθηλίου των τριχοειδών αγγείων. Η αναγνώριση καθώς επίσης και η επικοινωνία διαμεσολαβείται από μόρια προσκόλλησης, τα οποία δρουν με διαδοχικό τρόπο σε συνεργασία με ρυθμιστικούς υποδοχείς όπως οι χημειοκίνες.

Συνοπτικά, η είσοδος των λευκοκυττάρων στις φλεγμονώδεις περιοχές διαμέσου του ενδοθηλίου αποτελείται από 3 στάδια:

- *Προσέλκυση και κύλιση.* Τόσο η προσέλκυση των λευκοκυττάρων από το αίμα των τριχοειδών αγγείων όσο και η κύλιση τους κατά μήκος των

ενδοθηλιακών κυττάρων γίνεται με διαμεμβρανικά μόρια προσκόλλησης, τα οποία είναι γλυκοπρωτεΐνες και καλούνται σελεκτίνες.

- *Προσκόλληση.* Η προσκόλληση πραγματοποιείται με την βοήθεια των χημειοκινών που είναι κυτοκίνες με ισχυρή χημειοτακτική ιδιότητα και των ιντεγκρινών, που είναι διαμεμβρανικοί πρωτεϊνικοί υποδοχείς, οι οποίοι εκτός από την μεταγωγή μηνυμάτων λαμβάνουν μέρος και στην σύνδεση των λευκοκυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα.
- *Διείσδυση.* Το πέρασμα των λευκοκυττάρων διαμέσω του ενδοθηλίου ρυθμίζεται από την δραστηριότητα του μορίου προσκόλλησης αιμοπεταλίων/ ενδοθηλίου (Platelet/endothelial Cell Adhesion Molecule, PECAM- 1). Το μόριο αυτό, εκφράζεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, των ουδετερόφιλων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το ενδοθηλιακό PECAM- 1 σχηματίζει ομοιοπολικούς δεσμούς με το λευκοκυτταρικό PECAM- 1, επιτρέποντας την ολοκλήρωση της μετανάστευσης στην φλεγμονώδη περιοχή [Michiels, 2003].

1.1.6 Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αθηρωμάτωση.

Το αγγειακό ενδοθήλιο, το οποίο συνθέτει και απελευθερώνει αγγειοδραστικές ουσίες, παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης, η λειτουργική βλάβη του οποίου συμβαίνει πολύ πριν την ανάπτυξη ορατών αθηροσκληρωτικών αλλαγών στη αρτηρία. Οι κύριες λειτουργίες του ενδοθηλίου, όπως είδαμε, σχετίζονται με την πήξη, την φλεγμονή, την μετανάστευση και αύξηση των κυττάρων, τον αγγειακό σχηματισμό και την ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Απώλεια μιας ή περισσότερων λειτουργιών οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και κατ'επέκταση σε επιρροή της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Εξαιτίας της εντόπισης του, ανάμεσα στο αίμα και στο αγγειακό τοίχωμα, θεωρείται ότι είναι τόσο θύμα όσο και υπαίτιος [Sudano et al., 2006].

Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπέρτασης, οικογενής υπερχοληστερολαιμίας καθώς και γήρανσης σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δυσλειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Επιπλέον, το κάπνισμα ένας αξιοσημείωτος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης, βρέθηκε ότι μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

τόσο χρόνια όσο και οξεία, όχι μόνο σε χρόνιους καπνιστές αλλά και σε παθητικούς καπνιστές. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι υγιή άτομα, μη καπνιστές εμφανίζουν μια μείωση της FMD (Flow Mediated Dilatation), ένας δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, διάρκειας 60 λεπτών μετά το κάπνισμα ενός μόνο τσιγάρου. Η μείωση της παραγωγής NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και η αύξηση του οξειδωτικού στρες και της ενδοθηλίνης- 1 από ένα μεγάλο αριθμό ελεύθερων ριζών που υπάρχουν στον καπνό του τσιγάρου, είναι μερικοί από τους πιθανούς μηχανισμούς που οδηγούν σε αυτή την οξεία μείωση της FMD [Lekakis et al, 1998].

Ωστόσο η χορήγηση συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως επίσης και η μακροχρόνια κατανάλωση τροφίμων και ποτών πλούσιων σε αντιοξειδωτικά, όπως το κόκκινο κρασί και τα φρούτα φαίνεται ότι ασκούν ευνοϊκές επιδράσεις στην λειτουργία του ενδοθηλίου και μπορούν να αντιστρέψουν τις αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος [Teramoto et al, 2004 ; Karatzi, et al , 2007] .

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία ευνοεί την αγγειοσυστολή, την θρόμβωση, την διείσδυση των μακροφάγων, την κυτταρική ανάπτυξη και την φλεγμονώδη αντίδραση αποτελεί το πρώτο βήμα στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και γενικά καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οφείλεται σε έναν μεγάλο αριθμό παραγόντων, οι οποίοι στην πλειοψηφία τους διαταράσσουν τον μεταβολισμό του NO, μειώνοντας την βιοδιαθεσιμότητα του ή/και την δραστηριότητα του. Μερικοί από τους παράγοντες αυτούς είναι: *το αυξημένο οξειδωτικό στρες* μέσω αύξησης της συγκέντρωσης των ελεύθερων ριζών οξυγόνου οι οποίες καταβολίζουν και αδρανοποιούν το NO, *η αυξημένη παραγωγή αγγειοσυσταλτικών ουσιών* όπως η ενδοθηλίνη-1, οι οποίες αντιτίθεται στην δράση του NO, *η διαταραχή της οδού μεταγωγής σήματος από G-πρωτεΐνες*, οι οποίες ενεργοποιούν την eNOS, από την βραδυκίνη και το ADP [Vanhoutte, 2009], *η διέγερση της απελευθέρωσης της πρωτεϊνικής κινάσης C (CRP)*, η οποία διεγείρει με την σειρά της την απελευθέρωση μορίων προσκόλλησης όπως η E-σελεκτίνη και μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα του NO [Sudano et al, 2006].

Η αθηροσκλήρυνση είναι ο σημαντικότερος παράγοντας καρδιοπαθειών και εγκεφαλικών στις ανεπτυγμένες χώρες, προκαλώντας το 50 % των θανάτων ετησίως. Εκτιμάται ότι η αθηροσκλήρυνση είναι μια χρόνια πάθηση και σχετίζεται με την φλεγμονή, όπου η αλληλεπίδραση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος με την ενδοθηλιακή μονοστοιβάδα είναι ένα κρίσιμο γεγονός. Χαρακτηρίζεται από την

συσσώρευση λιποπρωτεϊνών και ινώδων στοιχείων στις μεγάλες αρτηρίες και η ανάπτυξη της μπορεί να χωριστεί σε 3 στάδια:

1. *Συσσώρευση των LDL λιποπρωτεϊνών στο ενδοθηλιακό στρώμα.* Τα μόρια των LDL λιποπρωτεϊνών, ιδιαίτερα τα μικρά και πυκνά σε χοληστερόλη, διαχέονται στην ενδοθηλιακή στοιβάδα και εισέρχονται στο αγγειακό τοίχωμα. Εκεί, υφίστανται οξειδωση και επάγουν την έκκριση χημειοελκτικών παραγόντων και κυτοκινών.
2. *Κυτταρική προσκόλληση και μετανάστευση.* Οι παράγοντες αυτοί διεγείρουν την απελευθέρωση μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων και του ενδοθηλίου (PECAM-1, L-σελεκτίνες, ιντεγκρίνες, ICAM-1, VCAM-1, P και E –σελεκτίνες), τα οποία με την σειρά τους διεγείρουν την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στην ενδοθηλιακή στοιβάδα και την μετανάστευση τους στο αγγειακό τοίχωμα. Εκεί, τα λευκοκύτταρα προκαλούν περαιτέρω οξειδωση των LDL λιποπρωτεϊνών.
3. *Σχηματισμός αφρώδων κυττάρων και αθηρωματικής πλάκας.* Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα μετά την παγίδευσή τους στον έσω χιτώνα των αγγείων, φαγοκυττάρωνουν τα οξειδωμένα μόρια της LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία μαζί με τα ενεργοποιημένα T- λεμφοκύτταρα, των οποίων η ενεργοποίηση προκαλείται από τα μακροφάγα λειτουργώντας ως αντιγονοπαρουσιαστικά, σχηματίζουν τις λιπώδεις γραμμώσεις, δηλαδή μικρές λεπτές ελαφρώς υπερυψωμένες γραμμώσεις κατά μήκος της εσωτερικής επιφάνειας των αρτηριών . Κατόπιν, οι κυτταροκίνες (TNF α , IL-1) και οι αυξητικοί παράγοντες που εκκρίνονται από τα κύτταρα αυτά παίζουν ρόλο-κλειδί στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας καθώς οδηγούν σε μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων. Τα λεία μυικά και τα αφρώδη κύτταρα συσσωρεύονται στον υποενδοθηλιακό χιτώνα, σχηματίζουν ινώδη κάψα και τελικά δημιουργούν την αθηρωματική πλάκα [Chi and Melendez, 2007].

Καθώς οι αθηρωματικές πλάκες αυξάνουν σε μέγεθος, έχουν την τάση να συγχωνεύονται και να προκαλούν την καταστροφή των αγγειακών τοιχωμάτων. Ο οργανισμός, αντιδρώντας σε αυτόν τον τραυματισμό εναποθέτει στο σημείο του τραύματος ινωδογόνο και ασβέστιο με αποτέλεσμα την δημιουργία θρόμβου. Η θρόμβωση μπορεί να λάβει χώρα στο σημείο στο οποίο προϋπάρχει

αρτηριοσκληρωτική πλάκα ή σε κάποιο άλλο σημείο μετά από αποκόλληση και μεταφορά του πήγματος μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό της αρτηρίας σε εκείνο το σημείο.

Συμπερασματικά, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, τα αυξημένα επίπεδα LDL λιποπρωτεϊνών, ιδιαίτερα των μικρών και πυκνών κλασμάτων τους αλλά και το αυξημένο οξειδωτικό στρες στον ενδοαγγειακό χώρο αποτελούν κομβικά σημεία στην διαδικασία της αθηροσκληρώσεως. Τροποποιώντας αυτούς τους παραγόντες καθώς και τους άλλους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως το κάπνισμα, η χαμηλή HDL ή/και ο σακχαρώδης διαβήτης μέσω υιοθέτησης ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής πχ. αύξηση σωματικής δραστηριότητας, απώλεια σωματικού βάρους, διακοπή καπνίσματος, αλλαγή του τρόπου διατροφής, είναι δυνατό να ανασταλθεί αλλά και να αναχαιτιστεί η αθηρωματική διαδικασία.

1.1.7 Διατροφή και ενδοθήλιο.

Την τελευταία δεκαετία, η συσχέτιση της διατροφής με την ενδοθηλιακή λειτουργία και δυσλειτουργία έχει κινήσει το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητών. Το ενδοθήλιο, όπως είδαμε, είναι ένας ενεργός ιστός ο οποίος συμμετέχει σε ένα μεγάλο αριθμό λειτουργιών μέσα στο σώμα μας και η δυσλειτουργία του σχετίζεται κυρίως με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, την κύρια αιτία θανάτου στις Δυτικές χώρες. Ο τρόπος λοιπόν με τον οποίο τα συστατικά της διατροφής μας μπορούν να επηρεάσουν θετικά αλλά και δυνητικά την ενδοθηλιακή λειτουργία, κυρίως μέσω της ρύθμισης της παραγωγής NO έχει μελετηθεί εκτενώς, αποσκοπώντας στην πρόληψη και την αναστολή της ανάπτυξης αθηρωματικών βλαβών.

Το NO όπως είδαμε παραπάνω ασκεί ποικίλες δράσεις και διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο σχεδόν σε κάθε όργανο και κυτταρική λειτουργία στο ανθρώπινο σώμα. Συνοψίζοντας, αποτελεί τον κυριότερο αγγειοδιασταλτικό παράγοντα, συμμετέχει στην ρύθμιση του αγγειακού τόνου, αναστέλλει την συγκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και παρεμποδίζει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Εξασκεί λοιπόν κρίσιμο ρόλο στον έλεγχο των φλεγμονωδών αντιδράσεων, των θρομβώσεων και των αγγειακών τραυματισμών που αποτελούν καίρια σημεία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν την επιρροή συγκεκριμένων ειδών λιπαρών οξέων στην λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς ασκούν διαφορετική δράση στα αγγεία. Η χαμηλή συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε περιοχές που χαρακτηρίζονται από υψηλή πρόσληψη ψαριών, τα οποία είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα, δείχνει την προστατευτική επίδραση τους ενάντια στην αθηροσκλήρυνση. Συγκεκριμένα, τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, περιορίζουν την κύλιση και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και αυξάνουν την παραγωγή NO, συμβάλλοντας στην χάλαση των αγγείων [Brown et al, 2001]. Από την άλλη πλευρά, τα ω-6 λιπαρά οξέα όπως το λινελαϊκό οξύ μπορεί να είναι αθηρογόνα προκαλώντας τραυματισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, παρεμβαίνοντας στην ικανότητα τους να λειτουργούν ως φραγμός επιτρέποντας την μεταφορά των LDL λιποπρωτεϊνών διαμέσου αυτών [Toborek et al, 2001]. Η κατανάλωση μιας δίαιτας πλούσιας σε κορεσμένα λιπαρά οξέα οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης. Τα αυξημένα επίπεδα της LDL λιποπρωτεΐνης δημιουργούν τα μικρά και πυκνά μόρια της, τα οποία είναι ιδιαιτέρως αθηρογόνα καθώς μπορούν να διεισδύουν με μεγάλη ευκολία στα τοιχώματα του αγγείου, ξεκινώντας έτσι την αθηρωματική διαδικασία. Επιπλέον, η eNOS αδρανοποιείται με αποτέλεσμα την μείωση της σύνθεσης NO σε απόκριση της αύξησης των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης [Wu et al, 2002]. Τέλος, βρέθηκε ότι η υψηλή κατανάλωση trans λιπαρών οξέων σχετίζεται με μια αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα δεικτών φλεγμονής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας όπως η CRP, IL- 6, TNFa, ICAM- 1, VCAM- 1, E-selectin κατά 73 %. Συνεπώς, τα trans λιπαρά οξέα επηρεάζουν δυσμενώς τη λειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τη σύνδεση αυτών των λιπαρών οξέων με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [Esther Lopez-Garcia et al, 2002].

Η σχέση των υδατανθράκων με την λειτουργία του ενδοθηλίου είναι πιο πολύπλοκη. Η γλυκόζη κατά την καταβολική της πορεία αποτελεί μια κύρια πηγή παραγωγής NADPH, το οποίο με τη σειρά του αποτελεί υπόστρωμα για την σύνθεση του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [Wu et al., 2001]. Ωστόσο υπάρχουν διαφορούμενες μελέτες για την επίδραση των υδατανθράκων. Από την μία πλευρά, μελέτες δείχνουν ότι η μεταγευματική ενδοθηλιακή λειτουργία δεν επηρεάζεται από την κατανάλωση μια δίαιτας υψηλής σε υδατάνθρακες [Shimabuko et al, 2007]. Από την άλλη πλευρά όμως υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η μεταγευματική

υπεργλυκαιμία προκαλεί οξεία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [Chakravarthy et al, 1998]. Επιπλέον, η χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων οδηγεί εν μέρει σε ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II, μία νόσο που έχει υψηλή συσχέτιση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την ανάπτυξη αθηρωματικών βλαβών. Συμπερασματικά, η μελέτη της σχέσης των υδατανθράκων και της λειτουργίας του ενδοθηλίου θα πρέπει να ερευνηθεί περισσότερο προκειμένου να διεξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα για τον τρόπο με τον οποίο οι υδατάνθρακες επιδρούν στην λειτουργικότητα των αγγείων.

Η επιρροή των πρωτεϊνών στην ενδοθηλιακή λειτουργία και οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν στα αγγεία εξαρτώνται από τα επιμέρους αμινοξέα τους και όχι από την ολική πρωτεϊνική πρόσληψη. Η επαρκής κατανάλωση πρωτεϊνών εξασφαλίζει φυσιολογικές συγκεντρώσεις του αμινοξέος αργινίνη, το οποίο είναι απαραίτητο για την διατήρηση της φυσιολογικής ενδοθηλιακής λειτουργίας. Η αργινίνη αποτελεί το υπόστρωμα της eNOs, για την σύνθεση του NO. Σε πειραματοζώα δείχθηκε ότι η πρόσληψη συμπληρωμάτων αργινίνης βελτιώνει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή, παρεμποδίζει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και γενικά μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκλήρυνσης [Brown et al, 2001]. Από την άλλη πλευρά, η υψηλή πρόσληψη ενός άλλου αμινοξέος της λυσίνης ανταγωνίζεται την είσοδο της αργινίνης στο ενδοκυτταρικό χώρο και συνεπώς και την δράση της. Τέλος βλέπουμε ότι η αυξημένη πρόσληψη ορισμένων αμινοξέων όπως η γλουταμίνη, η μεθειονίνη και κατά συνέπεια η αυξημένη σύνθεση ομοκυστεΐνης επάγουν την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μειώνοντας την σύνθεση του NO ενώ άλλα αμινοξέα όπως η κιτρουλλίνη διεγείρουν την σύνθεση του [Wu et al, 2000].

Η σχέση του ενδοθηλίου με τις διάφορες αντιοξειδωτικές ουσίες έχει μελετηθεί εκτενέστερα εξαιτίας της αρνητικής επίπτωσης του οξειδωτικού στρες των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και των μικρών και πυκνών οξειδωμένων μορίων των LDL λιποπρωτεϊνών στην λειτουργία του. Ασκούν την θετική τους επίδραση, προστατεύοντας το ευαίσθητο NO από την οξειδωτική καταστροφή [Toborek et al, 2001]. Ποικίλες μελέτες έδειξαν ότι η επαρκής πρόσληψη αντιοξειδωτικών ουσιών όπως η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, τα φλαβονοειδή πέρα της καταστροφής των ελεύθερων ριζών βελτιώνουν το FMD (Flow-Mediated-Dilatation), αναστέλλουν την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και μειώνουν τα διάφορα μόρια προσκόλλησης

όπως η E- σελεκτίνη και η P- σελεκτίνη συμβάλλοντας έτσι στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων [Brown et al, 2001].

Οι βιταμίνες που έχουν μελετηθεί περισσότερο για την επίδραση που ασκούν πάνω στην ενδοθηλιακή λειτουργία είναι το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη E και η βιταμίνη C. Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η επαρκής πρόσληψη αυτών των βιταμινών σχετίζονται αρνητικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων και βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία σε διαβητικούς και υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς. Εκτός από την αντιοξειδωτική τους δράση, φαίνεται ότι αυτές οι βιταμίνες αυξάνουν την σύνθεση NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα προάγοντας έτσι την αγγειοδιαστολή. Επιπλέον, το φυλλικό οξύ έχει την ικανότητα να μειώνει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, η οποία επηρεάζει αρνητικά την ενδοθηλιακή λειτουργία, αυξάνοντας την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και μειώνοντας την παραγωγή NO [Brown et al, 2001].

Η επιρροή των διάφορων μετάλλων και ιχνοστοιχείων στην ενδοθήλιο έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον σε αρκετούς ερευνητές και φαίνεται ότι ασκούν έναν σημαντικό ρόλο είτε βελτιώνοντας είτε δυσχεραίνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία. Συγκεκριμένα, υψηλή πρόσληψη μαγνησίου ασκεί ευεργετική δράση στην συστηματική φλεγμονή και στην ενδοθηλιακή λειτουργία και ενισχύει την ικανότητα διαστολής των αγγείων [Song et al, 2007]. Ο σίδηρος συμμετέχει στην ρύθμιση παραγωγής NO και συνεπώς σε επαρκείς ποσότητες συμβάλλει σε αυξημένη ικανότητα αγγειοδιαστολής, ενώ το ασβέστιο είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση μια πρωτεΐνης η οποία με τη σειρά της αλληλεπιδρά με τη συνθάση του NO και επάγει την ενζυμική του δραστηριότητα και κατ'έκταση την σύνθεση του NO [Alderton et al, 2001]. Τέλος, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο ψευδάργυρος ασκεί προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο εναντίον αποσταθεροποιητικών παράγοντες όπως οι κυτοκίνες και δρώντας ως αντιοξειδωτικό παρεμποδίζοντας την οξείδωση των LDL λιποπρωτεϊνών [Toborek et al, 2001].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση συγκεκριμένων συστατικών διαφόρων τροφίμων και ροφημάτων με την λειτουργία του ενδοθηλίου. Η καφεΐνη, μια αγγειοσυσπαστική ουσία, η οποία βρίσκεται σε υψηλή περιεκτικότητα στους καφέδες και σε ενεργειακά ποτά ασκεί μια οξεία δυσμενή επίδραση στην λειτουργία του ενδοθηλίου, αναστέλλοντας πιθανώς την παραγωγή NO και προάγοντας το

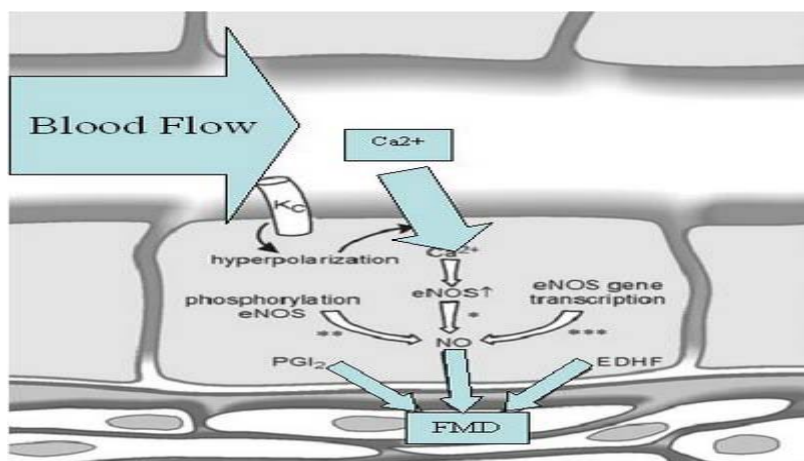
οξειδωτικό στρες [Paramichael et al, 2005]. Η αιθανόλη, κύριο συστατικό των αλκοολούχων ποτών, όταν καταναλώνεται σε μικρές ποσότητες αυξάνει τη σύνθεση του NO και προκαλεί αγγειοδιαστολή, ενώ σε μεγάλες ποσότητες δρα προοξειδωτικά προκαλώντας καταστροφή του NO και δυσλειτουργία των αγγείων [Buemann et al, 2002]. Τα φλαβονοειδή, μια κατηγορία ουσιών που υπάρχουν στα φρούτα, στα λαχανικά, στο κρασί, στο τσάι αλλά και στην μαύρη σοκολάτα βελτιώνουν την λειτουργία του ενδοθηλίου και μειώνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Εκτός από την αντιοξειδωτική και ρυθμιστική τους δράση που ασκούν στο ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου, πολλές *in vitro* και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι αναστέλλουν την πρόιμη αιμόσταση και πολλά μονοπάτια που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων [Sudano et al, 2006]. Τέλος, τα φυτοοιστρογόνα τα οποία εντοπίζονται κυρίως στα φρούτα, στα λαχανικά και στην σόγια, καλούνται και διαιτητικά οιστρογόνα καθώς η δομή τους ομοιάζει με εκείνη των ορμονών του σώματος. Ασκούν λοιπόν παρόμοια επίδραση με τα οιστρογόνα στο ενδοθήλιο, προάγοντας την ομαλή λειτουργία του [Lissin et al, 2000].

Γενικά, επειδή τα τρόφιμα δεν καταναλώνονται μεμονωμένα και φαίνεται να υπάρχει μια ισχυρή συνεργιστική σχέση μεταξύ τους, οι κοινές επιδράσεις των θρεπτικών συστατικών είναι μεγαλύτερες από τις επιδράσεις των μεμονωμένων συστατικών των τροφίμων. Γι' αυτό το λόγο λοιπόν θα πρέπει να επικεντρωθούμε στη σχέση διαφόρων διαιτητικών μοντέλων με την ενδοθηλιακή λειτουργία. Στην πολυεθνική μελέτη της αθηροσκλήρωσης (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA) εξετάστηκε η σχέση τεσσάρων διαιτητικών μοντέλων με βιοχημικούς δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6) και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (ICAM-1, E-σελεκτίνη). Το πρώτο διαιτητικό μοντέλο, το οποίο χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση λίπους και επεξεργασμένου κρέατος σχετίστηκε θετικά με τους παραπάνω βιοχημικούς δείκτες, χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι τα άτομα που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία παρουσιάζουν επίσης υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος. Η δεύτερη ομάδα ατόμων, η οποία χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση φασολιών, εξευγενισμένων δημητριακών, τυροκομικών με υψηλά λιπαρά και κόκκινου κρέατος παρουσίαζε επίσης υψηλή συσχέτιση με αυτούς τους δείκτες και ιδιαίτερα με το ICAM-1. Από την άλλη πλευρά, οι άλλες δυο ομάδες ατόμων που χαρακτηρίζονταν αντίστοιχα από υψηλή κατανάλωση ολικής αλέσεως δημητριακών, φρούτων και λαχανικών, ψαριών σχετίστηκαν αρνητικά με τους παραπάνω δείκτες [Nettleton et al,

2006]. Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με μια πληθώρα μελετών, οι οποίες υποδεικνύουν τα ευεργετικά οφέλη της μεσογειακής δίαιτας στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στην μείωση της συστηματικής αγγειακής φλεγμονής [Esposito et al, 2004]. Τέλος, η άσκηση τόσο η αερόβια όσο και η αναερόβια ασκεί την διεγερτική της επίδραση στην παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μόνο σε ασθενείς που εμφανίζουν διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία [Green et al, 2004].

1.2 Αγγειοδιαστολή μέσω ροής (Flow-Mediated-Dilatation, FMD).

Η ικανότητα των αγγειακών τοιχωμάτων να απαντούν σε φυσικά και χημικά ερεθίσματα που ασκούνται πάνω στον αυλό παρέχει την δυνατότητα αυτό-ρύθμισης του αγγειακού τόνου, προσαρμογής της αιματικής ροής και κατανομής, κυρίως μέσω της διαστολής. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται Αγγειοδιαστολή Μέσω Ροής και ο κύριος μεσολαβητής του είναι το ενδοθηλιακώς παραγόμενο NO.



Σχήμα 1.3. Σχηματική απεικόνιση της αγγειοδιαστολής μέσω ροής, σε απάντηση στις διάφορες αλλαγές της διατμητικής τάσης. * = Πολύ βραχυπρόθεσμες αλλαγές, ** = Αλλαγές που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια ενός λεπτού, *** = Αλλαγές που λαμβάνουν χώρα για πολλά λεπτά ή ώρες.

PGI₂ = προστακυκλίνη; EDHF = ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας; K_c = ασβέστιο-εξαρτώμενος διάλυος καλίου.

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, το φαινόμενο αυτό άρχισε να εφαρμόζεται για την μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας μέσω υψηλών συχνοτήτων υπερηχογραφικών απεικονίσεων της διαμέτρου του αγγείου. Στην πραγματικότητα πρόκειται για μια αναίμακτη μέθοδος, η οποία εφαρμόζεται με ευκολία στην βραχιόνιο αρτηρία. Προκαλώντας αύξηση της διατμητικής τάσης (shear stress), η

διάμετρος του αγγείου μεγαλώνει σε απάντηση της αύξησης αυτής, επιτρέποντας έτσι την δυνατότητα ποσοτικής και ποιοτικής εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας μέσω της ικανότητας του αγγείου να εκκρίνει NO.

Τεχνική:

Για την εφαρμογή της μεθόδου, χρησιμοποιείται ένας υπερηχοτομογράφος με αγγειολογικό πρόγραμμα για απεικόνιση δύο διαστάσεων και έγχρωμο φασματικό Doppler με κεφαλή γραμμικής απεικόνισης συχνότητας από 7 έως 12 MHz για απεικονίσεις επιφανειακών αγγείων. Επίσης παρακολουθείται παράλληλα το ηλεκτροκαρδιογράφημα του ασθενούς, αφού οι μετρήσεις του αγγείου γίνονται σε συγκεκριμένη στιγμή του καρδιακού κύκλου που είναι η τελοδιαστολική φάση (το έπαρμα R του ηλεκτροκαρδιογραφήματος).

Ο ασθενής παραμένει ξαπλωμένος για 15 περίπου λεπτά και με τη βοήθεια του υπερηχοτομογράφου προσδιορίζεται ένα αγγειακό τμήμα της βραχιονίου αρτηρίας, το οποίο μεγεθύνεται κατάλληλα ώστε να είναι ορατή η διαβάθμιση των αγγειακών τοιχωμάτων. Αρχικά υπολογίζεται η διάμετρος ηρεμίας, μετρώντας την απόσταση των δύο γραμμών που χωρίζουν το μέσο από τον έξω χιτώνα. Στην συνέχεια, τοποθετείται στον ασθενή αποφρακτική περιχειρίδα σφυγμανομέτρου 8cm κοντά στον καρπό η οποία με πίεση 250-300mmhg και πάντοτε 50mmhg πάνω από την συστολική πίεση διακόπτει προσωρινά την αρτηριακή κυκλοφορία για περίπου 4,5 λεπτά. Κατόπιν, διακόπτεται η απόφραξη προκαλώντας αντιδραστική υπεραιμία, δηλαδή αύξηση της αρτηριακής κυκλοφορίας. Γίνεται καταγραφή τόσο της ροής, πριν και μετά την διακοπή της απόφραξης όπου παρατηρείται μια 5πλάσια άνοδος ή και περισσότερο σε σχέση με την αρχική ροή ηρεμίας όσο και της εικόνας του αγγείου, ξεκινώντας 30 δευτερόλεπτα πριν την διακοπή της απόφραξης μέχρι και 2 λεπτά μετά, με την μεγαλύτερη αύξηση (peak) της διάμετρου του βραχιονίου να παρατηρείται 60-90 δευτερόλεπτα μετά την άρση της περιέδεσης.

Κλινική σημασία της τεχνικής:

Η FMD έχει ισχυρή προβλεπτική ικανότητα για τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν προκάρδιο άλγος, επίσης αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της λειτουργίας του ενδοθηλίου της βραχιονίου αρτηρίας με την στεφανιαία ενδοθηλιακή λειτουργία, σε σχέση με την δοκιμασία

κόπωσης και βιοχημικών δεικτών καθώς και σε υπερτασικούς ασθενείς αλλά και σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια.

Περιορισμοί της τεχνικής:

Ένα σφάλμα το οποίο προκύπτει συχνά είναι η μεταβλητότητα των μετρήσεων μέσα στον χρόνο και ανάμεσα σε διαφορετικούς χειριστές. Επιπλέον φαίνεται ότι ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων επηρεάζει την ακρίβεια των μετρήσεων, η θερμοκρασία, η φαρμακευτική αγωγή αγγειοδραστικών φαρμάκων, η λήψη τροφής, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος είναι μερικοί από αυτούς. Έτσι, προτού την εφαρμογή της μεθόδου, οι εξεταζόμενοι θα πρέπει να είναι νηστικοί και ιδιαίτερα να μην έχουν λάβει γεύμα υψηλό σε λιπαρά, σε βιταμίνη C καθώς και σε άλλα αντιοξειδωτικά για τουλάχιστον 8 έως 12 ώρες πριν, να μην έχουν καταναλώσει ροφήματα με καφεΐνη και να μην έχουν καπνίσει τις τελευταίες 4-6 ώρες. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται σε ήσυχο χώρο με ελεγχόμενη θερμοκρασία που θα κυμαίνεται μεταξύ 20 και 25 βαθμών κελσίου. Τέλος, η φάση του καταμήνιου κύκλου έχει σημασία για την μέθοδο, έτσι οι γυναίκες ασθενείς θα πρέπει να μετρώνται όταν θα βρίσκονται στην ίδια φάση του κύκλου τους σε σχέση με την προηγούμενη μέτρηση για την εξαγωγή ακριβών συμπερασμάτων [Correti et al, 2002 ; Malte et al, 2002].

1.3 ΝΕΡΟ-ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ

1.3.1 Φυσιολογία-ρόλος νερού.

Το νερό, ένα διαυγές άοσμο και άγευστο υγρό, το οποίο αποτελείται από δύο άτομα υδρογόνου και ένα άτομο οξυγόνου (H_2O), είναι το σπουδαιότερο από όλα τα συστατικά στις λειτουργίες του ανθρώπου και συχνά χαρακτηρίζεται ως <<σιωπηρό>> θρεπτικό συστατικό. Από μόνο του δεν έχει θρεπτική αξία αλλά τα περισσότερα συστατικά της διατροφής που είναι απαραίτητα για την ζωή μπορούν να χρησιμοποιηθούν από το ανθρώπινο σώμα μόνο μετά την αντίδραση τους με το νερό.

Το μεγαλύτερο ποσοστό του σωματικού μας βάρους οφείλεται στην ύπαρξη του νερού, το οποίο καταλαμβάνει το 50-60% του σωματικού βάρους. Οι ισχνοί σωματικοί ιστοί περιέχουν νερό σε μια αναλογία που διατηρείται σταθερή, περίπου το 75% της μάζας τους, ενώ ο λιπώδης ιστός έχει μικρή περιεκτικότητα σε νερό. Κατά συνέπεια, το ποσοστό του σωματικού μας βάρους που αναλογεί στο σωματικό λίπος καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την συνολική περιεκτικότητα του σώματος σε νερό: όσο μεγαλύτερα τα επίπεδα του σωματικού λίπους τόσο μικρότερο το ποσοστό του σωματικού βάρους που αντιστοιχεί στο σωματικό νερό, για παράδειγμα στα παχύσαρκα άτομα το σωματικό νερό καταλαμβάνει το 40% περίπου του σωματικού βάρους.

Το H_2O αποθηκεύεται στα διάφορα διαμερίσματα του οργανισμού αλλά και μετακινείται συνεχώς μεταξύ αυτών. Περίπου το 65% του νερού του σώματος βρίσκεται στο ενδοκυττάριο υγρό και το υπόλοιπο 35% βρίσκεται έξω από τα κύτταρα, στο λεγόμενο εξωκυττάριο υγρό. Υπάρχει μέσα στο σώμα σε συνδυασμό με πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και ηλεκτρολύτες. Οι πρωτεΐνες στους μυς, στο αίμα και στους υπόλοιπους ιστούς βοηθούν στη δέσμευση του νερού στους ιστούς αυτούς. Το γλυκογόνο των μυών περιέχει σημαντικές ποσότητες νερού, περίπου 3 γραμμάρια νερού για κάθε γραμμάριο γλυκογόνου ενώ το νάτριο στο εξωκυττάριο υγρό και στο κυκλοφορικό σύστημα ελκύει μόρια νερού [Clark ,1995]. .

Η ισορροπία νερού και ηλεκτρολυτών μεταξύ των διαμερισμάτων του οργανισμού είναι εξαιρετικής σημασίας και διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα (ομοιόσταση) μέσω της λειτουργίας των νεφρών. Φυσιολογικά επίπεδα νερού στον οργανισμό συνιστούν τη νορμουδάτωση, απώλεια νερού οδηγεί στην αφυδάτωση και σε

μεγαλύτερα επίπεδα στην υπουδάτωση, ενώ κατακράτηση νερού στους ιστούς πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα καλείται υπερυδάτωση.

Το ημερήσιο ισοζύγιο νερού εξαρτάται από την καθαρή διαφορά μεταξύ του κέρδους και της απώλειας νερού. Το κέρδος του νερού προκύπτει από την κατανάλωση υγρών και τροφίμων, καθώς και από το μεταβολικώς παραγόμενο νερό. Η απώλεια νερού πραγματοποιείται μέσω διαφόρων οδών και συγκεκριμένα από την αναπνευστική, γαστρεντερική και νεφρική οδό, καθώς και μέσω του ιδρώτα.. Ο όγκος του νερού που παράγεται από τον μεταβολισμό των κυττάρων (0.13g/kcal) είναι περίπου ίσος με τις αναπνευστικές απώλειες (0.12g/kcal). Οι απώλειες μέσω του γαστρεντερικού συστήματος είναι μικρές (100-200mL/day περίπου), εκτός και αν το άτομο παρουσιάζει διάρροια. Η εφίδρωση, λοιπόν, αποτελεί την κύρια οδό απώλειας νερού κατά την διάρκεια άσκησης-θερμικής καταπόνησης.

Οι φυσιολογικοί νεφροί συμβάλλουν αποτελεσματικά στην ομοιόσταση του νερού, προσαρμόζοντας την παραγωγή ούρων, με ελάχιστη και μέγιστη αποβολή ούρων 20 και 1000ml/h αντίστοιχα. Σε περίπτωση υπερυδάτωσης αποβάλλουν την περίσσεια υγρού, ενώ σε περίπτωση υπουδάτωσης κατακρατούν νερό, μέσω ενός μηχανισμού ανάδρασης. Συγκεκριμένα, η αυξημένη απώλεια νερού εξαιτίας έντονης εφίδρωσης ή ελλατωμένης πρόσληψης νερού οδηγεί σε αύξηση της ωσμωτικότητας, που ορίζεται ως η ποσότητα των διαλυμένων ουσιών σε ένα διάλυμα και συμπύκνωση του αίματος. Η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τους ωσμωυποδοχείς δηλαδή εξειδικευμένα κύτταρα του υποθαλάμου που έχουν την ικανότητα να ανιχνεύουν αλλαγές της ωσμωτικής πίεσης. Στη συνέχεια, οι ωσμωυποδοχείς διεγείρουν την απελευθέρωση μιας υποφυσιακής ορμόνης, την αντιδιουρητική ορμόνη ή αγγειοπιεσίνη (Antidiuretic Hormone, ADH), η οποία μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στους νεφρούς ώστε να επαναρροφήσουν περισσότερα νερό. Σε περίπτωση υπερυδάτωσης, που θα προκαλέσει υποτονικότητα και μείωση της ωσμωτικής πίεσης, μια αντίστροφη διαδικασία θα λάβει χώρα με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της απέκκρισης νερού [Weitzman, 1979]..

Τέλος, οι ωσμωυποδοχείς και άλλοι μηχανισμοί ενεργοποιούν το αίσθημα της δίψας, δρώντας στο κέντρο της δίψας του υποθαλάμου, που συνήθως είναι ένα καλό μέτρο των αναγκών σε νερό και αποκαθιστά αποτελεσματικά το νερό του σώματος σε φυσιολογικά επίπεδα [De Luca et al, 2007].

.Συνοπτικά, οι σημαντικότερες λειτουργίες του νερού, οι οποίες και του προσδίδουν την ονομασία “διαλύτης της ζωής” είναι:

- Αποτελεί το βασικό δομικό συστατικό του κυτταροπλάσματος, το θεμελιώδες κυτταρικό στοιχείο των ζωντανών οργανισμών.
- Είναι ουσιαστικής σημασίας για τον έλεγχο της ωσμωτικής πίεσης του σώματος και της διατήρηση της κατάλληλης ισορροπίας μεταξύ νερού και ηλεκτρολυτών
- Αποτελεί το βασικό συστατικό του αίματος που με τη σειρά του είναι ο σημαντικότερος μεταφορέας οξυγόνου, θρεπτικών συστατικών, ορμονών και άλλων ουσιών στα κύτταρα για τις λειτουργίες τους, καθώς και άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού από τα κύτταρα προς τους νεφρούς και τους πνεύμονες.
- Είναι απαραίτητο για την ομαλή λειτουργία των αισθήσεων. Για παράδειγμα τα ακουστικά κύματα μεταφέρονται μέσω υγρού και οι αισθήσεις της γεύσης και της όσφρησης βασίζονται στην διάλυση των συστατικών της τροφής από το νερό.
- Εξασκεί σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος (θερμορύθμιση), καθώς αποτελεί το βασικό συστατικό του ιδρώτα, ο οποίος μέσω της εξάτμισης από την επιφάνεια του δέρματος βοηθά στην αποβολή της περίσσειας θερμότητας από το σώμα.

1.3.2 Ηλεκτρολύτες.

Ως ηλεκτρολύτη ονομάζουμε μια ουσία η οποία όταν βρίσκεται μέσα σε διάλυμα μπορεί να δημιουργήσει ηλεκτρικό ρεύμα. Οι σπουδαιότεροι ηλεκτρολύτες μέσα στα σωματικά υγρά είναι το νάτριο, το κάλιο, το χλώριο, το μαγνήσιο, το ασβέστιο, το διττανθρακικό ιόν και το θεικό ιόν, οι οποίοι έχουν την ικανότητα να δρουν στην κυτταρική μεμβράνη και να δημιουργούν ηλεκτρικό ρεύμα, όπως στα νευρικά ερεθίσματα. Μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν ένζυμα για τη ρύθμιση ενός μεγάλου αριθμού μεταβολικών πορειών στα κύτταρα.

Θα εστιάσουμε όμως στους τρεις πρώτους, εξαιτίας της παρουσίας τους στα πόσιμα διαλύματα που χρησιμοποιούνται για την αναπλήρωση των απωλειών των υγρών, κατά την άσκηση κυρίως [Sawka et al, 2000].

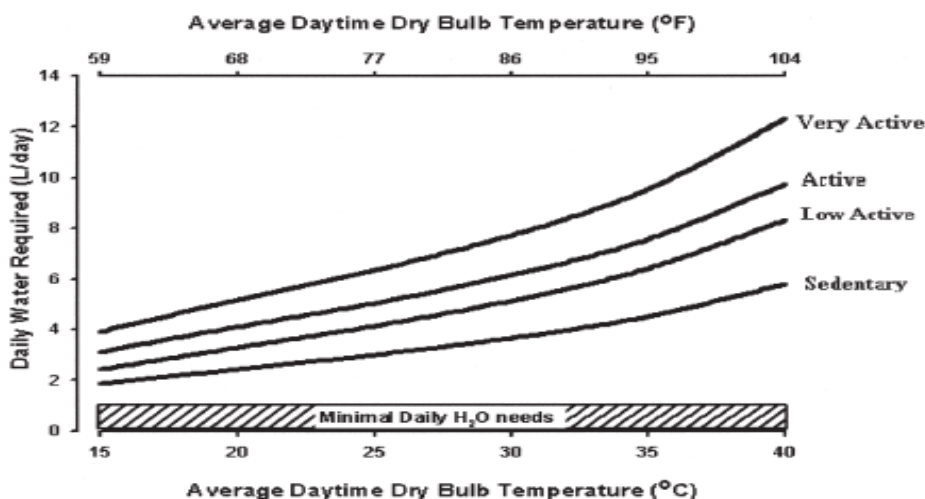
Οι λειτουργίες αυτών στο ανθρώπινο σώμα αναφέρονται συνοπτικά παρακάτω:

Ηλεκτρολύτες	Εκτιμώμενες Ελάχιστες Απαιτήσεις	Βασικές λειτουργίες στον οργανισμό	Συμπτώματα έλλειψης	Συμπτώματα υπερβολικής πρόσληψης	Διαιτητικές πηγές
Νάτριο	500 mg	Το κυριότερο θετικό ιόν στο εξωκυττάριο υγρό, Διάδοση νευρικών ώσεων, Μυική συστολή, Οξεοβασική ισορροπία, Ομοιόσταση του όγκου του αίματος.	Υπονατρίαμια, Μυικές κράμπες, Ναυτία, Εμετός, Ανορεξία, Ίλιγγος, Σπασμοί, Κώμα.	Υπέρταση σε άτομα με προδιάθεση.	Επιτραπέζιο αλάτι, Κατεργασμένα Προϊόντα.
Χλώριο	750 mg	Το κυριότερο αρνητικό ιόν στο εξωκυττάριο υγρό, Διάδοση νευρικών ώσεων, Σχηματισμός HCL στο στόμαχο.	Σπάνια, μπορεί να προκληθούν με απώλεια HCL μέσω εμετών, Σπασμοί.	Υπέρταση σε συνδυασμό με περίσσεια νατρίου	Στενά συνδεδεμένη με εκείνη του νατρίου. Επιτραπέζιο αλάτι, μεγάλη ποικιλία τροφών.
Κάλιο	2000-3500 mg	Το κυριότερο θετικό ιόν στον ενδοκυττάριο χώρο, μεταφορά γλυκόζης μέσα στα κύτταρα, Παρόμοιες λειτουργίες με το νάτριο αλλά ενδοκυττάρια.	Υποκαλιαιμία, Ανορεξία, Μυικές κράμπες, Απάθεια, Παθολογική καρδιακή συχνότητα.	Υπερκαλιαιμία, Αναστολή καρδιακής λειτουργίας.	Ποικιλία τροφών και κυρίως στις μπανάνες, στα εσπεριδοειδή, στα φρέσκα λαχανικά, στο κρέας, στο γάλα και στα ψάρια.

1.3.3 Επιδράσεις αυξημένης απώλειας νερού-αφυδάτωσης.

Η πιο συνηθισμένη αρνητική επίδραση στην ομαλή απόδοση του οργανισμού είναι η αφυδάτωση, δηλαδή η αυξημένη απώλεια υγρών και ειδικότερα νερού από τον οργανισμό. Όπως είδαμε παραπάνω, το σωματικό νερό είναι εξαιρετικής σημασίας για την ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος καθώς και για την διατήρηση της απόδοσης σε θερμό περιβάλλον. Όταν αυξάνεται ο μεταβολικός ρυθμός, κατά την άσκηση για παράδειγμα, μόνο ένα μικρό ποσοστό της παραγόμενης ενέργειας, περίπου το 25%, χρησιμοποιείται για την παραγωγή έργου. Το υπόλοιπο της ενέργειας αυτής απελευθερώνεται με την μορφή θερμότητας με αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος. Η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην συνέχεια μέσω αντισταθμιστικών μηχανισμών στην μετατόπιση των υγρών του σώματος προς την περιφέρεια και άρα και σε εξάτμιση με στόχο την υποστήριξη της θερμορύθμισης, επηρεάζοντας έτσι την αρχικά σταθερή ποσότητα του σωματικού νερού [Manz, 2007]. Η εκάστοτε αλλαγή στο περιεχόμενο νερό σε οποιοδήποτε διαμέρισμα του οργανισμού, οδηγεί σε μια ανακατανομή των σωματικών υγρών και σε αλλαγή των κυτταρικών λειτουργιών οι οποίες σε μεγαλύτερο βαθμό μπορούν να επηρεάσουν την ομαλή λειτουργία ολόκληρου του σώματος [Binkley et al, 2002].

Η αφυδάτωση σε ένα ποσοστό πάνω από 2% του σωματικού βάρους οδηγεί σε μείωση της ικανότητας παραγωγής έργου, καθώς ακόμα και με 1% απώλεια του σωματικού βάρους μπορούν να παρατηρηθούν αρνητικές επιπτώσεις στον οργανισμό. Συγκεκριμένα, η αφυδάτωση οδηγεί σε μείωση του όγκου πλάσματος, μείωση της καρδιακής παροχής και της ροής του αίματος στο δέρμα και τους μύες με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση της θερμοκρασίας του πυρήνα και την εμφάνιση υπερθερμίας και θερμικών βλαβών όπως μυικές κράμπες, λιποθυμικές τάσεις, αδυναμία, αίσθημα κόπωσης και ναυτία. Τα παραπάνω συμπτώματα όπως είναι αναμενόμενο οδηγούν στην μείωση της ικανότητας παραγωγής έργου και της απόδοσης.



Σχήμα 1.4. Σχέση μεταξύ ημερήσιων αναγκών σε νερό – θερμοκρασίας περιβάλλοντος και επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ατόμων

Κλασικό παράδειγμα αποτελεί μια έρευνα από τους Armstrong LE et al κατά την οποία μελετήθηκαν εθελοντές σε κούρσες των 1500, 5000, και 10.000 μέτρων, αφού τους είχε μειωθεί η σωματική τους μάζα κατά 2% με τη βοήθεια διουρητικού. Ο χρόνος που χρειάστηκαν για την ολοκλήρωση της κούρσας, αυξήθηκε κατά 0.16, 1.31 και 2.62 λεπτά (3.4, 6.7 και 6.8% αντίστοιχα) συγκρινόμενος με τον αντίστοιχο χρόνο ολοκλήρωσης της κούρσας, όταν βρίσκονταν σε φυσιολογικά επίπεδα υδάτωσης [Armstrong et al, 1987].

Επίσης, η αφυδάτωση συχνά σχετίζεται και με ένα μεγάλο αριθμό γαστρεντερικών προβλημάτων όπως έμετοι, μετεωρισμός, διάρροια και γαστρεντερική αιμορραγία, καθώς και με διαταραχές της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών με κίνδυνο την ανάπτυξη κάποιας ηλεκτρολυτικής ανεπάρκειας [Maughan et al, 2003 ; Mitchel et al, 1991].

Όπως είδαμε παραπάνω, η εφίδρωση αποτελεί την κύρια οδό απώλειας νερού κατά την πραγματοποίηση οποιασδήποτε μορφής άσκησης ή/και θερμικής καταπόνησης. Ο ιδρώτας αποτελείται κυρίως από νερό (κατά 99%) αλλά αρκετοί βασικοί ηλεκτρολύτες, όπως το νάτριο, το χλώριο και το κάλιο περιέχονται σε αυτόν. Ο ιδρώτας είναι υπότονος σε σχέση με τα σωματικά υγρά, επομένως η συγκέντρωση ηλεκτρολυτών στο αίμα και τα άλλα σωματικά υγρά αυξάνει κατά την άσκηση και κάνει τα υγρά του σώματος υπέρτονα. Σύμφωνα, όμως, με το Αμερικανικό Κολλέγιο Αθλητιατρικής (2007) η υπερκατανάλωση υποτονικών υγρών, όπως επίσης και η

υπερβολική απώλεια νατρίου αποτελεί την κύρια αιτία εμφάνισης υπονατριαιμίας (exercise-associated hyponatremia), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πονοκεφάλους, τάσεις για εμέτους, πρήξιμο των άκρων, κόπωση, σύγχυση και σε ακόμη χαμηλότερες τιμές μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλοπάθεια, πνευμονικό οίδημα και θάνατο.

Τέλος, η αφυδάτωση αυξάνει την πιθανότητα ή σοβαρότητα ραβδομυόλυσης, ένα σύνδρομο που προκαλεί λύση των σκελετικών μυών και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, που σχετίζεται με την ραβδομυόλυση. Χαρακτηριστική αποτελεί η περίπτωση Αμερικανών στρατιωτών που είχαν νοσηλευτεί για σοβαρής μορφής αφυδάτωση και θερμοπληξία, εκ των οποίων το 25% παρουσίασε ραβδομυόλυση και το 13% οξεία νεφρική ανεπάρκεια [ACSM, 2007]..

Παράδοξο αποτελεί το γεγονός ότι παρά τις αρνητικές επιπτώσεις της αφυδάτωσης και την μεγάλη σημασία της διατήρησης μια σχετικά σταθερής ποσότητας σωματικού νερού, υπάρχει και η εσκεμμένη ή εκούσια αφυδάτωση (involuntary dehydration). Πολλοί ασκούμενοι φοβούμενοι τυχόν παρενέργειες από τη μεγάλη κατανάλωση υγρών κατά την άσκηση (πχ, στομαχικές διαταραχές, δυσφορία, τάση για εμετό κλπ), αποφεύγουν τις συστάσεις που δίνει το Αμερικανικό Κολλέγιο Αθλητιατρικής (2007) για την «ιδανική» κατανάλωση υγρών κατά την άσκηση που ανέρχεται στα 150-200 ml ανά 15-20 λεπτά. Επιπλέον, αθλητές που το σωματικό τους βάρος αποτελεί κριτήριο για την συμμετοχή τους σε κάποια αγωνίσματα, όπως οι παλαιστές χρησιμοποιούν διάφορες τεχνικές όπως χρήση διουρητικών για την ταχύτατη απώλεια υγρών, εφίδρωση μέσω σάουνας, μειωμένη πρόσληψη υγρών και τροφών για την άμεση απώλεια σωματικού βάρους [Greenleaf, 1992].

1.3.4 Δείκτες κατάστασης υδάτωσης.

Όπως είδαμε παραπάνω, η αφυδάτωση μπορεί να προξενήσει ένα μεγάλο αριθμό προβλημάτων επηρεάζοντας την απόδοση και γενικότερα την ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Επομένως, ένας αξιόπιστος δείκτης υδάτωσης, αρκετά ευαίσθητος ώστε να έχει την ικανότητα να διαγνώσει μια απώλεια νερού της τάξης του 1-2%, θα ήταν χρήσιμος σε αρκετές περιπτώσεις για την αποφυγή των αρνητικών συνεπειών. Οι άμεσες απώλειες του σωματικού βάρους κατά την παραγωγή έργου, ιδιαίτερα σε θερμό περιβάλλον είναι αποτέλεσμα της απώλειας νερού υπό τη μορφή ιδρώτα. Μια μεταβολή του σωματικού βάρους κατά 1gr αντιπροσωπεύει απώλεια νερού κατά 1ml.

Ωστόσο, τα υγρά ή/και τρόφιμα που καταναλώνονται κατά την διάρκεια της άσκησης καθιστούν δύσκολη τον υπολογισμό της πραγματικής μεταβολής του βάρους.

Επίσης, κατά την αξιολόγηση της κατάστασης υδάτωσης ενός ατόμου, δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη τιμή του συνολικού νερού σώματος που να αντιπροσωπεύει την ενυδατωμένη κατάσταση, γι' αυτόν το λόγο ο προσδιορισμός της κατάστασης υδάτωσης θα πρέπει να γίνει από τις διακυμάνσεις του σωματικού ύδατος πέρα από μια περιοχή που έχει λειτουργικές συνέπειες [ACSM, 2007].

Διάφοροι δείκτες των ούρων όπως η ωσμωμοριακότητα, το ειδικό βάρος, το χρώμα, η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες παρέχουν μια ικανοποιητική εκτίμηση της κατάστασης υδάτωσης [Shirreffs, 2003]. Κάποιες άλλες αιματολογικές παραμέτρους όπως η αιμοσφαιρίνη, η τεστοστερόνη, η ωσμωμοριακότητα του πλάσματος, η επινεφρίνη χρησιμεύουν επίσης ως δείκτες της κατάστασης υδάτωσης, αν και υστερούν στην ικανότητα συλλογής του καθώς απαιτούν την λήψη αίματος. Επιπλέον, μπορεί να επηρεαστούν όχι μόνο από το στρες της αφυδάτωσης αλλά και από το στρες της ίδιας της άσκησης. Τέλος, σε κλινικές καταστάσεις αφυδάτωσης έχουν παρατηρηθεί διαφοροποιήσεις στον τρόπο με τον οποίο μεταβάλλεται η καρδιακή συχνότητα και η συστολική πίεση του αίματος, ωστόσο οι μετρήσεις αυτές δεν έχουν την απαραίτητη ευαισθησία για να έχουν εφαρμογή κατά την άσκηση.

Η επιλογή του κατάλληλου δείκτη για την αξιολόγηση της κατάστασης υδάτωσης εξαρτάται από την ακρίβεια και την ευαισθησία με την οποία επιθυμούμε να εκτιμήσουμε τις απώλειες υγρών, συνυπολογίζοντας την ύπαρξη του κατάλληλου εξοπλισμού, τον χρόνο που απαιτείται για την πραγματοποίηση της μέτρησης και το σχετικό κόστος [Judelson et al, 2008].

Πίνακας 1.2. Δείκτες κατάστασης υδάτωσης [ACSM, 2007]

Μέτρηση	Πρακτικότητα	Εγκυρότητα (οξείες εναντίων χρόνιων αλλαγών)	Ενυδάτωση
Συνολικό Νερό σώματος	Χαμηλή	Οξεία και χρόνια	<2%
Ωσμωτικότητα πλάσματος	Μέτρια	Οξεία και χρόνια	<290mOsmol
Ειδικό βάρος ούρων	Υψηλή	Χρόνια	<1.020g/mL
Ωσμωτικότητα ούρων	Υψηλή	Χρόνια	<700mOsmol
Σωματικό βάρος	Υψηλή	Οξεία και χρόνια	<1%

1.3.5 Ενυδάτωση-το <<ιδανικό>> αθλητικό ποτό.

Βασικοί στόχοι της πρόσληψης υγρών είναι:

1. Η βελτιστοποίηση της κατάστασης υδάτωσης, ιδιαίτερα κατά την διάρκεια παραμονής σε θερμό περιβάλλον και πριν την έναρξη κάποιας μορφής άσκησης.
2. Η παροχή υγρών και ενεργειακών υποστρωμάτων κατά την διάρκεια της παραγωγής έργου.
3. Η επανυδάτωση και η πρόληψη της εμφάνισης των αρνητικών συνεπειών της αφυδάτωσης, κατά την φάση ανάνηψης [American College of Sports Medicine, 2007].

Η επαρκής ενυδάτωση, έχει δείξει, ότι ελαχιστοποιεί την άνοδο της θερμοκρασίας του πυρήνα, ελαττώνει την επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος καθώς αποτρέπει την μείωση του όγκου του αίματος και βοηθά στην διατήρηση ενός βέλτιστου ρυθμού άσκησης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Maughan, 1991). Η συνήθης σύσταση για την εξασφάλιση ικανοποιητικής επανυδάτωσης είναι η κατανάλωση υγρών σε ποσότητα ίση με 150% της απώλειας υγρών. Κάθε όμως υγρό, προκειμένου να είναι ωφέλιμο, θα πρέπει να προωθηθεί από το στόμαχο στο λεπτό έντερο (γαστρική κένωση), να απορροφηθεί από το λεπτό έντερο και κατόπιν να εισέλθει στην συστηματική κυκλοφορία. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες, οι οποίοι εμφανίζουν διαφορές από άτομο σε άτομο, που μπορούν να επηρεάσουν τον ρυθμό γαστρικής κένωσης και εντερικής απορρόφησης, όπως ο όγκος των υγρών, η πυκνότητα των διαλυμένων ουσιών, το θερμιδικό περιεχόμενο, η ωσμωτικότητα, η θερμοκρασία των καταναλισκόμενων υγρών, η ένταση και ο τύπος της άσκησης και τέλος η αφυδάτωση.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υγρά με περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες 6-8% επιδρούν θετικά στον ρυθμό γαστρικής κένωσης και εντερικής απορρόφησης. Επιπλέον, επειδή το στερεό συστατικό του ιδρώτα αποτελείται κυρίως από ηλεκτρολύτες, υπάρχουν αρκετές σημαντικές μελέτες που υποδεικνύουν την ανάγκη αναπλήρωσης αυτών, ιδιαίτερα του νατρίου και του καλίου μετά την άσκηση κατά το στάδιο επανυδάτωσης. Η μη επαρκής αναπλήρωση αυτών για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα άσκησης και παραμονής σε θερμές περιβαλλοντικές συνθήκες μπορεί να οδηγήσει σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Αξιοσημείωτο είναι και το γεγονός ότι η

παρουσία νατρίου στο διάλυμα επανυδάτωσης συμβάλλει στον μέγιστο ρυθμό απορρόφησης νερού από το έντερο [Maughan and Noakes, 1991].

Συνοψίζοντας λοιπόν και σύμφωνα με τις συστάσεις του Αμερικάνικου Κολεγίου Αθλητικής Ιατρικής (2007) το «ιδανικό» αθλητικό ποτό θα πρέπει:

- Να καταναλώνεται σε δροσερή θερμοκρασία (μεταξύ 15° και 22° C) και να έχει παράλληλα ευχάριστη γεύση, ούτως ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή κατανάλωσή του.
- Σε άσκηση διάρκειας μεγαλύτερης της 1 ώρας, συνιστάται η προσθήκη υδατανθράκων στο αθλητικό ποτό, οι οποίοι φαίνεται να έχουν ευεργετική δράση κυρίως γιατί καθυστερούν την εμφάνιση του αισθήματος της κόπωσης προσδίδοντας μια πρόσθετη εξωτερική πηγή ενέργειας, ιδιαίτερα προς το τέλος της άσκησης όπου οι εσωτερικές αποθήκες ενέργειας του οργανισμού τείνουν προς εξάντληση.
- Οι υδατάνθρακες του διαλύματος θα πρέπει να βρίσκονται σε αυτό με περιεκτικότητα 4%-8% (g/100 ml) και κατά προτίμηση να είναι απλά ζάχαρα (γλυκόζη ή σουκρόζη) ή σύνθετοι και όχι φρουκτόζη για να αποφευχθεί τυχόν πρόβλημα γαστρική εκκένωσης.
- Η προσθήκη νατρίου στο διάλυμα επανυδάτωσης (0,5-0,7 g/l νερού) φαίνεται να είναι ευεργετική, γιατί από τη μία πλευρά ενισχύει τη γευστικότητα του διαλύματος ενώ ταυτόχρονα συμβάλει και στην κατακράτηση υγρών προφυλάσσοντας έτσι τους ασκούμενους από την εμφάνιση του φαινομένου της υπονατριαιμίας, το οποίο μπορεί να προξενήσει ποικίλα προβλήματα στον οργανισμό του ασκούμενου.

2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.

2.1 Σκοπός έρευνας.

Τα μέτρια επίπεδα αφυδάτωσης μπορούν να προκαλέσουν πολυάριθμες δυσμενείς αλλαγές στις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Ωστόσο, δεν έχουν παρουσιαστεί μέχρι τώρα στοιχεία που να υποδεικνύουν την επιρροή της αφυδάτωσης στην λειτουργία του ενδοθελίου. Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν να μελετηθεί εάν η μέτρια αφυδάτωση μπορεί να μεταβάλει την ενδοθηλιακή λειτουργία.

2.2 Πρωτόκολλο-Μεθοδολογία.

Στην έρευνα συμμετείχαν δέκα υγιείς νέοι, φυσικά δραστήριοι, μη-καπνιστές, με ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά εντός φυσιολογικών ορίων.

Πίνακας 2.1. Φυσιολογικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

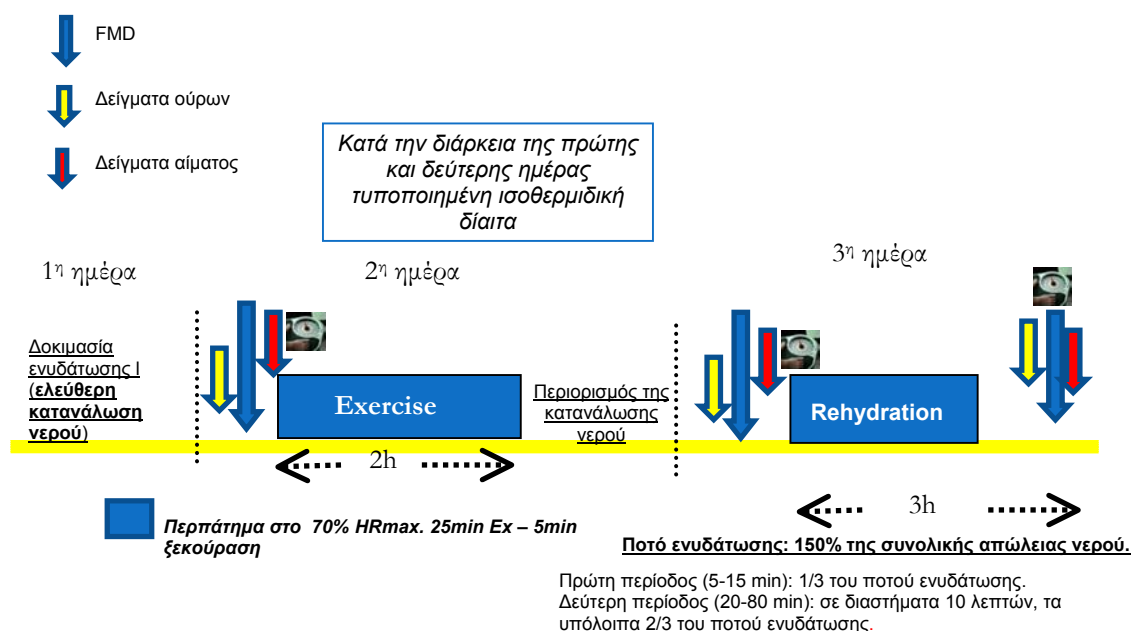
Χαρακτηριστικά	n=10
Ηλικία (έτη)	24.3±1.6
Φύλο (άνδρας /γυναίκα)	10/0
Βάρος (kg)	80.8±4.3
Ύψος (cm)	180.2±5.6
BMI (kg·m ⁻²)	24.4±0.3
Ολικό λίπος σώματος (%)	18.2±2.7
Ισχνή μάζα σώματος (kg)	63.3±1.4
Γλυκόζη νηστείας (mmol/L)	5.2±0.07
Τριγλυκερίδια πλάσματος (mmol/L)	0.94±0.08
Ολική χοληστερόλη (mmol/L)	4.51±0.25
HDL-χοληστερόλη (mmol/L)	1.21±0.08

Οι μεταβλητές είναι μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση.

. Κάθε εθελοντής έδωσε εν επίγνωση συναίνεση μετά από λεπτομερή περιγραφή της διαδικασίας και το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από το Νοσοκομειακό Συμβούλιο Επιθεώρησης.

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας για την συμμετοχή στην μελέτη περιλάμβαναν μια κανονική φυσική εξέταση, έλλειψη μεταβολικής, καρδιαγγειακής, ή νεφρικής νόσου και κανονικό σωματικό βάρος, ύψος και σωματικό λίπος. Η σύσταση του σώματος αξιολογήθηκε από διπλής ενέργειας X-ray απορροφυτικομέτρηση (DPX-MD, Lunar Corp, Madison, WI, ΗΠΑ).

Πειραματικό πρωτόκολλο:



1^η μέρα (αρχική ενυδάτωση): Οι εθελοντές καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της ημέρας κατανάλωσαν μία προκαθορισμένη ισοθερμική δίαιτα (55% υδατάνθρακες, 15% πρωτεΐνη και 30% λίπος σχετικά με την συνολική ενεργειακή πρόσληψη) προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση της διατροφής στην λειτουργία του ενδοθηλίου. Επιπλέον, τους συστήθηκε να αποφύγουν οποιαδήποτε έντονη φυσική δραστηριότητα, καθώς και την κατανάλωση αλκοόλ ή ποτού που να περιέχει καφεΐνη. Παρουσιάστηκαν στο εργαστήριο σε μια καλή ενυδατωμένη κατάσταση, έχοντας καταναλώσει τουλάχιστον 30 ml H₂O /kg σωματικού βάρους [Kavouras et al, 2006].

2^η μέρα (δοκιμασία αφυδάτωσηςI): Με την άφιξη του εθελοντή στο εργαστήριο μετρήθηκε η ειδική βαρύτητα ούρων σύμφωνα με τις οδηγίες από το National Athletic Trainers' Association (2000), στη συνέχεια λήφθηκε δείγμα αίματος και μετρήθηκε το FMD. Καταγράφηκε το σωματικό βάρος και ο εθελοντής κατανάλωσε το προκαθορισμένο πρωινό γεύμα. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η άσκηση.

Πρωτόκολλο άσκησης: Οι εθελοντές πραγματοποίησαν δύο ώρες άσκησης στο διάδρομο, 25 λεπτά άσκηση-5 λεπτά διάλειμα, στο 70% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας (HRmax, 130-140 bpm), σύμφωνα με ένα τροποποιημένο πρωτόκολλο αφυδάτωσης [Castellani et al, 1997; Kenefick et al, 2000], σε θερμοκρασία $\approx 30^{\circ}\text{C}$, με σκοπό την επαγωγή μιας απώλειας υγρών που να αντιστοιχεί περίπου στο 2% του συνολικού σωματικού τους βάρους. Στο τέλος του 2ωρου, υπολογιζόταν το σωματικό βάρος για να καθοριστεί η συνολική απώλεια υγρών. Μετά το πέρας της άσκησης και μέχρι το τέλος της ημέρας, οι εθελοντές ακολούθησαν μια μειωμένη σε υγρά διαίτα, όμοια με εκείνη της πρώτης ημέρας, ενώ συστήθηκε να καταναλώσουν 0.5L μεταλλικού νερού, το οποίο τους το παρείχαν οι ερευνητές.

3^η μέρα: Οι εθελοντές κατά την άφιξη στο εργαστήριο έδωσαν δείγμα ούρων, των οποίων μετρήθηκε το βάρος τους, με σκοπό να προσδιοριστεί η κατάσταση υδάτωσής τους. Έπειτα πραγματοποιήθηκε λήψη δείγματος αίματος, μέτρηση του FMD και καταγραφή του σωματικού βάρους.

Σύμφωνα με την ολική μεταβολή του σωματικού βάρους υπολογιζόταν η ποσότητα του ποτού επανυδάτωσης.

Φάση επανυδάτωσης: Ο εθελοντής παρέμεινε σε ήσυχο περιβάλλον για 3 ώρες. Η συνολική ποσότητα υγρών που κατανάλωσε ισούταν με το 150% της συνολικής απώλειας σωματικού βάρους [ACSM, 2007]. Οι εθελοντές κατανάλωσαν το 1/3 της συνολικής ποσότητας τα πρώτα 15 λεπτά ανά πεντάλεπτο και το υπόλοιπο σε ισόποσες δόσεις ανά 10 λεπτά μέχρι και το 80^ο λεπτό [Kavouras et al, 2006].

Μετά το πέρας της φάσης επανυδάτωσης πραγματοποιήθηκε και η τελευταία μέτρηση της FMD, δειγματοληψία και καταγραφή του τελικού σωματικού βάρους.

Αναλυτικές διαδικασίες:

Ανάλυση ούρων: Το ειδικό βάρος ούρων μετρήθηκε από μια φορητή κλινική διαθλασίμετρο (ATAGO SUR-NE, Τόκιο, Ιαπωνία) και η συγκέντρωση του σωματικού νατρίου καθορίστηκε από ευαίσθητα ηλεκτρόδια ιόντων (i-Lyte $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Li}^+$ system, Instrumental Laboratory, Μιλάνο, Ιταλία).

Flow-mediated dilatation (FMD): Μετά από 10 λεπτά ανάπαυσης σε ύπτια θέση σε ένα ήσυχο, κλιματιζόμενο δωμάτιο με σταθερή θερμοκρασία $22 \pm 1^\circ \text{C}$, η εσωτερική διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας αξιολογήθηκε. Περίδεση του άνω βραχίονα για 5 λεπτά, σε υπερσυστολικά επίπεδα (50 mmHg πάνω από τη συστολική αρτηριακή πίεση), οδήγησε σε αντιδραστική υπεραιμία [Verma et al, 2002]. Τα δεδομένα άρχισαν να καταγράφονται 10 δευτερόλεπτα μετά την διακοπή της απόφραξης για τη μέτρηση της μέγιστης ροής αίματος και στη συνέχεια κάθε 30 δευτερόλεπτα για 5 λεπτά. Ο εθελοντής παρέμεινε στη θέση αυτή για άλλα 5 λεπτά μέχρι η διάμετρος της αρτηρίας να επανέλθει στην αρχική της κατάσταση. A-B λειτουργίας υψηλής-ευκρίνειας απεικόνιση υπερήχων (Acuson 128XP, Mountain View της Καλιφόρνια, ΗΠΑ) με 7,0 MHz γραμμική συστοιχία αισθητήριο χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της FMD. Η μέτρηση της διαμέτρου της αρτηρίας πραγματοποιήθηκε από δύο ανεξάρτητους παρατηρητές, οι οποίοι αγνοούσαν τον σχεδιασμό της μελέτης και την κατάσταση ενυδάτωσης των εθελοντών. Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε ήταν σε συμφωνία με τις κατευθυντήριες γραμμές για τον προσδιορισμό της αγγειοδιαστολής μέσω ροής, όπως προηγουμένως περιγράφηκε, από τον Correti et al (2002). Η δια-και ενδο-μεταβλητότητα του παρατηρητή για της μετρήσεις της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας στο εργαστήριό μας είναι $0,1 \pm 0,12$ και $0,08 \pm 0,19$ χιλιοστών, αντίστοιχα, και η μεταβλητότητα της FMD που υπολογίστηκε σε δύο διαφορετικές ημέρες ήταν $1,1 \pm 1\%$ (κατ'άπολυτη τιμή) [Paramichael et al, 2005]. Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση μετρήθηκαν στη αριστερή βραχιόνιο αρτηρία με τη χρήση ενός πιεσόμετρο υδραργύρου και η μέση αρτηριακή πίεση υπολογίστηκε ως $[(2 \times \text{διαστολική αρτηριακή πίεση}) + \text{συστολική αρτηριακή πίεση}] / 3$. Οι μετρήσεις ελήφθησαν 6-8 λεπτά πριν από την σάρωση κάθε βραχιονίου αρτηρίας.

Τέλος, χρησιμοποιήθηκε ροομετρία μέσω λέιζερ Doppler στο δέρμα για να εξεταστεί η μικροαγγειακή δραστηριότητα, η οποία αξιολογήθηκε κατά την διάρκεια της μέτα-αποφρακτικής αντιδραστικής υπεραιμίας (post-occlusive reactive

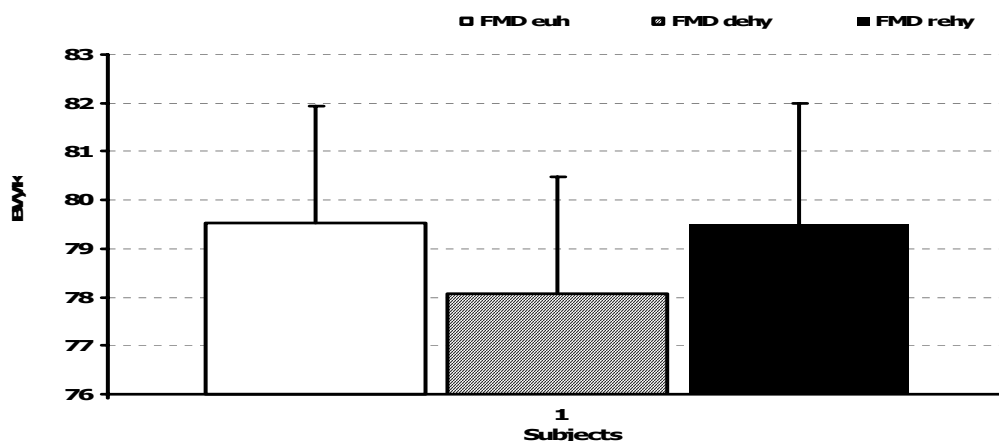
hyperemia, PORH) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Yvonne-Tee et al (2006).

Στατιστική ανάλυση.

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση (means $\pm$ SE mean). Πραγματοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (Repeated Measures Analysis of Variance) προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της αφυδάτωσης στις μεταβλητές της μελέτης. Ως αποδεκτό σημείο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0.05$. Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με την βοήθεια του προγράμματος στατιστικής επεξεργασίας SPSS έκδοσης 13.0.

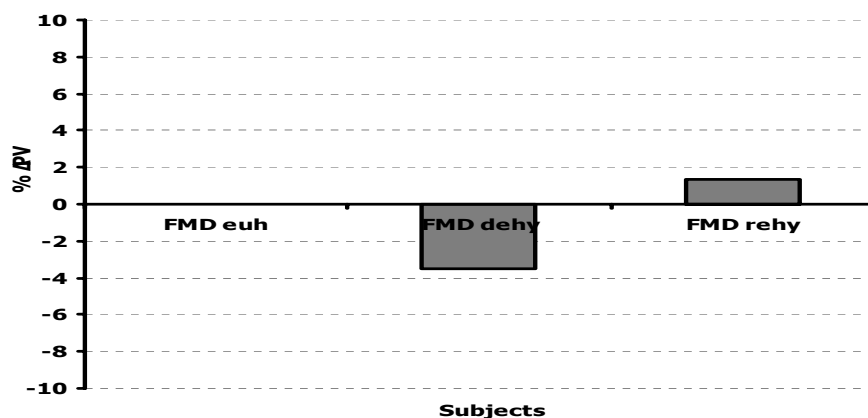
2.3 Αποτελέσματα.

Η άσκηση και ο περιορισμός του νερού προκάλεσαν αφυδάτωση της τάξης του $1.9 \pm 0.1\%$ του σωματικού βάρους ($p < 0.001$), το οποίο όμως επανήλθε πλήρως στα αρχικά του επίπεδα κατά την φάση επανυδάτωσης (Διάγραμμα 1).



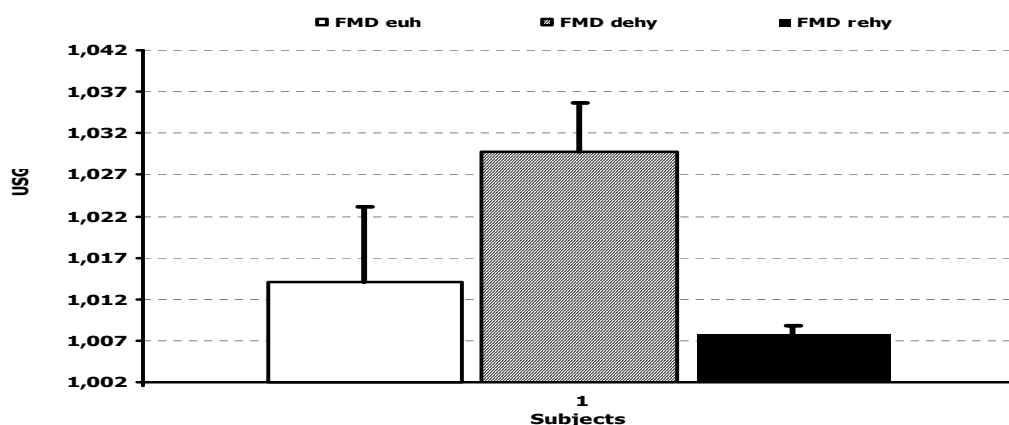
Διάγραμμα 1. Αλλαγές στο σωματικό βάρος των εθελοντών κατά την διάρκεια των τριών φάσεων του πειράματος. Οι μεταβλητές είναι μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση.

Επιπλέον, η αφυδάτωση οδήγησε σε μια μείωση του όγκου πλάσματος κατά $3.5 \pm 1.8\%$, ενώ μετά το πρωτόκολλο επανυδάτωσης ο όγκος πλάσματος των εθελοντών αυξήθηκε κατά $1.3 \pm 1.8\%$ σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα ($p < 0,05$) (Διάγραμμα 2).



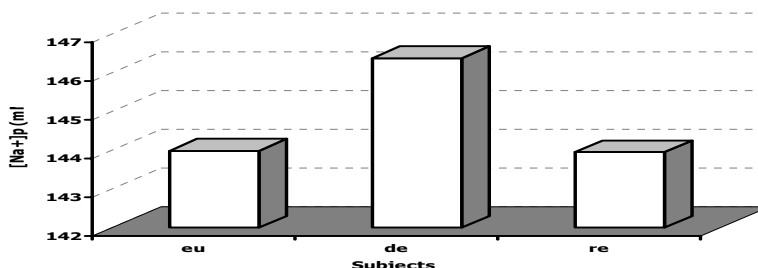
Διάγραμμα 2. Αλλαγές στον όγκο πλάσματος κατά την διάρκεια των τριών φάσεων του πειράματος. Οι μεταβλητές είναι μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση.

Το ειδικό βάρος ούρων (Urine Specific Gravity, USG) αυξήθηκε από 1.015 ± 0.001 κατά την φάση ενυδάτωσης σε 1.029 ± 0.001 στην αφυδάτωση ($p < 0.001$). Στο τέλος όμως της φάσης επανυδάτωσης αποκαταστάθηκε σε φυσιολογικά επίπεδα (1.008 ± 0.001) (Διάγραμμα 3).



Διάγραμμα 3. Αλλαγές στις τιμές του ειδικού βάρους ούρων (USG) κατά την διάρκεια του πειράματος. Οι μεταβλητές είναι μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση.

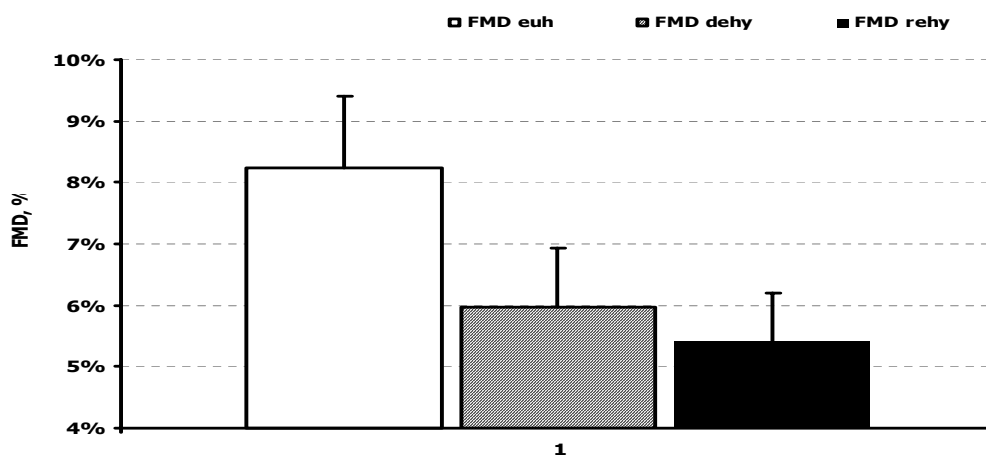
Τα επίπεδα νατρίου στην αρχή και στο τέλος της αφυδάτωσης και επανυδάτωσης ήταν 144.5 ± 0.8 , 146.4 ± 1.0 και 144.2 ± 0.6 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ αντίστοιχα ($p < 0.05$) (Διάγραμμα 4).



Διάγραμμα 4. Αλλαγές στα επίπεδα νατρίου του ορού κατά την διάρκεια του πειράματος.

Οι μεταβλητές είναι μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση.

Τέλος, η αφυδάτωση που επετεύχθη την δεύτερη ημέρα του πειραματικού πρωτοκόλλου προκάλεσε μια μείωση της FMD από $8.35 \pm 1.30\%$ στην αρχή του πειράματος σε $6.38 \pm 0.10\%$ στο τέλος της φάσης αφυδάτωσης. Ωστόσο, στο τέλος της φάσης επανυδάτωσης η FMD όχι μόνο δεν επανήλθε στα πριν της αφυδάτωσης επίπεδα αλλά μειώθηκε ακόμα περισσότερο, στο $5.77 \pm 0.78\%$ ($p < 0.05$) (Διάγραμμα 5).



Διάγραμμα 5. Απόκριση της αγγειοδιαστολής μέσω ροής (FMD) μετά την μέτρια αφυδάτωση.

Οι μεταβλητές είναι μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση

2.4 Συμπεράσματα-Συζήτηση.

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την πιθανή επίδραση της αφυδάτωσης, προκαλούμενη από τον συνδυασμό του περιορισμού της κατανάλωσης νερού και της πραγματοποίησης άσκησης σε θερμό περιβάλλον, στην ενδοθηλιακή λειτουργία.

Το βασικό συμπέρασμα της μελέτης μας ήταν ότι τα μέτρια επίπεδα αφυδάτωσης ($USG = 1.029 \pm 0.001$) οδήγησαν σε μια αξιοσημείωτη διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως αυτή εκτιμήθηκε από την αξιόπιστη μέθοδο της αγγειοδιαστολής μέσω ροής (FMD), σε νεαρά και υγιή άτομα. Επίσης, αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι μετά την επανυδάτωση των εθελοντών η ενδοθηλιακή λειτουργία δεν επανήλθε στα φυσιολογικά της επίπεδα αλλά διαταράχθηκε ακόμη περισσότερο, όπως υποδεικνύει η περαιτέρω μείωση του FMD κατά την τρίτη φάση του πειράματος.

Είναι καλά τεκμηριωμένο, ότι το ενδοθήλιο ασκεί έναν σημαντικό ρόλο στην ανίχνευση των αιμοδυναμικών αλλαγών και στην απάντηση σε αυτές, μέσω της απελευθέρωσης ενός μεγάλου αριθμού αγγειοδραστικών παρακρινών ουσιών, οι οποίες βοηθούν στην διατήρηση της ακεραιότητας του αγγειακού τοιχώματος και στην ρύθμιση της αγγειοκινητικής του λειτουργίας [Green et al, 2004]. Η παρατηρούμενη μείωση του όγκου πλάσματος στην παρούσα μελέτη (3,5% περίπου), υποδεικνύει ότι αυτή η προκαλούμενη από την αφυδάτωση αιμοδυναμική αλλαγή, μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ακόμη και σε νεαρά και υγιή άτομα.

Ο ρόλος της ενυδάτωσης στην διατήρηση της υγείας αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Μελέτες σε υγιείς ενήλικες έχουν δείξει ότι ακόμη και η ήπια αφυδάτωση εξασθενίζει ορισμένες σημαντικές πτυχές των νοητικών λειτουργιών, όπως η συγκέντρωση, η εγρήγορση, και η βραχυπρόθεσμη μνήμη [Ritz and Berrut, 2005]. Επιπλέον, η καλή κατάσταση ενυδάτωσης φαίνεται ότι συμβάλει στην πρόληψη της εμφάνισης ενός μεγάλου αριθμού χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης και της στεφανιαίας καρδιακής ανεπάρκειας [Chan et al. 2002; Manz and Wentz 2005]. Ωστόσο, η ακριβής φυσιολογία των μηχανισμών που σχετίζονται με την αφυδάτωση και την εμφάνιση χρόνιων παθήσεων δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως.

Στην μελέτη αυτή δείξαμε ότι ακόμη και τα μέτρια επίπεδα αφυδάτωσης φαίνεται να επηρεάζουν άμεσα την ομαλή λειτουργία του ενδοθηλίου και πιθανώς μακροπρόθεσμα, όπου το άτομο υπόκειται σε ένα επαναλαμβανόμενο αρνητικό ισοζύγιο ύδατος, μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση. Το φαινόμενο αυτό, αποτελεί έναν πιθανό μηχανισμό που εξηγεί την σχέση της αφυδάτωσης, της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Ένας περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ότι δεν είμαστε σε θέση να διευκρινίσουμε αν η αεροβική άσκηση ή ο περιορισμός του νερού της δίαιτας προκάλεσαν την παρατηρούμενη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, υπάρχει μόνο μία μελέτη [Rognmo et al. 2008] που εξέτασε την επίδραση του χρόνου της άσκησης στη ενδοθηλιακή λειτουργία σε υγιείς ενήλικες. Σε αυτή την πρόσφατη μελέτη, οι Rognmo et al. αξιολόγησαν την ενδοθηλιακή λειτουργία 1 ώρα, 24 ώρες και 48 ώρες εφάπαξ μετά από οξεία περίοδο έντονης (90% HRmax) και σύντομης διάρκειας (5x5min) άσκησης αντοχής σε εκπαιδευμένους άνδρες. Το FMD μειώθηκε 1 ώρα μετά την άσκηση και επανήλθε στις αρχικές του τιμές 24 ώρες μετά την άσκηση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επίδραση της οξείας άσκησης στην ενδοθηλιακή λειτουργία αποχωρεί λίγες ώρες μετά την διακοπή της. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα δεδομένα, μπορούμε να υποθέσουμε ότι στη μελέτη μας, η επίδραση της άσκησης ήταν μειωμένη μετά από 22 ώρες και ως εκ τούτου μια πιθανή εξήγηση για την παρατηρούμενη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να αποδοθεί στο επίπεδο της ίδιας αφυδάτωσης και όχι στην άσκηση που πραγματοποιήθηκε την προηγούμενη ημέρα.

Ένα κομμάτι το οποίο χρίζει ιδιαίτερης αναφοράς και το οποίο πρέπει να τονίσουμε, είναι το γεγονός ότι σύμφωνα με τις τιμές του FMD, η λειτουργία του ενδοθηλίου δε βελτιώθηκε παρά το γεγονός ότι τηρήθηκαν οι προτεινόμενες μέθοδοι επανυδάτωσης, που συστήνονται από το Αμερικάνικο Κολέγιο Αθλητιατρικής (2007) σχετικά με την ποσότητα και την σύσταση των υγρών που πρέπει να καταναλωθούν μετά το πέρας μια αθλητικής δοκιμασίας προκειμένου να επανέλθει η κατάσταση υδάτωσης στα φυσιολογικά επίπεδα και να αποφευχθούν οι αρνητικές συνέπειες της αφυδάτωσης. Το αθλητικό ποτό, λοιπόν, που δόθηκε στους εθελοντές κατά την τρίτη φάση του πειράματος περιείχε τα εξής χαρακτηριστικά:

- Γεύση πορτοκάλι σε θερμοκρασία πιο δροσερή από αυτήν του περιβάλλοντος, μεταξύ 15° και 22° C, για την ενίσχυση της γευστικότητας και την προώθηση της μέγιστης δυνατής κατανάλωσης.
- Συγκέντρωση υδατανθράκων 6% με την μορφή γλυκόζης και σακχαρόζης, για την αύξηση του ρυθμού γαστρικής κένωσης και εντερικής απορρόφησης, καθώς και για την αναπλήρωση των αποθεμάτων γλυκογόνου.
- Συγκέντρωση νατρίου και καλίου 110mg/250ml και 25mg/250ml αντίστοιχα, για την αναπλήρωση των απωλειών των ηλεκτρολυτών και την πρόληψη υπονατριάμιας, για την ενίσχυση της γευστικότητας και την προώθηση της κατακράτησης υγρών.

Το συγκεκριμένο γεγονός υποδεικνύει ότι ίσως αυτή η σύντομη/ταχεία επανυδάτωση, διάρκειας τριών ωρών η οποία ακολουθήθηκε, δεν ήταν ικανή για να επαναφέρει τη διάμετρο της αρτηρίας στα αρχικά της επίπεδα και να ομαλοποιήσει την διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου που προκλήθηκε από την αφυδάτωση, παρόλο που όπως φαίνεται από τους δείκτες υδάτωσης οι εθελοντές επανήλθαν στα φυσιολογικά τους επίπεδα στο τέλος της φάσης επανυδάτωσης (το ειδικό βάρος ούρων αποκαταστάθηκε στην φυσιολογική του τιμή, δηλαδή στο 1.008 ± 0.001).

Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης υποδηλώνουν μια πρόσθετη σημαντική παράμετρο που πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψιν από τους ερευνητές κατά την μεθοδολογία των μελετών της αγγειοδιαστολής μέσω ροής (FMD). Η κατάσταση ενυδάτωσης των ατόμων, όταν θα πραγματοποιείται η μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας θα πρέπει να εξετάζεται, όπως επίσης και άλλοι παράγοντες, όπως η άσκηση, το αλκοόλ, η καφεΐνη, το τσιγάρο κλπ, διότι οι παράγοντες αυτοί φαίνεται ότι επηρεάζουν το ενδοθήλιο και ενέχει ο κίνδυνος να οδηγήσουν σε παρερμηνείες των αποτελεσμάτων.

Τέλος, η επίδραση του χρόνου της αφυδάτωσης στην λειτουργία του ενδοθηλίου και οι επιπτώσεις των διαφορετικών επιπέδων αφυδάτωσης σε αυτό, αποτελούν ενδιαφέροντα θέματα, που χρήζουν ανάγκης για περαιτέρω έρευνα.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δείχνει ότι τα μέτρια επίπεδα αφυδάτωσης σε νεαρά και υγιή άτομα προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στην λειτουργία του ενδοθηλίου. Προς γνώση μας, αυτή είναι η πρώτη έρευνα που εξετάζει την σχέση

μεταξύ ήπιας αφυδάτωσης και ενδοθηλιακής λειτουργίας και δείχνει τις δυσμενείς επιπτώσεις της ήπιας απώλειας νερού στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση. Ωστόσο, οι κλινικές επιπτώσεις, οι βασικοί μηχανισμοί καθώς και οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις αυτής της διαπίστωσης χρειάζονται περαιτέρω έρευνα και αποσαφήνιση.

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.

- Alderton W, Cooper C, Knowles R. Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition. *Biochem J*, 2001; 357: 593-615.
- American College of Sports Medicine, Sawka MN, Burke LM, Eichner ER, Maughan RJ, Montain SJ, Stachenfeld N. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and fluid replacement. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Feb;39(2):377-90).
- Amoroso G, Van Veldhuisen DJ, Rene AT, Mariani M. Pathophysiology of vascular endothelium and circulating platelets: implications for coronary revascularization and treatment. *Int J Cardiol*, 2001; 79: 265-275.
- Armstrong LE, Hubbard RW, Kraemer WJ, Deluca JP, Christensen EL.: Signs and symptoms of heat exhaustion during strenuous exercise. *Ann. Sports Med*. 1987;3:182-189.
- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical application. *Am J Cardiol*, 2002; 90(suppl): 40L-48L.
- Binkley HM, Beckett J, Casa DJ, Kleiner DM, Plummer PE.: National athletic trainers association Position Statement: Exertional Heat Illnesses. *J. of Athl Train* 2002;37(3):329-343.
- Brown AA, Hub FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2001 Apr;73(4):673-86. Review.
- Buemann B, Dyerberg J, Astrup A. Alcohol drinking and cardiac risk. *Nutr Res Rev*, 2002; 15: 91-121.
- Carter, R. I., S. N. Chevront, J. O. Williams. Hospitalizations and death from heat illness in US Army soldiers, 1980–2002. *Med. Sci. Sports Exerc*, 2005; 37:1338–1344.
- Casa DJ, Clarkson PM, Roberts WO. American College of Sports Medicine roundtable on hydration and physical activity: consensus statements. *Curr Sports Med Rep*, 2005; 4: 115-127.
- Castellani JW, Maresh CM, Armstrong LE, Kenefick RW, Riebe D, Echegaray M, Casa D, Castracane VD. Intravenous vs. oral rehydration: effects on subsequent exercise-heat stress. *J Appl Physiol*, 1997; 82: 799-806.
- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it Reversible? *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 325-333.

- Chaffee F. E and I. M. Lytle: ‘‘Basic Physiology and Anatomy’’. 4th edition., Lippincott, Philadelphia, 1980.
- Chakravarthy U, Hayes R, Stitt A, McAuley E, Archer D. Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cell is suppressed by high glucose and advanced glycation end products. *Diabetes*, 1998; 47:945-952.
- Chan J, Knutsen SF, Blix GG, Lee JW, Fraser GE. Water, other fluids, and fatal coronary heart disease: the Adventist Health Study. *American journal of epidemiology*, 2002; 155: 827-833.
- Chi Z, Melendez AZ. Role of Cell Adhesion Molecules and Immune-Cell Migration in the Initiation, Onset and Development of Atherosclerosis. *Cell Adh Migr*. 2007 Oct;1(4):171-5. Epub 2007 Oct 20.
- Clark N. Water: the ultimate nutrient. 1995, *Physician and Sportsmedicine* 23(5): 21-22.
- Correti M, Anderson T, Celermajer D, Herrington D, Vita J, Vogel R. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 257-265.
- Coughlin SR. How the protease thrombin talks to cells. *Proc Natl Acad Sci*, 1999; 96: 11023-11027.
- De Luca LA Jr, Vendramini RC, Pereira DT, Colombari DA, David RB, de Paula PM, Menani JV. Water deprivation and the double- depletion hypothesis: common neural mechanisms underlie thirst and salt appetite. *Braz J Med Biol Res*. 2007 May;40(5):707-12.
- Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Progr Cardiovasc Dis*, 1997; 39: 287-324.
- Esmon CT. The endothelial cell protein C receptor. *Thromb Haemost*, 2000; 83:
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation: A Randomized Trial. *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12):1490-2.
- Esther Lopez-Garcia, Matthias B. Schulze, James B. Meigs, JoAnn E. Manson, Nader Rifai, Meir J. Stampfer, Walter C. Willett, Frank B. Hu. Consumption of *Trans* Fatty Acids Is Related to Plasma Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction, *J Nutr*, 2005 Mar;135(3):562-6.
- Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Molecular and Biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999; 237: 1-30.

- Furchgott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980; 288: 373-376.
- Gale NW, Yancopoulos GD. Growth Factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev*, 1999; 13: 1055-1066.
- Gewaltig M, Kojda G. Vasoprotection by NO: mechanisms and therapeutic potentials. *Cardiovasc Res*, 2002; 55: 250-260.
- Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol*, 2001; 280: F193-F206.
- Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol*. 2004 Nov 15;561(Pt 1):1-25. Epub 2004 Sep 16.
- Greenleaf J. Problem: Thirst, drinking behavior, and involuntary dehydration. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1992; 24: 645-656.
- Hunt S, Groff J. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. 1995, St Paul, MN: West.
- Judelson DA, Maresh CM, Yamamoto LM, Farrell MJ, Armstrong LE, Kraemer WJ, Volek JS, Spiering BA, Casa DJ, Anderson JM. Effect of hydration state on resistance exercise-induced endocrine markers of anabolism, catabolism, and metabolism. *J Appl Physiol*. 2008 Sep;105(3):816-24. Epub 2008 Jul 10.
- Junqueira, L.C Carneiro J, O.Kelley R. Βασική ιστολογία. Αθήνα : ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, 1991: 291-294.
- Karatzi K, Papamichael C, Karatzis E, Papaioannou TG, Voidonikola PT, Lekakis J, Zampelas A. Acute Smoking Induces Endothelial Dysfunction in Healthy Smokers. Is This Reversible by Red Wine's Antioxidant Constituents?. *J Am Coll Nutr*. 2007 Feb;26(1):10-5.
- Kato H. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: Basic and clinical aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002; 22 539-548.
- Kavouras SA, Armstrong LE, Maresh CM, Casa DJ, Herrera-Soto JA, Scheett TP, Stoppani J, Mack GW, Kraemer WJ. Rehydration with glycerol: endocrine, cardiovascular, and thermoregulatory responses during exercise in the heat. *J Appl Physiol*, 2006; 100: 442-450.

- Kenefick RW, Maresh CM, Armstrong LE, Castellani JW, Riebe D, Echegaray ME, Kavouras SA. Plasma vasopressin and aldosterone responses to oral and intravenous saline rehydration. *J Appl Physiol*, 2000; 89: 2117-2122.
- Komori K, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Blood Vessels*, 1990; 27: 238-245.
- Lavallee M, Takamura M, Parent R, Thorin E. Cross-talk between endothelin and nitric oxide in the control of vascular tone. *Heart Fail Rev*, 2001; 6: 265-276.
- Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Stamatelopoulos K, Voutsas A, Stamatelopoulos S: Effects of acute cigarette smoking on endothelium dependent arterial dilatation in normal subjects. *Am J Cardiol*, 1998; 81 :1225 –1228.
- Lissin L, Cooke J. Phytoestrogen and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1403-1410.
- Malte K, Flow-Mediated-Dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1-H5.
- Manz F. Hydration and disease. *J Am Coll Nutr*. 2007 Oct;26(5 Suppl):535S-541S.
- Manz F, Wentz A (2005) The importance of good hydration for the prevention of chronic diseases. *Nutrition reviews* 63: S2-5.
- Maughan RJ, Noakes T. Fluid replacement and exercise stress. A brief review of studies on fluid replacement and some guidelines for the athlete. *Sports Med*. 1991 Jul;12(1):16-31.
- Maughan RJ. Fluid and electrolyte loss and replacement in exercise. *J Sports Sci*. 1991 Summer;9 Spec No:117-42.
- Maughan RJ. Impact of mild dehydration on wellness and on exercise performance. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Dec;57 Suppl 2:S19-23.
- Michiels C. Endothelial Cell Functions. *J Cell Physiol*, 2003; 196: 430-443.
- Mitchell J, Voss K. The influence of volume on gastric emptying and fluid balance during prolonged exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1991. 23: 314-319.
- Nettleton J, Steffen L, Herrington D, Jacobs D. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1369-79.

- Papamichael C, Karatzi K, Stamatelopoulos K, Lekakis J. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. *Clinical science*, 2005; 109: 55-60.
- Papamichael CM, Aznaouridis KA, Karatzis EN, Karatzi KN, Stamatelopoulos KS, Vamvakou G, Lekakis JP, Mavrikakis ME (2005) Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. *Clin Sci (Lond)* 109: 55-60.
- Pearson JD, Carleton JS, Gordon JL. Metabolism of adenine nucleotides by ectoenzymes of vascular endothelial and smooth-muscle cells in culture. *Biochem J*, 1980; 190: 419-421.
- Pearson JD. Endothelial cell Function and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*, 1999; 12: 329-341.
- Preissner KT. Hemostatic protease receptors and endothelial cell function. *Semin Thromb Hemost*, 2000; 26: 451-462.
- Ritz P, Berrut G. The importance of good hydration for day-to-day health. *Nutrition reviews*, 2005; 63: S6-13.
- Rognmo O, Bjornstad TH, Kahrs C, Tjonna AE, Bye A, Haram PM, Stolen T, Slordahl SA, Wisloff U. Endothelial function in highly endurance-trained men: effects of acute exercise. *J Strength Cond Res*, 2008; 22: 535-542.
- Rubanyi GM, Botelho LH. Endothelins. *FASEB J*, 1991; 5: 2713-2720.
- Ruggeri ZM, Preissner KT. Structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost*, 1999; 82: 576-584.
- Russo G, Leopold S, Lascenzo J. Vasoactive substances: NO and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vasc Pharmacol*, 2002; 38: 259-269.
- Sawka MN, Burke L, Eichner R, Maughan R, Montain S, Stachenfeld N. American College of Sports Medicine: Exercise and Fluid Replacement, a position stand. *Medicine & Science in sports & exercise*, 2007; 39: 377-390.
- Sawka MN, Montain SJ. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *Am J Clin Nutr*. 2000 Aug;72(2 Suppl):564S-72S.
- Sazonova IY, Robinson BR, Gladysheva IP, Castellino FJ. Alpha domain deletion converts streptokinase into a fibrin-dependent plasminogen activator through mechanisms akin to staphylokinase and tissue plasminogen activator. *J Biol Chem* 2004; 279: 245-248.
- Selwyn A. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 2003; 91(suppl): 3-11.

- Shiffirin E. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. *AJH*, 2002; 15: 112-115.
- Shimabukuro M, Chinen I, Higa N, Takasu N, Yamakawa K, Ueda S. Effects of dietary composition on postprandial endothelial function and adiponectin concentrations in healthy humans: a crossover controlled study. *Am J Clin Nutr*. 2007 Oct;86(4):923-8.
- Shirreffs SM. Markers of hydration status. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Dec; 57 Suppl 2:S6-9.
- Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2007 Apr;85(4):1068-74.
- Stern DM, Esposito C, Gerlach H, Ryan J, Handley D, Nawroth P. Endothelium and Regulation of coagulation. *Diabetes Care*, 1991; 14: 106-160.
- Stuehr DJ. Mammalian nitric oxide synthases. *Biochim Biophys Acta*, 1999; 1411: 217-230.
- Sudano L, Spieker LE, Hermann F, Flammer A, Lusher TF. Protection of endothelial Function: Targets for Nutritional and Pharmacological Interventions. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47 Suppl 2:S136-50; discussion S172-6.
- Teramoto K, Daimon M, Hasegawa R, Toyoda T, Sekine T, Kawata T, Yoshida K, Komuro I: Acute effect of oral vitamin C on coronary circulation in young healthy smokers. *Am Heart J*, 2004; 148 :300 –305.
- Toborek M, Henniq B, McClain CJ. High energy diets, Fatty acids and Endothelial Cell Function: Implications for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr*, 2001 Apr;20:97-105.
- Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Takewshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest*, 1997; 100: 2793-9.
- Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step towards coronary arteriosclerosis. *Circ J*. 2009 Apr;73(4):595-601. Epub 2009 Feb 18.
- Vanhoytte PM. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur Heart J*, 1998; 19(suppl J): J7-15.
- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*, 2002; 105: 546-549.

- Weitzman RE, Kleeman CR. The clinical physiology of water metabolism. Part I: The physiologic regulation of arginine vasopressin secretion and thirst. *West J Med.* 1979 Nov;131(5):373-400.
- Wu G, Haynes T, Yan W, Meinenger C. Glutamine metabolism to glycosamine is necessary for glutamine inhibition of endothelial nitric oxide synthesis. *Biochem J*, 2001; 353: 245-252.
- Wu G, Meinenger C. Arginine, nutrition and cardiovascular function. *J Nutr*, 2000; 130: 2626-2629.
- Wu G, Meinenger C. Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. *Annu Rev Nutr*, 2002; 22: 61-86.
- Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Rahman AR. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: its strengths and weaknesses. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006; 34: 457-473.
- Zygmunt PM, Edwards G, Weston AH, Larsson B. Involvement of voltage-dependent potassium channels in the EDHF-mediated relaxation of rat hepatic artery, 1997; 121: 141-149.