

Nota de clase

Breve descripción de algunos cambios fisiológicos en un astronauta.

Brief description of the physiological changes in an astronaut.

Jhan Sebastián Saavedra-Torres^{1,a,b,c,d}, María Virginia Pinzón Fernández^{2,a,d}, Luisa Fernanda Zúñiga-Cerón^{1,a,b,c,d}, Gissel Viviana Ruiz Astudillo^{3,a,d}, Sofía Fernanda Leal Bernal^{3,a,c,f}, Flor de María Muñoz Gallego^{4,a,d}

1. Médico Interno.
 2. Bacterióloga, Especialista en Educación, Magister en Salud Pública, Doctora (c) en Antropología Médica.
 3. Médica General.
 4. Licenciada en Bióloga, Magister en Biología, profesora Departamento de Ciencias Fisiológicas.
-
- a. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca (Colombia).
 - b. Programa de Investigación Humana NASA-2019-2020.
 - c. Corporación del Laboratorio al Campo (Colombia).
 - d. Grupo de Investigación en Salud (Colombia).
 - e. Universidad Nacional de Colombia (Colombia).
 - f. Universidad de Nariño (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Jhan Sebastián Saavedra-Torres
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca
E-mail: Jhansaavedra@unicauca.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 20 de marzo del 2018.

ACEPTADO: 28 de octubre del 2019.

RESUMEN

A través de la historia se vienen describiendo diferentes procesos fisiológicos alterados en las diferentes misiones espaciales; algunos de los sistemas comprometidos son el cardiovascular, osteomuscular, renal, gastrointestinal entre otros. El programa de la *National Aeronautics and Space Administration* (NASA) se ha propuesto describir cuales son las principales alteraciones evidenciadas en cada uno de estos, a través de estudios poblacionales en las diferentes tripulaciones existentes. La presente revisión bibliográfica describe dichas alteraciones y cuestiona diversas estrategias de prevención e intervención para evitar la afección de dichos sistemas antes, durante y después de las misiones.

Palabras clave: Viaje espacial, astronauta, fisiología, cardiovascular, micro gravedad, radiación, espacio exterior.

ABSTRACT

Throughout history, different altered physiological processes will be described in different space missions; some of the compromised systems are cardiovascular, musculoskeletal, renal, and gastrointestinal among others. The program of the National Aeronautics and Space Administration (NASA) has proposed to describe which are the main alterations evidenced in each of these, through population studies in the different specific crews. The present literature review describes various alterations and questions various prevention and intervention strategies to avoid the affectation of these systems before, during and after the mission.

Key words: Space travel, astronaut, physiology, cardiovascular, microgravity, radiation, outer space.

Saavedra-Torres JS, Pinzón-Fernández MV, Zúñiga-Cerón LF, Ruiz-Astudillo GV, Leal-Bernal SF, Muñoz-Gallego FM. Breve descripción de algunos cambios fisiológicos en un astronauta. *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(2):61-66.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

FACTORES DE RIESGO Y CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN UN VIAJE ESPACIAL

El presente documento tiene como objetivo principal dar a conocer los riesgos que pueden presentar los astronautas y reconocer la resiliencia demostrada en los entrenamientos para llegar a ser denominados “caminantes del espacio”, la base de datos de la *National Aeronautics and Space Administration* (NASA) describe con evidencia los riesgos en sus estudios. Es por ello que la Universidad del Cauca y el Grupo de Investigación en Salud (GIS) de la Facultad de Ciencias de la Salud, integrada al Departamento de Medicina Interna, presenta este pequeño texto para dar a conocer a la comunidad en general el reto de comprender y adaptar el cuerpo humano a los requerimientos de un viaje espacial.

La NASA, es una de las empresas y entes más grandes de investigación en el planeta. Actualmente cuenta con muchos retos a nivel de ingeniería y medicina aeroespacial, sus objetivos pretenden superar los desafíos biomédicos asociados con el mantenimiento de la seguridad, la salud y el rendimiento óptimo de los astronautas y cosmonautas. Así mismo, este programa aborda la naturaleza de los eventos fisiopatológicos relacionados a la microgravedad, las alteraciones en la farmacodinámica y los retos terapéuticos asociados a los cambios previos, durante y después de un viaje espacial.

PROGRAMAS DE DETECCIÓN ESPECÍFICA

Compromiso del sistema renal y óseo

Los programas que se implementan permiten abordar diferentes entidades asociadas. El proyecto de detección temprana de osteoporosis en el espacio (EDOS) evalúa la pérdida ósea que ocurre en los miembros de la tripulación en la estación espacial, que es similar a los cambios de la osteoporosis en la Tierra.¹ Este proyecto determina la eficacia de los métodos (ejercicio, dieta, hábitos de vida espacial entre otros, etc.) utilizados actualmente para contrarrestar las condiciones adversas del espacio en el cuerpo humano, con el objetivo del desarrollo de nuevos métodos que resistan este tiempo de cambios. También puede ayudar a determinar métodos preventivos y rehabilitación para pacientes en la superficie terrestre con afecciones óseas similares, como la osteoporosis.^{1,2}

EDOS demuestra la eficacia de la tomografía computarizada cuantitativa periférica tridimensional para una detección temprana del deterioro de la remodelación ósea y los cambios relacionados con la microarquitectura ósea y de esta manera proporcionar información sobre la cinética de la pérdida ósea. El estudio exhibe una pérdida ósea de aproximadamente el 1% (fémur, pelvis y columna vertebral) por mes de la tripulación en el espacio, lo cual incrementa el riesgo a fracturas. En última instancia, este

dispositivo puede proporcionar una medición precisa para evaluar la eficiencia de las contramedidas óseas después de las misiones en condiciones de microgravedad.^{1,3}

En los viajes de larga duración, el cuerpo puede presentar una acentuada atonía y atrofia muscular, con disminución en la síntesis de proteínas constitutivas del músculo, además se ensancha el disco intervertebral por ganancia de agua, esto condiciona un incremento de la estatura de 5 a 7 cm, creando cuadros clínicos de dolor lumbar.^{3,4-10}

La aparición temprana de osteoporosis en estados crónicos, aumenta durante viajes espaciales de 4 a 6 meses, multiplicando la posibilidad de fractura de un astronauta.^{11,12,13} Esto lleva a la formación de cálculos renales, lo que podría tener graves consecuencias para la salud de los miembros de la tripulación, además del dolor de tipo cólico asociado a la urolitiasis puede impactar negativamente el éxito de la misión.¹⁴

El estudio “Subregional Bone” describe la pérdida ósea en magnitud y distribución de la pérdida resultante del vuelo espacial de larga duración, y evaluó cómo se recupera la masa ósea al regreso; es uno de los riesgos más conocidos de exposición a la gravedad reducida, un riesgo que aumenta con la duración de la estadía en el espacio.⁹

Igualmente como existen pérdidas óseas, puede existir compromiso renal. El experimento de “Renal Stone/NASA” recoge muestras de orina de miembros de la tripulación y prueba una posible contramedida para prevenir la formación de cálculos renales. Esta investigación probó que los suplementos de píldoras de citrato de potasio (K-Cit) pueden disminuir el riesgo de desarrollar tres tipos de cálculos renales (oxalato de calcio, ácido úrico y brushita) durante e inmediatamente después de las misiones.^{14,15}

La pérdida ósea puede aumentar el riesgo de fractura al debilitar el esqueleto, transformándose en un factor médico establecido en los vuelos espaciales de larga duración, superior a los 6 meses; la columna vertebral y la cadera, son las más afectadas. Es importante resaltar que el hueso puede recuperarse en un 70% de lo perdido en el año siguiente al retorno del astronauta.⁹

Compromiso del sistema cardiovascular

Los viajes espaciales aceleran el proceso de envejecimiento, es importante comprender este proceso para desarrollar contramedidas específicas. Los datos son recopilados antes, durante y después del vuelo espacial para evaluar la inflamación de las paredes arteriales, los cambios en las propiedades de los vasos sanguíneos y la aptitud cardiovascular.¹⁰⁻¹³ Se evidencia que los vuelos espaciales pueden causar rigidez de las arterias, lo que afecta la capacidad del cuerpo para controlar la presión arterial.¹³

Es importante resaltar que durante un vuelo y estancia en el espacio exterior se desarrolla un estado de disautonomía, atrofia cardíaca, alteraciones iónicas en cardiomiocitos, y cambios en la conducción cardíaca, que predispone al fenómeno de T alternante en el electrocardiograma, e incrementa el riesgo de arritmias malignas y disminución en la densidad capilar.^{13,14}

La preparación física es fundamental, debido a que surgen cambios en el sistema cardiovascular reversibles a corto plazo e irreversibles a largo plazo; estos cambios son desarrollados por la exposición a velocidades extremas, fenómenos de desaceleración, aumentos de fuerza de gravedad y estados de reposo sin gravedad en un viaje espacial de exploración y reconocimiento.^{15,16}

Estos cambios incrementan el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular y se representan con la disminución de la distensibilidad de la arteria carótida interna y externa, la disminución de la masa ventricular del corazón, las alteraciones en las cifras tensionales y el aumento de procesos celulares y moleculares inflamatorios en las capas ateroscleróticas de las arterias cardíacas, tras la exposición a la radiación ionizante.^{13,15}

Aunque se reconoce la existencia de estas alteraciones, aún no se tiene claro cuál es el tiempo de exposición mínima que puede tolerar un astronauta en el espacio sin comprometer o llegar a estados irreversibles de cambios o fenómenos patológicos a nivel cardiovascular y de envejecimiento celular.^{13,16} Se requiere más investigación para establecer formas efectivas de contrarrestar los efectos cardiovasculares de los viajes espaciales y, en última instancia, ayudar a tratar los procesos inflamatorios asociados al envejecimiento celular y la rigidez arterial que puede generar daño a diversos órganos tras el incremento de las cifras de presión.¹⁵

El cambio crónico en las fuerzas gravitacionales, la alteración de los patrones de actividad física y los factores sociales asociados con el confinamiento, podrían afectar las propiedades estructurales y funcionales del sistema vascular e inducir cambios como el endurecimiento acelerado y el desarrollo de aterosclerosis que pueden ser paralelos al proceso de envejecimiento. En una misión espacial que perdure más de 6 meses, el corazón se vuelve más pequeño, y disminuye su volumen 15 a 20%.^{4,16, 17} Se describe que a mayor duración del viaje espacial mayor concentración sanguínea de marcadores (p. e. proteínas sanguíneas) indicativas de crecimiento vascular, inflamación y estrés oxidativo.¹⁶ Así mismo, se produce un engrosamiento que va del 10 al 15% de las capas íntima y media de las arterias carótidas y femorales; este incremento de la pared de las arterias mencionadas desaparece cuatro días después de regreso a estados gravitacionales normales, ejemplo el regreso al planeta tierra.^{5,18}

El desacondicionamiento cardiovascular generado incluye la disminución del volumen sanguíneo circulante, disminución de

la presión arterial diastólica, disminución de la masa muscular del ventrículo izquierdo.^{16,19} Estas alteraciones dependen del tiempo de exposición a un ambiente de microgravedad y pueden ocasionar mareos, taquicardia, palpitaciones, o reducción de la capacidad de ejercicio. Las arritmias no se presentan habitualmente durante o después del vuelo.^{4,19}

La manifestación más inmediata y molesta en un retorno a la Tierra, es la intolerancia ortostática pos vuelo.^{19,20} Esta intolerancia es causada por perfusión insuficiente del cerebro y se presenta como síncope o presíncope (mareo, vértigo, sudoración, presión arterial sistólica por debajo de 70 mm Hg), aumentando los riesgos de sufrir un evento adverso patológico en el sistema cardiovascular de un piloto espacial.^{4,21}

Conjuntamente, a nivel endocrino se presentan alteraciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual disminuye la síntesis de eritropoyetina y se incrementan los niveles de norepinefrina y hormona antidiurética; estimulando un simultáneamente un incremento de presión arterial; todo esto en un periodo de corta duración a la Estación Espacial Internacional.^{22,23}

Compromiso de la superficie corporal

Las preocupaciones clínicas para el vuelo espacial de larga duración incluyen la pérdida de masa corporal y la ingesta inadecuada de alimentos, basadas en la irregularidad del ritmo circadiano que se sufre al estar en una nave espacial y las diferentes necesidades basales que surgen ante la falta de fuerza de gravedad, generando la disminución de masa ósea en el cuerpo del astronauta expuesto.^{26,27}

Bajo las condiciones de la microgravedad, se pierde una tasa del 1 al 2% de la masa ósea corporal por mes, particularmente en las extremidades inferiores,^{28,29} la contramedida más utilizada contra la pérdida mineral ósea y muscular en la microgravedad, es el hábito de realizar ejercicio físico diario en la misión.^{26,27}

La atrofia muscular progresiva en condiciones de ingravidez ha sido consistentemente documentada. En ausencia de medidas específicas, la masa muscular disminuye en aproximadamente dos tercios de la masa inicial después de aproximadamente 270 días.³⁰ Se necesita la integridad muscular por maniobras de emergencia, actividades de alto rendimiento, tales como las actividades extra vehicular (como ejemplo; los paseos espaciales y reparaciones de la nave espacial).^{31,32}

El éxito de las intervenciones para recuperar la salud muscular se evalúan previniendo con anticipación los cambios en la expresión de genes y proteínas que se observan repetidamente en los vuelos espaciales que contribuyen a la atrofia muscular marcada.^{24,25,32} Los determinantes estructurales y funcionales miotendinosos in

vivo e in vitro, demuestran que “flexores plantares” in vivo se afectan menos en estados de microgravedad, a diferencia de las fibras musculares aisladas del músculo sóleo in vitro que son las más afectadas por la microgravedad; además las fibras musculares del músculo sóleo en humanos expuestos a vuelos espaciales a largo plazo presentan mayor atrofia con baja capacidad de regeneración en la estación espacial. Sin embargo la excitabilidad refleja de los músculos en desuso disminuye en el espacio.^{24,25}

La ingravidez real y la simulada han demostrado que la atrofia es mayor en los músculos posturales anti gravitatorios. La pérdida en el volumen muscular es mayor en los flexores plantares del tobillo, seguido de los flexores dorsales, extensores de la rodilla, flexores de la rodilla y músculos de la columna lumbosacra.^{25,27,33}

Es necesario tener en cuenta que al mejorar la comprensión de los mecanismos detrás de la pérdida de masa muscular en el espacio y desarrollar contramedidas apropiadas y efectivas para cualquier efecto adverso, se puede ayudar de igual manera a los pacientes que no sean viajeros espaciales.³³

Compromiso del sistema inmune y microbioma

Estudios previos a bordo de la estación espacial, han demostrado que los astronautas han informado sobre una variedad de problemas de salud que van desde problemas gastrointestinales, enfermedades respiratorias e irritación de la piel e infecciones. Muchos de estos síntomas se han asociado al debilitamiento de la función inmune y la reactivación del virus Epstein Barr y el virus de la varicela zoster durante los vuelos espaciales.^{34,35} Se tiene presente que existe una producción alterada de citocinas, incluido el aumento en el recuento de glóbulos blancos, durante el vuelo espacial, lo cual se asocia con una inmunidad adaptativa alterada. Otros estudios han demostrado que los astronautas experimentan desregulación inmune, cambios en las funciones de los neutrófilos y la respuesta neuro inmune durante el vuelo espacial.^{34,35} Además de los cambios fisiológicos y las reducciones en la respuesta inmune experimentada por los astronautas, permite que la microgravedad también pueda causar cambios en la homeostasis y la bioquímica microbiana.^{36,37}

Los estudios terrestres del microbioma humano sugieren que muchas de las enfermedades experimentadas por los astronautas pueden ser causadas o exacerbadas por la disfunción del microbioma. Los primeros estudios documentaron la diversidad de microbios asociados con los astronautas y la transferencia del patógeno *Staphylococcus aureus* de un astronauta a otro, los cuales pueden ser causantes de cambios no benéficos en la microbiota; produciendo alteraciones en el tracto intestinal del viajero al regresar a la atmósfera terrestre.^{38,39}

Se deben reconocer algunas especies de bacterias dañinas como

la *Salmonella*, las cuales se vuelven más fuertes y más virulentas en el ambiente de microgravedad del espacio. Al mismo tiempo, el sistema inmunitario humano es más débil en el espacio, lo que aumenta los riesgos para la salud.⁴⁰

El programa de investigación de la NASA estudia el efecto del consumo continuo de probióticos en la función inmune y la microbiota intestinal en astronautas bajo un ambiente de microgravedad, además reporta los efectos y uso de bacterias benéficas como los probióticos en los astronautas; se registra una mejoría en la microbiota intestinal de los miembros de la tripulación, así como su función inmune a largo plazo, lo que permite que las misiones espaciales tengan una mejor adaptación de los astronautas a no sufrir de enfermedades en el espacio.⁴⁰

La evidencia acumulada en la Tierra respalda que la cepa de *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) puede ser una cepa probiótica prometedora para la mejora de la función inmune y la microbiota intestinal.⁴⁰ Los probióticos son microorganismos vivos que ayudan a la digestión y mejoran la salud en general. Estos podrían incorporarse a los alimentos para futuras misiones espaciales, proporcionando un beneficio adicional más allá de la nutrición básica. Si los probióticos funcionan bien en el espacio y proporcionan los beneficios que confieren en la Tierra, podrían usarse como una nueva contramedida para salvaguardar la salud de los miembros de la tripulación.⁴⁰

Una de las más importantes interacciones biológicas afectadas en los vuelos espaciales es la regulación de la respuesta inmune. Estas alteraciones pueden tener profundos efectos en la capacidad del hospedero de resistir a procesos infecciosos,^{41,42} alergia, hipersensibilidad y tumores, los probióticos ayudan a disminuir riesgos de infección.⁴⁰

Se reconoce que los vuelos espaciales se asociaban con un aumento en la susceptibilidad a infecciones.⁴⁴ Sin embargo, un contacto limitado con los astronautas previos al vuelo y el mantenimiento de la cabina limpia han evidenciado eficacia y los astronautas no han requerido mayor intervención terapéutica.^{40,43} Hasta el momento se desconoce si estas medidas pueden ser eficaces en vuelos de mayor duración. Varios factores pueden contribuir a generar estos efectos, dentro de los que se destaca; la microgravedad, estrés, aislamiento, exposición a radiación, fuerzas de aceleración y desaceleración, disrupción del ciclo circadiano, que resulta en alteraciones del factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6, así como sustanciales cambios en la temperatura y alteraciones en la nutrición.^{42,43}

Las alteraciones del sistema inmune han sido documentadas a través de la historia de los viajes espaciales. Sin embargo, estas observaciones son influenciadas por las variables de confusión de readaptación a la gravedad terrestre.⁴⁴

AGRADECIMIENTOS

Los autores estamos cordialmente agradecidos por la colaboración brindada por la Universidad del Cauca y el departamento de medicina interna por su gran motivación a los estudiantes para aprender y conocer acerca del universo de la investigación y producción.

REFERENCIAS

- Vico L, Van Rietbergen B, Vilaythiou N, Linossier M, Locrelle H, Normand M *et al.* Cortical and trabecular bone microstructure did not recover at weight-bearing skeletal sites and progressively deteriorated at non-weight-bearing sites during the year following International Space Station missions. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(10):2010-2021. DOI: 10.1002/jbmr.3188.
- Townsend LW. Implications of the space radiation environment for human exploration in deep space. *Radiat Prot Dosimetry.* 2005; 115:44-50. DOI: 10.1093/rpd/nci141
- Boddy J. From shrinking spines to space fungus: The top five dangers of space travel. 2016. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2016/12/shrinking-spines-space-fungus-top-five-dangers-space-travel>
- Carrillo-Esper R. Medicina espacial. Academia Nacional de Medicina de México: México; 2016.
- Stewart LH, Trunkey D, Rebagliatti SG. Emergency medicine in space. *J Emerg Med.* 2007; 32:45-54.
- Taylor WE, Bhasin S, Lalani R, Datta A, Gonzalez-Cadavid NF. Alteration of gene expression profiles in skeletal muscle of rats exposed to microgravity during a spaceflight. *J Gravit Physiol.* 2002; 9(2):61-70
- Willey JS, Lloyd SA, Nelson GA, Bateman TA. Space radiation and bone loss. *Gravit Space Biol Bull.* 2011; 25:14-21.
- Liakopoulos U, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Dombros N. The kidney in space. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44:1893-901. DOI: 10.1007/s11255-012-0289-7
- Stein TP. Weight, muscle and bone loss during space flight: another perspective. *Eur J Appl Physiol.* 2013; 113(9):2171-81. DOI: 10.1007/s00421-012-2548-9.
- Hughson RL. Recent findings in cardiovascular physiology with space travel. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009; 169 Suppl 1:S38-41. DOI: 10.1016/j.resp.2009.07.017
- Sibonga JD. Managing the Risk for Early Onset Osteoporosis in Long-Duration Astronauts Due to Spaceflight. NASA Johnson Space Center; Houston, TX, United States. Life Sciences (General); JSC-CN-21978.
- Layne CS, Forth KE. Plantar stimulation as a possible countermeasure to microgravity-induced neuromotor degradation. *Aviat Space Environ Med.* 2008; 79(8):787-94. DOI: 10.3357/asm.2293.2008
- A. LeBlanc, T. Matsumoto, J. Jones, J. Shapiro, T. Lang, L. Shackelford, et al., Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight. *Osteoporos Int.* 2013; 24(7):2105-14. DOI: 10.1007/s00198-012-2243-z
- Whitson PA, Pietrzyk RA, Jones JA, Nelman-Gonzalez MA, Hudson EK, Sams CF. Effect of Potassium Citrate Therapy on the Risk of Renal Stone Formation During Spaceflight. *J Urol.* 2009; 182(5):2490-6. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.010
- Human Health and Performance Risks of Space Exploration Missions. McPhee JC, Charles JB (editors). NASA SP-2009-3405. 2009. Disponible en: <https://humanresearchroadmap.nasa.gov/Evidence/reports/EvidenceBook.pdf>
- Hughson RL, Shoemaker JK, Arbeille P. CCISS, Vascular y BP Reg: Investigación canadiense de ciencias de la vida espacial en ISS. *Acta Astronautica.* 2014; 104(1):444-448. DOI: 10.1016/j.actaastro.2014.02.008
- Stenger MB, Lee SMC. The Heart of the Matter: Avoiding Cardiovascular Dysfunction. National Aeronautics and Space Administration; 2015. Disponible en: <https://www.nasa.gov/content/cardiovascular-health>
- Ade CJ. Incidence Rate of Cardiovascular Disease End Points in the National Aeronautics and Space Administration Astronaut Corps. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(8): e005564. DOI: 10.1161/JAHA.117.005564
- Charvat JM, Stuart LMC, Wear ML, Stenger MB, Van Baalen M. Cardiovascular Disease Outcomes Among the NASA Astronaut Corps. NASA Center: Johnson Space Center; Galveston; 2018.
- Elgart SR. Radiation Exposure and Mortality from Cardiovascular Disease and Cancer in Early NASA Astronauts: Space for Exploration: Washington; 2018.
- Zarana P. Evidence Report: Risk of Cardiovascular Disease and Other Degenerative Tissue Effects from Radiation Exposure. National Aeronautics and Space Administration Lyndon B. Johnson Space Center Houston: Texas; 2018.
- Anderson RE, Key CR, Yamamoto T, Thorslund T. Aging in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Speculations based upon the age-specific mortality of persons with malignant neoplasms. *Am J Pathol.* 1974; 75:1-11.
- Lee SMC. Metabolomic and Genomic Markers of Atherosclerosis as Related to Oxidative Stress, Inflammation, and Vascular Function in Twin Astronauts: Washington; 2017.
- Rittweger J, Albracht K, Fluck M, Ruoss S, Brocca L, Longa E *et al.* Sarcolab pilot study into skeletal muscle's adaptation to long-term spaceflight. *npj Microgravity.* 2018; 4(1):18. DOI: 10.1038/s41526-018-0052-1
- Capri M, Morsiani C, Santoro A, Moriggi M, Conte M, Martucci M, Bellavista E *et al.* Recovery from 6-month spaceflight at the International Space Station: muscle-related stress into a proinflammatory setting. *FASEB J.* 2019; 33(4):5168-5180. DOI: 10.1096/fj.201801625R
- Conference on Nutrition in Space and Related Waste Problems. NASA SP-70. University Of South Florida: Tampa; 1964.
- Bourland CT, Smith MC. Selection of human consumables for future space missions. *Waste Manage Res.* 1991; 9:339-44.
- Ade CJ. Incidence Rate of Cardiovascular Disease End Points in the National Aeronautics and Space Administration Astronaut

- Corps. J Am Heart Assoc. 2017; 6(8): e005564. DOI: 10.1161/JAHA.117.005564
29. Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, Yu A. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. J Bone Miner Res. 2004 Jun;19(6):1006-12. DOI: 10.1359/JBMR.040307
30. Zwart SR, Launius RD, Coen GK, Morgan JLL, Charles JB, Smith SM. Body mass changes during long duration spaceflight. Aviat Space Environ Med. 2014; 85(9):897-904. DOI: 10.3357/ASEM.3979.2014
31. Smith SM, Zwart SR. Nutritional biochemistry of spaceflight. Adv Clin Chem. 2008; 46:87-130. 2.
32. Smith SM, Zwart SR, Kloeris V, Heer M. Nutritional biochemistry of space flight. New York: Nova Science Publishers; 2009.
33. Layne CS, Forth KE. Plantar stimulation as a possible countermeasure to microgravity-induced neuromotor degradation. Aviat Space Environ Med. 2008 Aug;79(8):787-94. DOI: 10.3357/asem.2293.2008
34. Crucian B, Stowe RP, Mehta S, Quiriarte H, Pierson D, Sams C. Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight. NPJ Microgravity. 2015; 1:15013. DOI: 10.1038/npjmggrav.2015.13 (2015).
35. Crucian BE, Stowe RP, Pierson DL, Sams CF. Immune system dysregulation following short- vs long-duration spaceflight. Aviat Space Environ Med. 2008; 79(9):835-43. DOI: 10.3357/asem.2276.2008
36. Li P, Shi J, Zhang P, Wang K, Li J, Liu H *et al.* Simulated microgravity disrupts intestinal homeostasis and increases colitis susceptibility. FASEB J. 2015; 29(8):3263-73. DOI: 10.1096/fj.15-271700
37. Foster JS, Khodadad CL, Ahrendt SR, Parrish ML. Impact of simulated microgravity on the normal developmental time line of an animal-bacteria symbiosis. Sci Rep. 2013; 3:1340. DOI: 10.1038/srep01340.
38. Pierson DL, Chidambaram M, Heath JD, Mallary L, Mishra SK, Sharma B *et al.* Epidemiology of Staphylococcus aureus during space flight. FEMS Immunol Med Microbiol. 1996 ; 16(3-4):273-81. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1996.tb00146.x
39. Johnston RS, Dietlein LF. Skylab Environmental and Crew Microbiology Studies. NASA; 1977.
40. Kim W, Tengra FK, Young Z, Shong J, Marchand N, Chan HK, Pangule RC, Parra MP, Dordick JS, Plawsky JL, Collins CH. Spaceflight Promotes Biofilm Formation by Pseudomonas aeruginosa. PLOS ONE. 2013; 8(4):e62437. DOI: 10.1371/journal.pone.0062437
41. Kim W, Tengra FK, Shong J, Marchand N, Chan HK *et al.* Effect of spaceflight on Pseudomonas aeruginosa final cell density is modulated by nutrient and oxygen availability. BMC Microbiology. 2013; 13(1):241. DOI: 10.1186/1471-2180-13-241
42. Sakai T, Moteki Y, Takahashi T, Shida K, Kiwaki M, Shimakawa Y *et al.* Probióticos en el espacio exterior: evaluaciones de viabilidad de los probióticos encapsulados liofilizados durante 1 mes de almacenamiento en la Estación Espacial Internacional. Informes científicos. 2018; 8(10687): 11. DOI: 10.1038/s41598-018-29094-2
43. Sonnenfeld G. The immune system in space and microgravity. Med Sci Sports Exerc. 2002; 34(12):2021-27.
44. Crucian B, Stowe R, Mehta S, Uchakin P, Quiriarte H, Pierson D *et al.* Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle. J Clin Immunol. 2013; 33(2):456-65. DOI: 10.1007/s10875-012-9824-7