



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Οι επιδράσεις των νιτρικών στην υγεία
και στην φυσική απόδοση**

The effect of nitrates in health and physical performance

ΦΟΙΤΗΤΡΙΕΣ

Δανιήλ Μαρία-Νίκη (3520027)

Ματιάτου Σταματίνα (3520124)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Δρ. Γεωργακούλη Καλλιόπη, Επίκουρη Καθηγήτρια

Τρίκαλα, 2024

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την παρούσα Πτυχιακή Εργασία θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την επιμελήτρια και επίκουρη καθηγήτρια του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Δρ. Καλλιόπη Γεωργακούλη, για την καθοδήγησή της και τη βοήθειά της σε αυτήν.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
3. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ	12
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	13
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ	15
5.1. Ενδοθήλιο	15
5.2. Ανοσοποιητικό σύστημα	24
5.3. Φλεγμονή	25
5.4. Νευρολογικά	26
5.5 Εργογόνος επίδραση	28
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	36
6.1 Ενδοθήλιο	36
6.2 Φλεγμονή	40
6.3 Γνωστική λειτουργία	41
6.4 Αλληλεπιδράσεις νιτρικών με άλλες ουσίες	41
6.5 Παρενέργειες χορήγησης	43
6.6 Εργογόνος επίδραση	44
6.6.1 Ισχύς και μέγιστη δύναμη	44
6.6.2 Καρδιοαναπνευστικό σύστημα	47
6.6.3 Εγκεφαλική λειτουργία	49
6.6.4 Κόπωση	51
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	52
8. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ	54
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	55

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συμπληρωματική χορήγηση νιτρικών (NO_3^-) έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω των ευεργετικών αποτελεσμάτων που έχουν παρατηρηθεί στον ανθρώπινο οργανισμό από αυτήν. Η παρούσα πτυχιακή εργασία έκανε μία ανασκόπηση της επίδρασής τους τόσο στην υγεία όσο και στην αθλητική απόδοση του ανθρώπου, μέσα από 51 κλινικές μελέτες των τελευταίων 5 ετών. Σχετικά με την υγεία, η χορήγηση NO_3^- φάνηκε να μειώνει την αρτηριακή πίεση, την FMD (αγγειοδιαστολή μέσω ροής), τις παραμέτρους γνωστικής λειτουργίας, ενώ μεικτές επιδράσεις φάνηκε να έχει στην φλεγμονή. Όσον αφορά στην άσκηση, εργογόνος δράση παρατηρήθηκε κυρίως σε δραστηριότητες εκρηκτικότητας, μέγιστης δύναμης και υψηλής ισχύος, όταν το συμπλήρωμα λαμβανόταν μακροχρόνια, ενώ σε αερόβια αθλήματα ή βραχυχρόνια λήψη τα αποτελέσματα είναι, επίσης, μεικτά. Παρόλα αυτά, στον κλάδο υγείας χρίζεται απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση της μακροχρόνιας λήψης NO_3^- , της επίδρασής τους σε περισσότερα κλινικά δείγματα και της συνεργιστικής δράσης τους με άλλα συμπληρώματα. Από την άλλη, στον τομέα της άσκησης απαιτείται η εφαρμογή του συμπληρώματος σε περισσότερα είδη αθλημάτων, η συμπερίληψη των γυναικών και η ταυτόχρονη εργογόνος επίδραση με άλλα συμπληρώματα.

Λέξεις κλειδιά: νιτρικά, καρδιαγγειακά, αρτηριακή πίεση, φλεγμονή, γνωστική λειτουργία, φυσική δραστηριότητα, εργογόνος δράση

ABSTRACT

The supplementation of nitrates (NO_3^-) has concerned the scientific community over the last decades, due to its beneficial impacts that have been observed on human physiology. The current thesis reviews their effect on health as well as athletic performance, through 51 clinical studies of the last 5 years. Regarding the health aspect, NO_3^- supplementation was shown to reduce blood pressure, FMD (Flow Mediated vaso-Dilation), cognitive function parameters, while mixed effects were shown on inflammation. As far as exercise is concerned, there's ergogenic impact mostly observed on explosiveness, maximal strength and high velocity, when supplementation occurred over a long period, while on aerobic exercise or short-time consumption, results were also mixed. However, it's necessary for the health sector to further investigate the longer period of NO_3^- supplementation, their impact on other clinical subjects and their synergistic effect with other supplements. On the other hand, there's a demand in the exercise sector for supplementation on more types of sports,

the inclusion of female participants and the simultaneous ergogenic effect of other supplements.

Keywords: nitrates; cardiovascular; blood pressure; inflammation; cognitive function; physical activity; ergogenic effect

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) αποτελεί ένα μόριο που εμπλέκεται σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες στο ανθρώπινο σώμα, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοδιαστολής, της νευροδιαβίβασης και της ανοσολογικής απόκρισης (Lundberg et al, 2018). Το νιτρικό (NO_3^-) και το νιτρώδες (NO_2^-) παρέχονται στον οργανισμό εξωγενώς μέσω της κατανάλωσης τροφίμων, αλλά παράγονται και ενδογενώς, έχοντας καρδιαγγειακές και μεταβολικές επιδράσεις σε αυτόν (Bondonno et al, 2023).

Το NO απέκτησε αναγνωρισιμότητα στον χώρο της επιστήμης το 1992 χάρη στους Ferid Murad, Robert F. Furchgott και Louis Ignarro, κατακτώντας τον τίτλο «Μόριο της χρονιάς» στο περιοδικό Science (Daniel E. Koshland, Jr., 1992). Οι ίδιοι επιστήμονες, 6 χρόνια αργότερα, βραβεύτηκαν με βραβείο Νόμπελ για την ανακάλυψή τους σχετικά με την δράση του NO ως σηματοδότης στο καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα (Ruth SoRelle, 1998).

Όσον αφορά την ενδογενή παραγωγή νιτρικού οξέος, η ανακάλυψή της έγινε με τυχαίο τρόπο και δεν μελετήθηκε επαρκώς όταν συνέβη. Πιο συγκεκριμένα, ο Robert F. Furchgott αναφέρει πως είχε παρατηρήσει -σε πειράματα που έκανε στην αορτή κουνελιών, στα μέσα της δεκαετίας του 1970- ένα παράγοντα χάλασης στο ενδοθήλιο (EDRF: Endothelium Derived Relaxing Factor), τον οποίο όμως δεν είχε προσδιορίσει. Αυτή η παρατήρηση είχε προκύψει από ένα πειραματικό λάθος ενός συνεργάτη του και δεν είχε μελετηθεί περαιτέρω. Περίπου 15 χρόνια αργότερα όμως, η ίδια παρατήρηση σημειώθηκε από τον συνάδελφό του Billy Martin και τους συνεργάτες του, και κίνησε το ενδιαφέρον του Furchgott, ο οποίος μοιράστηκε τις σχετικές παρατηρήσεις σε συμπόσια, παρακινώντας συναδέλφους του να ασχοληθούν με τον προσδιορισμό του EDRF. Ύστερα από σειρά διαφορετικών εργαστηριακών πειραμάτων, προσδιορίστηκε ότι πιθανότατα ο παράγοντας χάλασης του ενδοθηλιακού ιστού των αγγείων ήταν το NO ή κάποιο σύμπλεγμα που απελευθερώνει NO (R.F.Furchgott, 1998).

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται τόσο μέσω της παραδοσιακής οδού σύνθεσης L-αργινίνης-NO, όσο και της οδού νιτρικών-νιτρώδων-NO που εντοπίστηκε τις τελευταίες δεκαετίες. Όσον αφορά τη πρώτη οδό, η σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου διευκολύνεται από τις συνθάσες NO (NOS), οι οποίες μετατρέπουν το αμινοξύ L-αργινίνη σε L-κιτρολίνη και NO (Cylwik et al., 2005, Durante et al., 2007, Fostermann & Sessa., 2012, Giles., 2006, Moncada & Higgs., 1993, Morris., 2007, Morris., 2016, Wu & Morris., 1998). Τα ένζυμα NOS ανήκουν σε μια οικογένεια αναγωγασών που μοιάζουν με το κυτόχρωμα

P450 και σχετίζονται με το ένζυμο NADPH. Υπάρχουν τουλάχιστον τρεις ισομορφές, η καθεμία ειδική για διαφορετικά όργανα. Το ενδοθηλιακό NOS (eNOS), βρίσκεται κυρίως στο ενδοθήλιο και στο επιθήλιο των αεραγωγών. Το νευρωνικό NOS (nNOS), βρίσκεται στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα και στους σκελετικούς μυς. Τόσο το eNOS όσο και το nNOS εξαρτώνται από το ασβέστιο-καλμοδουλίνη (Su., 2014, Michel & Vanhoutte., 2010, Li & Fostermann., 2013). Η τρίτη ισομορφή, το επαγωγίμο NOS (iNOS), δημιουργείται κυρίως ως απόκριση σε φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 1 σε μακροφάγα και άλλους κυτταρικούς τύπους (Nathan & Ding., 2010, Rath et al., 2014). Παρά τις πρωταρχικές τους θέσεις, και οι τρεις ισομορφές έχουν ανιχνευθεί σε διάφορους ιστούς στο ανθρώπινο σώμα.

Τα κύρια φυσιολογικά ερεθίσματα για την παραγωγή NO στο ενδοθήλιο είναι η παλμική ροή αίματος και το διατμητικό στρες. Η παλμική ροή αίματος αναφέρεται στη ρυθμική, ταλαντευόμενη κίνηση του αίματος μέσω του καρδιαγγειακού συστήματος. Αυτός ο τύπος ροής αίματος χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις στην ταχύτητα και την πίεση, οι οποίες συμβαίνουν με κυκλικό τρόπο, που τυπικά αντιστοιχεί στον καρδιακό κύκλο (η αλληλουχία των γεγονότων σε έναν καρδιακό παλμό/ συστολή-διαστολή) (Giannokostas & Dimakopoulos., 2023). Το διατμητικό στρες αναφέρεται στη δύναμη ανά μονάδα επιφάνειας, που ασκείται από το αίμα που ρέει στα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία. Είναι αποτέλεσμα της δύναμης τριβής μεταξύ του κινούμενου αίματος και των ακίνητων τοιχωμάτων των αγγείων (Singh & Singh., 2024). Οι παραπάνω δυνάμεις ενεργοποιούν τους διαύλους ασβεστίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας στην εξαρτώμενη από το ασβέστιο ενεργοποίηση του eNOS και στην επακόλουθη απελευθέρωση NO. Μόλις παραχθεί, το NO διαχέεται στον παρακείμενο αγγειακό λείο μυ, όπου ενεργοποιεί τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση, αυξάνοντας τα επίπεδα 3',5'-κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης και προκαλώντας χαλάρωση των λείων μυών (Behrendt & Ganz., 2002).

Περνώντας στο μονοπάτι νιτρικών-νιτρώδων-NO, τα νιτρικά που προέρχονται από τη διατροφή και την οξείδωση του NO απορροφώνται από το λεπτό έντερο και κυκλοφορούν σε όλο το σώμα. Ένα μέρος των κυκλοφορούντων νιτρικών απορροφάται ενεργά από τους σιελογόνους αδένες, όπου συγκεντρώνεται και εκκρίνεται στο σάλιο (Lundberg et al., 2008). Στη στοματική κοιλότητα, τα κοινά βακτήρια στην επιφάνεια της γλώσσας μετατρέπουν τα νιτρικά άλατα σε νιτρώδη μέσω των ενζύμων νιτρικής αναγωγής (Hezel & Weitzberg., 2015). Τα επίπεδα νιτρικών και νιτρώδων στο σάλιο είναι σημαντικά υψηλότερα από αυτά στο πλάσμα, λόγω της υψηλής αποτελεσματικότητας των συγκεκριμένων βακτηρίων (Lundberg & Govoni, 2004). Τα νιτρώδη στη συνέχεια καταπίνονται και εισέρ-

χονται ξανά στην κυκλοφορία του αίματος μετά την απορρόφηση. Κάτω από υποξικές (χαμηλό οξυγόνο) και όξινες συνθήκες, τα νιτρώδη μπορούν να αναχθούν σε μονοξείδιο του αζώτου από πολλαπλά ενζυματικά και μη ενζυματικά συστήματα, όπως π.χ. αναγωγή από ένζυμα όπως η ξανθινοοξειδορεδοουκτάση, η αιμοσφαιρίνη, η μυοσφαιρίνη και τα μιτοχονδριακά ένζυμα ή η μη ενζυματική μετατροπή που επηρεάζεται θετικά από όξινες συνθήκες στο στομάχι ή στους ισχαιμικούς ιστούς (Li et al., 2001, Cosby et al., 2003, Bryan et al., 2005).

Το NO είναι βασικός ρυθμιστής της αγγειακής ομοιόστασης και ακεραιότητας. Εκτός από την ισχυρή αγγειοδιασταλτική του δράση, το NO αναστέλλει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυών των αγγείων και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Αυτές οι βιολογικές δράσεις του NO το καθιστούν ζωτικό στοιχείο για τη φυσική άμυνα του οργανισμού έναντι αγγειακών τραυματισμών, φλεγμονών και θρόμβων, τα οποία είναι όλα σημαντικά γεγονότα στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Behrendt & Ganz., 2002).

Τα νιτρικά παίζουν, επίσης, ρόλο στην υποστήριξη της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και στη ρύθμιση της φλεγμονής, ενεργώντας τόσο ως προφλεγμονώδης όσο και ως αντιφλεγμονώδης μεσολαβητής ανάλογα με το πλαίσιο. Στην οξεία φλεγμονή, το μονοξείδιο του αζώτου μπορεί να προάγει τη στρατολόγηση και την ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στο σημείο της μόλυνσης ή του τραυματισμού. Αντίθετα, βοηθά, επίσης, στην επίλυση της φλεγμονής, ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού, αποτρέποντας έτσι τη χρόνια φλεγμονή που μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους ιστούς. Επομένως, οι ρυθμιστικές επιδράσεις του μονοξειδίου του αζώτου στη φλεγμονή βοηθούν στη ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων και στη διατήρηση της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού (Banez et al., 2020, Raubenheimer et al., 2019).

Επιπρόσθετα, έχει προταθεί πως τα διατροφικά νιτρικά βελτιώνουν τη γνωστική λειτουργία μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν ενισχυμένη εγκεφαλική ροή αίματος, νευροαγγειακή σύζευξη και νευροπροστασία. Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο, το μονοξείδιο του αζώτου είναι ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό. Βοηθά στη χαλάρωση και τη διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων, βελτιώνοντας τη ροή του αίματος και την παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο. Η ενισχυμένη εγκεφαλική ροή αίματος είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της βέλτιστης εγκεφαλικής λειτουργίας, καθώς διασφαλίζει ότι οι νευρώνες λαμβάνουν επαρκές οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, που είναι απαραίτητα για τις

γνωστικές διαδικασίες. Μελέτες έχουν δείξει ενισχυμένες εκτελεστικές λειτουργίες, όπως η επίλυση προβλημάτων, η λήψη αποφάσεων και η λειτουργική μνήμη (Kelly et al., 2013).

Τα νιτρικά, προερχόμενα από τη διατροφή, θεωρούνταν επιβλαβή για αρκετά χρόνια, κυρίως εξαιτίας της συσχέτισής τους με την ανάπτυξη καρκίνου, η οποία οδήγησε στην επιβολή αυστηρών κανονισμών για τις συγκεντρώσεις τους στα τρόφιμα. Ωστόσο, μετά την ανακάλυψη των Green et al. (1981) για τη δεύτερη προέλευση των νιτρικών, δηλαδή τη παραγωγή τους και από το ανθρώπινο σώμα, άρχισαν να μελετώνται οι πιθανές θετικές επιδράσεις των νιτρικών στην υγεία.

Τα νιτρικά εντοπίζονται κυρίως στα φυλλώδη λαχανικά, όπως σπανάκι, μαρούλι και ρόκα και σε ρίζες, όπως το παντζάρι. Ειδικότερα, μία μελέτη υπολόγισε πως η κατανάλωση νιτρικών του μέσου ανθρώπου προέρχεται κατά 80% από τα προαναφερόμενα λαχανικά (Hord et al., 2009). Επιπρόσθετα, νιτρικά βρίσκονται και σε επεξεργασμένα κρέατα - όπου χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα για τη βελτίωση του χρώματος ή την επέκταση της διάρκειας ζωής του τροφίμου (Munekata et al, 2020)- αλλά και στο νερό που πίνουν οι άνθρωποι, ειδικά σε περιοχές όπου παρατηρείται γεωργική απορροή ή μόλυνση από τη χρήση λιπασμάτων.

Οι δύο τελευταίες πηγές νιτρικών (επεξεργασμένο κρέας και μολυσμένο νερό) είναι και ο λόγος που προέκυψε εξ αρχής η συσχέτισή τους με καρκίνους του πεπτικού συστήματος και άλλα προβλήματα υγείας. Αυτή προκύπτει λόγω του σχηματισμού νιτροζαμινών από τις αντιδράσεις νιτρικών και δευτερογενών αμινών στο γαστρεντερικό σύστημα (Mensinga et al, 2003). Οι νιτροζαμίνες είναι εξαιρετικά καρκινογόνες ενώσεις αζώτου, ωστόσο περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διαλευκανθεί εντελώς η συσχέτιση. Επιπλέον, σημαντική είναι και η πηγή από όπου αυτές προέρχονται (κόκκινο επεξεργασμένο κρέας ή λαχανικά) καθώς και τα διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του κάθε πληθυσμού (Mensinga et al, 2003).

Πέρα από τον κλάδο υγείας, τα νιτρικά έχουν απασχολήσει και τον κλάδο του αθλητισμού την τελευταία δεκαετία (Senefeld et al, 2020). Αποτελούν το μοναδικό συμπλήρωμα διατροφής που καταναλώνεται άμεσα ως τρόφιμο (κυρίως στην μορφή συμπυκνωμένου χυμού παντζαριού) και συμβάλλει στην βελτίωση της αθλητικής απόδοσης (Tan et al., 2022). Αυτό συμβαίνει, σύμφωνα με τους Senefeld et al. (2020), μέσω δράσεων του NO που επηρεάζουν τις λειτουργίες των αγγείων, των μιτοχονδρίων και της κόπωσης. Οι Van De Walle & Vukovich (2018) σε μια μετα-ανάλυσή τους αναφέρουν πως τις ευεργετικές δράσεις των νιτρικών στην φυσική απόδοση επηρεάζουν το είδος της άσκησης, το προπο-

νητικό επίπεδο των ασκούμενων και η διατροφή που ήδη ακολουθούν, το περιβάλλον που κατοικούν, αλλά και η χρονική στιγμή και η διάρκεια χορήγησης του συμπληρώματος. Παρόλο που υπάρχει πληθώρα ερευνών που υποστηρίζουν την αποτελεσματική δράση των συμπληρωμάτων νιτρικών, υπάρχει κι ένα μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας το οποίο αναφέρει στατιστικά μη-σημαντικά στοιχεία για την δράση τους, καθιστώντας το θέμα ως αμφιλεγόμενο (Hoon M.W. et al, 2013).

ΑΠΟΣΑΦΗΝΙΣΗ ΟΡΩΝ

Μονοξείδιο του αζώτου (NO): Το μονοξείδιο του αζώτου είναι ένα διατομικό μόριο που αποτελείται από ένα άτομο αζώτου και ένα άτομο οξυγόνου. Εμπλέκεται σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες στο ανθρώπινο σώμα, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοδιαστολής, της νευροδιαβίβασης και της ανοσολογικής απόκρισης (Lundberg et al, 2018).

Νιτρικό (NO_3^-): Το νιτρικό είναι ένα ανιόν που αποτελείται από ένα άτομο αζώτου και τρία άτομα οξυγόνου, με φορτίο -1. Είναι ένα πολυατομικό ιόν και βρίσκεται συνήθως σε ανόργανες ενώσεις, ιδιαίτερα σε άλατα. Τα νιτρικά άλατα είναι διαλυτά στο νερό και είναι ευρέως κατανεμημένα στη φύση, απαντώνται δε φυσικά στο έδαφος, το νερό και ορισμένα τρόφιμα (Bondonno et al, 2023).

Αγγειοδιαστολή: Αγγειοδιαστολή είναι η διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων ως αποτέλεσμα της χαλάρωσης των μυϊκών τοιχωμάτων τους. Είναι ένας μηχανισμός που ενισχύει τη ροή του αίματος σε περιοχές του σώματος που στερούνται οξυγόνου ή/και θρεπτικά συστατικά (Joyner & Dietz, 1997).

Μεταβολικό σύνδρομο: Το μεταβολικό σύνδρομο είναι μια ομάδα νοσημάτων που αποτελούν παράγοντες κινδύνου ειδικούς για καρδιαγγειακή νόσο.

Συμπλήρωμα διατροφής: Σύμφωνα με το Κογκρέσο των ΗΠΑ και τον νόμο περί Συμπληρωμάτων Διατροφής για την Υγεία και την Εκπαίδευση του 1994, ορίζεται ως «οποιοδήποτε προϊόν (εκτός από καπνό) έχει σκοπό την διαιτητική συμπλήρωση, περιέχοντας ένα ή περισσότερα από τα εξής συστατικά: βιταμίνη, μέταλλο, βότανο, αμινοξύ, διατροφική ουσία που αυξάνει την θερμιδική πρόσληψη, ή συμπύκνωμα, μεταβολίτης, στοιχείο, εκχύλισμα ή συνδυασμός από οποιαδήποτε συστατικά προαναφέρθηκαν». Επιπλέον, αφορά βρώσιμο προϊόν, που δεν χρησιμοποιείται ως αποκλειστικό τρόφιμο και φέρει την ανάλογη επισήμανση συμπληρώματος. Οι Maughan et al. (2018) προσθέτουν στον παραπάνω ορισμό ότι το συμπλήρωμα προστίθεται σε μια φυσιολογική διατροφή, προκειμένου να προσφέρει οφέλη στην υγεία ή/και στην φυσική δραστηριότητα.

Φυσική απόδοση (ή φυσική λειτουργία): Ορίζεται η ικανότητα διεκπεραίωσης ενός ευρέος φάσματος δραστηριοτήτων, από την αυτοεξυπηρέτηση έως και πολύπλοκες ικανότητες που απαιτούν την συμμετοχή σε κοινωνικά δρώμενα. Περιλαμβάνει την κινητικότητα των κάτω άκρων, την επιδεξιότητα των άνω άκρων, την αξονική λειτουργία του λαιμού και της πλάτης, καθώς και την εκτέλεση απαραίτητων καθημερινών δραστηριοτήτων (Van Lummel et al, 2015). Η παρούσα πτυχιακή εργασία εστιάζει σε μία από τις υποκατηγορίες της φυσικής απόδοσης, την φυσική δραστηριότητα, στον πληθυσμό των αθλητών.

Φυσική δραστηριότητα: Κάθε είδος εσκεμμένης δραστηριότητας που απαιτεί ενέργεια για την κίνηση των σκελετικών μυών. Περιλαμβάνει τύπους άσκησης όπως το περπάτημα και την ποδηλασία, τον χορό, τις προπονήσεις στο γυμναστήριο, αθλήματα κ.α. (Van Lummel et al, 2015).

3. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

Σκοπός της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας ήταν να περιγραφεί ο μηχανισμός και ο βαθμός επιρροής των νιτρικών στην υγεία του ανθρώπου και την αθλητική απόδοση. Ειδικότερα, εξετάστηκαν τα ευεργετικά αποτελέσματά τους στην λειτουργία του ενδοθηλίου, του ανοσοποιητικού και του νευρολογικού συστήματος. Επιπλέον, δόθηκε σημασία στην λειτουργία του μυϊκού, αναπνευστικού και νευρικού συστήματος υπό την χορήγηση συμπληρωμάτων νιτρικών κατά την άσκηση. Για αυτόν τον λόγο τέθηκαν οι στόχοι εύρεσης και διερεύνησης μελετών με στατιστικά σημαντικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την θετική επίδραση των προαναφερθέντων μορίων στον ανθρώπινο οργανισμό.

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την διεξαγωγή της παρούσας πτυχιακής εργασίας το θέμα μοιράστηκε σε δύο κύρια μέρη: 1) Η επίδραση των νιτρικών στην υγεία, 2) Η επίδραση των νιτρικών στην φυσική απόδοση. Έπειτα, με την καθοδήγηση της επιβλέπουσας καθηγήτριας, διαμορφώθηκαν οι ενότητες (δομή) της εργασίας, εντοπίστηκαν οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση των άρθρων, ορίστηκαν τα φίλτρα και διευκρινίστηκαν τα σημεία εστίασης, αλλά και τα σημεία που θα αναφέρονταν περιληπτικά ή θα παραλείπονταν εξ ολοκλήρου.

Για την συγγραφή της εισαγωγής, η οποία εμπεριέχει γενικές πληροφορίες για το θέμα, χρησιμοποιήθηκαν οι επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar.

Για την συγγραφή της ενότητας «Κατηγοριοποίηση & Σύνοψη Βιβλιογραφίας», στην οποία αναφέρονται τα αποτελέσματα κλινικών/παρεμβατικών μελετών, έγινε αναζήτηση πληροφοριών από άρθρα δημοσιευμένα στην επιστημονική βάση δεδομένων PubMed. Για το μέρος του θέματος που αφορά στην επίδραση των νιτρικών στην υγεία, έγιναν αναζητήσεις με τις λέξεις-κλειδιά:

((dietary nitrate) OR (nitrate supplementation)) AND (cardiovascular),
((dietary nitrate) OR (nitrate supplementation)) AND (cognitive function),
((dietary nitrate) OR (nitrate supplementation)) AND (immune),
((dietary nitrate) OR (nitrate supplementation)) AND (inflammation),
((dietary nitrate) OR (nitrate supplementation)) AND (cancer),

ενώ για το μέρος του θέματος που αφορά στην επίδραση των νιτρικών στην σωματική απόδοση, έγιναν αναζητήσεις με τις λέξεις κλειδιά:

((dietary nitrate) OR (nitrate supplementation)) AND (exercise) AND (performance),
((dietary nitrate) OR (nitrate supplementation)) AND (exercise) AND (athletic performance),
((dietary nitrate) OR (nitrate supplementation)) AND (exercise) AND (physical performance).

Προκειμένου να περιοριστεί ο μεγάλος αριθμός διαθέσιμων άρθρων και να εξασφαλισουμε αποτελέσματα πρόσφατων παρεμβατικών ή/και κλινικών μελετών, αποκλειστικά σε ανθρώπους, επιλέχθηκαν τα εξής φίλτρα:

1. Έρευνες εντός της τελευταίας 5ετίας (2019-2024),
2. Έρευνες αποκλειστικά σε ανθρώπους,
3. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials ή RCTs),
4. Κλινικές μελέτες (Clinical Trials).

Επιπροσθέτως, συμπεριλήφθηκαν και τα δύο βιολογικά φύλα (αρσενικό, θηλυκό), ενώ η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν κατά προτίμηση ενήλικη.

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν στην πρώτη αναζήτηση (δηλαδή αυτή που αφορά στις επιδράσεις στην υγεία), αποκλείστηκε οποιαδήποτε μελέτη διεξαγόταν σε ζώα, αλλά και οποιαδήποτε μελέτη αφορούσε άσκηση ή αθλητική απόδοση. Από την άλλη, στην δεύτερη αναζήτηση (η οποία αφορά στις επιδράσεις στην σωματική απόδοση), αποκλείστηκε οποιαδήποτε μελέτη αφορούσε μη-υγιή πληθυσμό. Μελέτες οι οποίες επικεντρώνονταν σε υγιείς ομάδες ατόμων με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (π.χ. μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εγκύους, ανήλικο πληθυσμό κ.α.) θα λαμβάνονταν, επίσης, υπόψιν.

Οι μελέτες που προέκυψαν από την αναζήτηση, κατατάχθηκαν σε διαφορετικούς πίνακες βάσει της μεταβλητής που διερευνήθηκε στην εκάστοτε μελέτη, όπως φαίνεται στην ενότητα «Αποτελέσματα». Από αυτές που σχετίζονταν με την σωματική απόδοση, αποκλείστηκε η εξής:

Baker et al (2019), Short-Term Mediterranean Diet Improves Endurance Exercise Performance: A Randomized-Sequence Crossover Trial, η οποία δεν σχετιζόταν άμεσα με το θέμα, καθώς η διατροφική παρέμβαση ήταν η μεσογειακή διατροφή κι όχι μια άμεση πηγή νιτρικών με υψηλή συγκέντρωση σε αυτά.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

5.1. Ενδοθήλιο

Μελέτη	Συμμετέχοντες	Είδος Μελέτης	Χρονικό Πλαίσιο	Ποσότητα Συμπληρώματος	Τι Μετρήθηκε	Αποτελέσματα
Akins et al., 2021	11 μαύροι, 8 λευκοί άντρες	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	2 φάσεις. Η Φάση 1 ολοκληρώθηκε σε μία επίσκεψη, ενώ η φάση 2 ολοκληρώθηκε σε δύο επισκέψεις που απείχαν ~ 1 εβδομάδα	~12.8 mmol NO₃⁻ - placebo (~0.0055 mmol NO₃⁻) (Χυμός παντζαριού)	Συγκέντρωση NO ₃ ⁻ και NO ⁻ 2, αιμοδυναμικές αποκρίσεις της βραχιόνιου αρτηρίας κατά τη διάρκεια 3 λεπτών ψυχικού στρες (υπερηχογράφημα διπλής όψης Doppler), αιματική ροή	Η αιματική ροή του αντιβραχίου κατά τη διάρκεια του ψυχικού στρες ήταν αυξημένη στους μαύρους άνδρες αλλά δεν επηρεάστηκε από τη λήψη νιτρικών
Alasmari et al., 2024	81 ασθενείς με Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και συστολική ΑΠ ≥130 mmHg	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	12 εβδομάδες	400 mg NO ₃ ⁻ (Χυμός παντζαριού)	Συστολική αρτηριακή πίεση, “6-min walk distance”, δείκτης αντιδραστικής υπεραιμίας (RHI), δείκτης αύξησης (Aix), νιτρικά πλάσματος, λειτουργία αιμοπεταλίων	Μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση, βελτιωμένη “6-min walk distance”, βελτιωμένοι δείκτες RHI και Aix
Ashor et al., 2019	Δέκα νεότεροι (ηλικίας 18-40 ετών) και δέκα μεγαλύτεροι (ηλικίας 55-70 ετών) υγιείς συμμετέχοντες	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή με placebo	4 επισκέψεις που απείχαν μια εβδομάδα μεταξύ τους	1) NO ₃ ⁻ συμπλήρωμα (ενεργό) + βιταμίνη C (ενεργό), 2) NO ₃ ⁻ συμπλήρωμα (ενεργό) + βιταμίνη C (placebo). 3) NO ₃ ⁻ συμπλήρωμα (placebo) + βιταμίνη C (ενεργό) 4) NO ₃ ⁻ συμπλήρωμα (placebo) + βιταμίνη C (placebo). Το NO ₃ ⁻ συμπλήρωμα αντιστοιχούσε στην ποσότητα σε 150-250 g πλούσιων σε νιτρικά λαχανικών και η δόση βιταμίνης C ήταν 20 mg/kg του συμμετέχοντα	Διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση, δερματική μικροαγγειακή ροή αίματος με Doppler, ταχύτητα περιφερικού παλμικού κύματος (PWV) και διατασιμότητα αρτηρίας, νιτρικά και νιτρώδη πλάσματος, βιταμίνη C πλάσματος, αγγειακή λειτουργία (αντιδραστική υπεραιμία μετά την απόφραξη (PORH))	Με τη λήψη βιταμίνης C μειώθηκε σημαντικά το PWV, η συστολική, διαστολική και μέση ΑΠ μειώθηκε στους μεγαλύτερους συμμετέχοντες η διαστολική ΑΠ αυξήθηκε σε νεότερους συμμετέχοντες. Τα συμπληρώματα νιτρικών δεν επηρέασαν σημαντικά την ΑΠ ή την αγγειακή λειτουργία τόσο στους νεότερους όσο και στους μεγαλύτερους συμμετέχοντες. Ωστόσο, συνδυασμός συμπληρωμάτων με νιτρικά άλατα και βιταμίνη C μείωσε τη μέση

						αρτηριακή ΑΠ και τη PWV στους μεγαλύτερους συμμετέχοντες
Bath et al., 2022	49 κάτοικοι γηροκομείων και οίκων φροντίδας	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	60 ημέρες	400 mg NO_3^- (Χυμός παντζαριού)	Συγκέντρωση νιτρικών σε δείγμα σάλιων και ούρων, και συχνότητα λοιμώξεων/κλινικών συμβάντων	Λοιμώξεις, νοσηλεία και θάνατοι σημειώθηκαν στο 33% των κατοίκων. Απαιτείται μεγαλύτερο δείγμα και περισσότερες μελέτες.
Bock et al., 2021	14 ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	3 επισκέψεις, στις οποίες γίνονταν μετρήσεις 2 ώρες πριν και 2 ώρες μετά τη χορήγηση νιτρικών	4.03 mmol NO_3^- (χαμηλή δόση) 8.06 mmol NO_3^- (υψηλή δόση) - placebo (~0.10 mmol NO_3^-) (Νερό με διαλυμένη σκόνη παντζαριού)	Συγκέντρωση νιτρικών και νιτρώδων πλάσματος, καρδιακός ρυθμός, αναπνεόμενος όγκος (Vt), αναπνευστικός ρυθμός (RR), μέγιστο εκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα (P_{EECO_2}), αρτηριακή πίεση ηρεμίας και καρδιοπνευμονικές αποκρίσεις κατά την εισπνευστική υποξία	Η συστολική αρτηριακή πίεση αυξήθηκε μόνο στο placebo, η κορυφαία αναπνευστική απόκριση στην υποξία αυξήθηκε μόνο στο placebo. Σταθεροποίηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (με την άμβλυση της αύξησης της νωρίς το πρωί)
Bock et al., 2022	Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	Κλινική δοκιμή με placebo	8 εβδομάδες	2.5 mmol NO_3^- , 0.29 mmol NO_2^- (Χυμός παντζαριού)	Περιφερειακή και κεντρική αρτηριακή πίεση, δείκτης αύξησης (Aix), συγκέντρωση νιτρικών και νιτρώδων πλάσματος	Μειωμένη περιφερειακή συστολική ΑΠ, Μειωμένη κεντρική συστολική ΑΠ, Μειωμένος Δείκτης Αύξησης (Aix)
Casey & Bock, 2021	10 ηλικιωμένοι (ηλικία: 67 ± 3)	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	4 εβδομάδες	2.5 mmol NO_3^- , 0.29 mmol NO_2^- (Χυμός παντζαριού)	Συγκέντρωση νιτρικών και νιτρώδων πλάσματος, διάμετρος βραχιόνιας αρτηρίας, ταχύτητα αίματος (V_{mean}) και αρτηριακή πίεση σε ανάπαυση και το ίδιο κατά τη διάρκεια δύο δοκιμών άσκησης χειρολαβής	Βελτίωση της αγγειοδιαστολής μέσω της μείωσης της ανάδρομης και ταλαντευόμενης διάτμησης της αρτηρίας
Cherukuri et al., 2020	67 άτομα ($59,3 \pm 9,0$ έτη) με μέση συστολική και διαστολική ΑΠ >120 και 80 mmHg αντίστοιχα	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	12 εβδομάδες	314 mM NO_3^- (εγχύλιση παντζαριού, νιτρική θειαμίνη και νιτρικό κάλιο παρουσία ασκορβικού οξέος, για αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα)	Ιατρικό ιστορικό (οικογενειακό ιστορικό καρδιακών παθήσεων, ιστορικό καπνίσματος, φάρμακα). Συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Νιτρικά και νιτρώδη στο πλάσμα	Μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Βελτίωση της αγγειοδιαστολής μέσω ροής

				NO) • Δισκία χωρίς NO_3^- (placebo).	και στο σάλιο. Αγγειοδιαστολή μέσω ροής βραχιονίου (bFMD).	
Cramer et al., 2020	9 υγιείς ηλικιωμένοι	Κλινική δοκιμή	7 ημέρες	280 ml χυμό παντζαριού, ~16.8 mmol NO_3^-	Θερμοκρασία σώματος, αλλαγές μάζας σώματος (για την απώλεια ιδρώτα), ροή αίματος δέρματος και δερματική αγγειακή αγωγιμότητα, ροή αίματος και αγγειακή αγωγιμότητα του αντιβραχίου (FBF), καρδιακός ρυθμός (HR), αρτηριακή πίεση και δείκτες καρδιακής λειτουργίας (Doppler). Ταχύτητα αίματος, διάμετρος βραχιόνιας αρτηρίας. Συγκέντρωση νιτρικών και νιτρικών μεταβολιτών NO πλάσματος	Αυξημένη συγκέντρωση νιτρικών και νιτρωδών στο πλάσμα. Μειωμένη μέση αρτηριακή πίεση υπό θερμοουδέτερες συνθήκες και κατά τη διάρκεια θερμικής καταπόνησης. Καμία διαφορά στις υπόλοιπες παραμέτρους.
Eriksson et al., 2021	82 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας με καρδιοπνευμονική παράκαμψη	Διπλά τυφλή, τυχοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	Μία δόση πριν το χειρουργείο, μέτρηση 72 ώρες πριν και 72 ώρες μετά	• 700 mg NaNO_3 • placebo (700 mg NaCl)	Συγκεντρώσεις νιτρικών και νιτρωδών στο πλάσμα. Ηλεκτροκαρδιογράφημα, παλμική οξυμετρία και επεμβατική ΑΠ. Ανάλυση τροπονίνης T, ζώνη κρεατίνης φωσφοκινάσης-μυοκαρδίου, νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου NT-proB (pro-BNP), κρεατινίνη, κυστατίνη C, αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), χολερυθρίνη, υψηλή ευαισθησία C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP), ενολάση ειδική για νευρώνες (NSE) και πρωτεΐνη S100B.	Καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων στην απελευθέρωση τροπονίνης T ή σε άλλους βιοδείκτες πλάσματος μετά από τραυματισμό οργάνων. Η περιεγχειρητική αιμορραγία ήταν 18% μικρότερη σε ασθενείς που έλαβαν νιτρικά άλατα σε σύγκριση με τους ελέγχους (μη προκαθορισμένη παράμετρος).
Fan et al., 2020	30 ασθενείς με οξύ παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	Μονά τυφλή, τυχοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	7 ημέρες	$10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ NO}_3^-$ (Κάψουλες, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη για placebo)	Συγκέντρωση πλάσματος NO^{-3} και NO^{-2} , αρτηριακή πίεση, περιφερική και κεντρική συστολική, μέση και διαστολική ΑΠ, πίεση παλμού, δείκτης αύξησης (Aix) και χρόνος διέλευσης ανακλώμενου κύματος	Η περιφερική συστολική ΑΠ, η διαστολική, η μέση ΑΠ και η κεντρική συστολική, η διαστολική και η μέση ΑΠ ήταν όλες χαμηλότερες. Η μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης

					(RWTT). Ταχύτητα αίματος της μέσης εγκεφαλικής αρτηρία. Μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης, εγκεφαλική αυτορρύθμιση. Cerebrovascular CO ₂ Reactivity Test.	ήταν χαμηλότερη. Μειώθηκε η αρτηριακή πίεση και οι διακυμάνσεις της ροής του αίματος στον εγκέφαλο.
Fejes et al., 2024	15 υπέρτασικοί άνδρες και γυναίκες (56-71 ετών) υπό θεραπεία υπέρτασης	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	4 εβδομάδες	800 mg NO ₃ ⁻ (Χυμός παντζαριού)	Νιτρικά και νιτρώδη στο πλάσμα και το σάλιο. Αποκρίσεις ροής αίματος του αντιβραχίου (FBF) και αρτηριακή πίεση στην κλινική, στο σπίτι και στο 24ωρο συνολικά	Καμία διαφορά στην αρτηριακή πίεση και FBF
Floyd et al., 2019	33 υγιείς, νορμοτασικοί εθελοντές (18-45 ετών)	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	2 επισκέψεις για κάθε ομάδα/ κοορτή (χαμηλή δόση, υψηλή δόση), όπου στη μία επίσκεψη χορηγούταν η δόση νιτρικών και μετά από μία ώρα γίνονταν οι μετρήσεις και στην άλλη (απείχαν τουλάχιστον 7 ημέρες) χορηγούταν το placebo και γίνονταν οι μετρήσεις	8 mmol KNO₃ 24 mmol KNO₃ (placebo, KCl)	Συστολική και διαστολική ΑΠ, κεντρική συστολική ΑΠ ταχύτητα κύματος σφυγμού (PWV) και δείκτης αύξησης (Aix). Γλυκόζη, C-πεπτίδιο και ινσουλίνη πλάσματος. Συγκεντρώσεις νιτρικών και νιτρώδων στα ούρα και στο πλάσμα	Καμία σημαντική διαφορά στη συστολική ή διαστολική ΑΠ, ούτε στην ταχύτητα παλμικού κύματος ή στην κεντρική συστολική ΑΠ. Σημαντική αύξηση της ινσουλίνης πλάσματος στην κοόρτη υψηλής δόσης
Grosicki et al., 2023	8 Μαύροι και 20 Λευκοί (~ίσοι χωρισμένοι ανά βιολογικό φύλο) νεαροί ενήλικες	Τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	3 επισκέψεις, στις δύο τελευταίες έγινε η χορήγηση και απείχαν 2-14 ημέρες μεταξύ τους	~12.8 mmol NO ₃ ⁻ (Χυμός παντζαριού)	Ανθρωπομετρήσεις. Καρδιακός ρυθμός, βραχιόνιος και κεντρική ΑΠ και αρτηριακή ακαμψία (μέσω της ταχύτητας παλμικού κύματος) σε ηρεμία, κατά τη διάρκεια άσκησης χειρολαβής και κατά τη διάρκεια της κυκλοφοριακής απόφραξης μετά την άσκηση. Συγκεντρώσεις νιτρικών στο πλάσμα.	Μείωση στη συστολική ΑΠ σε ηρεμία σε λευκούς και μαύρους ενήλικες. Μειωμένη ΑΠ στους άνδρες αλλά όχι στις γυναίκες. Οι αυξήσεις στο NO ₃ του πλάσματος συσχετίστηκαν με μειωμένη συστολική ΑΠ

Heredia-Martinez et al., 2022	8 ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση και 7 υγιείς	Μονά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	Κάθε συμμετέχων έλαβε μια χορήγηση νιτρικών και placebo με τυχαία σειρά που απείχαν 7 ημέρες. Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν σε διαφορετικά χρονικά σημεία πριν και έως 44 ώρες μετά τη λήψη νιτρικών.	70 mL, 400 mg NO_3^- - placebo (70 mL, 0 mg NO_3^-) (Χυμός παντζαριού)	Επίπεδα νιτρικών και νιτρωδών στο πλάσμα. Επίπεδα καλίου στο πλάσμα και N-τερματικού προεγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου. Αρτηριακή πίεση.	Σημαντική αύξηση των επιπέδων νιτρικών και νιτρωδών στο πλάσμα τόσο σε ασθενείς με αιμοκάθαρση όσο και σε υγιείς. Καμία διαφορά στην αρτηριακή πίεση ή στα επίπεδα καλίου του πλάσματος σε καμία από τις δύο ομάδες
Jakubcik et al., 2021	11 υγιείς ενήλικες	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	5 επισκέψεις, οι 4 τελευταίες απείχαν 1 εβδομάδα. Στις 4 αυτές, οι συμμετέχοντες χορηγούνταν τους 4 χυμούς τυχαίως.	4 χορηγήσεις/ χυμοί: - Υψηλή δόση NO_3^-, χαμηλή NO_2^- (572 mg NO_3^-, 32 mg NO_2^-) - Μέση δόση NO_3^-, μέση NO_2^- (280 mg NO_3^-, 237 mg NO_2^-) - Χαμηλή δόση NO_3^-, μεσαία NO_2^- (43 mg NO_3^-, 262 mg NO_2^-) - Placebo/ χαμηλό NO_3^-, χαμηλό NO_2^- (8 mg NO_3^-, 5,8 mg NO_2^-)	Συγκεντρώσεις πλάσματος NO_3^- και NO_2^- , συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός (HR), μέση αρτηριακή πίεση (MAP), καρδιακή παροχή και όγκος παλμού	Οι πρώτοι δύο χυμοί αύξησαν τις συγκεντρώσεις NO_2^- και NO_3^- πλάσματος μετά από 2 ώρες, παραμένοντας αυξημένες μετά από 6 ώρες. Ο τρίτος χυμός αύξησε το NO_3^- του πλάσματος αλλά όχι το NO_2^- . Η μέση αρτηριακή πίεση ήταν χαμηλότερη μετά τον πρώτο χυμό σε 4 ώρες και τρίτο χυμό σε 6 ώρες.
Jones et al., 2019	20 μεγαλύτεροι ενήλικες (63 ± 6 ετών)	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	28 (± 7) ημέρες	70 mL NO_3^- (~400 mg) (Χυμός παντζαριού)	Ανθρωπομετρικά δεδομένα (ύψος, μάζα σώματος, ΔΜΣ, ποσοστό σωματικού λίπους). Αρτηριακή πίεση, μικροαγγειακή και μακροαγγειακή λειτουργία (απεικόνιση laser Doppler LDI), διαστολή μέσωροής (FMD). Συγκεντρώσεις NO_3 στο πλάσμα και παρουσία βακτηρίων που μειώνουν το NO_3	Αυξήθηκε το NO_3 του πλάσματος. Η συστολική και η διαστολική ΑΠ μειώθηκαν. Καμία διαφορά στις μικροαγγειακές αποκρίσεις που εξαρτώμενες ή ανεξάρτητες από το ενδοθώλιο μεταξύ των ομάδων. Αύξηση της FMD
Kamen-shchikov et al., 2020	96 ασθενείς με μέτριο κίνδυνο νεφρικών επιπλοκών που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική καρδιοχειρουργική με καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB)	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Δύο ομάδες, είτε NO συμπλήρωμα στο κύκλωμα παράκαμψης CPB είτε συνήθης φροντίδα (ομάδα ελέγχου) κατά	40-ppm NO σε μορφή αερίου	Οξεία νεφρική βλάβη (AKI) κατά το χειρουργείο και παραγωγή ούρων. Επίπεδα λιποκαλίνης που σχετίζεται με τα ουδετερόφιλα των ούρων. Συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του NO .	Σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης (AKI). Υψηλότερη διάμεση παραγωγή ούρων. Το διάμεσο επίπεδο

			τη διάρκεια του χειρουργείου		Συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών και της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης πλάσματος	λιποκαλίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερο. Καμία διαφορά στις συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών και της αιμοσφαιρίνης πλάσματος μεταξύ των 2 ομάδων
Mattos et al., 2023	37 υπερτασικοί ασθενείς (σε τακτική χρήση υπερτασικών φαρμάκων)	Μονά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	7 ημέρες	500 mL NO_3^- (11.5mmol NO_3^-) (Χυμός παντζαριού)	Γλυκόζη ορού, ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια (TG). Ανθρωπομετρικές παράμετροι (βάρος, ύψος κλπ). Συστολική ΑΠ και διαστολική ΑΠ. Μικροαγγειακή αντιδραστικότητα, μετα-αποφρακτική αντιδραστική υπεραιμία (PORH). Αορτική συστολική πίεση (ASP), πίεση αορτικού παλμού (APP), πίεση αύξησης (AP), δείκτης αύξησης (Aix), SEVR (διαστολική περιοχή αορτής/συστολική περιοχή αορτής) και διάρκεια εξώθησης (ED)	Σημαντική αύξηση της αναλογίας υποενδοκαρδιακής βιωσιμότητας (SEVR) και μείωση της διάρκειας εξώθησης. Πιθανή βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, εξαιτίας της υψηλότερης υποενδοκαρδιακής βιωσιμότητας και της απόδοσης στη συστολή του μυοκαρδίου
Mayra et al., 2019	10 μετά –εμμηνοπαυσιακές γυναίκες	Ελεγχόμενη κλινική δοκιμή	10 ημέρες	~284 mg/d NO_3^- (Δύο σαλάτες/ημέρα)	Συγκεντρώσεις νιτρικών και νιτρωδών στο πλάσμα. Αρτηριακή πίεση, διαστολική μέσω ροής (FMD)	Η διαστολική μέσω ροής βελτιώθηκε, αλλά δεν υπήρξαν επιδράσεις στην περιφερειακή και κεντρική αρτηριακή πίεση
Mills et al., 2020	126 άτομα με/ σε κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	6 μήνες	11 mmol NO_3^- (Χυμός παντζαριού)	Συγκεντρώσεις νιτρικών και νιτρωδών στο πλάσμα, αρτηριακή ακαμψία (αγγειακός δείκτης CAVI), ταχύτητα κύματος παλμού αορτής (PWVart), κεντρική συστολική και περιφερική ΑΠ και δείκτης αύξησης (Aix)	Η κεντρική συστολική πίεση μειώνεται επίλεκτικά, καμία αλλαγή στο CAVI, στο PWVart ή στην περιφερική πίεση
Morselli et	81 ασθενείς με υπέρ-	Διπλά τυ-	6 μήνες	2.5 mmol NO_3^- αυ-	Διάμετρος καρωτίδας	Καμία διαφορά σε

al., 2021	ταση και με/δια- τρέχον κίνδυνο δια- βήτη τύπου 2	φλή, τυ- χαιοποιη- μένη ελεγ- χόμενη δο- κιμή με placebo		ξημένο σε 11.2 mmol καθη- μερινά (Χυμός παντζαριού)	και πάχος του έσω μέσου της καρωτίδας (αγγειακό υπερηχο- γράφημα), τοπική ακαμψία της καρωτί- δας (πίεση αορτικού παλμού/Αρτηριο- γράφημα και περιοχή καρωτιδικού αυλού), περιφερική αρτηρια- κή πίεση	συστολική και διαστολική περι- φερική αρτηριακή πίεση. Καμία δια- φορά στη διάμε- τρο καρωτίδας. Μειώθηκε σημα- ντικά το πάχος του έσω μέσου της καρωτίδας. Τα νιτρικά φαίνο- νται να επηρε- άζουν την αγγεια- κή αναδιαμόρφω- ση, αλλά όχι την ακαμψία
Pekas et al., 2021	11 ασθενείς με περι- φερική αρτηριακή νόσο	Διπλά τυ- φλή, τυ- χαιοποιη- μένη ελεγ- χόμενη δο- κιμή με placebo	2 επισκέψεις που απείχαν 2 εβδομάδες, στις οποίες πάρθηκαν με- τρήσεις πριν και 1 ώρα μετά τη χορή- γηση νιτρικών ή placebo	0.11 mmol NO ₃ ⁻ /kg ασθενούς (Χυμός παντζαριού)	Ολικά νιτρικά/νι- τρώδη ορού, ΑΠ ηρε- μίας, αγγειοδιαστολή μέσω ροής (FMD), αρτηριακή ακαμψία (ταχύτητα παλμικού κύματος, PWV), δεί- κτης αύξησης (Aix), μέγιστη απόσταση και χρόνος βάδισης, χρόνος έναρξης χω- λότητας και κατα- νάλωση οξυγόνου των σκελετικών μυών	Αύξηση βραχιονί- ας και ιγνυακής αγγειοδιαστολής μέσω ροής (FMD), μείωση της περιφερική και κεντρικής συ- στολική ΑΠ, αύ- ξηση της μέγιστης απόστασης και χρόνου βάδισης και μείωση της αποοξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης κατά τη βάδιση. Καμία αλλαγή σε PWV ή Aix
Rogerson et al., 2022	25 νέοι και ηλικιω- μένοι συμμετέχοντες	Διπλά τυ- φλή, τυ- χαιοποιη- μένη ελεγ- χόμενη δο- κιμή με placebo	3 επισκέψεις	6.4 mmol NO ₃ ⁻ (Χυμός παντζαριού)	Ανθρωπομετρήσεις (υψος, βάρος, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης και μάζα λίπους σώμα- τος), αρτηριακή πίε- ση, μικροαγγειακή λειτουργία (μέσω Laser Doppler Flowmetry, LDF) και συγκέντρωση NO ⁻³ στα ούρα	Το NO ⁻³ των ού- ρων αυξήθηκε 3 ώρες μετά την κα- τάποση και στις δύο ομάδες. Τα επίπεδα παρέμει- ναν υψηλά στις 24 ώρες μετά την κατανάλωση μόνο στους νεότερους συμμετέχοντες. Καμία επίδραση στην αρτηριακή πίεση σε καμία από τις ομάδες ούτε στη μικροκυ- κλοφορική ενδο- θηλιακή λειτουρ- γία
Shepherd et al., 2019	23 άτομα με φαινόμε- νο Raynaud	Διπλά τυ- φλή, τυ- χαιοποιη- μένη ελεγ- χόμενη δο- κιμή με placebo	14 ημέρες	140 mL χυμό παντζαρι (12,4 mmol NO₃⁻) 140 mL χυμό	Επίπεδα νιτρικών και νιτρωδών στο πλάσμα. Ανθρωπομε- τρήσεις (βάρος, ύψος)	Το CVC αντίχει- ρα αυξήθηκε και στις δύο ομάδες. Καμία αλλαγή

		χόμενη δοκιμή με placebo		παντζάρι χωρίς νιτρικά (0,1 mmol NO ₃ ⁻)	κλπ). Αρτηριακή πίεση. Δερματική αγωγιμότητα (CVC) και θερμοκρασία δέρματος (Tsk). Τεστ ευαισθησίας στο κρύο. Δείκτες αντιφλεγμονώδους κατάστασης (ιντερλευκίνη, πανενδοθελίνη)	στο Tsk. Ιντερλευκίνη αυξήθηκε αλλά και στις δύο ομάδες. Η πανενδοθελίνη και η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκαν και η ενδοθηλιακή λειτουργία του αντιβραχίου βελτιώθηκε, αλλά και στις δύο ομάδες. Βελτιώθηκε η αντιφλεγμονώδης κατάσταση, η λειτουργία του ενδοθελίου και η αρτηριακή πίεση, αλλά και στις δύο ομάδες
Siervo et al., 2020	47 μεσήλικες και ηλικιωμένοι συμμετέχοντες (50-70 ετών) με αυξημένη αρτηριακή πίεση	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	60 ημέρες	~400 mg NO₃⁻ + 5 mg φυλλικό οξύ ~400 mg NO₃⁻ + placebo φυλλικό οξύ - Placebo NO₃⁻ + placebo φυλλικό οξύ (Χυμός παντζαριού)	Νιτρικά, νιτρώδη και φυλλικό οξύ στο πλάσμα και το σάλιο. Κλινική και 24ωρη περιπατητική ΑΠ	Η 24ωρη συστολική ΑΠ μειώθηκε στην δεύτερη ομάδα περισσότερο. Υπήρξε σημαντική μείωση στη 24ωρη διαστολική ΑΠ στη δεύτερη ομάδα, ενώ οι αλλαγές δεν ήταν σημαντικές στις άλλες ομάδες.
Soares et al., 2020	13 άτομα με HIV και 18 υγιή	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	3 επισκέψεις που απείχαν 1-2 εβδομάδες μεταξύ τους	8.16 (± 3.61) mmol NO ₃ ⁻ (Χυμός παντζαριού)	Ανθρωπομετρήσεις (βάρος, ύψος, ΔΜΣ, κοιλιακή περιφέρεια), αρτηριακή πίεση, εκτίμηση του ιικού φορτίου (CD4 + T λεμφοκύτταρα), αγγειοδιαστολή μέσω ροής (FMD) και ταχύτητα κύματος παλμού (PWV), αρτηριακή ακαμψία, δείκτης αύξησης (Aix)	Βελτίωση (FMD) και στα δύο γκρούπ. Καμία διαφορά σε αρτηριακή πίεση και αρτηριακή ακαμψία
Somani et al., 2022	12 μετά-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	Επισκέψεις στις οποίες εξετάστηκαν οι συμμετέχοντες πριν και μετά την κατανάλωση χυμού παντζαριού, μετά από τραυματισμό ισχαιμίας-επαναιμάτωσης και 15 λεπτά	9.7 mmol NO ₃ ⁻ (Χυμός παντζαριού)	Απορρόφηση NO ₃ -πλάσματος και μετατροπή σε NO ₂ -, αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός, αγγειοδιαστολή μέσω ροής (FMD), βασικές αγγειακές εκτιμήσεις (απεικόνιση βραχιόνιας αρτηρίας με υπερηχογράφημα Doppler και NIRS για τη μέτρηση της βασι-	Η αγγειοδιαστολή μέσω ροής (FMD) μετά από ισχαιμία έμεινε σταθερή/δε μειώθηκε, σε αντίθεση με την FMD της ομάδας ελέγχου που μειώθηκε σημαντικά. Η μακροαγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από

			μετά την επαναιμάτωση για την αξιολόγηση της ανάρρωσης		κής μακροαγγειακής και μικροαγγειακής λειτουργίας)	ισχαιμία φαίνεται να μειώνεται, αλλά δεν υπάρχουν αλλαγές στη μακροαγγειακή και μικροαγγειακή λειτουργία ηρεμίας
Smeets et al., 2020	18 άνδρες με κεντρική/ κοιλιακής χώρας παχυσαρκία	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	5 ημέρες δοκιμής, η καθεμία χωρίζεται από μια περίοδο έκπλυσης τουλάχιστον μίας εβδομάδας. Όλοι οι συμμετέχοντες χορηγήθηκαν σε τυχαία σειρά τις 5 ομάδες	5 χορηγήσεις/ συμπληρώματα που περιείχαν: • Σκόνη παντζαριού (200 mg NO_3^-) και 1.2 mg NO_2^- • Σκόνη παντζαριού και 0,8 g L-αργινίνη • Σκόνη παντζαριού με 1,5 g L-αργινίνη • 3,0 g L-αργινίνης • Έλεγχος/ control	Ανθρωπομετρήσεις (περιφέρεια μέσης και ισχίου, ύψος, σωματικό βάρος). Βραχιόνια συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός (HR). Συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα. Συγκεντρώσεις τριακυλογλυκερόλης στον ορό. Συγκεντρώσεις HDL χοληστερόλης. Υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP). Συγκεντρώσεις LDL χοληστερόλης ορού νηστείας	Παρατηρήθηκε μια μικρή τάση προς καλύτερο μεταγευματικό FMD, όμως η συμπλήρωση με L-αργινίνη δεν είχε κάποια παραπάνω επίδραση
Stanaway et al., 2019	13 νεότεροι (18-30 ετών) και 11 μεγαλύτεροι (50-70 ετών) υγιείς ενήλικες	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	3 επισκέψεις στις 2 από τις οποίες οι μετρήσεις έγιναν πριν τη λήψη νιτρικών ή placebo, μετά από 2.25 ώρες και πάλι μετά από 1 ώρα (οι 2 τελευταίες επισκέψεις απείχαν μια εβδομάδα)	150 mL NO_3^- (10.5 mmol NO_3^-) (Χυμός παντζαριού)	Συγκέντρωση πλάσματος NO^{3-} και NO^{2-} . Συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Γνωστικά τεστ (δοκιμή αντίδρασης επιλογής (CRT), ταχεία επεξεργασία οπτικών πληροφοριών (RVIP) και τεστ Stroop). Μετρήσεις διάθεσης και αντίληψης (κλίμακα συναισθημάτων, κλίμακα διέγερσης, προφίλ καταστάσεων διάθεσης POMS)	Οι ηλικιωμένοι ενήλικες παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση της διαστολικής ΑΠ από τους νεότερους. Βελτιώθηκε το ποσοστό σωστής απόκρισης στη δοκιμή Stroop. Η συστολική ΑΠ μειώθηκε (αλλά σε μικρότερο βαθμό από τη διαστολική) τόσο σε ηλικιωμένους όσο και σε νεότερους ενήλικες
Sundqvist et al., 2020	243 άτομα (50-70 ετών) με κλινική συστολική ΑΠ 130-159 mm Hg	Μονά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	5 εβδομάδες	• Λαχανικά χαμηλής περιεκτικότητας σε νιτρικά + placebo • Λαχανικά χαμηλής περιεκτικότητας σε νιτρικά + χάπια νιτρικών (300 mg NO_3^-) • Πράσινα φυλλώδη λαχανικά που περιέχουν 300 mg NO_3^- +	Νιτρικά και νιτρώδη στο πλάσμα και το σάλιο. Συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Διαστολή μέσω ροής (FMD)	Καμία σημαντική διαφορά συστολικής, διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ούτε FMD.

				placebo		
van der Avoort et al., 2021	77 προ-υπερτασικοί συμμετέχοντες	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	12 εβδομάδες	~250-300 g λαχανικά πλούσια σε NO₃⁻/ημέρα (~350-400 mg NO₃⁻/ημέρα - Χυμός παντζαριού (400 mg NO₃⁻/ημέρα - Καμία παρέμβαση (ομάδα ελέγχου)	Επίπεδα νιτρικών και νιτρωδών στο πλάσμα. Ολική χοληστερόλη πλάσματος, τριγλυκερίδια πλάσματος, χοληστερόλη HDL πλάσματος και χοληστερόλη LDL πλάσματος. 24ωρη περιπατητική ΑΠ	Η 24ωρη συστολική ΑΠ αυξήθηκε στην ομάδα ελέγχου, μειώθηκε έντονα στην ομάδα λαχανικών, δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στην ομάδα του χυμού παντζαριού. Καμία αλλαγή στη διαστολική ΑΠ σε καμία από τις ομάδες
Volino-Souza et al., 2023	12 HIV-1 ασθενείς	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	3 επισκέψεις που απείχαν τουλάχιστον 1 εβδομάδα μεταξύ τους	8.12 mmol NO ₃ ⁻ (Χυμός παντζαριού)	Συγκεντρώσεις νιτρικών και νιτρωδών, L-κιτρουλίνης και L-αργινίνης. Μακροαγγειακή (διαστολή μέσω ροής/ FMD) και μικροαγγειακή λειτουργία (κορεσμός μυϊκού οξυγόνου).	Η παρατεταμένη ισχαιμία προκάλεσε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη μακρο- αλλά όχι στη μικροαγγείωση. Σημαντικά αποκαταστημένη FMD μετά από τραυματισμό ισχαιμίας.

5.2. Ανοσοποιητικό σύστημα

Μελέτη	Συμμετέχοντες	Είδος Μελέτης	Χρονικό Πλαίσιο	Ποσότητα Συμπληρώματος	Τι Μετρήθηκε	Αποτελέσματα
Bath et al., 2022	49 κάτοικοι γηροκομείων και οίκων φροντίδας	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	60 ημέρες	400 mg NO ₃ ⁻ (Χυμός παντζαριού)	Νιτρικά σε δείγμα σάλιων και ούρων, και συχνότητα λοιμώξεων/κλινικών συμβάντων	Λοιμώξεις, νοσηλεία και θάνατοι σημειώθηκαν στο 33% των κατοίκων. Απαιτείται μεγαλύτερο δείγμα και περισσότερες μελέτες.

5.3. Φλεγμονή

Μελέτη	Συμμετέχοντες	Είδος Μελέτης	Χρονικό Πλαίσιο	Ποσότητα Συμπληρώματος	Τι Μετρήθηκε	Αποτελέσματα
Jockel-Schneider et al., 2021	37 ασθενείς που πάσχουν από φλεγμονή των ούλων (με μειωμένο περιοδόντιο)	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	2 εβδομάδες	Μπουκάλια 100 ml χυμού μαρουλιού που πρέπει να καταναλώνονται 3 φορές/ημέρα με είτε: ποσότητα νιτρικών που οδηγεί σε πρόσληψη	Επίπεδα νιτρικών και νιτρωδών στο σάλιο. Συγκεντρωμένα μικροβιολογικά δείγματα ελήφθησαν από τους τέσσερις βαθύτερους περιοδοντικούς θύλακες. Βα-	Καμία σημαντική διαφορά στις παραμέτρους βακτηριακής ποικιλότητας μεταξύ των ομάδων. Η Rothia και η Neisseria, συμπεριλαμβανο-

				~200 mg NO_3^- / ημέρα (δοκιμή) ή χωρίς NO_3^- (placebo).	κτηριακό γονιδιωματικό DNA	μένων των ειδών που μειώνουν τα νιτρικά, αυξήθηκαν σημαντικά. Προκαλείται μείωση της φλεγμονής των ούλων αλλά και αλλαγή ποικιλομορφίας στο υποουλικό μικροβίωμα.
Kamen-shchikov et al., 2020	96 ασθενείς με μέτριο κίνδυνο νεφρικών επιπλοκών που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική καρδιοχειρουργική με καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB)	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Δύο ομάδες, είτε NO συμπλήρωμα στο κύκλωμα παράκαμψης CPB είτε συνήθους φροντίδα (ομάδα ελέγχου) κατά τη διάρκεια του χειρουργείου	40-ppm NO σε μορφή αερίου	Οξεία νεφρική βλάβη (AKI) κατά το χειρουργείο και παραγωγή ούρων. Επίπεδα λιποκαλίνης που σχετίζεται με τα ουδετερόφιλα των ούρων. Συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του NO. Συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών και της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης πλάσματος	Σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης (AKI). Υψηλότερη διάμεση παραγωγή ούρων. Το διάμεσο επίπεδο λιποκαλίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερο. Υπήρχε μια τάση προς μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β, IL-4 και IL-6 στις 6 και 24 ώρες μετά την επέμβαση, ωστόσο όχι στατιστικά σημαντικό
Shepherd et al., 2019	23 άτομα με φαινόμενο Raynaud	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	14 ημέρες	140 mL χυμό παντζάρι (12,4 mmol NO_3^-) 140 mL χυμό παντζάρι χωρίς νιτρικά (0,1 mmol NO_3^-)	Επίπεδα νιτρικών και νιτροδών στο πλάσμα. Ανθρωπομετρήσεις (βάρος, ύψος κλπ). Αρτηριακή πίεση. Δερματική αγωγιμότητα (CVC) και θερμοκρασία δέρματος (Tsk). Τεστ ευαισθησίας στο κρύο. Δείκτες αντιφλεγμονώδους κατάστασης (ιντερλευκίνη-6, ιντερλευκίνη-10, πανενδοθελίνη). Δείκτες οξειδωτικού στρες (PRDX-4, TRX-1 και SOD3)	Η CVC αυξήθηκε. Καμία αλλαγή στη Tsk. Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκαν και η ενδοθηλιακή λειτουργία του αντιβραχίου βελτιώθηκε, αλλά και στις δύο ομάδες. Η ιντερλευκίνη-10 αυξήθηκε, η ιντερλευκίνη-6 δεν είχε κάποια αλλαγή και η πανενδοθελίνη μειώθηκε, αλλά και στις δύο ομάδες. Οι δείκτες οξειδωτικού στρες δεν άλλαξαν. Βελτιώθηκε η αντιφλεγμονώδη κατάσταση, η λειτουργία του ενδοθηλίου και η αρτηριακή πίεση,

						αλλά και στις δύο ομάδες
--	--	--	--	--	--	--------------------------

5.4. Νευρολογικά

Μελέτη	Συμμετέχοντες	Είδος Μελέτης	Χρονικό Πλαίσιο	Ποσότητα Συμπληρώματος	Τι Μετρήθηκε	Αποτελέσματα
Alharbi et al., 2023	15 υπέρβαροι και παχύσαρκοι (ΔΜΣ: 25–40 kg/m ²) μεσήλικες και μεγαλύτεροι ενήλικες	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	14 ημέρες	70 mL χυμού παντζαριού (~ 400 mg NO ₃ ⁻ ημερησίως)	Συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ηρεμίας. Μικροαγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω SBF/ μικροαγγειακή ροή αίματος του δέρματος (Doppler) και μετα-αποφρακτική αντιδραστική υπεραιμία. Γνωστική λειτουργία μέσω του Trail-Making Test (TMT). Νιτρικά και νιτρώδη στα σάλια και συγκεντρώσεις νιτρικών και 8-ισοπροστανίου στα ούρα	Αυξημένη μέση μικροαγγειακή ροή, βελτιωμένη ενδοθηλιακή δραστηριότητα και καλύτερες γνωστικές βαθμολογίες TMT
Babateen et al., 2022	62 υπέρβαροι και παχύσαρκοι μεγαλύτεροι ενήλικες(ηλικίας 60 έως 75 ετών)	Μονά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	13 εβδομάδες	- υψηλό NO₃⁻ (2 × 70 mL χυμός παντζαριού/ ημέρα) - μέτριο NO₃⁻ (70 mL χυμός παντζαριού/ημέρα), - χαμηλά NO₃⁻ (70 mL χυμό παντζαριού σε εναλλάξ ημέρες), - εικονικό φάρμακο (70 mL χυμού παντζαριού χωρίς NO₃ σε εναλλάξ ημέρες)	Οι γνωστικές λειτουργίες με το Computerized Mental Performance Assessment System (COMPASS). Το CBF, από αλλαγές συγκέντρωσης στην οξυγονωμένη και αποοξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη στον μετωπιαίο φλοιό (φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρη ακτινοβολία)	Η γνωστική λειτουργία και η CBF δεν επηρεάστηκαν από τη συμπλήρωση με NO ₃ σε καμία ομάδα
Stanaway et al., 2019	13 νεότεροι (18-30 ετών) και 11 μεγαλύτεροι (50-70 ετών) υγιείς ενήλικες	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	3 επισκέψεις στις 2 από τις οποίες οι μετρήσεις έγιναν πριν τη λήψη νιτρικών ή placebo, μετά από 2.25 ώρες και πάλι μετά από 1 ώρα (οι 2 τελευταίες επισκέψεις απείχαν μια εβδομάδα)	150 mL NO ₃ ⁻ (10.5 mmol NO ₃ ⁻) (Χυμός παντζαριού)	Συγκέντρωση πλάσματος NO ⁻³ και NO ⁻² . Συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Γνωστικά τεστ (δοκιμή αντίδρασης επιλογής (CRT), ταχεία επεξεργασία οπτικών πληροφοριών (RVIP) και τεστ Stroop). Μετρήσεις διάθεσης και αντίληψης (κλίμακα συναισθημάτων, κλίμακα διέγερσης, προφίλ καταστάσεων	Οι ηλικιωμένοι ενήλικες παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση της διαστολικής ΑΠ από τους νεότερους. Βελτιώθηκε ο χρόνος αντίδρασης στη δοκιμή Stroop.

					διάθεσης POMS)	
Vaccaro et al., 2024	44 υγιείς συμμετέχοντες	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με placebo	2 επισκέψεις (μία για χορήγηση νιτρικών και μία για placebo) με 4 ημέρες μεταξύ τους	• 4 μασώμενα δισκία που περιέχουν 3 g εκχυλίσματος Beta vulgaris (45–82.5 mg NO₃⁻) ή • 4 δισκία placebo (μαλτοδεξτρίνη)	Τα ακόλουθα τεστ: Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Digit Span Forward (Digit Span F) and Backward (Digit Span B), Symbol Digit Modality Test (SDMT), Frontal Assessment Battery (FAB), Controlled Oral Word Association Test (COWAT/FAS), ερωτηματολόγια αυτοαξιολόγησης για τη διερεύνηση της διάθεσης, Retrospective Prospective Memory Questionnaire (PRMQ)	Η σταθεροποίηση της μνήμης βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα μέσω του RAVLT βελτιώθηκε σημαντικά για τις άμεσες και καθυστερημένες ανακλήσεις. Βελτιώθηκαν οι λειτουργίες του μετωπιαίου λοβού και η γνωστική ευελιξία. Δεν υπήρξε σημαντική αλλαγή στη λεκτική μνήμη και στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Μικτά αποτελέσματα για τη διάθεση και το άγχος.

5.5 Εργογόνος επίδραση

Μελέτη	Συμμετέχοντες	Πειραματικός σχεδιασμός	Διατροφική παρέμβαση	Άσκηση	Αποτελέσματα	Σχόλια
Townsend et al. (2022)	16 άνδρες αθλητές baseball, 20.5±1.7 ετών, 90.4±0.5 kg	Διπλά τυφλοποιημένη RCT, 12 εβδομάδες (11 με άσκηση + 1 χωρίς άσκηση), 8 άτομα συμπλήρωμα + 8 PL	Εκχύλισμα κόκκινου σπανακιού (2 g, 180 mg NO ₃ ⁻) ή PL (500 mg μαλτοδεξτρίνη), ημερησίως, 15' πριν την άσκηση (ημέρες άσκησης) ή με γεύμα (ημέρες χωρίς άσκηση), για 12 εβδ.	11 εβδ. με αντιστάσεις, 2-3 φορές/εβδ. + Την 1 ^η και 12 ^η εβδ. 1 RM πίεση πάγκου και WanT → Αναερόβια άσκηση	-Μη στατιστικά σημαντική βελτίωση ισχύος και δύναμης, σύστασης σώματος, μυϊκής πυκνότητας και καρδιαγγειακής λειτουργίας στην ομάδα που λάμβανε εκχύλισμα. -Βελτίωση κορύφωσης ισχύος στο WanT στην ομάδα που λάμβανε εκχύλισμα	-Μόνο άνδρες συμμετέχοντες -Εστιάζει στην μακροχρόνια επιρροή των NO ₃ ⁻ στην αναερόβια άσκηση και την ισχύ -Χρήση εκχυλίσματος κόκκινου σπανακιού (αντί χυμού παντζαριού) -Δεν αναφέρεται σύγκριση συμπεριόντων
Le Roux-Mallouf et al. (2020)	12 άνδρες (26 ± 3 ετών, 76.4 ± 5.1 kg, 179.6 ± 5 cm ύψους) + 12 γυναίκες (25 ± 1 ετών, 59.1 ± 6.2 kg, 158 ± 2 cm ύψους, ΔΜΣ 18-30 kg·m ⁻²), ασκούμενοι	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, 12 άτομα συμπλήρωμα + 12 άτομα PL	Ρόφημα: από αποξηραμένη σαλάτα πλούσια σε NO ₃ ⁻ (520 mg NO ₃ ⁻) + σκόνη κιτροουλίνης (6 g κιτροουλίνης) + 100 ml νερό ή PL, ημερησίως, με το 1 ^ο γεύμα, για 8 εβδ. 4-6 ώρες πριν την άσκηση	Προοδευτικά αυξανόμενης έντασης και διάρκειας, 8 εβδ., 3 φορές/εβδ. (1 ^η ΗΙΠΤ, 2 ^η αντιστάσεις, 3 ^η εργοποδήλατο) → Αερόβια + αναερόβια άσκηση	1)Μεταξύ των ομάδων: -Μη στατιστικά σημαντική διαφορά σε αγγειακή λειτουργία, ανθρωπομετρικά χαρ/κα, υπερκαπνία, ανταπόκριση σε υποξία, μεγιστη ισχύ, δύναμη, καρδιαγγειακή συσχόληση, όγκο O ₂ και TSI. -Στατιστικά σημαντική διαφορά σε MVC. 2)Μεταξύ πριν και μετά παρέμβασης: -Αύξηση MVC στην ομάδα συμπληρώματος	-Εστιάζει στην μακροχρόνια δράση των NO και όχι στην άμεση -Άσκηση αερόβιας κι αναερόβιας ικανότητας και μέγιστης ισχύος -Καμία σύγκριση συμπεριόντων
Sousa et al. (2021)	30 άνδρες, αθλητές αντοχής, με παρόμοια ανθρωπομετρικά χαρ/κα	Μονά τυφλοποιημένη, RCT, 10 άτομα ΗΙΠΤ σε υποξία και με συμπλήρωμα (HNO) + 10 άτομα ΗΙΠΤ σε υποξία με PL (HPL) + 10 άτομα σε νορμοξία με PL (CON)	BJ (400 mg NO ₃ ⁻) σε 150 ml εκχυλίσματος παντζαριού (2% NO ₃ ⁻) ή PL, 2.5-3 ώρες πριν την άσκηση	ΗΙΠΤ σε υποξία, RST σε υποξία → Αναερόβια άσκηση	-Υψηλότερη καρδιακή συχνότητα (~14%) στην ομάδα HNO συγκριτικά με την HPL κατά την διάρκεια ΗΙΠΤ σε υποξία. -Υψηλότερη καρδιακή συχνότητα στην ομάδα HNO συγκριτικά με την HPL (~13%) και την CON (~16%) κατά την διάρκεια RST σε υποξία. -Υψηλότερη (~28%) αντοχή στην ομάδα HNO κατά την διάρκεια ΗΙΠΤ συγκριτικά με την RSH. -Υψηλότερη αντοχή στην ομάδα HNO συγκριτικά με την CON κατά την διάρκεια	-Μόνο άνδρες συμμετέχοντες -Εστιάζει στην άμεση δράση του NO ₃ ⁻ υπό συνθήκες υποξίας σε υψηλής έντασης άσκηση -Δεν αναφέρεται η συνολική διάρκεια της μελέτης -Καμία σύγκριση συμπεριόντων

					HIIT (~73%) και RST (~25%). -Η υποξία δεν επηρέασε διαφορετικά τα δύο ήδη άσκησης (HIIT, RST). -Το συμπλήρωμα NO₃⁻ δεν επηρέασε διαφορετικά τις αποκρίσεις του οργανισμού σε HIIT ή RST υπό υποξία ή νορμοξία.	
Jodra et al. (2020)	15 άνδρες, (23 ± 2 ετών, 1.78 ± 0.06 μ ύψους, 75.6 ± 8.9 kg, ΔΜΣ 23.9 ± 2.1 kg/m²), ερασιτέχνες αθλητές αντιστάσεων (με βάρη)	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, crossover, δύο διαφορετικές δοκιμές (72 ώρες αποχής μεταξύ τους): 1) 8 άτομα BJ + 7 άτομα PL, 2) 8 άτομα PL + 7 άτομα BJ, Χρήση ερ/γίου για αξιολόγηση ψυχ. διάθεσης, χρήση WanT, χρήση ερ/γίου για αξιολόγηση RPE	Συμπυκνωμένος BJ (70 ml, ~6.4 mmol NO₃⁻) ή PL (0.04 mmol NO₃⁻) 2.5-3 ώρες πριν την άσκηση	5 sec sprint στο WanT (εργοποδήλατο για μέτρηση αναερόβιας ικανότητας και ισχύος) → Αναερόβια άσκηση	-Αυξήθηκε η μέγιστη ισχύς και μειώθηκε ο χρόνος επίτευξής της όταν λήφθηκε BJ αντί PL. -Καμία στατιστική σημαντική διαφορά στην μέση ισχύ και την ελάχιστη ισχύ κατά την άσκηση μεταξύ BJ και PL. -Υψηλότερο σκορ στο ερ/γιο αξιολόγησης ψυχ. διάθεσης μετά τη λήψη BJ συγκριτικά με PL. -Μείωση RPE για τους μύες των ποδιών. -Μη στατιστική σημαντική διαφορά στο RPE για το καρδιαγγειακό σύστημα.	-Αφορά αναερόβιο άθλημα -Μόνο άνδρες συμμετέχοντες -Διατροφική παρακολούθηση και έλεγχος καφεΐνης και νιτρικών -Εστιάζει στην άμεση δράση των NO₃⁻ στην ψυχολογική διάθεση, στην αναερόβια ικανότητα (ισχύ) και στην υποκειμενική κρίση της έντασης στην άσκηση -Δεν αναφέρεται η συνολική διάρκεια της μελέτης
Jonvik et al. (2020)	15 άνδρες, υγιείς, ερασιτεχνικά ασκούμενοι, 18-40 ετών, ΔΜΣ <30 kg/m²,	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, crossover, δύο διαφορετικές δοκιμές (1 εβδ. αποχής μεταξύ τους): 1) 8 άτομα BJ + 7 άτομα PL, 2) 7 άτομα BJ + 8 άτομα PL, Άσκηση την 6^η ημέρα λήψης του συμπληρώματος ή του PL	Συμπυκνωμένος BJ (2x70 ml, 985 mg NO₃⁻) ή PL (2x70 ml, 0.37 mg NO₃⁻) ημερησίως (70 ml πρωί, 70 ml βράδυ), για 6 ημέρες	-5 επιτόπια άλματα με 1 λεπτό ξεκούρασης μεταξύ των επαναλήψεων (ισχύς, εκρηκτικότητα) -3 μέγιστες ισομετρικές εκτάσεις γονάτου, διάρκειας 4 s με 1 λεπτό ξεκούρασης μεταξύ των επαναλήψεων (δύναμη) -5 επαναλήψεις ισοκινητικών εκτάσεων και κάμψεων γονάτου (μέγιστη δύναμη, ταχύτητα και μέγιστη ισχύς) -30 επαναλήψεις ισοκινητικών εκτάσεων και κάμψεων γονάτου (μυϊκή αντοχή, ισχύς, μυϊκή κόπωση) → Αναερόβια άσκηση	-Υψηλότερη συγκέντρωση NO₃⁻ και NO₂⁻ πλάσματος στην ομάδα που έλαβε BJ συγκριτικά με την PL (870±239 vs 33±13 μmol/L; P<0.001 και 463±217 vs 176±50 nmol/L; P<0.001 αντίστοιχα) -Καμία στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδας BJ και PL για την μέγιστη ισομετρική δύναμη, την ισοκινητική ισχύ, την μυϊκή αντοχή, την κόπωση και το επιτόπιο άλμα	-Εστιάζει στην μακροχρόνια επιρροή των NO₃⁻ στην εκρηκτικότητα και την μέγιστη ισχύ, στην μέγιστη δύναμη και στην μυϊκή αντοχή -Μόνο άνδρες συμμετέχοντες -Διατροφικός έλεγχος και αποφυγή καφεΐνης και αλκοόλ -Ορισμένοι ερευνητές έλαβαν χρηματοδότηση
Fernandez-	11 άνδρες, επαγγελματίες αθλη-	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT,	Συμπυκνωμένος BJ (70 ml, 6.4	-5 servings μπάλας με 20 s ξεκούρασης	-9 από τους 11 συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν	-Εστιάζει στην άμεση δράση των

Elias et al (2022)	τές τένις (24.9 ± 4.2 ετών, 74.4 ± 8.9 κιλών, 1.82 ± 0.09 m ύψος)	crossover, δύο διαφορετικές δοκιμές (1 εβδ. αποχής μεταξύ τους): 1) 6 άτομα BJ + 5 PL, 2) 5 άτομα BJ + 6 άτομα PL -Χρήση RPE στο τέλος κάθε δοκιμής	mmol NO ₃ ⁻ ή PL (70 ml, 0.005 mmol NO ₃ ⁻), 3 ώρες πριν την άσκηση	μεταξύ των επαναλήψεων (ταχύτητα, ισχύς) -2 ισομετρικές πιέσεις χειροδυναμόμετρου (με το λειτουργικό χέρι) με 2 λεπτά ξεκούρασης μεταξύ των επαναλήψεων (δύναμη) -Αγώνας τένις τριών σετ (αντοχή, ταχύτητα, απόσταση που διανύεται) → Αερόβια + Αναερόβια άσκηση	τις δοκιμές -Κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα μεταξύ BJ και PL για την ταχύτητα serving και την δύναμη στο χειροδυναμόμετρο -Καμία μεταβολή στην RPE μετά την λήψη BJ, συγκριτικά με PL	NO ₃ ⁻ σε συγκεκριμένες κινήσεις και καταστάσεις του τένις -Μόνο άνδρες συμμετέχοντες -Διατροφικός έλεγχος -Αποφυγή τροφίμων πλούσιων σε NO ₃ ⁻ 48 ώρες πριν από κάθε δοκιμή -Αποφυγή χρήσης βακτηριοκτόνων προϊόντων, καφεΐνης και άσκησης 24 ώρες πριν από κάθε δοκιμή -Διαταραχές του ΓΕΣ σε έναν συμμετέχοντα, ύστερα από κατάνάλωση PL
Esen et al (2023)	12 υγιείς άνδρες, παίκτες του ράγκμπι (20 ± 4 ετών, 69.2 ± 6.3 kg, 175.4 ± 5.9 cm ύψος)	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, crossover, ισοσταθμισμένη, με δύο διαφορετικές δοκιμές (1 εβδ. αποχής μεταξύ τους): 1) 6 άτομα BJ + 6 PL, 2) 6 άτομα BJ + 6 άτομα PL	Συμπυκνωμένος BJ (2x70 ml, 12.8 mmol NO ₃ ⁻) ή PL (2x70 ml, 0.08 mmol NO ₃ ⁻), 3 ώρες πριν την άσκηση	-Prone Yo-Yo Intermittent Recovery Level 1 Test (παράλλαξη της HIIT, με προοδευτικά αυξανόμενη ένταση και 10 s ενεργής ξεκούρασης μεταξύ των σετ) -Επιτόπια άλματα (εκρηκτικότητα, ισχύς) → Αερόβια + αναερόβια άσκηση	-Υψηλότερη συγκέντρωση NO ₃ ⁻ και NO ₂ ⁻ πλάσματος στην ομάδα που έλαβε BJ συγκριτικά με την PL (570 ± 146 μM vs 72 ± 23 μM, $P < 0.001$ και 320 ± 123 nM vs 103 ± 57 nM, $P < 0.001$ αντίστοιχα) -Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ BJ και PL στο Prone Yo-Yo Intermittent Recovery L1 Test -Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ BJ και PL για τα επιτόπια άλματα (ισχύς) -Καμία επιρροή του BJ στα επιτόπια άλματα, στο Yo-Yo test και στη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος αίματος	-Εστιάζει στην άμεση δράση των NO ₃ ⁻ στην αερόβια και αναερόβια άσκηση, και στην συγκέντρωση γαλακτικού οξέος στο αίμα (δείκτης κόπωσης) -Διατροφικός έλεγχος -Αποφυγή έντονης άσκησης, καφεΐνης, αλκοόλ, αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και διατροφικών συμπληρωμάτων 24 ώρες πριν από κάθε δοκιμή -Αποφυγή χρήσης βακτηριοκτόνων προϊόντων κατά τη περίοδο των δοκιμών -Μόνο άνδρες συμμετέχοντες
Fernandes de Castro et al (2018)	14 υγιείς άνδρες, ερασιτέχνες δρομείς (27.8 ± 3.4 ετών, 176.9 ± 5.9 cm ύψος, 74.4 ± 9.2 kg βάρος, VO_{2max} : 45.4 ± 5.9 mL kg ⁻¹ .min ⁻¹)	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, crossover, με δύο διαφορετικές δοκιμές (1 εβδ. αποχής μεταξύ τους): 1) 7 άτομα BJ + 7 PL,	-BJ (420 ml, 8.4 mmol NO ₃ ⁻) ή PL (420 ml, 0.01 mmol NO ₃ ⁻) καθημερινά για 3 συνεχείς ημέρες πριν την άσκηση.	-1 ^η εβδ. τρέξιμο 10 χλμ (ως γραμμής βάσης) -2 ^η και 3 ^η εβδ. τρέξιμο 10 χλμ (δοκιμές με BJ ή PL) → Αερόβια άσκηση	-Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ BJ και PL ή BJ και αρχικής δοκιμής (γραμμής βάσης) στην συνολική μέση ταχύτητα, στην μέγιστη καρδιακή συχνότητα, στην RPE, στην μέγιστη συ-	-Εστιάζει στην μακροχρόνια επιρροή των NO ₃ ⁻ στην αερόβια απόδοση -Αποφυγή χρήσης βακτηριοκτόνων προϊόντων κατά τη

		2) 7 άτομα BJ + 7 άτομα PL	-Την ημέρα της άσκησης η χορήγηση έγινε 2 ώρες πριν -Η κατανάλωση κάθε δόσης έπρεπε να γίνει εντός 15'		γκέντρωση γαλακτικού οξέος και στη συγκέντρωση γλυκόζης πριν και μετά την άσκηση. -Αύξηση μέσης ταχύτητας στο 1 ^ο μισό κύκλο (200 μ) και μεταξύ 4 ^{ου} και 7 ^{ου} χλμ των 10 χλμ και βελτίωση του συνολικού χρόνου σε 10 από τους 14 συμμετέχοντες όταν κατανάλωσαν BJ αντί για PL -Καλύτερη μέση ταχύτητα και συνολικός χρόνος στα πρώτα 5 χλμ, όταν κατανάλωθηκε BJ αντί PL	περίοδο των δοκιμών -Αποφυγή έντονης άσκησης, αλκοόλ και καφεΐνης 24 ώρες πριν από κάθε δοκιμή -Μόνο άνδρες συμμετέχοντες
Daab et al (2021)	13 υγιείς άνδρες, ημιεπαγγελματίες παίκτες ποδοσφαίρου (22.12 ±0.56 ετών, 178±1.19 cm ύψος, 75.8±5.58 kg)	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, crossover, με δύο διαφορετικές δοκιμές (1 εβδ. αποχής μεταξύ τους): 1) 7 άτομα BJ + 6 PL, 2) 6 άτομα BJ + 7 άτομα PL -Αξιολόγηση RPE μετά το LIST -Αξιολόγηση DOMS (με RPE) 10 λεπτά, 24 ώρες, 48 ώρες και 72 ώρες μετά το LIST	BJ (150 ml, 250 mg/d NO ₃ ⁻) ή PL (150 ml), δύο φορές ανά ημέρα για 7 ημέρες (3 ημέρες πριν, την ίδια, και 3 ημέρες μετά την άσκηση)	-3 επιτόπια άλματα και 3 SJ με 2 λεπτά ξεκούρασης μεταξύ των επαναλήψεων + 3 MVC τετρακέφαλου με 3 λεπτά ξεκούρασης μεταξύ των επαναλήψεων + 2 sprints 20 μ με 1 λεπτό ξεκούρασης μεταξύ των επαναλήψεων (εκρηκτικότητα, ισχύ) -LIST →Αναερόβια άσκηση	-Καμία στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ BJ και PL για την απώλεια υγρών (εφίδρωση), την καρδιακή συχνότητα, τις συγκεντρώσεις CK, LDH και CRP -Για τα άτομα που έλαβαν BJ: καλύτερη απόδοση στα επιτόπια άλματα και στις MVC (έναντι PL), γενικά μειωμένη απόδοση στα sprints αλλά καλύτερη 48 ώρες μετά το LIST (συγκριτικά με PL) -Μικρότερο DOMS σκορ 0 και 24 ώρες μετά την άσκηση στα άτομα που έλαβαν BJ (έναντι PL) →Μείωση DOMS και μικρότερη μείωση της φυσικής απόδοσης 0-72 ώρες μετά το LIST, για τα άτομα που έλαβαν BJ έναντι PL	-Εστιάζει στην μακροχρόνια επιρροή των NO ₃ ⁻ στην απόδοση, τους σχετικούς βιοδείκτες και τον μυϊκό κάματο -Μόνο άνδρες συμμετέχοντες -Έμπειροι αθλητές -Καταγραφή διατροφικών συνηθειών -Αποφυγή χρήσης βακτηριοκτόνων προϊόντων κατά τη περίοδο των δοκιμών Αποφυγή χρήσης συμπληρωμάτων βιταμινών, αντιοξειδωτικών και εργογόνων προϊόντων κατά την περίοδο των δοκιμών
Hossein et al (2021)	8 έμπειροι, υγιείς αθλητές taekwondo (20±4 ετών, 180±2 cm ύψος, 64.8±4 kg)	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, crossover, με ομάδα control, με 4 διαφορετικές συνθήκες (1 εβδ. αποχής μεταξύ τους): 1)BJ με μέτρια συγκέντρωση NO ₃ ⁻ + PL 2) BJ με υψηλή συγκέντρωση	BJ (60 ml, 400 mg NO ₃ ⁻) ή BJ (60 ml, 800 mg NO ₃ ⁻) ή PL, 2.5 ώρες πριν το FSKT	-FSKT -PSTT -Επιτόπια άλματα →Αερόβια + αναερόβια άσκηση (+ γνωστική λειτουργία)	-Καμία στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ BJ και PL για το FSKT, PSTT, τα επιτόπια άλματα, το γαλακτικό οξύ, την RPE, την γνωστική λειτουργία και την καρδιακή συχνότητα -Βελτίωση γνωστικής ικανότητας σε άτομα που κατανάλωσαν BJ μέτριας συγκέντρωσης	-Εστιάζει στην άμεση δράση δύο διαφορετικών συγκεντρώσεων NO ₃ ⁻ στην απόδοση αθλητών του taekwondo -Οι αθλητές δεν κατανάλωναν εργογόνα συμπληρώματα για 3 μήνες πριν την μελέτη

		NO ₃ ⁻ + PL 3) PL + PL 4) Control			σε NO ₃ ⁻	-Διατροφικός έλεγχος -Αποφυγή έντονης άσκησης και χρήσης βακτηριοκτόνων προϊόντων 24 ώρες πριν από κάθε δοκιμή -Αποφυγή κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε NO ₃ ⁻ 72 ώρες πριν από κάθε δοκιμή -Από την κατανάλωση BJ (μέτριας και υψηλής συγκέντρωσης NO ₃ ⁻) ορισμένοι συμμετέχοντες ανέφεραν τις εξείς παρενέργειες: Ερυθρές, φούσκωμα, πόνος και κράμπες στομάχου, ναυτία, διάρροια, αίσθημα καύσου στον οισοφάγο
Liubertas et al (2020)	13 υγιείς, δραστήριοι, άνδρες	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, με ομάδα control	Μπάρα βρόμης με 4g Amaranthus hypochondriacus (400 mg NO ₃ ⁻) ή παρόμοια μπάρα PL: -1 ώρα πριν από την άσκηση (4 ^η ημέρα δοκιμής) -4 ημέρες, μαζί με το πρωινό (5 ^η -8 ^η ημέρα δοκιμής) -1 ώρα πριν από την άσκηση (9 ^η ημέρα δοκιμής)	-Εργοποδήλατο με συνεχώς αυξανόμενη ένταση (30W ανά λεπτό), μέχρι εξαντλήσεως → Αερόβια άσκηση	-Στατιστικά σημαντική αύξηση της μέγιστης ισχύος για την ομάδα συμπληρώματος -Κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα της άμεσης δόσης συμπληρώματος για την VO _{2max} (4 ^η ημέρα μελέτης) - Στατιστικά σημαντική αύξηση της VO _{2max} μετά την μακροχρόνια (5 ^η -8 ^η ημέρα μελέτης) λήψη συμπληρώματος -Στατιστικά σημαντική αύξηση για το 1 ^ο κατώφλι αερισμού μετά την μακροχρόνια λήψη συμπληρώματος -Στατιστικά μη σημαντική διαφορά για το 2 ^ο κατώφλι αερισμού μετά την λήψη συμπληρώματος -Στατιστικά μη σημαντική διαφορά σε καρδιακή συχνότητα, γαλακτικό οξύ, αναπνευστικό πηλίκο μετά τη	-Εστιάζει ταυτοχρόνως στην βραχυχρόνια και μακροχρόνια δράση των NO ₃ ⁻ στην αερόβια άσκηση -Κακός σχεδιασμός μελέτης, χωρίς crossover, χωρίς διατροφικό έλεγχο και γενικές συστάσεις -Δεν αναφέρεται η περιεκτικότητα του PL σε NO ₃ ⁻ -Μόνο άνδρες συμμετέχοντες -Καμία σύγκρουση συμφερόντων

					λήψη συμπληρώματος	
Moreno-Herder et al (2024)	-9 υγιείς, γυναίκες, αγωνιστικές αθλήτριες κολύμβησης (17.11±1.05 ετών, 1.71±8.29 μ ύψος, 55±1.41 kg) -9 υγιείς, άνδρες, αγωνιστικοί αθλητές κολύμβησης (17±1.32 ετών, 1.78±8.29 μ ύψος, 69.33±10.02 kg)	-Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, ισοσταθμισμένη, με ομάδα control, crossover, με 2 διαφορετικές δοκιμές (1 εβδ. αποχής μεταξύ του): 1)10 άτομα BJ + 8 άτομα PL 2)8 άτομα BJ + 10 άτομα PL -Αξιολόγηση RPE και ανάρρωσης έπειτα από κάθε επανάληψη κολύμβησης	BJ (70 ml, 400 mg NO ₃ ⁻) ή PL (70 ml, 3 mg NO ₃ ⁻), 3 ώρες πριν την άσκηση	-2 σετ 6x100 m κολύμβησης (μέγιστης προσπάθειας) με 40 s ξεκούρασης μεταξύ των επαναλήψεων και 3 λεπτών μεταξύ των σετ -3 επιτόπια άλματα πριν την κολύμβηση και 3 επιτόπια άλματα μετά την κολύμβηση, με 45 s ενεργής ξεκούρασης μεταξύ των επαναλήψεων (εκρηκτικότητα, ισχύ) → Αερόβια και αναερόβια άσκηση	-Καμία στατιστική σημαντική διαφορά στον συνολικό χρόνο κολύμβησης, στην συγκέντρωση γαλακτικού οξέος, επιτόπιων αλμάτων και στην καρδιακή συχνότητα, μεταξύ των ομάδων BJ και PL -Μείωση χρόνου κολύμβησης στην 6 ^η επανάληψη του 2 ^{ου} σετ για την ομάδα BJ -Κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στην ανάρρωση μετά την άσκηση και στην RPE	-Εστιάζει στην άμεση δράση των NO ₃ ⁻ στην κολυμβητική και αναερόβια απόδοση -Ικανοποιητικός αριθμός συμμετεχόντων (18) με ισόποση συμμετοχή και των δύο βιολογικών φύλων -Διατροφικός έλεγχος -Αποφυγή κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε NO ₃ ⁻ και χρήσης βακτηριοκτόνων προϊόντων 24 ώρες πριν από κάθε δοκιμή -Ανήλικοι συμμετέχοντες
Dobashi et al (2019)	8 υγιείς, σωματικά δραστήριοι άνδρες (21±3 ετών, 175±5 cm ύψος, 72±9 kg)	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, crossover, με 2 διαφορετικές δοκιμές (10 ημέρες αποχής μεταξύ τους): 1)4 άτομα BJ + 4 άτομα PL 2)4 άτομα PL + 4 άτομα BJ	BJ (140 ml, 8.4 mmol NO ₃ ⁻) ή PL (140 ml), για 4 ημέρες (την 4 ^η ημέρα, 2.5 ώρες πριν την άσκηση)	-Εργοποδήλατο σε συγκεκριμένη καρδιακή συχνότητα (140 bpm), υπό συνθήκες υποξίας → Αερόβια άσκηση -CWST υπό ανάπαυση και υπό άσκηση	-Αύξηση συγκέντρωσης NO ₃ ⁻ πλάσματος όταν καταναλώθηκε BJ (211.4 ±26.6 vs. 39.0 ±8.2 mmol/L, p < 0.001) -Κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στους φυσιολογικούς δείκτες, στην καρδιαγγειακή και εγκεφαλογιακή λειτουργία, και στον χρόνο σωστής απάντησης (CRT) στο CWST όταν καταναλώθηκε BJ	-Εστιάζει στην άμεση δράση των NO ₃ ⁻ στην εκτελεστική λειτουργία υπό συνθήκες υποξίας κατά την άσκηση και ανάρρωσης από αυτήν -Αποφυγή έντονης άσκησης, κατανάλωσης αλκοόλ και καφεΐνης για 24 ώρες πριν την δοκιμή -Μόνο άνδρες συμμετέχοντες
Lopez-Samane et al (2023)	11 υγιείς, γυναίκες (28.8±3.7 ετών, 67.0±5.7 kg; 1.65±0.04 m ύψος), επαγγελματίες παίκτριες χόκεϊ	Διπλά τυφλοποιημένη, RCT, crossover, με 2 διαφορετικές δοκιμές (7 ημέρες αποχής μεταξύ τους)b: 1)6 άτομα BJ + 5 άτομα PL 2)5 άτομα BJ + 6 άτομα PL	BJ (70 ml, 6.4 mmol NO ₃ ⁻) ή PL (70 ml, 0.04 mmol NO ₃ ⁻), 3 ώρες πριν την άσκηση	-Επιτόπια άλματα -Χειροδυναμόμετρο (ισομετρική δύναμη λαβής) -20 μ. sprint -Τεστ επαναλαμβανόμενου sprint -Προσομοίωση συνθηκών αγώνα χόκεϊ → Αναερόβια άσκηση	-Καμία στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων που έλαβαν BJ κι αυτών που έλαβαν PL, στα επιτόπια άλματα, στην δύναμη χειρός, στα 20 μ sprint, στο τεστ επαναλαμβανόμενου sprint, στην προσομοίωση αγώνα χόκεϊ και στην RPE	-Εστιάζει στην άμεση δράση των νιτρικών στην μυϊκή και νευρολογική απόδοση γυναικών, επαγγελματιών του χόκεϊ -Επιλογή μεγέθους δείγματος με power calculation -Διατροφικός έλεγχος -Αποφυγή κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε NO ₃ ⁻ ώρες πριν την δοκιμή -Αποφυγή χρήσης βακτηριοκτόνων

						προϊόντων και έντονης άσκησης 24 ώρες πριν από κάθε δοκιμή -Μία συμμετέχουσα παρουσίασε γαστρεντερική ενόχληση και μία άλλη ναυτία, μετά την λήψη συμπληρώματος
--	--	--	--	--	--	---

RCT: Randomized Controlled Trial = Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή

PL: Placebo = Εικονικό χάπι ή εικονικό συμπλήρωμα

RM: Repetition Maximum = Μέγιστη επανάληψη

WanT: Wingate Anaerobic Test : Τεστ αναερόβιας ικανότητας (ισχύος)

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

HIIT: High-Intensity Interval Training = Υψηλής-έντασης διαλειμματική άσκηση

TSI: Tissue Saturation Index = Δείκτης Κορεσμού Ιστών

MVC: Maximal Voluntary Contractions = Μέγιστες Εκούσιες Συσπάσεις

RST: Repeated Sprint Training = Επαναλαμβανόμενα (διαλειμματικά) sprints

BJ: Beetroot Juice = Χυμός παντζαριού

RPE: Rate of Perceived Exertion = Κλίμακα υποκειμενικής προσπάθειας

LIST: Loughborough Intermittent Shuttle Test (Τεστ φυσικής απόδοσης, προσαρμοσμένο για παίκτες ποδοσφαίρου, που προσομοιάζει με αληθινό αγώνα)

DOMS: Delayed Onset Muscle Soreness = Μυϊκός πόνος μετά την άσκηση

SJ: Squat Jump = Άλμα από θέση βαθέως καθίσματος (squat)

CK: Creatine Kinase = Κρεατοκινάση (κινάση της κρεατίνης)

LDH: Lactate Dehydrogenase = Γαλακτική αφυδρογονάση

CRP: c-reactive protein = c-αντιδρώσα πρωτεΐνη

FSKT: (Multiple) Frequency Speed of Kick Test = Τεστ (πολλαπλών) συχνοτήτων ταχύτητας λακτίσματος

PSTT: Progressive Specific Taekwondo Test = Προοδευτικό ειδικό τεστ του taekwondo

CWST: Color-Word Stroop Task = Τεστ αξιολόγησης νοητικής και εκτελεστικής λειτουργίας

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6.1 Ενδοθήλιο

Όπως προαναφέρθηκε στην εισαγωγή, η συμπληρωματική χορήγηση νιτρικών φαίνεται να βελτιώνει πολλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η αρτηριακή πίεση. Πράγματι, σύμφωνα με τα αποτελέσματα που συλλέχθηκαν στην παρούσα εργασία, δεκατρείς μελέτες (Bock et al., 2022, Fan et al., 2020, Stanaway et al., 2019, Pekas et al., 2021, Mills et al., 2020, Siervo et al., 2020, Jones et al., 2019, Cherukuri et al., 2020, Cramer et al., 2020, Grosicki et al., 2023, Alasmari et al., 2024, Van der Avoort et al., 2021, Mattos et al., 2023) σημείωσαν στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης των συμμετεχόντων.

Ειδικότερα, οι μελέτες που έκαναν λόγο για μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν έντεκα (Bock et al., 2022, Fan et al., 2020, Stanaway et al., 2019, Alasmari et al., 2024, Pekas et al., 2021, Mills et al., 2020, Siervo et al., 2020, Jones et al., 2019, Cherukuri et al., 2020, Grosicki et al., 2023, Van der Avoort et al., 2021) και αυτές για μειωμένη διαστολική αρτηριακή πίεση έξι (Fan et al., 2020, Stanaway et al., 2019, Siervo et al., 2020, Jones et al., 2019, Cherukuri et al., 2020, Grosicki et al., 2023). Δύο από τις έρευνες που μετρούσαν και συστολική και διαστολική πίεση, αναφέρουν στη συζήτηση πως η συστολική αρτηριακή πίεση (Fan et al., 2020, Cherukuri et al., 2020) είχε πολύ μεγαλύτερη στατιστικά σημαντική μείωση. Η παρατήρηση αυτή θα μπορούσε να σημαίνει πως η μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά τη συμπληρωματική χορήγηση νιτρικών οφείλεται κυρίως στην επίδρασή τους στη συστολική και όχι τόσο στη διαστολική. Είναι γεγονός, πως και άλλες μελέτες έχουν δείξει πως η συστολική πίεση είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα από τη διαστολική (Strandberg & Pitkala, 2003, Stamler et al., 1993). Καθώς τα άτομα γερνούν, η συστολική αρτηριακή πίεση τείνει να αυξάνεται σταθερά λόγω της αρτηριακής ακαμψίας, κορυφώνοντας περίπου στην ηλικία των 80 ετών. Αντίθετα, η διαστολική αρτηριακή πίεση συνήθως αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 55 ετών και στη συνέχεια μειώνεται. Ως εκ τούτου, τα άτομα με αυξημένη συστολική πίεση μαζί με είτε υψηλή είτε χαμηλή διαστολική, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Strandberg & Pitkala, 2003).

Από την άλλη μεριά, υπήρξαν και μελέτες που αντικρούουν τον ισχυρισμό πως η χορήγηση νιτρικών οδηγεί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Καμία επίδραση στην αρτηριακή πίεση σημείωσαν έντεκα έρευνες (Morselli et al., 2021, Rogerson et al., 2022, Soares et

al., 2020, Fejes et al., 2024, Mayra et al., 2019, Sundqvist et al., 2020, Heredia-Martinez et al., 2022, Floyd et al., 2019, Smeets et al., 2020, Jakubcik et al., 2021, Ashor et al., 2019).

Στην έρευνα των Morselli και συνεργατών (2021), η χορήγηση νιτρικών συνοδεύτηκε από χορήγηση ενός αντι-υπερτασικού φαρμάκου, τη σπιρονολακτόνη. Η συνεργιστική δράση αυτή θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί δε μειώθηκε η αρτηριακή πίεση, αλλά και το γεγονός πως αν η αρτηριακή πίεση είναι ήδη μειωμένη, οποιαδήποτε αλλαγή από άλλους παράγοντες ενδέχεται να θεωρηθεί αμελητέα.

Στην έρευνα των Rogerson και συνεργατών (2022), η δόση νιτρικών ενδέχεται να ήταν πολύ μικρή για τη χρονική διάρκεια πριν τη μέτρηση (6.4 mmol για 3 ώρες μετά τη χορήγηση). Οι μετρήσεις προηγούμενων ερευνών που επιδεικνύουν βελτιώσεις στην αρτηριακή πίεση εντός 2-3 ωρών γίνονται μετά από δόσεις που κυμαίνονται από 5,5 έως 16,8 mmol (Kim et al., 2015, Kapil et al., 2010, Siervo et al., 2013). Επιπλέον, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η επίδραση των νιτρικών ποικίλλει με την πάροδο του χρόνου, με τις βέλτιστες αλλαγές στην αρτηριακή πίεση να συμβαίνουν περίπου έξι ώρες μετά την κατάποση. Η χορήγηση νιτρικών της παρούσας μελέτης είναι επίσης οξεία, δηλαδή χορηγείται σε μία επίσκεψη μόνο, αντί για χρόνια (σε μεγαλύτερο διάστημα), που θα μπορούσε να έχει καλύτερα αποτελέσματα. Τέλος, το δείγμα (25 συμμετέχοντες) μπορεί να θεωρηθεί μικρό.

Στην έρευνα των Soares και συνεργατών (2020), η ποσότητα νιτρικών επίσης θα μπορούσε να θεωρηθεί μικρή για τις ώρες δράσης μεταξύ χορήγησης και μέτρησης και το δείγμα μικρό. Επιπρόσθετα, η έρευνα γίνεται σε ασθενείς HIV που λαμβάνουν αντιετρεοϊκή θεραπεία, και έτσι μπορεί να έχουν υπάρξει αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτής και των νιτρικών, οι οποίες δεν έχουν ξαναμελετηθεί.

Γενικά, υπάρχει μια ανομοιομορφία στον πειραματικό σχεδιασμό των μελετών που εμποδίζει τη διεξαγωγή σαφών συμπερασμάτων. Στην έρευνα των Fejes και συνεργατών (2024), οι συμμετέχοντες κατανάλωναν και τη συνήθη αντι-υπερτασική θεραπεία τους, η οποία θα μπορούσε να αλληλεπιδράσει με τα νιτρικά και να εξηγήσει την περαιτέρω απώλεια μείωσης της αρτηριακής πίεσης. Στην έρευνα των Mayra και συνεργατών (2019), η συμπληρωματική χορήγηση νιτρικών διήρκεσε μόνο 10 ημέρες και το δείγμα (συμμετέχοντες) ήταν μόνο 10. Στην έρευνα των Sundqvist et al., 2020, η δόση νιτρικών που χορηγήθηκε θα μπορούσε να θεωρηθεί ανεπαρκής για να δείξει αλλαγή στην αρτηριακή πίεση των συμμετεχόντων. Στην έρευνα των Heredia-Martinez και συνεργατών (2022), χορηγήθηκε μόνο μία δόση νιτρικών αντί για χρόνια κατανάλωση και επιπλέον οι συμμετέχοντες ήταν μόνο 15. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες που παρατηρούνται σε

άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να έχουν εξουδετερώσει την αναμενόμενη αύξηση του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Μια μεγαλύτερη ποσότητα νιτρικών αλάτων μπορεί να είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί μείωση της αρτηριακής πίεσης στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Στην έρευνα των Floyd και συνεργατών (2019), η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα μπορεί να εμποδίσει τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, καθώς η αγγειοδιαστολή στους σκελετικούς μύες που προκαλείται από την ινσουλίνη βασίζεται στο μονοξείδιο του αζώτου (NO).

Η μη παρατήρηση μείωσης αρτηριακής πίεσης μετά από χορήγηση νιτρικών στις τρεις τελευταίες έρευνες της κατηγορίας (Smeets et al., 2020, Jakubcik et al., 2021, Ashor et al., 2019) μπορεί να οφείλονται στο γεγονός πως οι συμμετέχοντες δεν είχαν αυξημένη αρχική αρτηριακή πίεση και έτσι η διαφορά επίδρασης κρίθηκε ότι πιθανώς ήταν αμελητέα.

Συγκεκριμένα σε υπερτασικούς ή προ- υπερτασικούς ασθενείς, έγιναν οχτώ μελέτες (Alasmari et al., 2024, Morselli et al., 2021, Mattos et al., 2023, Fejes et al., 2024, Sundqvist et al., 2020, Siervo et al., 2020, van der Avoort et al., 2021, Cherukuri et al., 2020), στις πέντε από τις οποίες (Alasmari et al., 2024, Mattos et al., 2023, Siervo et al., 2020, van der Avoort et al., 2021, Cherukuri et al., 2020) παρατηρήθηκε μείωση της αρτηριακής πίεσης και στις υπόλοιπες τρεις καμία επίδραση μετά την χορήγηση νιτρικών. Το ποσοστό των μελετών που σημείωσαν μείωση της αρτηριακής πίεσης στους υπερτασικούς (62,5%) ήταν μεγαλύτερο από το ποσοστό στους μη υπερτασικούς (53,33%), το οποίο υποστηρίζει τον ισχυρισμό πως η μείωση της αρτηριακής πίεσης που προκαλεί η κατανάλωση νιτρικών μπορεί να είναι πιο έντονη σε υπερτασικά άτομα, σε σχέση με υγιή (Ashworth et al., 2015). Πράγματι, μια συστηματική ανάλυση που περιελάμβανε δεκαεννέα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που εξέταζαν τον αντίκτυπο της συμπλήρωσης νιτρικών, έδειξε ότι οι συμμετέχοντες με υψηλότερες αρχικές μετρήσεις συστολικής αρτηριακής πίεσης παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωσή της (Bahadoran et al., 2017). Παρ' όλα αυτά, περαιτέρω έρευνες απαιτούνται για τη συγκεκριμένη παράμετρο.

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στον οποίο επιδρούν τα νιτρικά είναι η αγγειοδιαστολή μέσω ροής (flow-mediated vasodilation/ FMD). Η FMD αξιολογεί τις αλλαγές στη διάμετρο της αρτηρίας ως απάντηση σε αυξημένη ροή του αίματος/υπεραιμία, άρα και τη λειτουργία του ενδοθηλίου (McGuinness et al., 2013, Rajan et al., 2011, Yamane et al., 2005, Tatsumi et al., 2000). Από τις μελέτες που συλλέχθηκαν στη παρούσα εργασία, οι εφτά (Pekas et al., 2021, Soares et al., 2020, Mayra et al., 2019,

Volino- Souza et al., 2023, Jones et al., 2019, Cherukuri et al., 2020, Somani et al., 2022) ανέφεραν βελτίωση της αγγειοδιαστολής μέσω ροής (FMD) μετά τη χορήγηση νιτρικών, ενώ μία (Smeets et al., 2020) σημείωσε τάση για βελτίωσή της μετά από γεύμα με αυξημένα νιτρικά. Από τις παραπάνω, τέσσερις έρευνες (Pekas et al., 2021, Volino-Souza et al., 2023, Cherukuri et al., 2020, Somani et al., 2022) έγιναν σε άτομα με αρτηριοπάθειες, δύο σε υγιή άτομα (Jones et al., 2019, Mayra et al., 2019) και μία σε ασθενείς με HIV (Soares et al., 2020), που θα μπορούσε να επιδεικνύει πως οι μεγαλύτερες επιδράσεις σε παράγοντες που προκαλούν καρδιαγγειακά νοσήματα παρατηρούνται σε άτομα με ήδη αυξημένη αρτηριακή πίεση. Επιπλέον, οι έρευνες από Volino-Souza και συνεργάτες (2023) και Somani και συνεργάτες (2022) εξετάζουν την επίδραση νιτρικών σε άτομα που έχουν υποστεί ισχαιμικό τραυματισμό και καταγράφουν βελτίωση FMD και μακροαγγειακής λειτουργίας, ωστόσο οι Somani και συνεργάτες (2022) αποδίδουν τα θετικά αποτελέσματα σε αντιφλεγμονώδη δράση και όχι στην αύξηση του ενδοθηλίου. Μία άλλη μελέτη (Sundqvist et al., 2020) ανέφερε απουσία διαφοράς όσον αφορά την αγγειοδιαστολή μέσω ροής. Στη τελευταία, η ποσότητα νιτρικών θα μπορούσε να θεωρηθεί ανεπαρκής για να οδηγήσει στο επιθυμητό αποτέλεσμα, όμως αναφέρεται από τους συγγραφείς πως ήταν μέσα στα όρια που μπορούν να καταναλωθούν μέσω των λαχανικών. Αυτό θα μπορούσε να προτείνει πως η δόση νιτρικών που είναι εφικτό να καταναλωθεί μέσω της διατροφής μόνο και όχι κάποιου εμπορικού συμπληρώματος, δεν είναι επαρκής για να μειώσει σημαντικά το κίνδυνο για καρδιοπάθειες στον άνθρωπο. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για το συγκεκριμένο ισχυρισμό.

Από τις μελέτες που εξετάστηκαν, δύο αφορούσαν ασθενείς αναπνευστικών διαταραχών (Alasmari et al., 2024, Bock et al., 2021). Οι Alasmari και συνεργάτες (2024) μελέτησαν την επίδραση νιτρικών σε άτομα με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και οι Bock και συνεργάτες (2021) σε άτομα με αποφρακτική άπνοια ύπνου. Και οι δύο διαταραχές αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, κυρίως λόγω της αυξημένης αρτηριακής πίεσης από την οποία συνοδεύονται. Οι δύο έρευνες συμφώνησαν στο αποτέλεσμα της βελτίωσης του καρδιαγγειακού προφίλ των συμμετεχόντων μετά από χορήγηση νιτρικών, με την πρώτη να αναφέρει μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση και τη δεύτερη, σταθεροποιημένη συστολική αρτηριακή πίεση και βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία.

Στα αποτελέσματα που συλλέχθηκαν συμπεριλήφθησαν και τρεις έρευνες που μελετούσαν ασθενείς με ή σε κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Bock et al., 2022, Morselli et al., 2021, Mills et al., 2020). Τα άτομα με τη συγκεκριμένη νόσο έχουν συχνά υψηλή

αρτηριακή πίεση λόγω ενός συνδυασμού αλληλένδετων φυσιολογικών και μεταβολικών παραγόντων, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία και η ενεργοποίηση του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης. Οι Bock και συνεργάτες (2022) και οι Mills και συνεργάτες (2020) ανέφεραν μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά οι Morselli και συνεργάτες (2021) όχι. Η τελευταία περιελάμβανε και χορήγηση ενός αντι-υπερτασικού φαρμάκου, τη σπιρονολακτόνη, εκτός από τη χορήγηση νιτρικών. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την διασαφήνιση της επίδρασης νιτρικών συγκεκριμένα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Επιπλέον, δύο μελέτες αφορούσαν συγκεκριμένα μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Soman et al., 2022, Mayra et al., 2019). Η έρευνα των Soman και συνεργατών (2022) κατέγραψε ελαχιστοποίηση της μακροαγγειακής δυσλειτουργίας μετά από ισχαιμικό τραυματισμό αλλά όχι γενικότερη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ενώ η έρευνα των Mayra και συνεργατών (2019) σημειώνει βελτίωση στη διαστολή μέσω ροής (FMD) αλλά καμία διαφορά σε περιφερική ή κεντρική αρτηριακή πίεση.

Τέλος, υπήρχαν δύο μελέτες που συνέκριναν την επίδραση της χορήγησης νιτρικών στο καρδιαγγειακό προφίλ λευκών και μαύρων υγιών συμμετεχόντων (Akins et al., 2021, Grosicki et al., 2023). Τα μαύρα άτομα εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με άλλες ομάδες. Ένας πιθανός παράγοντας που συμβάλλει στην αυξημένη αρτηριακή πίεση στους μαύρους ενήλικες είναι η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) (Kalinowski et al., 2004, Earle et al., 2001). Ενώ στη μελέτη των Grosicki et al., 2023 η χορήγηση νιτρικών μείωσε την αρτηριακή πίεση και σε λευκούς και μαύρους άντρες σε παρόμοια ποσοστά, στη μελέτη των Akins et al., 2021 η χορήγηση δεν είχε καμία στατιστικά σημαντική επίδραση. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να διασαφηνιστεί η επίδραση της χορήγησης νιτρικών σε άτομα διαφορετικών φυλών.

6.2 Φλεγμονή

Προς διερεύνηση του θέματος από διαφορετική σκοπιά, τα νιτρικά έχουν προταθεί ως αντι-φλεγμονώδεις παράγοντες. Πράγματι, στα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας περιλαμβάνονται δύο μελέτες (Jockel-Schneider et al., 2021, Shepherd et al., 2019) που υποστηρίζουν τον προαναφερόμενο ισχυρισμό. Οι Shepherd και συνεργάτες (2019) εξέτασαν τη συμπληρωματική χορήγηση νιτρικών σε άτομα με φαινόμενο Raynaud και η έρευνα των Jockel-Schneider και συνεργατών (2021) σε ασθενείς που πάσχουν από φλεγμονή των ούλων. Και οι δύο έρευνες ανέφεραν μείωση της φλεγμονής μετά τη λήψη νιτρικών,

ωστόσο στη μελέτη των Shepherd και συνεργατών (2019) υπήρχε μείωση και μετά τη κατανάλωση χυμού παντζαριού χωρίς νιτρικά. Επιπλέον, η μελέτη των Kamenshchikov και συνεργατών (2020), που διεξήχθη σε άτομα που υποβλήθηκαν σε εκλεκτικό χειρουργείο καρδιάς με καρδιοπνευμονική παράκαμψη, υποστηρίζει πως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) μπορεί να μην εμφανίζει σταθερά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, αλλά έχει τη δυνατότητα να μειώσει την ένταση της φλεγμονώδους απόκρισης λίγο μετά την επέμβαση.

6.3 Γνωστική λειτουργία

Τα θετικά αποτελέσματα της συμπληρωματικής χορήγησης νιτρικών που μελετούνται στην εργασία ολοκληρώνονται με τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών. Τέσσερις μελέτες (Vaccaro et al., 2024, Alharbi et al., 2023, Babateen et al., 2022, Stanaway et al., 2019) περιλήφθηκαν με βάση τη συγκεκριμένη μεταβλητή. Τρεις από αυτές (Vaccaro et al., 2024, Alharbi et al., 2023, Stanaway et al., 2019) σημείωσαν βελτίωση σε ορισμένες αλλά όχι όλες τις γνωστικές λειτουργίες, ενώ η μία (Babateen et al., 2022) καμία επίδραση. Στη μελέτη των Vaccaro και συνεργατών (2024), η σταθεροποίηση της μνήμης, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, παρουσίασε σημαντική βελτίωση, τόσο στις άμεσες όσο και στις καθυστερημένες ανακλήσεις (ο όρος “καθυστερημένη ανάκληση” αντικατοπτρίζει την ικανότητα ανάκτησης πληροφοριών μετά από καθυστέρηση/ ορισμένο χρονικό διάστημα) και σημειώθηκε βελτίωση στις λειτουργίες του μετωπιαίου λοβού και στη γνωστική ευελιξία. Δεν υπήρξε αξιοσημείωτη βελτίωση στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, ενώ τα αποτελέσματα για τη διάθεση και το άγχος ήταν μικτά. Στη μελέτη των Alharbi και συνεργατών (2023) παρατηρήθηκαν καλύτερα αποτελέσματα στο Trail-Making Test (TMT), δηλαδή στην οπτική αναζήτηση, στην ταχύτητα επεξεργασίας, στη νοητική ευελιξία και στις εκτελεστικές λειτουργίες. Τέλος, στη μελέτη των Stanaway και συνεργατών (2019) ο χρόνος αντίδρασης στη δοκιμή Stroop μειώθηκε. Δεν υπήρχαν αλλαγές στην αντίληψη και τη διάθεση. Συνολικά, μπορεί να προταθεί ότι επέρχεται βελτίωση στη νοητική ευελιξία και τον χρόνο αντίδρασης, αλλά όχι στη διάθεση.

6.4 Αλληλεπιδράσεις νιτρικών με άλλες ουσίες

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, μία από τις κύριες οδούς για την παραγωγή NO περιλαμβάνει τη μετατροπή των διατροφικών νιτρικών (NO₃⁻) σε νιτρώδη (NO₂⁻), και στη συνέχεια σε NO. Πολλά στοματικά διαλύματα περιέχουν αντιβακτηριακούς παράγοντες, όπως χλωρεξιδίνη, χλωριούχο κετυλοπυριδίνιο και αιθέρια έλαια. Αυτοί οι παράγο-

ντες μπορούν να σκοτώσουν ή να αναστείλουν την ανάπτυξη των βακτηρίων που μειώνουν τα νιτρικά στη στοματική κοιλότητα. Με τη θανάτωση αυτών των ευεργετικών βακτηρίων, η μετατροπή των διατροφικών νιτρικών σε νιτρώδη στο στόμα μειώνεται σημαντικά. Ως αποτέλεσμα, η ποσότητα των νιτρωδών που είναι διαθέσιμη για περαιτέρω μετατροπή σε NO στο στομάχι μειώνεται, και επακολούθως η βιοδιαθεσιμότητα του NO (Govoni et al., 2008, Bondonno et al., 2014, Hyde et al., 2014, Kapil et al., 2010). Έτσι, σε δεκαπέντε από τις μελέτες που εξέτασε η παρούσα εργασία, η συγκεκριμένη αλληλεπίδραση είχε ληφθεί υπόψη και η χρήση εμπορικών στοματικών διαλυμάτων από τους συμμετέχοντες είχε απαγορευθεί κατά τη διάρκεια της μελέτης ή τις ώρες πριν και μετά τη χορήγηση νιτρικών (Ashor et al., 2019, Babateen et al., 2022, Casey & Bock, 2021, Cherukuri et al., 2020, Cramer et al., 2020, Fejes et al., 2024, Floyd et al., 2019, Mayra et al., 2019, Heredia-Martinez et al., 2022, Van der Avoort et al., 2021, Shepherd et al., 2019, Somani et al., 2022, Soares et al., 2020, Sundqvist et al., 2020, Siervo et al., 2020).

Παράλληλα, αρκετό ενδιαφέρον έχει συγκεντρώσει το φολικό οξύ ως πιθανή ένωση κατά της υπέρτασης, με ορισμένες μελέτες να υποστηρίζουν την ικανότητά του να ενισχύει την ενδοθηλιακή λειτουργία και να μειώνει την αρτηριακή πίεση (McRae, 2009, Wang et al., 2017). Αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να αποδοθούν στη βελτιωμένη σύζευξη της συνθάσης του NO, στην απομάκρυνση του υπεροξειδίου και στη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης (Stanhewicz & Kenney, 2017, Wang et al., 2017). Δεδομένου ότι τα διατροφικά νιτρικά και το φολικό οξύ λειτουργούν μέσω διαφορετικών μηχανισμών, υπάρχει πιθανότητα να έχουν συμπληρωματικές ή ενισχυμένες επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Αυτό ακριβώς εξέτασε η μελέτη των Siervo και συνεργατών (2020), η οποία κατέγραψε πως ενώ τα νιτρικά σε συνδυασμό με φολικό οξύ έδειξαν συγκρίσιμα αποτελέσματα με μόνο τα νιτρικά στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη διαστολική αρτηριακή πίεση, όταν αυτές οι δύο ενώσεις χορηγήθηκαν μαζί. Μεγαλύτερες μελέτες θα βοηθούσαν στο μέλλον να διασαφηνίσουν τη συγκεκριμένη αλληλεπίδραση.

Επιπρόσθετα, άξια διερεύνησης αποτελεί η συμπληρωματική χορήγηση νιτρικών και βιταμίνης C ταυτόχρονα. Η βιταμίνη C έχει προταθεί ότι δυνητικά επιβραδύνει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Aguirre & May., 2008) μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η ενίσχυση της σύνθεσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και η διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, η προώθηση της σύνθεσης κολλαγόνου, η μείωση των επιπέδων χοληστερόλης και η μείωση τριγλυκεριδίων και αθηρογόνων οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) (May & Harrison., 2013, Ashor et al., 2016). Έτσι, η ταυτόχρονη

χορήγηση των δύο ουσιών θα μπορούσε να επιφέρει ακόμα περισσότερα πλεονεκτήματα για το καρδιαγγειακό προφίλ. Πράγματι, η μελέτη των Ashor και συνεργατών (2019) σημείωσε πως η συγχορήγηση μιας δόσης ανόργανων νιτρικών και βιταμίνης C μείωσε τη μέση αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερους σε ηλικία συμμετέχοντες.

Εκτός από τα νιτρικά, η συμπλήρωση με L-αργινίνη είναι μια άλλη πιθανή προσέγγιση για την ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας του NO και τη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (McRae., 2016). Μετά την κατανάλωση του ημι-απαραίτητου αμινοξέος L-αργινίνη, το ίδιο μετατρέπεται σε μονοξείδιο του αζώτου μέσω της οδού συνθάσης L-αργινίνης-NO που έχει αναφερθεί αναλυτικότερα στην εισαγωγή. Η έρευνα των Smeets και συνεργατών (2020), μελέτησε την ταυτόχρονη χορήγηση νιτρικών και L-αργινίνης, όμως δεν βρέθηκαν στοιχεία που να υποστηρίζουν τα ευεργετικά πρόσθετα αποτελέσματα στη μεταγευματική ενδοθηλιακή λειτουργία. Η δόση L-αργινίνης που χορηγήθηκε μπορεί να ήταν πολύ χαμηλή για να επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα, άλλα περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τη συγκεκριμένη παράμετρο.

Επιπλέον, η L-κιτροουλίνη είναι ένα άλλο μη απαραίτητο αμινοξύ, το οποίο έχει οφέλη για την αγγειακή υγεία που αποδίδονται σε μεγάλο βαθμό στον ρόλο του στην παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου. Η L-κιτροουλίνη μετατρέπεται σε L-αργινίνη στα νεφρά, το οποίο όπως αναφέρθηκε στη προηγούμενη παράγραφο οδηγεί στη παραγωγή NO. Ωστόσο η μετατροπή L-κιτροουλίνη σε L-αργινίνη έχει ιδιαίτερη σημασία, επειδή η λήψη συμπληρωμάτων L-κιτροουλίνης από το στόμα είναι πιο αποτελεσματική στην αύξηση των επιπέδων L-αργινίνης στο αίμα από την ίδια τη συμπλήρωση L-αργινίνης, λόγω της καλύτερης απορρόφησης και της χαμηλότερης διάσπασης στην πεπτική οδό (Schwedhelm et al., 2007, Pérez-Guisado & Jakeman., 2010). Τη συγκεκριμένη προσέγγιση εξέτασαν οι Volino-Souza και συνεργάτες (2023), όμως ο συνδυασμός νιτρικών με L-κιτροουλίνη δεν οδήγησε σε πρόσθετη επίδραση στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μετά από ισχαιμία.

6.5 Παρενέργειες χορήγησης

Από τις μελέτες που συλλέχθηκαν, σε επτά (Floyd et al., 2019, Jones et al., 2019, Mills et al., 2019, Pekas et al., 2021, Shepherd et al., 2019, Siervo et al., 2020, Smeets et al., 2020) παρατηρήθηκαν αρνητικά αποτελέσματα της χορήγησης νιτρικών. Οι Jones και συνεργάτες (2019) και Pekas και συνεργάτες (2021), έκαναν λόγο μόνο για κόκκινα-ροζ ούρα (“beeturia”) και δυσχρωματισμό των κοπράνων, ένα συχνό και άκακο φαινόμενο μετά από καθημερινή κατανάλωση παντζαριών. Οι Shepherd και συνεργάτες (2019) ση-

μείωσαν μόνο ένα περιστατικό ασθενούς ο οποίος «ένιωθε άρρωστος». Ωστόσο, υπήρχαν και άλλες τέσσερις μελέτες (Floyd et al., 2019, Mills et al., 2019, Siervo et al., 2020, Smeets et al., 2020) που ανέφεραν πιο σοβαρές γαστρεντερικές παρενέργειες όπως ναυτία, μετεωρισμό ή διάρροια. Στη μελέτη των Mills και συνεργατών (2019) παρατηρήθηκαν επιπλέον ζάλη, δύσπνοια, ταχυκαρδία, καούρα και ακράτεια, παρ' όλα αυτά η συγκεκριμένη έρευνα περιελάμβανε χορήγηση σπιρονολακτόνης και δοξαζοσίνης εκτός των νιτρικών, οπότε δεν είναι σίγουρο πως αυτά προκάλεσαν τα προαναφερόμενα συμπτώματα. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για την διασαφήνιση των αρνητικών αποτελεσμάτων της συμπληρωματικής χορήγησης νιτρικών.

6.6 Εργογόνος επίδραση

Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα, οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία πέντε χρόνια για την διερεύνηση της επιρροής των νιτρικών στην σωματική απόδοση είναι συνολικά δεκατέσσερις. Ο ερευνητικός σχεδιασμός όλων ήταν με ελεγχόμενη και τυχαία ομαδοποίηση του δείγματος (RCT) και με διπλή τυφλοποίηση, εξαιρουμένης αυτής των Sousa et al (2021) που είχε μονή τυφλοποίηση. Επιπλέον, οι περισσότερες από αυτές χρησιμοποίησαν ως δείγμα μικρό αριθμό αθλητών, βιολογικά αρσενικού φύλου και σχετικά νεαρής ηλικίας (Townsend et al, 2022; Jodra et, 2020; Ferndandez-Elias 2020; Esen et al, 2023; Fernandes de Castro et al, 2018; Daab et al, 2021; Hossein et al, 2021; Liubertas et al, 2020; Dobashi et al, 2019), ενώ οι Jonvik et al (2020) συμπεριέλαβαν και άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας (18-40 ετών). Από την άλλη, οι μελέτες που χρησιμοποίησαν δείγμα βιολογικά θηλυκού φύλου ήταν μόνο δύο (LE Roux-Mallouf, 2020; Moreno-Heredero et al, 2024). Οι Moreno-Heredero et al (2024) επίσης, χρησιμοποίησαν δείγμα ανήλικων αθλητών και αθλητριών (17 ± 1.32 ετών και 17.11 ± 1.05 ετών αντίστοιχα).

6.6.1 Ισχύς και μέγιστη δύναμη

Τα νιτρικά έχουν απασχολήσει μέρος της επιστημονικής κοινότητας λόγω των ευεργετικών τους ιδιοτήτων στους φυσιολογικούς μηχανισμούς του ανθρώπινου σώματος. Οι Fulford et al (2013) ήταν από τους πρώτους που διερεύνησαν την επιρροή των NO_3^- στην μέγιστη δύναμη και μέγιστη ισχύ των μυών. Εν τέλει όμως, τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της συμπληρωματικής χορήγησης νιτρικών από παντζάρι και των δύο προαναφερθέντων μυϊκών λειτουργιών.

Έκτοτε, πραγματοποιήθηκαν κι άλλες έρευνες που διερευνούσαν την ίδια δράση. Οι Townsend et al (2022) για παράδειγμα, ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν την μακροχρόνια

δράση της συμπληρωματικής λήψης νιτρικών στην μέγιστη δύναμη (1RM: 1 max repetition) και ισχύ σε αθλητές, συμπεραίνοντας ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην 1RM των αθλητών που έλαβαν πλούσιο σε NO_3^- εκχύλισμα κόκκινου σπανακιού. Παρ' όλα αυτά, ενώ δεν υπήρξε γενική πρόοδος στο WAnT (τεστ αναερόβιας ικανότητας και ισχύος), σημειώθηκε μικρή βελτίωση στην κορύφωση ισχύος αυτού, για την ομάδα που έλαβε συμπλήρωμα. Παρόμοιο τεστ ισχύος χρησιμοποίησαν και οι Jodra et al (2020), στον οποίο τα στατιστικά αποτελέσματα φάνηκε σημαντική βελτίωση στον χρόνο κορύφωσης ισχύος για τα άτομα που έλαβαν συμπυκνωμένο χυμό παντζαριού. Η διαφορά όμως των δύο προαναφερθέντων μελετών είναι ότι στην πρώτη (Townsend et al, 2022) έγινε καθημερινή «φόρτωση» του οργανισμού με σχετικά μικρή δόση (180 mg) NO_3^- για 12 εβδομάδες, ενώ στην δεύτερη έγινε λήψη υψηλότερης δόσης (~6.4 mmol) NO_3^- λίγες ώρες πριν την αναερόβια άσκηση. Συλλογιζόμενοι αυτά τα αποτελέσματα, οι Townsend et al (2022) διατύπωσαν την υπόθεση πως οι σκελετικές μυϊκές ίνες πιθανόν να αποθηκεύουν νιτρικά όταν γίνεται «φόρτωση».

Οι Daab et al (2021) επίσης, διερεύνησαν την επιρροή της μακροχρόνιας χορήγησης νιτρικών στην αερόβια και αναερόβια άσκηση. Το ερευνητικό πρωτόκολλο που ακολούθησαν αφορούσε στην καθημερινή χορήγηση 250 mg NO_3^- μέσω χυμού από παντζάρι ή χορήγηση εικονικού συμπληρώματος, σε 13 αθλητές ποδοσφαίρου, για 7 ημέρες (η 4^η ημέρα ήταν αυτή της αθλητικής δοκιμής). Μεταξύ άλλων, ως αποτελέσματα είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στα επιτόπια άλματα (ισχύς) και στην μέγιστη εκούσια σύσπαση μυός (μέγιστη δύναμη), για το δείγμα που έλαβε χυμό παντζάρι. Επιπλέον, οι Liubertas et al (2020), οι οποίοι διερεύνησαν τόσο την άμεση δράση όσο και την «φόρτωση» του οργανισμού με νιτρικά, αναφέρουν στατιστικά σημαντική βελτίωση της μέγιστης ισχύος σε δείγμα ανδρών όταν κατανάλωσαν μπάρα βρόμης με 400 mg NO_3^- κι εκτέλεσαν αερόβια άσκηση σε εργοποδήλατο. Φάνηκε μάλιστα πως η θετική επίδραση υπήρξε την 2^η ημέρα άσκησης που ακολουθούσε την «φόρτωση» για 6 ημέρες, κι όχι ύστερα από την 1^η δόση την 1^η ημέρα άσκησης. Όσον αφορά την στατιστικά μη-σημαντική δράση των νιτρικών κατά την 1^η λήψη και άσκηση, οι ερευνητές υποθέτουν βάσει προϋπάρχουσας βιβλιογραφίας (Moore et al, 2017) ότι το συμπλήρωμα περιείχε μικρή δόση NO_3^- για να παρατηρηθεί άμεση δράση.

Σε αντίθεση όμως με τα προαναφερθέντα θετικά αποτελέσματα στην μέγιστη δύναμη ή/και ισχύ κατόπιν λήψης NO_3^- , στην παρούσα πτυχιακή συγκεντρώσαμε και μελέτες οι οποίες δεν ταυτίζονταν. Για παράδειγμα, οι Lopez-Samanes et al (2023) δεν είχαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις ή διαφορά από το placebo στην μέγιστη δύναμη χειρός, στην

ισχύ και στην εκρηκτικότητα (εκτελώντας επιτόπια άλματα, sprint 20 m και test επαναλαμβανόμενων sprint), όταν το δείγμα τους (11 αθλήτριες) έλαβε χυμό παντζάρι. Οι ερευνητές όμως εικάζουν πως η δόση (6.4 mmol NO_3^-) και η διάρκεια λήψης (μονή δόση, 3 ώρες πριν από την άσκηση) του συμπληρώματος δεν ήταν επαρκής για να επιφέρει αλλαγές στην απόδοση των αθλητριών, βασιζόμενοι στα δεδομένα των Jones et al (2016). Επιπλέον, πιθανολογούν, στηριζόμενοι στα λεγόμενα των McAllister et al (2006) και Esen et al (2023), πως η εργογόνος επίδραση των νιτρικών αφορά περισσότερο τους ερασιτέχνες ασκούμενους, διότι στους ελίτ αθλητές η δράση της NOS είναι προ-πολλού ανεπτυγμένη κι εγκατεστημένη.

Άλλη μία μελέτη που κατέγραψε αναποτελεσματικότητα του συμπληρώματος νιτρικών στην μέγιστη δύναμη και ισχύ είναι αυτή των Fernandez-Elias et al (2021). Αναλυτικότερα, οι 9 συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν την δοκιμή έλαβαν χυμό παντζαριού περιεκτικότητας 6.4 mmol NO_3^- 3 ώρες πριν την εκτέλεση πιέσεων στο χειροδυναμόμετρο, serving της μπάλας τένις κι ενός αγώνα τένις. Οι τρεις αυτές σωματικές δραστηριότητες αντιπροσωπεύουν την μέγιστη δύναμη, την μέγιστη ισχύ και την αερόβια αντοχή αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά, όπως αναφέρουν και οι συγγραφείς του άρθρου, συμφωνούν με αυτά των Lopez-Samanes et al (2020), που διερεύνησαν την εργογόνο επίδραση του ίδιου χυμού σε αγωνιστικούς αθλητές του τένις. Επιπροσθέτως, υποστηρίζουν, βασιζόμενοι στις μελέτες των Senefeld et al (2020) και Olsson et al (2019), πως οι επιδράσεις του συμπληρώματος είναι δύσκολα ανιχνεύσιμες σε αθλητές ήδη υψηλού αερόβιου επιπέδου, δικαιολογώντας τα στατιστικά αδύναμα αποτελέσματα που σχετίζονται με την απόδοσή τους. Οι δόσεις NO_3^- ή η μακροχρόνια διάρκεια λήψης αυτών, οι οποίες θα προκαλέσουν αισθητές αλλαγές στην απόδοση ελίτ αθλητών, πιθανόν να είναι πολύ μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν, εγκυμονώντας τον κίνδυνο γαστρεντερικών διαταραχών.

Επιπροσθέτως, στην έρευνα των Jonvik et al (2020) εξετάσθηκε η δράση της μακροχρόνιας «φόρτωσης» νιτρικών κατά την διάρκεια αναερόβιων ασκήσεων, σε ερασιτέχνες ασκούμενους. Οι ερευνητές προμήθευσαν τους συμμετέχοντες με χυμό παντζαριού και τους προέτρεψαν να καταναλώσουν 70 ml το πρωί και 70 ml το βράδυ, για 6 συνεχείς ημέρες. Η περιεκτικότητα των χυμών σε NO_3^- (περίπου 985 mg ημερησίως) δεν ήταν ικανή να μεταβάλει την απόδοση των ασκούμενων σε ασκήσεις ισχύος και μέγιστης δύναμης, αλλά ούτε και να παρουσιάσει διαφορά από το εικονικό συμπλήρωμα. Ωστόσο, αναφέρεται η παράλειψη δύο συγχυτικών παραγόντων που πιθανόν να επηρέασαν το τελικό αποτέλεσμα: ο προπονητικός όγκος δεν ήταν τόσο υψηλός, όσο απαιτείται για να «λειτουργήσει» το συμπλήρωμα, ενώ παράλληλα αποφεύχθηκε κι ο αυστηρός έλεγχος των καταναλω-

θέντων τροφίμων πριν την άσκηση. Έτσι, η απόδοση των συμμετεχόντων ίσως να επηρεάστηκε κι από το απόθεμα ενέργειας.

Ξεχωριστή περίπτωση κλινικής δοκιμής που μελέτησε μεταξύ άλλων την μέγιστη εκούσια μυϊκή σύσπαση (μέγιστη δύναμη), την μυϊκή αντοχή υπό αναερόβια άσκηση (αριθμός επαναλήψεων) και την μέγιστη ισχύ σε εργοποδήλατο, είναι αυτή των LE Roux-Mallouf et al (2020). Ο λόγος που διαφοροποιείται από τις άλλες είναι η χρήση συμπληρώματος κιτρουλίνης μαζί με το συμπλήρωμα νιτρικών. Οι ερευνητές κάνουν λόγω για ευεργετικές δράσεις της κιτρουλίνης, όπως ενίσχυση της πρωτεϊνσύνθεσης (Jourdan et al, 2015) και μείωση της ασκησιογενούς κόπωσης (Breuillard et al, 2015), ενώ σε συνδυασμό με νιτρικά δύναται να αυξήσει την υπεραιμική ανταπόκριση μετά από ισχαιμία (Le Roux-Mallouf et al, 2019) και να αυξήσει την απόδοση στην ποδηλασία (Le Roux-Mallouf et al, 2019). Έτσι, σε αυτή τη δοκιμή οι ηλικιακά νέοι συμμετέχοντες κατανάλωσαν 520 mg NO_3^- και 6 g κιτρουλίνης ημερησίως, 4-6 ώρες πριν από την άσκηση, για 8 συνεχείς εβδομάδες. Η άσκηση ήταν προοδευτικά αυξανόμενης έντασης ή φορτίου στο διάστημα των 8 εβδομάδων και αποτελούνταν από HIIT (High Intensity Interval Training) σε εργοποδήλατο, εκτάσεις τετρακεφάλου και τεστ αντοχής σε εργοποδήλατο, εξετάζοντας αντίστοιχα την αερόβια αντοχή, την μέγιστη δύναμη (μέγιστη εκούσια σύσπαση μυός) και την μέγιστη ισχύ. Στο τέλος, τα κυριότερα αποτελέσματα ήταν πως δεν υπήρξε βελτίωση στην αγγειακή λειτουργία και στην μυϊκή και εγκεφαλική οξυγόνωση, αλλά βελτιώθηκε η μέγιστη δύναμη και ο αριθμός των επαναλήψεων κατά την εκτέλεση εκτάσεων τετρακεφάλου (συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο). Επιπροσθέτως, τόσο με το συμπλήρωμα όσο και με το εικονικό φάρμακο, βελτιώθηκε η μέγιστη ισχύς και η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου. Οι συγγραφείς ωστόσο σημειώνουν -βασιζόμενοι σε προηγούμενη κλινική δοκιμή τους (Le Roux-Mallouf et al, 2019), σχετικά με την άμεση δράση συμπληρώματος νιτρικών στην κόπωση κατά την εκτέλεση αναερόβιας άσκησης- ότι η απουσία στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων για την αγγειακή λειτουργία δύναται να οφείλεται στην αποφυγή της πραγματοποίησης ασκήσεων, όταν τα NO_3^- και NO_2^- είναι στην μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα. Τέλος, προσθέτουν πως για να διαλευκανθεί ο βαθμός δράσης τόσο της κιτρουλίνης όσο και των νιτρικών μεμονωμένα, θα πρέπει να διεξαχθεί κλινική δοκιμή όπου συγκρίνεται ο συνδυασμός αυτών έναντι των μεμονωμένων μορφών τους.

6.6.2 Καρδιοαναπνευστικό σύστημα

Εκτός από την μέγιστη δύναμη και ισχύ, σε πολλές μελέτες διερευνήθηκε επιπλέον η δράση των νιτρικών στην αερόβια απόδοση και στην αγγειακή λειτουργία. Σε πρόσφατη

μελέτη των Esen et al (2023) μελετήθηκε η άμεση επίδραση του χυμού παντζαριού σε αθλητές ράγκμπι, οι οποίοι κατανάλωσαν 140 ml συμπληρώματος (περιεκτικότητας 12.8 mmol NO₃⁻) ή placebo 3 ώρες πριν από υψηλής έντασης και διάρκειας άσκηση (Yo-Yo Prone Intermittent Recovery L1 test). Στα αποτελέσματα, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δράσεων του χυμού παντζαριού και του εικονικού συμπληρώματος, τόσο για την ισχύ στα επιτόπια άλματα (πριν το τεστ αερόβιας άσκησης, χωρίς αίσθημα μυϊκής κόπωσης), όσο και για την απόδοση των αθλητών στο Yo-Yo test. Επιπροσθέτως, δεν σημειώθηκε καμία στατιστικά σημαντική δράση του συμπληρώματος πριν και μετά την λήψη του. Παρόμοια αποτελέσματα ακόμη είχαν οι Fernandes de Castro et al (2018), οι οποίοι παρείχαν για τρεις συνεχείς ημέρες χυμό παντζαριού (8.4 mmol NO₃⁻ ανά ημέρα) ή placebo σε 14 άνδρες, ερασιτέχνες δρομείς. Τελικά, φάνηκε πως το συμπλήρωμα δεν επηρέασε την συνολική μέση ταχύτητα και την συγκέντρωση γαλακτικού οξέος των δρομέων όταν διένυσαν απόσταση 10 χιλιομέτρων, όπως και το placebo. Παρ' όλα αυτά, οι ερευνητές κάνουν λόγο για βελτίωση της μέσης ταχύτητας μεταξύ του 4^{ου} και 7^{ου} χιλιομέτρου στους αθλητές που λάμβαναν πλούσιο σε NO₃⁻ χυμό παντζαριού. Η ερμηνεία αυτού του αποτελέσματος δεν ήταν απολύτως ξεκάθαρη, αλλά υπέθεσαν πως τα νιτρικά σχετίζονται με την διαχείριση της κόπωσης ή με τον προσλαμβανόμενο όγκο O₂ (Peeling et al, 2015) ή με την VO_{2max}. Στα συμπεράσματα ακόμη προσθέτουν -βασίζόμενοι σε παλαιότερη βιβλιογραφία- πως τα συγκεκριμένα συμπληρώματα είναι πιθανότερο να δράσουν σε μέτριας ή υψηλής έντασης ασκήσεις, διάρκειας έως 30 λεπτά, παρά σε χαμηλής έντασης και μεγάλης διάρκειας, καθώς όπως αποδείχθηκε στην έρευνα των Ferguson et al (2013) μπορεί να ενισχύσει την λειτουργία των μυϊκών ινών ταχείας σύσπασης (τύπου II).

Οι Sousa et al (2021) διερεύνησαν την δράση που μπορεί να έχει στο καρδιαγγειακό σύστημα ο πλούσιος σε νιτρικά χυμός παντζαριού κατά την υψηλής έντασης και μικρής διάρκειας άσκηση, υπό συνθήκες υποξίας (μικρότερη συγκέντρωση ατμοσφαιρικού O₂). Ανακάλυψαν πως το πλούσιο σε νιτρικά (400 mg NO₃⁻) εκχύλισμα παντζαριού συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας όταν καταναλωθεί 2.5-3 ώρες πριν από άσκηση HIIT και RST (Repeated Sprint Training). Επίσης, φάνηκε πως το συμπλήρωμα (συγκριτικά με την ομάδα placebo και την ομάδα control) ήταν πιο ωφέλιμο για την αντοχή των συμμετεχόντων, όταν αυτοί έκαναν HIIT, έναντι RST. Η διαφορά μεταξύ των δύο αυτών διαφορετικών προσεγγίσεων άσκησης είναι πως η πρώτη εντάσσεται στις αερόβιου τύπου δραστηριότητες, καθώς έχει μικρότερες «εκρήξεις» ισχύος και πιθανόν μικρότερη συμμετοχή των μυϊκών ινών ταχείας σύσπασης, μεγαλύτερη επιβάρυνση του οξειδωτικού συστήματος παραγωγής ενέργειας αντί του γλυκολυτικού, καθώς και επιτρέπει στους

αθλητές να παραμείνουν περισσότερο χρονικό διάστημα σε συνθήκες υψηλής καρδιακής συχνότητας ($\geq 90\%$ HRmax). Εν αντιθέσει, τα επαναλαμβανόμενα sprints εκμεταλλεύονται σε μεγαλύτερο ποσοστό τα αναερόβια συστήματα του οργανισμού προς παραγωγή ενέργειας. Παρ' όλα αυτά όμως, βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης οι ερευνητές δεν συνιστούν την λήψη νιτρικών για άμεση βελτίωση της HIIT και κατ'επέκταση της αερόβιας άσκησης σε συνθήκες έλλειψης O_2 , διότι η εν λόγω παρέμβαση είχε μηδενικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, όταν συγκρίθηκε η δράση του εκχυλίσματος υπό συνθήκες υποξίας έναντι νορμοξίας (φυσιολογική συγκέντρωση οξυγόνου ατμόσφαιρας), δεν βρέθηκε καμία διαφορά.

Η καταγραφή της καρδιακής συχνότητας έπειτα από την λήψη συμπληρώματος NO_3^- απασχόλησε κι άλλες ερευνητικές ομάδες, τα αποτελέσματα των οποίων όμως αντιτίθενται με αυτά των Sousa et al (2021). Αναλυτικότερα, στις κλινικές δοκιμές των Liubertas et al (2020), Fernandes de Castro et al (2018), Daab et al (2021), Hossein et al (2021) και Moreno-Heredero et al (2024) δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή της συγκεκριμένης μεταβλητής, ασχέτως αν μελετήθηκε η άμεση ή χρόνια δράση του συμπληρώματος. Στις τέσσερις τελευταίες μάλιστα, το συμπλήρωμα περιείχε 400 mg NO_3^- , ενώ στην πρώτη περιείχε 250 mg NO_3^- , κάτι που δεν εξηγεί την διαφορά από την μελέτη των Sousa et al (2021). Επιπροσθέτως, καμία από αυτές τις μελέτες δεν δίνει κάποια εξήγηση για το προαναφερόμενο αποτέλεσμα, παρόλο που οι συγγραφείς αναφέρουν (βασιζόμενοι σε βιβλιογραφικά δεδομένα) πως τα νιτρικά βελτιώνουν την καρδιαγγειακή λειτουργία.

Μια ενδιαφέρουσα μεταβλητή που συμπεριλήφθηκε στα πλαίσια της αερόβιας άσκησης από τους Liubertas et al (2020) ήταν αυτή της VO_{2max} . Οι ερευνητές ανακάλυψαν πως η μέγιστη πρόσληψη O_2 δεν επηρεάζεται από μία μόνο δόση συμπληρώματος νιτρικών (400 mg NO_2^- από αμάρανθο) 1 ώρα πριν την άσκηση, αλλά αντιθέτως βελτιώνεται, όταν η άσκηση ακολουθεί τέσσερις συνεχείς ημέρες «υπερφόρτωσης». Επιπλέον, η μακροχρόνια λήψη του συμπληρώματος φάνηκε να βελτιώνει το 1^ο κατώφλι αερισμού, δηλαδή το αναπνευστικό ισοδύναμο του O_2 χωρίς ταυτόχρονη αύξηση αυτού του CO_2 . Αντιθέτως, δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή του 2^{ου} κατώφλιου αερισμού, δηλαδή του αναπνευστικού ισοδύναμου που αφορά την συνεχή αύξηση του CO_2 . Και οι δύο δείκτες αερισμού σχετίζονται με την ένταση της αερόβιας άσκησης και τις φυσιολογικές ανταποκρίσεις του οργανισμού σε αυτήν (Gaskill et al, 2001). Οι Liubertas et al εικάζουν πως αυτά τα αποτελέσματα οφείλονται στην μετατροπή του ενδοθηλιακού NO_3^- σε NO και κατ' επέκταση στην βελτιωμένη μιτοχονδριακή λειτουργία, τον αγγειακό τόνο και τελικά την οξυγόνωση των ιστών.

6.6.3 Εγκεφαλική λειτουργία

Τέλος, όσον αφορά την αγγειακή λειτουργία, οι Dobashi et al (2019) πραγματοποίησαν μελέτη με σκοπό την διερεύνηση της επιρροής που ασκεί η διαιτητική λήψη νιτρικών στην εγκεφαλική οξυγόνωση κι επομένως στην εκτελεστική ικανότητα. Αναλυτικότερα, οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν χυμό παντζαριού (περιεκτικότητας 8.4 mmol NO₃⁻) για τέσσερις συνεχείς ημέρες, 4 ώρες πριν από την εκτέλεση μέτριας έντασης (140 bpm) αερόβιας άσκησης σε εργοποδήλατο. Πριν και κατά την διάρκεια της άσκησης, υποβλήθηκαν σε τεστ αξιολόγησης εγκεφαλικής λειτουργίας (CWST: Color-Word Stroop Task), ενώ να αναφερθεί ότι για 75 λεπτά πριν την άσκηση βρίσκονταν σε υποξικό περιβάλλον. Όσον αφορά τα αποτελέσματα για τους συμμετέχοντες που έλαβαν χυμό παντζαριού, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση τόσο για την καρδιαγγειακή και εγκεφαλοαγγειακή λειτουργία, όσο και για το CWST. Οι ερευνητές ωστόσο, αναφέρουν πως μία μικρή βελτίωση παρατηρήθηκε στο τεστ νοητικής λειτουργίας, η οποία όμως μπορεί να οφείλεται στην καλύτερη αιμάτωση του εγκεφάλου από την άσκηση, κι όχι στο συμπλήρωμα. Εν κατακλείδι, δεν συνιστούν την χορήγηση NO₃⁻ για την βελτίωση της πνευματικής λειτουργίας κατά την διάρκεια άσκησης σε υποξία.

Την εκτελεστική ικανότητα του εγκεφάλου κατά την διάρκεια άσκησης και ύστερα από την λήψη NO₃⁻ διερεύνησαν επίσης οι Hossein et al (2021). Για την κλινική δοκιμή χρησιμοποίησαν αθλητές του Taekwondo, στους οποίους παρείχαν χυμό παντζαριού, είτε υψηλής περιεκτικότητας σε νιτρικά (800 mg NO₃⁻) είτε μέτριας (400 mg NO₃⁻), ή placebo ή κανένα συμπλήρωμα (ομάδα control). Η δραστηριότητα στην οποία υποβλήθηκαν αποτελούνταν από επιτόπια άλματα, FSKT (Frequency Speed of Kick Test) και PSTT (Progressive Specific Taekwondo Test), κι ακολουθούσε 3 ώρες μετά την λήψη του εκάστοτε συμπληρώματος. Επιπλέον, η νοητική διαύγεια ελέγχθηκε με το CWST, πριν και μετά την λήψη συμπληρώματος, καθώς και 10 λεπτά μετά το PSTT. Στα αποτελέσματα δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ όσων έλαβαν χυμό παντζαριού ή placebo για τα FSKT, PSTT και επιτόπια άλματα. Οι ερευνητές πιστεύουν, βασιζόμενοι σε άρθρο των Rojas-Velverde et al (2020), πως είναι πιθανότερο να υπάρξει βελτίωση στην απόδοση των προαναφερθεισών ασκήσεων αν τα νιτρικά χορηγούνται για μεγαλύτερο διάστημα, ώστε να γίνει κορεσμός αυτών στις μυϊκές ίνες ταχείας σύσπασης (τύπου II). Προσθέτουν ακόμα, πως η έλλειψη θετικών αποτελεσμάτων πιθανόν να οφείλεται στο δείγμα, καθώς οι αθλητές υψηλού επιπέδου έχουν ήδη ανεπτυγμένους φυσιολογικούς μηχανισμούς που εμποδίζουν τα νιτρικά να δράσουν (Green et al, 2013), ενώ οι ανάγκες τους σε αυτά να εί-

ναι πολύ υψηλότερες (Jonvik et al, 2015). Αναφορικά με την νοητική λειτουργία, παρατηρήθηκε βελτίωση στα άτομα που κατανάλωσαν συμπλήρωμα μέτριας περιεκτικότητας σε NO_3^- , χωρίς όμως να μπορεί να δοθεί σαφής εξήγηση για το γεγονός ότι δεν συνέβη το ίδιο και για το συμπλήρωμα υψηλής περιεκτικότητας. Το αποτέλεσμα αυτό όμως, ίσως προέκυψε εξαιτίας της καλύτερης αιμάτωσης του εγκεφάλου μέσω της άσκησης.

6.6.4 Κόπωση

Σε πολλές από τις κλινικές δοκιμές που αναφέρονται στην παρούσα πτυχιακή, έγινε η προσπάθεια συσχέτισης της δράσης των νιτρικών με την διαχείριση της μετα-προπονητικής κόπωσης. Για αυτό τον λόγο χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα RPE (Rate of Perceived Exertion), με την οποία οι συμμετέχοντες της εκάστοτε μελέτης είχαν την δυνατότητα να αξιολογήσουν υποκειμενικά την κόπωση που αισθάνονταν. Οι Jodra et al (2020) συμπέραναν ότι το συμπλήρωμα (συγκριτικά με το placebo) μείωσε το αίσθημα μυϊκού κάματος στα πόδια των ασκούμενων, αλλά όχι της γενικής κόπωσης ή αυτής του καρδιαγγειακού συστήματος. Απ' την άλλη, οι Moreno-Heredero et al (2024), Hossein et al (2021), Fernandez-Elias et al (2020), Lopez-Samanes et al (2020) και Fernandez de Castro et al (2018) δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν συμπλήρωμα ή placebo, για την κλίμακα RPE, ασχέτως της συγκέντρωσης NO_3^- ή του διαστήματος λήψης του συμπληρώματος, του είδους άσκησης ή του επιπέδου φυσικής κατάστασής των αθλητών/-τριών. Ωστόσο, οι Daab et al (2021) κατέγραψαν στατιστικά σημαντική μείωση του μετα-προπονητικού μυϊκού κάματος (DOMS: Delayed Onset Muscle Soreness) 0 και 24 ώρες μετά την άσκηση, για τους συμμετέχοντες που έλαβαν πλούσιο σε NO_3^- χυμό παντζαριού. Ο μηχανισμός, μέσω του οποίου προκύπτει αυτό το αποτέλεσμα, δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα με επιστημονικά δεδομένα, αλλά οι ερευνητές υποθέτουν πως το NO εμποδίζει την παραγωγή μορίων που ερεθίζουν του αισθητικούς νευρώνες των μυών.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εν κατακλείδι, η συμπληρωματική χορήγηση νιτρικών φαίνεται να μειώνει την αρτηριακή πίεση (εξαιτίας του ρόλου που παίζει το μονοξείδιο του αζώτου στην αγγειοδιαστολή) και να περιορίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων, κυρίως λόγω της μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Σημειώνεται, πως η μείωση της αρτηριακής πίεσης που προκαλεί η κατανάλωση νιτρικών ενδεχομένως να είναι πιο έντονη σε υπερτασικά άτομα απ' ότι σε υγιή.

Επιπλέον, η χορήγηση νιτρικών φαίνεται να μειώνει και την FMD (αγγειοδιαστολή μέσω ροής), μιας άλλης παραμέτρου η οποία βελτιώνει το καρδιαγγειακό προφίλ.

Η κατανάλωση νιτρικών ενίσχυσε την ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με αναπνευστικές διαταραχές και άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στις περισσότερες μελέτες. Μικτά αποτελέσματα συλλέχθηκαν για μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και μαύρους σε σχέση με λευκούς πληθυσμούς. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες.

Μικτές επιδράσεις είχαν τα νιτρικά και όσον αφορά τη φλεγμονή. Δεν έχει διασαφηνισθεί ακόμα η βαρύτητά τους ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες.

Παρατηρήθηκαν θετικά αποτελέσματα σε κάποιες αλλά όχι όλες τις παραμέτρους γνωστικής λειτουργίας, είτε στον γενικό πληθυσμό είτε σε αθλητές. Σε γενικά πλαίσια απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για το συγκεκριμένο θέμα.

Τα νιτρικά, ως εργογόνο συμπλήρωμα στο χώρο του αθλητισμού, καταδεικνύουν μικτά συμπεράσματα. Φάνηκε πως συμβάλλουν περισσότερο σε ασκήσεις αναερόβιου τύπου, οι οποίες απαιτούν εκρηκτικότητα, μέγιστη ισχύ και μέγιστη δύναμη. Σε δραστηριότητες μέτριας έντασης ή αερόβιου τύπου, δεν φάνηκε να επιφέρουν αποτελέσματα. Ωστόσο, ενισχύουν περισσότερο απλούς ασκούμενους, παρά αθλητές υψηλού επιπέδου.

Επιπροσθέτως, η επιρροή των NO_3^- στην διαχείριση της μυϊκής κόπωσης δεν ήταν εμφανής στην πλειονότητα των μελετών που την συμπεριέλαβαν ως μεταβλητή.

Οι συνεργιστικές δράσεις των νιτρικών με πολυφαινόλες και βιταμίνη C είχαν εξαιρετικό ενδιαφέρον, ωστόσο η ταυτόχρονη συμπλήρωση με L-αργινίνη και L-κιτρουλίνη δεν επέφερε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Στον τομέα του αθλητισμού ωστόσο, φάνηκε να συμβάλλει στην μέγιστη εκούσια σύσπαση ο συνδυασμός νιτρικών με κιτρουλίνη, αλλά αυτό το συμπέρασμα διεξάχθηκε από μόνο μία μελέτη. Περαιτέρω έρευνες απαιτούνται για τη διαμόρφωση συμπλεγμάτων εμπορικών συμπληρωμάτων με νιτρικά και άλλες ουσίες.

Τέλος, από όλες τις έρευνες πολύ λίγες ανέφεραν αρνητικά αποτελέσματα της χορήγησης νιτρικών στους συμμετέχοντες, υποδεικνύοντας τα νιτρικά ως ασφαλή συμπληρώματα.

8. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ

Στη παρούσα διπλωματική εργασία επιτεύχθηκε να παρουσιαστεί η ευεργετική δράση της χορήγησης νιτρικών για την ανθρώπινη υγεία και την αθλητική απόδοση. Επιπλέον όμως, έγινε φανερό πως οι μελέτες που αφορούν στη δράση των νιτρικών παρουσιάζουν κενά, που η επιστημονική κοινότητα οφείλει να καλύψει μέσα από πιο ενδεδειγμένες έρευνες.

Είναι, λοιπόν, αναγκαίο, να εξεταστεί η χορήγηση επαρκούς δόσης νιτρικών και η πιο μακρόχρονη αναμονή μετά τη λήψη, προκειμένου να διαπιστωθεί η οποιαδήποτε θετική επίδρασή της, αλλά και η μελέτη χορήγησης των νιτρικών για μεγαλύτερο διάστημα και μέσω πολλαπλών επισκέψεων για τη διασφάλιση ειδικότερων αποτελεσμάτων.

Αναγκαία κρίνεται, ακόμη, η μελέτη της αλληλεπίδρασης των νιτρικών με τη θεραπεία που λαμβάνουν τα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη, HIV και αυτοί που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αλλά και η διασαφήνιση της αλληλεπίδρασης της ταυτόχρονης λήψης νιτρικών και φολικού οξέος στην αρτηριακή πίεση, η συμπληρωματική χορήγηση νιτρικών και βιταμίνης C, καθώς και ο συνδυασμός νιτρικών και κιτρουλίνης. Επιπρόσθετα, η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρικών και L-αργινίνης πρέπει να διερευνηθεί αν έχει συνεργιστική ευεργετική δράση στην ενδοθηλιακή λειτουργία.

Επιπλέον, χρήζει μελλοντικής μελέτης η παράμετρος που τα νιτρικά συντελούν στη μείωση της συστολικής πίεσης σε ασθενείς με υψηλότερες αρχικές μετρήσεις (υπερτασικοί), αλλά και η περίπτωση της ανάγκης λήψης των νιτρικών μέσω της διατροφής, αλλά και μέσω κατάλληλων συμπληρωμάτων.

Στον χώρο του αθλητισμού απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την επίδραση των νιτρικών σε αθλήτριες, αλλά και σε ασκούμενα άτομα εφηβικής ή υπερήλικης ηλικίας. Δεν είναι ξεκάθαρα ακόμη τα αποτελέσματα των NO_3^- σε μεταβλητές όπως η $\text{VO}_{2\text{max}}$, η πρόσληψη O_2 και η επιρροή τους σε συνθήκες υποξίας. Καλό επίσης, θα ήταν να μελετηθεί περαιτέρω η συσχέτισή τους με την εγκεφαλική λειτουργία κατά την διάρκεια άσκησης, αλλά και με την δράση τους έναντι της μυϊκής κόπωσης.

Τέλος, απαραίτητη είναι η εκπόνηση μελλοντικών ερευνών, προκειμένου να διασαφηνιστεί η επίδραση της χορήγησης νιτρικών σε άτομα διαφορετικού φύλου και διαφορετικής φυλής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aguirre, R., & May, J. M. (2008). Inflammation in the vascular bed: importance of vitamin C. *Pharmacology & therapeutics*, 119(1), 96–103. (<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.002>)
2. Akins, J. D., Curtis, B. M., Patik, J. C., Olvera, G., Nasirian, A., Campbell, J. C., Shiva, S., & Brothers, R. M. (2021). Blunted hyperemic response to mental stress in young, non-Hispanic black men is not impacted by acute dietary nitrate supplementation. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 130(5), 1510–1521. (<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00453.2020>)
3. Alasmari, A. M., Alsulayyim, A. S., Alghamdi, S. M., Philip, K. E. J., Buttery, S. C., Banya, W. A. S., Polkey, M. I., Armstrong, P. C., Rickman, M. J., Warner, T. D., Mitchell, J. A., & Hopkinson, N. S. (2024). Oral nitrate supplementation improves cardiovascular risk markers in COPD: ON-BC, a randomized controlled trial. *The European respiratory journal*, 63(2), 2202353. (<https://doi.org/10.1183/13993003.02353-2022>)
4. Alharbi, M., Chiurazzi, M., Nasti, G., Muscariello, E., Mastantuono, T., Koechl, C., Stephan, B. C., Shannon, O. M., Colantuoni, A., & Siervo, M. (2023). Caloric Restriction (CR) Plus High-Nitrate Beetroot Juice Does Not Amplify CR-Induced Metabolic Adaptation and Improves Vascular and Cognitive Functions in Overweight Adults: A 14-Day Pilot Randomised Trial. *Nutrients*, 15(4), 890. (<https://doi.org/10.3390/nu15040890>)
5. Ashor, A. W., Shannon, O. M., Werner, A. D., Scialo, F., Gilliard, C. N., Cassel, K. S., Seal, C. J., Zheng, D., Mathers, J. C., & Siervo, M. (2020). Effects of inorganic nitrate and vitamin C co-supplementation on blood pressure and vascular function in younger and older healthy adults: A randomised double-blind cross-over trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(3), 708–717. (<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.006>)
6. Ashor, Ammar & Siervo, Mario & Mathers, John. (2016). Vitamin C, Antioxidant Status, and Cardiovascular Aging. 10.1016/B978-0-12-801816-3.00043-1.
7. Ashworth, A., Mitchell, K., Blackwell, J. R., Vanhatalo, A., & Jones, A. M. (2015). High-nitrate vegetable diet increases plasma nitrate and nitrite concentrations and reduces blood pressure in healthy women. *Public health nutrition*, 18(14), 2669–2678. (<https://doi.org/10.1017/S1368980015000038>)

8. Babateen, A. M., Shannon, O. M., O'Brien, G. M., Okello, E., Smith, E., Olgacer, D., Koehl, C., Fostier, W., Wightman, E., Kennedy, D., Mathers, J. C., & Siervo, M. (2022). Incremental Doses of Nitrate-Rich Beetroot Juice Do Not Modify Cognitive Function and Cerebral Blood Flow in Overweight and Obese Older Adults: A 13-Week Pilot Randomised Clinical Trial. *Nutrients*, 14(5), 1052. (<https://doi.org/10.3390/nu14051052>)
9. Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Kabir, A., Azizi, F., & Ghasemi, A. (2017). The Nitrate-Independent Blood Pressure-Lowering Effect of Beetroot Juice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 8(6), 830–838. (<https://doi.org/10.3945/an.117.016717>)
10. Bandonno C.P. et al. (2023), Nitrate: The Dr. Jekyll and Mr. Hyde of human health?, *Trends in Food Science and Technology*, 135, 57-73 (<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.03.014>)
11. Banez, M. J., Geluz, M. I., Chandra, A., Hamdan, T., Biswas, O. S., Bryan, N. S., & Von Schwarz, E. R. (2020). A systemic review on the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin, and dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 78, 11–26. (<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.03.002>)
12. Bath, P. M., Skinner, C. J. C., Bath, C. S., Woodhouse, L. J., Korovesi, A. A. K., Long, H., Havard, D., Coleman, C. M., England, T. J., Leyland, V., Lim, W. S., Montgomery, A. A., Royal, S., Avery, A., Webb, A. J., Gordon, A. L., & for BEET-Winter Investigators (2022). Dietary nitrate supplementation for preventing and reducing the severity of winter infections, including COVID-19, in care homes (BEET-Winter): a randomised placebo-controlled feasibility trial. *European geriatric medicine*, 13(6), 1343–1355. (<https://doi.org/10.1007/s41999-022-00714-5>)
13. Behrendt, D., & Ganz, P. (2002). Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *The American journal of cardiology*, 90(10C), 40L–48L. ([https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02963-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02963-6))
14. Behrendt, D., & Ganz, P. (2002). Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *The American journal of cardiology*, 90(10C), 40L–48L. ([https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02963-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02963-6))
15. Beishon, L., Woodhouse, L. J., Bereczki, D., Christensen, H. K., Collins, R., Gommans, J., Kruuse, C., Ntaios, G., Ozturk, S., Phillips, S., Pocock, S., Szatmari, S.,

- Wardlaw, J., Sprigg, N., Bath, P. M., & for ENOS Investigators (2021). Relationship between nitrate headache and outcome in patients with acute stroke: results from the efficacy of nitric oxide in stroke (ENOS) trial. *Stroke and vascular neurology*, 6(2), 180–186. (<https://doi.org/10.1136/svn-2020-000498>)
16. Bock, J. M., Hanson, B. E., Asama, T. F., Feider, A. J., Hanada, S., Aldrich, A. W., Dyken, M. E., & Casey, D. P. (2021). Acute inorganic nitrate supplementation and the hypoxic ventilatory response in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 130(1), 87–95. (<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00696.2020>)
 17. Bock, J. M., Hughes, W. E., Ueda, K., Feider, A. J., Hanada, S., & Casey, D. P. (2022). Dietary Inorganic Nitrate/Nitrite Supplementation Reduces Central and Peripheral Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *American journal of hypertension*, 35(9), 803–809. (<https://doi.org/10.1093/ajh/hpac068>)
 18. Bondonno, C. P., Liu, A. H., Croft, K. D., Considine, M. J., Puddey, I. B., Woodman, R. J., & Hodgson, J. M. (2015). Antibacterial mouthwash blunts oral nitrate reduction and increases blood pressure in treated hypertensive men and women. *American journal of hypertension*, 28(5), 572–575. (<https://doi.org/10.1093/ajh/hpu192>)
 19. Breuillard C, Cynober L & Moinard C (2015), Citrulline and nitrogen homeostasis: an overview, *Amino acids*, 47(4): 685-91 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25676932/>)
 20. Bryan, N. S., Fernandez, B. O., Bauer, S. M., Garcia-Saura, M. F., Milsom, A. B., Rassaf, T., Maloney, R. E., Bharti, A., Rodriguez, J., & Feelisch, M. (2005). Nitrite is a signaling molecule and regulator of gene expression in mammalian tissues. *Nature chemical biology*, 1(5), 290–297. (<https://doi.org/10.1038/nchem-bio734>)
 21. Casey, D. P., & Bock, J. M. (2021). Inorganic nitrate supplementation attenuates conduit artery retrograde and oscillatory shear in older adults. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 320(3), H991–H998. (<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00843.2020>)
 22. Cherukuri, L., Birudaraju, D., Kinninger, A., Chaganti, B. T., Shekar, C., Hamal, S., Shaikh, K., Flores, F., Roy, S. K., Sotka, W., Green, S. J., & Budoff, M. J. (2020). Effect of a plant-based bioequivalent inorganic nitrate (NO₃⁻) complex with vitamins, antioxidants and phytophenol rich food extracts in hypertensive in-

- dividuals - A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical nutrition ESPEN*, 40, 327–335. (<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.08.007>)
23. Cosby, K., Partovi, K. S., Crawford, J. H., Patel, R. P., Reiter, C. D., Martyr, S., Yang, B. K., Waclawiw, M. A., Zalos, G., Xu, X., Huang, K. T., Shields, H., Kim-Shapiro, D. B., Schechter, A. N., Cannon, R. O., 3rd, & Gladwin, M. T. (2003). Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nature medicine*, 9(12), 1498–1505. (<https://doi.org/10.1038/nm954>)
 24. Cramer, M. N., Hieda, M., Huang, M., Morales, G., & Crandall, C. G. (2020). Dietary nitrate supplementation does not influence thermoregulatory or cardiovascular strain in older individuals during severe ambient heat stress. *Experimental physiology*, 105(10), 1730–1741. (<https://doi.org/10.1113/EP088834>)
 25. Cylwik, D., Mogielnicki, A., & Buczek, W. (2005). L-arginine and cardiovascular system. *Pharmacological reports : PR*, 57(1), 14–22.
 26. Daab W. et al. (2021), Chronic Beetroot Juice Supplementation Accelerates Recovery Kinetics Following Simulated Match Play in Soccer Players, *Journal of the American College of Nutrition*, 40(1): 61-69 (<https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1735571>)
 27. De Smet S. et al. (2016), Nitrate Intake Promotes Shift in Muscle Fiber Type Composition during Sprint Interval Training in Hypoxia, *Frontiers in Physiology*, 14(7): 233 (<https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00233>)
 28. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, Public Law 103-417 103rd Congress (https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx#sec2)
 29. Dobashi S., Koyama K., Endo J., Kiuchi M. & Horiuchi M. (2019), Impact of Dietary Nitrate Supplementation on Executive Function During Hypoxic Exercise, *High Altitude Medicine & Biology*, 20(2): 187-191 (<https://doi.org/10.1089/ham.2018.0114>)
 30. Durante, W., Johnson, F. K., & Johnson, R. A. (2007). Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 34(9), 906–911. (<https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04638.x>)
 31. Earle, K. A., Mehrotra, S., Dalton, R. N., Denver, E., & Swaminathan, R. (2001). Defective nitric oxide production and functional renal reserve in patients with type 2 diabetes who have microalbuminuria of African and Asian compared with white

- origin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 12(10), 2125–2130. (<https://doi.org/10.1681/ASN.V12102125>)
32. Eriksson, K. E., Eidhagen, F., Liska, J., Franco-Cereceda, A., Lundberg, J. O., & Weitzberg, E. (2021). Effects of inorganic nitrate on ischaemia-reperfusion injury after coronary artery bypass surgery: a randomised controlled trial. *British journal of anaesthesia*, 127(4), 547–555. (<https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.06.046>)
 33. Esen O., Karayigit R. & Peart D.J. (2023), Acute beetroot juice supplementation did not enhance intermittent running performance in trained rugby players, *European Journal of Sports Science*, 23(12): 2321-2328 (<https://doi.org/10.1080/17461391.2023.2230942>)
 34. Fan, J. L., O'Donnell, T., Lanford, J., Croft, K., Watson, E., Smyth, D., Koch, H., Wong, L. K., & Tzeng, Y. C. (2020). Dietary nitrate reduces blood pressure and cerebral artery velocity fluctuations and improves cerebral autoregulation in transient ischemic attack patients. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 129(3), 547–557. (<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00160.2020>)
 35. Fejes, R., Lutnik, M., Weisshaar, S., Pilat, N., Wagner, K. H., Stüger, H. P., Peake, J. M., Woodman, R. J., Croft, K. D., Bondonno, C. P., Hodgson, J. M., Wolzt, M., & Neubauer, O. (2024). Increased nitrate intake from beetroot juice over 4 weeks affects nitrate metabolism, but not vascular function or blood pressure in older adults with hypertension. *Food & function*, 15(8), 4065–4078. (<https://doi.org/10.1039/d3fo03749e>)
 36. Ferguson S.K. et al (2015), Microvascular oxygen pressures in muscles comprised of different fiber types: Impact of dietary nitrate supplementation. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 48: 38-43 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25280991/>)
 37. Fernandes de Castro T. et al. (2018), Effect of beetroot juice supplementation on 10-km performance in recreational runners, *Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 44(1): 90-94 (<https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0277>)
 38. Fernandez-Elias V. et al (2022), Acute Beetroot Juice Supplementation Does Not Improve Match-Play Activity in Professional Tennis Players, *Journal of the American Nutrition Association*, 41(1): 30-37 (<https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1835585>)
 39. Floyd, C. N., Lidder, S., Hunt, J., Omar, S. A., McNeill, K., & Webb, A. J. (2019). Acute interaction between oral glucose (75 g as Lucozade) and inorganic nitrate: Decreased insulin clearance, but lack of blood pressure-lowering. *British*

- journal of clinical pharmacology, 85(7), 1443–1453. (<https://doi.org/10.1111/bcp.13913>)
40. Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*, 33(7), 829–837d. (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>)
 41. Fulford J. et al. (2013), Influence of dietary nitrate supplementation on human skeletal muscle metabolism and force production during maximum voluntary contractions, *European Journal of Physiology*, 465: 517-528 (<https://doi.org/10.1007/s00424-013-1220-5>)
 42. Furchgott R.F. (1998), Endothelium-Derived Relaxing Factor: Discovery, Early Studies, and Identification as Nitric Oxide (Nobel Lecture), *Angewandte Chemie*, 38(13-14): 1870-1880 ([https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990712\)38:13/14%3C1870::AID-ANIE1870%3E3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990712)38:13/14%3C1870::AID-ANIE1870%3E3.0.CO;2-8))
 43. Gaskill S.E. et al (2001), Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(11): 1841-1848 (https://www.researchgate.net/profile/Otto-Sanchez/publication/11663144_VValidity_and_reliability_of_combining_three_methods_to_determine_ventilatory_threshold/links/5af065770f7e9ba366415b13/Validity-and-reliability-of-combining-three-methods-to-determine-ventilatory-threshold.pdf)
 44. Giannokostas K., Dimakopoulos Y. (2023) “TEVP model predictions of the pulsatile blood flow in 3D aneurysmal geometries,” *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*. 311
 45. Giles T. D. (2006). Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 8(12 Suppl 4), 2–16. (<https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.06023.x>)
 46. Govoni, M., Jansson, E. A., Weitzberg, E., & Lundberg, J. O. (2008). The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. *Nitric oxide : biology and chemistry*, 19(4), 333–337. (<https://doi.org/10.1016/j.niox.2008.08.003>)
 47. Green D.J. et al (2013), Why Isn’t Flow-Mediated Dilation Enhanced in Athletes, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(1): 75-82 (<https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318269affe>)

48. Green L.C. et al. (1981), Nitrate biosynthesis in man, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(12): 7764-7768 (<https://doi.org/10.1073/pnas.78.12.7764>)
49. Grosicki, G. J., Flatt, A. A., Cross, B. L., Vondrasek, J. D., Blumenburg, W. T., Lincoln, Z. R., Chall, A., Bryan, A., Patel, R. P., Ricart, K., Linder, B. A., Sanchez, S. O., Watso, J. C., & Robinson, A. T. (2023). Acute beetroot juice reduces blood pressure in young Black and White males but not females. *Redox biology*, 63, 102718. (<https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102718>)
50. Heredia-Martinez, A., Rosa-Diez, G., Ferraris, J. R., Sohlenius-Sternbeck, A. K., Nihlen, C., Olsson, A., Lundberg, J. O., Weitzberg, E., Carlström, M., & Krmar, R. T. (2022). Plasma Nitrate and Nitrite Kinetics after Single Intake of Beetroot Juice in Adult Patients on Chronic Hemodialysis and in Healthy Volunteers: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Nutrients*, 14(12), 2480. (<https://doi.org/10.3390/nu14122480>)
51. Hezel, M. P., & Weitzberg, E. (2015). The oral microbiome and nitric oxide homeostasis. *Oral diseases*, 21(1), 7–16. (<https://doi.org/10.1111/odi.12157>)
52. Hoon M.W. et al. (2013), The Effect of Nitrate Supplementation on Exercise Performance in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis, *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 23(5): 522-532 (<https://doi.org/10.1123/ijsnem.23.5.522>)
53. Hord N.G., Tang Y. & Bryan N.S. (2009), Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits, *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(1): 1-10 (<https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27131>)
54. Hossein M. et al. (2021), Effects of Beetroot Juice Supplementation on Cognitive Function, Aerobic and Anaerobic Performance of Trained Male Taekwondo Athletes: A Pilot Study, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(19): 10202 (<https://doi.org/10.3390/ijerph181910202>)
55. Hyde, E. R., Andrade, F., Vaksman, Z., Parthasarathy, K., Jiang, H., Parthasarathy, D. K., Torregrossa, A. C., Tribble, G., Kaplan, H. B., Petrosino, J. F., & Bryan, N. S. (2014). Metagenomic analysis of nitrate-reducing bacteria in the oral cavity: implications for nitric oxide homeostasis. *PloS one*, 9(3), e88645. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088645>)

56. Jakubcik, E. M., Rutherford-Markwick, K., Chabert, M., Wong, M., & Ali, A. (2021). Pharmacokinetics of Nitrate and Nitrite Following Beetroot Juice Drink Consumption. *Nutrients*, 13(2), 281. (<https://doi.org/10.3390/nu13020281>)
57. Jockel-Schneider, Y., Schlagenhauf, U., Stölzel, P., Goßner, S., Carle, R., Ehmke, B., Prior, K., & Hagenfeld, D. (2021). Nitrate-rich diet alters the composition of the oral microbiota in periodontal recall patients. *Journal of periodontology*, 92(11), 1536–1545. (<https://doi.org/10.1002/JPER.20-0778>)
58. Jodra P., Dominguez R., Sanchez-Oliver A.J., Veiga-Herreros P. & Bailey S.J. (2020), Effect of Beetroot Juice Supplementation on Mood, Perceived Exertion, and Performance During a 30-Second Wingate Test, *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 15(2): 243-248 (<https://doi.org/10.1123/ijsp.2019-0149>)
59. Jones A.M. et al. (2016), Fiber type-specific effects of dietary nitrate, *Exercise and Sport Sciences Review*, 44(2): 53-60 (<https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000074>)
60. Jones, T., Dunn, E. L., Macdonald, J. H., Kubis, H. P., McMahon, N., & Sandoo, A. (2019). The Effects of Beetroot Juice on Blood Pressure, Microvascular Function and Large-Vessel Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study in Healthy Older Adults. *Nutrients*, 11(8), 1792. (<https://doi.org/10.3390/nu11081792>)
61. Jonvik K.L. et al. (2020), The impact of beetroot juice supplementation on muscular endurance, maximal strength and countermovement jump performance, *European Journal of Sports Science*, 21(6): 871-878 (<https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1788649>)
62. Jonvik K.L., Nyakayiru J., Van Loon L.J. & Verdijk L.B. (2015), Can elite athletes benefit from dietary nitrate supplementation?, *Journal of Applied Physiology*, 119(6): 759-761 (<https://doi.org/10.1152/jap.00232.2015>)
63. Jourdan M. et al (2015), Citrulline stimulates muscle protein synthesis in the post-absorptive state in healthy people fed a low-protein diet – A pilot study, *Clinical Nutrition*, 34(3): 449-56 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972455/>)
64. Kalinowski, L., Dobrucki, I. T., & Malinski, T. (2004). Race-specific differences in endothelial function: predisposition of African Americans to vascular diseases. *Circulation*, 109(21), 2511–2517. (<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129087.81352.7A>)

65. Kamenshchikov, N. O., Anfinogenova, Y. J., Kozlov, B. N., Svirko, Y. S., Pekarskiy, S. E., Evtushenko, V. V., Lugovsky, V. A., Shipulin, V. M., Lomivorotov, V. V., & Podoksenov, Y. K. (2022). Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 163(4), 1393–1403.e9. (<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>)
66. Kapil, V., Milsom, A. B., Okorie, M., Maleki-Toyserkani, S., Akram, F., Rehman, F., Arghandawi, S., Pearl, V., Benjamin, N., Loukogeorgakis, S., Macallister, R., Hobbs, A. J., Webb, A. J., & Ahluwalia, A. (2010). Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 56(2), 274–281. (<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.153536>)
67. Kelly, J., Fulford, J., Vanhatalo, A., Blackwell, J. R., French, O., Bailey, S. J., Gilchrist, M., Winyard, P. G., & Jones, A. M. (2013). Effects of short-term dietary nitrate supplementation on blood pressure, O₂ uptake kinetics, and muscle and cognitive function in older adults. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 304(2), R73–R83. (<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00406.2012>)
68. Kim, J. K., Moore, D. J., Maurer, D. G., Kim-Shapiro, D. B., Basu, S., Flanagan, M. P., Skulas-Ray, A. C., Kris-Etherton, P., & Proctor, D. N. (2015). Acute dietary nitrate supplementation does not augment submaximal forearm exercise hyperemia in healthy young men. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 40(2), 122–128. (<https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0228>)
69. Koshland, D.E.Jr. (1992), The Molecule of the Year, *Science*, 258(509): 1861 (<https://doi.org/10.1126/science.1470903>)
70. Larsen F.J., Weitzberg E., Lundberg O.J. & Ekblom B. (2007), Effects of dietary nitrate on oxygen cost during exercise, *Acta Physiologica*, 191(1): 59-66 (<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01713.x>)
71. Le Roux-Mallouf T. et al (2019), Effect of chronic nitrate and citrulline supplementation on vascular function and exercise performance in older individuals, *Impact Journals on Aging*, 11(10): 3315-3332 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555465/>)

72. Le Roux-Mallouf T. et al (2019), Effects of acute nitric oxide precursor intake on peripheral and central fatigue during knee extensions in healthy men, *Experimental Physiology*, 104(7): 1100-1114 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004378/>)
73. LE Roux-Mallouf T. et al. (2020), Synergetic Effect of NO Precursor Supplementation and Exercise Training, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(11): 2437-2447 (<https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002387>)
74. Li, H., & Förstermann, U. (2013). Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease. *Current opinion in pharmacology*, 13(2), 161–167. (<https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.01.006>)
75. Li, H., Samouilov, A., Liu, X., & Zweier, J. L. (2001). Characterization of the magnitude and kinetics of xanthine oxidase-catalyzed nitrite reduction. Evaluation of its role in nitric oxide generation in anoxic tissues. *The Journal of biological chemistry*, 276(27), 24482–24489. (<https://doi.org/10.1074/jbc.M011648200>)
76. Liubertas T et al. (2020), The influence of amaranth (*Amaranthus hypochondriacus*) dietary nitrates on the aerobic capacity of physically active young persons, *Journal of International Society Sports Nutrition*, 17(1): 37 (<https://doi.org/10.1186/s12970-020-00366-5>)
77. Lopez-Samanes A. et al (2020), Effects of Beetroot Juice Ingestion on Physical Performance in Highly Competitive Tennis Players, *Nutrients*, 12(2): 584 (<https://doi.org/10.3390/nu12020584>)
78. Lopez-Samanes A. et al. (2023), Beetroot juice ingestion does not improve neuromuscular performance and match-play demands in elite female hockey players: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *European Journal of Nutrition*, 62: 1123-1130 (<https://doi.org/10.1007/s00394-022-03052-1>)
79. Lundberg J.O., Carlstrom M. & Weitzberg E. (2018), Metabolic Effects of Dietary Nitrate in Health and Disease, *Cell Metabolism*, 28(1): 9-22 (<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.06.007>)
80. Lundberg, J. O., & Govoni, M. (2004). Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. *Free radical biology & medicine*, 37(3), 395–400. (<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.027>)
81. Lundberg, J. O., Weitzberg, E., & Gladwin, M. T. (2008). The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nature reviews. Drug discovery*, 7(2), 156–167. (<https://doi.org/10.1038/nrd246>)

82. Mattos, S., Cunha, M. R., Marques, B. C., D El-Rei, J., Baião, D. D. S., Paschoalin, V. M. F., Oigman, W., Neves, M. F., & Medeiros, F. (2023). Acute Effects of Dietary Nitrate on Central Pressure and Endothelial Function in Hypertensive Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Study. *Efeitos Agudos do Nitrato Dietético na Pressão Central e Desempenho Cardíaco em Hipertensos: Estudo Cruzado, Randomizado e Placebo-Controlado*. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 120(1), e20220209. (<https://doi.org/10.36660/abc.20220209>)
83. Maughan R.J. et al. (2018), IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete, *British Journal of Sports Medicine*, 52(7): 439-455(<https://doi.org/10.1136%2Fbjports-2018-099027>)
84. May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Dec 10;19(17):2068-83. doi: 10.1089/ars.2013.5205. Epub 2013 May 29. PMID: 23581713; PMCID: PMC3869438.
85. Mayra, S. T., Johnston, C. S., & Sweazea, K. L. (2019). High-nitrate salad increased plasma nitrates/nitrites and brachial artery flow-mediated dilation in postmenopausal women: A pilot study. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 65, 99–104. (<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.02.001>)
86. McAllister R.M. & Laughlin M.H. (2006), Vascular nitric oxide: effects of physical activity, importance for health, *Essays Biochem*, 42: 119-131 (<https://doi.org/10.1042/bse0420119>)
87. McGuinness, S., Hillan, J., & Caldwell, S. B. (2013). Botulinum toxin in gait dysfunction due to ankle clonus: a case series. *NeuroRehabilitation*, 32(3), 635–647. (<https://doi.org/10.3233/NRE-130886>)
88. McRae M. P. (2009). High-dose folic acid supplementation effects on endothelial function and blood pressure in hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of chiropractic medicine*, 8(1), 15–24. (<https://doi.org/10.1016/j.jcm.2008.09.001>)
89. McRae M. P. (2016). Therapeutic Benefits of l-Arginine: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Journal of chiropractic medicine*, 15(3), 184–189. (<https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.06.002>)
90. Mensinga T.T., Speijers G.J. & Meulenbelt J. (2023), Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds, *Toxicological Reviews*, 22(1): 41-51 (<https://doi.org/10.2165/00139709-200322010-00005>)

91. Michel, T., & Vanhoutte, P. M. (2010). Cellular signaling and NO production. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 459(6), 807–816. (<https://doi.org/10.1007/s00424-009-0765-9>)
92. Mills, C. E., Govoni, V., Faconti, L., Casagrande, M. L., Morant, S. V., Crickmore, H., Iqbal, F., Maskell, P., Masani, A., Nanino, E., Webb, A. J., & Cruickshank, J. K. (2020). A randomised, factorial trial to reduce arterial stiffness independently of blood pressure: Proof of concept? The VaSera trial testing dietary nitrate and spironolactone. *British journal of clinical pharmacology*, 86(5), 891–902. (<https://doi.org/10.1111/bcp.14194>)
93. Moncada, S., & Higgs, A. (1993). The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England journal of medicine*, 329(27), 2002–2012. (<https://doi.org/10.1056/NEJM199312303292706>)
94. Moore A. N. et al. (2017), Red Spinach Extract Increases Ventilatory Threshold during Graded Exercise Testing, *Sports*, 5(4): 80 (<https://doi.org/10.3390/sports5040080>)
95. Moreno-Herederó B., Morencos E., Morais J.E., Barbosa T.M. & Veiga S. (2024), A Single Dose of Beetroot Juice not Enhance Performance during Intervallic Swimming Efforts, *Journal of Sports Science & Medicine*, 23(1): 228-235 (<https://doi.org/10.52082/jssm.2024.228>)
96. Morris S. M., Jr (2007). Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. *The Journal of nutrition*, 137(6 Suppl 2), 1602S–1609S. (<https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1602S>)
97. Morris S. M., Jr (2016). Arginine Metabolism Revisited. *The Journal of nutrition*, 146(12), 2579S–2586S. (<https://doi.org/10.3945/jn.115.226621>)
98. Morselli, F., Faconti, L., Mills, C. E., Morant, S., Chowienzyk, P. J., Yeung, J. A., Cavarape, A., Cruickshank, J. K., & Webb, A. J. (2021). Dietary nitrate prevents progression of carotid subclinical atherosclerosis through blood pressure-independent mechanisms in patients with or at risk of type 2 diabetes mellitus. *British journal of clinical pharmacology*, 87(12), 4726–4736. (<https://doi.org/10.1111/bcp.14897>)
99. Munekata et al. (2020), Effect of Innovative Food Processing Technologies on the Physicochemical and Nutritional Properties and Quality of Non-Dairy Plant-Based Beverages, *Foods*, 9(3): 288 (<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.10.021>)

100. Nathan, C., & Ding, A. (2010). Nonresolving inflammation. *Cell*, 140(6), 871–882. (<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>)
101. Nogueira Soares, R., Machado-Santos, A. P., Barros-Santos, E., Vieira De Oliveira, G., Murias, J. M., & Alvares, T. S. (2021). Acute supplementation with beetroot juice improves endothelial function in HIV-infected individuals. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 46(3), 213–220. (<https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0498>)
102. Olsson H. et al (2019), Physiological Effects of Beetroots in Athletes and Patients, *Cureus*, 11(12): e6355 (<https://doi.org/10.7759/cureus.6355>)
103. Peeling P., Cox G.R., Bullock N. & Burke L.M. (2015), Beetroot Juice Improves On-Water 500 M Time-Trial Performance, and Laboratory-Based Paddling Economy in National and International-Level Kayak Athletes, *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 25(3): 278-84 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25202886/>)
104. Pekas, E. J., Wooden, T. K., Yadav, S. K., & Park, S. Y. (2021). Body mass-normalized moderate dose of dietary nitrate intake improves endothelial function and walking capacity in patients with peripheral artery disease. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 321(2), R162–R173. (<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00121.2021>)
105. Pérez-Guisado, J., & Jakeman, P. M. (2010). Citrulline malate enhances athletic anaerobic performance and relieves muscle soreness. *Journal of strength and conditioning research*, 24(5), 1215–1222. (<https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181cb28e0>)
106. Rajan, A., Kelly, R. J., Trepel, J. B., Kim, Y. S., Alarcon, S. V., Kummar, S., Gutierrez, M., Crandon, S., Zein, W. M., Jain, L., Mannargudi, B., Figg, W. D., Houk, B. E., Shnaidman, M., Brega, N., & Giaccone, G. (2011). A phase I study of PF-04929113 (SNX-5422), an orally bioavailable heat shock protein 90 inhibitor, in patients with refractory solid tumor malignancies and lymphomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 17(21), 6831–6839. (<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0821>)
107. Rath, M., Müller, I., Kropf, P., Closs, E. I., & Munder, M. (2014). Metabolism via Arginase or Nitric Oxide Synthase: Two Competing Arginine Pathways in Macrophages. *Frontiers in immunology*, 5, 532. (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00532>)

108. Rogerson, D., Aguilar Mora, F. A., Young, J. S., & Klonizakis, M. (2022). No effect of nitrate-rich beetroot juice on microvascular function and blood pressure in younger and older individuals: a randomised, placebo-controlled double-blind pilot study. *European journal of clinical nutrition*, 76(10), 1380–1386. (<https://doi.org/10.1038/s41430-022-01115-4>)
109. Rojas-Velverde D., Montoya-Rodriguez J., Azofeifa-Mora C. & Sanchez-Urena B. (2020), Effectiveness of beetroot juice derived nitrates supplementation on fatigue resistance during repeated-sprints: a systematic review, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(20): 3395-3406 (<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2020.1798351>)
110. Ruth SoRelle (1998), Nobel Prize Awarded to Scientists for Nitric Oxide Discoveries, *AHA Journals*, 98(22): 2365-2366 (<https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.22.2365>)
111. Schwedhelm E. et al. (2007), Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(1): 51-9 (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02990.x>)
112. Schwedhelm, E., Maas, R., Freese, R., Jung, D., Lukacs, Z., Jambrecina, A., Spickler, W., Schulze, F., & Böger, R. H. (2008). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *British journal of clinical pharmacology*, 65(1), 51–59. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02990.x>)
113. Senefeld J.W. et al. (2020), Ergogenic Effect of Nitrate Supplementation: A Systematic Review and Meta-analysis, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(10): 2250-2261 (<https://doi.org/10.1249%2FMSS.0000000000002363>)
114. Shepherd, A. I., Costello, J. T., Bailey, S. J., Bishop, N., Wadley, A. J., Young-Min, S., Gilchrist, M., Mayes, H., White, D., Gorczynski, P., Saynor, Z. L., Massey, H., & Eglin, C. M. (2019). “Beet” the cold: beetroot juice supplementation improves peripheral blood flow, endothelial function, and anti-inflammatory status in individuals with Raynaud’s phenomenon. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 127(5), 1478–1490. (<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00292.2019>)
115. Siervo, M., Lara, J., Ogbonmwan, I., & Mathers, J. C. (2013). Inorganic nitrate and beetroot juice supplementation reduces blood pressure in adults: a systematic re-

- view and meta-analysis. *The Journal of nutrition*, 143(6), 818–826. (<https://doi.org/10.3945/jn.112.170233>)
- 116.Siervo, M., Shannon, O., Kandhari, N., Prabhakar, M., Fostier, W., Köchl, C., Rogathi, J., Temu, G., Stephan, B. C. M., Gray, W. K., Haule, I., Paddick, S. M., Mmbaga, B. T., & Walker, R. (2020). Nitrate-Rich Beetroot Juice Reduces Blood Pressure in Tanzanian Adults with Elevated Blood Pressure: A Double-Blind Randomized Controlled Feasibility Trial. *The Journal of nutrition*, 150(9), 2460–2468. (<https://doi.org/10.1093/jn/nxaa170>)
 - 117.Singh, Damini & Singh, Sarita. (2024). Computational analysis of patient-specific pulsatile blood flow: The influence of non-Newtonian models on wall shear stress assessment. *Physics of Fluids*. 36. 10.1063/5.0180474.
 - 118.Smeets, E. T. H. C., Mensink, R. P., Hoeks, J., de Vogel-Van den Bosch, J., Hageman, R. J. J., & Joris, P. J. (2020). Effects of Beetroot Powder with or without L-Arginine on Postprandial Vascular Endothelial Function: Results of a Randomized Controlled Trial with Abdominally Obese Men. *Nutrients*, 12(11), 3520. (<https://doi.org/10.3390/nu12113520>)
 - 119.Somani, Y. B., Soares, R. N., Gosalia, J., Delgado, J. M., Flanagan, M., Basu, S., Kim-Shapiro, D. B., Murias, J. M., & Proctor, D. N. (2022). A single dose of dietary nitrate supplementation protects against endothelial ischemia-reperfusion injury in early postmenopausal women. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 47(7), 749–761. (<https://doi.org/10.1139/apnm-2021-0693>)
 - 120.Sousa A. et al. (2021), Effect of hypoxia and nitrate supplementation on different high-intensity interval-training sessions, *European Journal of Applied Physiology*, 121(9): 2585-2594 (<https://doi.org/10.1007/s00421-021-04726-0>)
 - 121.Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood Pressure, Systolic and Diastolic, and Cardiovascular Risks: US Population Data. *Arch Intern Med*. 1993;153(5):598–615. (doi:10.1001/archinte.1993.00410050036006)
 - 122.Stanaway, L., Rutherford-Markwick, K., Page, R., Wong, M., Jirangrat, W., Teh, K. H., & Ali, A. (2019). Acute Supplementation with Nitrate-Rich Beetroot Juice Causes a Greater Increase in Plasma Nitrite and Reduction in Blood Pressure of Older Compared to Younger Adults. *Nutrients*, 11(7), 1683. (<https://doi.org/10.3390/nu11071683>)

123. Stanhewicz, A. E., & Kenney, W. L. (2017). Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutrition reviews*, 75(1), 61–70. (<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw053>)
124. Strandberg, T. E., & Pitkala, K. (2003). What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure?. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 12(3), 293–297. (<https://doi.org/10.1097/00041552-200305000-00011>)
125. Su Y. (2014). Regulation of endothelial nitric oxide synthase activity by protein-protein interaction. *Current pharmaceutical design*, 20(22), 3514–3520. (<https://doi.org/10.2174/13816128113196660752>)
126. Sundqvist, M. L., Larsen, F. J., Carlström, M., Bottai, M., Pernow, J., Hellénus, M. L., Weitzberg, E., & Lundberg, J. O. (2020). A randomized clinical trial of the effects of leafy green vegetables and inorganic nitrate on blood pressure. *The American journal of clinical nutrition*, 111(4), 749–756. (<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa024>)
127. Tan R., Cano L., Lago-Rodriguez A. & Dominguez R. (2022), The Effects of Dietary Nitrate Supplementation on Explosive Exercise Performance: A Systematic Review, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(2): 762 (<https://doi.org/10.3390%2Fijerph19020762>)
128. Tatsumi, T., Matoba, S., Kawahara, A., Keira, N., Shiraishi, J., Akashi, K., Kobara, M., Tanaka, T., Katamura, M., Nakagawa, C., Ohta, B., Shirayama, T., Takeda, K., Asayama, J., Fliss, H., & Nakagawa, M. (2000). Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(5), 1338–1346. ([https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00526-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00526-x))
129. Togashi, H., Sasaki, M., Frohman, E., Taira, E., Ratan, R. R., Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (1997). Neuronal (type I) nitric oxide synthase regulates nuclear factor kappaB activity and immunologic (type II) nitric oxide synthase expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(6), 2676–2680. (<https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2676>)
130. Townsend J.R. et al. (2022), Influence of Dietary Nitrate Supplementation on Physical Performance and Body Composition Following Offseason Training in Division I Athletes, *Journal of Dietary Supplementation*, 19(4): 534-549 (<https://doi.org/10.1080/19390211.2021.1900482>)

131. Vaccaro, M. G., Innocenti, B., Cione, E., Gallelli, L., De Sarro, G., Bonilla, D. A., & Cannataro, R. (2024). Acute effects of a chewable beetroot-based supplement on cognitive performance: a double-blind randomized placebo-controlled crossover clinical trial. *European journal of nutrition*, 63(1), 303–321. (<https://doi.org/10.1007/s00394-023-03265-y>)
132. Van De Walle G.P. & Vukovich M.D. (2018), The effect of Nitrate Supplementation on Exercise Tolerance and Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Strength and Conditioning Research*, 32(6): 1796-1808 (<https://doi.org/10.1519/jsc.0000000000002046>)
133. Van der Avoort, C. M. T., Ten Haaf, D. S. M., Bongers, C. C. W. G., van Oorschot, F., Verdijk, L. B., van Loon, L. J. C., & Hopman, M. T. E. (2021). Increasing Nitrate-Rich Vegetable Intake Lowers Ambulatory Blood Pressure in (pre)Hypertensive Middle-Aged and Older Adults: A 12-Wk Randomized Controlled Trial. *The Journal of nutrition*, 151(9), 2667–2679. (<https://doi.org/10.1093/jn/nxab157>)
134. van Faassen, E. E., Bahrami, S., Feelisch, M., Hogg, N., Kelm, M., Kim-Shapiro, D. B., Kozlov, A. V., Li, H., Lundberg, J. O., Mason, R., Nohl, H., Rassaf, T., Samouilov, A., Slama-Schwok, A., Shiva, S., Vanin, A. F., Weitzberg, E., Zweier, J., & Gladwin, M. T. (2009). Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology. *Medicinal research reviews*, 29(5), 683–741. (<https://doi.org/10.1002/med.20151>)
135. Van Lummel R.C. et al. (2015), Physical Performance and Physical Activity in Older Adults: Associated but Separate Domains of Physical Function in Old Age, *Plos One*, 10(12): e0144048 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144048>)
136. Volino-Souza, M., Oliveira, G. V., Tavares, A. C., Souza, K., & Alvares, T. (2023). The effect of microencapsulated watermelon rind (*Citrullus lanatus*) and beetroot (*Beta vulgaris* L.) ingestion on ischemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction: a randomised clinical trial. *Food & function*, 14(17), 7959–7968. (<https://doi.org/10.1039/d3fo02612d>)
137. Wang, W. W., Wang, X. S., Zhang, Z. R., He, J. C., & Xie, C. L. (2017). A Meta-Analysis of Folic Acid in Combination with Anti-Hypertension Drugs in Patients with Hypertension and Hyperhomocysteinemia. *Frontiers in pharmacology*, 8, 585. (<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00585>)

138. Wu, G., & Morris, S. M., Jr (1998). Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *The Biochemical journal*, 336 (Pt 1)(Pt 1), 1–17. (<https://doi.org/10.1042/bj3360001>)
139. Wylie L.J. et al. (2013), Beetroot juice and exercise: pharmacodynamic and dose-response relationships, *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 115(3): 325-36 (<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00372.2013>)
140. Yamane, T., Nakamae, H., Hasegawa, T., Terada, Y., Hagihara, K., Ohta, K., & Hino, M. (2005). Cord blood transplantation for adult patients with hematological malignancies. *Osaka city medical journal*, 51(2), 83–88.