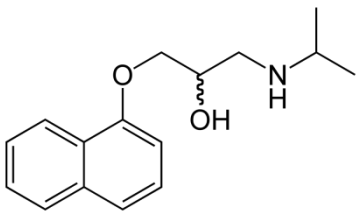
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
Εφαρμοσμένη Διαιτολόγια - Διατροφή
Κατεύθυνση: Διατροφή και Άσκηση

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ:

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΕΓΚΑΥΜΑΤΙΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ



ΧΑΪΔΕΜΕΝΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2014



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
Εφαρμοσμένη Διαιτολόγια - Διατροφή
Κατεύθυνση: Διατροφή και Άσκηση

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ:

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΕΓΚΑΥΜΑΤΙΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΧΑΪΔΕΜΕΝΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

Α.Μ.: 4421233

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΣΥΝΤΩΣΗΣ ΛΑΜΠΡΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Συντώσης Λάμπρος, Καθηγητής - Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τέντα Ρωξάνη, Επίκουρη Καθηγήτρια- Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Φραγκοπούλου Ελισάβετ, Επίκουρη Καθηγήτρια- Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους στάθηκαν δίπλα μου σ' αυτή την προσπάθεια και με βοήθησαν να την φέρω σε πέρας.

Μεγάλος συμπαραστάτης υπήρξε ο επιβλέπων καθηγητής μου, Καθηγητής, κ. Λάμπρος Συντώσης, μέσα από την καθοδήγηση, τις συμβουλές και την ηθική του παρότρυνση. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την ευκαιρία που μου έδωσε να δουλέψω σε ένα τόσο ενδιαφέρον ερευνητικό πρωτόκολλο καθώς επίσης και για τη στήριξη που μου πρόσφερε σε ορισμένες δύσκολες στιγμές στη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας. Χωρίς την δική του συμβολή δεν θα γινόταν ποτέ πράξη αυτό το όνειρο και συνάμα εμπειρία ζωής. Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, την Επίκουρη Καθηγήτρια κα Ρωξάνη Τέντα και την Επίκουρη Καθηγήτρια κα Ελισάβετ Φραγκοπούλου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον Craig Porter, στην αγαπημένη μου φίλη Μαρία Χονδρονικόλα, και στον Tony Chao για την καθοδήγηση τους όλον αυτόν τον καιρό, τη βοήθεια και τις συμβουλές τους για την εκτέλεση και τον χειρισμό αυτού του πρωτοκόλλου.

Τέλος, ένα πολύ μεγάλο, θερμό ευχαριστώ στον πατέρα μου Στάθη και την αδερφή μου Γιώτα για την αμέριστη αγάπη και βοήθεια τους σε οικονομικό και ηθικό επίπεδο, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Συντομογραφίες (κατ' αλφαβητική σειρά)

- Akt: Protein Kinase B / Πρωτεϊνική Κινάση Β
- ATP: Adenoshine Triphosphate / Τριφωσφορική Αδενοσίνη
- BP: Bound protein / Δεσμευμένη Πρωτεΐνη
- FBR: Fractional Breakdown Rate / Κλασματικός Ρυθμός Διάσπασης
- FSR: Fractional Synthetic Rate / Κλασματικός Ρυθμός Σύνθεσης
- GC – MS: Gas Chromatography – Mass Spectrometry / Αέρια Χρωματογραφία - Φασματομετρία Μάζας
- IC: Intracellular / Ενδοκυτταρικό
- IGF-1: Insulin-like growth factor 1 / Ινσουλινομιμητικός Αυξητικός Παράγοντας Τύπου 1
- IGFBP-3: Insulin-like growth factor-binding protein 3 / Πρωτεΐνη 3 που συνδέει στο πλάσμα τον Ινσουλινομιμητικό Αυξητικό Παράγοντα
- NFκB: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells / Πυρηνικός παράγοντας επαγωγής της κ-ελαφριάς αλύσου των ενεργοποιημένων Β κυττάρων
- PARP: Poly (ADP-ribose) polymerase / Πολυμεράση της πολύ (ADP- ριβόζης)
- PCA: Perchloric Acid / Υπερχλωρικό Οξύ
- PKB: Protein Kinase B / Πρωτεϊνική Κινάση Β
- PLBM: Peripheral Lean Body Mass / Άλιπη Μάζα Σώματος
- REE: Resting Energy Expenditure / Ενεργειακή Δαπάνη Ηρεμίας
- TBSA: Total Burn Surface Area / Συνολική επιφάνεια σώματος με εγκαύματα

Περιεχόμενα

1. Περίληψη .....σελ. 1

1. Abstract 2

2. Εισαγωγή 3

2.1 Βασικές έννοιες μεταβολισμού 3

2.2 Μεταβολισμός πρωτεϊνών – αμινοξέων 4

2.2.1 Σύνθεση αμινοξέων – πρωτεϊνών 5

2.2.2 Αποδόμηση αμινοξέων – πρωτεϊνών 6

2.2.3 Ο ρόλος των σκελετικών μυών ως αποθήκες αμινοξέων 7

2.2.4 Μοριακοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την πρωτεϊνική ομοιόσταση 8

2.2.5 Ισοζύγιο αζώτου 9

2.3 Μεταβολικές επιπλοκές μετά από σοβαρά θερμικά εγκαύματα 9

2.3.1 Θερμικά εγκαύματα 9

2.3.2 Μηχανισμοί πρόκλησης θερμικών εγκαυμάτων 9

2.3.3 Υπερμεταβολική απόκριση 10

2.3.4 Συσχέτιση ανακύκλωσης μεταβολικών υποστρωμάτων και υπερμεταβολικής απόκρισης 11

2.3.5 Παθοφυσιολογία υπερμεταβολικής απόκρισης 12

2.4 Φαρμακευτική αντιμετώπιση εγκαυμάτων με προπρανολόλη (β- αδρενεργικός ανταγωνιστής) 17

2.5 Σκοπός 20

3. Μεθοδολογία 21

3.1 Σχεδιασμός της έρευνας 21

3.2 Φροντίδα εγκαυματιών ασθενών 21

3.3 Πρωτόκολλο μελέτης 22

3.4 Ανάλυση δειγμάτων 23

3.5 Υπολογισμοί 24

3.6 Στατιστική ανάλυση 24

4. Αποτελέσματα 25

5. Συζήτηση 28

6. Βιβλιογραφία 31

1. Περίληψη

Εισαγωγή και Σκοπός: Η μακροχρόνια χορήγηση προπρανολόλης μετριάζει τις επιπτώσεις της υπερμεταβολικής απόκρισης μετά από σοβαρό τραυματισμό από έγκαυμα και αυξάνει την άλιπη μάζα σώματος. Υποθέσαμε ότι η αύξηση της άλιπης μάζας σώματος μπορεί να οφείλεται στην αύξηση του κλασματικού ρυθμού σύνθεσης πρωτεΐνης (FSR) σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα.

Μεθοδολογία: Δεκαεπτά παιδιά με εγκαύματα, που κάλυπταν πάνω από 40% της συνολικής μάζας σώματος (TBSA), έλαβαν μέρος στην παρούσα μελέτη. Εννέα από τα παιδιά λάμβαναν για διάστημα ενός έτους προπρανολόλη, ενώ οκτώ λειτούργησαν ως μάρτυρες. Η μέση δόση χορήγησης της προπρανολόλης ήταν 4mg/ kg/ ημέρα. Το πρωτόκολλο για τον προσδιορισμό του κλασματικού ρυθμού σύνθεσης πρωτεΐνης έγινε με τη βοήθεια σταθερών ισοτόπων σε τρεις χρονικές στιγμές. Η πρώτη ήταν όταν οι πληγές είχαν επουλωθεί κατά 95% και ο ασθενής πήρε εξιτήριο από το νοσοκομείο και οι επόμενες στους 6 και 12 μήνες μετά τον τραυματισμό.

Αποτελέσματα: Η ομάδα των ασθενών που λάμβαναν προπρανολόλη και η ομάδα ελέγχου ήταν όμοιες ως προς την ηλικία, το βάρος, το ποσοστό της συνολικής μάζας σώματος που έχει υποστεί εγκαύματα και το ποσοστό επιφάνειας σώματος με $3^{ου}$ βαθμού εγκαύματα. Η μακροχρόνια χορήγηση προπρανολόλης δεν αύξησε στατιστικά σημαντικά τον κλασματικό ρυθμό σύνθεσης πρωτεΐνης (FSR) σε χρονικό διάστημα ενός έτους μετά τον τραυματισμό. Ωστόσο, το FSR (%/ hr) αυξήθηκε (0,097% [0,102%] ανά ώρα) 12 μήνες μετά τον τραυματισμό στην ομάδα που λάμβανε προπρανολόλη ενώ στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε (0,310% [0,114%] ανά ώρα).

Συμπεράσματα: Η μακροχρόνια χορήγηση προπρανολόλης σε παιδιά με μεγαλύτερο από 40% συνολικής επιφάνειας σώματος με εγκαύματα δεν αυξάνει τον κλασματικό ρυθμό σύνθεσης πρωτεΐνης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Λέξεις κλειδιά: προπρανολόλη, έγκαυμα, β- αποκλεισμός, καταβολισμός, κλασματικός ρυθμός σύνθεσης

1. Abstract

Objective: Propranolol treatment for 12 months, following thermal injury ameliorates the hypermetabolic response and increases peripheral lean body mass (PLBM). We hypothesized that propranolol would increase Fractional Synthetic Rate (FSR) in patients with severe burns.

Methods: Seventeen children with acute and severe burns, more than 40 percent of total body- surface area (TBSA), were studied in a randomized trial. Nine received oral propranolol for 12 months, and 8 served as untreated controls. The mean dose of propranolol was 4mg/ kg/ day. Changes in FSR were measured with stable isotopes at discharged (95% healed) 6, and 12 months postburn.

Results: Patients in the control group and the propranolol group were similar with respect to age, weight, percentage of total body-surface area burned, percentage of body-surface area with third-degree burns. Long term propranolol use didn't increased statistically significant the FSR. In the propranolol group, per hour FSR was increased 12 months after burn (0,097% [0,102%] per hour). In contrast, the controls exhibited a decrease from discharge (0,310% [0,114%] per hour) over 1 year after injury.

Conclusions: In children with burns more than 40% of total body- surface area, long term propranolol use doesn't increase the protein fractional synthetic rate, compared to the control group.

Key words: propranolol, burn, beta- blockade, catabolism, fractional synthetic rate

2. Εισαγωγή

2.1 Βασικές έννοιες μεταβολισμού

Όλα τα κύτταρα μετασχηματίζουν ενέργεια. Εξάγουν ενέργεια από το περιβάλλον τους και χρησιμοποιούν την ενέργεια αυτή για να μετατρέψουν απλά μόρια σε κυτταρικά συστατικά. Οι πορείες μεταγωγής ενέργειας λαμβάνουν χώρα μέσω ενός υψηλά ολοκληρωμένου δικτύου χημικών αντιδράσεων που ονομάζεται μεταβολισμός. Ο μεταβολισμός μπορεί να υποδιαιρεθεί στον καταβολισμό (αντιδράσεις που εφαρμόζονται για να εξάγουν ενέργεια από τα καύσιμα) και στον αναβολισμό (αντιδράσεις που χρησιμοποιούν ενέργεια για βιοσυνθέσεις). Μια αντίδραση μπορεί να συμβεί αυθόρμητα μόνο εάν η μεταβολή στην ελεύθερη ενέργεια είναι αρνητική [62]. Μια αντίδραση μη ευνοούμενη θερμοδυναμικά μπορεί να ωθηθεί από μια ευνοούμενη θερμοδυναμικά, η οποία σε πολλές περιπτώσεις είναι η υδρόλυση της ATP. Η ATP, το παγκόσμιο νόμισμα ενέργειας στα βιολογικά συστήματα, είναι ένα μόριο πλούσιο σε ενέργεια διότι περιέχει δύο δεσμούς φωσφοανυδρίτη.

Ο σχηματισμός της ATP είναι συζευγμένος με την οξείδωση των καύσιμων οργανικών μορίων, είτε άμεσα είτε μέσω του σχηματισμού βαθμιδώσεων συγκέντρωσης ιόντων. Η ATP καταναλώνεται κατά τη σύσπαση των μυών και σε άλλες κινήσεις κυττάρων, στην ενεργό μεταφορά, στις πορείες μεταγωγής σήματος και στις βιοσυνθέσεις. Στους αερόβιους οργανισμούς υπάρχουν τρία στάδια για την εξαγωγή ενέργειας από τα τρόφιμα. Στο πρώτο στάδιο, μεγάλα μόρια διασπώνται σε μικρότερα, όπως είναι τα αμινοξέα, τα σάκχαρα και τα λιπαρά οξέα. Στο δεύτερο στάδιο, τα μικρά αυτά μόρια αποικοδομούνται σε απλές μονάδες, οι οποίες έχουν διεισδυτικό ρόλο στον μεταβολισμό (ακετυλο-CoA). Το τρίτο στάδιο του μεταβολισμού είναι ο κύκλος του κιτρικού οξέος και η οξειδωτική φωσφορυλίωση, στην οποία παράγεται ATP καθώς τα ηλεκτρόνια ρέουν προς το O_2, που είναι ο τελικός δέκτης ηλεκτρονίων, και τα καύσιμα οξειδώνονται πλήρως σε CO_2 [62].

Η βασική στρατηγική του μεταβολισμού είναι να παράγει ATP, αναγωγική ισχύ και δομικές μονάδες για τις βιοσυνθέσεις. Το πολύπλοκο αυτό δίκτυο αντιδράσεων ελέγχεται με αλλοστερικές αλληλεπιδράσεις και αντιστρεπτές ομοιοπολικές τροποποιήσεις των ενζύμων, καθώς και αλλαγές στις ποσότητές τους, με τη διαμερισματοποίηση και με τις αλληλεπιδράσεις μεταβολικά διακριτών οργάνων. Το ένζυμο που καταλύει το καθοριστικό βήμα σε μια πορεία είναι συνήθως η πιο σημαντική

θέση ελέγχου. Αντίθετες πορείες, όπως η γλυκονεογένεση και η γλυκόλυση, ρυθμίζονται αντίρροπα, ώστε όταν η μια πορεία βρίσκεται σε ηρεμία η άλλη να είναι πολύ ενεργός.

Η πρόσληψη τροφής και η ασιτία επάγουν μεταβολικές αλλαγές. Η ινσουλίνη σηματοδοτεί την κατάσταση σίτισης: αυτή διεγείρει τον σχηματισμό του γλυκογόνου και των τριακυλογλυκερολών, καθώς και τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Αντίθετα, η γλυκαγόνη σηματοδοτεί ένα χαμηλό επίπεδο γλυκόζης στο αίμα: διεγείρει την αποικοδόμηση του γλυκογόνου και τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ, καθώς και την υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών στον λιπώδη ιστό. Μετά από ένα γεύμα, η άνοδος του επιπέδου της γλυκόζης στο αίμα οδηγεί σε αυξημένη έκκριση ινσουλίνης και ελαττωμένη έκκριση γλυκαγόνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση γλυκογόνου στους μυς και το ήπαρ. Τα φαινόμενα αυτά αντιστρέφονται όταν το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα πέφτει, μερικές ώρες αργότερα: παράγεται γλυκόζη από την αποικοδόμηση του γλυκογόνου και με τη γλυκονεογενετική πορεία, ενώ λιπαρά οξέα απελευθερώνονται με την υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών. Το ήπαρ και οι μύες χρησιμοποιούν στη συνέχεια τα λιπαρά οξέα, αντί της γλυκόζης, για να ικανοποιήσουν τις δικές τους ενεργειακές ανάγκες, έτσι ώστε η γλυκόζη να διατηρείται για χρήση από τον εγκέφαλο.

Οι μεταβολικές προσαρμογές κατά την ασιτία είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να μειώνουν πολύ την αποικοδόμηση πρωτεϊνών. Μεγάλες ποσότητες κετονοσωμάτων παράγονται στο ήπαρ από λιπαρά οξέα και απελευθερώνονται στο αίμα μέσα σε λίγες μέρες μετά την έναρξη της ασιτίας. Μετά από αρκετές εβδομάδες ασιτίας, τα κετονοσώματα γίνονται το κύριο καύσιμο του εγκεφάλου. Η μειωμένη ανάγκη για γλυκόζη ελαττώνει τον ρυθμό αποικοδόμησης του μυός, και έτσι η πιθανότητα της επιβίωσης αυξάνεται [62].

Ο μεταβολισμός διαφοροποιείται κατά τη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων, όπως η άσκηση, ο τραυματισμός και το έγκαυμα.

2.2 Μεταβολισμός πρωτεϊνών - αμινοξέων

Ο ανθρώπινος οργανισμός για να καλύψει τις ενεργειακές του απαιτήσεις χρησιμοποιεί την ενέργεια που του δίνεται δια μέσου της τροφής και συγκεκριμένα από τους υδατάνθρακες, τις πρωτεΐνες και τα λίπη που περιλαμβάνονται σε μία δίαιτα. Κατά τον μεταβολισμό αυτών των μακροθρεπτικών συστατικών εκλύεται η ενέργεια που περιέχουν και χρησιμοποιείται για να πραγματοποιήσει ο οργανισμός τις βασικές του

λειτουργίες, στις οποίες περιλαμβάνονται: οι χημικές αντιδράσεις για τη βιοσύνθεση, οι μυϊκές συσπάσεις, η διατήρηση των ιοντικών βαθμίδων κατά μήκος των μεμβρανών και η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος.

Οι πρωτεΐνες της διατροφής πέπτονται στο λεπτό έντερο, παράγοντας αμινοξέα τα οποία μεταφέρονται σε κάθε σημείο του σώματος. Μόνο 45 g ελεύθερα αμινοξέα διαθέτει ο οργανισμός, 1 g στον ορό του αίματος, 2-4 g στο ήπαρ και 40 g στους μύες.

2.2.1 Σύνθεση αμινοξέων - πρωτεϊνών

Τα αμινοξέα παράγονται από ενδιάμεσα του κύκλου του κιτρικού οξέος και άλλων κύριων πορειών. Ο άνθρωπος μπορεί να συνθέτει τα έντεκα από την κύρια ομάδα των είκοσι αμινοξέων. Τα αμινοξέα αυτά ονομάζονται μη απαραίτητα, σε αντίθεση με τα απαραίτητα, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται μέσω των τροφών. Οι πορείες για τη σύνθεση των μη απαραίτητων αμινοξέων είναι απλές. Η αφυδρογονάση του γλουταμινικού καταλύει την αναγωγική αμίνωση του α-κετογλουταρικού σε γλουταμινικό. Μια αντίδραση τρανσαμίνωσης λαμβάνει χώρα στη σύνθεση των περισσότερων αμινοξέων.

Η κατάταξη των αμινοξέων σε απαραίτητα και μη απαραίτητα φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Απαραίτητα και μη απαραίτητα αμινοξέα

Απαραίτητα αμινοξέα	**Μη απαραίτητα αμινοξέα**
Λευκίνη	Αλανίνη
Ισολευκίνη	Ασπαραγίνη
Βαλίνη	Ασπαραγινικό
Θρεονίνη	Γλουταμίνη
Μεθειονίνη	Γλουταμινικό
Φαινυλαλανίνη	Γλυκίνη
Θρυπτοφάνη	Κυστεΐνη
Λυσίνη	Προλίνη
	Σερίνη
	Τυροσίνη
	Ιστιδίνη *
	Αργινίνη *

* ημι-απαραίτητα αμινοξέα καθώς είναι απαραίτητα για τα παιδιά αλλά μπορούν να συντίθενται από τον οργανισμό στην ενήλικη ζωή.

Έχοντας δημιουργήσει ή προσλάβει μέσω της τροφής τις δομικές μονάδες (αμινοξέα) μπορεί ο οργανισμός να παράγει και τις απαραίτητες πρωτεΐνες, οι οποίες είναι γραμμικά πολυμερή αμινοξέων.

Η πρωτεϊνική δομή μπορεί να περιγράφει σε τέσσερα επίπεδα:

1. Πρωτοταγής δομή: Τα αμινοξέα συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς για να σχηματίσουν πολυπεπτιδικές αλυσίδες
2. Δευτεροταγής δομή: Οι πολυπεττιδικές αλυσίδες μπορούν να αναδιπλώνονται σε κανονικές δομές όπως η α-έλικα, η β-πτυχωτή επιφάνεια, οι στροφές και οι θηλιές
3. Τριτοταγής δομή: Οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες αναδιπλώνονται σε συμπαγείς δομές με μη πολικά κέντρα
4. Τεταρτοταγής δομή: Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες μπορούν να συγκροτήσουν δομές πολλών υπομονάδων [62].

2.2.2 Αποδόμηση αμινοξέων - πρωτεϊνών

Οι κυτταρικές πρωτεΐνες αποικοδομούνται με ρυθμούς που ποικίλλουν ευρέως από μερικά λεπτά έως όλη τη ζωή του οργανισμού. Ο ρυθμός αναπλήρωσης μιας πρωτεΐνης ρυθμίζεται σε αυστηρώς καθορισμένα πλαίσια και χρειάζεται πολύπλοκα ενζυμικά συστήματα. Οι πρωτεΐνες που πρόκειται να αποικοδομηθούν συζευγνύονται με την ουβικιτίνη, μια μικρή συντηρητική πρωτεΐνη, σε μια αντίδραση που προάγεται από την υδρόλυση της ATP. Τα αμινοξέα που παράγονται αποτελούν πηγή προδρόμων για πρωτεΐνες, βάσεις νουκλεοτιδίων και άλλες αζωτούχες ενώσεις ενώ όσα βρίσκονται σε περίσσεια χρησιμεύουν ως μεταβολικά καύσιμα. Το πρώτο βήμα στην αποικοδόμησή τους είναι η απομάκρυνση της α-αμινικής ομάδας με τρανσαμίνωση προς ένα α-κετοξύ. Η φωσφορική πυριδοξάλη είναι το συνένζυμο σε όλες τις αμινομεταφοράσες και σε πολλά άλλα ένζυμα που καταλύουν μετασχηματισμούς των αμινοξέων. Οι α-αμινικές ομάδες διοχετεύονται στο α-κετογλουταρικό προς σχηματισμό γλουταμινικού, το οποίο ακολούθως δίνει NH_4^+ και α-κετογλουταρικό [62].

Μέρος του σχηματιζόμενου NH_4^+ κατά την αποικοδόμηση των αμινοξέων καταναλώνεται στη βιοσύνθεση αζωτούχων ενώσεων. Στα περισσότερα χερσαία σπονδυλωτά η περίσσεια του NH_4^+ μετατρέπεται σε ουρία, μέσω του κύκλου της ουρίας, και στη συνέχεια απεκκρίνεται.

Η στρατηγική της αποικοδόμησης των αμινοξέων είναι ο μετασχηματισμός των ανθρακικών σκελετών σε κύρια μεταβολικά ενδιάμεσα που μπορούν να μετατραπούν σε γλυκόζη ή να οξειδωθούν με τον κύκλο του κιτρικού οξέως. Τα άτομα άνθρακα των αποικοδομούμενων αμινοξέων μετατρέπονται σε πυροσταφυλικό, ακετυλο-CoA, ακετοξικό ή ένα ενδιάμεσο του κύκλου του κιτρικού οξέος. Τα περισσότερα αμινοξέα είναι αμιγώς γλυκογενετικά (βαλίνη, ιστιδίνη, αργινίνη, προλίνη, αλανίνη, σερίνη, κυστεΐνη, γλυκίνη, γλουταμίνη, γλουταμινικό), δύο είναι αμιγώς κετογενετικά (λευκίνη, λυσίνη) και λίγα είναι και γλυκογενετικά και κετογενετικά (ισολευκίνη, φαινυλαλανίνη, τρυπτοφάνη, τυροσίνη, θρεονίνη) [62].

2.2.3 Ο ρόλος των σκελετικών μυών ως αποθήκες αμινοξέων

Οι σκελετικοί μύες αντιπροσωπεύουν τις μεγαλύτερες αποθήκες πρωτεΐνης του ανθρωπίνου σώματος και διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Αλλαγές στη μυϊκή μάζα έχουν σχετιστεί με πολλές ασθένειες [79]. Σε αντίθεση με τη γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα, η περίσσεια των αμινοξέων δεν αποθηκεύεται σε ανεξάρτητες αποθήκες εντός των σκελετικών μυών, αλλά ενσωματώνεται στις μυϊκές ίνες και τα κυτταρικά σωματίδια. Αντιστρόφως, ακόμα και μετά από μικρή περίοδο νηστείας, οι πρωτεΐνες των σκελετικών μυών καταβολίζονται προκειμένου να εξισορροπήσουν τα επίπεδα αμινοξέων στο πλάσμα. Αυτή η δυναμική σχέση μεταξύ της πρωτεϊνικής σύνθεσης και διάσπασης θεωρείται ότι οδηγεί σε πρωτεϊνικό ισοζύγιο υγιείς ενήλικες με σταθερό βάρος.

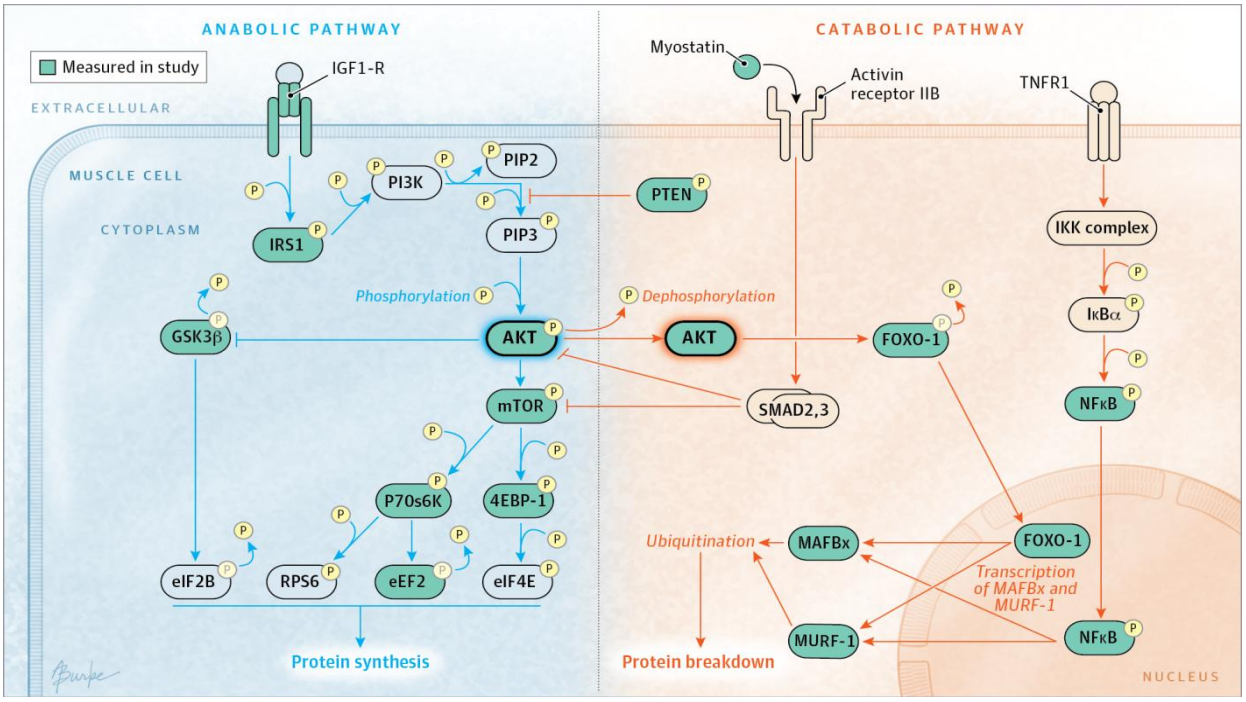
Η ασθένεια ή ο υποσιτισμός προκαλεί αλλαγές στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών των μυών, κάτι που οδηγεί σε μείωση της μυϊκής μάζας. Σε περίπτωση σοβαρού υποσιτισμού, οι σκελετικοί μύες καταβολίζονται με σκοπό να παρέχουν υποστρώματα για τη γλυκονεογένεση [80]. Το ανθρώπινο σώμα φαίνεται να προσαρμόζεται, ώστε να χρησιμοποιεί λιπαρά οξέα και κετονοσώματα για την παραγωγή ενέργειας. Φαίνεται, δηλαδή, να γίνεται προσπάθεια να μειωθεί η ποσότητα των αμινοξέων που διατίθενται προς γλυκονεογένεση και τρανσαμίνωση ή που χάνεται μέσω της ουρίας [80].

Οι σκελετικοί μύες παίζουν σημαντικό ρόλο στην απάντηση στις χρόνιες ασθένειες ή τον σοβαρό υποσιτισμό παρέχοντας υποστρώματα για άλλες βασικές μεταβολικές διαδικασίες. Η εξάντληση των πρωτεϊνικών αποθεμάτων των σκελετικών μυών, κάτω από ένα κρίσιμο επίπεδο, φαίνεται να είναι ασύμβατη με τη ζωή.

2.2.4 Μοριακοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν το πρωτεϊνικό ισοζύγιο

Στην υγιή κατάσταση, η μυϊκή μάζα διατηρείται λόγω ισορροπίας μεταξύ της σύνθεσης και της αποδόμησης των πρωτεϊνών [72]. Για να χαθεί μυϊκή μάζα θα πρέπει να αυξηθεί η αποδόμηση σε σχέση με τη σύνθεση. Αυξημένη αποδόμηση έχει περιγραφεί σε ζωικά μοντέλα με σοβαρές ασθένειες [73] και σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα [44].

Η σύνθεση μυϊκής πρωτεΐνης ελέγχεται από μονοπάτια που συγκλίνουν σε ένα μόριο, την πρωτεϊνική κινάση Β (PKB ή Akt) [77]. Η φωσφορυλίωση (ή η αποφοσφωρυλίωση) του πρωτεϊνικού μονοπατιού IGF-1 – Akt ελέγχει τη σύνθεση ή την αποδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών **(Διάγραμμα 1)**. Ωστόσο, η αποδόμηση σηματοδοτείται και από άλλους ρυθμιστές όπως ο πυρηνικός παράγοντας NFκB [77]. Το μονοπάτι ουβικουιτίνης- πρωτεασώματος αποτελεί το τελικό κοινό μονοπάτι που οδηγεί σε αποδόμηση πρωτεϊνών σε πολλές ασθένειες μία εκ τον οποίων είναι και το έγκαυμα [77].



AKT indicates protein kinase B; 4EBP-1, eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein; eEF2, eukaryotic elongation factor 2; eIF2B, eukaryotic initiation factor 2; eIF4E, eukaryotic initiation factor 4E; FOXO-1, forkhead box class O-1; GSK3β, glycogen synthase kinase 3β; IGF1-R, insulin-like growth factor 1 receptor; IκBα, inhibitor of nuclear factor κBα; IKK, inhibitor of nuclear factor κB kinase; IRS1, insulin receptor substrate 1; MAFBx, muscle atrophy f-box-1; mTOR, mammalian target of rapamycin; MURF-1, muscle ring finger protein 1; NFκB, nuclear factor κB; P70s6K, 70-kDa s6 protein kinase; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PIP2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate; PIP3, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate; PTEN, phosphatase and tensin homolog deleted onchromosome 10; RPS6, ribosomal protein S6; SMAD2,3, vertebrate homolog of *Drosophila* protein MAD (mothers against decapentaplegic) and *Caenorhabditis elegans* protein SMA 2,3; TNFR1, tumor necrosis factor receptor 1.

Διάγραμμα 1: Σχηματικό διάγραμμα των αναβολικών και καταβολικών μονοπατιών που συμμετέχουν στην πρωτεϊνική ομοιόσταση [74].

2.2.5 Ισοζύγιο αζώτου

Ένας βασικός όρος στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών είναι η ισορροπία μεταξύ του αζώτου που χάνεται (μέσω των περιττωμάτων, της ουρίας, του ουρικού οξέως στα ούρα, τον ιδρώτα και το σάλιο και την πτώση των τριχών και των ονύχων) και του αζώτου που προσλαμβάνεται (μέσω της τροφής). Μέσω της ισορροπίας του αζώτου εκτιμάται ο πρωτεϊνικός μεταβολισμός ενός ατόμου αλλά και ποιες είναι οι απαιτήσεις του οργανισμού σε άζωτο. Η φυσιολογική κατάσταση για έναν ενήλικα είναι να βρίσκεται σε ισοζύγιο αζώτου [62]. Υπάρχει θετικό ισοζύγιο, δηλαδή η πρόσληψη είναι μεγαλύτερη από την αποβολή, όταν υπάρχει ανάγκη για σχηματισμό ιστού, κάτι που συμβαίνει στα παιδιά, στις εγκύους και σε περιόδους αποκατάστασης μετά από τραυματισμό. Αρνητικό ισοζύγιο υπάρχει όταν η πρόσληψη πρωτεϊνών είναι μικρή, όταν χάνεται μεγάλο μέρος ιστού (εγκαύματα) και γενικότερα σε καταστάσεις όπου η αποικοδόμηση πρωτεϊνών είναι αυξημένη.

2.3 Μεταβολικές επιπλοκές μετά από σοβαρά θερμικά εγκαύματα

2.3.1 Θερμικά εγκαύματα

Η πρόκληση σοβαρών εγκαυμάτων αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα ανά τον κόσμο. Περισσότεροι από 1 εκατομμύριο τραυματισμοί από έγκαυμα συμβαίνουν ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής [56]. Αν και οι περισσότεροι από αυτούς τους τραυματισμούς είναι εγκαύματα ήσσονος σημασίας, κάθε χρόνο, περίπου για το 10% των εγκαυματιών ασθενών απαιτείται η εισαγωγή σε νοσοκομείο ή σε ειδικό κέντρο εγκαυμάτων. Πρόσφατες αναφορές δείχνουν ότι τα τελευταία 20 χρόνια στις ΗΠΑ υπάρχει 50% μείωση των θανάτων και των εισαγωγών σε νοσοκομείο μετά από έγκαυμα, κυρίως λόγω των στρατηγικών πρόληψης, που μειώνουν τον αριθμό και την σοβαρότητα των εγκαυμάτων [57, 58]. Η πρόοδος που έχει γίνει στις θεραπευτικές στρατηγικές, συμπεριλαμβανομένων των τεχνικών για την καλύτερη αντιμετώπιση της υπερμεταβολικής απόκρισης έχουν βελτιώσει την κλινική εικόνα και το προσδόκιμο ζωής των ασθενών. Ωστόσο, τα σοβαρά εγκαύματα αποτελούν μία καταστροφική βλάβη που οδηγεί σε σοβαρή νοσηρότητα και θνησιμότητα [21].

2.3.2 Μηχανισμοί πρόκλησης θερμικών εγκαυμάτων

Έκρηξη - Φωτιά: τα εγκαύματα από έκρηξη ή φωτιά αντιπροσωπεύουν την αιτία για το ήμισυ των εισαγωγών σε κέντρα εγκαυμάτων στην Αμερική. Τα εγκαύματα από

έκρηξη εύφλεκτου υλικού φθάνουν συνήθως στις ανώτερες στοιβάδες του δέρματος, αναλόγως του είδους του καυσίμου που εκρήγνυται. Αντίθετα, τα εγκαύματα από φωτιά φτάνουν συνήθως βαθύτερα στο δέρμα λόγω της παρατεταμένης έκθεσης του δέρματος στην θερμότητα. Ασθενείς των οποία τα ρούχα ή τα κλινοσκεπάσματα εκτέθηκαν σε φλόγα σπάνια δεν έχουν εγκαύματα πλήρους πάχους [58, 59].

Ζεστό υγρό: τα εγκαύματα λόγω έκθεσης του δέρματος σε ζεστό νερό αποτελούν την δεύτερη πιο κοινή αιτία εγκαυμάτων στις ΗΠΑ. Το βάθος του εγκαύματος εξαρτάται από τη θερμοκρασία του νερού, το πάχος του δέρματος και τη διάρκεια της επαφής. Το λίπος ή το ζεστό λάδι μπορούν να προκαλέσουν πλήρους πάχους έγκαυμα.

Επαφή με ζεστό αντικείμενο: τα εγκαύματα επαφής προκύπτουν από ζεστό μέταλλο, πλαστικό, γυαλί ή αναμμένα κάρβουνα. Συνήθως είναι μικρής έκτασης και η ζημιά που προκαλούν στο δέρμα δεν είναι βαθιά.

Χημικά εγκαύματα: συνήθως προκαλούνται από ισχυρά οξέα ή βάσεις. Το έγκαυμα από οξύ μπορεί να είναι πιο περιορισμένο σε αντίθεση με το έγκαυμα από ισχυρή βάση. Τα χημικά εγκαύματα θα πρέπει να θεωρούνται πλήρους πάχους μέχρις αποδείξεως του εναντίου, καθώς η χημική ουσία συνεχίζει να δρα μερικές μέρες μετά την έκθεση του δέρματος σ' αυτή [58, 59].

Ηλεκτρικό έγκαυμα: η χαμηλή τάση σπάνια μπορεί να προκαλέσει σημαντική ζημιά πέρα από τα σημεία επαφής με το ηλεκτροφόρο αντικείμενο. Η υψηλή τάση (1000 V) μπορεί να προκαλέσει βαθιά καταστροφή των ιστών διότι, καθώς ταξιδεύει η ηλεκτρική ενέργεια μέσα στο σώμα μετατρέπεται σε θερμότητα. Δίπλα σε οστό, λόγω της αντίστασης που εμφανίζει ο οστίτης ιστός στο ρεύμα, μπορεί να συμβεί βαθιά μυϊκή νέκρωση [60, 61].

2.3.3 Υπερμεταβολική απόκριση

Τα σοβαρά θερμικά εγκαύματα, που ορίζονται ως τα εγκαύματα που καταλαμβάνουν πάνω από το 40% της συνολικής επιφάνειας του σώματος του ασθενούς (Total Body Surface Area: TBSA), ακολουθούνται από μία έντονη υπερμεταβολική απόκριση που διαρκεί για 1 – 2 χρόνια μετατραυματικά [1, 2]. Η υπερμεταβολική απόκριση χαρακτηρίζεται από αύξηση του μεταβολικού ρυθμού, δυσλειτουργία των ζωτικών οργάνων, διάσπαση των μυϊκών πρωτεϊνών, άμβλυνση της ανάπτυξης, ινσουλινοαντίσταση και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων [1-5]. Θεωρείται ότι η απώλεια θερμότητας, μέσω των ανοιχτών πληγών, σε συνδυασμό με την απώλεια του

φράγματος του δέρματος, οδηγούν σε ανικανότητα θερμορύθμισης και παίζουν σημαντικό ρόλο στον αυξημένο μεταβολικό ρυθμό που παρατηρείται μετά από τραυματισμό από έγκαυμα [36-38]. Επιπλέον, η χρόνια αδρενεργική διέγερση μετά από έγκαυμα, είναι πιθανό να αλλάζει την κινητική των μεταβολικών υποστρωμάτων [5, 39, 40].

2.3.4 Συσχέτιση ανακύκλωσης μεταβολικών υποστρωμάτων και υπερμεταβολικής απόκρισης

Μετά από ένα σοβαρό έγκαυμα πολλές από τις αντιδράσεις που καταναλώνουν ATP και σχετίζονται με τη χρήση μεταβολικών υποστρωμάτων φαίνεται να υπερλειτουργούν [5]. Τα αυξημένα επίπεδα των κυκλοφορούντων λιπιδίων μετά από σοβαρό έγκαυμα είναι πιθανόν αποτέλεσμα της αύξησης των κατεχολαμινών. Ωστόσο, παρά τα αυξημένα ποσοστά λιπόλυσης στους εγκαυματίες ασθενείς, η αναλογία εμφάνισης λιπαρών οξέων προς γλυκερόλη στο αίμα είναι χαμηλότερη σε σχέση με τα υγιή άτομα. Πράγματι, ενώ η συνήθης παραπάνω αναλογία έχει την τιμή 3, σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα η τιμή αυτή είναι πολύ χαμηλότερη (1,6), γεγονός που υποδηλώνει την άμεση εκ νέου εστεροποίηση των λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό [16, 41]. Επιπλέον, φάνηκε ότι η παραγωγή πυροσταφυλικού από τη γλυκολυτική πορεία ήταν 300% μεγαλύτερη σε ασθενείς με εγκαύματα, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Παρότι η ενεργότητα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης είναι αυξημένη, τα επίπεδα πυροσταφυλικού στο πλάσμα είναι 2- 4 φορές μεγαλύτερα στους εγκαυματίες σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες [42]. Επίσης, μετά από έγκαυμα υπάρχει αυξημένη ροή του κύκλου του Cori [43], κάτι που δηλώνει ότι η αυξημένη γλυκόλυση και ο σχηματισμός γαλακτικού οξέος στους σκελετικούς μύες παρέχει υποστρώματα για ηπατική γλυκονεογένεση.

Ενώ η αυξημένη ανακύκλωση υποστρωμάτων φαίνεται μάταιη, μπορεί να αποτελεί μια προσαρμογή σε σοβαρά εγκαύματα, η οποία παρέχει στο ήπαρ τα υποστρώματα της γλυκονεογένεσης, όπως γλυκερόλη και γαλακτικό, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να μειώσουν την ποσότητα της αλανίνης που απελευθερώνεται από τους μύες με σκοπό την ηπατική γλυκονεογένεση. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα λαμβάνουν εντερική σίτιση, με την πλειονότητα του θερμιδικού φορτίου να είναι σε μορφή υδατανθράκων, φαίνεται απίθανο να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ηπατική γλυκονεογένεση η γλυκερόλη και το πυροσταφιλικό.

Συμπερασματικά, όταν οι εγκαυματίες ασθενείς τρέφονται σωστά, αυτή η ανακύκλωση των υποστρωμάτων είναι μάλλον μάταιη και συμβάλει στην υπερμεταβολική απόκριση.

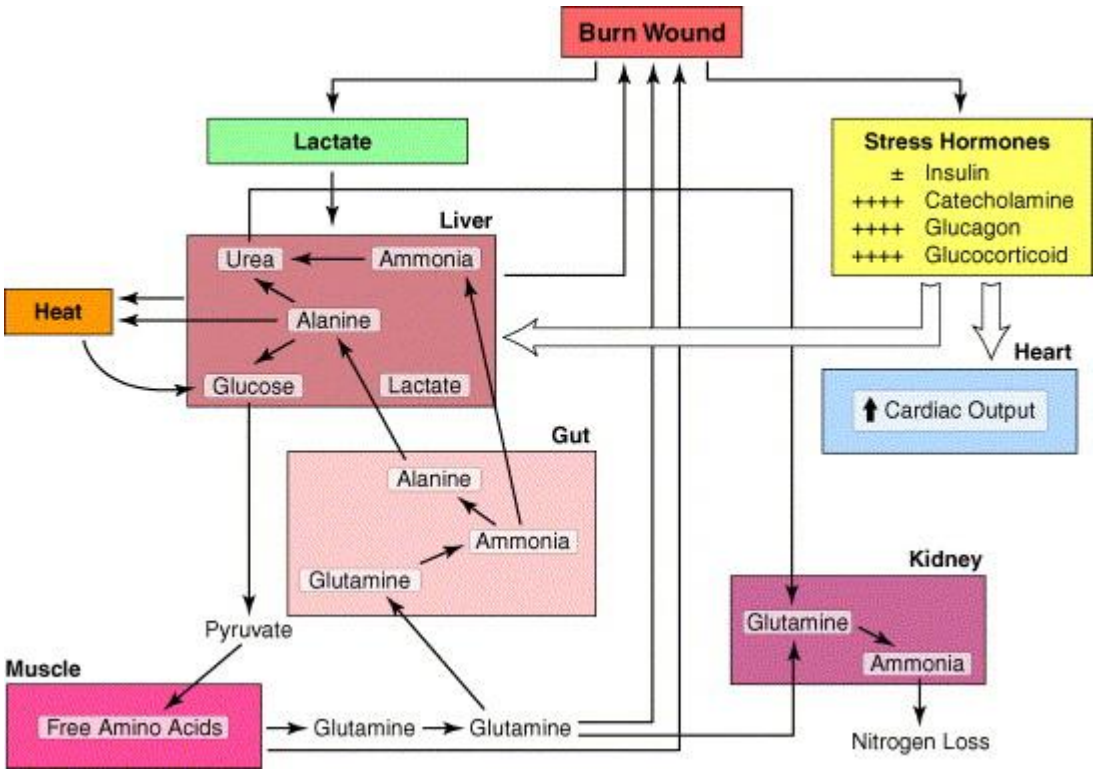
Εκτός από την ανακύκλωση των λιπιδικών και υδατανθρακικών υποστρωμάτων, θεωρείται ότι υπάρχει ταυτόχρονη αύξηση στην πρωτεϊνική σύνθεση και διάσπαση, μετά από έγκαυμα, καθώς η αυξημένη ενδοκυτταρική διαθεσιμότητα των αμινοξέων προσομοιάζει αυτή της πρωτεϊνοσύνθεσης [44]. Μερικά αμινοξέα απελευθερώνονται από τους σκελετικούς μύες και ξανασυμμετέχουν στο σχηματισμό μυϊκών πρωτεϊνών, χωρίς ποτέ να βγουν από το μυϊκό κύτταρο. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, φαίνεται σαν να υπάρχει μια μάταιη ανακύκλωση των μεταβολικών υποστρωμάτων μετά από τραυματισμό από έγκαυμα. Αυτές οι διαδικασίες δεν είναι μεταβολικά ανέξοδες. Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι τα ποσοστά της πρωτεϊνοσύνθεσης, της παραγωγής ουρίας, της γλυκονεογένεσης και της γλυκόλυσης και του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, είναι τουλάχιστον 2 φορές υψηλότερα σε εγκαυματίες ασθενείς σε σχέση με υγιή άτομα. Ενώ, το ποσοστό αυτό είναι 15 φορές υψηλότερο για τους ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [5]. Συμπερασματικά, η αύξηση της δραστηριότητας των διαδικασιών αυτών, όπου καταναλώνεται ATP, σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα, έχει υπολογισθεί ότι αυξάνει τις ενεργειακές απαιτήσεις κατά περίπου $10 kcal \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ [5]. Ως εκ τούτου, η ανακύκλωση των ενεργειακών υποστρωμάτων παίζει, πιθανόν, πολύ σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση υπερμεταβολικής απόκρισης μετά από τραυματισμό από έγκαυμα.

2.3.5 Παθοφυσιολογία υπερμεταβολικής απόκρισης

Η αρχική αντίδραση του οργανισμού μετά από σοβαρό τραυματισμό, όπως περιγράφηκε αρχικά από τον Cuthbertson, είναι η φάση «ebb», που χαρακτηρίζεται από μείωση της αιμάτωση των ιστών και μείωση του μεταβολικού ρυθμού. Σε σοβαρά εγκαύματα, αυτή η φάση διαρκεί για τις 2- 3 πρώτες ημέρες μετά τον τραυματισμό. Η επόμενη φάση, η χρόνια φάση που ονομάζεται «flow», χαρακτηρίζεται από την αύξηση του μεταβολισμού και την υπέρμετρη αύξηση της αιματικής ροής. Αν ο ασθενής δεν υποβληθεί σε θεραπεία τότε μπορεί ο τραυματισμός από έγκαυμα να αποβεί μοιραίος για τη ζωή του [6-9].

Ρυθμιστές της υπερμεταβολικής απόκρισης. Οι ρυθμιστές της υπερματαβολικής απόκρισης, μετά από έγκαυμα μεγαλύτερο του 40% TBSA, είναι οι κατεχολαμίνες και τα κορτικοστεροειδή [10]. Τα επίπεδα των κατεχολαμινών και των κορτικοστεροϊδών στο πλάσμα του αίματος είναι 10 – 50 φορές μεγαλύτερα, έως και 9

μήνες μετά τον τραυματισμό από έγκαυμα [11, 12]. Σε μία μεγάλη μελέτη, όπου εξετάστηκε η έκκριση κατεχολαμινών σε εγκαυματίες ασθενείς της παιδιατρικής κλινικής, φάνηκε ότι τα επίπεδα των κατεχολαμινών είναι σταθερά και σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με εγκαύματα και ότι τα επίπεδα αυτά αυξάνονται με το μέγεθος του εγκαύματος [20]. Η επινεφρίνη επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 2 μηνών από το έγκαυμα, ενώ η νορεπινεφρίνη παραμένει σε υψηλά επίπεδα για 18 μήνες μετά τον τραυματισμό [35]. Ωστόσο, η κορτιζόλη παραμένει σε υψηλά επίπεδα για 3 χρόνια μετά το έγκαυμα. Οι εγκαυματίες ασθενείς έχουν αυξημένο μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, αυξημένη καρδιακή λειτουργία, αυξημένη χρήση οξυγόνου από το μυοκάρδιο, έντονη ταχυκαρδία, έντονη λιπόλυση, ηπατική δυσλειτουργία, αυξημένο μυϊκό καταβολισμό, αυξημένη πρωτεϊνική διάσπαση, ινσουλινοαντίσταση και καθυστερημένη ανάπτυξη [13-16] **(Διάγραμμα 2)**.



Διάγραμμα 2: Ορμονική και μεταβολική απόκριση μετά από σοβαρό έγκαυμα [75].

Πρωτεΐνες οξείας φάσης (κυτοκίνες και ορμονικές αλλαγές). Τα επίπεδα των κυτοκινών είναι μέγιστα αμέσως μετά το έγκαυμα και πλησιάζουν τα φυσιολογικά επίπεδα μόνο μετά από 3- 6 μήνες μετά το έγκαυμα [11]. Οι ορμόνες στον ορό του αίματος είναι ασταθείς καθ' όλη τη διάρκεια της οξείας φάσης της νοσηλείας. Τα επίπεδα των IGF-1, IGFBP-3, της παραθυρεοειδικής ορμόνης και της οστεοκαλσίνης του ορού μειώνονται απότομα μετά τον τραυματισμό από έγκαυμα και παραμένουν μειωμένα για

2 μήνες μετά τον τραυματισμό [11]. Οι ορμόνες του φύλου και τα επίπεδα της ενδογενούς αυξητικής ορμόνης μειώνονται περίπου 3 εβδομάδες μετά τον τραυματισμό και παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα [11]. Όσο σοβαρότερο είναι το έγκαυμα, τόσο πιο έντονη είναι και η φλεγμονώδης απόκριση, αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτοκινών, οδηγώντας σε πιο έντονο καταβολισμό [17].

Αλλαγές στον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας. Ο υπερμεταβολισμός μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με την μέτρηση της μεταβολικής δαπάνης ηρεμίας (REE). Ο REE των εγκαυματιών ασθενών παραμένει αυξημένος στο 130% - 140% της προβλεπόμενης τιμής για 3 χρόνια μετά τον τραυματισμό [35]. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι ο μεταβολικός ρυθμός των εγκαυματιών ασθενών φτάνει το 180% του προβλεπόμενου βάσει της εξίσωσης Harris-Benedict [18]. Ο μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας των ασθενών με σοβαρά εγκαύματα ποικίλει από κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα για τα εγκαύματα με < 10% TBSA, μέχρι και το διπλάσιο των φυσιολογικών προβλεπόμενων επιπέδων όταν τα εγκαύματα είναι > 40 % TBSA. Για τους ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα, σε μία θερμικά ουδέτερη θερμοκρασία (30^{o} C), ο μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας αγγίζει το 140% του προβλεπόμενου, μειώνεται στο 130% μετά την επούλωση των πληγών και φτάνει στο 120% 6 μήνες μετά τον τραυματισμό [11]. Ακόμα και 12 μήνες μετά τον τραυματισμό από έγκαυμα, ο μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας των ασθενών είναι στο 110% - 120% της προβλεπόμενης τιμής, με βάση την εξίσωση Harris-Benedict [1]. Η αύξηση του καταβολισμού οδηγεί στην διάσπαση πρωτεϊνών του σώματος, στη μειωμένη άμυνα του ανοσοποιητικού συστήματος και σε μειωμένη ικανότητα επούλωσης των τραυμάτων [1].

Δυσλειτουργία οργάνων. Η δυσλειτουργία των ζωτικών οργάνων είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της οξείας φάσης απόκρισης μετά από έγκαυμα [11]. Αμέσως μετά το έγκαυμα ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει χαμηλή ικανότητα συστολής του καρδιακού μυός, χαρακτηριστικό του πρώιμου σοκ [19]. Ωστόσο, 3 – 4 ημέρες μετά το έγκαυμα ο παλμός της καρδιάς είναι μεγαλύτερος κατά 150% σε σχέση με πριν από τον τραυματισμό [11, 15]. Το ήπαρ αυξάνεται σε μέγεθος μέσα σε δύο εβδομάδες μετά τον τραυματισμό και παραμένει αυξημένο κατά 200% μέχρι και την έξοδο από το νοσοκομείο [11].

Μεταβολές στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών, γλυκαγόνης, κορτιζόλης και γλυκογενετικών ορμονών μετά από τραυματισμό από έγκαυμα, οδηγούν σε αναποτελεσματική παραγωγή της γλυκόζης από το ήπαρ [29]. Μελέτες με χρήση σταθερών ισοτόπων δείχνουν σημαντικές

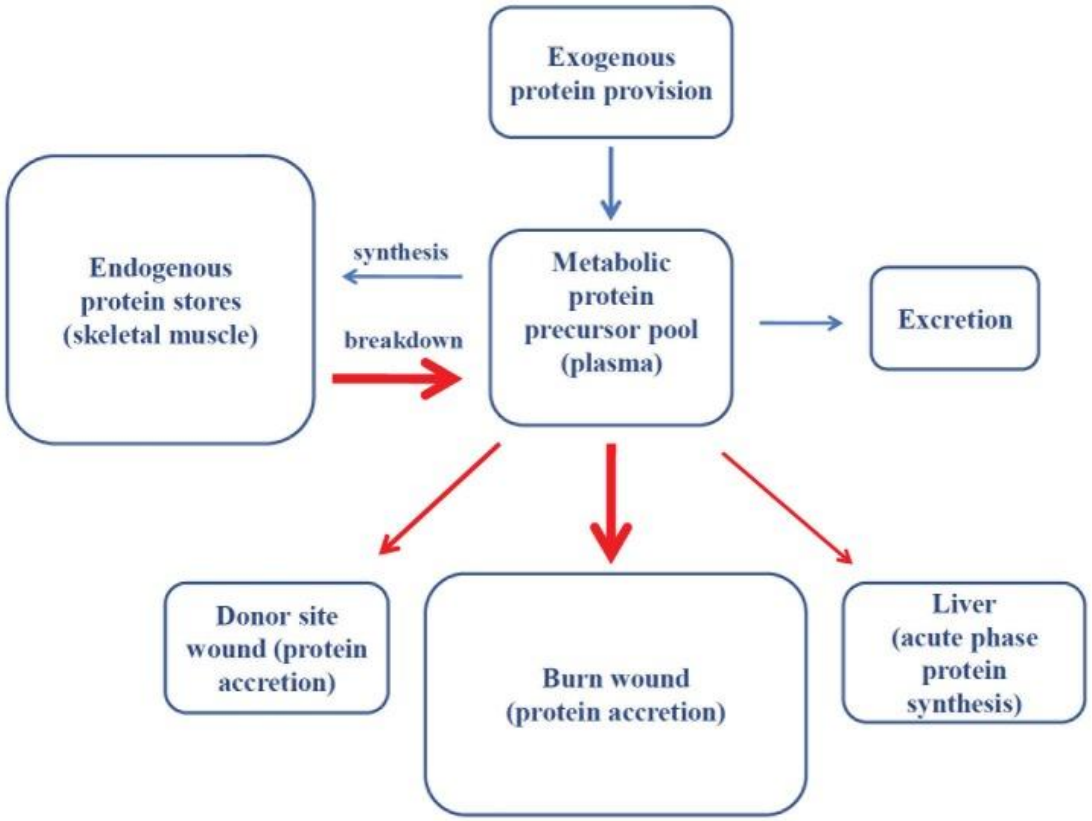
διαταραχές σε μονοπάτια που υπάρχει κατανάλωση τριφωσφωρικής αδενοσίνης (ATP), συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της ανακύκλωσης (turnover) των πρωτεϊνών, την αύξηση της παραγωγής ουρίας και της γλυκονεογένεσης [5]. Ο κύκλος της γλυκόλυσης και της γλυκονεογένεσης αυξάνεται κατά 250% κατά τη διάρκεια της μετατραυματικής μεταβολικής απόκρισης σε συνδυασμό με μια αύξηση κατά 450% του κύκλου των λιπαρών οξέων [5]. Όλες αυτές οι αλλαγές καταλήγουν σε σοβαρή υπεργλυκαιμία και μειωμένη ινσουλινοευαισθησία [5, 11]. Μετά τον τραυματισμό από έγκαυμα, υπάρχει σημαντική αύξηση στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας και σημαντική μείωση στην απομάκρυνση της γλυκόζης [4]. Μολονότι η οξείδωση της γλυκόζης είναι περιορισμένη, η διαθεσιμότητα της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς αυξάνεται έως και 3 φορές, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Η αυξημένη γλυκόζη οδηγείται στις πληγές για να υποστηρίξει τον αναερόβιο μεταβολισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, των ινοβλαστών και των φλεγμονωδών κυττάρων [30, 31]. Το γαλακτικό οξύ, το τελικό προϊόν της αναερόβιας οξείδωσης της γλυκόζης ανακυκλώνεται στο ήπαρ ώστε να παράγει περισσότερη γλυκόζη μέσω της γλυκονεογένεσης [21]. Η γλυκόζη και η ινσουλίνη του ορού παραμένουν σημαντικά αυξημένες καθ' όλη τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο [11]. Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά τον τραυματισμό εμφανίζεται ινσουλινοαντίσταση και παραμένει και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο [11].

Σήψη. Η σήψη στους εγκαυματίες ασθενείς, αυξάνει τον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας και τον καταβολισμό των πρωτεϊνών έως και 40%, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν αντίστοιχης έκτασης και σοβαρότητας εγκαύματα αλλά δεν έχουν αναπτύξει σήψη [1, 32]. Η εμφάνιση ανθεκτικών σε φαρμακευτικές αγωγές οργανισμών οδήγησε σε αύξηση των λοιμώξεων που σχετίζονται με τη σήψη και το θάνατο [33, 34].

Πρωτεϊνικός Καταβολισμός – Καχεξία. Σε αντίθεση με την ασιτία, όπου το λίπος και τα κετονοσώματα προσφέρουν την απαραίτητη ενέργεια και προστατεύουν το μυϊκό ιστό από την αποδόμηση, ο τραυματισμός από έγκαυμα περιορίζει την ικανότητα να χρησιμοποιείται το λίπος ως ενεργειακή πηγή και παρεμποδίζεται η «πρωτεϊνική οικονομία». Μετά από τραυματισμό από έγκαυμα οι μυϊκές πρωτεΐνες αποικοδομούνται πολύ πιο γρήγορα από ότι συντίθενται [11, 15]. Το αποτέλεσμα είναι να οδηγείται ο ασθενής σε απώλεια της άλιπης μάζας σώματος και σε σοβαρή αποδόμηση του μυϊκού ιστού με συνέπεια να παρεμποδίζεται η αποκατάσταση [1, 22].

Φαίνεται ότι μέρος των σκελετικών μυών χρησιμοποιείται για την επούλωση των πληγών [45]. Πράγματι από την μελέτη των Patterson et al. φάνηκε ότι αμέσως μετά το

έγκαυμα, η αύξηση της πρόσληψης πρωτεϊνών δεν οδήγησε σε αύξηση της πρωτεϊνσύνθεσης των σκελετικών μυών. Ωστόσο, η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης πρωτεϊνών, στην ίδια ομάδα ασθενών, οδήγησε σε αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης του δέρματος [46]. Από άλλη μελέτη, φάνηκε ότι το μέγεθος της αποικοδόμησης του μυϊκού ιστού είναι συγκρίσιμο με το μέγεθος της πρωτεϊνοσύνθεσης στο πληγωμένο δέρμα υποδηλώνοντας ότι οι πρωτεΐνες των σκελετικών μυών ανακατανέμονται μετά από έγκαυμα και διατίθενται, κυρίως, για την επούλωση των πληγών του δέρματος [47]. Η παραπάνω λειτουργία απεικονίζεται στο **Διάγραμμα 3**, όπου φαίνεται ότι οι σκελετικοί μύες χρησιμεύουν ως ενδογενείς πηγές πρωτεϊνών, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση του τραυματισμένου δέρματος, μετά από σοβαρό θερμικό έγκαυμα.



Διάγραμμα 3: Σχηματική απεικόνιση της ανακατανομής των πρωτεϊνικών αποθεμάτων του σώματος έπειτα από σοβαρό έγκαυμα. Με κόκκινα βέλη απεικονίζονται οι κύριες πορείες. Τα έντονα κόκκινα βέλη απεικονίζουν τις πορείες με τη μεγαλύτερη εισροή / εκροή πρωτεϊνών [45].

Η σημαντική απώλεια άλιπης μάζας σώματος μετά από έγκαυμα έχει ολέθριες συνέπειες για τον ασθενή. Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος συνδέεται με απώλεια 10% της συνολικής μάζας σώματος. Ένα 20% της απώλειας της συνολικής μάζας σώματος σχετίζεται με μειωμένη επούλωση του τραύματος. Η απώλεια του 30% της συνολικής μάζας σώματος οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για πνευμονία, ενώ μία

απώλεια του 40% μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο [23]. Οι ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα μπορούν να χάσουν μέχρι και το 25% της συνολικής μάζας σώματος μετά από οξύ τραυματισμό [24]. Απώλεια μυϊκής μάζας 5- 10% του συνόλου εμφανίζεται όταν υπάρχει ανισορροπία μυϊκής αποδόμησης και μυϊκής σύνθεσης [25]. Η μυϊκή απώλεια συνεχίζεται για τουλάχιστον 9 μήνες μετά το σοβαρό τραυματισμό από έγκαυμα και οδηγεί σε σημαντικό καταβολισμό [21, 26, 27].

Οι Hart et al. έδειξαν ότι το μέγεθος του εγκαύματος, το αυξημένο βάρος κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, και ο χρόνος από την ημέρα του τραυματισμού μέχρι την ημέρα του πρώτου χειρουργείου, είναι παράγοντες που συνδέονται με τον αυξημένο μυϊκό καταβολισμό μετά από έγκαυμα [26]. Ακόμα, έδειξαν ότι η ανάπτυξη σήψης και ο υπερμεταβολισμός σχετίζονται με ακόμα μεγαλύτερο αρνητικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο [26]. Οι Jeschke et al. έδειξαν ότι τα κορίτσια εγκαυματίες ασθενείς έχουν εξασθενημένη φλεγμονώδη και υπερμεταβολική απόκριση σε σύγκριση με τα αγόρια. Η διαφορά αυτή αντικατοπτρίζεται στο αυξημένο, σε σχέση με τα αγόρια, πρωτεϊνικό ισοζύγιο και στη διατήρηση της άλιπης μάζας σώματος, τα οποία συνδέονται με τη βραχύτερη παραμονή τους στο νοσοκομείο [63].

Επιπλέον, οι ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα έχουν μία καθημερινή απώλεια αζώτου 20-25 g ανά τετραγωνικό μέτρο δέρματος που έχει υποστεί έγκαυμα [21, 28]. Υπό αυτές τις συνθήκες, ένα θανατηφόρο όριο μπορεί να έρθει σε λιγότερο από 30 ημέρες [28]. Αυτός ο καταβολισμός των πρωτεϊνών οδηγεί σε σημαντική επιβράδυνση της ανάπτυξης για μέχρι 24 μήνες μετά τον τραυματισμό [3].

Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε πως υπάρχει απόλυτη ανάγκη να επιστρατευτεί οποιαδήποτε θεραπευτική στρατηγική για τη ρύθμιση της υπερμεταβολικής και καταβολικής απόκρισης μετά από τραυματισμό από έγκαυμα.

2.4 Φαρμακευτική αντιμετώπιση εγκαυμάτων με προπρανολόλη (β- αδρενεργικός ανταγωνιστής)

Οι κατεχολαμίνες είναι γνωστές ως οι ορμόνες του stress. Με τις δράσεις τους, προετοιμάζουν τον οργανισμό είτε να αντιμετωπίσει άμεσα το στρεσσογόνο παράγοντα, είτε να τον αποφύγει ταχέως (fight or flight). Οι δράσεις των κατεχολαμινών ασκούνται μετά από σύνδεση των ορμονών με τους αντίστοιχους αδρενεργικούς υποδοχείς των οργάνων στόχων. Διακρίνουμε τους α υποδοχείς (α1 και α2) και τους β υποδοχείς (β1 και β2). Η δράση των υποδοχέων δεν είναι πάντοτε η ίδια, αλλά

εξαρτάται από το όργανο στο οποίο βρίσκονται. Επίσης η κατανομή των διαφόρων τύπων υποδοχέων δεν είναι η ίδια για κάθε όργανο. Τέλος παρατηρούνται και ορισμένες διαφορές στη δράση μεταξύ αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης. Η αδρεναλίνη δρα τόσο στους α, όσο και στους β υποδοχείς, ενώ η νοραδρεναλίνη εξειδικεύει τη δράση της στους α υποδοχείς.

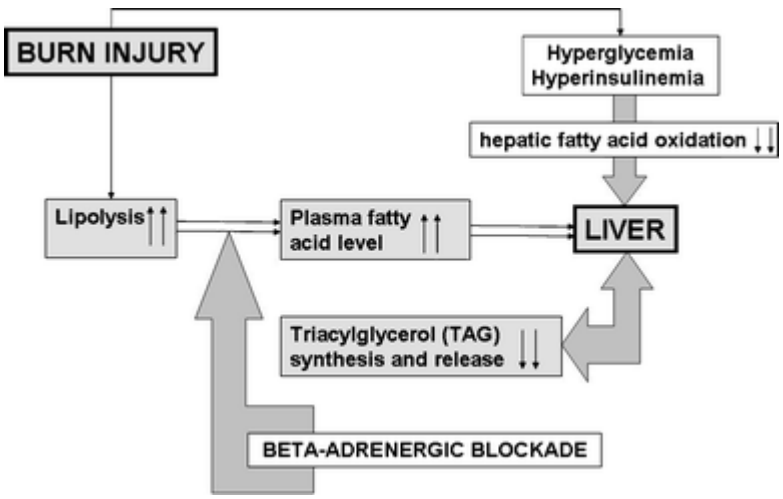
Πολλά φάρμακα χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική μιμούμενα τη δράση των κατεχολαμινών στους αντίστοιχους υποδοχείς (αδρενεργικοί αγωνιστές ή συμπαθομιμητικά). Ενώ, αλλά φάρμακα αποκλείουν τους αδρενεργικούς υποδοχείς, περιορίζοντας τη δράση των κατεχολαμινών (αδρενεργικοί ανταγωνιστές ή συμπαθολυτικά).

Οι ενδογενείς κατεχολαμίνες είναι οι πρωταρχικοί ρυθμιστές της υπερμεταβολικής απόκρισης μετά από έγκαυμα [10]. Η αύξηση κατά 10 έως 50 φορές των επιπέδων των κατεχολαμινών μετά από έγκαυμα έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο, τον αυξημένο μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας και τον έντονο πρωτεϊνικό καταβολισμό [10, 11, 48]. Ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων αναστέλλει τις επιπτώσεις των κατεχολαμινών και μειώνει το καρδιακό έργο, την ταχυκαρδία, τον μεταβολικό ρυθμό και τη θερμογένεση. Η θεραπεία με β-ανταγωνιστές μειώνει τις επιπλοκές του καρδιακού ρυθμού και τη θνησιμότητα μετά από σοβαρό τραυματισμό από έγκαυμα [49]. Η *προπρανολόλη*, ένας μη ειδικός β1, β2 αδρενεργικός ανταγωνιστής, που έχει μελετηθεί ευρέως, φαίνεται να αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία έναντι της υπερμεταβολικής απόκρισης μετά από έγκαυμα.

Στις πρώτες μελέτες που έγιναν με β- αδρενεργικούς ανταγωνιστές, φάνηκε ότι με χορήγηση 2 mg/ kg/ d για 5 ημέρες μειώνεται η ταχυκαρδία και το καρδιακό έργο χωρίς να επηρεάζεται η μεταβολική δαπάνη ηρεμίας (REE) [50, 51]. Επιπλέον, η χορήγηση μικρών δόσεων προπρανολόλης (0,5 -1,0 mg/kg) σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα μείωσε την απαίτηση του μυοκαρδίου για οξυγόνο, χωρίς να επηρεάζει την παροχή οξυγόνου. Ακόμα, η χορήγηση προπρανολόλης σε παιδιά με σοβαρά εγκαύματα, για περισσότερο από 10 ημέρες, σε δόσεις που να επιτυγχάνεται μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 10-20 %, συνέχιζε να μειώνει με ασφάλεια το καρδιακό έργο [52]. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι η προπρανολόλη δρα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε εγκαυματίες ασθενείς. Σε ασθενείς που, αρχικά, χορηγήθηκε δόση 1 mg/ kg/ d προπρανολόλης για μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 15%, υπήρξε κλιμακούμενη αύξηση της δόσης σε 4 mg/ kg / d εντός 10 ημερών ώστε να διατηρηθεί ο

μειωμένος καρδιακός ρυθμός [53]. Σε μελέτη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μακροχρόνιας χρήσης προπρανολόλης σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα, φάνηκε ότι η μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 15%,σε σχέση με τον καρδιακό ρυθμό που είχαν οι ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και η επακόλουθη μείωση του καρδιακού έργου, διατηρείται για 12 μήνες, με μέση δόση 4 mg/ kg / d, χορηγούμενη σε δόσεις ανά 6 ώρες ή σε μία μόνο δόση [54]. Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένα επεισόδια υπότασης στην ομάδα που λάμβανε προπρανολόλη σε σχέση με την ομάδα που λάμβανε το εικονικό φάρμακο (placebo), επιβεβαιώνοντας την ασφαλή μακροχρόνια χορήγηση προπρανολόλης [54]. Επιπλέον, μελέτες που εξέτασαν την μείωση του καρδιακού έργου μετά από χορήγηση προπρανολόλης, έδειξαν, ότι απαιτείται μικρότερη ποσότητα ινσουλίνης για την μείωση των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης σε εγκαυματίες ασθενείς [52].

Σε ασθενείς με εγκαύματα, η περιφερική λιπόλυση αυξάνεται μέσω της ενεργοποίησης των β2- αδρενεργικών υποδοχέων από τις κατεχολαμίνες [16, 50, 51], κάτι που οδηγεί σε αυξημένη λιπώδη διήθηση του ήπατος. Η προπρανολόλη, ως β-αδρενεργικός ανταγωνιστής, αναστέλλει την απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό, αυξάνει την αποτελεσματικότητα του ήπατος στην έκκριση λιπαρών οξέων και μειώνει την ηπατική στεάτωση που προκαλείται μετά από έγκαυμα [14, 15, 16]. Στην πλειονότητα των ασθενών που χορηγήθηκε προπρανολόλη για μείωση του καρδιακού ρυθμού, παρατηρήθηκε και μείωση του μεγέθους του ήπατος **(Διάγραμμα 4)**.



Διάγραμμα 4: Αποτελέσματα αποκλεισμού β- αδρενεργικών υποδοχέων στην λιπόλυση και στην λιπώδη διήθηση του ήπατος [76].

Εκτός από την μείωση της ταχυκαρδίας, του καρδιακού έργου, του REE και της ηπατικής στεάτωσης σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα, η προπρανολόλη, μειώνει την αποδόμηση του μυϊκού ιστού. Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε παιδιά με εγκαύματα μεγαλύτερα από 40% του TBSA, που λάμβαναν δόση 2-6 mg/ kg/ d προπρανολόλης, υπήρξε 82% αύξηση του πρωτεϊνικού ισοζυγίου των μυών σε σύγκριση με μείωση της τάξης του 27% στην ομάδα που δεν λάμβανε αγωγή [54]. Οι Olah et al. έδειξαν ότι η πολυμεράση της πολύ-ADP-ριβόζης (PARP), η οποία προάγει την κυτταρική νέκρωση σε περίπτωση σοβαρής ασθένειας, ήταν ενεργοποιημένη μετά από τραυματισμό από έγκαυμα. Η ενεργοποίηση έφτανε σε μέγιστη τιμή στις 13- 18 ημέρες μετά τον τραυματισμό και παρέμεινε αυξημένη. Η ενεργοποίηση της (PARP) ήταν χαμηλότερη για τους ασθενείς που λάμβαναν 4 mg/ kg/ d προπρανολόλης σε σύγκριση με τους ασθενείς που βρίσκονταν στην ομάδα ελέγχου [55]. Από την παραπάνω μελέτη μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η προπρανολόλη μπορεί να αυξήσει το πρωτεϊνικό ισοζύγιο και να μειώσει την απώλεια της μυϊκής μάζας, που παρατηρείται μετά από σοβαρό τραυματισμό από έγκαυμα.

2.5 Σκοπός

Από προηγούμενες μελέτες έχει φανεί ότι η μακροχρόνια χορήγηση προπρανολόλης, σε εγκαυματίες ασθενείς, αυξάνει το πρωτεϊνικό ισοζύγιο και μειώνει την αποδόμηση μυϊκού ιστού [54]. Λόγω των παραπάνω, υποθέσαμε ότι αυξάνει τον κλασματικό ρυθμό σύνθεσης πρωτεΐνης (Fractional synthetic rate: FSR). Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε το να βρεθεί ποια είναι η επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης προπρανολόλης στον κλασματικό ρυθμό σύνθεσης πρωτεΐνης (FSR) ασθενών της παιδιατρικής κλινικής με εγκαύματα μεγαλύτερα από 40% TBSA.

3. Μεθοδολογία

Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος ασθενείς, κάτω των 18 ετών, που εισήχθησαν στο νοσοκομείο Shriners του Galveston με εγκαύματα που κάλυπταν ≥ 40 % της συνολικής επιφάνειας του σώματός τους (TBSA). Το πειραματικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Ιατρικού κλάδου του Πανεπιστημίου του Τέξας. Δόθηκε γραπτή συγκατάθεση από το γονέα ή τον κηδεμόνα του κάθε ασθενούς που συμμετείχε στην έρευνα.

3.1 Σχεδιασμός της έρευνας

Από τον Σεπτέμβριο του 2009 έως τον Απρίλιο του 2012, εντάχθηκαν 17 ασθενείς σε αυτή την τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. Οι εννέα από αυτούς έλαβαν προπρανολόλη ενώ οι οκτώ χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ., ηλικία και φύλο) και τα χαρακτηριστικά του τραυματισμού (π.χ., βάθος και μέγεθος εγκαύματος). Το μέγεθος του εγκαύματος προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας κατάλληλα διαγράμματα για την ηλικία του ασθενούς [64]. Η θεραπεία με προπρανολόλη ξεκίνησε εντός 3 ± 2 ημερών μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς στην ομάδα που χορηγήθηκε προπρανολόλη, λάμβαναν το φάρμακο σε μέση δόση 4mg/ kg/ ημέρα.

3.2 Φροντίδα εγκαυματιών ασθενών

Κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ωρου στο νοσοκομείο, χορηγήθηκε στον κάθε ασθενή η φόρμουλα Galveston (5000ml / m^2 συνολικής επιφάνειας σώματος που έχει υποστεί εγκαύματα + 2000 ml / m^2 συνολικής επιφάνειας σώματος lactated Ringer). Στις πρώτες 48 ώρες μετά την εισαγωγή, κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε εκτομή των τραυματισμένων περιοχών και μεταμόσχευση δέρματος με αυτομοσχεύματα ή αλλομοσχεύματα. Ακολούθησαν διαδοχικές εκτομές και μεταμοσχεύσεις, κάθε 6 έως 7 ημέρες, έως ότου οι πληγές επουλώθηκαν κατά 95%.

Οι ασθενείς λάμβαναν εντερική διατροφή VIVONEX (Nestle Health Care Nutrition, Minneapolis, MN), η οποία περιείχε μακροθρεπτικά συστατικά σε ποσοστά: 2% λίπος, 15% πρωτεΐνη, 83% υδατάνθρακες, μέσω ρινογαστρικού σωλήνα. Η ημερήσια θερμιδική πρόσληψη υπολογίστηκε να είναι 1500 kcal ανά τετραγωνικό μέτρο

επιφάνειας σώματος που έχει υποστεί εγκαύματα + 1500 kcal ανά τετραγωνικό μέτρο της συνολικής επιφάνειας σώματος. Μετά την έξοδο από τη μονάδα εντατικής παρακολούθησης, η διατροφή των ασθενών εμπλουτίστηκε με την λήψη συμπληρώματος Boost (Nestle Health Care Nutrition, η Nestle SA, Vevey, Ελβετία, 41 g υδατάνθρακες, 10 g πρωτεΐνη, και 4 g λίπος). Το συμπλήρωμα αυτό δόθηκε έως ότου επιβεβαιώθηκε ότι η διατροφική πρόσληψη του ασθενούς συνάντησε τις θερμιδικές απαιτήσεις για το αυξημένο REE.

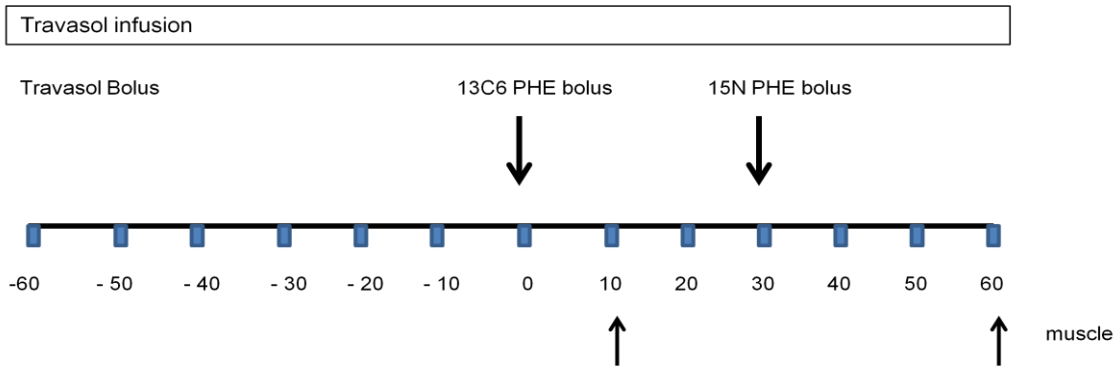
3.3 Πρωτόκολλο μελέτης

Το πρωτόκολλο για τον προσδιορισμό του κλασματικού ρυθμού σύνθεσης πρωτεΐνης έγινε σε τρεις χρονικές στιγμές, οι οποίες ήταν όταν οι πληγές είχαν επουλωθεί κατά 95% και ο ασθενής πήρε εξιτήριο από το νοσοκομείο, στους 6 και 12 μήνες μετά τον τραυματισμό **(Διάγραμμα 5)**.

Εξήντα λεπτά πριν από την ένεση του πρώτου ισότοπου τοποθετήθηκε καθετήρας στην κεντρική φλέβα απ' όπου δόθηκε TRAVOSOL bolus και στη συνέχεια καθ' όλη τη διάρκεια του πρωτοκόλλου γινόταν έγχυση TRAVOSOL με ρυθμό που υπολογίστηκε από την εξίσωση: 1,35 · βάρος σε kg · ώρες. Το TRAVOSOL περιέχει 100 mg · mL^{-1} αμινοξέα με σύσταση: λευκίνη (7,3 mg · mL^{-1}), ισολευκίνη (6 mg · mL^{-1}), λυσίνη (5,8 mg · mL^{-1}), βαλίνη (5,8 mg · mL^{-1}) φαινυλαλανίνη (5,6 mg · mL^{-1}), ιστιδίνη (4,8 mg · mL^{-1}), θρεονίνη (4,2 mg · mL^{-1}), μεθιονίνη (4 mg · mL^{-1}), τρυπτοφάνη (1,8 mg · mL^{-1}), αλανίνη (20,7 mg · mL^{-1}), αργινίνη (11,5 mg · mL^{-1}), γλυκίνη (10,3 mg · mL^{-1}), προλίνη (6,8 mg · mL^{-1}), σερίνη (5 mg · mL^{-1}) και λυσίνη (0,4 mg · mL^{-1}).

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ισότοπα φαινυλαλανίνης διότι η φαινυλανανίνη δεν συντίθεται ούτε διασπάται στο πόδι. Μετά από τοπική νάρκωση (κεταμίνη 4 mg·kg^{-1} ενδομυϊκά), τοποθετήθηκαν μόνιμοι καθετήρες στην κεφαλική φλέβα κάθε βραχίονα για την έγχυση των σταθερών ισοτόπων. Ακολούθως, οι ασθενείς έλαβαν ένεση bolus σημασμένου ισότοπου 13C6-φαινυλαλανίνης (Cambridge Isotopes, Andover, MA) στο χρόνο 0 του πρωτοκόλλου και ένεση bolus σημασμένου ισότοπου 15N φαινυλαλανίνης (Cambridge Isotopes, Andover, MA) στα 30 λεπτά μετά την λήψη του πρώτου ισότοπου, για τον προσδιορισμό του κλασματικού ρυθμού σύνθεσης (FSR) των μυϊκών πρωτεϊνών με τη μέθοδο προδρόμου προϊόντος [67, 68]. Ελήφθησαν δύο μυϊκές βιοψίες από έξω πλατύ μυ στα 10 και 60 λεπτά μετά την πρώτη ένεση bolus, χρησιμοποιώντας μια βελόνα Bergstrom 5 mm (Stille, Στοκχόλμη Σουηδία) [70]. Οι μυϊκές βιοψίες χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του εμπλουτισμού των

ισοτόπων ώστε να υπολογισθεί το FSR του σκελετικού μυός. Όλα τα δείγματα μυός καταψύχθηκαν σε υγρό άζωτο και αποθηκεύθηκαν στους – 80 ˚C για μελλοντική ανάλυση.



Διάγραμμα 5: Πρωτόκολλο μελέτης

3.4 Ανάλυση δειγμάτων

Οι μυϊκές βιοψίες αναλύθηκαν για τον προσδιορισμό των ελεύθερων ενδοκυτταρικών αμινοξέων και για την συγκέντρωση της δεσμευμένης στο μυ πρωτεΐνης. Οκτακόσια μl 10 % υπερχλωρικού οξέως (PCA) και 2 μl/ mg ιστού εσωτερικού προτύπου προστέθηκαν σε περίπου 20 mg μυός. Τα δείγματα ομογενοποιήθηκαν, φυγοκεντρίθηκαν (3000 rpm για 10 min στους 4 ^{o}C) και έπειτα συγκεντρώθηκε το υπερκείμενο υγρό. Αυτό το πρωτόκολλο επαναλήφθηκε τρεις φορές και το υπερκείμενο υγρό που συγκεντρώθηκε αποθηκεύθηκε στους -80 ˚C. Το υπερκείμενο αντιπροσωπεύει τα ελεύθερα ενδοκυτταρικά αμινοξέα (IC). Το υπόλοιπο ομογενοποίημα πλύθηκε με 2 % PCA, αιθανόλη και αιθυλαιθέρα και ακολούθως τοποθετήθηκε σε φούρνο (50 ˚C) για μία νύκτα ώστε να ξηραθεί. Το επόμενο πρωί, τα ξηραμένα μυϊκά σφαιρίδια υδρολύθηκαν με την προσθήκη υδροχλωρικού οξέος (HCl 6N) και επωάστηκαν στους 100 ^{o}C για 12 ώρες. Το δείγμα αυτό αντιπροσωπεύει την δεσμευμένη στο μυ πρωτεΐνη (BP). Έπειτα, όλα τα δείγματα IC και BP πέρασαν διαμέσου στηλών ανταλλαγής κατιόντων (BioRad, Hercules CA).

Ακολούθως, υπολογίστηκε ο εμπλουτισμός της ενδοκυτταρικής και της δεσμευμένης στο μυ φαινυλαλανίνης (αναλογία ιχνηλάτη / ιχνηλατούμενου) μέσω των t – BDMS (σιλυλο - ενολικός αιθέρας) παραγώγων της, με τη χρήση αέριας χρωματογραφίας - φασματομετρίας μάζας (GC - MS) με ιονισμό πρόσκρουσης ηλεκτρονίων (Agilent , Santa Clara CA) [65, 66] .

3.5 Υπολογισμοί

Ο κλασματικός ρυθμός σύνθεσης πρωτεΐνης (FSR) υπολογίστηκε με τη μέθοδο πρόδρομου προϊόντος [65]. Σε αυτόν τον υπολογισμό, το ποσό του πρόδρομου αντιπροσωπεύεται από την περιοχή κάτω από την καμπύλη εμπλουτισμού του IC (E_{IC}) και το προϊόν είναι η διαφορά του εμπλουτισμού των BP μεταξύ των δύο μυϊκών βιοψιών (E_{BP}) (Εξίσωση 1). Το FSR των σκελετικών μυών εκφράζεται ως επί τοις εκατό ανά ώρα ($\% \cdot hr^{-1}$).

Εξίσωση 1: $FSR = [(E_{BPt2} - E_{BPt1}) / (AUC\ E_{IC})] \cdot 50$

3.6 Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± μια τυπική απόκλιση. Ο στατιστικός έλεγχος Student's t - test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των δημογραφικών χαρακτηριστικών των δύο ομάδων. Η στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της επίδρασης της θεραπείας με προπρανολόλη είναι η ανάλυση διακύμανσης διπλής κατεύθυνσης (two-way ANOVA). Η παραπάνω μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστούν οι κύριες επιδράσεις της προπρανολόλης και του χρόνου στις μετρήσεις του FSR. Επίσης, ο στατιστικός έλεγχος Student's t – test (independent t - samples t - test) χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό στατιστικά σημαντικών διαφορών στους μέσους των μεγεθών που καταγράφηκαν στις δυο ομάδες. Τέλος, διεξήχθησαν αναλύσεις συσχέτισης με τον συντελεστή συσχέτισης του Pearson για τον προσδιορισμό της σχέσης του TBSA με το FSR. Ως αποδεκτό σημείο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$. Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό PASW Statistics 18.

4. Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 2. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες για το φύλο, την ηλικία, το %TBSA και το % 3^{ου} βαθμού εγκαύματα.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά των ασθενών *

Χαρακτηριστικά	**Ομάδα έλεγχου (N = 8)**	**Ομάδα προπρανολόλης (N = 9)**	**P**
Ηλικία (έτη)	7,25 ± 2,18	9,11 ± 1,98	NS
Φύλο (Α/Θ)	5 / 3	5 / 4	NS
Βάρος (95% ίαση)	28,69 ± 6,41	32,16 ± 5,99	NS
% TBSA	50,50 ± 3,60	48,11 ± 4,22	NS
% 3^{ου} βαθμού εγκαύματα	27,50 ± 7,70	38,22 ± 5,83	NS

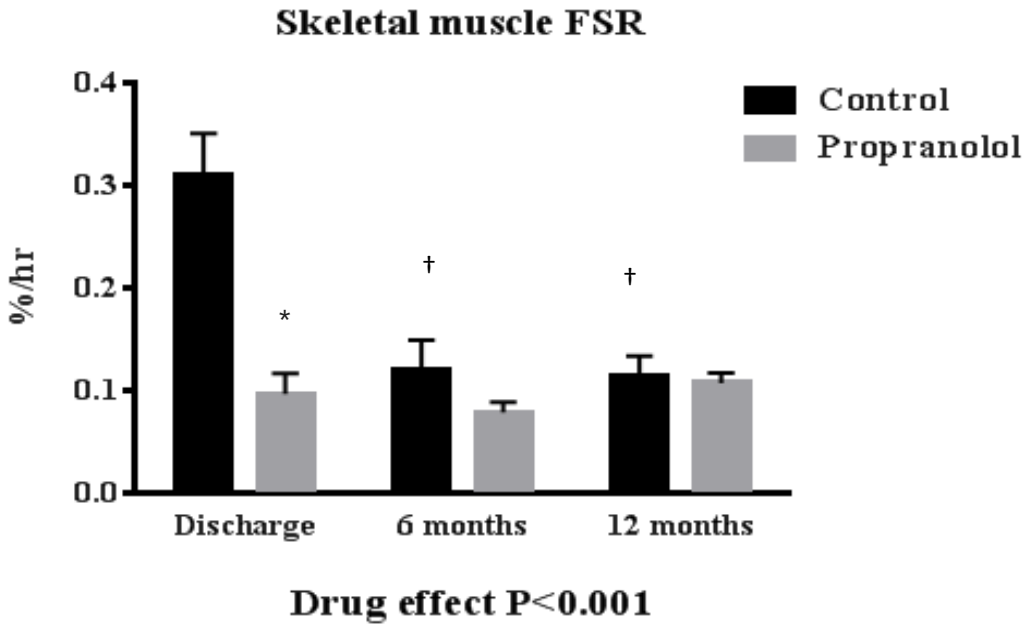
* τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι ± τυπική απόκλιση, TBSA: συνολική επιφάνεια σώματος που έχει υποστεί εγκαύματα, NS: μη στατιστικά σημαντικό

Η διατροφική κατάσταση κατά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Η διαιτητική πρόσληψη ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων κατά τη διάρκεια της 12μηνης μελέτης.

Φαίνεται ότι ενώ η ομάδα ελέγχου είχε πολύ υψηλότερη τιμή FSR στη μελέτη της πρώτης χρονικής στιγμής, που είχε επουλωθεί το 95% των πληγών και ο ασθενής πήρε εξιτήριο, στους 12 μήνες έχει φτάσει σχεδόν τα επίπεδα της ομάδας της προπρανολόλης, η οποία στο 95% είχε περίπου 3 φορές μικρότερο FSR από την ομάδα ελέγχου. Στο **Διάγραμμα 6** παρουσιάζεται η μέση τιμή του FSR (% ανά ώρα) για τις δύο ομάδες στις τρεις χρονικές στιγμές που εξετάστηκαν στη μελέτη, δηλαδή όταν οι πληγές είχαν επουλωθεί κατά 95%, στους 6 και 12 μήνες μετά τον τραυματισμό. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στον κλασματικό ρυθμό σύνθεσης της πρωτεΐνης όταν οι πληγές είχαν επουλωθεί κατά 95% (discharge) ($p < 0,001$). Στην ομάδα ελέγχου υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση του FSR ανάμεσα στην πρώτη μέτρηση και στην μέτρηση μετά το πέρας 6 ($p = 0,002$) και 12 ($p = 0,001$) μηνών από τον τραυματισμό, που έφτασε το 63,4%. Για την ομάδα της

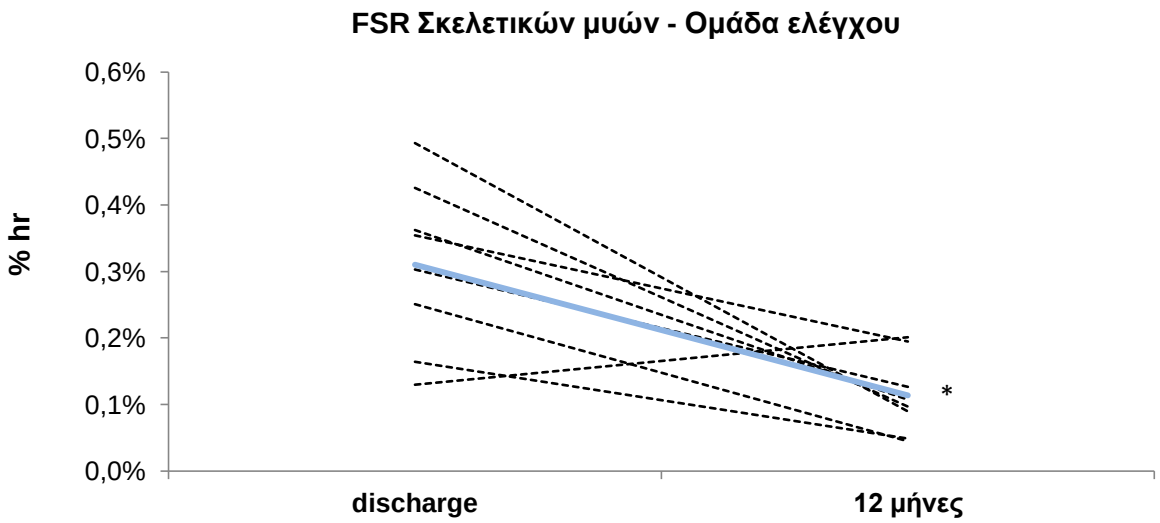
προπρανολόλης, το FSR έχει αυξητική τάση (5,3%) μετά από 12 μήνες θεραπείας, ωστόσο η αύξηση δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Επιπλέον φαίνεται να υπάρχει επίδραση της προπρανολόλης ($p < 0,001$, two-way ANOVA) και του χρόνου ($p < 0,001$, two-way ANOVA) στην διαμόρφωση των τιμών της ποσοστιαίας τιμής του FSR (%/ hr).

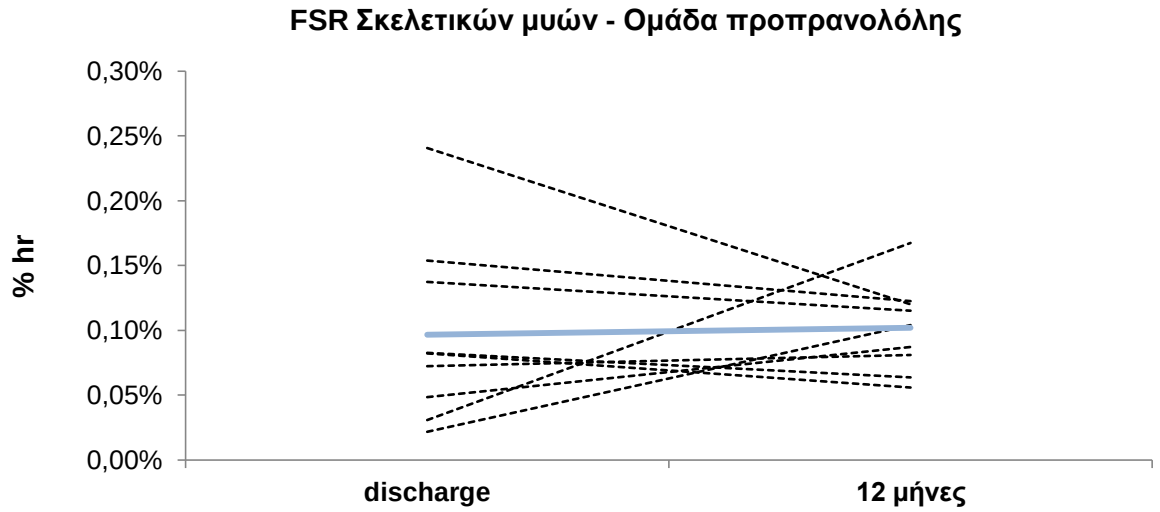


Διάγραμμα 6: Επίδραση της προπρανολόλης στον κλασματικό ρυθμό σύνθεσης πρωτεΐνης (FSR) στη χρονική στιγμή όπου υπήρξε ίαση των πληγών κατά 95 % (Discharge), στους 6 και 12 μήνες μετά τον τραυματισμό. * $p < 0,05$ ανάμεσα στις δύο ομάδες, † $p < 0, 05$ ανάμεσα στις χρονικές στιγμές της μελέτης για την ίδια ομάδα.

Σε ατομικό επίπεδο, βλέπουμε ότι για τους 7 από τους 8 ασθενείς της ομάδας ελέγχου υπήρξε μείωση του FSR ανάμεσα στην πρώτη και την τρίτη χρονική στιγμή της μελέτης. Για έναν από τους 8 ασθενής αυξάνεται το FSR 12 μήνες μετά τον τραυματισμό **(Διάγραμμα 7)**. Στην ομάδα που λάμβανε φαρμακευτική αγωγή με προπρανολόλη το FSR αυξάνεται από την πρώτη μέχρι την τρίτη χρονική στιγμή της μελέτης για 4 από τους 9 εξεταζόμενους ασθενείς, ενώ για 5 από τους 9 ασθενείς το FSR μειώνεται **(Διάγραμμα 8)**.



Διάγραμμα 7: Ο κλασματικός ρυθμός σύνθεσης πρωτεΐνης (FSR) για καθέναν ασθενή από την ομάδα ελέγχου, στην πρώτη χρονική στιγμή της μελέτης όπου οι πληγές είχαν επουλωθεί κατά 95% και στην τρίτη χρονική 12 μήνες μετά τον τραυματισμό. Με μπλε φαίνεται η μέση τιμή. * p=0,001 ανάμεσα στις δύο χρονικές στιγμές.



Διάγραμμα 8: Ο κλασματικός ρυθμός σύνθεσης πρωτεΐνης (FSR) για καθέναν ασθενή από την ομάδα της προπρανολόλης, στην πρώτη χρονική στιγμή της μελέτης όπου οι πληγές είχαν επουλωθεί κατά 95% και στην τρίτη χρονική στιγμή μετά από 12 μήνες λήψης προπρανολόλης. Με μπλε φαίνεται η μέση τιμή.

Από τη στατιστική ανάλυση συσχέτισης φάνηκε ότι το % TBSA δεν συσχετίζεται με το FSR σε καμία χρονική στιγμή για την ομάδα της προπρανολόλης, ενώ για την ομάδα ελέγχου υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στην τρίτη χρονική στιγμή της μελέτης 12 μήνες μετά τον τραυματισμό ($r = - 0,810$, $p = 0,015$).

5. Συζήτηση

Μετά από τραυματισμό από σοβαρό έγκαυμα ο οργανισμός οδηγείται σε εκτεταμένη απώλεια μυϊκής μάζας. Γενικά, θεωρείται ότι η αποδόμηση και η σύνθεση των πρωτεϊνών των σκελετικών μυών είναι αυξημένες μετά από έγκαυμα. Η μελέτη από τους Biolo et al. έδειξε ότι η χρόνια αύξηση της αποδόμησης των πρωτεϊνών μετά από έγκαυμα οδηγεί σε ταυτόχρονη αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης των μυών, λόγω της αυξημένης ενδοκυτταρικής διαθεσιμότητας αμινοξέων [44]. Όταν η αποδόμηση ξεπερνά τη σύνθεση, υπάρχει απώλεια μυϊκού ιστού, η οποία με την πάροδο του χρόνου οδηγεί σε σοβαρή καχεξία. Η προπρανολόλη χρησιμοποιείται ευρέως, ως μία από της πιο αποτελεσματικές θεραπείες σε εκτεταμένης έκτασης και σοβαρότητας εγκαύματα, που βελτιώνουν την κινητική των πρωτεϊνών των σκελετικών μυών [15]. Το βασικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η μακροχρόνια χορήγηση προπρανολόλης δεν αυξάνει στατιστικά σημαντικά τον κλασματικό ρυθμό σύνθεσης πρωτεΐνης (FSR) σε χρονικό διάστημα ενός έτους μετά τον τραυματισμό.

Στην ανά χείρας μελέτη χρησιμοποιήθηκαν σταθερά ισότοπα για τον προσδιορισμό της επίδρασης της προπρανολόλης στον κλασματικό ρυθμό σύνθεσης πρωτεΐνης (FSR). Σε εννέα ασθενείς της παιδιατρικής κλινικής με σοβαρά εγκαύματα δόθηκε για διάστημα ενός έτους προπρανολόλη και εμφάνισαν μικρή αλλά μη στατιστικά σημαντική αύξηση του FSR. Η υπόθεσή μας ότι η προπρανολόλη θα αύξανε το FSR δεν αποδείχθηκε στην παρούσα μελέτη, καθώς βλέπουμε ότι η ομάδα ελέγχου έχει υψηλότερη ποσοστιαία τιμή FSR και στις τρεις χρονικές στιγμές. Σε παλαιότερη μελέτη, οι Herndon et al έδειξαν ότι μετά από μακροχρόνια χορήγηση προπρανολόλης υπήρξε αύξηση 10 % της άλιπης μάζας σώματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [54]. Από τα παραπάνω, μπορούμε να υποθέσουμε ότι ο ρυθμός διάσπασης πρωτεΐνης (Fractional Breakdown Rate: FBR) θα είναι πολύ μεγαλύτερος στην ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με την ομάδα που λαμβάνει αγωγή με προπρανολόλη, διότι για να αυξάνεται η άλιπη μάζα σώματος θα πρέπει η ομάδα που λαμβάνει προπρανολόλη να έχει καλύτερο πρωτεϊνικό ισοζύγιο (net protein balance). Η παραπάνω υπόθεση μένει να αποδειχθεί πειραματικά.

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι όταν χορηγήθηκε προπρανολόλη στην οξεία φάση της νοσηλείας υπήρξε αύξηση του FSR σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [15, 69]. Οι Herndon et al. έδειξαν ότι το FSR των σκελετικών μυών ήταν μεγαλύτερο σε σοβαρά τραυματισμένους εγκαυματίες ασθενείς που λάμβαναν προπρανολόλη για 2 εβδομάδες (0,06% ανά ώρα) σε σύγκριση με εκείνους που δεν λάμβαναν φαρμακευτική

αγωγή (0,03% ανά ώρα) [15]. Η διαφορά ανάμεσα στις παλαιότερες μελέτες και στην παρούσα μελέτη πιθανόν να οφείλεται στη διαφορετική χρονική διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες που να εξέτασαν την επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης προπρανολόλης στον κλασματικό ρυθμό σύνθεσης πρωτεΐνης, ώστε να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων. Ας σημειωθεί ότι, στις παλαιότερες μελέτες χρησιμοποιούταν η μέθοδος της αρτηριοφλεβικής διαφοράς (A-V balance) για τον προσδιορισμό της πρωτεϊνικής σύνθεσης και διάσπασης. Η μέθοδος της αρτηριοφλεβικής διαφοράς βασίζεται σε πολλές μεταβλητές, συμπεριλαμβανόμενων της αιματικής ροής του ποδιού, καθώς και των μετρήσεων που γίνονται στο αρτηριακό και φλεβικό αίμα και στα δείγματα μυϊκών βιοψιών. Αντίθετα, η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη απαιτεί μόνο τη μέτρηση του εμπλουτισμού του ιχνηλάτη (ιχνηλάτης / ιχνηλατούμενος) σε δείγματα μυϊκών βιοψιών [65].

Αξίζει να σημειώσουμε ότι παρόλο που το FSR είναι μεγαλύτερο στην ομάδα ελέγχου και στις τρεις χρονικές στιγμές της μελέτης σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε προπρανολόλη, φαίνεται να υπάρχει μείωση του FSR στην ομάδα ελέγχου κατά 63,4% 12 μήνες μετά τον τραυματισμό ενώ για την ομάδα της προπρανολόλης υπήρξε αύξηση κατά 5,3%. Σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση αυτών των τιμών παίζει η χρονική στιγμή της μελέτης όπου οι πηγές είχαν επουλωθεί κατά 95% και οι ασθενείς πήραν εξιτήριο (discharge). Στην πρώτη αυτή μεταβολική μελέτη, φαίνεται η ομάδα ελέγχου να έχει περίπου 3 φορές υψηλότερο FSR από την ομάδα που λάμβανε προπρανολόλη. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η ομάδα της προπρανολόλης λάμβανε τη φαρμακευτική αγωγή για μερικές ημέρες πριν από την πρώτη μέτρηση. Έχει βρεθεί από προηγούμενες μελέτες ότι η προπρανολόλη μειώνει την υπερμεταβολική απόκριση μετά από σοβαρό έγκαυμα [10, 15, 39, 69]. Επίσης, η υπερμεταβολική απόκριση σχετίζεται με την ανακύκλωση πρωτεϊνών που παρατηρείται μετά από έγκαυμα [5, 27, 44]. Αν λοιπόν η προπρανολόλη μειώνει τον υπερμεταβολισμό, ενδέχεται να μειώνει και την ανακύκλωση πρωτεϊνών και κατ επέκταση και το FSR. Μία επιπλέον εξήγηση για τη διαφορά που παρατηρείται ανάμεσα στις δύο ομάδες την πρώτη χρονική στιγμή, θα μπορούσε να αποτελεί το εύρημα προγενέστερων μελετών ότι η προπρανολόλη μειώνει την αιματική ροή [78], κατ επέκταση και τον ρυθμό μεταφοράς πρώτων υλών και άρα το ρυθμό σύνθεσης πρωτεϊνών.

Συμπερασματικά, η μακράς διάρκειας χορήγηση προπρανολόλης, σε παιδιά με εγκαύματα που καλύπτουν ≥ 40% της συνολικής επιφάνειας σώματος, φαίνεται να μειώνει αλλά όχι στατιστικά σημαντικά τον κλασματικό ρυθμό σύνθεσης πρωτεΐνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο χρειάζονται μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα για να διεξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης προπρανολόλης στο FSR. Αντικείμενο επόμενων μελετών θα μπορούσε να αποτελέσει η εύρεση της επίδρασης της μακροχρόνιας χορήγησης προπρανολόλης στον κλασματικό ρυθμό διάσπασης πρωτεΐνης (FBR), ώστε να υπάρξουν απαντήσεις για το πώς η προπρανολόλη επιδρά στο πρωτεϊνικό ισοζύγιο των ασθενών.

6. Βιβλιογραφία

1. Hart DW, Wolf SE, Mlcak R, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery*. 2000; 128(2):312–9.
2. Reiss E, Pearson E, Artz CP. The metabolic response to burns. *J Clin Invest.* 1956; 35(1):62–77.
3. Rutan RL, Herndon DN. Growth delay in postburn pediatric patients. *Arch Surg.* 1990; 125(3):392–5.
4. Wilmore DW, Mason AD Jr. Pruitt BA Jr. Insulin response to glucose in hypermetabolic burn patients. Ann Surg. 1976; 183(3):314–20
5. Yu YM, Tompkins RG, Ryan CM, et al. The metabolic basis of the increase in energy expenditure in severely burned patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23(3):160–8.
6. Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress*. 2007; 10(2):109–20
7. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J.* 1950; 1(4667):1383–92.
8. Selye H. An extra-adrenal action of adrenotropic hormone. *Nature*. 1951; 168(4265):149–50.
9. Selye H, Fortier C. Adaptive reaction to stress. *Psychosom Med.* 1950; 12(3):149–57.
10. Wilmore DW, Long JM, Mason AD Jr. et al. Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg.* 1974; 180(4):653–69.
11. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg.* 2008; 248(3):387–401.
12. Wilmore DW, Aulick LH. Metabolic changes in burned patients. *Surg Clin North Am*. 1978;58(6):1173–87.
13. Barrow RE, Hawkins HK, Aarsland A, et al. Identification of factors contributing to hepatomegaly in severely burned children. *Shock*. 2005; 24(6):523–8.
14. Barrow RE, Wolfe RR, Dasu MR, et al. The use of beta-adrenergic blockade in preventing traumainduced hepatomegaly. *Ann Surg.* 2006; 243(1):115–20.
15. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med.* 2001; 345(17):1223–9.
16. Wolfe RR, Herndon DN, Peters EJ, et al. Regulation of lipolysis in severely burned children. *Ann Surg.* 1987; 206(2):214–21.
17. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care.* 2007; 11(4):R90.
18. Dickerson RN, Gervasio JM, Riley ML, et al. Accuracy of predictive methods to estimate resting energy expenditure of thermally-injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002; 26(1):17–29.
19. Cuthbertson D. Post-shock metabolic response. *Lancet*. 1942; (1):433–6.
20. Kulp GA, Herndon DN, Lee JO, et al. Extent and magnitude of catecholamine surge in pediatric burned patients. *Shock*. 2010; 33(4):369–74.

21. Herndon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet*. 2004;363(9424):1895–902.
22. Bessey PQ, Jiang ZM, Johnson DJ, et al. Posttraumatic skeletal muscle proteolysis: the role of the hormonal environment. *World J Surg.* 1989; 13(4):465–71.
23. Chang DW, DeSanti L, Demling RH. Anticatabolic and anabolic strategies in critical illness: a review of current treatment modalities. *Shock*. 1998; 10(3):155–60.
24. Newsome TW, Mason AD Jr. Pruitt BA Jr. Weight loss following thermal injury. *Ann Surg.* 1973;178(2):215–7.
25. Pereira C, Murphy K, Jeschke M, et al. Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37(10):1948–61.
26. Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, et al. Determinants of skeletal muscle catabolism after severe burn. *Ann Surg.* 2000; 232(4):455–65.
27. Jahoor F, Desai M, Herndon DN, et al. Dynamics of the protein metabolic response to burn injury. *Metabolism*. 1988; 37(4):330–7.
28. Kinney JM, Long CL, Gump FE, et al. Tissue composition of weight loss in surgical patients. I. Elective operation. *Ann Surg.* 1968; 168(3):459–74.
29. Wolfe RR. Review: acute versus chronic response to burn injury. *Circ Shock.* 1981; 8(1):105–15.
30. Carter EA, Tompkins RG, Babich JW, et al. Thermal injury in rats alters glucose utilization by skin, wound, and small intestine, but not by skeletal muscle. *Metabolism*. 1996; 45(9):1161–7.
31. Wilmore DW, Aulick LH, Mason AD, et al. Influence of the burn wound on local and systemic responses to injury. *Ann Surg.* 1977; 186(4):444–58.
32. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JHt, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res.* 2007; 28(6):776–90.
33. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns*. 2008; 34(8):1108–12.
34. Pruitt BA Jr. McManus AT, Kim SH, et al. Burn wound infections: current status. *World J Surg.* 1998; 22(2):135–45.
35. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Long-term persistance of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PloS one*. 2011; 6(7):e21245. This study describes the long-term persistance of profound metabolic alterations caused by burn injury.
36. Caldwell F, Hammel H, Dolan F. A calorimeter for simultaneous determination of heat production and heat loss in the rat. *J Appl Phycol* 1966;21:1665–71.
37. Caldwell FJ, Bowser B, Crabtree J. The effect of occlusive dressings on the energy metabolism of severely burned children. *Ann Surg* 1981;193:579–91.
38. Caldwell FJ, Wallace B, Cone J, Manuel L. Control of the hypermetabolic response to burn injury using environmental factors. *Ann Surg* 1992;215:485–90.
39. Herndon DN, Barrow RE, Rutan TC, Minifee P, Jahoor F, Wolfe RR. Effect of propranolol administration on hemodynamic and metabolic responses of burned pediatric patients. *Ann Surg* 1988;208:484–92.

40. Wolfe RR, Klein S, Herndon DN, Jahoor F. Substrate cycling in thermogenesis and amplification of net substrate flux in human volunteers and burned patients. *J Trauma* 1990;30:6–9.
41. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987;317:403–8.
42. Wolfe RR, Jahoor F, Herndon DN, Miyoshi H. Isotopic evaluation of the metabolism of pyruvate and related substrates in normal adult volunteers and severely burned children: effect of dichloroacetate and glucose infusion. *Surgery* 1991;110:54–67.
43. Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 1979;28:1031–9.
44. Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, Nguyen TT, Herndon DN, Wolfe RR. Inverse regulation of protein turnover and amino acid transport in skeletal muscle of hypercatabolic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3378–84.
45. Porter C, Hurren NM, Herndon DN, Børsheim E. Whole body and skeletal muscle protein turnover in recovery from burns. *Int J Burns Trauma* 2013;3:9–17.
46. Patterson BW, Nguyen T, Pierre E, Herndon DN, Wolfe RR. Urea and protein metabolism in burned children: effect of dietary protein intake. *Metabolism* 1997;46:573–8.
47. Gore DC, Chinkes DL, Wolf SE, Sanford AP, Herndon DN, Wolfe RR. Quantification of protein metabolism in vivo for skin, wound, and muscle in severe burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:331–8.
48. Goodall M, Stone C, Haynes BW Jr. Urinary output of adrenaline and noradrenaline in severe thermal burns. *Ann Surg*. 1957; 145(4):479–87.
49. Pereira CT, Murphy KD, Herndon DN. Altering metabolism. *J Burn Care Rehabil*. 2005; 26(3):194–9.
50. Herndon DN, Barrow RE, Rutan TC, et al. Effect of propranolol administration on hemodynamic and metabolic responses of burned pediatric patients. *Ann Surg*. 1988; 208(4):484–92.
51. Minifee PK, Barrow RE, Abston S, et al. Improved myocardial oxygen utilization following propranolol infusion in adolescents with postburn hypermetabolism. *J Pediatr Surg*. 1989; 24(8):806–10.
52. Baron PW, Barrow RE, Pierre EJ, et al. Prolonged use of propranolol safely decreases cardiac work in burned children. J Burn Care Rehabil. 1997; 18(3):223–7.
53. Williams FN, Herndon DN, Kulp GA, et al. Propranolol decreases cardiac work in a dosedependent manner in severely burned children. *Surgery*. 2011; 149(2):231–9.
54. Herndon DN, Rodriguez NA, Diaz EC, et al. Long-Term Propranolol Use in Severely Burned Pediatric Patients: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Ann Surg*. 2012; 256(3):402–11.
55. Olah G, Finnerty CC, Sbrana E, et al. Increased poly(ADP-ribosyl)ation in skeletal muscle tissue of pediatric patients with severe burn injury: prevention by propranolol treatment. Shock. 2011;36(1):18–23.
56. Nguyen TT, Gilpin DA, Meyer NA, et al. Current treatment of severely burned patients. *Ann Surg. Jan* 1996; 223(1):14–25.

57. Brigham PA, McLoughlin E. Burn incidence and medical care use in the United States: estimates, trends, and data sources. J Burn Care Rehabil. Mar–Apr; 1996 17(2):95–107.
58. Wolf, S. Critical Care in the Severely burned: organ support and management of complications. In: Herndon, DN., editor. Total Burn Care. 3rd ed.. Vol. Vol 2007. Saunders Elsevier; London.
59. Gauglitz GG, Herndon DN, Kamolz LP, Jeschke MG. Die Pathophysiologie der Verbrennungswunde. In: Kamolz LP, Herndon DN, Jeschke MG (Hrsg) Verbrennungen: Diagnose, Therapie und Rehabilitation des thermischen Traumas. 1. Auflage. Springer Verlag, Wien New York, 2008.
60. Chilbert M, Maiman D, Sances A Jr, Myklebust J, Prieto TE, Swiontek T, et al. Measure of tissue resistivity in experimental electrical burns. *J Trauma*. 25: 209–215, 1985.
61. Lee RC, KolodneyMS. Electrical injury mechanisms: dynamics of the thermal response. *Plast Reconstr Surg*. 1985;80: 663–71.
62. Jeremy M Berg, John L Tymoczko, and Lubert Stryer. Biochemistry 5th ed. New York: W H Freeman; 2002.
63. Jeschke M, Mlcak R, Finnerty C, et al. Gender differences in pediatric burn patients. Does it make a difference? *Ann Surg* 2008;248: 126-136.
64. Mlcak RP, Jeschke MG, Barrow RE, et al. The influence of age and gender on resting energy expenditure in severely burned children. *Ann Surg.* 2006; 244(1):121–30.
65. Wolfe RR, Chinkes DL. Isotope Tracers in Metabolic Research. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2005.
66. Wolfe RR. Radioactive and stable isotope tracers in biomedicine. In: Wolfe RR, ed. *Principles* York: Wiley-Liss; 1992:425-6.
67. Chinkes D., Zhang X., Aarsland A. Comparison of A-V and precursor-product methods for measuring muscle protein breakdown in burned patients. *FASEB.* 2008;22:869.29.
68. Wolfe RR, Chinkes DL. Isotopic tracers in metabolic research: principle and practice of kinetic analysis. 2nd ed.New York: Wiley-Liss; 2004.
69. Hart D., Wolf S., Chinkes D. et al. β- Blockade and growth hormone after burn. *Ann Surg*. 2002;4:450-7.
70. Bergström J. Percutaneous needle biopsy of skeletal muscle in physiological and clinical research. *Scand J Clin Lab Invest*. 1975;35:609-16.
71. Tipton KD, Rasmussen BB, MillerSl, et al. Timing of amino acid-carbohydrate ingestion alters anabolic response of muscle to resistance exercise. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;281:E197-E206.
72. Rennie MJ. Muscle protein turnover and the wasting due to injury and disease. *Br Med Bull*. 1985;41(3):257-264.
73. Ochala J, Gustafson AM, Diez ML, et al. Preferential skeletal musclemyosin loss in response to mechanical silencing in a novel rat intensive care unit model: underlying mechanisms. *J Physiol*. 2011;589(8):2007-2026.
74. Puthucheary Z, Rawal J, McPhail M, et al. Acute Skeletal MuscleWasting in Critical Illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591-1600.

75. Pereira C, Murphy K, Jeschke M. Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37: 1948–1961.
76. Atiyeh B, Gunn W, Dibo S. Metabolic implications of severe burn injuries and their managrment: A systematic Review of the literature. *World J Surg* 2008;32:1857-69.
77. Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23(3):160-170.
78. Gore D., Honeycutt D., Jahoor F. Propranolol Diminishes Extremity Blood Flow in Burned Patients. *Ann Surg* 1991;213:568-573.
79. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. Am J Clin Nutr 2006;84: 475-82.
80. Cahill GJ. Starvation in man. N Engl J Med 1970; 282: 668-75.