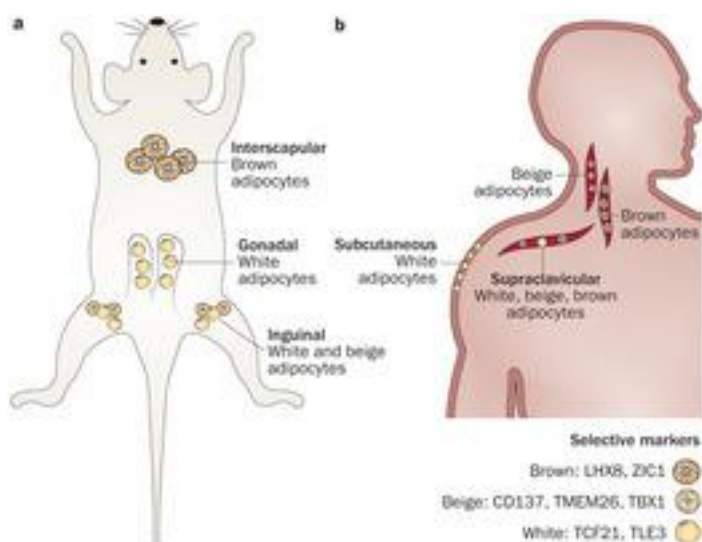




ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

***Η επίδραση της προπρανολόλης στη φαιοποίηση του
λευκού λιπώδους ιστού σε εγκαυματίες ασθενείς***



Μεταπτυχιακή φοιτήτρια:
Ζαφειροπούλου Ευθαλία
AM: 4421315

Επιβλέπων Καθηγητής :
Συντώσης Λάμπρος

ΑΘΗΝΑ, 2015



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

***Η επίδραση της προπρανολόλης στη φαιοποίηση του
λευκού λιπώδους ιστού σε εγκαυματίες ασθενείς***

Τριμελής Επιτροπή

Επιβλέπων Καθηγητής:

Συντώσης Λάμπρος

Καθηγητής Διαιτολογίας-Διατροφής

Μέλη:

Κοντογιάννη Μερóπη,

Επίκουρη καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής

Παπανικολάου Γεώργιος

Λέκτορας στη Βιολογία του Ανθρώπου –Μοριακή Γενετική

ΑΘΗΝΑ, 2015

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον καθηγητή μου Κ. Συντώση Λάμπρο πρώτον για την πολύτιμη βοήθειά του και τις κατευθυντήριες οδηγίες που μου προσέφερε για την εκπόνηση της μεταπτυχιακής διατριβής και δεύτερον για την ευκαιρία που μου έδωσε να αποκτήσω μια από τις καλύτερες εμπειρίες της ζωής μου, δουλεύοντας στο εργαστήριο και γνωρίζοντας από κοντά τις διάφορες εργαστηριακές μεθόδους.

Δεν θα μπορούσα να ξεχάσω τον Porter Craig, την Κ. Ηλιάδου Καίτη τη Χοντρονικόλα Μαρία, τον Chao Tony, τον Singh Gurjit, τη Bhattarai Nisha, τον Reddy Chetan, την Delgadillo Anahi, την Locklin Cindy και τη Fang Geping για την υποστήριξη, την υπομονή στις αμέτρητες απορίες μου και την υπερπολύτιμη βοήθεια τους σε τεχνικά ζητήματα και μη.

Επίσης οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στη Michelle Carrie και την Stuart Hanson Ginger που χωρίς τη πολύτιμη βοήθειά τους δεν θα είχα καταφέρει ποτέ να φτάσω στην Αμερική και για την προθυμία τους να επιλύουν κάθε φορά όλα τα ζητήματα που αφορούσαν τις υποχρεώσεις μου.

Τέλος, θέλω να εκφράσω ξεχωριστά την απόλυτη ευγνωμοσύνη και αγάπη μου στους γονείς μου και την αδελφή μου και στον άνθρωπό μου που είναι πάντα στο πλάι μου και με υποστηρίζουν σε κάθε μου προσπάθεια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT).....	4-5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο</u>	
1.1 ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ	6-8
1.2 ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	9-10
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο</u>	
2.1 ΦΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΛΕΥΚΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ.....	11-15
2.2 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΦΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΛΕΥΚΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ....	15-17
2.3 ΘΕΡΜΙΚΟ ΤΡΑΥΜΑ.....	18-21
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	22-25
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	26-37
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	38-43
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	44-53
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	54-58

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Οι αδρενεργικοί υποδοχείς είναι κυτταρικοί μεμβρανικοί υποδοχείς και ανήκουν στην οικογένεια των G συζευγμένων πρωτεϊνικών υποδοχέων. Η προπρανολόλη με τη σειρά της αποτελεί ένα β-αδρενεργικό ανταγωνιστή ο οποίος μπορεί να αναστείλει τη δράση κατεχολαμινών, οι οποίες είναι αυξημένες σε εγκαυματίες ασθενείς και είναι υπεύθυνες για την υπερμεταβολική κατάσταση που βρίσκονται αυτοί οι ασθενείς. Ακόμη από έρευνες έχει φανεί ότι η προπρανολόλη μπορεί να σταματήσει την ενεργοποίηση του φαιού λιπώδους ιστού (BAT). Επίσης από πρόσφατες μελέτες στους εγκαυματίες ασθενείς έχει βρεθεί ότι ο λευκός λιπώδης ιστός (WAT) αποκτά χαρακτηριστικά του BAT, μια διαδικασία που ονομάζεται φαιοποίηση. Η φαιοποίηση λοιπόν φαίνεται να συμβάλει και αυτή με τη σειρά της στην υπερμεταβολική φάση που βρίσκονται αυτοί οι ασθενείς και φαίνεται να οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης αποσύζευξης (UCP-1). Σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης είναι να καθοριστεί η επίδραση της προπρανολόλης στη φαιοποίηση του WAT σε παιδιατρικούς εγκαυματίες ασθενείς.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Συνολικά συμμετείχαν 17 παιδιατρικοί εγκαυματίες ασθενείς, οι οποίοι στη συνέχεια χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και πιο συγκεκριμένα 8 από τους 17 αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου, ενώ οι υπόλοιποι 9 την ομάδα παρέμβασης στην οποία χορηγήθηκε η προπρανολόλη. Οι παράμετροι για τους οποίους ελέγχθηκαν οι ασθενείς ήταν η Ενεργειακή Δαπάνη Ηρεμίας (REE) και η κατανάλωση οξυγόνου σε λιπώδη ιστό του σταδίου 2 και 4 της αναπνευστικής αλυσίδας. Η REE προσδιορίστηκε μέσω έμμεσης θερμιδομετρίας (μετρίσιμη REE) και στη συνέχεια συγκρίθηκε με την REE που προέκυπτε από τις εξισώσεις του Harris-Benedict (προβλεπόμενη REE). Η κατανάλωση οξυγόνου προσδιορίστηκε με τη βοήθεια οξυγονογράφου. Οι ανθρωπομετρικοί αλλά και οι παραπάνω παράμετροι ελέγχθηκαν σε δύο χρονικές περιόδους: 1 και 4 εβδομάδες μετά το έγκαυμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ: Ο μέσος όρος των τιμών των δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά, γεγονός που κατέστησε συγκρίσιμες τις δύο ομάδες. Όσο αφορά την ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε ότι μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα η προπρανολόλη περιορίσει την αύξηση της REE. Επίσης για την ίδια ομάδα βρέθηκε ότι υπήρχε μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ της REE τέσσερις εβδομάδες μετά το έγκαυμα και της δόσης προπρανολόλης ($r = -0,813$, $p=0,008$). Ακόμα η αποσυζευγμένη μιτοχονδριακή αναπνοή (θερμογένεση) παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση τόσο για την ομάδα ελέγχου ($p = 0,001$) όσο και για την ομάδα παρέμβασης ($p = 0,01$) και για τις δύο χρονικές περιόδους της μελέτης. Τέλος ελέγχθηκε αν υπάρχουν συσχετίσεις μεταξύ της αποσυζευγμένης μιτοχονδριακής αναπνοής με τη δόση της προπρανολόλης 1 και 4 εβδομάδες μετά το έγκαυμα, χωρίς όμως να παρατηρηθεί κάποια ισχυρή ή ασθενής συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών μεταβλητών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι *in vivo* η προπρανολόλη φαίνεται να είναι αποτελεσματική κάτι που δεν αποδείχτηκε και *ex vivo*. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η φαιοποίηση σε αυτούς τους ασθενείς δεν οφείλεται αποκλειστικά στο αδρενεργικό στρες αλλά και σε άλλες διαταραχές του μεταβολισμού.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: προπρανολόλη, φαιοποίηση, παιδιατρικοί ασθενείς

ABSTRACT

PURPOSE: The adrenergic receptors are cellular membrane receptors that belong to the class of G protein-coupled receptor. Propranolol is a beta blocker that can inhibit the action of catecholamines, which are increased in burned patients and are, at least partly, responsible for the hypermetabolic phase of those patients. Furthermore it has been shown that propranolol can prevent the activation of brown adipose tissue (BAT). Also it is evident from recent studies that white adipose tissue (WAT) in burned patients, acquires characteristics of BAT, a process called browning. Therefore it seems that browning contributes to the hypermetabolic response in burned patients as a result of increased levels of uncoupling protein 1 (UCP-1). The purpose of this study is to define the effect of propranolol in the browning of WAT in severely pediatric burned patients.

METHOD: In total 17 subjects participated in the study. The subjects were separated in two groups, the control group (N=8) and the intervention group (N=9) on which the propranolol was administered. The parameters that were evaluated included the resting energy expenditure (REE) through indirect calorimetry and the oxygen consumption of WAT for stages 2 and 4 of the respiratory chain via respirometry. Measured REE was compared with predicted REE, estimated using the Harris-Benedict equations. Anthropometric characteristics and the above mentioned parameters were inspected 1 and 4 weeks after the day of burning.

RESULTS: The two groups were comparable with each other in term of anthropometric characteristics. Regarding the intervention group, propranolol had deteriorated the increase of REE one week after the burn injury. A negative and statistically significant correlation were found between REE that was measured four weeks after burn injury and the propranolol dose ($r=-0.813$, $p=0.008$). Furthermore, uncoupled mitochondrial respiration was statistically increased for the control group ($p=0.001$), as well for the intervention group ($p=0.01$), for both 1 and 4 weeks post injury. Finally, the correlation between propranolol dose and uncoupled mitochondrial respiration were tested 1 and 4 weeks after the burning. The test did not show significant differences.

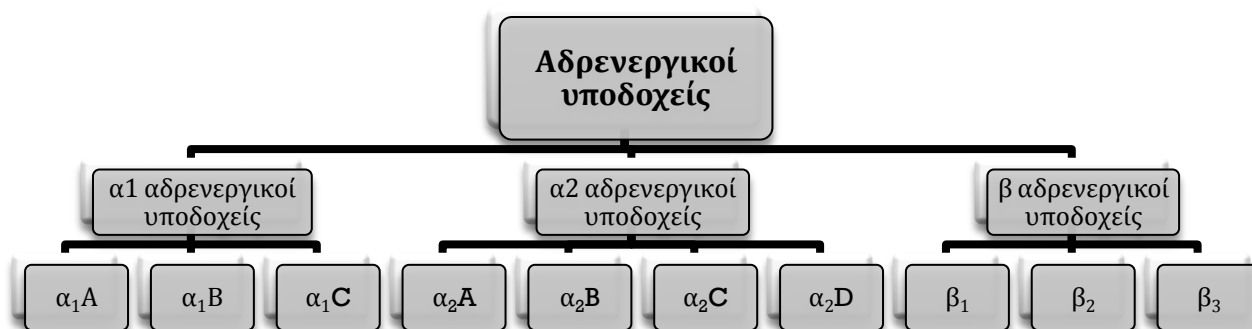
CONCLUSION: The results of this study showed that *in vivo* propranolol appears to be effective, which was not proved *ex vivo*. Thus, we conclude that browning of WAT after severe burn injury is caused not only by adrenergic stress but also by other metabolic dysfunctions.

KEY WORDS: propranolol, browning, burn, pediatric patients

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Οι αδρενεργικοί υποδοχείς ορίζονται ως κυτταρικοί μεμβρανικοί υποδοχείς και ανήκουν στην οικογένεια των G συζευγμένων πρωτεϊνικών υποδοχέων (GPCR) ⁽¹⁾. Υπάρχουν τρεις κύριες κατηγορίες αδρενεργικών υποδοχέων, οι α_1 , α_2 και β . Κάθε μια από αυτές τις τρεις κατηγορίες υποδοχέων χωρίζεται σε 3 ή 4 υποκατηγορίες, όπως φαίνεται και στην εικόνα 1 ⁽²⁾. Πιο συγκεκριμένα όσο αφορά τους α_1 αδρενεργικούς υποδοχείς υπάρχουν τρεις υποκατηγορίες (α_1A , α_1B και α_1C) και τέσσερις υποκατηγορίες για τους α_2 αδρενεργικούς υποδοχείς (α_2A , α_2B , α_2C και α_2D) ⁽³⁾.



ΕΙΚΟΝΑ 1 : Κατάταξη των αδρενεργικών υποδοχέων

Όσο αφορά τους α αδρενεργικούς υποδοχείς εμφανίζουν ασθενή απάντηση στην ισοπροτερενόλη, ένα συνθετικό αγωνιστή, αλλά απαντούν και στις κατεχολαμίνες (επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη). Πιο αναλυτικά οι α αδρενεργικοί υποδοχείς έχουν χαμηλή συγγένεια με την ισοπροτερενόλη και υψηλή συγγένεια με την επινεφρίνη. Οι α_1 υποδοχείς βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και η ενεργοποίησή τους αυξάνει την παραγωγή διακυλογλυκερόλης και της τριφωσφορικής ινοσιτόλης οδηγώντας στην αύξηση των ενδοκυττάρων ιόντων ασβεστίου.

Επίσης η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων οδηγεί στην συστολή των λείων μυϊκών ινών⁽⁴⁾. Πιο συγκεκριμένα στα κύτταρα των λείων μυών, η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων προκαλεί αγγειοσυστολή. Τα αιμοφόρα αγγεία με α_1 αδρενεργικούς υποδοχείς βρίσκονται στο δέρμα στους σφικτήρες του γαστρεντερικού συστήματος, στους νεφρούς (νεφρική αρτηρία)⁽⁵⁾ και στον εγκέφαλο.

Όσο αφορά τους α_2 υποδοχείς αποτελούνται από τρεις υποκατηγορίες, τους α_2A , α_2B και τους α_2C . Επίσης σε μερικά είδη με εξαίρεση τον άνθρωπο υπάρχει και μια ακόμα υποκατηγορία α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων, οι α_2D ⁽⁶⁾. Οι α_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς βρίσκονται κατά κύριο λόγο στις νευρικές απολήξεις αλλά και σε άλλα κύτταρα όπως τα β-παγκρεατικά κύτταρα. Στις δράσεις των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων συμπεριλαμβάνονται η αύξηση της αρτηριακής πίεσης η οποία ακολουθείται από μια παρατεταμένη υπόταση⁽⁷⁾, η αγγειοσυστολή των αρτηριών της καρδιάς⁽⁸⁾, η αναστολή της λιπόλυσης⁽⁹⁾, η αναστολή της απελευθέρωσης της νορεπινεφρίνης και η αναστολή απελευθέρωσης της ινσουλίνης⁽¹⁰⁾.

Η ενεργοποίηση των α υποδοχέων γίνεται μέσω πρόσδεσης του νευροδιαβιβαστή στους α_1 και α_2 υποδοχείς, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η παραγωγή του κυκλικού AMP (cAMP) και να προκαλείται περαιτέρω απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης από το νευρώνα.

Από την άλλη όσο αφορά τους β αδρενεργικούς υποδοχείς χαρακτηρίζονται από ισχυρή απάντηση στην ισοπροτερενόλη και ασθενέστερη ευαισθησία στην επινεφρίνη και τη νορεπινεφρίνη. Υπάρχουν τρεις υποκατηγορίες β -αδρενεργικών υποδοχέων, οι β_1 , οι β_2 , οι β_3 και μια τέταρτη που πιστεύεται ότι βρίσκεται στην καρδιά οι β_4 ⁽³⁾.

Πιο αναλυτικά, οι β_1 υποδοχείς έχουν περίπου την ίδια συγγένεια για την επινεφρίνη και τη νορεπινεφρίνη, ενώ οι β_2 υποδοχείς έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για την επινεφρίνη παρά για τη νορεπινεφρίνη. Συνεπώς σε ιστούς όπου επικρατούν οι β_2 υποδοχείς, όπως είναι το αγγειακό δίκτυο των σκελετικών μυών είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην ορμονική δράση της επινεφρίνης που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία από το μυελό των επινεφριδίων.

Έτσι λοιπόν η πρόσδεση νευροδιαβιβαστή σε β_1 ή β_2 υποδοχέα ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση (ένζυμο που καταλύει τη μετατροπή του ATP σε cAMP) και επομένως αυξάνεται η συγκέντρωση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), η οποία με τη σειρά της θα ενεργοποιήσει την πρωτεϊνική κινάση A (PKA) η οποία στη συνέχεια συμμετέχει σε καταρράκτες μεταγωγής σήματος φωσφορυλιώνοντας ή αποφωσφορυλιώνοντας κάποια άλλα ένζυμα με απώτερο σκοπό τη μεταβίβαση του σήματος/μηνύματος.

Οι β_1 -αδρενεργικοί υποδοχείς γνωστοί και ως ADRB1 εκφράζονται κυρίως στην καρδιά όπου η κύρια δράση τους είναι η πρόκληση ταχυκαρδίας, η αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου⁽³⁾ και η αύξηση της λιπόλυσης⁽¹⁰⁾. Από την άλλη οι β_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς, γνωστοί και ως ADRB2, βρίσκονται στους αεραγωγούς προκαλώντας βρογχοδιαστολή^(3,10) και αύξηση παραγωγής βλέννας. Επίσης β_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς έχουν εντοπιστεί στα αιμοφόρα αγγεία όπου προκαλούν την διαστολή τους και μειώνουν την περιφερειακή αντίσταση^(3,10), στη μήτρα όπου προκαλούν χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών αυτής^(3,10) και τέλος στους μύες όπου προκαλούν τρέμουλο⁽³⁾. Ακόμα αναστέλλουν την απελευθέρωση της ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα, αυξάνουν την έκκριση ρενίνης από τους νεφρούς και εμπλέκονται στην επικοινωνία εγκεφάλου-ανοσοποιητικού συστήματος. Τέλος όσο αφορά τις μεταβολικές αλλαγές που προκαλούν οι β_2 υποδοχείς αυξάνουν τη μυϊκή και ηπατική γλυκογονόλυση και την έκκριση γλυκαγόνης⁽¹⁰⁾. Η τελευταία υποκατηγορία των β -αδρενεργικών υποδοχέων που έχει ανακαλυφθεί από την επιστημονική κοινότητα είναι οι β_3 υποδοχείς γνωστοί και ως ADRB3. Οι β_3 -αδρενεργικοί υποδοχείς εκφράζονται στον άνθρωπο στον λευκό και στο φαιό λιπώδη ιστό^(11,12) διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη θερμογένεση και στη λιπόλυση^(13,14). Αυτοί οι υποδοχείς βρίσκονται στη καρδιά, στο κόλον^(12,15), στην ουροδόχο κύστη^(12,15), στον ουρητήρα, στο στομάχι, στους σκελετικούς μύες, στον εγκέφαλο, στη χοληδόχο κύστη^(12,15), στον αδένα του προστάτη και στο λεπτό έντερο.

1.2 ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Οι αδρενεργικοί ανταγωνιστές συνδέονται με τους αδρενεργικούς υποδοχείς αλλά δεν πυροδοτούν μέσω αυτών τις συνήθεις ενδοκυτταρικές δράσεις. Οι ανταγωνιστές αυτοί δρουν με την αναστρέψιμη ή μη πρόσδεση τους στον υποδοχέα, μέσω της οποίας αναστέλλουν τη δράση των κατεχολαμινών. Όπως οι αδρενεργικοί υποδοχείς έτσι και οι αδρενεργικοί ανταγωνιστές ταξινομούνται σε α και β. Όσο αφορά τους α-αδρενεργικούς ανταγωνιστές αποκλείουν τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς επηρεάζοντας σημαντικά την αρτηριακή πίεση. Πιο συγκεκριμένα, το συμπαθητικό σύστημα ελέγχει τα αγγεία, οπότε ο αποκλεισμός της δράσης των υποδοχέων από τους ανταγωνιστές ελαττώνει τον τόνο των αιμοφόρων αγγείων και προκαλεί ελάττωση της περιφερειακής αγγειακής αντίστασης. Οι πιο γνωστοί α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές είναι ⁽¹⁰⁾:

- ❖ Φαινοξυβενζαμίνη: Είναι ένας μη ειδικός ανταγωνιστής που συνδέεται τόσο με τους α_1 όσο και με τους α_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς. Η φαινοξυβενζαμίνη χρησιμοποιείται συνήθως σε ασθενείς πριν από την εκτομή καρκινικού όγκου ώστε να αποφευχθεί τυχόν υπερτασική κρίση κατά τη διάρκεια του χειρουργείου λόγω κάποιων χειρουργικών χειρισμών επί του ιστού. Κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ορθοστατική υπόταση, η ρινική συμφόρηση, η ναυτία και ο έμετος.

- ❖ Φεντολαμίνη: Η φεντολαμίνη χρησιμοποιείται σε κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών. Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, αρρυθμίες και στηθαγχικό πόνο.

- ❖ Πραζαμίνη και τεραζοσίνη: Η προζαμίνη και η τεραζοσίνη ελαττώνουν την περιφερειακή αγγειακή αντίσταση και την αρτηριακή πίεση προκαλώντας χάλαση των λείων μυών τόσο των αρτηριών όσο και των φλεβών. Η πραζοσίνη και η τεραζοσίνη μπορεί να προκαλέσει ίλιγγο, απώλεια ενεργητικότητας, πονοκέφαλο, υπνηλία και ορθοστατική υπόταση.

Η κύρια δράση των β-αδρενεργικών ανταγωνιστών είναι να μειώνουν την αρτηριακή πίεση στην υπέρταση και είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της στηθάγχης, των αρρυθμιών, του εμφράγματος του μυοκαρδίου αλλά και στη πρόληψη των ημικρανιών⁽¹⁰⁾. Οι πιο γνωστοί β-ανταγωνιστές είναι⁽¹⁰⁾:

❖ Προπρανολόλη: Οι θεραπευτικές τις δράσεις εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στην υπέρταση, όπου και ελαττώνει την αρτηριακή πίεση μέσω μείωσης της καρδιακής παροχής. Η προπρανολόλη επίσης μειώνει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και έτσι ελαττώνει το θωρακικό πόνο κατά τη διάρκεια της άσκησης σε ασθενείς με στηθάγχη. Επίσης ασκεί μια προστατευτική δράση επί του μυοκαρδίου. Έτσι λοιπόν ασθενείς που έχουν προσβληθεί ήδη μια φορά από έμφραγμα φαίνεται να προστατεύονται από μια δεύτερη καρδιακή προσβολή. Κάποιες από τις παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται προπρανολόλη είναι διαταραχές του μεταβολισμού προκαλώντας ελάττωση της γλυκογονόλυσης και της έκκρισης γλυκαγόνης. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να εκδηλωθεί υπογλυκαιμία νηστείας. Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθματικούς ασθενείς γιατί προκαλεί βροχοσπασμούς με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η είσοδος του αέρα στους πνεύμονες.

❖ Τιμολόλη και ναδολόλη: Η κύρια δράση της τιμολόλη είναι η ελάττωση παραγωγής του υδατοειδούς υγρού του οφθαλμού και χρησιμοποιείται τοπικά για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος.

❖ Ακετοβουτολόλη, ατενολόλη, μετροπρολόλη και εσμολόλη: Τα τρία αυτά φάρμακα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση στην υπέρταση. Χρησιμοποιούνται κυρίως σε υπερτασικούς ασθενείς με έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας και σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς. Μια συχνή παρενέργεια των παραπάνω ανταγωνιστών είναι το αίσθημα ψυχρότητας των άκρων.

❖ Λαβεταλόλη: Είναι ένας αναστρέψιμος β-ανταγωνιστής που προκαλεί περιφερειακή αγγειοδιαστολή και μείωση της αρτηριακής πίεσης, άρα είναι χρήσιμη για την αγωγή υπερτασικών ασθενών. Η λαβεταλόλη δεν μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Μια από τις πιο γνωστές παρενέργειές είναι η ορθοστατική υπόταση και ο ίλιγγος.

2.1 ΦΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΛΕΥΚΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

Ο λιπώδης ιστός είναι κατά βάση ένα μεταβολικό όργανο, το οποίο ταξινομείται στο λευκό λιπώδη ιστό (WAT) και στο φαιό λιπώδη ιστό (BAT). Ο WAT εμπλέκεται κατά κύριο λόγο στην αποθήκευση και την κινητοποίηση της ενέργειας υπό τη μορφή των τριακυλογκυκερολών, ενώ ο κύριος ρόλος του BAT είναι η θερμογένεση μετά από κάποιου είδους διέγερση, χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η έκθεση στο κρύο⁽¹⁶⁾. Οι διαφορές που παρουσιάζουν τα λευκά συγκριτικά με τα φαιά λιποκύτταρα είναι ότι τα λευκά αποτελούνται από μια μεγάλη λιποσταγόνα, έχουν μικρά σε μέγεθος αλλά και σε αριθμό μιτοχόνδρια, ενώ τα φαιά λιποκύτταρα αποτελούνται από πολυάριθμες μικρότερες λιποσταγόνες και έχουν μεγαλύτερα σε μέγεθος αλλά και σε αριθμό μιτοχόνδρια. Τα φαιά λιποκύτταρα οφείλουν την θερμογενετικής τους ικανότητα στην παρουσία της πρωτεΐνης αποσύζευξης (UCP-1), η οποία βρίσκεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και καταλύει τη ρυθμιζόμενη επανεισαγωγή των πρωτονίων μέσα στη μήτρα του μιτοχονδρίου προκαλώντας αποσύζευξη στη μιτοχονδριακή αλυσίδα και κατά συνέπεια μείωση της παραγωγής της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) από τη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και απελευθέρωση της ενέργειας με τη μορφή θερμότητας⁽¹⁷⁾. Ο BAT μετά από πρόσφατες μελέτες έχει φανεί ότι μπορεί να αποτελέσει τρόπο αντιμετώπισης της παχυσαρκίας αλλά και της ινσουλινο-αντίστασης. Όμως μόλις το 2010 σε μια δημοσίευση περιγράφηκε ένας τρίτος τύπος λιποκυττάρων ο οποίος ονομάστηκε μπεζ ή αλλιώς brite (BrownWhite)⁽¹⁸⁾ και η φαιοποίηση (browning) του WAT χαρακτηρίστηκε ως η διαδικασία κατά την οποία τα λευκά λιποκύτταρα αποκτούν τον φαινότυπο του BAT, δηλαδή αποκτούν χαρακτηριστικά των φαιών λιποκυττάρων. Κάποια από τα βασικά χαρακτηριστικά των μπεζ λιποκυττάρων είναι ότι στον άνθρωπο φαίνεται να υπάρχουν στην υπερκλείδιο χώρα, ενώ σε ποντίκια φαίνεται να είναι διεσπαρμένα στο υποδόριο WAT⁽¹⁹⁾. Τα μπεζ κύτταρα από έρευνες όπου έγιναν σε ποντίκια φάνηκε να προέρχονται από το κωδικοποιημένο μυογονικό παράγοντα 5 (Myf5)⁽¹⁹⁾ όπως και τα λευκά λιποκύτταρα.

Οι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στη φαιοποίηση του WAT είναι πολλοί όπως φαίνεται και στην εικόνα 2. Αρχικά λοιπόν η χρόνια έκθεση στο κρύο έχει φανεί ότι επάγει τη μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ⁽¹⁹⁾. Πιο συγκεκριμένα από μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια φάνηκε ότι οι ποντικοί που στεγάζονταν σε κρύο περιβάλλον υπέστησαν σημαντική αναδιαμόρφωση του WAT, η οποία χαρακτηρίζονταν από συσσώρευση μπεζ λιποκυττάρων⁽²⁰⁾.

Ακόμη οι κατεχολαμίνες ή οι β_3 -αδρενεργικοί ανταγωνιστές μιμούνται τη πλειοψηφία των θερμογόνων αποτελεσμάτων, όπως γίνεται στη περίπτωση του CL 316,243^(21,22). Πιο συγκεκριμένα έχει φανεί ότι χρόνια θεραπεία με β_3 -αδρενεργικούς ανταγωνιστές (BRL 26830A, CGP-12177 ή CL-316243) αυξάνει την έκφραση της UCP-1⁽²³⁾ και βοηθά στην εμφάνιση λιποκυττάρων στο WAT πλούσια σε μιτοχόνδρια με πολυάριθμες λιποσταγόνες⁽²⁴⁾.

Ο ενεργοποιητής υπεροξειδιοσωμάτων υποδοχέας γ (PPAR γ), ο οποίος είναι ένας πυρηνικός υποδοχέας τύπου II, επάγει την αμαύρωση των αποθηκών του WAT σε τρωκτικά⁽²⁵⁾ αλλά και στον άνθρωπο⁽²⁶⁾. Η επαγωγή της αμαύρωσης *in vivo* από τον αγωνιστή PPAR γ περιλαμβάνει τη μιτοχονδριακή βιογένεση, την επαγωγή της UCP-1 και άλλων μιτοχονδριακών γονιδίων αλλά και την αλλαγή της μορφολογίας των λιποκυττάρων στις αποθήκες του WAT⁽²⁶⁾. Η ικανότητα του PPAR γ να ενισχύει την αμαύρωση του WAT οφείλεται στην ικανότητά του να επάγει την έκφραση του ενεργοποιητή υπεροξειδιοσωμάτων υποδοχέας γ - συνενεργοποιητή 1 α (PGC-1 α) σε φαιά και λευκά λιποκύτταρα τόσο σε κυτταρικά μοντέλα όσο και *in vivo*^(27, 28). Επίσης πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η σταθεροποίηση της πρωτεΐνης PRDM16 συνεισφέρει στη μετατροπή των λευκών λιποκυττάρων σε φαιά λιποκύτταρα, η οποία προωθείται μέσω των PPAR γ αγωνιστών⁽²⁹⁾.

Ο PGC-1 α σύμφωνα με πολλές μελέτες αναγνωρίστηκε ως ο κύριος ρυθμιστής της μιτοχονδριακής βιογένεσης και του οξειδωτικού μεταβολισμού για πολλά είδη κυττάρων. Στα λιποκύτταρα επάγει την έκφραση της UCP-1 και άλλων θερμογόνων συστατικών⁽³⁰⁾ και είναι σημαντικός για την έκφραση των θερμογόνων γονιδίων στο WAT. Η έκφραση και η δραστηριότητα αυτής της πρωτεΐνης ρυθμίζονται από το μονοπάτι σηματοδότησης των β -αδρενεργικών υποδοχέων⁽³¹⁾. Η ενεργοποίηση του PGC-1 α , ρυθμίζει την έκφραση θερμογόνων γονιδίων μέσω της αλληλεπίδρασης του με τους PPAR- γ και PPAR- α υποδοχείς, με τις θυρεοειδείς ορμόνες και με άλλους παράγοντες^(32,33). Υπάρχουν διάφοροι μεταγραφικοί παράγοντες που καταστέλλουν τη θερμογένεση η οποία προκύπτει από τη δραστηριότητα του PGC1- α .

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι πρωτεΐνες της οικογένειας των ρετινοβλαστών, η pRb και η p107, οι οποίοι καταστέλλουν τη μεταγραφή του PGC1-α και με αυτό τον τρόπο μπλοκάρουν την έκφραση φαιών γονιδίων στο WAT⁽³⁴⁾. Επίσης ο πυρηνικός καταστολέας Pιp140 δεσμεύει και μπλοκάρει τη μεταγραφική δραστηριότητα του PGC1-α σε συγκεκριμένα γονίδια⁽³⁵⁾ και ο πυρηνικός υποδοχέας Lxr-α, ο οποίος μπλοκάρει την έκφραση της UCP-1⁽³⁶⁾.

Η θεραπεία με τριωδοθυρονίνη (T3) έχει φανεί ότι επάγει την έκφραση της UCP-1 και τη μιτοχονδριακή βιογένεση στα ανθρώπινα λιποκύτταρα⁽³⁷⁾ μέσω του ορμονικού υποδοχέα β⁽³⁷⁾. Στοιχεία όμως για την επίδραση της T3 στη φαιοποίηση του WAT in vivo είναι ελλιπή και χρειάζεται να γίνουν περισσότερες έρευνες.

Ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 21 (FGF21) είναι ένας μεταβολικός ρυθμιστής που εμπλέκεται στον έλεγχο του ηπατικού μεταβολισμού των λιπιδίων, στην ομοίωση της γλυκόζης και στη λειτουργία των β παγκρεατικών κυττάρων. Το πάγκρεας είναι ο κύριος χώρος παραγωγής και δράσης του, όμως μπορεί να παραχθεί επίσης λόγω έκθεσης στο κρύο ή λόγω β-αδρενεργικής διέγερσης του BAT⁽³⁸⁾ αλλά και σε αποθήκες του WAT οι οποίες είναι επιρρεπείς στην αμαύρωση⁽³⁹⁾.

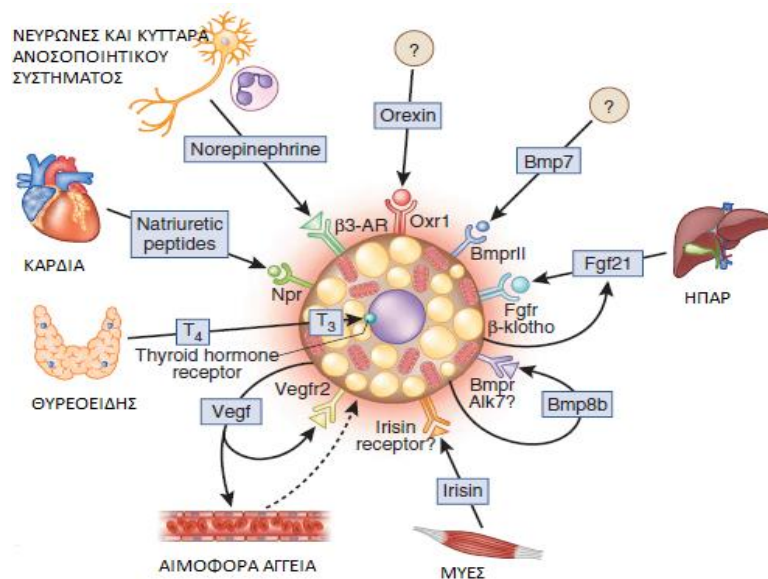
Ο Prdm16 είναι ένας δακτύλιος ψευδαργύρου που περιέχει ένα μεταγραφικό παράγοντα, ο οποίος έχει φανεί ότι εκφράζεται στα ποντίκια στο BAT και στο σπλαχνικό WAT⁽⁴⁰⁾. Το Prdm16 εκφράζεται επίσης στον άνθρωπο και πιο συγκεκριμένα στο BAT και σε γειτονικά υποδόρια λευκά λιποκύτταρα^(41,42). Η έκφραση του Prdm16 μετατρέπει τους μυοβλάστες και τα πρόδρομα λευκά λιποκύτταρα σε θερμογόνα λιποκύτταρα τα οποία περιέχουν την UCP-1⁽⁴³⁾. Σε ανάλυση που έγινε σε ποντικούς στο WAT τους διαπιστώθηκε ότι ο Prdm16 εκφράζεται κυρίως στις λιποαποθήκες που είναι πιο επιρρεπείς στην αμαύρωση του WAT και ειδικά του WAT της βουβωνικής περιοχής⁽⁴³⁾. Επιπρόσθετα έχει φανεί ότι η μείωση της έκφρασης του Prdm16 μπλοκάρει την επαγωγή απόκτησης θερμογόνων χαρακτηριστικών από τα υποδόρια λιποκύτταρα και μειώνει τη μετατροπή λευκών λιποκυττάρων σε μπεζ στο WAT^(40,29). Τέλος η διαγονιδιακή έκφραση του Prdm16 στο λιπώδη ιστό ποντικών φάνηκε να διεγείρει την ανάπτυξη μπεζ λιποκυττάρων με σκοπό την αντιμετώπιση μιας υψηλής σε λίπος δίαιτα και τη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη⁽⁴³⁾.

Πρέπει να αναφερθεί ότι η έκθεση στο κρύο επάγει την ανάπτυξη αιμοφόρων αγγείων στο λιπώδη ιστό διευκολύνοντας τη παροχή οξυγόνου και την έκλυση θερμότητας⁽⁴⁴⁾. Η αγγειογενετική δράση ρυθμίζεται μέσω της αυξημένης παραγωγής του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Φαίνεται λοιπόν ότι ο VEGF ενισχύει την ενεργοποίηση των φαιών και μπεζ λιποκυττάρων μέσω ενός μηχανισμού τον οποίο δεν γνωρίζουμε ακόμα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπερέκφραση του VEGF στο λιπώδη ιστό ποντικών οδήγησε σε αύξηση της μάζας του BAT, σε διέγερση της αμαύρωσης του WAT και σε προώθηση ενός πιο υγιεινού μεταβολικού προφίλ⁽⁴⁵⁾. Θα πρέπει όμως να γίνουν περαιτέρω μελέτες ώστε να μπορέσει να ανακαλυφθεί ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου ο VEGF επιδρά στην αμαύρωση του WAT αλλά και στην ενεργοποίηση του BAT.

Ακόμη πρόσφατα στον επιστημονικό κόσμο προσδιορίστηκε μια ουσία, η ιριζίνη, η οποία είναι μια ορμόνη που έχει φανεί ότι βοηθάει στην αμαύρωση του WAT. Πιο αναλυτικά η ιριζίνη εκκρίνεται και απελευθερώνεται από τους μύες κατά τη διάρκεια της άσκησης και φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο την αμαύρωση του WAT παρά την ενεργοποίηση του BAT⁽⁴⁶⁾. Πιο συγκεκριμένα, είναι αξιοσημείωτο ότι μια μέτρια αύξηση της συγκέντρωσης της ιριζίνης στον ορό του αίματος σε ποντίκια φάνηκε να διεγείρει την ανάπτυξη του μπεζ λιπώδους ιστού το οποίο οδηγεί σε αυξημένη ανοχή στη γλυκόζη και μειώνει τη πρόσληψη βάρους⁽⁴⁷⁾. Παρόλα αυτά επειδή είναι μια νέα ανακαλυπτόμενη ορμόνη θα πρέπει να απαντηθούν πολλά αναπάντητα ερωτήματα.

Επίσης τα νατριουρητικά πεπτιδία τα οποία απελευθερώνονται από την καρδιά σε απόκριση της καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται να μειώνουν τον όγκο του αίματος, την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή απόδοση μέσω διαστολής των αιμοφόρων αγγείων και μέσω μεταβίβασης άλατος και υγρών από τα νεφρά. Το κρύο αυξάνει τις συγκεντρώσεις αυτών των πεπτιδίων, η οποία αύξηση στο αίμα φαίνεται ότι έχει συσχετιστεί με την απώλεια βάρους σε ανθρώπους, μέσω προώθησης της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα⁽⁴⁸⁾. Τέλος πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των πεπτιδίων σε ποντίκια φάνηκε να προωθεί την ανάπτυξη μπεζ λιποκυττάρων στο WAT⁽⁴⁹⁾.



ΕΙΚΟΝΑ 2: Παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν την φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού

2.2 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΦΑΙΟΠΟΙΗΣΗ WAT

Πολλοί φαίνεται να είναι και οι διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη φαιοποίηση του WAT με κάποιους από αυτούς να έχουν διαπιστωθεί ότι επάγουν αυτή τη διαδικασία *in vivo* και άλλους ακόμα να τίθεται υπό αμφισβήτηση.

Πιο αναλυτικά ο διαιτητικός περιορισμός μεθειονίνης σε ποντίκια⁽⁵⁰⁾ και σε αρουραίους⁽⁵¹⁾ φάνηκε να επάγει την έκφραση της UCP-1. Πιο συγκεκριμένα ο περιορισμός της μεθειονίνης αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη, το οποίο συμβαίνει λόγω αύξησης της σηματοδότησης μέσω των β-αδρενεργικών υποδοχέων⁽⁵¹⁾.

Ο μητρικός περιγεννητικός υποσιτισμός αυξάνει την εμφάνιση μπεζ λιποκυττάρων στο γοναδικό WAT (είναι μια από τις μεγαλύτερες αποθήκες λιπώδους ιστού στα τρωκτικά και βρίσκονται γύρω από τους όρχις στα αρσενικά και γύρω από τις ωοθήκες στα θηλυκά) αρουραίων που βρίσκονται στο στάδιο του απογαλακτισμού, πιθανόν λόγω έμμεσης επίδρασης της δραστηριότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)⁽⁵²⁾.

Η καψαϊκίνη είναι το κύριο συστατικό των καυτερών πιπεριών και το καψινοειδές ένα είναι πικάντικο ανάλογο της καψαϊκίνη. Από μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια τα οποία τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε λίπος και στα οποία ταυτόχρονα χορηγούσαν συμπληρώματα καψαϊκίνη φάνηκε να επάγεται η φαιοποίηση του WAT⁽⁵³⁾. Ένας πιθανός μηχανισμός φαίνεται να είναι η ενίσχυση της καψαϊκίνης στην έκκριση κατεχολαμινών από το μυελό των επινεφριδίων μέσω ενεργοποίησης του ΚΝΣ⁽⁵⁴⁾.

Η φουκοξανθίνη είναι ένα καροτενοειδές που υπάρχει στους χλωροπλάστες βρώσιμων καφέ φυκιών και τους προσδίδει ένα πράσινο-λαδί χρώμα. Φαίνεται λοιπόν ότι η φουκοξανθίνη μειώνει την εμφάνιση της παχυσαρκίας και το κοιλιακό λίπος στο WAT σε παχύσαρκους αρουραίους και σε παχύσαρκα ποντίκια μέσω διέγερσης της φαιοποίησης του WAT με επαγωγή της έκφρασης του mRNA της UCP-1⁽⁵⁵⁾.

Ένας ακόμα διατροφικός παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει τη φαιοποίηση είναι το ελαιόλαδο. Πιο συγκεκριμένα σε μελέτη με αρουραίους που κατανάλωναν υψηλή σε λίπος δίαιτα η οποία ήταν βασισμένη στο ελαιόλαδο αύξησε τη κατανάλωση οξυγόνου και τη γονιδιακή έκφραση της UCP-1 στο BAT αλλά και την έκφραση της UCP-3 στους σκελετικούς μύες σε αντίθεση με τους αρουραίους της ίδιας μελέτης οι οποίοι κατανάλωναν υψηλή σε λίπος δίαιτα η οποία είχε ως βάση άλλες πηγές λίπους (ηλιέλαιο, φοινικέλαιο ή λίπος βοείου)⁽⁵⁶⁾. Επίσης το ελαιόλαδο είναι πλούσια πηγή ελαϊκού οξέος. Σε μελέτη που έγινε λοιπόν σε αρουραίους η χορήγηση ενός συνθετικού παραγώγου του ελαϊκού οξέος, το 2-υδροξυελαϊκό οξύ μείωσε το σωματικό βάρος και το σωματικό λίπος το οποίο παραλληλίζεται με την επαγωγή της έκφρασης της UCP-1 στο WAT⁽⁵⁷⁾. Ο πιο πιθανός μηχανισμός φαίνεται να είναι μέσω του μονοπατιού cAMP/PKA⁽⁵⁸⁾.

Τα συζευγμένα λινολεϊκά οξέα (CLA) τα οποία είναι μια ομάδα 28 ισομερών του λινελαϊκού οξέος και τα οποία βρίσκονται κυρίως στο κρέας και στα γαλακτοκομικά προϊόντα τα οποία προέρχονται από μηρυκαστικά ζώα, φαίνεται πως βοηθούν και αυτά στην επαγωγή της φαιοποίησης του WAT. Πιο συγκεκριμένα από μελέτη φάνηκε ότι σε παχύσαρκα ποντίκια τα οποία τρέφονταν με CLA αυξήθηκε σημαντικά η γονιδιακή έκφραση της UCP-1 στο γοναδικό WAT⁽⁵⁹⁾.

Τέλος φαίνεται ότι η σκόνη από το κέλυφος των χτενιών επιδρά στη αμαύρωση του WAT.

Πιο συγκεκριμένα σε μελέτη που έγινε σε ποντίκια, διαπιστώθηκε ότι σε αυτά που τους χορηγούσαν σκόνη από το κέλυφος των χτενιών συγκριτικά με εκείνα που τους χορηγούσαν βασική δίαιτα ή ανθρακικό ασβέστιο αυξήθηκε η φαιοποίηση του WAT μέσω αύξησης της έκφρασης της UCP-1⁽⁶⁰⁾. Το βιοδραστικό συστατικό το οποίο βρίσκεται στο κέλυφος από τα χτένια και φαίνεται να είναι αυτό που επάγει αυτή τη διαδικασία παραμένει ακόμα άγνωστο.

2.3 ΘΕΡΜΙΚΟ ΤΡΑΥΜΑ

Οι τραυματισμοί που προκαλούνται από σοβαρά εγκαύματα μπορούν να οδηγήσουν είτε σε αναπηρία είτε σε θάνατο⁽⁶¹⁾. Πρόσφατοι πρόοδοι όμως στη κλινική πράξη έχουν μειώσει τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα. Από το 1981 έως το 1998 ο ρυθμός θανάτων που συσχετίζεται με τα εγκαύματα μειώθηκε πάνω από 50% στις Ηνωμένες Πολιτείες⁽⁶¹⁾. Παρά το γεγονός ότι η βελτίωση της κλινικής φροντίδας έχει συμβάλει στη μείωση της θνησιμότητας σε χώρες μεσαίου προς χαμηλού οικονομικού εισοδήματος τα πράγματα δεν φαίνεται να έχουν αλλάξει ή να παρουσιάζουν κάποια βελτίωση. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες και στη περιορισμένη πρόσβαση στη κλινική φροντίδα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το γεγονός ότι το 90% των περιστατικών θανάτων από εγκαύματα συμβαίνουν στις χώρες κατώτερου προς μεσαίου ή χαμηλού εισοδήματος, το 7% παρατηρείται σε χώρες μεσαίου εισοδήματος και μόλις το 3% σε χώρες υψηλού εισοδήματος⁽⁶¹⁾.

Ποιες όμως είναι οι παθοφυσιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται σε όλους τους εγκαυματίες ασθενείς. Αρχικά ένα σοβαρό θερμικό τραύμα (έγκαυμα) που καλύπτει το 30-40% της συνολικής επιφάνειας σώματος ενός ασθενή έχει φανεί ότι οδηγεί σε αξιοσημείωτη και παρατεταμένη φλεγμονή, αύξηση του υπερμεταβολισμού, του καταβολισμού, της καρδιακής λειτουργίας και αλλαγές στο ορμονικό σύστημα. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε νοσηρότητα και θνησιμότητα το 10% του πληθυσμού αυτού⁽⁶²⁾. Αμέσως μετά το έγκαυμα υπάρχει μια φάση όπου παρουσιάζεται μείωση του μεταβολισμού και της αιμάτωσης των ιστών⁽⁶²⁾. Η παρούσα φάση ονομάζεται <άμπωτη> και συμβαίνει τις πρώτες 48 ώρες μετά το έγκαυμα. Αυτή η φάση ακολουθείται γρήγορα από μια περίοδο αυξημένου μεταβολικού ρυθμού και ανάπτυξη υπερδυναμικής κυκλοφορίας και ονομάζεται φάση <ροής>⁽⁶³⁾. Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από επιταχυνόμενη γλυκόλυση, λιπόλυση, πρωτεόλυση, αντίσταση στην ινσουλίνη, ηπατική δυσλειτουργία και μείωση της άλιπης μάζας σώματος αλλά και της συνολικής μάζας σώματος.

Μετά από ένα σοβαρό θερμικό τραύμα (έγκαυμα) οι ασθενείς γίνονται υπερμεταβολικοί, αποκτούν ειδικές ανάγκες και είναι εξασθενημένοι για τουλάχιστον 24 μήνες μετά το θερμικό τραύμα^(64,65).

Η υπερμεταβολική απόκριση σε σοβαρά εγκαύματα χαρακτηρίζεται από αύξηση της θερμοκρασίας, της κατανάλωσης οξυγόνου και γλυκόζης, αύξηση της παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα και αύξηση της γλυκογονόλυσης, πρωτεόλυσης και λιπόλυσης⁽⁶⁶⁾. Αυτή η διαδικασία ξεκινά την πέμπτη μέρα μετά τη πρόκληση εγκαύματος και συνεχίζει για τουλάχιστον 24 μήνες οδηγώντας έτσι σε απώλεια της άλιπης μάζας, απώλεια οστικής πυκνότητας, μυϊκή αδυναμία και κακή επούλωση των πληγών⁽⁶⁵⁾.

Οι πρωτογενείς μεσολαβητές της υπερμεταβολικής απάντησης μετά από την πρόκληση του εγκαύματος είναι οι κατεχολαμίνες, τα κορτικοστεροειδή και οι φλεγμονώδης κυτοκίνες⁽⁶⁷⁾. Οι εγκαυματίες ασθενείς εμφανίζουν δεκαπλάσια έως εικοσαπλάσια αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών και των κορτικοστεροειδών, το οποίο φαίνεται να διαρκεί περισσότερο από 12 μήνες⁽⁶⁷⁾. Πιο συγκεκριμένα τα επίπεδα των κατεχολαμινών αυξάνονται σημαντικά και αναλογικά με το μέγεθος του εγκαύματος⁽⁶⁸⁾. Η επινεφρίνη επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 2 μήνες από το έγκαυμα, ενώ η νορεπινεφρίνη παραμένει σε υψηλά επίπεδα για 18 μήνες⁽⁴⁴⁾. Από την άλλη η κορτιζόλη παραμένει σε αυξημένα επίπεδα για 3 χρόνια μετά το έγκαυμα. Τα αυξημένα επίπεδα αυτών των στρεσογόνων ορμονών συμβάλουν στη μακροχρόνια ταχυκαρδία, στο καταβολισμό και στη ανοσοκαταστολή.

Επίσης η ενεργειακή δαπάνη αυξάνεται κατά την οξεία φάση και παραμένει αυξημένη για τουλάχιστον τρία χρόνια⁽⁶⁹⁾. Πιο συγκεκριμένα φαίνεται ότι η ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας είναι 120 έως και 180% υψηλότερη από τις αντίστοιχες φυσιολογικές τιμές τους πρώτους δύο μήνες και η αύξηση αυτή παραμένει για τουλάχιστον 24 μήνες. Φαίνεται ότι η αποικοδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών μετά το θερμικό τραύμα είναι ταχύτερη από ότι η σύνθεση τους⁽⁶⁷⁾ οδηγώντας με αυτό τον τρόπο στην απώλεια πρωτεϊνών. Η απώλεια αυτή μπορεί να διαρκέσει για τουλάχιστον 24 μήνες⁽⁷⁰⁾. Αυτή η απώλεια των μυϊκών πρωτεϊνών οδηγεί σε μείωση της άλιπης και μυϊκής μάζας. Ακόμα η οστεοκαλσίνη και η παραθυρεοειδής ορμόνη φαίνεται να μειώνονται δραστικά μετά το έγκαυμα και να παραμένει σε χαμηλά επίπεδα καθόλη τη διάρκεια της οξείας φάσης, με αποτέλεσμα να μειώνεται τόσο η οστική πυκνότητα όσο και η οστική μάζα⁽⁷¹⁾.

Τέλος μετά το έγκαυμα φαίνεται ότι τόσο ο κύκλος των υδατανθράκων όσο και των τριγλυκεριδίων-λιπαρών οξέων αυξάνεται ραγδαία⁽⁷²⁾. Αυτές οι αλλαγές αυξάνουν τη γλυκογονόλυση, τη γλυκονεογένεση με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται υπεργλυκαιμία και μειωμένη ανταπόκριση στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα οι ασθενείς να οδηγούνται σε ινσουλινοαντίσταση⁽⁷³⁾.

Η προπρανολόλη όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω είναι ένας μη επιλεκτικός ανταγωνιστής των β_1, β_2 αδρενεργικών υποδοχέων και οι πιο συνήθεις χρήσεις της είναι στη μείωση της ταχυκαρδίας και της υπέρτασης μέσω αποτροπής της σύνδεσης των κατεχολαμινών με τους β -αδρενεργικούς υποδοχείς. Επίσης μειώνει τη θερμογένεση και την ενεργειακή δαπάνη⁽⁷⁴⁾, μειώνει τον καρδιακό ρυθμό κατά 20%⁽⁷⁴⁾ και προλαμβάνει τη περιφερειακή λιπόλυση μπλοκάροντας την ενεργοποίηση των β_2 αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι ενεργοποιούνται από τις κατεχολαμίνες⁽⁷⁴⁾. Τέλος η προπρανολόλη μειώνει τη λιπώδη διήθηση του ήπατος⁽⁷⁵⁾, αυξάνει την άλιπη μάζα σώματος και μειώνει τη μυϊκή σκελετική σπατάλη⁽⁷⁶⁾. Σύμφωνα με τον Nedergaard και τους συνεργάτες⁽⁷⁷⁾ του, σε πειραματόζωα η θερμογενετική ικανότητα του BAT φαίνεται ότι ελέγχεται από τη νορεπινεφρίνη, η οποία απελευθερώνεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Επίσης από πειράματα φάνηκε ότι τόσο σε αρουραίους όσο και σε ανθρώπους η χορήγηση 5mg/kg σωματικού βάρους και 1mg/kg σωματικού βάρους προπρανολόλης αντίστοιχα, οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη τριτιωμένης γλυκόζης από το BAT, η οποία μαζί με τα λιπαρά οξέα αποτελούν ενεργειακά υποστρώματα για τον ιστό. Οι ερευνητές είχαν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση προπρανολόλης μειώνει τη πρόσληψη τριτιωμένης γλυκόζης από το BAT και αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η προπρανολόλη μπορεί να εμποδίζει την ενεργοποίηση του.

Μελέτες σε ζώα αλλά και πρόσφατα στον άνθρωπο έδειξαν ότι μετά από ένα θερμικό τραύμα αυξάνεται η φαιοποίηση του WAT. Πιο αναλυτικά ο Zhang⁽⁷⁸⁾ και οι συνεργάτες του το 2008 ανακάλυψαν ότι σε ποντίκια, τα οποία είχαν υποστεί έγκαυμα, αυξήθηκε η έκφραση της UCP-1 στο WAT. Πιο συγκεκριμένα έδειξαν ότι η αύξηση αυτή ήταν διπλάσια και ξεκίνησε μέσα σε τρεις μέρες από την ημέρα του εγκαύματος. Οι ερευνητές κατέληγαν στο συμπέρασμα ότι μετά από ένα θερμικό τραύμα η αναπνοή αποσύζευξης είναι αυτή που αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη και ο WAT μεταπίπτει σε φαινότυπο τύπου BAT. Τα λευκά λιποκύτταρα δηλαδή αποκτούν χαρακτηριστικά των φαιών λιποκυττάρων.

Επίσης από μια πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριό μας και στην οποία συμμετείχαν υγιή και παιδιά με εγκαύματα, συγκρίθηκαν δείγματα υποδόριου WAT των δυο αυτών ομάδων και τα αποτελέσματα οδηγούσαν στο συμπέρασμα ότι τα σοβαρά θερμικά τραύματα συσχετίζονται με την φαιοποίηση του WAT, η οποία με τη σειρά της συσχετίζεται με τον υπερμεταβολισμό. Πιο αναλυτικά παρατηρήθηκε ότι στην ομάδα των παιδιών με εγκαύματα αυξήθηκε η έκφραση της UCP-1 στο WAT. Επίσης η μορφολογία των λευκών λιποκυττάρων τροποποιήθηκε αποκτώντας πολυάριθμες μικρές λιποσταγόνες και περισσότερα ραβδόμορφα μιτοχόνδρια. Τέλος αυξήθηκε τόσο η μιτοχονδριακή πυκνότητα όσο και η θερμογένεση. Επίσης στα παιδιά με θερμικά τραύματα ο WAT εμφάνισε σημαντικά μεγαλύτερη οξειδωτική ικανότητα από ότι στην ομάδα των υγιών παιδιών.

Τέλος σε έρευνα που έγινε σε 179 παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους το έγκαυμα καταλάμβανε το 30% της συνολικής επιφάνειας του σώματός τους, φάνηκε ότι η χορήγηση 4mg/kg σωματικού βάρους προπρανολόλης στο γκρουπ των ασθενών που λάμβαναν αυτό το φάρμακο μείωσε κατά 20% την ημερήσια ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας 6 μήνες μετά το έγκαυμα, συγκριτικά με την ομάδα των παιδιατρικών ασθενών που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου και δεν λάμβαναν προπρανολόλη⁽⁷⁹⁾.

Από τα παραπάνω βλέπουμε λοιπόν, ότι η πρόκληση εγκαύματος οδηγεί σε μια υπερμεταβολική κατάσταση, η οποία από τα ερευνητικά ευρήματα φαίνεται ότι οφείλεται εν μέρη στη φαιοποίηση του WAT, ο οποίος αποκτά τη μορφολογία και τις λειτουργικές ικανότητες του BAT. Από την άλλη η προπρανολόλη φαίνεται ότι μπορεί να εμποδίζει την ενεργοποίηση του BAT, μέσω κάποιου άγνωστου μέχρι τώρα μηχανισμού.

Σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης είναι να καθοριστεί η επίδραση της προπρανολόλης στη φαιοποίηση του WAT σε παιδιατρικούς εγκαυματίες ασθενείς. Υποθέτουμε λοιπόν ότι η προπρανολόλη μπορεί να σταματήσει τη διαδικασία της φαιοποίησης σε αυτούς τους ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα περιμένουμε να μειωθεί τόσο η ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας, η οποία κατά κάποιον τρόπο μας δείχνει την κατανάλωση οξυγόνου του εκάστοτε οργανισμού, όσο και η κατανάλωση οξυγόνου από το WAT στους ασθενείς που λάμβαναν προπρανολόλη συγκριτικά με τους ασθενείς οι οποίοι ήταν εγκαυματίες αλλά δεν λάμβαναν τον συγκεκριμένο αδρενεργικό ανταγωνιστή.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η παρούσα μελέτη είναι μια τυχαιοποιημένη, τυφλή κλινική δοκιμή, η οποία διεξήχθη στο Πανεπιστήμιο της Ιατρικής Σχολής του Galveston τη χρονική περίοδο 2013-2014. Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Τέξας στο Galveston και όλοι οι συμμετέχοντες αλλά και οι γονείς τους είχαν ενημερωθεί για το σκοπό της μελέτης και συναίνεσαν εγγράφως για την συμμετοχή των παιδιών τους σε αυτή.

1.2 ΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν 17 παιδιά και έφηβοι που παρουσίαζαν εγκαύματα τα οποία καταλάμβαναν τουλάχιστον το 30% της συνολικής επιφάνειας του σώματος τους και δεν παρουσίαζαν κάποιο προϋπάρχον μεταβολικό νόσημα. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς, οι οποίοι είχαν νοσηλευτεί στο νοσοκομείο Shriners αλλά και στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο University Medical Branch (UTMB). Η δειγματοληψία ήταν τυχαία. Στη συνέχεια της έρευνας οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελούταν από 8 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν εικονικό φάρμακο και αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου, ενώ η δεύτερη ομάδα αποτελούταν από 9 εγκαυματίες οι οποίοι λάμβαναν προπρανολόλη, με μέση δόση 4 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα και αποτελούσαν την ομάδα παρέμβασης. Και για τις δύο παραπάνω ομάδες έγιναν ανθρωπομετρικές και ιστολογικές αναλύσεις και έμμεση θερμιδομετρία την πρώτη και τέταρτη εβδομάδα μετά το έγκαυμα.

1.2 ΜΕΤΡΗΣΙΜΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Ανθρωπομετρικοί Παράμετροι

Για όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη καταγράφηκε η ηλικία, το βάρος και το ύψος μια εβδομάδα και τέσσερις περίπου εβδομάδες μετά την πρόκληση του θερμικού τραύματος. Επίσης οι ασθενείς που ήταν στην ομάδα παρέμβασης έπρεπε να ελεγχθούν ως προς την πρόσληψη προπρανολόλης, ώστε να διαπιστωθεί με σιγουριά η λήψη αυτού του φαρμάκου.

Έτσι λοιπόν ο έλεγχος αυτός πραγματοποιήθηκε μέσω ελέγχου του καρδιακού ρυθμού. Πιο συγκεκριμένα γνωρίζουμε ότι η προπρανολόλη προκαλεί μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 20%⁽⁷⁴⁾. Έτσι λοιπόν ελέγξαμε αν από τη μέρα που ξεκίνησαν να λαμβάνουν προπρανολόλη, ο καρδιακός τους ρυθμός μειώθηκε κατά 20%.

Βιοψία και Ιστολογική ανάλυση λιπώδους ιστού

Έγιναν βιοψίες και συλλέχθηκαν δείγματα υποδόριου λίπους (περίπου 100-200 mg) από το κορμό ή από τα άκρα του σώματος κατά την διάρκεια προγραμματισμένων χειρουργείων στα οποία είχαν υποβληθεί οι ασθενείς και κατά τη διάρκεια των οποίων βρίσκονταν σε ολική αναισθησία. Στη συνέχεια μεταφέρονταν στο εργαστήριο μέσα σε παγωμένο ρυθμιστικό διάλυμα διατήρησης (pH 7,1) το λιγότερο μια ώρα μετά από τη βιοψία. Το συγκεκριμένο διάλυμα περιέχει 10mM ασβέστιο-τετραοξικό οξύ αιθυλενογλυκόλης (Ca-EGTA), 0.1mM ελεύθερο Ca, 20 mM ιμιδαζολίου, 50 mM ιόντων καλίου/ 4-μορφολινοαιθανοσουλφονικό οξύ (MES), 0.5 mM διθειοθρεϊτόλη, 6.56mM χλωριούχο μαγνήσιο ($MgCl_2$), 5.77mM τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) και 15mM φωσφοκρεατίνη. Τα δείγματα λιπώδους ιστού στη συνέχεια γίνονταν διαπερατά σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιείχε 5 μ M σαπωνίνη στους 4° C. Στη συνέχεια, περίπου 50 mg λιπώδους ιστού καθαρίζονταν/αφυδατώνονταν σε διηθητικό χαρτί, ζυγίζονταν για να αναγνωριστεί το ακριβές βάρος τους και μεταφέρονταν στους θαλάμους του οξυγονογράφου (Oroboros Instruments Innsbruck Austria)⁽⁸⁰⁾, όπου και θα μετριόνταν η κατανάλωση οξυγόνου του ιστού. Οι θάλαμοι του οξυγονογράφου αυτού περιείχαν 2ml ρυθμιστικού διαλύματος αναπνοής για υψηλής ανάλυσης αναπνευστικές μετρήσεις, το οποίο περιείχε 0.5mM EGTA, 3mM $MgCl_2$, 60mM λακτοβιονικό, 20mM ταυρίνης, 10mM φωσφορικό κάλιο(KH_2PO_4), 20mM 4-διυδροξυαιθυλο-1-πιπεραζινοαιθανοσουλφονικό οξύ (HEPES), 10mM σουκρόζη και 1mg/ml ορό αλβουμίνης βοΐου. Επιπρόσθετα στους δύο θαλάμους του οξυγονογράφου προστέθηκαν διαδοχικά τόσο υποστρώματα όσο και αναστολείς, ώστε να πραγματοποιηθούν μια σειρά από μετρήσεις και να προσδιοριστούν τα στάδια της αναπνευστικής αλυσίδας.

Αφού προσετίθετο οξυγόνο και στη συνέχεια σταθεροποιούνταν η ροή εντός των δύο θαλάμων, προσετίθετο επιπλέον 1,5mM οκτανοϋλο-καρνιτίνη, 5mM πυροσταφυλικό, 2mM μηλικό οξύ, 10mM γλουταμινικό, με σκοπό να προκληθεί το στάδιο 2 της αναπνοής.

Μετά προσθέταμε 5mM ADP και στους δυο θαλάμους του μηχανήματος για τη μετάβαση στο στάδιο 3 της συζευγμένης αναπνοής και στη συνέχεια 10mM ηλεκτρικού, ώστε να δοθούν ηλεκτρόνια στο σύστημα μεταφοράς των ηλεκτρονίων, επιτυγχάνοντας με αυτό τον τρόπο το στάδιο της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Τέλος προσθέταμε 5μM ολιγομυκίνη, που είναι ένας αναστολέας της μονάδας Fo της συνθάσης του ATP (FoF1-ATPase), με σκοπό να προκληθεί αποσύζευξη του σταδίου 4 της αναπνοής (κατανάλωση οξυγόνου που δεν συνοδεύεται από την παραγωγή ATP).

Ενεργειακή Δαπάνη Ηρεμίας(REE)

Η REE των ασθενών μετρήθηκε με έμμεση θερμιδομετρία μέσω ενός φορητού οργάνου (Sensor –Medics, Yorba Linda, CA) που μπορεί να τοποθετηθεί στο άτομο με σκοπό να συλλέξει και να αναλύσει τον εκπνεόμενο αέρα και να μετρήσει τον εισπνεόμενο αέρα. Πιο συγκεκριμένα η REE προσδιορίστηκε υπολογίζοντας την αναπνευστική ανταλλαγή αερίων, δηλαδή την κατανάλωση οξυγόνου και την παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα, η οποία ανταλλαγή είναι ανάλογη του μεταβολισμού. Στη συνέχεια χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες εξισώσεις προσδιορίστηκε η REE⁽⁸¹⁾. Ύστερα οι μετρήσεις συγκρίθηκαν με τη REE που προέκυπτε από τις εξισώσεις του Harris-Benedict⁽⁸²⁾. Αυτή η σύγκριση μεταξύ της REE από την έμμεση θερμιδομετρία και της REE από την εξίσωση του Harris and Benedict είναι ένας τρόπος να υπολογιστεί ο βαθμός υπερμεταβολισμού των ασθενών με εγκαύματα.

Στατιστική Ανάλυση

Το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 17.0 χρησιμοποιήθηκε για τους στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Όλες οι τιμές παρουσιάστηκαν ως μέσω όρο $\pm$ τυπική απόκλιση. Πιο αναλυτικά όλες οι συνεχείς μεταβλητές της μελέτης ακολουθούν την κανονική κατανομή όπως αποδείχθηκε από τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov. Για τη συσχέτιση των ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι συσχέτισης (τύπου Pearson), έλεγχοι μέσων τιμών για εξαρτημένα και ανεξάρτητα δείγματα μέσω paired t-test και independent t-test αντίστοιχα. Σε όλους τους ελέγχους υποθέσεων ορίστηκε ως επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A) Δημογραφικά Χαρακτηριστικά

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τόσο των ασθενών της ομάδας ελέγχου όσο και των ασθενών της ομάδας παρέμβασης φαίνονται στον πίνακα 1. Συνολικά στη μελέτη συμμετείχαν 17 παιδιά ή έφηβοι, 8 από τα οποία αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου και 9 αποτελούσαν την ομάδα παρέμβασης. Για να επιβεβαιώσουμε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τις μεταβλητές ηλικία, βάρος, ύψος ΔΜΣ, REE, μέγεθος εγκαύματος και ως προς τον αριθμό των ημερών μετά το έγκαυμα παραθέτουμε στο παρακάτω πίνακα τη μέση τιμή και τη τυπική απόκλιση. Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση επιλέχθηκαν ως κατάλληλα μέτρα κεντρικής τάσης και διασποράς αντίστοιχα καθώς όλες οι παραπάνω μεταβλητές ακολουθούν την κανονική κατανομή ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης μας. Επίσης στο παράτημα παρατίθενται τα γραφήματα κανονικότητας (Q - Q plot) αυτών των μεταβλητών. Ο μέσος όρος ηλικίας των παιδιών που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου ήταν 10,0 έτη με τυπική απόκλιση 5,2, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας των παιδιών που αποτελούσαν την ομάδα παρέμβασης ήταν τα 11,8 έτη με τυπική απόκλιση 3,7 ($p=0,809$).

Ο μέσος όρος των τιμών βάρους για την ομάδα ελέγχου ήταν 39,2 kg με τυπική απόκλιση 23,2 και για την ομάδα της προπρανολόλης 56,9 kg με τυπική απόκλιση 22,4 ($p=0,227$). Όσο αφορά το μέσο όρο του ύψους των ασθενών που δεν λάμβαναν προπρανολόλη ήταν 132,0 cm με τυπική απόκλιση 27,0 και για τους ασθενείς που λάμβαναν προπρανολόλη 153,2 cm με τυπική απόκλιση 21,9 ($p=0,262$).

Δημογραφικά Χαρακτηριστικά ομάδων της μελέτης (μέσος όρος ± τυπική απόκλιση)		
	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (n=8)	ΟΜΑΔΑ ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗΣ (n=9)
Ηλικία (yr)	10,0 ± 5,2	11,8 ± 3,7
Βάρος (kg)	39,2 ± 23,2	56,9 ± 22,4
Ύψος (cm)	132,0 ± 27,0	153,2 ± 21,9
ΔΜΣ (kg/m ²)	20,3 ± 5,5	23,1 ± 5,1
Ενεργειακή Δαπάνη Ηρεμίας (kcal/ημέρα)	1491,3 ± 413,4	1633,4 ± 610,2
Μέγεθος εγκαύματος (% BSA)	49,5 ± 19,9	60,0 ± 18,9
Μέρες μετά το έγκαυμα για μελέτη 1	6,7 ± 4,2	4,3 ± 2,7
Μέρες μετά το έγκαυμα για μελέτη 2	19,9 ± 5,9	19,1 ± 6,3

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Δημογραφικά Χαρακτηριστικά ομάδας ελέγχου και ομάδα προπρανολόλης.

Οι τιμές έχουν περιγραφεί ως Μέσος όρος ± Τυπική Απόκλιση.

Επίσης σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα ο μέσος όρος του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ήταν 20,3 kg/m² με τυπική απόκλιση 5,5 για την ομάδα ελέγχου και 23,1kg/m² με τυπική απόκλιση 5,1 για την ομάδα παρέμβασης (p=0,280). Ο μέσος όρος της REE της ομάδας ελέγχου για την πρώτη εβδομάδα ήταν 1491,3 θερμίδες ανά ημέρα με τυπική απόκλιση 413,4, ενώ για την ομάδα παρέμβασης ο μέσος όρος της REE ήταν 1633,4 θερμίδες με τυπική απόκλιση 610,2 (p= 0,683). Ακόμα ο μέσος όρος της επιφάνεια σώματος που είχε υποστεί έγκαυμα στην ομάδα ελέγχου ήταν 49,5% με τυπική απόκλιση 19,9% και 60,0% με τυπική απόκλιση 18,9% (p=0,242) στην ομάδα της προπρανολόλης.

Τέλος όπως είχαμε αναφέρει και πιο πάνω οι ασθενείς και των δύο ομάδων υποβλήθηκαν σε ανθρωπομετρικές, ιστολογικές αναλύσεις και σε έμμεση θερμιδομετρία σε δύο χρονικές περιόδους της μελέτης.

Οι πρώτες μετρήσεις για την ομάδα ελέγχου έγιναν 6,7 μέρες με τυπική απόκλιση 4,2 μετά από την ημέρα που προκλήθηκε το έγκαυμα, ενώ για την ομάδα της παρέμβασης 4,3 μέρες με τυπική απόκλιση 2,7 ($p=0,191$) μετά. Από την άλλη όσο αφορά τη δεύτερη σειρά μετρήσεων για την ομάδα ελέγχου έγιναν 19,9 μέρες με τυπική απόκλιση 5,9 μετά το έγκαυμα και για την ομάδα παρέμβασης 19,1 μέρες με τυπική απόκλιση 6,3 ($p=0,801$).

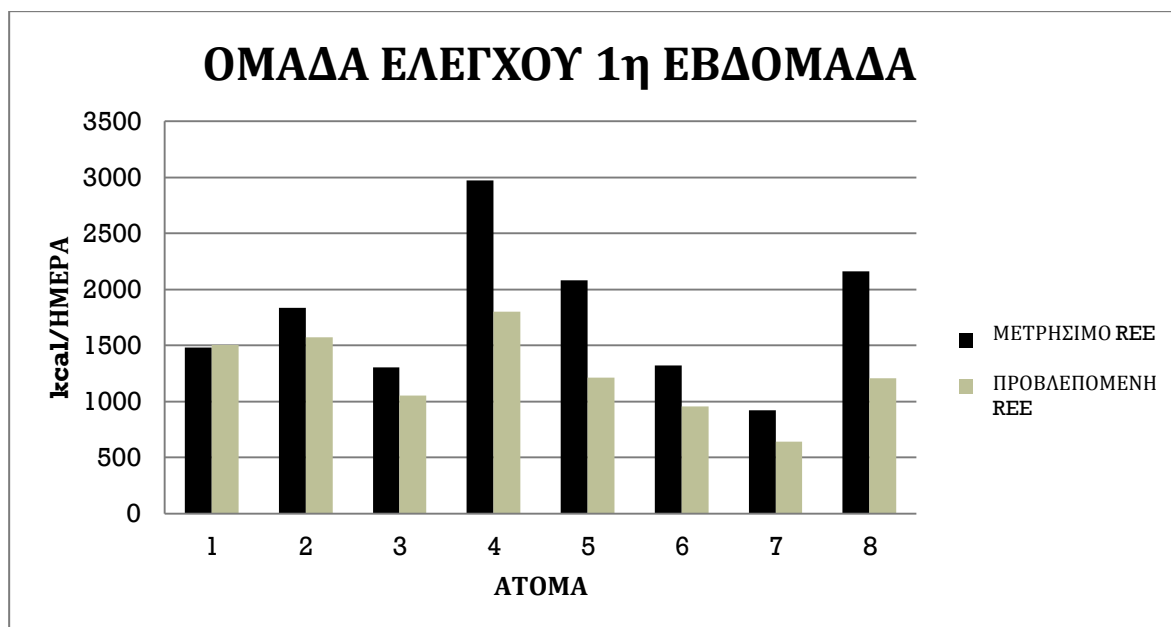
B) Προβλεπόμενη και Υπολογιζόμενη Ενεργειακή Δαπάνη Ηρεμίας

Όπως είχε αναφερθεί και πιο πάνω τα δεδομένα της REE τα οποία είχαν προσδιοριστεί από την έμμεση θερμιδομετρία συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα αποτελέσματα από την εξίσωση του Harris and Benedict.

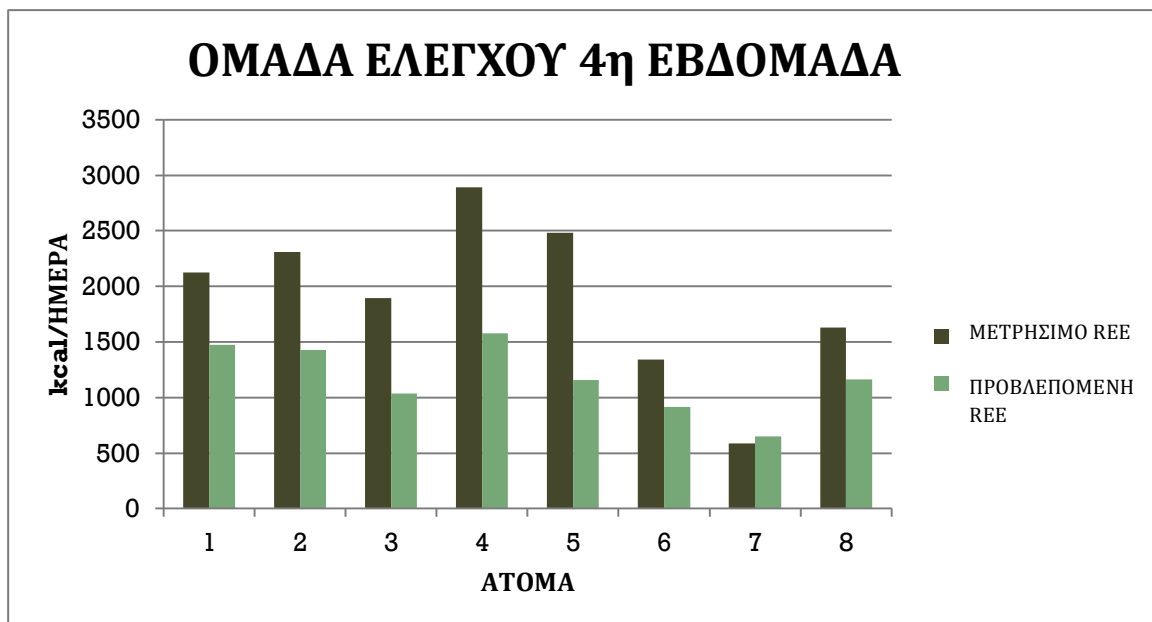
Στα παρακάτω λοιπόν γραφήματα (Γράφημα 1,2,3,4) παρουσιάζονται αναλυτικά για κάθε ασθενή των δύο ομάδων και για τις δύο χρονικές περιόδους της μελέτης (μία εβδομάδα και 4 εβδομάδες μετά την πρόκληση εγκαύματος) η REE που προέκυψε από την έμμεση θερμιδομετρία και αυτή που αναμέναμε να έχουν οι ασθενείς με βάση το βάρος, το ύψος και την ηλικία τους μέσω της εξίσωσης Harris and Benedict.

Πιο συγκεκριμένα για την ομάδα ελέγχου αυτό που παρατηρούμε από τα παρακάτω γραφήματα είναι ότι για όλα τα άτομα φαίνεται τόσο την πρώτη όσο και τη τέταρτη εβδομάδα η μετρίσιμη REE σχεδόν όλων των ασθενών να είναι πιο αυξημένη από τη προβλεπόμενη (Παράρτημα Πίνακας 1). Όμως θα πρέπει να αναφέρουμε ότι όσο αφορά τον έβδομο ασθενή η REE ήταν 44% υψηλότερη τη πρώτη εβδομάδα μετά το έγκαυμα, ενώ τη τέταρτη εβδομάδα ήταν 10% χαμηλότερη κάτι που μπορεί να οφείλεται στο φαινόμενο <<placebo effect>>. Δηλαδή παρόλο που το εικονικό φάρμακο δεν περιείχε τη δραστική ουσία(προπρανολόλη) φάνηκε να επηρεάζεται θετικά η μετρίσιμη REE.

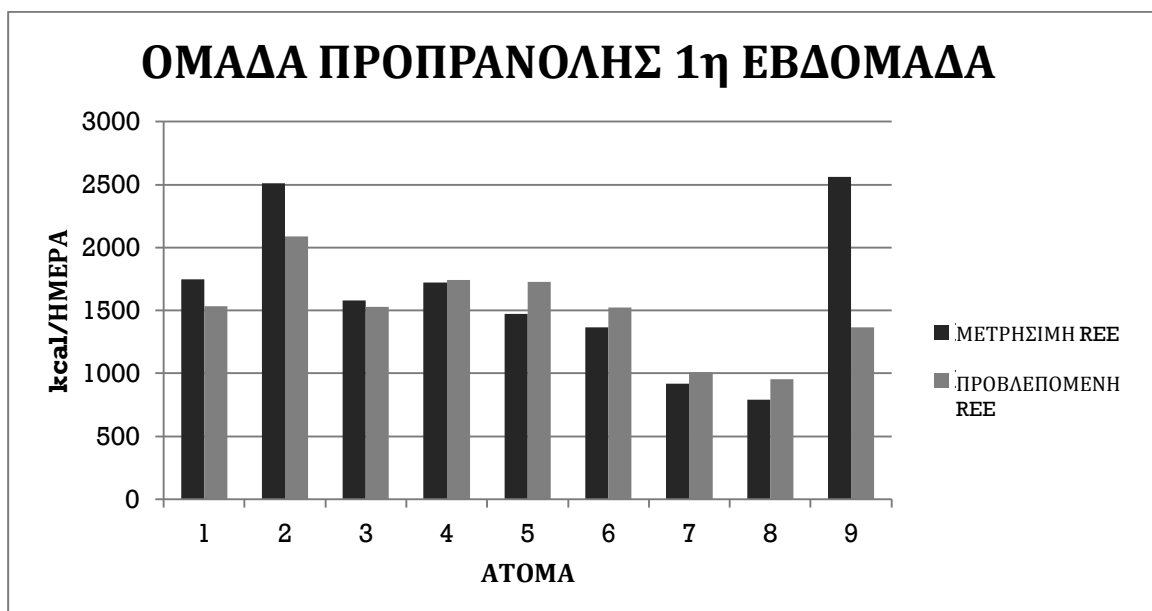
Από την άλλη πλευρά για την ομάδα παρέμβασης αυτό που παρατηρήσαμε είναι ότι για κάποιους ασθενείς φαίνεται η μετρήσιμη REE μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα να είναι μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη. Όμως σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών αυτής της ομάδας η μετρήσιμη REE μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα ήταν χαμηλότερη από τη προβλεπόμενη (Παράρτημα Πίνακας 2). Πιο συγκεκριμένα όσο αφορά το πέμπτο ασθενή η μετρήσιμη REE ήταν 15% χαμηλότερη από τη προβλεπόμενη τη πρώτη εβδομάδα της έρευνας, ενώ τη τέταρτη εβδομάδα ήταν 6% χαμηλότερη. Επίσης για τον όγδοο ασθενή η μετρήσιμη REE μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα ήταν 17% χαμηλότερη κάτι που ανατρέπειτε τρεις εβδομάδες μετά όπου παρουσίασε αύξηση της τάξεως του 15%. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι αυτή η διαφορά που παρουσιάζουν κάποιοι ασθενείς τη πρώτη εβδομάδα της μελέτης μπορεί να οφείλεται στη δράση της προπρανολόλης.



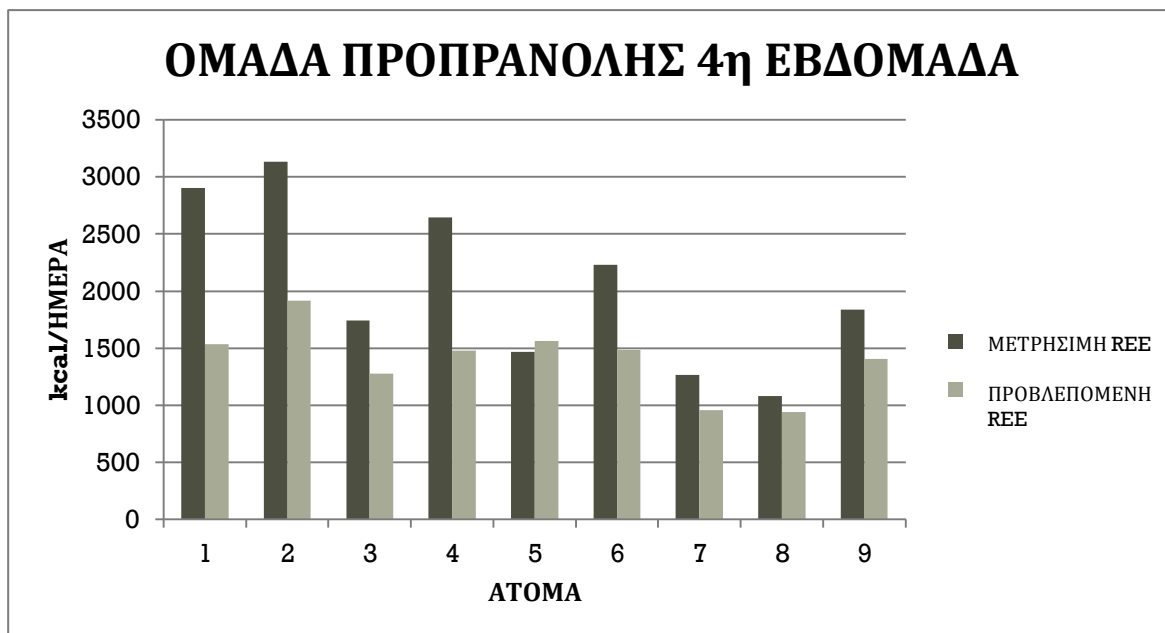
ΓΡΑΦΗΜΑ 1: Μετρήσιμη και προβλεπόμενη ημερήσια ενεργειακή δαπάνη –Ομάδα ελέγχου 1^η εβδομάδα



ΓΡΑΦΗΜΑ 2: Μετρήσιμη και προβλεπόμενη ημερήσια ενεργειακή δαπάνη –Ομάδα ελέγχου 4^η εβδομάδα



ΓΡΑΦΗΜΑ 3: Μετρήσιμη και προβλεπόμενη ημερήσια ενεργειακή δαπάνη –Ομάδα προπρανολόλης 1^η εβδομάδα

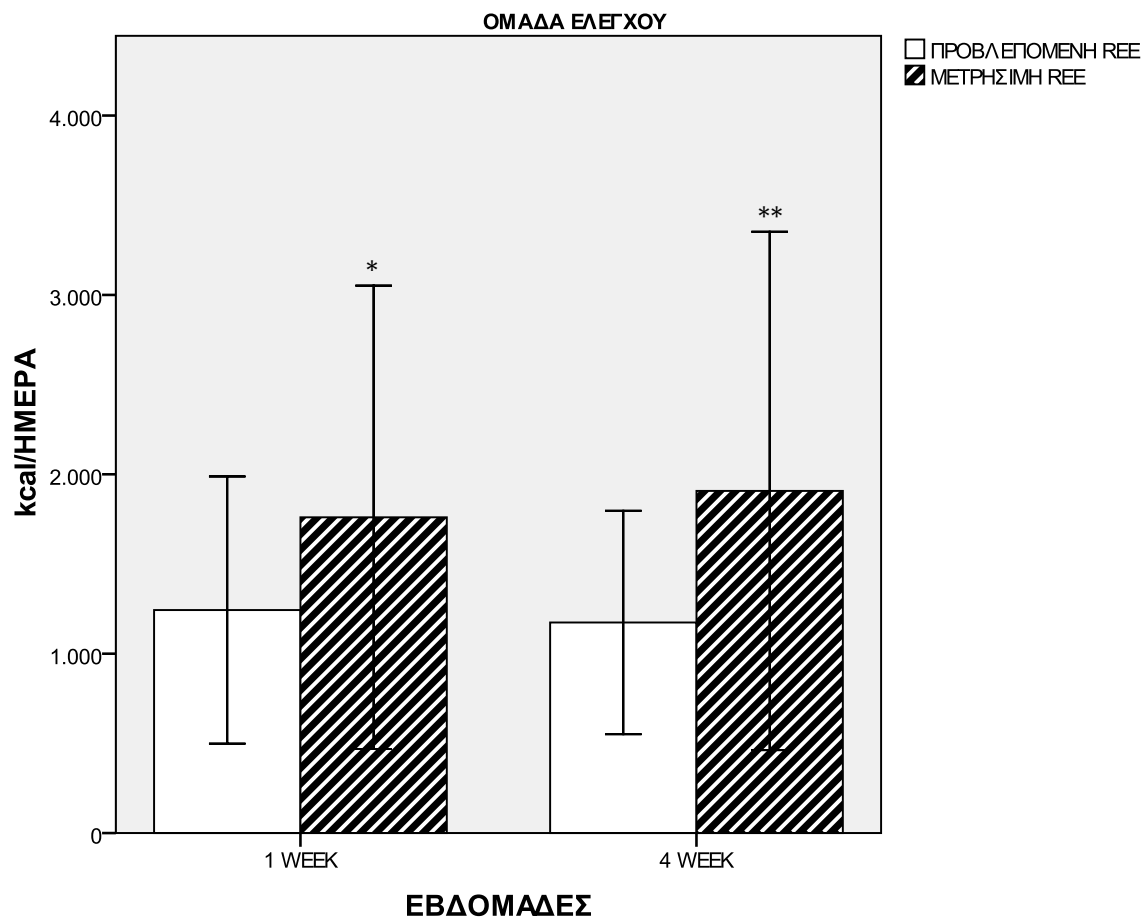


ΓΡΑΦΗΜΑ 4: Μετρήσιμη και προβλεπόμενη ημερήσια ενεργειακή δαπάνη –Ομάδα προπρανολόλης 4^η εβδομάδα

Τα αποτελέσματα από την έμμεση θερμιδομετρία για την ομάδα ελέγχου και για την ομάδα παρέμβασης παρουσιάζονται στο γράφημα 5 και 6 αντίστοιχα. Πιο αναλυτικά, όσο αφορά την ομάδα ελέγχου η μετρήσιμη REE συγκριτικά με την προβλεπόμενη ήταν στατιστικά σημαντικά ($p = 0,01$, paired t-test) υψηλότερη κατά 41,6% για την πρώτη εβδομάδα με τη μετρίσιμη να έχει μέσο όρο 1760,3 kcal/ημέρα και τυπική απόκλιση 645,9. Τη τέταρτη εβδομάδα η μετρίσιμη REE ήταν σημαντικά ($p = 0,003$) υψηλότερη από τη προβλεπόμενη με ποσοστό 62,5% και πιο συγκεκριμένα ο μέσος όρος αυτής ήταν 1907,4 kcal/ημέρα με τυπική απόκλιση 722,5. Από την άλλη όσο αφορά την ομάδα παρέμβασης η μετρήσιμη REE τρεις εβδομάδα μετά το έγκαυμα ήταν σημαντικά ($p = 0,006$) υψηλότερη από τη προβλεπόμενη κατά 45,9% (Μέσος όρος μετρήσιμης και προβλεπόμενης 2034,0 kcal/ημέρα και 1394,1 kcal/ημέρα αντίστοιχα) .

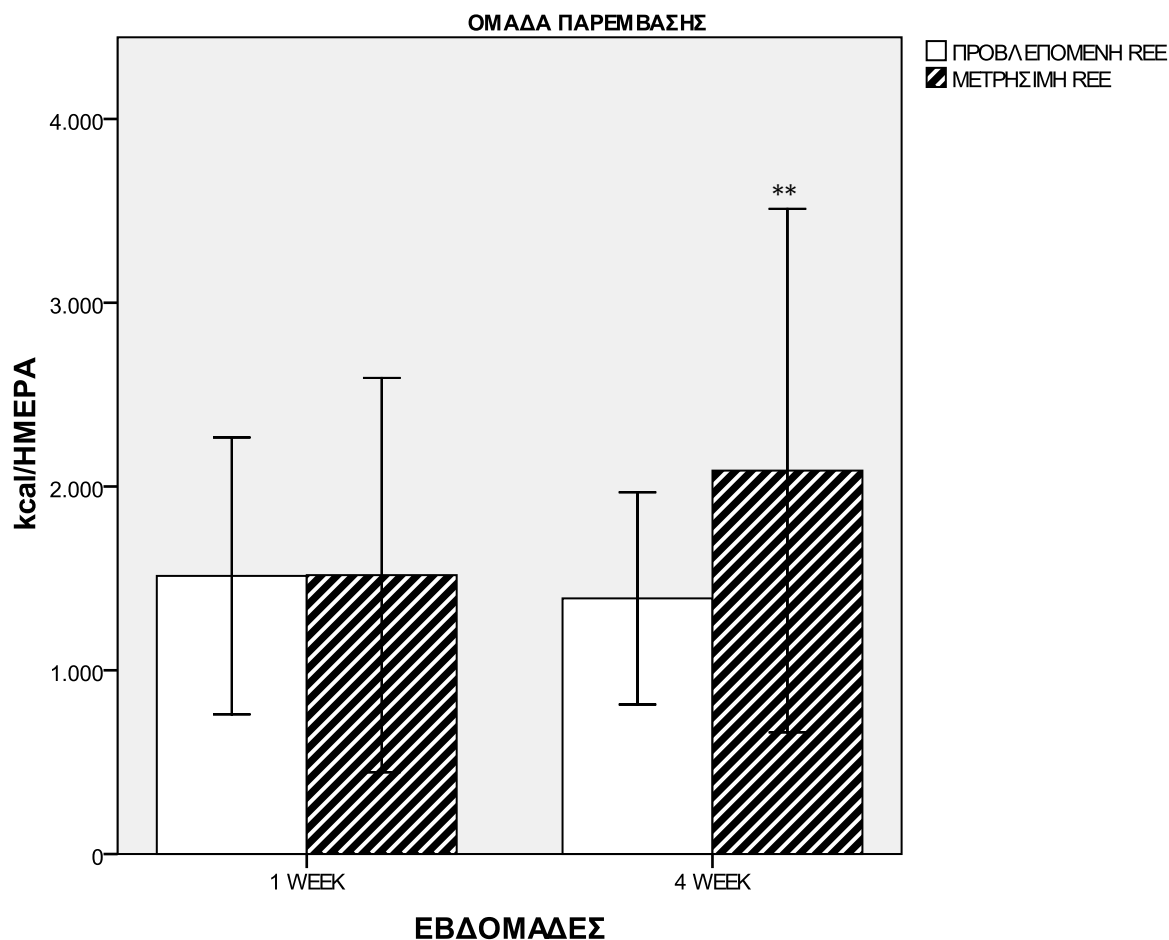
Επίσης συγκρίθηκε η μετρίσιμη με τη προβλεπόμενη REE της ομάδας παρέμβασης τη πρώτη εβδομάδα της έρευνας χωρίς όμως να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά.

Τέλος συσχετίστηκαν οι μέσοι όροι της μετρίσιμης REE από την ομάδα ελέγχου την τέταρτη εβδομάδα με τον αντίστοιχο μέσο όρο της ομάδας παρέμβασης (independent t-test) και δεν βρέθηκε να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών των δύο ομάδων.



ΓΡΑΦΗΜΑ 5: Μετρίσιμη και προβλεπόμενη ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας (REE) την πρώτη και τέταρτη εβδομάδα της μελέτης - Ομάδα ελέγχου (n=8). Οι μονάδες της ενεργειακής δαπάνης είναι kcal/ημέρα.

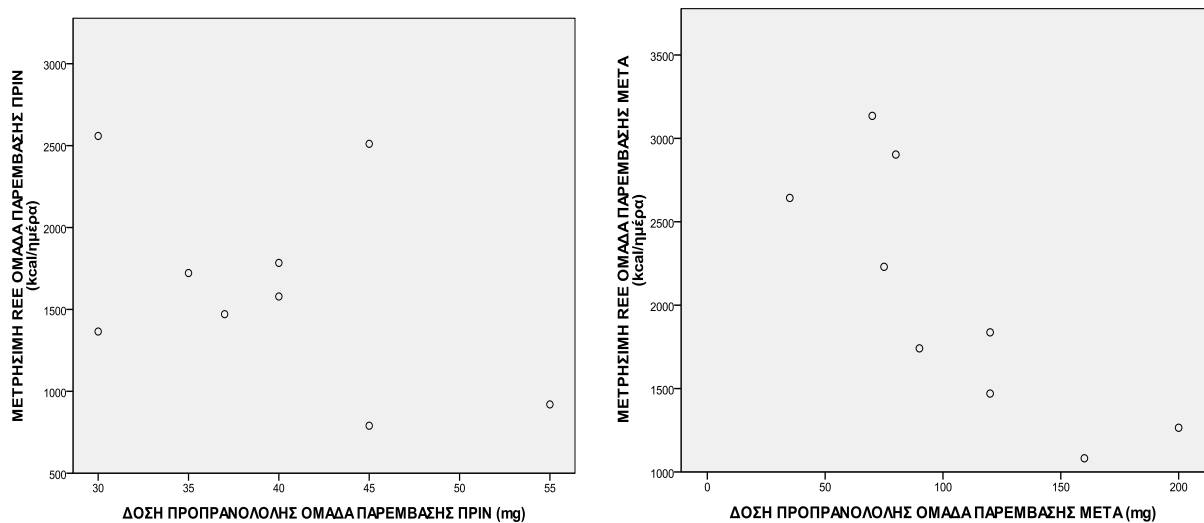
*p<0,05 **p<0,01



ΓΡΑΦΗΜΑ 6: Μετρίσιμη και προβλεπόμενη ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας (REE) την πρώτη και τέταρτη εβδομάδα της μελέτης – Ομάδα παρέμβασης (n=9). Οι μονάδες της ενεργειακή δαπάνη είναι kcal/ημέρα. **p<0,01

Επίσης παρατηρήσαμε για την ομάδα παρέμβασης ότι υπήρχε ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ της REE τέσσερις εβδομάδες μετά το έγκαυμα και της δόσης προπρανολόλης της ίδιας περιόδου ($r = - 0,813$, $p=0,008$). Αυτό σημαίνει ότι όσο αυξάνεται η δόση της προπρανολόλης τόσο μειώνεται η REE.

Ωστόσο, ο αντίστοιχος έλεγχος μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Παρακάτω παρατίθενται τα δύο διαγράμματα διασποράς που αποδεικνύουν όλα τα παραπάνω.



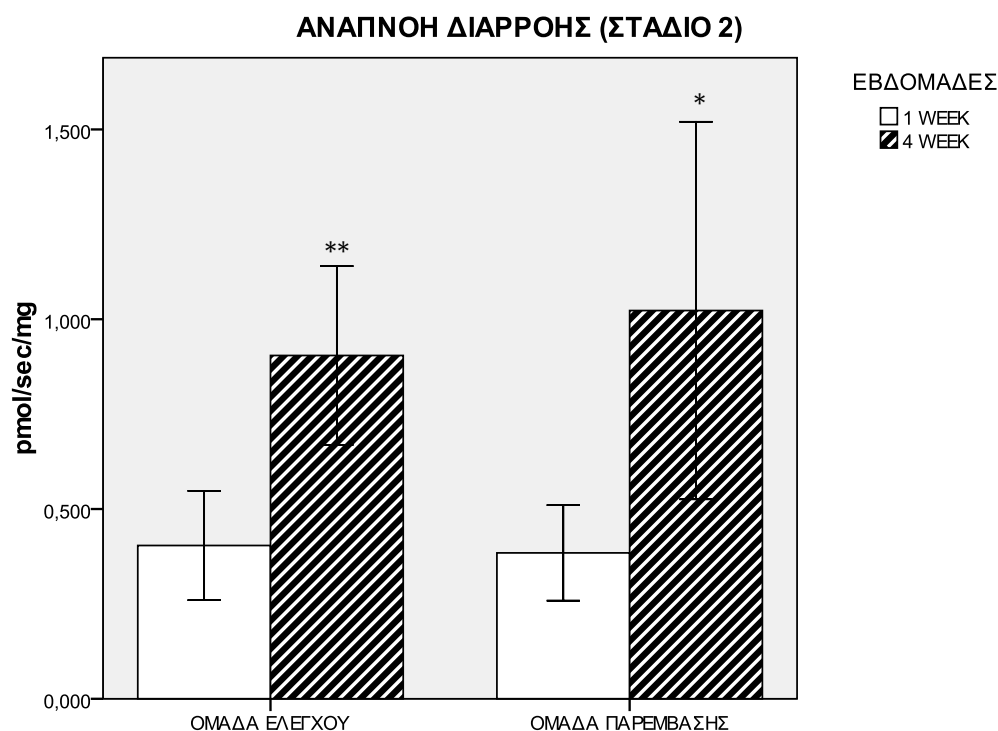
ΓΡΑΦΗΜΑ 7: Διαγράμματα Διασποράς ενεργειακής δαπάνης (REE) και δόσης προπρανολόλης μια και τέσσερις εβδομάδες μετά το έγκαυμα – Ομάδα παρέμβασης (n = 9). Οι μονάδες της ενεργειακής δαπάνης είναι kcal/ ημέρα και της δόσης προπρανολόλης είναι mg.

Γ) Μιτοχονδριακή Αναπνοή Λιπώδους Ιστού

Στην ομάδα ελέγχου ο μέσος όρος της αναπνοής διαρροής (στάδιο 2) τη πρώτη χρονική περίοδο της μελέτης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη ($p = 0,001$, paired t-test) από τη πρώτη χρονική περίοδο αυτής κατά 125 %. Πιο συγκεκριμένα ο μέσος όρος της αναπνοής διαρροής μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα ήταν $0,4 \text{ pmol/sec/mg}$ με τυπική απόκλιση $0,2$, ενώ τρεις εβδομάδες μετά ο μέσος όρος αυξήθηκε στο $0,9 \text{ pmol/sec/mg}$ με τυπική απόκλιση $0,3$.

Επίσης για το ίδιο στάδιο όσο αφορά την ομάδα παρέμβασης, ο μέσος όρος της αναπνοής διαρροής τρεις εβδομάδες μετά το έγκαυμα ήταν κατά 197% στατιστικά σημαντικά ($p = 0,01$, paired t-test) υψηλότερος από το μέσο όρο της αντίστοιχης τιμής μια όμως εβδομάδες μετά το έγκαυμα . Πιο συγκεκριμένα ο μέσος όρος της αναπνοής διαρροής τη πρώτη χρονική περίοδο της έρευνας ήταν $0,4 \text{ pmol/sec/mg}$ με τυπική απόκλιση $0,1$, ενώ ο αντίστοιχος μέσος όρος για τη δεύτερη χρονική περίοδο της έρευνας ήταν $1,1 \text{ pmol/sec/mg}$ με τυπική απόκλιση $0,7$. Όλα τα παραπάνω απεικονίζονται και στο γράφημα 8.

Ακόμα από τον έλεγχο συσχέτισης independent t-test, φάνηκε ότι η διαφορά των μέσων τιμών του σταδίου 2 μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας παρέμβασης, τη δεύτερη χρονική περίοδο της έρευνας δεν παρουσίαζαν στατιστική σημαντικότητα.



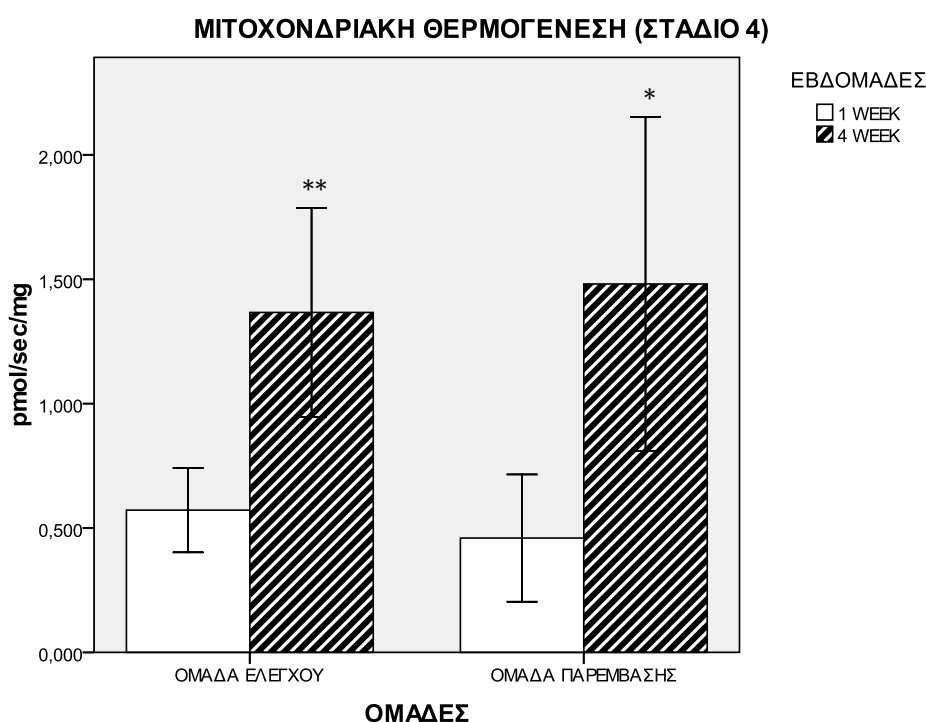
ΓΡΑΦΗΜΑ 8: Αναπνοή διαρροής μια και τέσσερις εβδομάδες μετά το έγκαυμα – Ομάδα ελέγχου και Ομάδα παρέμβασης. Οι μονάδες μέτρησης της αναπνοής διαρροής είναι pmol/sec/mg.

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Ο μέσος όρος της μιτοχονδριακής θερμογένεσης (στάδιο 4) για την ομάδα ελέγχου την πρώτη χρονική περίοδο της μελέτης ήταν 0,6 pmol/sec/mg με τυπική απόκλιση 0,2, ενώ τη δεύτερη χρονική περίοδο ήταν στατιστικά σημαντικά ($p = 0,001$, paired t-test) υψηλότερος κατά 138%. Ο μέσος όρος των επιπέδων αυτών άγγιξε τα 1,4 pmol/sec/mg με τυπική απόκλιση 0,5 τρεις εβδομάδες μετά.

Από την άλλη ο μέσος όρος της μιτοχονδριακής θερμογένεσης για την ομάδα παρέμβασης μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα, ο οποίος βρέθηκε ότι είναι 0,5 pmol/sec/mg με τυπική απόκλιση 0,3, ήταν στατιστικά σημαντικά ($p=0,01$, paired t-test) χαμηλότερος από το μέσο όρο της αντίστοιχης τιμής τέσσερις όμως εβδομάδες μετά το έγκαυμα ο οποίος αυξήθηκε κατά 245% και άγγιξε το 1,6 pmol/sec/mg με τυπική απόκλιση 0,9. Όλα τα παραπάνω απεικονίζονται στο γράφημα 9.

Επίσης ελέγχθηκε η στατιστική σημαντικότητα των μέσων όρων των τιμών του σταδίου 4 μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας παρέμβασης, τη δεύτερη χρονική περίοδο της έρευνας. Φάνηκε λοιπόν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου.



ΓΡΑΦΗΜΑ 9: Αναπνοή διαρροής μια και τέσσερις εβδομάδες μετά το έγκαυμα – Ομάδα ελέγχου και Ομάδα παρέμβασης. Οι μονάδες μέτρησης της αναπνοής διαρροής είναι pmol/sec/mg.

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

Ακόμα ελέγχθηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών της αναπνοής διαρροής και της μιτοχονδριακής θερμογένεσης με τη δόση προπρανολόλης μια και τέσσερις εβδομάδες μετά το έγκαυμα, χωρίς όμως να παρατηρηθεί κάποια ισχυρή ή ασθενής συσχέτιση μεταξύ αυτών.

Δ) Επιπλέον συσχετίσεις

Δείκτη Μάζα Σώματος – Επίπεδα Οξυγόνου Σταδίου 2 και 4

Ελέχθησαν οι συσχετίσεις των συνεχών μεταβλητών του ΔΜΣ και των επιπέδων οξυγόνου του σταδίου 2 και 4. Παρατηρήθηκε ότι υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και των επιπέδων οξυγόνου του σταδίου 2 μόνο για την ομάδα της προπρανολόλης ($r = -0,510$, $p = 0,031$). Αυτό σημαίνει ότι όσο πιο αυξημένος είναι ο ΔΜΣ τόσο μικρότερη είναι η κατανάλωση οξυγόνου.

Επίσης δεν παρουσιάστηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών βάρους και των επιπέδων οξυγόνου του σταδίου 2 και 4 σε καμία από τις δύο ομάδες.

Ημέρες από το έγκαυμα – Κατανάλωση Οξυγόνου Σταδίου 2, 4 και REE

Ελέχθησαν οι συσχετίσεις των συνεχών μεταβλητών του αριθμού ημερών από το έγκαυμα με τα επίπεδα οξυγόνου του σταδίου 2 και 4. Παρατηρήθηκε ότι υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ των ημερών που έπονταν της ημέρας του εγκαύματος και των επιπέδων οξυγόνου του σταδίου 2 (ομάδα ελέγχου: $r = 0,624$, $p = 0,01$ / ομάδα παρέμβασης: $r = 0,718$, $p = 0,001$) και 4 (ομάδα ελέγχου: $r = 0,510$, $p = 0,01$ / ομάδα παρέμβασης: $r = 0,662$, $p = 0,003$) για την ομάδα ελέγχου αλλά και για την προπρανολόλης. Αυτό σημαίνει ότι όσο μεγαλύτερο είναι το χρονικό διάστημα από την ημέρα που προκλήθηκε το έγκαυμα τόσο αυξάνεται η κατανάλωση οξυγόνου και για τις δύο ομάδες της μελέτης.

Επίσης συσχετίστηκαν οι μεταβλητές των ημερών που έπονταν της ημέρας του εγκαύματος και της REE χωρίς όμως να προκύψει κάποιου είδους συσχέτιση.

Καμένη Επιφάνεια Σώματος- Κατανάλωση Οξυγόνου Σταδίου 2 και 4 – REE

Ακόμη ελέχθησαν οι συσχετίσεις των συνεχών μεταβλητών της καμένης επιφάνειας σώματος με τα επίπεδα οξυγόνου του σταδίου 2, 4 και με τη REE, χωρίς όμως να παρουσιαστεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως αναφέρθηκε η πρόκληση σοβαρού εγκαύματος αποτελεί μια παρατεταμένη στρεσογόνο απόκριση του οργανισμού⁽⁸³⁾ που συνοδεύεται από φλεγμονώδη και υπερμεταβολική απάντηση η οποία ξεκινά αμέσως μετά το έγκαυμα και επιμένει για τουλάχιστον 3 χρόνια. Ο υπερμεταβολισμός πιστεύεται ότι οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών και τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης. Ο υπερμεταβολισμός επίσης έχει φανεί ότι μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω ανάλυσης της REE, της κατανάλωσης οξυγόνου και της παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα⁽⁶⁹⁾. Επίσης γνωρίζουμε ότι τα μιτοχόνδρια είναι κυτταρικά οργανίδια τα οποία είναι υπεύθυνα για την συνολική κατανάλωση οξυγόνου *in vivo*⁽⁸⁴⁾. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω από μια πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο μας φάνηκε ότι οι εγκαυματίες ασθενείς παρουσίαζαν το φαινόμενο της φαιοποίησης του WAT κάτι που αποδείχθηκε από την αυξημένη μιτοχονδριακή θερμογένεση, η οποία ίσως αποτελεί με τη σειρά της ένα παράγοντα που οδηγεί στον υπερμεταβολισμό. Όσο αφορά την προπρανολόλη φαίνεται ότι μπορεί να εμποδίσει την ενεργοποίηση του BAT, μέσω κάποιου άγνωστου μέχρι τώρα μηχανισμού. Υποθέσαμε λοιπόν ότι η προπρανολόλη μπορεί να εμποδίζει τη φαιοποίηση του WAT σε παιδιατρικούς και έφηβους εγκαυματίες ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα ελέγξαμε την ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας αυτών των ασθενών, μιας και είναι ένας τρόπος ποσοτικοποίησης του υπερμεταβολισμού αλλά και ελέγχου της συνολικής κατανάλωσης του οξυγόνου *in vivo*. Επίσης ελέγξαμε και την κατανάλωση οξυγόνου σε δείγματα λιπώδους ιστού *ex vivo*. Αυτό που θα περιμέναμε λοιπόν να συμβεί είναι ότι η χορήγηση προπρανολόλης θα μείωνε την REE, την αναπνοή διαρροής και τη μιτοχονδριακή θερμογένεση.

Από την παρούσα μελέτη λοιπόν βρέθηκε ότι ο μέσος όρος της μετρίσιμης REE της ομάδας ελέγχου τόσο τη πρώτη όσο και τη τέταρτη εβδομάδα της μελέτης ήταν στατιστικά υψηλότερος από το μέσο όρο της προβλεπόμενης REE, κάτι που άλλωστε το περιμέναμε μιας και αυτή η ομάδα δεν λάμβανε προπρανολόλη.

Από την άλλη όσο αφορά την ομάδα παρέμβασης ο μέσος όρος μετρήσιμης REE δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές με το μέσο όρο της προβλεπόμενης τιμής τη πρώτη χρονική περίοδο της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα πέντε από τους εννέα ασθενείς είχαν χαμηλότερη τιμή μετρίσιμης REE από την προβλεπόμενη μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα κάτι που μας υποδηλώνει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Τρεις εβδομάδες μετά όμως δεν παρατηρείται η ίδια εικόνα. Πιο συγκεκριμένα ο μέσος όρος της μετρίσιμης REE διέφερε στατιστικά σημαντικά από τη προβλεπόμενη κάτι που επιβεβαιώνεται και από το γράφημα 4, στο οποίο όλοι οι ασθενείς εκτός τον πέμπτο έχουν υψηλότερη μετρίσιμη τιμή από τη προβλεπόμενη.

Επίσης φάνηκε να υπάρχει μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση της REE και της δόσης της προπρανολόλης στην ομάδα παρέμβασης μόνο για τη δεύτερη χρονική περίοδο της μελέτης και όχι και για τη πρώτη. Η ισχυρή αυτή επίδραση όμως δεν φάνηκε και στη σύγκριση του μέσου όρου της μετρίσιμης και της προβλεπόμενης REE όπως περιγράφηκε και πιο πάνω τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή κάτι που μπορεί όμως να οφείλεται στο μικρό μέγεθος δείγματος ή στις ακραίες τιμές αυτών. Ακόμα θα πρέπει να σημειωθεί ότι το εύρος της δόσης του φαρμάκου δεν κυμαίνονταν στα ίδια επίπεδα και για τις δύο χρονικές στιγμές της μελέτης. Πιο αναλυτικά τη πρώτη εβδομάδα οι ασθενείς λάμβαναν από 30 έως 55 mg ανά ημέρα, ενώ τη τέταρτη εβδομάδα οι ίδιοι οι ασθενείς λάμβαναν από 75 έως 200 mg ανά ημέρα. Για να συγκρίνουμε τη συσχέτιση μεταξύ REE και δόση της προπρανολόλης, πρέπει πρώτα καθορίσουμε πως θα κατηγοριοποιηθεί το εύρος δοσολογίας του φαρμάκου. Με αυτό τον πρώτο θα εξασφαλίσουμε ότι οι συγκρίσεις μεταξύ REE και προπρανολόλης αντιπροσωπεύονται από τις ταξινομημένες δοσολογίες του φαρμάκου. Οπότε δεν μπορούμε να διαπιστώσουμε με βεβαιότητα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ REE και δόση της προπρανολόλης τη πρώτη εβδομάδα της μελέτης.

Από όλα τα παραπάνω θα μπορούσαμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι η προπρανολόλη φαίνεται να δρα μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα για τους περισσότερους ασθενείς και ίσως με αυτό τον τρόπο να περιορίζει την περαιτέρω αύξηση της REE τρεις εβδομάδες μετά. Όμως ενώ υπάρχει ισχυρή αρνητική συσχέτιση της δόσης της προπρανολόλης και της REE, η δράση της δεν φαίνεται να συνεχίζει και την τέταρτη εβδομάδα. Ίσως λοιπόν η δράση της προπρανολόλης να περιορίζεται στην πρώτη εβδομάδα μετά το έγκαυμα. Τα αποτελέσματα αυτά δεν συμφωνούν με μια πρόσφατη μελέτη που έγινε σε 179 παιδιατρικούς ασθενείς όπου φάνηκε η χορήγηση προπρανολόλης να μειώνει την REE κατά 20%, 6 μήνες μετά το έγκαυμα ⁽⁷⁹⁾. Αυτή η διαφορά μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η μελέτη που κάναμε δεν είχε τόσο μεγάλο δείγμα ασθενών και επίσης δεν ελέγξαμε τους ασθενείς για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός μήνα.

Όπως είχαμε αναφέρει και πιο πάνω η σύνθεση του ATP μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης είναι η πιο κοινή λειτουργία των μιτοχονδρίων. Αποτελεί διαδικασία που είναι σημαντική για τη σωστή λειτουργία του εγκεφάλου και των μυών. Αυτή η διαδικασία τυπικά προσδιορίζεται έμμεσα μέσω μέτρησης της κατανάλωσης του μιτοχονδριακού οξυγόνου ⁽⁸⁵⁾. Πιο συγκεκριμένα στο στάδιο 2 το οποίο εξετάσαμε και στη συνέχεια αναλύσαμε, η προσθήκη υποστρωμάτων παρέχει τα απαραίτητα καύσιμα για τα μιτοχόνδρια δημιουργώντας αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου που αντανakλά σε μεγάλο βαθμό το βασικό ρυθμό αγωγιμότητας πρωτονίων πίσω στη μιτοχονδριακή μήτρα. Επίσης το στάδιο 4 αναφέρεται στο ρυθμό αναπνοής που παραμένει μετά την πλήρη μετατροπή του ADP σε ATP.

Όσο αφορά λοιπόν τη αναπνοή διαρροής (στάδιο 2) και τη μιτοχονδριακή θερμογένεση (στάδιο 4) φάνηκε ότι στην ομάδα ελέγχου αλλά και στην ομάδα παρέμβασης αυξήθηκε η κατανάλωση οξυγόνου μεταξύ πρώτης και τέταρτη εβδομάδας. Πιο αναλυτικά ο μέσος όρος των τιμών του σταδίου 2 και 4 ήταν στατιστικά υψηλότερος τη τέταρτη εβδομάδα συγκριτικά με τη πρώτη και στις δύο ομάδες της μελέτης. Αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι η οξειδωτική ικανότητα του WAT αυξήθηκε. Πιο συγκεκριμένα αυξήθηκε η αποσυζευγμένη μιτοχονδριακή αναπνοή (θερμογένεση) κάτι που υποδηλώνει αλλαγή του WAT προς ένα περισσότερο θερμογόνο φαινότυπο.

Επίσης συγκρίναμε το μέσο όρο των επιπέδων οξυγόνου μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας παρέμβασης για τη δεύτερη χρονική περίοδο της μελέτης χωρίς όμως να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά. Ακόμα στον έλεγχο συσχετίσεων των μεταβλητών δόση προπρανολόλης, αναπνοή διαρροής και μιτοχονδριακή θερμογένεση μια και τέσσερις εβδομάδες μετά το έγκαυμα δεν φάνηκε να υπάρχει κάποιου είδους συσχέτιση. Αυτό επιβεβαιώνει με τη σειρά του όλα τα παραπάνω και μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι *ex vivo* η προπρανολόλη δεν φαίνεται να μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου από τον υποδόριο λιπώδη ιστό.

Επίσης όπως δείξαμε και στα αποτελέσματα δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της επιφάνειας του σώματος που είχε υποστεί θερμικό τραύμα και της REE αλλά ούτε και της αναπνοής διαρροής ή της μιτοχονδριακής θερμογένεσης. Οπότε δεν μπορούμε να ισχυριστούμε ότι το ποσοστό της συνολικής επιφάνειας του σώματός που ήταν καμένο επηρέασε τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ως προς την REE και την κατανάλωση οξυγόνου του σταδίου 2 και 4.

Συνολικά λοιπόν αυτό που προκύπτει από όλα τα παραπάνω είναι πως η προπρανολόλη *in vivo* φαίνεται να δρα τη πρώτη εβδομάδα και να περιορίζει την αύξηση της REE μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα κάτι όμως που δεν συνεχίζεται τρεις εβδομάδες μετά. Επίσης η προπρανολόλη *ex vivo* δεν φάνηκε να μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου όπως αναμέναμε και όπως είχαμε υποθέσει στην αρχή της έρευνας. Καταλήγοντας λοιπόν από τα πρώτα αυτά στοιχεία, φαίνεται πως η φαιοποίηση του WAT, μετά από ένα σοβαρό θερμικό τραυματισμό, δεν οφείλεται αποκλειστικά στο αδρενεργικό στρες, δεδομένου ότι η χρήση β-αδρενεργικών ανταγωνιστών δεν εμπόδισε τη φαιοποίηση του, αλλά ούτε και επιβράδυνε την αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου μετά το έγκαυμα. Φαίνεται λοιπόν πως άλλες είναι οι διαταραχές του μεταβολισμού στις οποίες είναι υποβεβλημένοι αυτοί οι ασθενείς και ίσως μέσω αυτών προκαλείται η φαιοποίηση του WAT. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι οποίες είναι πρωτογενείς μεσολαβητές της φλεγμονώδους αντίδρασης στο θερμικό τραυματισμό⁽⁶⁹⁾.

Όσο αφορά τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η ιντερλευκίνη-8 (IL-8), ο παράγοντας ενεργοποίησης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και η μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη -1(MCP-1) είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι μετά το έγκαυμα τα επίπεδά τους αυξάνονται και παραμένουν σε υψηλά επίπεδα για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα^(62,69). Επίσης έχει φανεί ότι οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες σε ζωικά μοντέλα μπορούν να επάγουν τη φαιοποίηση του WAT⁽⁸⁶⁾.

Θα μπορούσε λοιπόν τα αυξημένα επίπεδα κυτοκινών που εμφανίζονται μετά το έγκαυμα να είναι υπεύθυνα για τη φαιοποίηση του WAT σε αυτούς τους ασθενείς και ίσως η χρήση ενός ανταγωνιστή αυτών να σταματά τη διαδικασία αυτή. Αυτό θα πρέπει να διερευνηθεί περεταίρω μέσω ειδικά σχεδιασμένων μελετών, οι οποίες θα στοχεύουν στην ανεύρεση του ακριβή μηχανισμού που είναι υπεύθυνος για τη διαδικασία της φαιοποίησης στους εγκαυματίες ασθενείς.

Περιορισμοί Έρευνας

Στη παρούσα μελέτη υπάρχουν και αρκετοί περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη και περιορίζουν σε κάποιο βαθμό την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Πιο συγκεκριμένα το μικρό μέγεθος του δείγματος μας δεν είναι επαρκές να εντοπίσει στατιστικά σημαντικές διαφορές εκτός αν αυτές είναι υπερβολικά έντονες. Επιπλέον, όσο μικρότερο είναι το μέγεθος του δείγματος τόσο μεγαλύτερη βαρύτητα δίνεται στην επίδραση του κάθε υποκείμενου της έρευνας. Συνεπώς, ο στατιστικός έλεγχος γίνεται πιο ευάλωτος, αυξάνοντας την πιθανότητα μεμονωμένα υποκείμενα να επηρεάζουν δυσανάλογα το αποτέλεσμα της απόρριψης ή μη απόρριψης. Επίσης προσπαθήσαμε να ελέγξουμε αν η προπρανολόλη επιδρά στη φαιοποίηση του WAT ελέγχοντας την κατανάλωση οξυγόνου τόσο *in vivo* με την έμμεση θερμιδομετρία όσο και *ex vivo* με τη βοήθεια του οξυγονογράφου. Δεν προσδιορίστηκε όμως η επίδραση του β-ανταγωνιστή *in vivo* στα μιτοχόνδρια του WAT. Χρειάζεται λοιπόν να ληφθούν υπόψη και άλλοι παράμετροι για να μπορέσουμε να διατυπώσουμε με σιγουριά αν η προπρανολόλη μπορεί να εμποδίζει τη φαιοποίηση του WAT. Θα μπορούσαμε να εξετάσουμε την έκφραση κάποιων γονιδίων και συγκεκριμένα την έκφραση των γονιδίων της UCP-1 με τη βοήθεια της μεθόδου PCR όπως επίσης και τα επίπεδα της UCP-1 στο WAT μέσω της μεθόδου ανάλυσης ELISA.

Ακόμα μελετήσαμε τις επιδράσεις της προπρανολόλης σε εγκαυματίες ασθενείς για μια εβδομάδα και για ένα μήνα μετά το έγκαυμα. Βλέπουμε λοιπόν ότι το χρονικό διάστημα όπου ελέγξαμε τους ασθενείς αυτούς δεν ήταν μεγάλο. Ο έλεγχος αυτών των ασθενών θα πρέπει να συνεχιστεί και να ελέγξουμε τι συμβαίνει έξι μήνες και ένα χρόνο μετά το έγκαυμα, αν δηλαδή η προπρανολόλη συνεχίζει να μην παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα ως προς τη φαιοποίηση του WAT για να μπορέσουμε να καταλήξουμε σε ένα ασφαλή συμπέρασμα.

Τέλος θα πρέπει να γίνουν αντίστοιχες μελέτες και σε ζωικά μοντέλα ώστε να βρεθεί αρχικά ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται η φαιοποίηση του WAT στους ασθενείς με εγκαύματα και στη συνέχεια να ανακαλυφθεί η ουσία-ανταγωνιστής που θα μπορέσει να σταματήσει αυτή τη διαδικασία.

Σύνοψη και μελλοντικές κατευθύνσεις

Συνολικά αυτό που παρατηρήθηκε από τη παρούσα μελέτη για τις δύο ομάδες είναι ότι είχαν συγκρίσιμα χαρακτηριστικά και αυτό μας έδωσε τη δυνατότητα να συγκρίνουμε τις δυο ομάδες ως προς τη δραστικότητα της προπρανολόλης. Αυτό που παρατηρήθηκε ήταν ότι *ex vivo* η προπρανολόλη δεν είναι αποτελεσματική ως προς τον περιορισμό της αύξησης κατανάλωσης οξυγόνου στο υποδόριο λιπώδη ιστό. Από την άλλη *in vivo*, η προπρανολόλη φαίνεται να δρα μια εβδομάδα μετά το έγκαυμα για τους περισσότερους ασθενείς κάτι που δεν φαίνεται να συνεχίζει και για την τέταρτη εβδομάδα. Η ισχυρή, όμως αρνητική συσχέτιση μεταξύ της δόσης της προπρανολόλης και της REE τη τέταρτη εβδομάδα της έρευνας μας δίνει ελπίδες ότι ίσως ο β-αδρενεργικός αυτός αναστολέας συνεχίζει τη δράση του και τρεις εβδομάδες μετά κάτι που δεν φάνηκε από τη σύγκριση των μέσων όρων μετρήσιμης και προβλεπόμενης REE λόγω του μικρού δείγματος και ίσως λόγω κάποιων ακραίων τιμών του δείγματος. Ολοκληρώνοντας λοιπόν φαίνεται ότι η φαιοποίηση του WAT δεν οφείλεται αποκλειστικά στο αδρενεργικό στρες, μπορεί λοιπόν να οφείλεται και σε άλλες διαταραχές του μεταβολισμού στις οποίες είναι υποβεβλημένοι αυτοί οι ασθενείς. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες όμως χρειάζεται περεταίρω μελέτη κατά την οποία θα πρέπει να εξεταστούν και άλλοι παράμετροι όπως είναι τα επίπεδα των κυτοκινών, θα πρέπει το δείγμα να είναι μεγαλύτερο από το τωρινό με σκοπό να έχουμε εγκυρότερα αποτελέσματα και το χρονικό διάστημα μελέτης αυτών των ασθενών να είναι μεγαλύτερο ώστε να βεβαιωθούμε για την αποτελεσματικότητα ή μη του φαρμάκου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Docherty J. Subtypes of functional α_1 - and α_2 –adrenoreceptors. *European Journal of Pharmacology*. 1998; 361: 1-15.
2. Bylund D. Subtypes of α_1 - and α_2 -adrenergic receptors. *FASEB Journal*. 1992; 6: 832-839.
3. Tattersfield A.E. Adrenergic receptor. Geoffrey J. Laurent and Steven D. Shapiro. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2006: 53-57.
4. Piascik M, Perez D. α_1 adrenergic receptors: New insights and Directions. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2001; 298: 403-410.
5. Schmitz J, Graham R, Sagalowsky A and Pettinger W. Renal alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors: biochemical and pharmacological correlations. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1981; 219: 400-406.
6. Ruuskanen J, Xhaard H, Marjamaki A et al. Identification of duplicated fourth alpha2-adrenergic receptor subtypes by cloning and mapping of five receptor genes in zebrafish. *Molecular Biology and Evolution*. 2004; 21: 14-28.
7. Khan Z, Ferguson C and Jones R. Alpha 2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999; 54: 146-165.
8. Woodman O, Vatner S. Coronary vasoconstriction mediated by alpha-1 and alpha-2 adrenoreceptors in conscious dogs. *American Journal of Physiology*. 1987; 253: 388-393.
9. Biaggioni I, Robertson D. Adrenoreceptor Agonists and Sympathomimetic Drugs. 11th Edition. San Francisco, Katzung B, Trevor A and Masters S. Basic and Clinical Pharmacology. The Mc Gram –Hill Companies, 2009: 220-235.
10. Παπαδόπουλος Ι, Παπαδόπουλος Γ. Αδρενεργικοί Αγωνιστές. 2^η έκδοση. Αθήνα. Φαρμακολογία. Επιστημονικές Εκδόσεις 'ΓΡ. Παρισιάνος', 1998: 63-65.
11. Sawa M, Harada H. Recent. Developments in the Design of Orally Bioavailable β_3 -adrenergic receptor agonists. *Current Medical Chemistry*. 2006; 13:25-37.
12. Coman O, Paunescu H, Ghita I, Coman L, Badararu A and Fulgal. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, historical, functional and pharmacological approaches. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2009; 50: 169-179.

13. Ferrer-Lorente R, Cabot C, Fernandez-Lopez J, Alemany M. Combined effects of oleoyl-estrone and a beta3-adrenergic agonist (CL316,243) on lipid stores on diet-induced overweight male Wistar rats. *Life Science*. 2005; 77:2051-2058.
14. Emorine L, Marullo S, Briend-Sutren M, Patey G, Tate K, Delavier- Klutchko C et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science*. 1989; 245: 1118-1121.
15. Strosberg A. Structure and function of the beta 3 –adrenergic receptor. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1997; 37: 421-450.
16. Klingenspor M. Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis. *Experimental physiology*. 2003; 88: 141-148.
17. Nicholls D and Locke R. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiological Review*. 1984; 64: 1-64.
18. Petrovic N, Walden T, Shabalina I, Timmons J, Cannon B and Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator–activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2010; 285: 7153- 7164.
19. Harms M and Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine*. 2013; 19:1252-1263.
20. Vitali, A, Murano I, Zingaretti M, Frontini A, Ricquier D and Cinti S. The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. *Journal of Lipid Research*. 2012; 53: 619–629.
21. Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti M, Ceresi E, Barbatelli G and Cinti. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243–treated rats derive directly from white adipocytes. *American Journal of Physiology.Cell Physiology*. 2000; 279: 670–681.
22. Lafontan M and Berlan M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *Journal of Lipid Research*. 1993; 34: 1057-1091.
23. Pico C, Bonet ML, Palou A. Stimulation of uncoupling protein synthesis in white adipose tissue of mice treated with the beta 3-adrenergic agonist CGP-12177. *Cellular and Molecular Life Science*. 1998; 54: 191–195.

24. Granneman JG, Li P, Zhu Z, Lu Y. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue I: effects of beta3-adrenergic receptor activation. *American Journal of Physiology*. 2005; 289: 608–616.
25. Koh YJ, Park BH, Park JH, Han J, Lee IK, Park JW, Koh GY. Activation of PPAR gamma induces profound multilocularization of adipocytes in adult mouse white adipose tissues. *Experimental and Molecular Medicine*. 2009; 41: 880–895.
26. Bogacka I, Xie H, Bray GA, Smith SR. Pioglitazone induces mitochondrial biogenesis in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes*. 2005; 54: 1392–1399.
27. Hondares E, Mora O, Yubero P, Rodriguez de la Concepcion M, Iglesias R, Giralt M and Villarroya F. Thiazolidinediones and rexinoids induce peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator (PGC)-1alpha gene transcription: an autoregulatory loop controls PGC-1alpha expression in adipocytes via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivation. *Endocrinology*. 2006; 147: 2829–2838.
28. Sell H, Berger JP, Samson P, Castriota G, Lalonde J, Deshaies Y and Richard D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist increases the capacity for sympathetically mediated thermogenesis in lean and ob/ob mice, *Endocrinology*. 2004; 145: 3925–3934.
29. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, and Kajimura S. PPARgamma agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein, *Cell Metabolism*. 2012; 15: 395–404.
30. Tiraby C, Tavernier G, Lefort C, Larrouy D, Bouillaud F, Ricquier D and Langin D. Acquisition of brown fat cell features by human white adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278: 33370–33376.
31. Cao W, Daniel KW, Robidoux J, Puigserver P, Medvedev AV, Bai X et al. p-38 mitogen-activated protein kinase is the central regulator of cyclic AMP-dependent transcription of the brown fat uncoupling protein 1 gene. *Molecular and Cellular Biology*. 2004; 24: 3057–3067.
32. Wulf A, Harneit A, Kroger M, Kebenko M, Wetzel M, Weitzel J et al. T3-mediated expression of PGC-1 α via a far upstream located thyroid hormone response element. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2008; 287: 90–95.

33. Hondares E, Mora O, Yubero P, Rodriguez de la Concepcion M, Inglesias R, Giralt M et al. Thiazolidinediones and rexinoids induce peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator (PGC)-1 α gene transcription: an autoregulatory loop controls PGC-1 α expression in adipocytes via peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivation. *Endocrinology*. 2006; 147: 2829–2838.
34. Scimè, A, Grenier G, Huh MS, Gillespie MA, Bevilacqua L, Harper MA et al. Rb and p107 regulate preadipocyte differentiation into white versus brown fat through repression of PGC-1 α . *Cell Metabolism*. 2005; 2: 283–295.
35. Hallberg M, Morganstein DL, Kiskinis E, Shah K, Kralli A, Dilworth SM et al. A functional interaction between RIP140 and PGC-1 α regulates the expression of the lipid droplet protein CIDEA. *Molecular and Cellular Biology*. 2008; 28: 6785–6795.
36. Wang H, Zhang Y, Yehuda-Shnaidman E, Medvedev AV, Kumar N, Daniel KW et al. Liver X receptor α is a transcriptional repressor of the uncoupling protein 1 gene and the brown fat phenotype. *Molecular and Cellular Biology*. 2008; 28: 2187–2200 .
37. Lee JY, Takahashi N, Yasubuchi M, Kim YI, Hashizaki H, Kim MJ et al. Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes. *American Journal of Physiology*. 2012; 302: 463–472.
38. Chartoumpekis DV, Habeos IG, Ziros PG, Psyrogiannis AI, Kyriazopoulou VE and Papavassiliou AG. Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. *Molecular Medicine*. 2011; 17: 736–740.
39. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes and Development*. 2012; 26: 271–281.
40. Seale P, Kajimura S, Yang W, Chin S, Rohas L, Uldry M et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metabolism*. 2007; 6: 38–54.
41. Virtanen K, Lidell M, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360: 1518–1525.
42. Lee P, Zhao J, Swarbrick M, Gracie G, Bova R, Greenfield J et al. High prevalence of brown adipose tissue in adult humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96: 2450–2455.

43. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Kuang S, Scime A et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. 2008; 454: 961–967.
44. Cannon, B and Nedergaard, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews*. 2004; 84: 277–359.
45. Elias I, Franckhauser S, Ferre T, Vila L, Tafuro S, Munoz S et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2012; 61: 1801–1813.
46. Wu J, Bostrom P, Sparks L, Ye L, Choi J, Giang A et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012; 150: 366–376.
47. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463–468
48. Chainani-Wu N, Weidner G, Purnell D, Frenda S, Merritt Worden T, Kemp C et al. Relation of B-type natriuretic peptide levels to body mass index after comprehensive lifestyle changes. *American Journal of Cardiology*. 2010; 105: 1570–1576.
49. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessi-Fulgheri P, Zhang C et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122: 1022–1036.
50. Hasek BE, Stewart LK, Henagan TM, Boudreau A, Lenard NR, Black C et al. Dietary methionine restriction enhances metabolic flexibility and increases uncoupled respiration in both fed and fasted states. *American Journal of Physiology*. 2010; 299: 728–739.
51. Plaisance EP, Henagan TM, Echlin H, Boudreau A, Hill KL, Lenard NR et al. Role of beta-adrenergic receptors in the hyperphagic and hypermetabolic responses to dietary methionine restriction. *American Journal of Physiology*. 2010; 299: 740–750.
52. Delahaye F, Lukaszewski MA, Wattez JS, Cisse O, Dutriez-Casteloot I, Fajardy I et al. Maternal perinatal undernutrition programs a “brown-like” phenotype of gonadal white fat in male rat at weaning, *American Journal of Physiology*. 2010; 299: 101–110.

53. Joo JI, Kim DH, Choi JW, Yun JW. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet, *Journal of. Proteome Research*. 2010; 9: 2977–2987.
54. Watanabe T, Kawada T, Yamamoto M and Iwai K. Capsaicin, a pungent principle of hot red pepper, evokes catecholamine secretion from the adrenal medulla of anesthetized rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1987; 142: 259–264.
55. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Funayama K, Miyashita K. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005; 332: 392–397.
56. Rodriguez VM, Portillo MP, Pico C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002; 75: 213–220.
57. Vogler O, Lopez-Bellan A, Alemany R, Tofe S, Gonzalez M, Quevedo J et al. Structure–effect relation of C18 long-chain fatty acids in the reduction of body weight in rats. *International Journal of Obesity*. 2008; 32: 464 -473.
58. Alemany R, Vogler O, Teres S, Egea C, Baamonde C, Barcelo F et al. Antihypertensive action of 2-hydroxyoleic acid in SHR via modulation of the protein kinase A pathway and Rho kinase. *Journal of Lipid Research*. 2006; 47: 1762–1770.
59. Wendel AA, Purushotham A, Liu LF, Belury MA, Conjugated linoleic acid induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of ob/ob mice. *Lipids*. 2009; 44: 975–982.
60. Liu YC, Satoh K and Hasegawa Y. Feeding scallop shell powder induces the expression of uncoupling protein 1 (UCP1) in white adipose tissue of rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 2006; 70: 2733–2738.
61. Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*. 2011; 37:1087–100.
62. Jeschke M, Chinkes D, Finnetry C, Kulp G, Suman O, Norbury W et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Annals of Surgery*. 2008; 248: 387-401.

63. Wolfe RR. Review: acute versus chronic response to burn injury. *New England Journal of Medicine*. 1981; 8: 105–15.
64. Przkora R, Barrow RE, Jeschke MG, Suman OE, Celis M, Sanford AP et al. Body composition changes with time in pediatric burn patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2006; 60: 968–971.
65. Przkora R, Jeschke MG, Barrow RE, Suman OE, Meyer WJ, Finnerty CC et al. Metabolic and hormonal changes of severely burned children receiving long-term oxandrolone treatment. *Annals of Surgery*. 2005; 242: 384–391.
66. Herndon DN and Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet*. 2004; 363: 1895-1902.
67. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Annals of Surgery*. 2008; 248: 387–401.
68. Kulp GA, Herndon DN, Lee JO, Suman OE and Jeschke MG. Extent and magnitude of catecholamine surge in pediatric burned patients. *Shock*. 2010; 33: 369–374.
69. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty C, Williams F, Kraft R et al. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *Plos One*. 2011; 6: 21245.
70. Jahoor F, Desai M, Herndon DN and Wolfe RR. Dynamics of the protein metabolic response to burn injury. *Metabolism*. 1988; 37: 330–337.
71. Klein GL. Burn-induced bone loss: Importance, mechanisms and management. *Journal of Burns Wounds*. 2006; 5: 5.
72. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H and Wolfe M. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *New England Journal of Medicine*. 1987; 317: 403–408.
73. Wilmore DW, Mason AD Jr and Pruitt BA Jr. Insulin response to glucose in hypermetabolic burn patients. *Annals of Surgery*. 1976; 183: 314–320.
74. Soderlund V, Larsson SA and Jacobsson H. Reduction of FGD uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2007; 34: 1018-1022.

75. Barrow RE, Wolfe RR, Dasu MR, Barrow LN and Herndon DN. The use of beta-adrenergic blockade in preventing traumainduced hepatomegaly. *Annals of Surgery*. 2006; 243: 115–120.
76. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL and Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta blockade after severe burns. *The New England Journal of Medicine*. 2001; 345: 1223–1229.
77. Nerdergaard J, Bengtsson T and Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adults humans. *American Journal of Physiology*. 2007; 293: 444–452.
78. Zhang Q, Ma B, Fischman A, Tompkins R and Carter E. Increase uncoupling protein 1 mRNA expression in mice brown adipose tissue after burn injury. *Journal of Burn Care and Research*. 2008; 29: 358-362.
79. Herndon D, Rodriguez N, Diaz E, Hedge S, Jennings K, Mlcak R et al. Long-Term Propranolol use in Severely Burned Pediatric Patients. *Annals of Surgery*. 2012; 256: 402-411.
80. Kraunsoe R, Boushel R, Hansen C, Schjerling P, Qvortrup K, Støckel M et al. Mitochondrial respiration in subcutaneous and visceral adipose tissue from patients with morbid obesity. *Journal of Physiology*. 2010; 588: 2023-2032.
81. Weir J. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *Journal of Physiology*. 1949; 109: 1-9.
82. Rosa A and Shizgal H. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1984; 40: 168-182.
83. Rojas Y, Finnerty C, Radhakrishnan R and Herndon D. Burns: an update on current pharmacotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2012; 13: 2485-2494.
84. Rofle D, Brown G. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiological Reviews*. 1997; 77: 731-758.
85. Perry C, Kane D, Lanza I and Neuffer D. Methods for assessing mitochondrial function in diabetes. *Diabetes*. 2013; 62: 1041-1053.
86. Qui Y, Nguyen K, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley R et al. Eosinophils and type 2 cytokines signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014; 157: 1292-1308.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακες Ποσοστού Διαφοράς Μετρήσιμης και Προβλεπόμενης REE

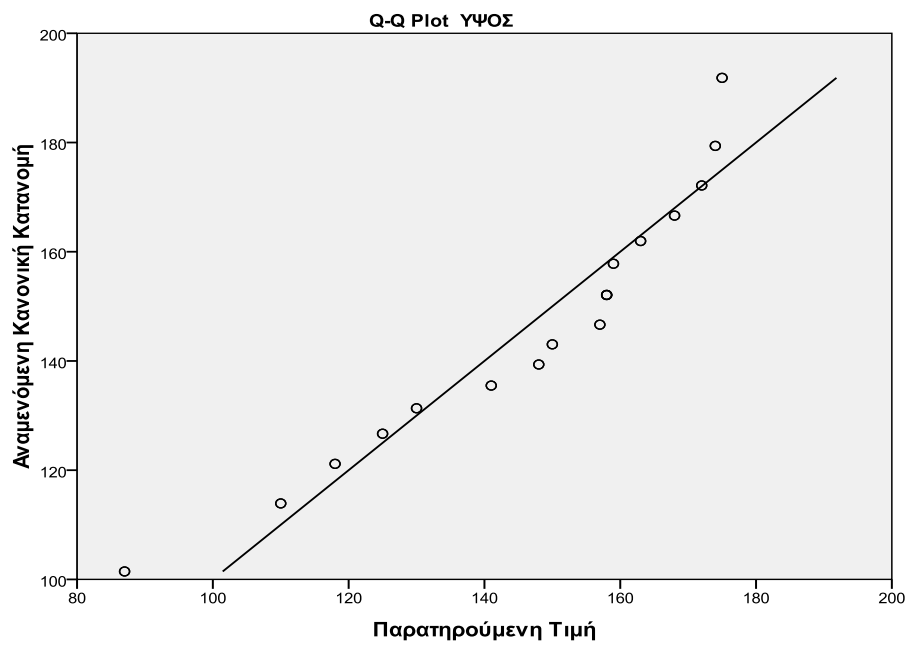
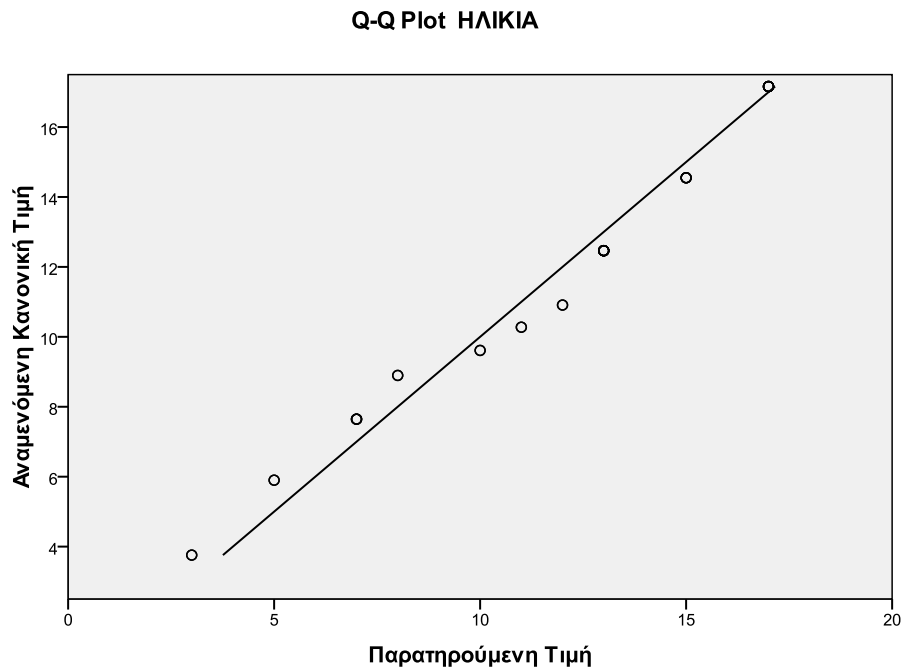
ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (ΠΟΣΟΣΤΟ ΜΕΤΡΗΣΙΜΗΣ REE ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ)		
ΑΣΘΕΝΕΙΣ (Α/Α)	1 ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΜΕΤΑ ΤΟ ΕΓΚΑΥΜΑ	4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟ ΕΓΚΑΥΜΑ
1	2% χαμηλότερη	44% υψηλότερη
2	16% υψηλότερη	62% υψηλότερη
3	24% υψηλότερη	83% υψηλότερη
4	64% υψηλότερη	84% υψηλότερη
5	72% υψηλότερη	115% υψηλότερη
6	38% υψηλότερη	47% υψηλότερη
7	44% υψηλότερη	10% χαμηλότερη
8	78% υψηλότερη	40 % υψηλότερη

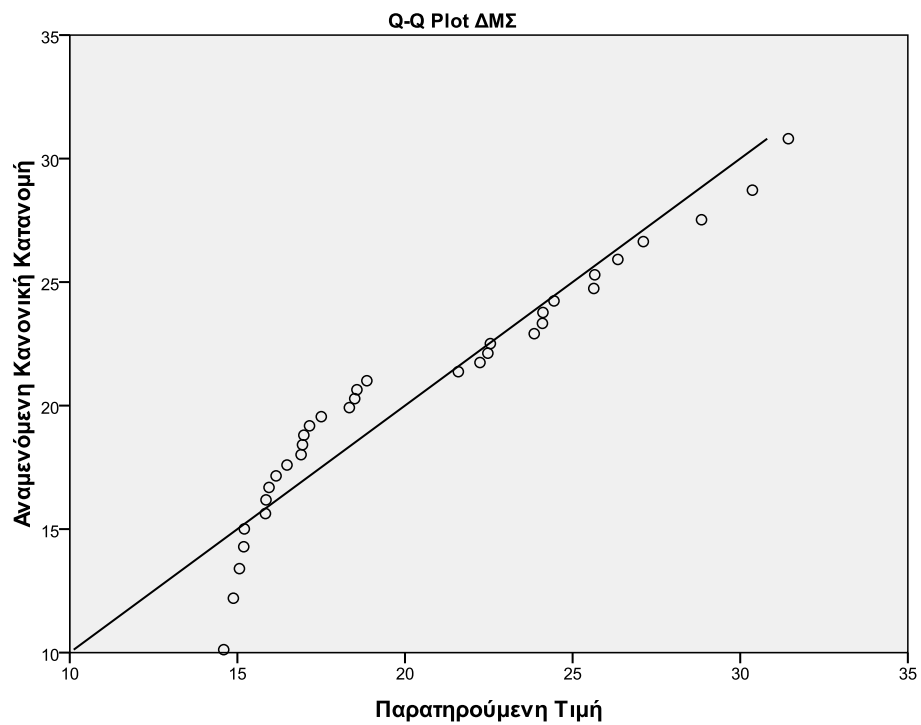
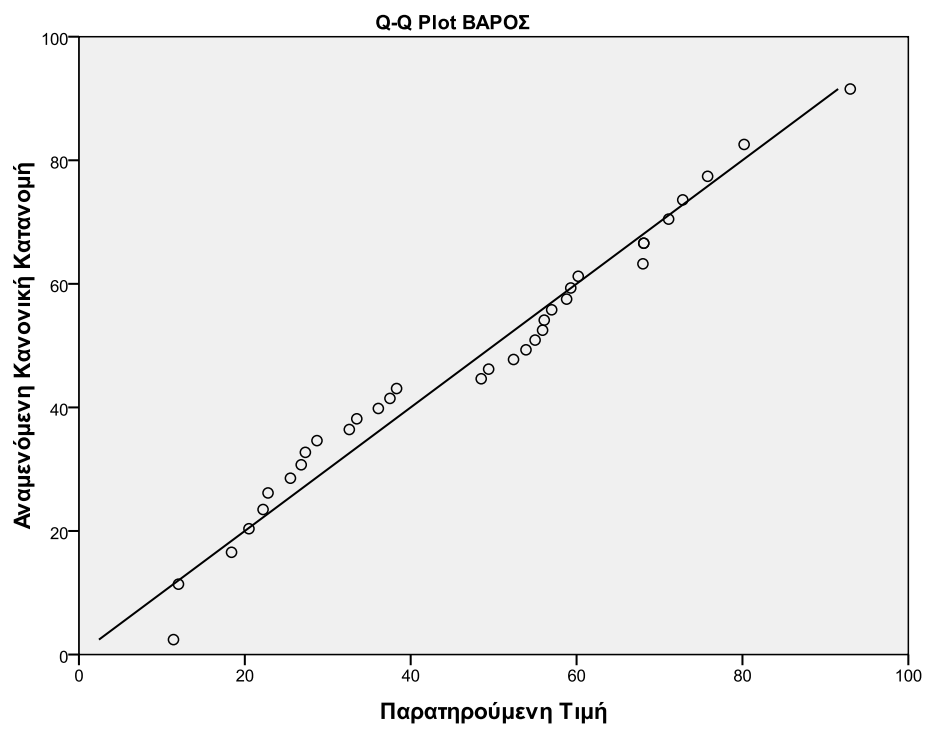
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Προβλεπόμενο ποσοστό μετρήσιμης και προβλεπόμενης REE της ομάδας ελέγχου

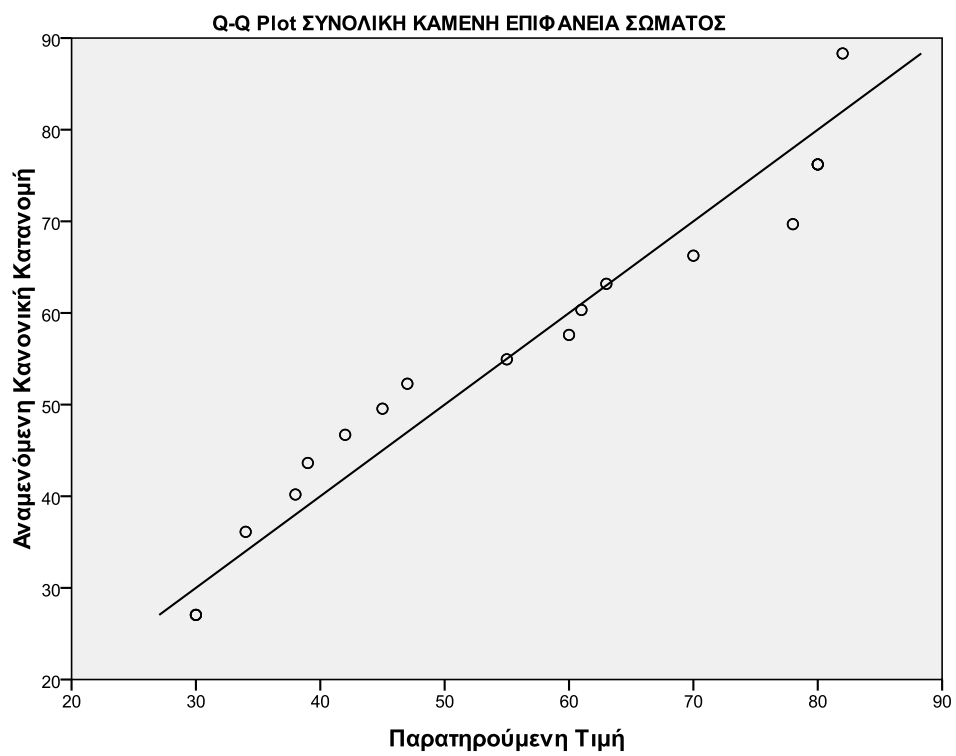
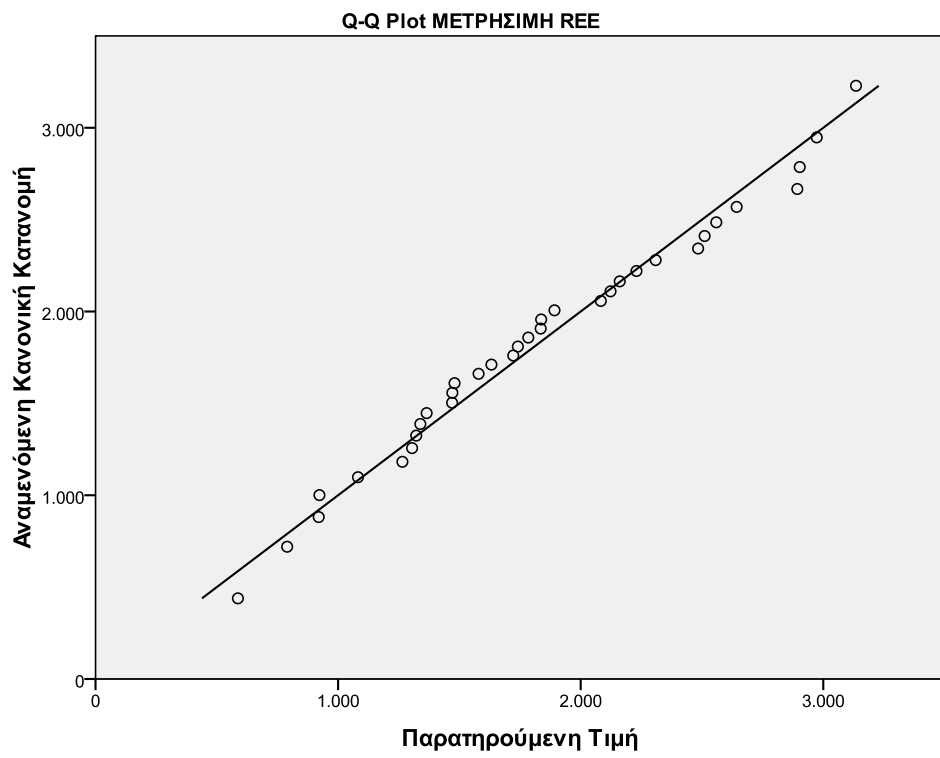
ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ (ΠΟΣΟΣΤΟ ΜΕΤΡΗΣΙΜΗΣ REE ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ)		
ΑΣΘΕΝΕΙΣ (Α/Α)	1 ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΜΕΤΑ ΤΟ ΕΓΚΑΥΜΑ	4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟ ΕΓΚΑΥΜΑ
1	14% υψηλότερη	89% υψηλότερη
2	20% υψηλότερη	64% υψηλότερη
3	3% υψηλότερη	36% υψηλότερη
4	1% χαμηλότερη	78% υψηλότερη
5	15% χαμηλότερη	6% χαμηλότερη
6	10% χαμηλότερη	50% υψηλότερη
7	9% χαμηλότερη	33% υψηλότερη
8	17% χαμηλότερη	15% υψηλότερη
9	87% υψηλότερη	31% υψηλότερη

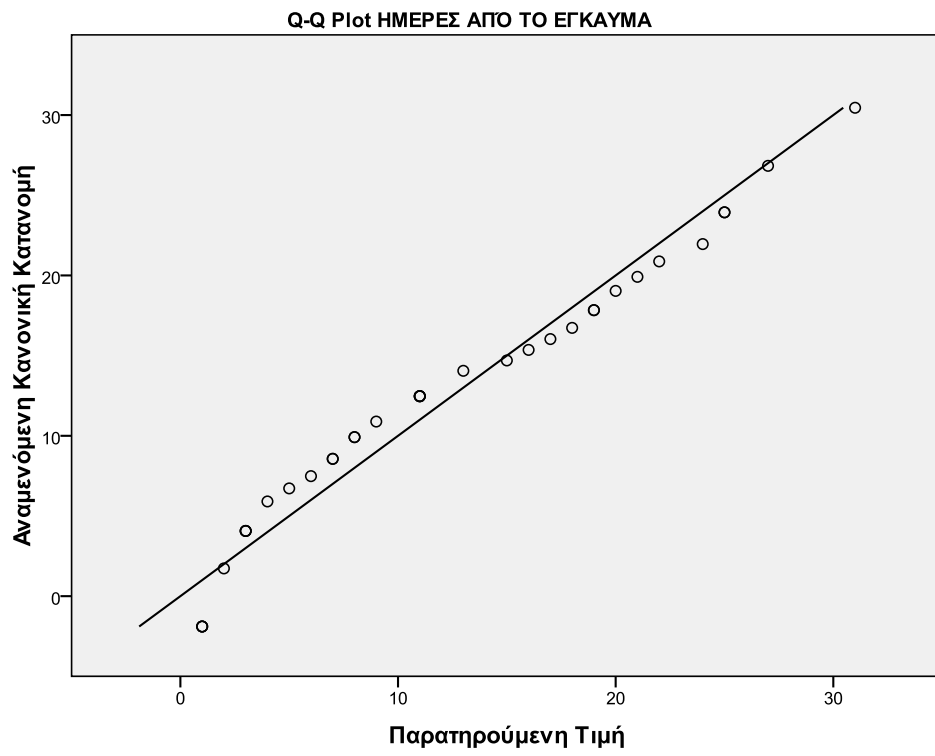
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Προβλεπόμενο ποσοστό μεταξύ μετρήσιμης και προβλεπόμενης REE της ομάδας παρέμβασης

Γραφήματα Κανονικότητας (Q – Q plots)









ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

REE	Resting Energy Expenditure	Ημερήσια Ενεργειακή Δαπάνη
WAT	White Adipose Tissue	Λευκός Λιπώδης Ιστός
BAT	Brown Adipose Tissue	Φαίος Λιπώδης Ιστός
UTMB	University Medical Branch	Πανεπιστήμιο Ιατρικού Κλάδου
GPCR	G protein-coupled receptors	G συζευγμένοι πρωτεϊνικοί υποδοχείς
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	Κυκλική Μονοφωσφορική Αδενοσίνη
PKA	Protein Kinase Alpha	Πρωτεϊνική Κινάση Άλφα
UCP-1	Uncoupling Protein -1	Πρωτεΐνη Αποσύζευξης 1
ATP	Adenosine triphosphate	Τριφωσφορική Αδενοσίνη
ADP	Adenosine Diphosphate	Διφωσφορική Αδενοσίνη
Myf-5	Myogenic factor 5	Κωδικοποιημένο Μυογονικός Παράγοντας -1
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	Ενεργοποιητής Υπεροξειδιοσωμάτων υποδοχέα γ
PGC-1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha	Ενεργοποιητής υπεροξειδιοσωμάτων υποδοχέα γ - συνεργοποιητής 1 α
Ca-EGTA	Calcium-ethylene glycol tetraacetic acid	Ασβέστιο - τετραοξικό οξύ αιθυλενογλυκόλης
MgCl ₂	Magnesium chloride	Χλωριούχο Μαγνήσιο
EGTA	Ethylene glycol tetraacetic acid	Αιθυλενογλυκόλη τετραοξικό οξύ
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1- Piperazineethanesulfonic acid	4-διυδροξυαιθυλο-1- πιπεραζινοαιθανοσουλφονικό οξύ
T3	triiodothyronine	Τριιωδοθυρονίνη
FGF21	Fibroblast growth factor 21	Αυξητικός Παράγοντας Ινοβλαστών
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας
CLA	Conjugated linoleic acids	Συζευγμένα Λινολεϊκά Οξέα
BSA	Burned Surface Area	Καμένη Επιφάνεια Σώματος
ΚΝΣ		Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΔΜΣ		Δείκτης Μάζας Σώματος