

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ
ΜΕ ΤΟ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ RedoxSYS ΣΕ
ΣΗΠΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ.

REDOX STATUS ASSESSMENT IN SEPTIC AND OBESE
PATIENTS USING THE RedoxSYS DIAGNOSTIC SYSTEM.



ΛΟΥΚΙΑΝΟΣ ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημήτριος Κουρέτας(επιβλέπων): Καθηγητής Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών του Τμήματος Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δημήτριος Στάγκος: Λέκτορας Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών του Τμήματος Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Αθανάσιος Τζιαμούρτας: Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοχημείας της Άσκησης του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Δημήτριο Κουρέτα, Καθηγητή Φυσιολογίας Ζώων του Τμήματος Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας, για την ανάθεση της διπλωματικής μου εργασίας, όπου ασχολήθηκα με ένα ενδιαφέρον θέμα που μου προσέφερε νέες και πολύτιμες γνώσεις.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κ. Δημήτριο Στάγκο, Λέκτορα του Τμήματος Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας για όλη την βοήθεια που μου προσέφερε κατά την διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλη την ομάδα του εργαστηρίου για το ιδιαίτερα φιλικό και συνεργατικό κλίμα που αναπτύχθηκε στο εργαστήριο και ιδιαίτερα τους διδάκτορες και υποψήφιους διδάκτορες Κωσταντίνο Γερασόπουλο, Νίκο Γκουτζουρέλα, Αλέξανδρο Πρίφτη, Υπάτιο Σπανίδη και Σωτηρίνα Μακρή για την πολύτιμη βοήθειά τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ (ΟΡΙΣΜΟΣ)	8
ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ	8
ΕΠΠΤΩΣΕΙΣ	10
ΘΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ.....	11
ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ	11
ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ.....	13
ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	14
Ο ΟΡΟΣ ΣΗΨΗ.....	18
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ (SIRS):	19
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	21
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ	22
ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ	23
ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΥΠΩΝ ΣΗΨΗΣ.....	24
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	26
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ (ΟΡΙΣΜΟΣ).....	26
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	27
ΕΠΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ.....	29
ΑΙΤΙΑ	30
ΔΙΑΤΡΟΦΗ	31
ΚΑΘΙΣΤΙΚΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ	32
ΓΕΝΕΤΙΚΗ.....	32
ΆΛΛΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ.....	33
ΛΟΙΜΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	34
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	34
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	36
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ RedoxSYS.....	37
ΤΡΟΠΟΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ RedoxSYS	38
ΣΚΟΠΟΣ	40
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	41
ΣΥΛΛΟΓΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΑΙΜΟΛΥΜΑΤΟΣ ..	41

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ sORP ΚΑΙ cORP ΜΕ ΤΟ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ RedoxSYS	41
ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΑΝΤΙΔΡΟΥΝ ΜΕ ΤΟ ΘΕΙΟΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ (TBARS) ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ	42
ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΑ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΑ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ (PC)	42
ΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ (TAC) ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ	43
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	44
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	45
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΣΤΑΤΙΚΟΥ ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ (SORP)	45
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΧΩΡΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ (CAPACITY ORP)	46
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (TAC)	47
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΟΥΣΙΩΝ ΠΟΥ ΑΝΤΙΔΡΟΥΝ ΜΕ ΤΟ ΘΕΙΟΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ (TBARS)	47
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΩΝ	48
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	53

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Θεωρείται πλέον δεδομένο ότι η σήψη επάγει οξειδωτικό στρες λόγω συνεχούς άμυνας και φλεγμονώδους απόκρισης του οργανισμού. Αυξάνει δηλαδή τις ελεύθερες ρίζες τα νιτρικά οξέα και τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Επίσης η παχυσαρκία προκαλεί οξειδωτικό στρες λόγω υπεργλυκαιμίας, αύξησης της δραστηριότητας των μυών προκείμενου να μεταφέρουν το παραπάνω βάρος, αύξησης λίπους σε ιστούς και χαμηλού βαθμού ενδοτοξιναιμίας. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η χρήση των δεικτών αξιολόγησης του οξειδοαναγωγικού ισοζυγίου sORP και cORP για τον υπολογισμό του οξειδωτικού στρες στο πλάσμα σηπτικών ασθενών καθώς και το πιθανό αποτέλεσμα του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από παχυσαρκία σε σηπτικούς ασθενείς. Σε προηγούμενη πτυχιακή εργασία μελετήθηκαν τα ίδια δείγματα με «συμβατικούς» δείκτες του οξειδωτικού στρες, όπως η γλουταθειόνη (GSH), η δραστηριότητα της καταλάσης, ουσίες που αντιδρούν με θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS), πρωτεϊνικά καρβονύλια (CARB) και η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC). Οι τιμές ORP συγκρίθηκαν με τους «συμβατικούς» δείκτες οξειδωτικού στρες. Για την διεξαγωγή της έρευνας χρησιμοποιήθηκε πλάσμα από 42 ασθενείς, οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε 4 κατηγορίες: σε μη σηπτικούς μη παχύσαρκους μη σηπτικούς παχύσαρκους, σηπτικούς μη παχύσαρκους και σε σηπτικούς παχύσαρκους ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι για τον δείκτη sORP είχαμε μια στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$) αύξηση στην ομάδα των σηπτικών και των παχύσαρκων σηπτικών σε σχέση με την ομάδα των μη σηπτικών ενώ για τον δείκτη cORP υπήρχε μια στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$) μείωση στην ομάδα των σηπτικών και των παχύσαρκων σηπτικών σε σχέση με την ομάδα των μη σηπτικών και παχύσαρκων μη σηπτικών. Το κύριο πλεονέκτημα της χρήσης των δεικτών sORP και cORP για τη μέτρηση του οξειδωτικού στρες είναι η ταχεία μέτρηση και ο μικρός όγκος του πλάσματος (20μl) που χρησιμοποιήθηκε.

ABSTRACT

It is a fact that sepsis induces the occurrence of oxidative stress due to the constant activation of defense systems and inflammatory response. Thus, free radicals, nitric acids and inflammatory cytokines are increased. Furthermore, obesity may cause oxidative stress due to the ensuing hyperglycemia deriving from the increased muscle activity in order to carry the excess weight, the increased fat content as well as a low level of endotoxemia. The aim of the current study was to use the redox status markers sORP and cORP to assess the plasma's oxidative stress levels in septic patients. In addition, the potential effect of obesity-associated oxidative stress on septic patients was examined. In a previous study the same samples were examined using five different markers, namely Glutathione (GSH) levels, Catalase activity (CAT), Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), Protein carbonyl levels (CARB) and Total Antioxidant Capacity (TAC). Thus, the obtained ORP values from this study were compared to the aforementioned markers. A total of 42 subjects were used, divided in four categories: non septic non obese, non septic obese, septic non obese and septic obese patients. According to the results, on the one hand sORP displayed a statistically significant increase ($p < 0,05$) in both the septic and obese septic groups. On the other hand, cORP was statistically significantly decreased ($p < 0,05$) in the septic as well as in the obese septic group. The main advantage of utilizing the sORP and cORP markers for oxidative stress assessment is the combination of fast measurement using only a tiny amount of plasma (20 μ l).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ (ΟΡΙΣΜΟΣ)

Ως οξειδωτικό στρες ορίζεται η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των προοξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών ουσιών του κυττάρου και οφείλεται είτε σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών είτε σε ανεπάρκεια των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Η εμφάνισή του μπορεί να οφείλεται σε ενδογενείς αλλά και σε εξωγενείς παράγοντες. Το οξειδωτικό στρες ενοχοποιείται στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων καθώς και στη διεργασία της γήρανσης, με αποτέλεσμα να παρουσιάζει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον η προσπάθεια φαρμακολογικής τροποποίησης της απόκρισης των οργανισμών στο οξειδωτικό στρες (Klatt & Lamas 2000)

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

Ως ελεύθερη ρίζα ορίζεται κάθε άτομο ή μόριο στοιχείου ή χημικής ένωσης το οποίο περιέχει ένα ή περισσότερα μη συζευγμένα ηλεκτρόνια στην εξωτερική στοιβάδα σθένους (Halliwell 1987). Οι ελεύθερες ρίζες είναι πολύ ασταθή μόρια με σύντομη διάρκεια ζωής αφού αντιδρούν άμεσα με παρακείμενα μόρια, αποσπώντας από αυτά ένα ηλεκτρόνιο για να ζευγαρώσουν το δικό τους. Τα παρακείμενα μόρια μετατρέπονται έτσι τα ίδια σε ελεύθερες ρίζες και με αυτόν τον τρόπο διαταράσσεται η μοριακή τάξη και ξεκινά μία αλυσιδωτή αντίδραση που έχει ως αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη (J. G. Salway, 2006). Ο σχηματισμός των ελεύθερων ριζών μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους. Ο πιο συνήθης τρόπος για τα βιολογικά συστήματα είναι με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις. Ο άλλος τρόπος είναι με ομοιοπολική διάσπαση δηλαδή ένας ομοιοπολικός δεσμός θα διασπαστεί και είτε το ζεύγος ηλεκτρονίων θα παραμείνει στο μητρικό μόριο και θα σχηματιστούν δύο ιόντα, είτε θα διαχωριστεί και θα δημιουργηθούν δύο ρίζες.

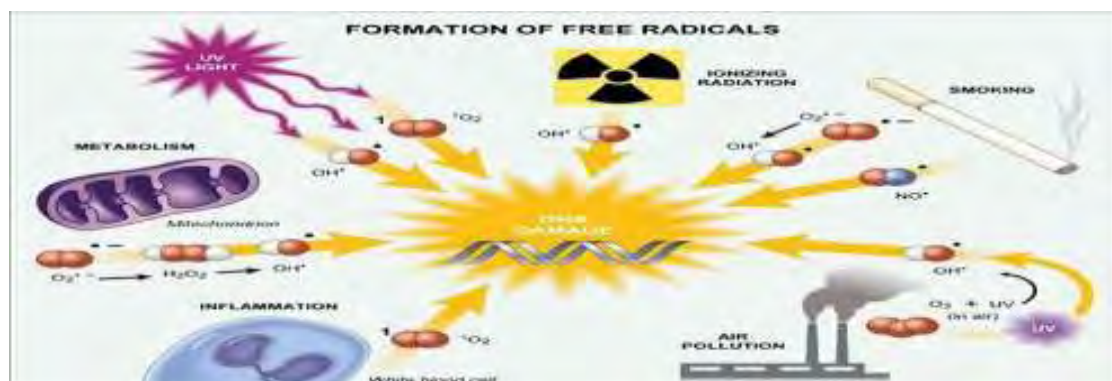
Η πιο απλή ελεύθερη ρίζα είναι το άτομο του υδρογόνου ενώ στο εσωτερικό των κυττάρων οι πιο συνήθεις ρίζες είναι οι ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) στις οποίες ανήκουν οι ρίζες σουπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), υδροξυλίου (OH^{\cdot}), αλκοξειδίου (RO^{\cdot})

και υπεροξειδίου ($\text{RO}_2\cdot$). Επίσης στο εσωτερικό των κυττάρων συνήθως είναι και η ρίζα $\text{NO}\cdot$.

Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες. Όμως η μεγαλύτερη ποσότητα ελευθέρων ριζών προέρχεται από τον μεταβολισμό και συγκεκριμένα από τη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Κατά την παραγωγή ATP κάποια ηλεκτρόνια δύναται να διαφύγουν από την αναπνευστική αλυσίδα με αποτέλεσμα την παραγωγή ελευθέρων ριζών κυρίως με τη μορφή ROS. Η αναγωγή της NADH-ουβικινόνης και η αναγωγή της ουβικινόνης-κυτόχρωμα c είναι γνωστές θέσεις παραγωγής $\text{O}_2\cdot^-$ και H_2O_2 . Το H_2O_2 δημιουργείται με τη μεταφορά από το NADH και το FADH_2 στην ουβικινόνη. Η ροή ηλεκτρονίων στο μοριακό οξυγόνο παράγει $\text{O}_2\cdot^-$. Το $\text{O}_2\cdot^-$ ανάγεται σε H_2O_2 από τη μιτοχονδριακή υπεροξειδική δισμουτάση (Mn-SOD) (Chance et al. 1979).

Κατά την άσκηση έχει παρατηρηθεί ότι η παραγωγή ελευθέρων ριζών αυξάνεται. Στην έντονη άσκηση έχουμε αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο και σε αυτές τις συνθήκες η αιμοσφαιρίνη, που μεταφέρει το οξυγόνο στα κύτταρα, μπορεί να αυτοοξειδωθεί και να οδηγήσει σε παραγωγή $\text{O}_2\cdot^-$ (Cooper et al., 2002). Άλλες ενδογενείς πηγές είναι οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις και ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα.

Όπως προαναφέρθηκε οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να οφείλονται και σε εξωγενείς παράγοντες. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η UV και η ιονίζουσα ακτινοβολία, η ατμοσφαιρική ρύπανση, ο καπνός από το τσιγάρο, τα βιομηχανικά απόβλητα αλλά και ουσίες όπως τοξίνες, φάρμακα, εντομοκτόνα αλκοόλ κ.α.

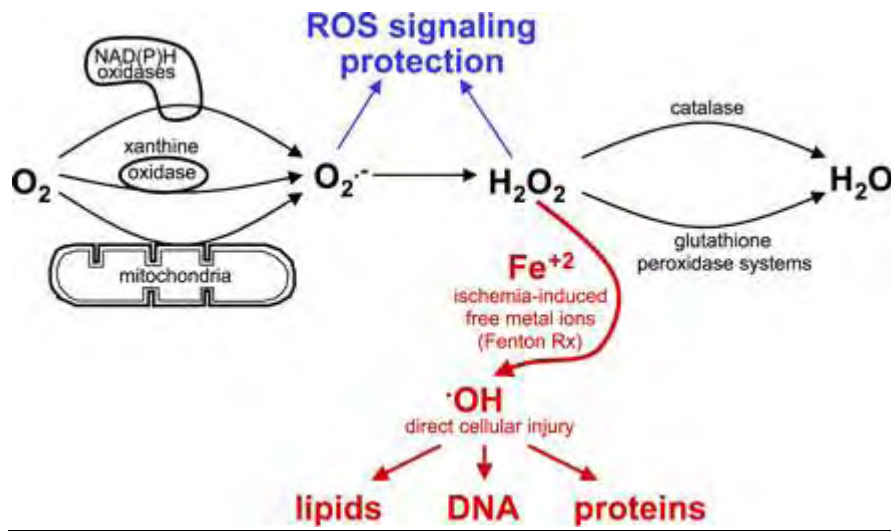


Εικόνα 1. Ενδογενείς και εξωγενείς πηγές παραγωγής ελευθέρων ριζών

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να αντιδρούν είτε μεταξύ τους είτε με διάφορα άλλα μόρια τα οποία δεν είναι ρίζες. Όταν αντιδρούν μεταξύ τους οδηγούν στην παραγωγή μιας μη ρίζας. Η μη ρίζα αυτή συνήθως είναι λιγότερο δραστική από εκείνες που οδήγησαν στην παραγωγή της. Όταν οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με μία μη ρίζα, όπως είναι τα περισσότερα βιομόρια (DNA, λιπίδια, πρωτεΐνες), παράγονται νέες ρίζες οι οποίες στην συνέχεια μπορούν να αντιδράσουν με άλλα μόρια και να οδηγήσουν στην παραγωγή νέων ριζών. Η διαδικασία αυτή μπορεί να συνεχιστεί αλυσιδωτά με δυσμενείς συνέπειες για τον οργανισμό (Halliwell 2006). Υπό κανονικές συνθήκες περίπου το 5% του εισπνεόμενου οξυγόνου μεταβολίζεται στο νερό μέσω της διαδρομής που φαίνεται στην παρακάτω εικόνα. Το σουπεροξειδίο (O_2^-) και το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) παράγονται φυσιολογικά και μπορεί να έχουν προστατευτικές δράσεις. Ωστόσο, με την επαναϊμάτωση η φυσιολογική ισορροπία χάνεται και ρίζες υδροξυλίου ($\bullet OH$) μπορούν να παραχθούν μέσω της αντίδρασης Fenton.

(Hess & Manson 1984)



Εικόνα 2 .Μεταβολισμός οξυγόνου

ΘΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Το οξειδωτικό στρες προκαλεί ποικίλες βλάβες στον οργανισμό, ωστόσο οι δραστικές ρίζες οξυγόνου συμμετέχουν και σε διαδικασίες σημαντικές για την λειτουργία του οργανισμού. Χρησιμεύουν στην άμυνα του οργανισμού απομακρύνοντας αντιγόνα με τη διαδικασία της φαγοκύτωσης, καθώς οι δραστικές ρίζες οξυγόνου ενισχύουν την βακτηριοκτόνο δράση των μακροφάγων. Επιπλέον οι ROS ρυθμίζουν μηχανισμούς που συνδέονται με την ανοσία, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, το μεταβολισμό (ιδιαίτερα το H_2O_2), την απόπτωση και τη μυϊκή συστολή (Kirlin et al. 1999). Αναστολή της παραγωγής ROS οδηγεί σε απώλεια της μυϊκής συστολής ενώ αυξημένη παραγωγή ROS έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μυϊκής κόπωσης. Ακόμα, αιμοπετάλια που βρίσκονται σε περιοχή που έχει υποστεί πληγή απελευθερώνουν ROS τα οποία αποτελούν σήμα για την στρατολόγηση κι άλλων αιμοπεταλίων στην περιοχή καθώς και λευκοκυττάρων. Τέλος, συμμετέχουν και στην διαδικασία της αγγειογένεσης.

Είναι πλέον επιστημονικώς αποδεδειγμένο ότι οι ROS μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως υποστρώματα ενζύμων, όπως το H_2O_2 χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα για τις υπεροξειδάσες της αίμης που εμπλέκονται στην ιωδίωση των ορμονών του θυρεοειδή αδένου. Η συγκέντρωση του H_2O_2 στον ιστό ποικίλει από 1 έως 700nM. Ωστόσο, διακρίνονται σημαντικές αλλαγές στην συγκέντρωσή του όταν ανταποκρίνεται σε κυτταροκίνες και σε αυξητικούς παράγοντες. Το γεγονός ότι αυτά τα γεγονότα σηματοδότησης αναστέλλονται από υπεροξείδια ή από την υπερέκφραση καταλάσης καθιστά πιθανή την εμπλοκή του H_2O_2 στον καταρράκτη σηματοδότησης. Η σηματοδότηση της ινσουλίνης φαίνεται να περιλαμβάνει H_2O_2 ως μέρος του μηχανισμού για αναστρέψιμη αδρανοποίηση ορισμένων πρωτεϊνικών φωσφατασών τυροσίνης, την ίδια στιγμή που οι πρωτεϊνικές κινάσες τυροσίνης ενεργοποιούνται μέσω του υποδοχέα ινσουλίνης (Nagai et al. 2012).

ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

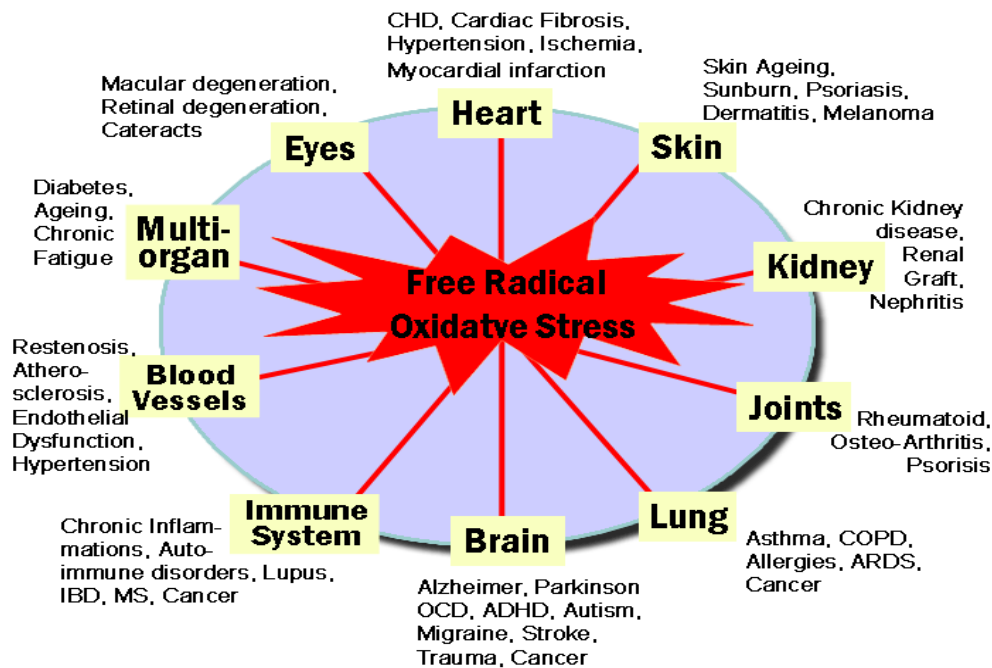
Στα αρνητικά αποτελέσματα των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, συγκαταλέγονται η μείωση των αμυντικών συστημάτων του οργανισμού και η οξείδωση μορίων, όπως λιπίδια, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και DNA.

Στα λιπίδια οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν υπεροξειδωση που σχετίζεται με τη γήρανση, τον καρκίνο και την αθηροσκλήρυνση. Όλες οι κυτταρικές μεμβράνες είναι ευάλωτες σε οξειδωση εξαιτίας των υψηλών συγκεντρώσεων σε ακόρεστα λιπαρά οξέα. Η υπεροξειδωση των λιπιδίων συμβαίνει σε τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την επίθεση της ελεύθερης ρίζας, η οποία αποσπά ένα άτομο υδρογόνου από μια ομάδα μεθυλενίου στα λιπίδια. Η παρουσία ενός διπλού δεσμού γειτονικά της ομάδας μεθυλενίου εξασθενεί τον δεσμό μεταξύ των ατόμων υδρογόνου και άνθρακα έτσι ώστε να μπορεί να αποσπαστεί εύκολα από το μόριο. Μετά την απόσπαση του υδρογόνου το λιπαρό οξύ διατηρεί ένα ηλεκτρόνιο και σταθεροποιείται με επαναδιευθέτηση της μοριακής δομής για να σχηματίσει ένα συζυγές διένιο. Όταν το οξυγόνο είναι σε επαρκή ποσότητα στο περιβάλλον, το λιπαρό οξύ θα αντιδράσει με αυτό για να σχηματίσει ROO· κατά τη διάρκεια της φάσης πολλαπλασιασμού. Αυτές οι ελεύθερες ρίζες είναι ικανές να αποσπάσουν κι άλλο άτομο υδρογόνου από ένα γειτονικό λιπαρό οξύ, το οποίο οδηγεί ξανά σε παραγωγή ριζών λιπαρών οξέων που υποβάλλονται στις ίδιες διαδικασίες-επαναδιευθέτηση και αλληλεπίδραση με οξυγόνο (Halliwell 2006).

Συγκεκριμένα, πρωτεΐνες που περιέχουν αμινοξέα όπως μεθειονίνη, κυστεΐνη, τρυπτοφάνη, τυροσίνη, φαινυλαλανίνη και ιστιδίνη αντιδρούν πιο εύκολα με ελεύθερες ρίζες με αποτέλεσμα τη μεταβολή της δομής τους και της λειτουργίας τους. Ανάμεσα στις διάφορες ROS, το OH·, το RO· και οι ενεργές ρίζες αζώτου προκαλούν πρωτεϊνική καταστροφή. Οι πρωτεΐνες υποβάλλονται σε άμεση και έμμεση καταστροφή μετά την αλληλεπίδραση με ROS όπως είναι οι αλλαγές στην τριτοταγή τους δομή, ο εκφυλισμός και ο θρυμματισμός τους. Οι επιπτώσεις της πρωτεϊνικής καταστροφής είναι απώλεια της ενζυμικής λειτουργίας, αλλαγμένες κυτταρικές λειτουργίες όπως παραγωγή ενέργειας και αλλαγές στον τύπο και στο επίπεδο των κυτταρικών πρωτεϊνών (Halliwell & Gutteridge 2007)

Στην περίπτωση του DNA, οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν βλάβες τόσο στις βάσεις (πουρίνες, πυριμιδίνες), όσο και στην D-ριβόζη του μορίου, θραύσεις στο DNA, καθώς βλάβη στο σύστημα επιδιόρθωσης του DNA. (Beckman & Koppenol 1996)

Σε επίπεδο οργάνων και οργανισμού, το οξειδωτικό στρες είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με πολλές παθολογικές καταστάσεις, οι οποίες είναι αποτέλεσμα των κυτταρικών επιδράσεων του στρες. Στην παρακάτω εικόνα βλέπουμε αρκετές εξ αυτών:



Εικόνα 3. Επίδραση οξειδωτικού στρες στους ιστούς

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παίζουν σημαντικό ρόλο στην σωστή και ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Είναι γνωστό ότι έχουν τόσο ευεργετικές όσο και επιβλαβείς συνέπειες για την υγεία. Πρέπει να διατηρείται η ισορροπία των επιπέδων των υπεροξειδίων, καθώς η διατάραξη αυτής θα είχε ως αποτέλεσμα την βλάβη σε κυτταρικό επίπεδο (Craig N. Morell, 2008).

ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

Ο κατάλογος των ασθενειών, που σχετίζονται με την παρουσία ελευθέρων ριζών συνεχώς αυξάνεται. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν:

- ο καρκίνος
- οι καρδιαγγειακές παθήσεις
- οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Parkinson, Alzheimer, Huntington)
- η αθηροσκλήρυνση
- το AIDS
- η ηπατίτιδα
- και διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα

Έχει διαπιστωθεί πως το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται και στην εμφάνιση πολλών άλλων ασθενειών, δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, μυοκαρδιακών βλαβών, σχιζοφρένειας, διπολικής διαταραχής και συνδρόμου εύθραυστου X χρωμοσώματος. Τέλος, το οξειδωτικό στρες φαίνεται ότι κρύβεται πίσω από το σύνδρομο της χρόνιας κοπώσεως .

ANTIOΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Ως αντιοξειδωτικό μπορεί να χαρακτηριστεί οποιαδήποτε ουσία, η οποία, όταν είναι παρούσα σε χαμηλές συγκεντρώσεις συγκριτικά με εκείνες των υποστρωμάτων που πρόκειται να οξειδωθούν, καθυστερεί ή αναστέλλει την οξείδωση αυτών των υποστρωμάτων. Ο φυσιολογικός ρόλος των αντιοξειδωτικών είναι η αποφυγή της βλάβης των κυτταρικών συστατικών, ως συνέπεια των χημικών αντιδράσεων από τις οποίες προκύπτουν ελεύθερες ρίζες και η διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης (Jamieson 1998).

Οι οργανισμοί για να προστατευτούν από τις βλαβερές επιπτώσεις των ελευθέρων ριζών, έχουν αναπτύξει μια σειρά από προστατευτικούς μηχανισμούς. Οι μηχανισμοί αυτοί αφορούν σε προληπτικούς μηχανισμούς, σε μηχανισμούς επιδιόρθωσης, σε φυσικά μέτρα προστασίας και σε αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς.

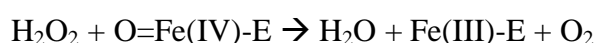
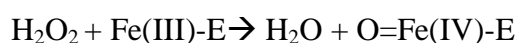
Τα αντιοξειδωτικά διακρίνονται σε τρεις κύριες κατηγορίες: τα αντιοξειδωτικά ένζυμα, τα αντιοξειδωτικά που διασπών τις αλυσιδωτές αντιδράσεις και τις πρωτεΐνες που δεσμεύουν τα μεταβατικά μέταλλα.

A) ANTIOΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ENZYMA

Η δράση τους είναι να καταλύουν τη διάσπαση των ROS. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η καταλάση (CAT), υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GPxs), η αναγωγή της γλουταθειόνης (GR), η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), ένζυμα της οδού της φωσφορικής πεντόζης, , υπεροξειδάση της θειορεδοξίνης και αναγωγή της θειορεδοξίνης.

Καταλάση (CAT)

Η καταλάση απαντά στα αερόβια βακτήρια, στους μύκητες, στα κύτταρα των φυτών και των ζώων. Εντοπίζεται στα υπεροξεισώματα αλλά και στα μιτοχόνδρια της καρδιάς. Δεν ανευρίσκεται στα μιτοχόνδρια των κυττάρων άλλων ιστών. Καταλύει τη μετατροπή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε ύδωρ και οξυγόνο. Ένα μόριο καταλάσης μπορεί να μετατρέψει ένα εκατομμύριο μόρια υπεροξειδίου του υδρογόνου κάθε λεπτό (Kwon et al. 1994). Είναι ένα τετραμερές με πολυπεπτιδικές αλυσίδες μεγέθους τουλάχιστον 500 αμινοξέων. Στο τετραμερές αυτό υπάρχουν 4 πορφυρινικές ομάδες αίμης, οι οποίες επιτρέπουν στην καταλάση να αντιδρά με το H₂O₂. Η αντίδραση διάσπασής του πραγματοποιείται σε δύο στάδια.



(Όπου το σύμπλοκο Fe-E αντιπροσωπεύει το κέντρο με το σίδηρο της ομάδας της αίμης που είναι προσδεδεμένη στο ένζυμο).

Υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GPxs)

Οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης καταλύουν την αναγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου ή των υδροϋπεροξειδίων των λιπιδίων, χρησιμοποιώντας ως αναγωγική ουσία τη γλουταθειόνη (GSH). Κατά την διάρκεια της αντίδρασης η γλουταθειόνη οξειδώνεται: $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$. Αν και η αναγωγή του H₂O₂ γίνεται και από την καταλάση, τα σχετικά επίπεδα GPxs και καταλάσης διαφέρουν από ιστό σε ιστό. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι ο εγκέφαλος έχει πολύ χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας καταλάσης και υψηλά επίπεδα δραστηριότητας GPxs, ενώ το ήπαρ έχει υψηλά επίπεδα και των δύο ενζύμων (Jamieson 1998). Στον άνθρωπο υπάρχουν δύο μορφές του ενζύμου υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. η μία μορφή εξαρτάται από το σελήνιο GPxs, ενώ η άλλη είναι ανεξάρτητη του σεληνίου (glutathione S-transferase GST). Αυτές οι δύο μορφές διαφέρουν ως προς τον αριθμό των υπομονάδων, τη φύση του δεσμού με το σελήνιο στο ενεργό κέντρο, καθώς και ως προς τους μηχανισμούς κατάλυσης.

Αναγωγή της γλουταθειόνης (GR)

Τόσο η ενζυμική (διά των υπεροξειδασών της γλουταθειόνης) όσο και η μη ενζυμική αδρανοποίηση των ελευθέρων ριζών από την αναχθείσα γλουταθειόνη

(GSH) οδηγεί σε παραγωγή οξειδωμένης γλουταθειόνης (GSSG). Η GR καταλύει την αναγωγή της GSSG σε GSH κι έτσι διατηρεί τη φυσιολογική αναλογία GSSG:GSH στο εσωτερικό του κυττάρου. Η GR χρησιμοποιεί σαν συνένζυμο το φλαβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (FAD). Το NADPH ανάγει το FAD, το οποίο μεταφέρει τα ηλεκτρόνια του στη δισουλφιδική γέφυρα που συνδέει δύο μόρια οξειδωμένης γλουταθειόνης. Έτσι σχηματίζονται δυο σουλφυδρυλομάδες και δύο μόρια GSH.

Δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD)

Η δισμουτάση του υπεροξειδίου καταλύει την αντίδραση μετατροπής του $O_2^{\cdot -}$ σε H_2O_2 . Αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά ενδοκυττάρια συστήματα. Το ένζυμο απομονώθηκε πρώτη φορά το 1939 αλλά μόλις το 1969 αποδείχτηκε η αντιοξειδωτική του δράση από τους McCord και Fridovich. Στον άνθρωπο έχουν βρεθεί τρεις μορφές SOD, η κυτταροπλασματική CuZn- SOD, η μιτοχονδριακή MnSOD και η εξωκυττάρια SOD. Η SOD εξουδετερώνει τις $O_2^{\cdot -}$ με απίστευτα υψηλές ταχύτητες αντίδρασης.

B) ΜΗ ΕΝΖΥΜΙΚΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Όταν μια δραστική ρίζα αντιδρά με ένα μόριο παράγονται δευτερογενείς ρίζες, που με τη σειρά τους μπορούν να αντιδράσουν με άλλους στόχους και να έχουμε παραγωγή ακόμη περισσότερων ριζών. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η αλυσιδωτή αντίδραση υπεροξειδωσίας των λιπιδίων. Η αντίδραση αυτή μπορεί να σταματήσει όταν δύο ρίζες ενωθούν μεταξύ τους ή εξουδετερωθούν από τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν υδατοδιαλυτά και λιποδιαλυτά μικρά μόρια όπως η γλουταθειόνη, η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, τα καροτενοειδή και το σελήνιο.

Γλουταθειόνη

Η γλουταθειόνη είναι ένα τριπεπτίδιο που αποτελείται από γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη. Αποτελεί την κύρια αντιοξειδωτική θειόλη και τον κύριο ρυθμιστή της ενδοκυττάριας οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης καθώς έχει αναγωγικές και νουκλεόφιλες ιδιότητες (Masella et al. 2005).

Απαντά είτε ως αναχθείσα (GSH) είτε ως οξειδωμένη (GSSG) μορφή και συμμετέχει στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις μέσω της αναστρέψιμης οξείδωσης

της ενεργού θειόλης της (Jamieson 1998) .Σε κύτταρα που δεν έχουν υποβληθεί σε stress, το μεγαλύτερο μέρος (99%) αυτού του οξειδοαναγωγικού ρυθμιστή βρίσκεται σε αναχθείσα μορφή. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση της γλουταθειόνης κυμαίνεται ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου και απαντά σε αφθονία στο κυτταρόπλασμα (0,5–11 mM), στον πυρήνα (3–15 mM) και στα μιτοχόνδρια (5–11 mM), όπου αποτελεί και την κύρια διαλυτή αντιοξειδωτική ουσία (Arrigo 1999) .

Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E είναι λιποδιαλυτή και απαντά σε οκτώ διαφορετικές μορφές. Η α-τοκοφερόλη είναι η πλέον δραστική μορφή της βιταμίνης E στους ανθρώπους και αποτελεί ισχυρή αντιοξειδωτική ουσία. Η κύρια αντιοξειδωτική της δράση αφορά στην προστασία κατά της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (Buettner 1993).

Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C είναι υδατοδιαλυτή και ο κύριος ρόλος της είναι η συμμετοχή στη σύνθεση του κολλαγόνου. Επίσης, συμβάλλει στη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και διευκολύνει την απορρόφηση άλλων θρεπτικών συστατικών, όπως η βιταμίνη E και το σελήνιο (Griffiths & Lunec 2001). Έχει πολύ ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και μπορεί να εξουδετερώσει άμεσα της ενεργές μορφές οξυγόνου.

Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή είναι χρωστικές των φυτών και άλλων μικροοργανισμών αλλά δε μπορούν να συνθέσουν τα ζώα. Δίνουν το κόκκινο, το κίτρινο και το πορτοκαλί χρώμα στα φρούτα και τα λαχανικά όπως για παράδειγμα το πορτοκαλί στα καρότα. Στη φύση απαντούν περίπου 600 καροτενοειδή και ταξινομούνται στα καροτένια, τα ξανθόφιλα (περιέχουν οξυγόνο) και το λυκοπένιο (Edge et al. 1997). Στα καροτένια ανήκει και η β-καροτίνη, ένα λιποδιαλυτό μόριο των κυτταρικών μεμβρανών. Πιστεύεται ότι και αυτή μπορεί να αδρανοποιήσει τις ελεύθερες ρίζες και να περιορίσει την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Επίσης παίζει ρόλο στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και αλληλεπιδρά με τις βιταμίνες C, E και το σελήνιο (Halliwell & Gutteridge, 1998).

Σελήνιο

Είναι ένα απαραίτητο μέταλλο που συγκαταλέγεται στα ιχνοστοιχεία. Φαίνεται ότι βοηθά στην πρόληψη διαφόρων ασθενειών. Συμμετέχει στους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς ως συμπάραγοντας της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης. (Halliwell & Gutteridge, 1998).

Ο ΟΡΟΣ ΣΗΨΗ

Η σήψη ορίζεται ως συστηματική φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού που λαμβάνει μέρος κατά την διάρκεια σοβαρής λοίμωξης. Μπορεί να εξαπλωθεί σταδιακά στο σώμα και να οδηγήσει σε οργανική ανεπάρκεια και σε θάνατο αν δεν γίνει έγκαιρη διάγνωση και δεν χορηγηθεί θεραπεία (Mohr et al. 2011). Είναι μια από τις πιο συνήθεις αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Η σήψη είναι το συχνότερο νόσημα, πιο συχνή από τα εγκεφαλικά, τους καρκίνους, τις καρδιοπάθειες και το AIDS.

Η σήψη είναι η πιο κοινή αιτία πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας. Είναι ένα σύνδρομο που προέκυψε μέσα από τις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), οι οποίες παρείχαν υπηρεσίες απαραίτητες για την ανθρώπινη ζωή, όπως υποστήριξη ζωτικών οργάνων, μηχανική υποστήριξη καθώς και αναπνευστική υποστήριξη. Πριν την εγκαθίδρυση των ΜΕΘ, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με οξεία σήψη και σηπτικό σοκ πέθαναν σε μικρό χρονικό διάστημα λόγω των ανεπανόρθωτων ζημιών που προκαλούσε το σοκ στον οργανισμό τους και στα ζωτικά τους όργανα. Το 1975, ένα άρθρο από τον A. Baue, με τίτλο *Multiple, Progressive or Sequential Systems Failure, a Syndrome of the 1970s*, περιγράφει ένα σύνδρομο κλινικής φύσεως το οποίο δεν ήταν μέχρι τότε γνωστό. Χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι όροι για να περιγραφούν οι συνέπειες αυτού του εξελισσόμενου κλινικού συνδρόμου που οδηγούσαν στην αδικαιολόγητη ανεπάρκεια ανεξάρτητων οργανικών συστημάτων. Πρόσφατα, εδραιώθηκε η χρήση του όρου σύνδρομο πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας (multiple-organ dysfunction syndrome, MODS) (Bone et al. 1992)

Το 1989, ο R.C Bone et al. , οδηγούμενος από την ανάγκη να προσδιορίσει τον πληθυσμό των πραγματικών σηπτικών ασθενών έτσι ώστε να αξιολογηθεί ο ρόλος των κορτικοστεροειδών ως φάρμακο (Bone et al. 1989) πρότεινε τον όρο σηπτικό σοκ για ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση με κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις σοβαρής λοίμωξης, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα καλλιέργειας αίματος και τις μικροβιακές ενδείξεις μόλυνσης. Ο όρος σηπτικό σύνδρομο ήταν έγκυρος όταν η συστηματική φλεγμονή ακολουθούταν από τουλάχιστον 2 από τα εξής συμπτώματα: υψηλό καρδιακό ρυθμό, υψηλό ρυθμό αναπνοής, χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης,

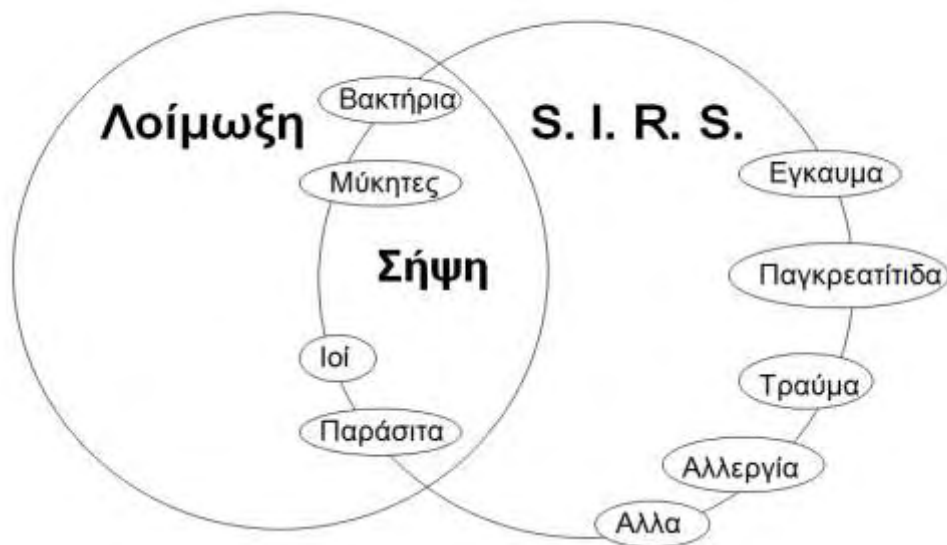
έντονος πυρετός ή υποθερμία, και τέλος λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία. Με βάση αυτά τα κριτήρια ορίστηκε αργότερα ο όρος «σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης» (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Ο R.C Bone et al. απέδειξε ότι ο κλινικός φαινότυπος και τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν παρόμοια σε ομάδες ασθενών με αποδεδειγμένη μικροβιακή λοίμωξη και θετικές καλλιέργειες αίματος, καθώς και σε ομάδες ασθενών με κλινική υποψία παρουσίας σήψης ή σηπτικής λοίμωξης (Bone et al. 1992) .

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ (SIRS):

Πρόκειται για την αντίδραση του οργανισμού σε διάφορους λοιμώδεις παράγοντες, αλλά και μη λοιμώδεις όπως για παράδειγμα κάποιο τραύμα, έγκαιμα ή και παγκρεατίτιδα. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από την παρουσία δύο (2) ή περισσότερων από τα εξής κριτήρια (Iskander et al. 2013) :

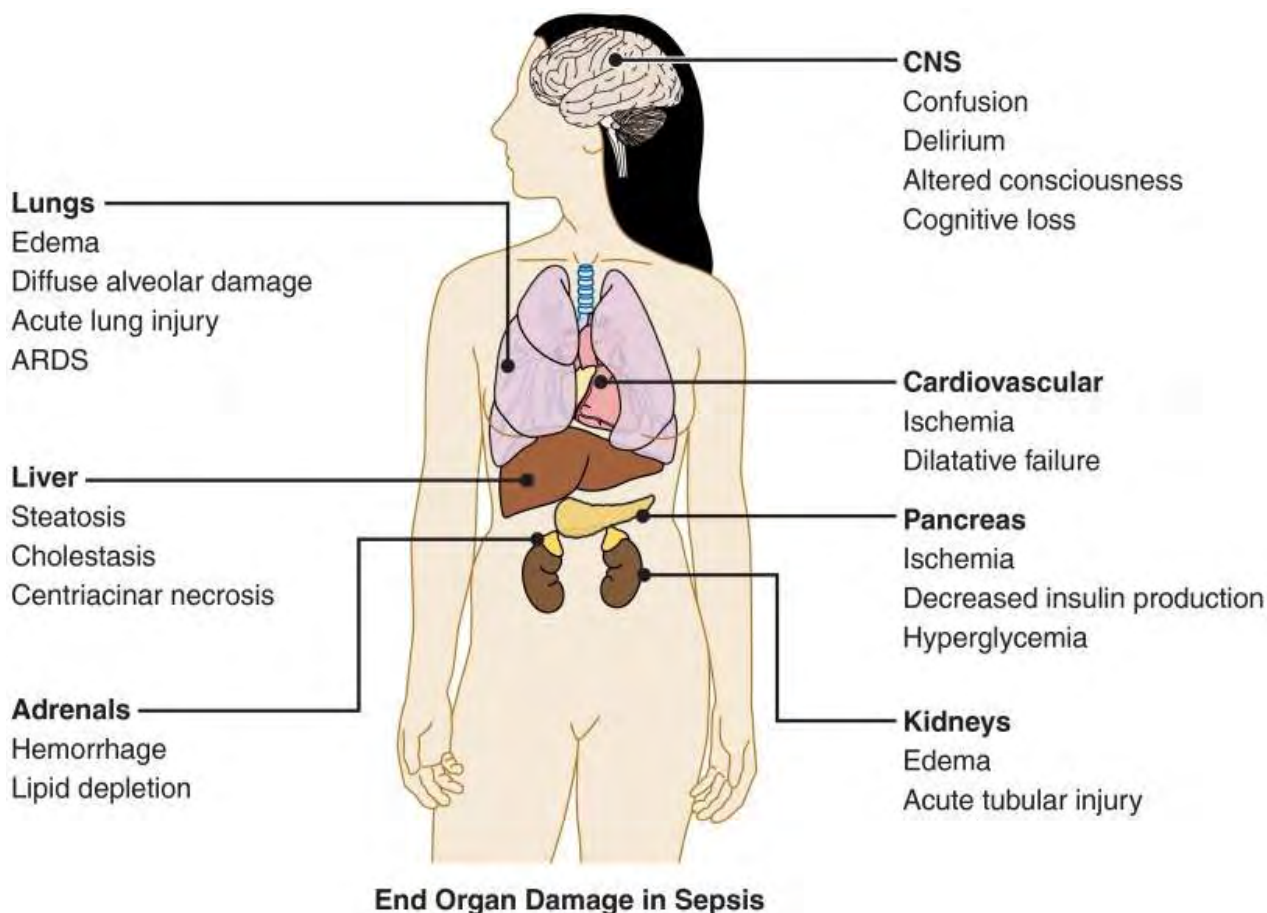
- Θερμοκρασία σώματος $> 38^{\circ} \text{C}$ ή $< 36^{\circ} \text{C}$
- Καρδιακή Συχνότητα (ΚΣ) > 90 σφύξεις/min
- Αναπνευστική συχνότητα : αναπνοές > 20 /min
- Λευκά αιμοσφαίρια > 12000 ή $< 4000/\text{mm}^3$ ή 10% άωρες μορφές

Σήψη (sepsis) ορίζεται η ταυτόχρονη παρουσία λοίμωξης και SIRS (τουλάχιστον 2 κριτήρια SIRS).



Εικόνα 4. Ταυτόχρονη παρουσία λοίμωξης και SIRS

Σοβαρή Σήψη (severe sepsis) ορίζεται η σήψη, που συνοδεύεται από δυσλειτουργία οργάνων, αρτηριακή υπόταση ή ιστική υποάρδευση. Κατά συνέπεια μπορεί να συνυπάρχουν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, γαλακτική οξέωση ή και ολιγουρία. Στην εικόνα που ακολουθεί τονίζονται οι επιπτώσεις της σοβαρής σήψης σε διάφορα οργανικά συστήματα (Iskander et al. 2013)



Εικόνα 5. Πολυοργανική ανεπάρκεια στην σήψη

Σηπτικό σοκ (septic shock) ορίζεται η σοβαρή σήψη η οποία συνοδεύεται από αρτηριακή υπόταση ή από αναγκαία χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών (Lever & Mackenzie 2007) .

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η σήψη προκαλεί σημαντικές μεταβολές στο καρδιαγγειακό σύστημα με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ιστικής υποάρδευσης. Η ιστική υποάρδευση εάν δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα οδηγεί στην ανάπτυξη πολυοργανικής ανεπάρκειας και τελικά στο θάνατο . Οι κύριες καρδιαγγειακές μεταβολές, που παρατηρούνται στη σήψη, είναι η υπογκαιμία (εξαιτίας της αγγειοδιαστολής και της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας, που οδηγεί στην απώλεια υγρών στον τρίτο χώρο) και η καταστολή του μυοκαρδίου (σηπτική μυοκαρδιοπάθεια) . Επιπρόσθετα ιστική υποάρδευση δυνατόν να υπάρχει ακόμα και όταν διατηρείται ικανοποιητική

αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και καρδιακή παροχή (ΚΠ), πιθανά λόγω διαταραχών στην κατανομή του αίματος σε επίπεδο περιοχικής κυκλοφορίας και σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας. Είναι φανερό ότι κύριος θεραπευτικός στόχος στην αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτικό shock είναι η άρση της ιστικής υποάρδευσης. Η έγκαιρη και επιθετική αιμοδυναμική παρέμβαση έχει μεγάλη σημασία, καθώς είναι δυνατόν να περιορίσει τις βλάβες από την ιστική υποάρδευση και να τροποποιήσει τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση (Jones & Puskarich 2011).

Οι φυσιολογικές ανοσολογικές αποκρίσεις έχουν ως στόχο την εξάλειψη παθογόνων παραγόντων και η παθοφυσιολογία της σήψης οφείλεται στην μη φυσιολογική ρύθμιση αυτών των φυσιολογικών αντιδράσεων. Σε ένα ιδανικό σενάριο, η πρώτη επαφή του παθογόνου με το σύστημα αντιμετώπισης της φλεγμονής θα έπρεπε να εξουδετερώσει το μικρόβιο. Η σηπτική απάντηση μπορεί να επιταχυνθεί λόγω της ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων. Η αυξορρυθμική συνδιεγερτικών μορίων των λεμφοκυττάρων και η ταχεία απόπτωση των λεμφοκυττάρων, είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της απόπτωσης των ουδετερόφιλων και την αυξημένη νέκρωση κυττάρων ή ιστών, γεγονότα που συμβάλλουν επίσης στην παθογένεση της σήψης (Stearns-Kurosawa et al. 2011). Η ισχυρή απόκριση του ξενιστή στην λοίμωξη περιλαμβάνει, επίσης, μία σειρά από γεγονότα όπως η έκλυση κυτοκινών ή χημειοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων, το νιτρικό οξείδιο και οι ιντερλευκίνες. Οι λοιμώξεις στους πνεύμονες, στην κοιλιακή χώρα και στην ουρογεννητική οδό εμπλέκονται στη σήψη συχνότερα από ότι οι λοιμώξεις σε άλλες περιοχές του σώματος.

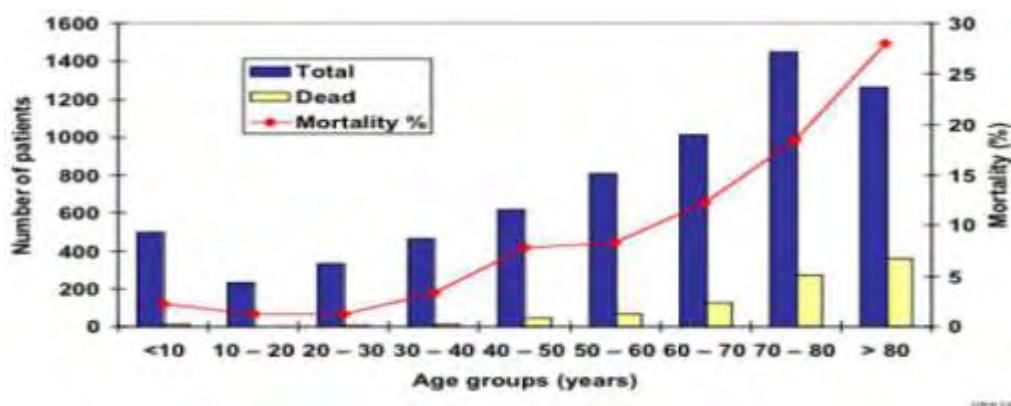
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ

Η σοβαρότητα της ασθένειας επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, οι κυριότεροι είναι η ηλικία, το φύλο καθώς και η παρουσία και άλλων ασθενειών.

Η ΗΛΙΚΙΑ

Η συχνότητα εμφάνισης σήψης είναι υψηλότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σύμφωνα με μία μελέτη, που διεξήχθη στις ΗΠΑ σε πάνω από 10,4 εκατομμύρια ενηλίκων σηπτικών ασθενών και εξέταζε τις επιδράσεις της ηλικίας στην σήψη σε διάρκεια 24 χρόνων, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 χρονών) αντιπροσωπεύουν περίπου το 65% των περιπτώσεων σήψης. Σε σύγκριση με τους

νεότερους ασθενείς οι ηλικιωμένοι σηπτικοί ασθενείς έχουν αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας κατά την διάρκεια της νοσηλείας (Martin et al. 2009). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ασυνήθιστα χαρακτηριστικά της ασθένειας με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διάγνωσης και κατά συνέπεια της θεραπείας. Ακόμα, η μείωση της νεφρικής λειτουργία καθώς και η κακή ροή του ήπατος μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των αντιμικροβιακών φαρμάκων (McCue 1999).



Διάγραμμα 1. Συχνότητα εμφάνισης σήψης

ΤΟ ΦΥΛΟ

Τα πειραματικά δεδομένα σε ζώα δείχνουν ότι οι γυναίκες έχουν ένα έμφυτο πλεονέκτημα επιβίωσης στην σήψη (Zellweger et al. 1997), ωστόσο τα ποσοστά που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους ποικίλλουν μεταξύ των δύο (2) φύλων. Διεξήχθησαν διάφορες έρευνες όπου τα ποσοστά θνησιμότητας των γυναικών ήταν άλλοτε υψηλότερα, άλλοτε μικρότερα ή και ίσα με αυτά των ανδρών. Οι διαφορές στα αποτελέσματα μπορεί να αποδοθούν σε διάφορους λόγους, όπως στις ορμόνες του κάθε φύλου, καθώς και σε πολυμορφισμούς φυλογεννητικών γονιδίων (Federman 2006).

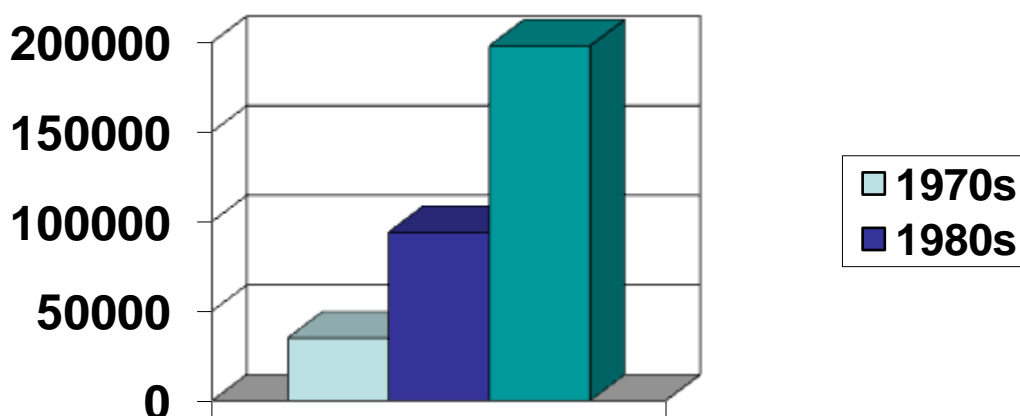
ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας περιλαμβάνουν ήδη υπάρχουσες παθήσεις, όπως η ανοσοκαταστολή, ο καρκίνος, HIV/AIDS, ανεπάρκεια ήπατος, καθώς και η εξάρτηση από το αλκοόλ. Όλες αυτές οι ασθένειες εξασθενούν τον οργανισμό του ασθενή καθιστώντας τον ευάλωτο στις συνέπειες της σήψης. Σύμφωνα με μία μελέτη μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν σοβαρά συμπτώματα

σήψης αποδείχθηκε ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών είχαν ήδη κάποιο νόσημα, ιδιαίτερα διαβήτη (23%), χρόνια πνευμονία (17%), καρκίνο (16%), καρδιακή ανεπάρκεια (14%), νεφρική ανεπάρκεια (11%), και ηπατική νόσο (7%) (Iskander et al. 2013) (Martin et al. 2009)

ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΥΠΩΝ ΣΗΨΗΣ

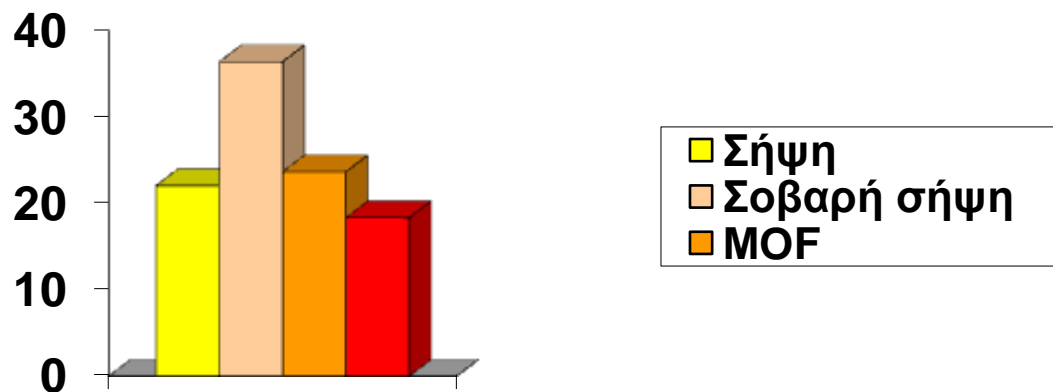
Η σοβαρή σήψη και η σηπτική καταπληξία (shock) αποτελούν μείζονα προβλήματα παγκοσμίως, αφενός διότι η συχνότητά τους αυξάνεται, αφετέρου διότι συνοδεύονται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Περισσότερα από 750.000 άτομα ετησίως παρουσιάζουν σοβαρή σήψη στις ΗΠΑ, ενώ περίπου 67% (500.000 άτομα) χρειάζονται κάποιο είδος εντατικής φροντίδας και νοσηλείας. Η θνητότητα κυμαίνεται από 25-50%. Ωστόσο, η έγκαιρη αναγνώριση και έγκαιρη εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι δυνατόν να βελτιώσουν την έκβαση των ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτικό shock και να αυξήσουν την επιβίωσή τους. (Angus et al. CCM 2001)



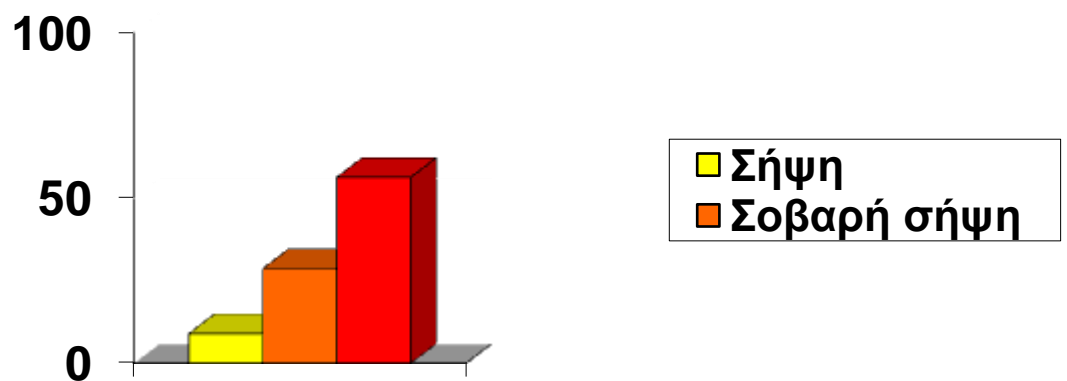
Διάγραμμα 2. Θάνατοι λόγω σήψης στις ΗΠΑ. Ευγενική χορηγία του Angus et al. CCM 2001

Η σήψη όπως προαναφέρθηκε είναι μία ασθένεια που προέκυψε μέσα από τις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Σύμφωνα με μελέτη που διεξήχθη το 2008 από τους (Esteban et al. 2008). Η μελέτη περιλάμβανε 2.600 ασθενείς οι οποίοι βρίσκονταν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας πάνω από 48 ώρες. Τα αποτελέσματα της

μελέτης παρουσιάζονται παρακάτω στον **Διάγραμμα 2**. Είναι εμφανές ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών προσβλήθηκε από σοβαρή σήψη, ακολουθεί στην συνέχεια η πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια (MOF) και τέλος η σήψη και το σηπτικό σοκ, με μικρή διαφορά μεταξύ τους (Esteban et al. 2008) .



Διάγραμμα 3. Ποσοστά ασθενών για κάθε ασθένεια. Ευγενική χορηγία (Esteban et al. 2008)



Διάγραμμα 4. Ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών. Ευγενική χορηγία (Esteban et al. 2008) (Kumar et al. 2006)

Στο Διάγραμμα 3 φαίνεται ότι τα ποσοστά θνησιμότητας των ασθενών με σηπτικό σοκ ξεπερνάν τα ποσοστά της σήψης και της σοβαρής σήψης. Τα αποτελέσματα προέκυψαν από μελέτη που εξέταζε την διάρκεια της υπότασης πριν την χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων, τονίζοντας ότι η διάρκεια έπαιξε σημαντικό ρόλο για την επιβίωση των ασθενών (Kumar et al. 2006) .

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μέχρι στιγμής έχουν γίνει πολλές προσπάθειες έτσι ώστε να βρεθεί ο κύριος παράγοντας που προκαλεί σήψη. Ωστόσο, δεν έχει βρεθεί κάποιος συγκεκριμένος μεσολαβητής ή κάποιο συγκεκριμένο μεταβολικό μονοπάτι, αυτό κατά συνέπεια αυξάνει την πολυπλοκότητα της ασθένειας. Δεδομένου της θνησιμότητας που προκαλεί η ασθένεια είναι επιτακτική ανάγκη η μελέτη και κατανόηση της παθοφυσιολογίας της σήψης έτσι ώστε να βρεθεί στοχευμένη θεραπεία (Iskander et al. 2013) .

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ (ΟΡΙΣΜΟΣ)

Η **παχυσαρκία** είναι η πάθηση που προκαλείται από υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα. Έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία, οδηγώντας σε μείωση του προσδόκιμου ζωής και/ή αυξημένα προβλήματα υγείας. Ως παχύσαρκοι χαρακτηρίζονται τα άτομα που ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) –μια μέτρηση που λαμβάνεται, διαιρώντας το βάρος ενός ατόμου σε κιλά, με το τετράγωνο του ύψους του σε μέτρα ξεπερνά τα 30 kg/m². (Haslam & James 2005)

Η παχυσαρκία αυξάνει τις πιθανότητες απόκτησης διαφόρων ασθενειών, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αποφρακτική άπνοια ύπνου, ορισμένα είδη καρκίνου, οστεοαρθρίτιδα και άσθμα(Haslam & James 2005). Η παχυσαρκία συνήθως οφείλεται σε υπερβολική πρόσληψη τροφών, υψηλών σε ενεργειακή πυκνότητα, έλλειψη σωματικής άσκησης και σε γενετική προδιάθεση. Σε ορισμένες περιπτώσεις πρωταρχική αιτία αποτελούν τα γονίδια, ενδοκρινικές διαταραχές, φαρμακευτική αγωγή ή ψυχιατρική ασθένεια. Τα αποδεικτικά στοιχεία που στηρίζουν την άποψη ότι κάποιοι παχύσαρκοι τρώνε λίγο αλλά κερδίζουν βάρος λόγω αργού μεταβολισμού είναι περιορισμένα. Κατά μέσο όρο οι παχύσαρκοι ξοδεύουν περισσότερη ενέργεια από τους λεπτούς ομολόγους τους λόγω της ενέργειας που απαιτείται να συντηρηθεί η αυξημένη μάζα σώματος (Adams & Murphy 2000). Η διατροφή και η σωματική άσκηση αποτελούν την βάση για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Η ποιότητα της διατροφής μπορεί να βελτιωθεί με τη μείωση κατανάλωσης τροφίμων, υψηλών σε ενεργειακή πυκνότητα , όπως αυτά με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπη και σάκχαρα και με την αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών. Δύναται να ληφθούν φάρμακα κατά της παχυσαρκίας για τη μείωση

της όρεξης ή για να αναστείλουν την απορρόφηση του λίπους σε συνδυασμό με την κατάλληλη διατροφή. Σε περίπτωση που η δίαιτα, η άσκηση και η φαρμακευτική αγωγή δεν καταστούν αποτελεσματικά, το ενδογαστρικό μπαλόνι μπορεί να βοηθήσει στην απώλεια βάρους ή μπορεί να πραγματοποιηθεί μια χειρουργική επέμβαση, ώστε να μειωθεί ο όγκος του στομαχιού και /η το μήκος το εντέρου, οδηγώντας σε πρόωρο κορεσμό και μειωμένη ικανότητα απορρόφησης θρεπτικών συστατικών από τα τρόφιμα (Imaz et al. 2008). Η παχυσαρκία αποτελεί μια από τις κυριότερες αποτρέψιμες αιτίες θανάτου παγκοσμίως, με αυξανόμενη συχνότητα στους ενηλίκους και τα παιδιά. Οι αρχές την θεωρούν σαν ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα δημόσιας υγείας του 21ου αιώνα. (Barness et al. 2007). Στο μεγαλύτερο μέρος του σύγχρονου κόσμου (ειδικά του δυτικού) , η παχυσαρκία αποτελεί στίγμα ,παρά τ' ότι σε άλλες εποχές της ιστορίας θεωρούταν σύμβολο πλούτου και γονιμότητας, κάτι που εξακολουθεί να ισχύει σε ορισμένα μέρη του κόσμου σήμερα (Haslam & James 2005).

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η παχυσαρκία προσδιορίζεται από το δείκτη μάζας- σώματος και την περαιτέρω αξιολόγηση της κατανομής λίπους δια της αναλογίας μέσης-γοφού και των συνολικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (Sweeting 2007).

BMI	Ταξινόμηση ΔΜΣ
< 18.5	Λιποβαρής
18.5–24.9	Κανονικό βάρος
25.0–29.9	Υπέρβαρος
30.0–34.9	Παχυσαρκία Τύπου I
35.0–39.9	Παχυσαρκία Τύπου II
≥ 40.0	class III obesity

Διάγραμμα 5 Ταξινόμηση δείκτη μάζας σώματος.

Ο ΔΜΣ υπολογίζεται διαιρώντας το βάρος ενός ατόμου με το τετράγωνο του ύψους του και συνήθως εκφράζεται είτε με το μετρικό σύστημα είτε με τις παραδοσιακές μονάδες μέτρησης των ΗΠΑ (ίντσες, λίβρες).

Μετρικό σύστημα:
$$\text{BMI} = \frac{m}{h^2}$$

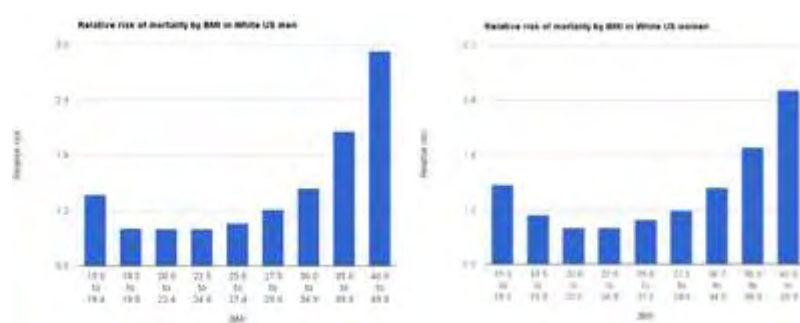
Όπου *m* έχουμε το βάρος του ατόμου σε λίβρες και *h* το ύψος του ατόμου σε ίντσες.

Καθώς στους πληθυσμούς της Ασίας παρουσιάζονται δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία σε χαμηλότερο ΔΜΣ από τους Καυκάσιους, ορισμένα έθνη έχουν επαναπροσδιορίσει την έννοια της παχυσαρκίας. Οι Ιάπωνες χαρακτηρίζουν παχύσαρκο κάποιον με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 25 (Kanazawa et al. 2002) ενώ η Κίνα με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 28 (Dalton et al. 2003).

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Το υπερβολικό σωματικό βάρος σχετίζεται με διάφορες ασθένειες, όπως καρδιοαγγειακές παθήσεις, διαβήτη τύπου 2, αποφρακτική άπνοια ύπνου, ορισμένα είδη καρκίνου, οστεοαρθρίτιδα και άσθμα. Συνεπώς η παχυσαρκία έχει βρεθεί ότι μειώνει το προσδόκιμο ζωής (Haslam & James 2005).

ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ



προσδόκιμο ζωής κατά δυο με τέσσερα έτη, ενώ η σοβαρή παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 40$) μειώνει το προσδόκιμο ζωής κατά 10 έτη (Prospective Studies Collaboration 2009).

ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο παρουσίασης πολλών σωματικών και ψυχικών παθήσεων. Τα συνοδά αυτά νοσήματα (συννοσηρότητες) εκδηλώνονται συνήθως μέσω του μεταβολικού συνδρόμου ,ενός συνδυασμού προβλημάτων υγείας που συμπεριλαμβάνουν: τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την υψηλή αρτηριακή πίεση, τις υψηλές τιμές χοληστερόλης στο αίμα και τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων.(Eckel et al. 2005)

Οι επιπτώσεις στην υγεία χωρίζονται σε δύο ευρείες κατηγορίες: αυτές που αποδίδονται στην αυξημένη λιπώδη μάζα (όπως είναι η οστεοαρθρίτιδα, η αποφρακτική υπνική άπνοια, ο κοινωνικός στιγματισμός) και σε αυτές που αποδίδονται στον αυξημένο αριθμό λιποκυττάρων σάκχαρο, καρκίνος, καρδιαγγειακή πάθηση, μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος).(Haslam & James 2005). Η αύξηση του σωματικού λίπους αλλοιώνει την αντίδραση του σώματος στην ινσουλίνη και υπάρχει το ενδεχόμενο να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αύξηση του λίπους προκαλεί επίσης καταστάσεις όπως την προφλεγμονώδη κατάσταση, και την προθρομβωτική κατάσταση.(Shoelson et al. 2007)

ΑΙΤΙΑ

Σε ατομικό επίπεδο, ο συνδυασμός υπερβολικής πρόσληψης ενέργειας από τροφές και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας θεωρείται πως αποτελούν την εξήγηση για τις περισσότερες περιπτώσεις παχυσαρκίας (Lau 2007). Ένας περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων οφείλεται κυρίως στη γενετική, σε ιατρικούς λόγους ή σε ψυχιατρική ασθένεια (Bleich et al. 2008). Αντίθετα, η αύξηση των ποσοστών της παχυσαρκίας σε κοινωνικό επίπεδο φαίνεται να οφείλεται σε μια εύκολα προσβάσιμη και εύγευστη διατροφή, στην αυξημένη εξάρτηση από τα αυτοκίνητα και τη μηχανική παραγωγή.

Μια ανασκόπηση που έγινε το 2006 προσδιόρισε άλλους δέκα πιθανούς παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόσφατη αύξηση της παχυσαρκίας: (1) ανεπαρκής ύπνος, (2)ενδοκρινικοί διαταράκτες (περιβαλλοντικοί ρύποι που παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων), (3) μειωμένη μεταβλητότητα της θερμοκρασίας περιβάλλοντος, (4) μειωμένα ποσοστά καπνίσματος, διότι το κάπνισμα

καταστέλλει την όρεξη, (5) αυξημένη χρήση φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του σωματικού βάρους (π.χ., άτυπα αντιψυχωσικά), (6) αναλογική αύξηση εθνικών και ηλικιακών ομάδων που έχουν την τάση να είναι βαρύτερες, (7) εγκυμοσύνη σε προχωρημένη ηλικία (που μπορεί να προκαλέσει επιδεκτικότητα στην παχυσαρκία σε παιδιά), (8) επιγενετικοί παράγοντες κινδύνου που μπορεί να περάσουν από γενιά σε γενιά, (9) φυσική τάση για υψηλότερο BMI και, (10) διασταύρωση ατόμων με κοινά χαρακτηριστικά οδηγούν σε αυξημένη συγκέντρωση παραγόντων κινδύνου παχυσαρκίας (αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τον αριθμό των παχύσαρκων ατόμων, αυξάνοντας τη διακύμανση του πληθυσμού σε βάρος) (Keith et al. 2006). Παρότι υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις που υποστηρίζουν την επίδραση αυτών των μηχανισμών στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας, τα στοιχεία είναι ακόμα ασαφή και οι συγγραφείς δηλώνουν ότι είναι πιθανώς λιγότερο ισχυρά σε σχέση με εκείνα που συζητήθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η κατά κεφαλήν ποσότητα διατροφικής ενέργειας ποικίλει αισθητά μεταξύ των διαφόρων περιοχών και χωρών. Επίσης, έχει αλλάξει σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Από τις αρχές του 1970 μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1990 ο μέσος όρος θερμίδων ανά άτομο και ανά ημέρα (το ποσό των τροφίμων που αγοράζεται) αυξήθηκε σε όλα τα μέρη του κόσμου, εκτός της Ανατολικής Ευρώπης. Οι Ηνωμένες Πολιτείες είχαν την υψηλότερη διαθεσιμότητα με 3.654 θερμίδες ανά άτομο το 1996. Αυτή αυξήθηκε περισσότερο το 2003, φτάνοντας τις 3.754. Στη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 στους Ευρωπαίους αντιστοιχούσαν 3.394 θερμίδες ανά άτομο, στις αναπτυσσόμενες περιοχές της Ασίας 2.648 θερμίδες ανά άτομο, και στην υποσαχάρια Αφρική 2.176 θερμίδες ανά άτομο. Έχει βρεθεί ότι η συνολική κατανάλωση θερμίδων σχετίζεται με την παχυσαρκία. Καθώς οι κοινωνίες εξαρτώνται όλο και περισσότερο από ενεργειακά πυκνά τρόφιμα, μεγάλες μερίδες και γεύματα φαστ-φουντ, η σχέση μεταξύ κατανάλωσης φαστ-φουντ και παχυσαρκίας γίνεται όλο και πιο στενή (Langlois et al. 2009).



Διάγραμμα 7. Μέση κατά κεφαλήν κατανάλωση ενέργειας παγκοσμίως από το 1961 – 2002 (World Resources Institute)

ΚΑΘΙΣΤΙΚΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

Ένας καθιστικός τρόπος ζωής διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία. Σημειώθηκε παγκοσμίως μια μεγάλη στροφή προς λιγότερο απαιτητική σωματική εργασία και επί του παρόντος 60% τουλάχιστον του παγκόσμιου πληθυσμού αθλείται λιγότερο από όσο θα έπρεπε. Αυτό οφείλεται κυρίως στην αυξημένη χρήση μηχανοκίνητων μεταφορικών μέσων και στην ολοένα αυξανόμενη επικράτηση της τεχνολογίας στα σπίτια, η οποία έχει περιορίσει τη χειρωνακτική εργασία (Ness-Abramof & Aronian 2006).

ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Όπως συμβαίνει και με άλλα προβλήματα υγείας, η παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο πολυμορφισμός διαφόρων γονιδίων, τα οποία ελέγχουν την όρεξη και το μεταβολισμό, προδιαθέτει για παχυσαρκία, όταν υπάρχει αρκετή, μέσω της τροφής, ενέργεια. Από το 2006 περισσότεροι από 41 των σημειακών αυτών πολυμορφισμών έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση παχυσαρκίας σε περίπτωση ύπαρξης ευνοϊκού περιβάλλοντος (Poirier et al. 2006). Έχει βρεθεί ότι άτομα με δύο αντίγραφα του γονιδίου FTO (fat mass and obesity associated gene), δηλαδή το γονίδιο σχετιζόμενο με τη λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία, ζυγίζουν περίπου 3–4 κιλά περισσότερο και διατρέχουν κατά 1,67 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν παχυσαρκία σε σύγκριση με εκείνους χωρίς την παρουσία αλληλόμορφου κινδύνου (Loos & Bouchard 2008). Το ποσοστό της παχυσαρκίας που μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς

παράγοντες ποικίλλει —αναλόγως με τον εξεταζόμενο πληθυσμό— από 6% έως 85% (Yang et al. 2007).

Η παχυσαρκία αποτελεί μείζων χαρακτηριστικό διαφόρων συνδρόμων, όπως του συνδρόμου Prader-Willi, Bardet-Biedl, Cohen, και του συνδρόμου MOMO. (Ο όρος "μη συνδρομική παχυσαρκία" χρησιμοποιείται πολλές φορές για τον αποκλεισμό αυτών των περιπτώσεων) (Walley et al. 2009). Σε ποσοστό 7% των ατόμων με σοβαρή πρώιμη παχυσαρκία (ως έναρξη ορίζεται η ηλικία πριν από τα δέκα χρόνια και δείκτη μάζα σώματος τρεις τυπικές αποκλίσεις πάνω από το κανονικό) κρύβεται μια σημειακή μετάλλαξη DNA (Farooqi & O'Rahilly 2006).

Μελέτες που είχαν ως επίκεντρο κυρίως μοντέλα κληρονομικότητας και λιγότερο συγκεκριμένα γονίδια, έδειξαν ότι 80% των παιδιών με παχύσαρκους γονείς ήταν επίσης παχύσαρκα σε αντίθεση με ένα ποσοστό παιδιών χαμηλότερο από 10% που είχαν γονείς κανονικού βάρους (Farooqi & O'Rahilly 2006).

Η υπόθεση του φειδωλού γονιδίου (thrifty gene hypothesis) διατυπώνει ότι, η έλλειψη τροφίμων στη διάρκεια της ανθρώπινης εξέλιξης μας κάνει επιρρεπείς στην παχυσαρκία. Η ικανότητα του ανθρώπου να εκμεταλλεύεται σπάνιες περιόδους αφθονίας μέσω της αποθήκευσης ενέργειας υπό τη μορφή λίπους, θα ήταν επωφελής σε διαστήματα κατά τα οποία η διαθεσιμότητα τροφίμων αλλάζει και άτομα με μεγαλύτερα αποθέματα λίπους θα είχαν αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης σε περιόδους λιμού. Η τάση, όμως, για αποθήκευση λίπους θα ήταν ακατάλληλη σε κοινωνίες με σταθερή επάρκεια τροφίμων. Η θεωρία αυτή δέχτηκε διάφορες κριτικές ενώ προτάθηκαν άλλες εξελικτικές θεωρίες, όπως η υπόθεση του παρεκκλίνοντος γονιδίου (drifty gene hypothesis) καθώς και η υπόθεση του φειδωλού φαινότυπου thrifty phenotype hypothesis (Chakravarthy & Booth 2004).

ΆΛΛΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Ορισμένες σωματικές και ψυχικές ασθένειες καθώς και οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπισή τους μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για εμφάνιση παχυσαρκίας. Οι ασθένειες αυτές συμπεριλαμβάνουν αρκετά σπάνια γενετικά σύνδρομα (όπως αναφέρονται παραπάνω) καθώς και μερικές συγγενείς ή επίκτητες παθήσεις: υποθυρεοειδισμό, σύνδρομο Cushing, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, και διατροφικές διαταραχές όπως η αδηφαγική διαταραχή και το σύνδρομο νυχτερινής υπερφαγίας. Παρόλα αυτά, η παχυσαρκία δε θεωρείται ψυχική διαταραχή και συνεπώς δεν αναγράφεται στο DSM-IVR (Diagnostic and Statistical

Manual of Mental Disorders) ως ψυχική ασθένεια. Άτομα με ψυχικές διαταραχές κινδυνεύουν περισσότερο από την παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος, από ό,τι άτομα χωρίς τέτοιου είδους διαταραχές. (Haslam & James 2005) Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να προκαλούν αύξηση του βάρους ή αλλαγές στη σωματική σύνθεση. Στα φάρμακα αυτά συμπεριλαμβάνονται: η ινσουλίνη, οι σουλφονουλουρίες, οι θειαζολιδινεδιόνες, τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα, τα αντικαταθλιπτικά, τα στεροειδή, ορισμένα αντισπασμωδικά, η (φαινυτοΐνη, το βαλπροϊκό οξύ), το πιζοτιφένιο και μερικά είδη ορμονικών αντισυλληπτικών (Haslam & James 2005).

ΛΟΙΜΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η μελέτη της επίδρασης των λοιμογόνων παραγόντων στο μεταβολισμό βρίσκεται ακόμη στα αρχικά στάδια. Έχει αποδειχθεί ότι η εντερική χλωρίδα των λιπόσαρκων διαφέρει από αυτή των παχύσαρκων. Υπάρχουν, επίσης, ενδείξεις ότι η εντερική χλωρίδα των παχύσαρκων και των λιπόσαρκων μπορεί να επηρεάσει το δυναμικό του μεταβολισμού. Η προφανής αυτή μεταβολή, θεωρείται ότι προσφέρει μεγαλύτερη δυνατότητα συγκέντρωσης ενέργειας που συμβάλλει στην παχυσαρκία. Μελέτες σε ανθρώπους και σε πολλά διαφορετικά είδη ζώων έχουν δείξει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ ιών και παχυσαρκίας. Το μέγεθος της συμβολής αυτής της σχέσης στα αυξανόμενα ποσοστά της παχυσαρκίας δεν έχει εξακριβωθεί ακόμη (Falagas & Kompoti 2006).

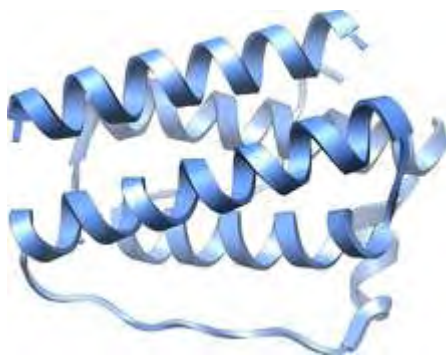
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ



ΕΙΚΟΝΑ 6. Σύγκριση μεταξύ ενός ποντικίου που δεν μπορεί να παράγει λεπτίνη με αποτέλεσμα την παχυσαρκία (αριστερά) και ενός φυσιολογικού ποντικίου (δεξιά)

Δεν είχε γίνει σχεδόν καμία προσέγγιση σε αυτό το πεδίο έρευνας μέχρι την ανακάλυψη της λεπτίνης το 1994. Από τότε που έγινε αυτή η ανακάλυψη, έχει αποκαλυφθεί ότι πολλοί άλλοι ορμονικοί μηχανισμοί συμμετέχουν στη ρύθμιση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής, στα πρότυπα αποθήκευσης του λιπώδους ιστού και την ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη. Από τότε που ανακαλύφθηκε έχουν μελετηθεί η λεπτίνη, η γκρελίνη, η ινσουλίνη, η ορεξίνη, η εντερική ορμόνη PYY 3-36, η χοληκυστοκινίνη, η αδιπονεκτίνη, καθώς και πολλοί άλλοι μεσολαβητές. Οι αδιποκίνες είναι μεσολαβητές που παράγονται από τον λιπώδη ιστό· θεωρείται ότι η δράση τους τροποποιεί πολλές ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

Η λεπτίνη και η γκρελίνη θεωρούνται συμπληρωματικές στην επίδρασή τους στην όρεξη, με τη γκρελίνη, που παράγεται από το στομάχι, να ρυθμίζει τον βραχυπρόθεσμο έλεγχο της όρεξης (δηλαδή, την πρόσληψη τροφής όταν το στομάχι είναι άδειο και την παύση όταν το στομάχι είναι τεντωμένο). Η λεπτίνη παράγεται από τον λιπώδη ιστό για να σηματοδοτεί τα αποθέματα αποθηκευμένου λίπους στο σώμα και να ρυθμίζει τους μακροπρόθεσμους ελέγχους της όρεξης (δηλαδή την πρόσληψη περισσότερης τροφής όταν το αποθηκευμένο λίπος είναι σε χαμηλό επίπεδο και λιγότερης τροφής όταν το αποθηκευμένο λίπος είναι σε υψηλό επίπεδο). Παρόλο που η χορήγηση της λεπτίνης μπορεί να είναι αποτελεσματική για μια μικρή υποομάδα παχύσαρκων ατόμων που παρουσιάζουν έλλειψη λεπτίνης, πιστεύεται ότι τα περισσότερα παχύσαρκα άτομα έχουν αντίσταση στην λεπτίνη και διαθέτουν υψηλά επίπεδα λεπτίνης (Havel 2000). Αυτή η αντίσταση θεωρείται ότι εξηγεί εν μέρει γιατί η χορήγηση λεπτίνης δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική ως προς την καταστολή της όρεξης στα περισσότερα παχύσαρκα άτομα (Flier 2004).



ΕΙΚΟΝΑ 7. Γραφική απεικόνιση ενός μορίου λεπτίνης

Ενώ η λεπτίνη και η γκρελίνη παράγονται περιφερικά, ελέγχουν την όρεξη μέσω των δράσεών τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ειδικότερα, αυτές και άλλες ορμόνες που σχετίζονται με την όρεξη δρουν στον υποθάλαμο, μια περιοχή του εγκεφάλου που είναι κεντρική για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της κατανάλωσης ενέργειας. Υπάρχουν αρκετά κυκλώματα στον υποθάλαμο, τα οποία συνεισφέρουν στο ρόλο του στην ενσωμάτωση της όρεξης, με το μονοπάτι της μελανοκορτίνης να είναι το καλύτερα κατανοητό. Το κύκλωμα ξεκινάει με μία περιοχή του υποθαλάμου, τον τοξοειδή πυρήνα, που έχει εξόδους στον πλευρικό υποθάλαμο (LH) και στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο (VMH), τα κέντρα σίτισης και κορεσμού του εγκεφάλου, αντίστοιχα (Boron & Boulpaep 2009).

Ο τοξοειδής πυρήνας περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές ομάδες νευρώνων. Η πρώτη ομάδα συνεκφράζει το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και το πεπτίδιο ανάλογο με το γονίδιο Agouti (AgRP) και έχει διεγερτικές εισόδους στον πλευρικό υποθάλαμο και ανασταλτικές εισόδους στο μεσοκοιλιακό υποθάλαμο. Η δεύτερη ομάδα συνεκφράζει την προοπιομελανοκορτίνη (POMC) και το ρυθμιζόμενο μετάγραφο της κοκαΐνης και της αμφεταμίνης (CART) και έχει διεγερτικές εισόδους στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο και ανασταλτικές εισόδους στον πλευρικό υποθάλαμο. Συνεπώς, οι νευρώνες NPY/AgRP διεγείρουν το κέντρο σίτισης και αναστέλλουν το κέντρο κορεσμού, ενώ οι νευρώνες POMC/CART διεγείρουν το κέντρο κορεσμού και αναστέλλουν το κέντρο σίτισης. Η λεπτίνη αναστέλλει την ομάδα NPY/AgRP ενώ παράλληλα διεγείρει την ομάδα POMC/CART. Έτσι, μία ανεπάρκεια στη σηματοδότηση της λεπτίνης, είτε μέσω ανεπάρκειας της λεπτίνης είτε μέσω αντίστασης στην λεπτίνη, οδηγεί σε υπερβολική πρόσληψη τροφής και μπορεί να ευθύνεται για μερικές γενετικές και επίκτητες μορφές παχυσαρκίας (Flier 2004).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Μέχρι και τον 20ο αιώνα, η παχυσαρκία ήταν σπάνια.^[143] το 1997 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) επίσημα αναγνώρισε την παχυσαρκία ως παγκόσμια επιδημία (Caballero 2007). Από το 2005, ο ΠΟΥ εκτιμά ότι τουλάχιστον 400 εκατομμύρια ενήλικες (9,8%) είναι παχύσαρκοι, με τα υψηλότερα ποσοστά να αφορούν τις γυναίκες και όχι τους άνδρες (Organization 2003). Το ποσοστό της παχυσαρκίας αυξάνεται επίσης με την ηλικία, τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 50 ή 60 χρονών ενώ η σοβαρή παχυσαρκία στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Αυστραλία και

τον Καναδά, αυξάνεται ταχύτερα από ότι το συνολικό ποσοστό της παχυσαρκίας (Sturm 2007).

Κάποτε θεωρούνταν πρόβλημα μόνο στις χώρες υψηλού εισοδήματος, τώρα όμως, τα ποσοστά παχυσαρκίας αυξάνονται σε όλο τον κόσμο και επηρεάζουν τόσο τις αναπτυγμένες όσο και τις αναπτυσσόμενες χώρες. Αυτές οι αυξήσεις έγιναν ιδιαίτερα αισθητές στο αστικό περιβάλλον. Η μόνη εναπομένουσα περιοχή του κόσμου όπου η παχυσαρκία δεν είναι συνήθης είναι η υποσαχάρια Αφρική (Haslam & James 2005).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ RedoxSYS



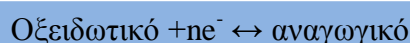
Εικόνα 1. Το διαγνωστικό σύστημα RedoxSYS

Το RedoxSYS είναι ένα διαγνωστικό σύστημα της εταιρίας Luoxis¹. Το διαγνωστικό αυτό σύστημα μετρά το οξειδοαναγωγικό δυναμικό (ORP) το οποίο είναι ένα ολοκληρωμένο μέτρο της ισορροπίας μεταξύ των συνολικών οξειδωτικών ουσιών (π.χ. οξειδωμένες θειόλες, ρίζα υπεροξειδίου, ρίζα υδροξυλίου, υπεροξείδιο του υδρογόνου και νιτρικό υπεροξείδιο) και των συνολικών αναγωγικών (π.χ. ελεύθερες θειόλες, ασκορβικό, α-τοκοφερόλη, β-καροτένιο και ουρικό οξύ). Συνεπώς το οξειδοαναγωγικό δυναμικό (ORP) είναι ένα συνολικό μέτρο του οξειδωτικού στρες ενός οργανισμού (Harris & Hansen 2012). Το διαγνωστικό σύστημα RedoxSYS επιτρέπει μια ισχυρή και γρήγορη εκτίμηση του οξειδωτικού στρες μετρώντας, μέσω μιας σταγόνας αίματος, μέσα σε τέσσερα περίπου λεπτά, δύο διαφορετικά στοιχεία για τον προσδιορισμό του ORP. Το ένα είναι το στατικό

οξειδοαναγωγικό δυναμικό (sORP) και το άλλο η χωρητικότητα οξειδοαναγωγικού δυναμικού (capacity ORP ή cORP).

ΤΡΟΠΟΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ RedoxSYS

Όπως είπαμε το διαγνωστικό αυτό σύστημα μετρά δύο διαφορετικά δυναμικά, το sORP και το cORP. Η μέτρηση βασίζεται στη μεταφορά ηλεκτρονίων με μια οξειδοαναγωγική αντίδραση. Ένα σύστημα οξείδωσης-αναγωγής ή αντίδραση οξειδοαναγωγής, περιλαμβάνει τη μεταφορά ηλεκτρονίων από ένα αναγωγικό σε ένα οξειδωτικό σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση.



Σε ισορροπία, το οξειδοαναγωγικό δυναμικό (E), ή το δυναμικό οξείδωσης-αναγωγής (ORP), υπολογίζεται σύμφωνα με την εξίσωση Nernst:

$$E(\text{ORP}) = E_0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{\text{αναγωγικά}}{\text{οξειδωτικά}}$$

όπου το R (σταθερά αερίων), T (θερμοκρασία σε βαθμούς Kelvin), και F (Faraday σταθερά) είναι σταθερές. E_0 είναι το τυπικό δυναμικό ενός οξειδοαναγωγικού συστήματος μετρημένο σε σχέση με ένα ηλεκτρόδιο υδρογόνου, η οποία αποδίδεται αυθαίρετα μία E_0 ίση με 0 volts, και n είναι ο αριθμός των ηλεκτρονίων που μεταβιβάζεται.

Στατικό ORP (sORP) είναι το πρότυπο δυναμικού μεταξύ ενός ηλεκτροδίου εργασίας και ενός ηλεκτροδίου αναφοράς χωρίς παροχή ρεύματος (ή με εξαιρετικά μικρό ρεύμα), το οποίο είναι ανάλογο με την ισορροπία των αναγωγικών και οξειδωτικών και είναι αυτό που κλασικά ονομάζεται ORP (δηλαδή τρέχουσα ισορροπία των οξειδωτικών και αναγωγικών σε ένα βιολογικό δείγμα). Χαμηλή sORP τιμή σημαίνει ότι το βιολογικό δείγμα είναι στα φυσιολογικά επίπεδα οξειδωτικού στρες, ενώ υψηλότερες από τις κανονικές τιμές sORP σημαίνει ότι το βιολογικό δείγμα είναι σε υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες.

Η χωρητικότητα- capacity ORP (cOPR) είναι το αποθεματικό των διαθέσιμων αντιοξειδωτικών στο σώμα. Υψηλές τιμές cORP δείχνουν ότι το αντιοξειδωτικό απόθεμα του οργανισμού είναι σε φυσιολογικό εύρος. Αντίθετα, χαμηλότερες από τις

φυσιολογικές τιμές cORP δείχνουν ότι το δείγμα έχει κάτω από το φυσιολογικό απόθεμα αντιοξειδωτικών.

Ειδικότερα, το διαγνωστικό σύστημα RedoxSYS μετρά το ORP με ένα σύστημα τριών ηλεκτροδίων, ένα ηλεκτρόδιο εργασίας, ένα αντίθετο ηλεκτρόδιο και ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς. Αρχικά, μια αμελητέα ποσότητα ρεύματος εφαρμόζεται μεταξύ των ηλεκτροδίων εργασίας και μέτρησης και μετράται το ORP μεταξύ των ηλεκτροδίων εργασίας και αναφοράς. Μόλις η ανάγνωση του ORP φθάσει σε ισορροπία, βρίσκεται το στατικό ORP (sORP) και μετριέται σε millivolt (mV). Στη συνέχεια, εφαρμόζεται στο δείγμα ένα γραμμικά αυξανόμενο ρεύμα, μεταξύ των ηλεκτροδίων εργασίας και μέτρησης. Ο χρόνος από την έναρξη της τρέχουσας σάρωσης έως το μέγιστο ρυθμό μεταβολής του ORP, αναφέρεται ως χρόνος μετάβασης και το ενσωματωμένο ρεύμα ως αυτή τη στιγμή είναι το cORP μετρούμενο σε microcoulombs (μC).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η χρήση των δεικτών αξιολόγησης του οξειδο-αναγωγικού ισοζυγίου sORP και cORP για τον υπολογισμό του οξειδωτικού στρες στο πλάσμα σηπτικών ασθενών καθώς και το πιθανό αποτέλεσμα του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από παχυσαρκία σε σηπτικούς ασθενείς. Σε προηγούμενη πτυχιακή εργασία μελετήθηκαν τα ίδια δείγματα με «συμβατικούς» δείκτες του οξειδωτικού στρες, όπως η γλουταθειόνη (GSH), η δραστικότητα της καταλάσης, ουσίες που αντιδρούν με θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS), πρωτεϊνικά καρβονύλια (CARB) και η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC). Οι τιμές ORP συγκρίθηκαν με τους «συμβατικούς» δείκτες οξειδωτικού στρες. Τα δείγματα λήφθηκαν από το νοσοκομείο της Πάτρας.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την διεξαγωγή της έρευνας χρησιμοποιήθηκε πλάσμα από 42 ασθενείς, οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε 4 κατηγορίες: σε μη σηπτικούς μη παχύσαρκους, μη σηπτικούς παχύσαρκους, σηπτικούς μη παχύσαρκους και σε σηπτικούς παχύσαρκους ασθενείς.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΑΙΜΟΛΥΜΑΤΟΣ

Αρχικά συλλέγουμε το αίμα σε σωληνάρια falcon με EDTA 7.5% και το ανακινούμε μερικές φορές στη συνέχεια φυγοκεντρούμε στα 1370 g, για 10 λεπτά, στους 4 °C.

Συλλέγουμε το υπερκείμενο (πλάσμα) και το χωρίζουμε σε φιαλίδια erpendorf. Αφού διαχωρίσουμε καλά το πλάσμα από το ίζημα προσθέτουμε απιονισμένο νερό (1:1 v/v) στα ερυθροκύτταρα, τα οποία μετά τη φυγοκέντρηση βρίσκονται στο κάτω μέρος του falcon και ανακινούμε βίαια. Φυγοκεντρούμε στα 4020 g, για 15 λεπτά, στους 4 °C. Συλλέγουμε το υπερκείμενο, που είναι το ερυθροκυτταρικό αιμόλυμα ενώ οι μεμβράνες των ερυθροκυττάρων μένουν ως ίζημα πολύ μικρού όγκου. Τέλος χωρίζουμε σε erpendorf το αιμόλυμα. Η διατήρηση των δειγμάτων γίνεται στους -80 °C.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ sORP ΚΑΙ cORP ΜΕ ΤΟ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ RedoxSYS

Οι τιμές sORP και cORP προσδιορίστηκαν με τη χρήση του διαγνωστικού συστήματος RedoxSYS (Luoxis Diagnostics, Inc., Englewood, Κολοράντο, Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής). Συγκεκριμένα με μια πιπέτα τοποθετήθηκαν 20μL πλάσματος στην ειδική υποδοχή των αισθητήρων μιας χρήσεως, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Μέσα σε τέσσερα λεπτά παρουσιάζονταν οι τιμές sORP και cORP. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα η τιμή sORP δείχνει την ολοκληρωμένη ισορροπία των οξειδωτικών και αναγωγικών σε ένα δείγμα και αναφέρεται σε millivolt (mV) ενώ η cORP είναι η ποσότητα των αντιοξειδωτικών αποθεμάτων και εκφράζεται σε microcoulombs (μC).

ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΑΝΤΙΑΡΟΥΝ ΜΕ ΤΟ ΘΕΙΟΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ (TBARS) ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

Αρχή της μεθόδου

Το οξειδωτικό στρες στο κυτταρικό περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό άκρως ενεργών και ασταθών υπεροξειδίων των λιπιδίων από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Προϊόν της διάσπασης αυτών των ασταθών μορίων είναι η μαλονδιαλδεΐδη. Η μαλονδιαλδεΐδη μπορεί να προσδιοριστεί μέσω της αντίδρασής της με το θειοβαρβιτουρικό οξύ. Έτσι, τα TBARS εκφράζονται σαν ισοδύναμα της μαλονδιαλδεΐδης, η οποία σχηματίζει μία ένωση με το θειοβαρβιτουρικό οξύ με αναλογία μαλονδιαλδεΐδης προς θειοβαρβιτουρικό οξύ 1/2. Η μέτρηση της μαλονδιαλδεΐδης είναι μία φωτομετρική μέθοδος για τον προσδιορισμό του βαθμού υπεροξειδωσής των λιπιδίων.

ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΑ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΑ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ (PC)

Αρχή της μεθόδου

Οι πρωτεΐνες και τα αμινοξέα είναι ευαίσθητα σε οξειδωτικές βλάβες. Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια είναι ένας γενικός δείκτης της οξείδωσης των πρωτεϊνών που χρησιμοποιείται ευρέως. Οι καρβονυλικές ομάδες (αλδεΐδες και κετόνες) παράγονται κυρίως στις προσθετικές ομάδες της προλίνης (pro), της αργινίνης (arg), της λυσίνης (lys) και της θρεονίνης (thr). Είναι αξιόπιστης δείκτης οξείδωσης των πρωτεϊνών διότι τα καρβονύλια είναι σταθερά μόρια.

Οι πρωτεΐνες που καρβονυλιώνονται υφίστανται μη αναστρέψιμες βλάβες. Η καρβονυλίωση οδηγεί στην απώλεια της φυσιολογικής τους λειτουργίας. Οι καρβονυλιωμένες πρωτεΐνες σε μέτριο βαθμό, διασπώνται από το πρωτεόσωμα αλλά αν υποστούν πολύ δριμείες βλάβες τότε δεν μπορούν να διασπαστούν και συγκεντρώνονται σε συσσωματώματα υψηλού μοριακού βάρους. Η καρβονυλίωση των πρωτεϊνών όχι μόνο επηρεάζει τη δική τους λειτουργία αλλά και τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν και άλλα βιομόρια. Για παράδειγμα, αν υποστούν καρβονυλίωση ένζυμα όπως εκείνα που επισκευάζουν το DNA ή οι DNA πολυμεράσες, το DNA δε θα επιδιορθώνεται ούτε θα αντιγράφεται με την απαραίτητη πιστότητα.

Ο σχηματισμός των καρβονυλίων συνήθως ανιχνεύεται με την αντίδρασή τους με το DNPH (2,4 – δινιτροφαινυλδραζίνη) προς σχηματισμό του DNP-hydrazone (2,4 – δινιτροφαινυλδραζονίου).

ΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ (TAC) ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Αρχή της μεθόδου

Ο όρος ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) αναφέρεται στην ικανότητα των συστατικών του πλάσματος του αίματος να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες. Κάθε συστατικό του πλάσματος έχει αντιοξειδωτική δράση. Ωστόσο, κάθε ένα συνεισφέρει με διαφορετικό τρόπο στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος, η οποία είναι γενικά ένα μέτρο της αντιοξειδωτικής κατάστασης ολόκληρου του οργανισμού.

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τρόποι προσέγγισης της ποσοτικοποίησης της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος. Ο πρώτος είναι το άθροισμα της αντιοξειδωτικής ικανότητας του κάθε συστατικού του πλάσματος ξεχωριστά. Αυτός είναι ο πιο επίπονος τρόπος επειδή υπάρχουν πολλά μόρια που συνεισφέρουν στην αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος. Ο δεύτερος τρόπος είναι η μέτρηση της TAC ως σύνολο.

Το ουρικό οξύ φαίνεται να είναι το μόριο που έχει τον πιο ισχυρό ρόλο στον καθορισμό της τιμής της TAC στο πλάσμα (55-60%) προκαλώντας μεγάλη αύξησή της όταν η συγκέντρωσή του αυξάνεται. Το ουρικό οξύ βρίσκεται σε πολύ πιο υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σχέση με άλλα μόρια με εξαίρεση τις θειόλες. Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι το δεύτερο πιο ισχυρό μόριο στον καθορισμό της τιμής της TAC και ακολουθούν κατά σειρά οι βιταμίνες E και A. Οι βιταμίνες C και E μάλιστα είναι πιθανό να αποτελούν το 25 % της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος.

Η TAC του ορού στη συγκεκριμένη μέθοδο υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). Παρουσία ενός δότη υδρογόνων που υπάρχει στον ορό, η παραπάνω ρίζα (DPPH[•]) ανάγεται προς σχηματισμό της αντίστοιχης

υδραζίνης (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazine). Η μετατροπή της ρίζας υπολογίζεται με φωτομέτρηση στα 520 nm.

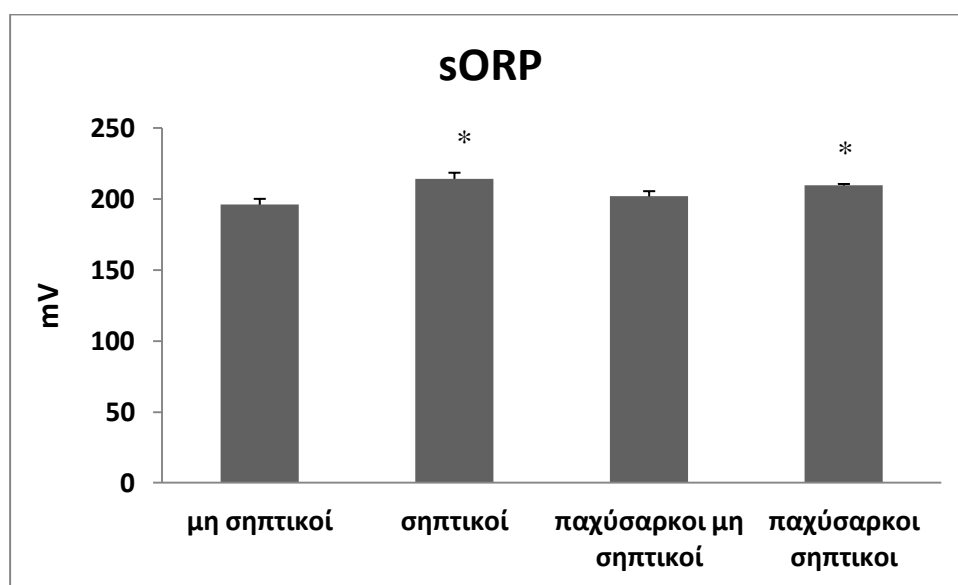
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm SEM. Εκτελέστηκε μονόδρομη ανάλυση διασποράς (one way ANOVA), με το πρόγραμμα PASW Statistics 18 (πρώην SPSS Statistics), κατά Tukey και Dunett. Το επίπεδο σημαντικότητας προσδιορίστηκε σε $*p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΣΤΑΤΙΚΟΥ ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ (sORP)

Στατικό ORP (sORP) είναι το πρότυπο δυναμικού μεταξύ ενός ηλεκτροδίου εργασίας και ενός ηλεκτροδίου αναφοράς χωρίς παροχή ρεύματος (ή με εξαιρετικά μικρό ρεύμα), το οποίο είναι ανάλογο με την ισορροπία των αναγωγικών και οξειδωτικών και είναι αυτό που κλασικά ονομάζεται ORP (δηλαδή τρέχουσα ισορροπία των οξειδωτικών και αναγωγικών σε ένα βιολογικό δείγμα). Χαμηλή sORP τιμή σημαίνει ότι το βιολογικό δείγμα είναι στα φυσιολογικά επίπεδα οξειδωτικού στρες, ενώ υψηλότερες από τις κανονικές τιμές sORP σημαίνει ότι το βιολογικό δείγμα είναι σε υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες.

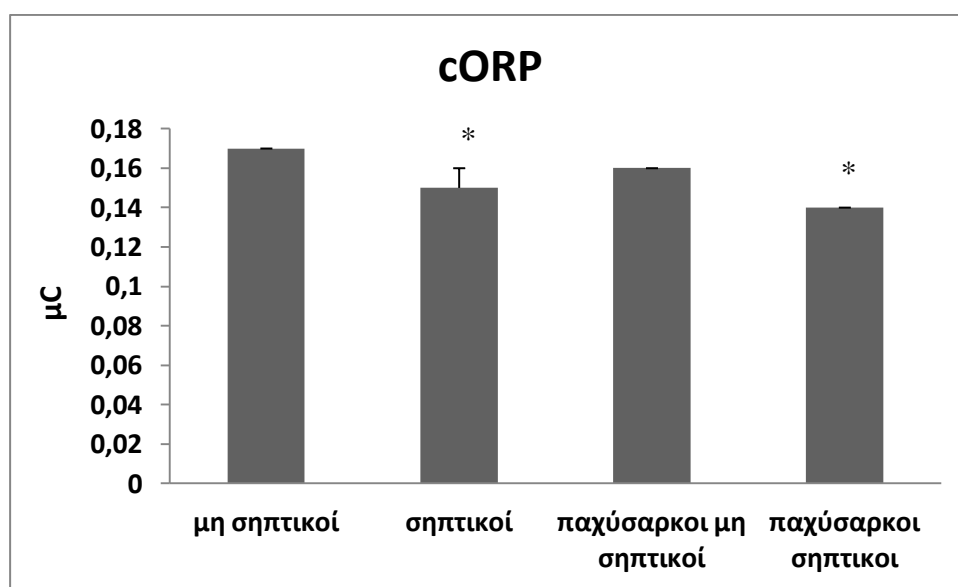


ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Στατικό ORP στις ομάδες

*Στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$) αύξηση στην ομάδα των σηπτικών και των παχύσαρκων σηπτικών σε σχέση με την ομάδα των μη σηπτικών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΧΩΡΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ (CAPACITY ORP)

Η χωρητικότητα- capacity ORP (cOPR) είναι το αποθεματικό των διαθέσιμων αντιοξειδωτικών στο σώμα. Υψηλές τιμές cORP δείχνουν ότι το αντιοξειδωτικό απόθεμα του οργανισμού είναι σε φυσιολογικό εύρος. Αντίθετα, χαμηλότερες από τις φυσιολογικές τιμές cORP δείχνουν ότι το δείγμα έχει κάτω από το φυσιολογικό απόθεμα αντιοξειδωτικών.

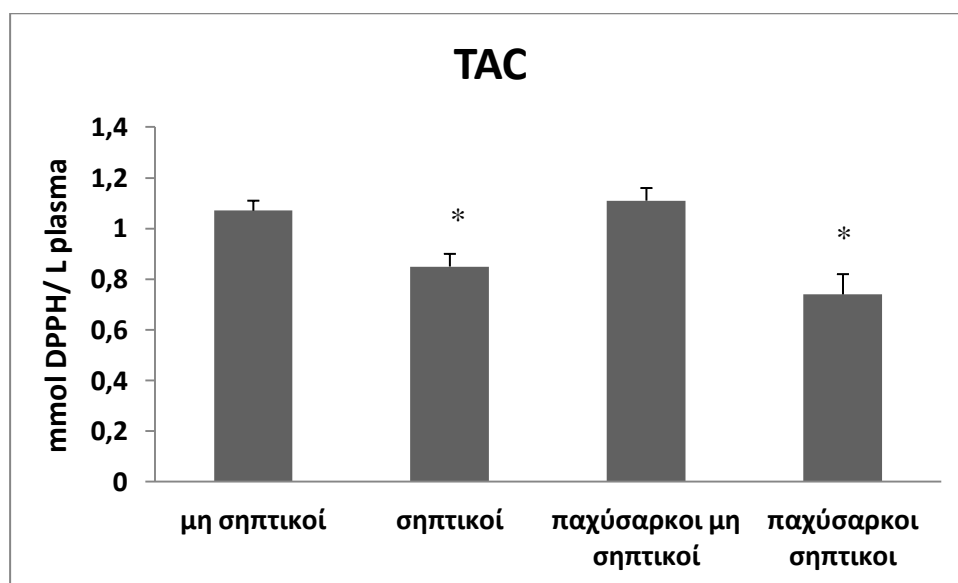


ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2. Χωρητικότητα- capacity ORP στις ομάδες.

*Στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$) μείωση στην ομάδα των σηπτικών και των παχύσαρκων σηπτικών σε σχέση με την ομάδα των μη σηπτικών και παχύσαρκων μη σηπτικών.

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (TAC)

Ο όρος TAC αναφέρεται στην ικανότητα συστατικών του πλάσματος του αίματος να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες. Στην συγκεκριμένη μέθοδο η TAC του ορού υπολογίζεται χρησιμοποιώντας DPPH. Παρουσία ενός δότη υδρογόνων η ρίζα DPPH ανάγεται προς σχηματισμό της αντίστοιχης υδραζίνης. Η μετατροπή της ρίζας υπολογίζεται με φωτομέτρηση στα 520 nm και τα αποτελέσματα φαίνονται στο παρακάτω διάγραμμα.



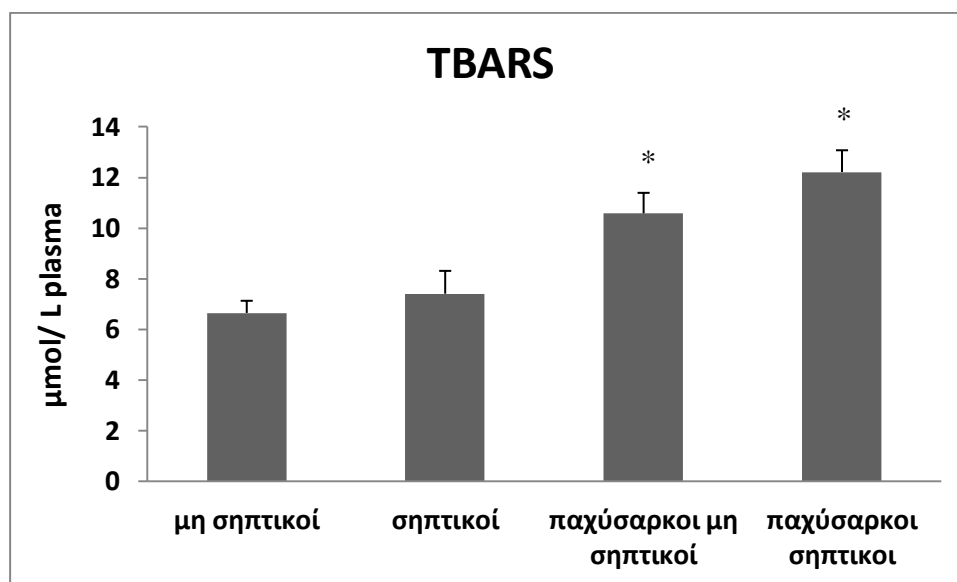
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3. Προσδιορισμός TAC στις ομάδες.

*Στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$) μείωση στην ομάδα των σηπτικών και των παχύσαρκων σηπτικών σε σχέση με την ομάδα των μη σηπτικών και παχύσαρκων μη σηπτικών.

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΟΥΞΙΩΝ ΠΟΥ ΑΝΤΙΔΡΟΥΝ ΜΕ ΤΟ ΘΕΙΟΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ (TBARS)

Το οξειδωτικό στρες στο κυτταρικό περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό άκρων ενεργών και ασταθών υπεροξειδίων των λιπιδίων από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Προϊόν της διάσπασης αυτών των ασταθών μορίων είναι η μαλονδιαλδεΐδη, η οποία μπορεί να προσδιοριστεί μέσω της αντίδρασής της με το

θειοβαρβιτουρικό οξύ. Τα TBARS εκφράζονται σαν ισοδύναμα της μαλονδιαλδεύδης, η οποία σχηματίζει μία ένωση με το θειοβαρβιτουρικό οξύ με αναλογία μαλονδιαλδεύδης προς θειοβαρβιτουρικό οξύ $\frac{1}{2}$. Η μέτρηση της μαλονδιαλδεύδης είναι μία φωτομετρική μέθοδος για τον προσδιορισμό του βαθμού υπεροξειδωσής λιπιδίων.

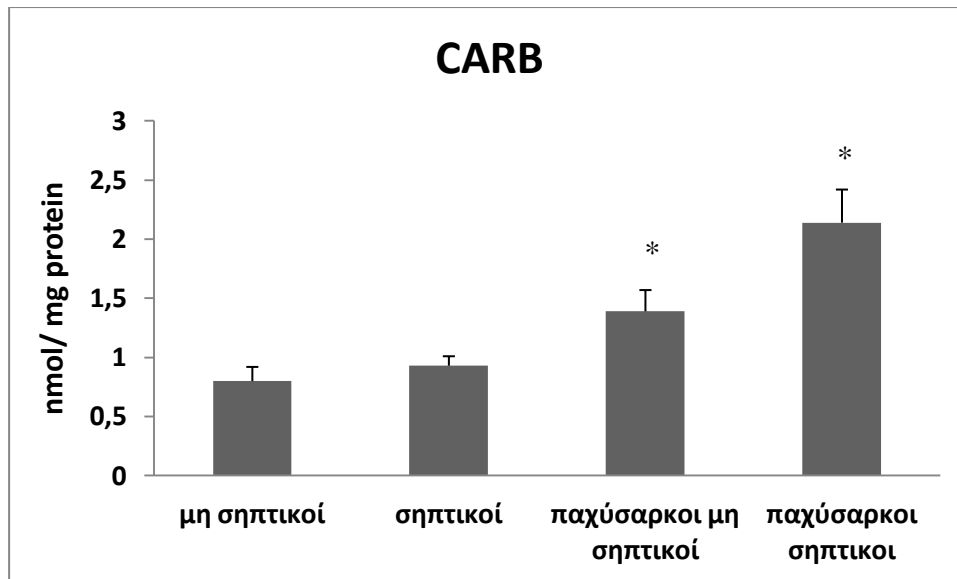


ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4. Προσδιορισμός TBARS στις ομάδες.

*Στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$) αύξηση στην ομάδα των παχύσαρκων μη σηπτικών και των παχύσαρκων σηπτικών σε σχέση με την ομάδα των μη σηπτικών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΩΝ

Οι πρωτεΐνες και τα αμινοξέα είναι ευαίσθητα σε οξειδωτικές βλάβες. Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια είναι ένας γενικός δείκτης της οξείδωσης των πρωτεϊνών που χρησιμοποιείται ευρέως. Οι καρβονυλικές ομάδες (αλδεύδες και κετόνες) παράγονται κυρίως στις προσθετικές ομάδες της προλίνης (pro), της αργινίνης (arg), της λυσίνης (lys) και της θρεονίνης (thr). Είναι αξιόπιστης δείκτης οξείδωσης των πρωτεϊνών διότι τα καρβονύλια είναι σταθερά μόρια.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3. Προσδιορισμός CARB στις ομάδες.

*Στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$) αύξηση στην ομάδα των παχύσαρκων μη σηπτικών και των παχύσαρκων σηπτικών σε σχέση με την ομάδα των μη σηπτικών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σήψη ορίζεται ως το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης που οφείλεται σε λοιμώξεις (Deutschman & Tracey 2014). Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει υψηλότερα επίπεδα του οξειδωτικού στρες και χαμηλότερα αντιοξειδωτικής ικανότητας σε ασθενείς με σήψη κατά τις πρώτες ώρες της ημέρας μετά από εισαγωγή στη ΜΕΘ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Στην παρούσα μελέτη, εξετάσαμε αν οι δείκτες ORP, όπως μετρώνται με το διαγνωστικό σύστημα RedoxSYS θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με σήψη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και οι δύο δείκτες sORP και cORP μπορούν να ανιχνεύσουν το προκαλούμενο από τη σήψη οξειδωτικό στρες. Συγκεκριμένα, αυξημένο sORP λόγω σήψης, αντανακλά τη συνολική τρέχουσα ισορροπία οξειδοαναγωγής, έτσι υψηλότερες από τις κανονικές τιμές sORP σημαίνει ότι το βιολογικό δείγμα είναι σε μια υψηλότερη κατάσταση οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, μειωμένο cORP λόγω σήψης, δείχνει μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα. Έχει προταθεί ότι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από σήψη οφείλεται στη συνεχή άμυνα του οργανισμού και στη φλεγμονώδη απόκριση όπου κατά τη σήψη οδηγεί σε μια μεγάλη αύξηση στα επίπεδα των ελευθέρων ριζών, δηλαδή στο μονοξείδιο του αζώτου και στις φλεγμονώδεις κυτοκίνες (Victor et al. 2009).

Μεταξύ των συμβατικών δεικτών οξειδωτικού στρες, μόνο η TAC μπορεί να ανιχνεύσει οξειδωτικό στρες που προκαλείται από σήψη, δεδομένου ότι ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με σήψη συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Αντίθετα, δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στα CARB και TBARS μεταξύ των ασθενών με σήψη και τους υγιείς μάρτυρες. Τα αποτελέσματα αυτά για τους συμβατικούς βιοδείκτες ήταν σε συμφωνία με μία από τις προηγούμενες μελέτες μας στην οποία το οξειδωτικό στρες αξιολογήθηκε σε ασθενείς με σήψη. Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη στην οποία διερευνήθηκε το πώς μεταβάλλεται το οξειδωτικό στρες κατά την εξέλιξη της σήψης, βρήκαμε ότι στη σοβαρή σήψη που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο αυξάνονται τα CARB στο πλάσμα, ενώ δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα TAC και TBARS (Spanidis et al. 2015)(Kolyva et al. 2014). Η τελευταία αυτή μελέτη έδειξε διαφορετικά αποτελέσματα σήψης σε TAC και TBARS από ό,τι διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη. Προφανώς, μια εξήγηση γι 'αυτή την ασυνέπεια μπορεί να είναι η διαφορετική σοβαρότητα της σήψης που εκδηλώνεται από τους ασθενείς των δύο μελετών. Από την άλλη πλευρά, πιστεύουμε ότι αυτή η ασυνέπεια τονίζει την

ανάγκη για ανεύρεση νέων δεικτών που θα αξιολογούν με μεγαλύτερη συνέπεια το οξειδωτικό στρες στη σήψη και ειδικότερα θα μπορούν να προσδιορίσουν την συνολική οξειδοαναγωγική κατάσταση ενός ατόμου. Οι περισσότεροι από τους ήδη υπάρχοντες δείκτες οξειδωτικού στρες αξιολογούν μια μόνο παράμετρο της οξειδωτικής βλάβης (π.χ. την υπεροξειδωση των λιπιδίων ή την οξείδωση της πρωτεΐνης) ή της αντιοξειδωτικής άμυνας (π.χ. η γλουταθειόνη τα επίπεδα GSH, η δραστηριότητα της καταλάσης, η δραστηριότητα της υπεροξειδικής δισμουτάσης). Κατά συνέπεια, πολλές από αυτές τις παραμέτρους θα πρέπει να μετρηθούν για να μπορέσουμε να εκτιμήσουμε το οξειδωτικό στρες πιο αξιόπιστα σε ένα άτομο. Ωστόσο, η μέτρηση των διαφόρων βιολογικών δεικτών του οξειδωτικού στρες είναι χρονοβόρα, και έτσι δεν είναι πρακτική σε κλινικό περιβάλλον, όπως στην περίπτωση της σήψης. Είναι σημαντικό ότι οι δείκτες ORP όπως εκτιμήθηκαν από το διαγνωστικό έλεγχο συστήματος RedoxSYS μπορούν να μετρήσουν με ακρίβεια το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την σήψη, δεδομένου ότι μετρώνται γρήγορα (μέσα σε τέσσερα λεπτά) και εύκολα. Επιπλέον, οι δείκτες ORP παρέχουν μια ολοκληρωμένο μέτρηση του οξειδωτικού στρες, αφού αξιολογούν τη συνολική ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αναγωγικών (sORP) ή η συνολική αντιοξειδωτική άμυνα (cORP). Έτσι, το διαγνωστικό σύστημα RedoxSYS θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με σήψη παρόμοια με την παρακλίνια παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού, της αναπνοής, κλπ.

Δείκτες ORP χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθούν οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τη σήψη, δεδομένου ότι η παχυσαρκία από μόνη της προκαλεί οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από παχυσαρκία έχει αποδοθεί στην υπεργλυκαιμία, στην αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα προκειμένου να μεταφερθεί το υπερβολικό βάρος, τα αυξημένα επίπεδα λιπιδιακού ιστού και στην ενδοτοξαμία λόγω δυσλειτουργίας του εντερικού φραγμού. (Vincent & Taylor 2006). Σε προηγούμενη μελέτη, αναφέραμε ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με σήψη (Kolyva et al. 2014). Τα παρόντα αποτελέσματα από συμβατικούς βιοδείκτες οξειδωτικού στρες επιβεβαίωσαν εκείνα της προηγούμενης μελέτης μας, δηλαδή, ότι η παχυσαρκία αυξάνει την οξείδωση των λιπιδίων (δηλαδή TBARS) και την οξείδωση της πρωτεΐνης (δηλ CARB) σε ασθενείς με σήψη. Αυτά τα αποτελέσματα οφείλονται στον συνδυασμό των παραγόντων επαγωγής οξειδωτικού στρες σε κάθε μία από τις

δύο προϋποθέσεις, δηλαδή στην σήψη και στην παχυσαρκία. Ωστόσο, οι δείκτες ORP δεν εντόπισαν αυξημένο οξειδωτικό στρες σε παχύσαρκους ασθενείς με σήψη συγκριτικά με τους ασθενείς μόνο με σήψη. Επιπλέον, δείκτες ORP δεν αποκάλυψαν αυξημένο οξειδωτικό στρες σε παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Όπως οι δείκτες ORP, έτσι και η TAC, ο άλλος δείκτης μέτρησης της ολικής αντιοξειδωτικής άμυνας, δεν αυξάνει σε παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με τους μάρτυρες, παρόλο που τα παχύσαρκα άτομα είχαν υψηλότερη οξείδωση των πρωτεϊνών και υπεροξείδωση λιπιδίων. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι στην παχυσαρκία μειώνεται η TAC, αλλά αυτά ήταν σε μεγάλες μελέτες, που συμπεριλάμβαναν περισσότερα από 1.500 άτομα. Έτσι, το γεγονός ότι οι δείκτες ORP και TAC δεν εντόπισαν διαφορές στο οξειδωτικό στρες μεταξύ μη παχύσαρκων και παχύσαρκων ατόμων μπορεί να είναι λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων στη μελέτη μας.

Συμπερασματικά, τα παρόντα αποτελέσματα δείχνουν για πρώτη φορά ότι οι δείκτες ORP, όπως μετρώνται με το διαγνωστικό σύστημα RedoxSYS θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με σήψη. Επί του παρόντος, διεξάγουμε μια μελέτη για να εξετάσουμε αν δείκτες ORP συσχετίζονται με τη σοβαρότητα των τραυματισμών και το βαθμό της φλεγμονής σε ασθενείς με σήψη. Το κύριο πλεονέκτημα της χρήσης των δεικτών sORP και cORP για τη μέτρηση του οξειδωτικού στρες είναι η ταχεία μέτρηση τους όπου χρησιμοποιώντας ένα μικρό μόνο όγκο του πλάσματος (20 μl) είναι δυνατόν να αξιολογηθεί η συνολική ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αναγωγικών και τα συνολικά επίπεδα αντιοξειδωτικής ικανότητας αντίστοιχα. Έτσι, αυτοί οι δείκτες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ενημέρωση του γιατρού για τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με σήψη, έτσι ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί κατάλληλη παρέμβαση (π.χ. χορήγηση αντιοξειδωτικού). Πιο σημαντικά, μελέτες έχουν δείξει ότι η έγκαιρη χορήγηση των αντιοξειδωτικών είναι πιο αποτελεσματική σε βαριά ασθενείς από την καθυστερημένη θεραπεία (Lovat & Preiser 2003).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adams, J.P. & Murphy, P.G., 2000. Obesity in anaesthesia and intensive care. *British journal of anaesthesia*, 85(1), pp.91–108.
- Allison, D.B. et al., 1999. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA*, 282(16), pp.1530–1538.
- Arrigo, A.P., 1999. Gene expression and the thiol redox state. In *Free Radical Biology and Medicine*. pp. 936–944.
- Barness, L.A., Opitz, J.M. & Gilbert-Barness, E., 2007. Obesity: Genetic, molecular, and environmental aspects. In *American Journal of Medical Genetics, Part A*. pp. 3016–3034.
- Beckman, J.S. & Koppenol, W.H., 1996. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *The American journal of physiology*, 271(73), pp.C1424–C1437.
- Bleich, S. et al., 2008. Why is the developed world obese? *Annual review of public health*, 29, pp.273–295.
- Bone, R.C. et al., 1992. American-College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference-definitions for sepsis and organ failure and guidelines for. *Critical care ...*, 20(6), pp.864–874.
- Bone, R.C. et al., 1989. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Critical care medicine*, 17(5), pp.389–93.
- Boron, W.F. & Boulpaep, E.L., 2009. *Medical physiology: a cellular and molecular approach* Elsevier Saunders, ed., Elsevier Saunders.
- Buettner, G.R., 1993. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Archives of biochemistry and biophysics*, 300(2), pp.535–43.
- Caballero, B., 2007. The global epidemic of obesity: An overview. *Epidemiologic Reviews*, 29(1), pp.1–5.
- Chakravarthy, M. V & Booth, F.W., 2004. Eating, exercise, and “thrifty” genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 96(1), pp.3–10.
- Chance, B., Sies, H. & Boveris, A., 1979. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological reviews*, 59(3), pp.527–605.
- Dalton, M. et al., 2003. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *Journal of Internal Medicine*, 254(6), pp.555–563.
- Deutschman, C.S. & Tracey, K.J., 2014. Sepsis: Current dogma and new perspectives. *Immunity*, 40(4), pp.463–475.

- Eckel, R.H., Grundy, S.M. & Zimmet, P.Z., 2005. The metabolic syndrome. In *Lancet*, pp. 1415–1428.
- Edge, R., McGarvey, D.J. & Truscott, T.G., 1997. The carotenoids as anti-oxidants - A review. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 41(3), pp.189–200.
- Esteban, A. et al., 2008. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 177(2), pp.170–7.
- Falagas, M.E. & Kompoti, M., 2006. Obesity and infection. *Lancet Infectious Diseases*, 6(7), pp.438–446.
- Farooqi, I.S. & O’Rahilly, S., 2006. Genetics of obesity in humans. *Endocrine Reviews*, 27(7), pp.710–718.
- Federman, D.D., 2006. The biology of human sex differences. *The New England journal of medicine*, 354(14), pp.1507–1514.
- Flier, J.S., 2004. Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic. *Cell*, 116(2), pp.337–350.
- Griffiths, H.R. & Lunec, J., 2001. Ascorbic acid in the 21st century - More than a simple antioxidant. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10(4), pp.173–182.
- Halliwell, B., 1987. Oxidants and human disease: some new concepts. *The FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 1(5), pp.358–364.
- Halliwell, B., 2006. Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life. *Plant Physiology*, 141(2), pp.312–322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1475431/>.
- Halliwell, B. & Gutteridge, J.M.C., 2007. *Free Radicals in Biology and Medicine*,
- Harris, C. & Hansen, J.M., 2012. Oxidative stress, thiols, and redox profiles. *Methods in Molecular Biology*, 889, pp.325–346.
- Haslam, D. & James, W., 2005. Obesity. *Lancet*, 366(9492), pp.1197–1209.
- Havel, P.J., 2000. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 59, pp.359–371.
- Hess, M.L. & Manson, N.H., 1984. Molecular oxygen: Friend and foe. The role of the oxygen free radical system in the calcium paradox, the oxygen paradox and ischemia/reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 16(11), pp.969–985.
- Imaz, I. et al., 2008. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A

- meta-analysis. *Obesity Surgery*, 18(7), pp.841–846.
- Iskander, K.N. et al., 2013. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiological reviews*, 93(3), pp.1247–88.
- Jamieson, D.J., 1998. Oxidative stress responses of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*, 14(16), pp.1511–1527.
- Jones, A.E. & Puskarich, M.A., 2011. Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 23(1), pp.115–125.
- Kanazawa, M. et al., 2002. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 11(Suppl), pp.S732–S737.
- Keith, S.W. et al., 2006. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *International journal of obesity (2005)*, 30(11), pp.1585–94.
- Kirlin, W.G. et al., 1999. Glutathione redox potential in response to differentiation and enzyme inducers. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(11–12), pp.1208–1218.
- Klatt, P. & Lamas, S., 2000. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *European journal of biochemistry / FEBS*, 267(16), pp.4928–44.
- Kolyva, a S. et al., 2014. The role of obesity in the immune response during sepsis. *Nutrition & diabetes*, 4(9), p.e137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244356>.
- Kumar, A. et al., 2006. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.*, 34(0090–3493 (Print)), pp.1589–1596.
- Kwon, S.J. et al., 1994. Inhibition of metal-catalyzed oxidation systems by a yeast protector protein in the presence of thioredoxin [published erratum appears in *Biochem Biophys Res Commun* 1994 Aug 15;202(3):1744]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 201(1), pp.8–15.
- Langlois, K., Garriguet, D. & Findlay, L., 2009. Diet composition and obesity among Canadian adults. *Health reports / Statistics Canada, Canadian Centre for Health Information = Rapports sur la sant?? / Statistique Canada, Centre canadien d'information sur la sant??*, 20(4), pp.11–20.
- Lau, D.C.W., 2007. Synopsis of the 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 176(8), pp.1103–1106.
- Lever, A. & Mackenzie, I., 2007. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 335(7625), pp.879–883.

- Loos, R.J.F. & Bouchard, C., 2008. FTO: The first gene contributing to common forms of human obesity. *Obesity Reviews*, 9(3), pp.246–250.
- Lovat, R. & Preiser, J.-C., 2003. Antioxidant therapy in intensive care. *Current opinion in critical care*, 9(4), pp.266–270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12883280>.
- Martin, G. et al., 2009. The international PROGRESS registry of patients with severe sepsis: drotrecogin alfa (activated) use and patient outcomes. *Critical care (London, England)*, 13(3), p.R103.
- Masella, R. et al., 2005. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 16(10), pp.577–586.
- McCue, J.D., 1999. Antibiotic use in the elderly: issues and nonissues. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 28(4), pp.750–2.
- Mohr, N.M. et al., 2011. Clinical and demographic factors associated with antipyretic use in gram-negative severe sepsis and septic shock. *The Annals of pharmacotherapy*, 45(10), pp.1207–16.
- Nagai, R. et al., 2012. Chelation: A fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications. *Diabetes*, 61(3), pp.549–559.
- Ness-Abramof, R. & Apovian, C.M., 2006. Diet modification for treatment and prevention of obesity. *Endocrine*, 29(1), pp.5–9.
- Organization, W.H., 2003. Obesity and Overweight. *Global Strateg on Diet, Physical Activity and Health*, pp.1–2.
- Poirier, P. et al., 2006. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(5), pp.968–976.
- Prospective Studies Collaboration, 2009. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*, 373(9669), pp.1083–1096.
- Shoelson, S.E., Herrero, L. & Naaz, A., 2007. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology*, 132(6), pp.2169–2180.
- Spanidis, Y. et al., 2015. Assessment of Oxidative Stress in Septic and Obese Patients Using Markers of Oxidation-reduction Potential. *In vivo (Athens, Greece)*, 29(5), pp.595–600.
- Stearns-Kurosawa, D.J. et al., 2011. The pathogenesis of sepsis. *Annual review of pathology*, 6, pp.19–48.
- Sturm, R., 2007. Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public Health*,

121(7), pp.492–496.

Sweeting, H.N., 2007. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutrition journal*, 6, p.32.

Victor, V.M. et al., 2009. Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis. *Current Pharmaceutical Design*, 15, pp.2988–3002. Available at: www.ebscohost.com.

Vincent, H.K. & Taylor, A.G., 2006. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International journal of obesity (2005)*, 30(3), pp.400–418.

Walley, A.J., Asher, J.E. & Froguel, P., 2009. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nature reviews. Genetics*, 10(7), pp.431–42.

Yang, W., Kelly, T. & He, J., 2007. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiologic Reviews*, 29(1), pp.49–61.

Zellweger, R. et al., 1997. Females in proestrus state maintain splenic immune functions and tolerate sepsis better than males. *Critical care medicine*, 25(1), pp.106–110.