

## Η συστηματική αντίδραση στην κάκωση και η μεταβολική υποστήριξη

Edward Lin, Steven E. Calvano, και Stephen F. Lowry

### Εισαγωγή

**Το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS)**

**Ρύθμιση της φλεγμονής από το κεντρικό νευρικό σύστημα**

Αντανακλαστική αναστολή της φλεγμονής  
Προσαγωγή ερεθίσματα στον εγκέφαλο  
Χολινεργικές αντιφλεγμονώδεις οδοί

**Ορμονική αντίδραση στην κάκωση**

Ορμονοεξαρτώμενες οδοί  
Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη  
Κορτιζόλη και γλυκοκορτικοειδή  
Ανασταλτικός παράγοντας των μακροφάγων  
Αυξητικές ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες τύπου ινσουλίνης  
Κατεχολαμίνες  
Αλδοστερόνη  
Ινσουλίνη  
Πρωτεΐνες Οξείας Φάσης

**Μεσολαβητές της φλεγμονής**

Κυτοκίνες  
Πρωτεΐνες Heat-Shock  
Εικοσανοειδή  
Μεταβολίτες λιπαρού οξέος  
Σύστημα καλλικρεΐνης-κινίνης  
Σεροτονίνη  
Ισταμίνη

**Απάντηση στην κάκωση με τη μεσολάβηση κυτοκινών**

Παράγοντας νέκρωσης όγκων  
Ιντερλευκίνη-1  
Ιντερλευκίνη-2  
Ιντερλευκίνη-4  
Ιντερλευκίνη-6  
Ιντερλευκίνη-8  
Ιντερλευκίνη-10  
Ιντερλευκίνη-12  
Ιντερλευκίνη-13  
Ιντερλευκίνη-15  
Ιντερλευκίνη-18  
Ιντερφερόνη-γ  
Παράγοντας ενεργοποίησης κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων  
Ομάδα πρωτεϊνών υψηλής κινητικότητας (HMGB-1)

**Κυτταρική αντίδραση στην κάκωση**

Γονιδιακή έκφραση και ρύθμιση  
Κυτταρικοί μεσολαβητές  
Πρωτεΐνες Heat-Shock  
Υποδοχείς G-πρωτεΐνης  
Συνδεδεμένα ιοντικά κανάλια (Lingand-Gated)  
Υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης  
Υποδοχείς JAK (κινάση του ιανού/μεταγωγή σήματος και ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής STAT)

Καταστολείς των κυτοκινών

Μιτογονο-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση  
Πυρηνικός παράγοντας-KB (NF-KB)  
Σύμπλεγμα υποδοχέων τύπου διοδίων (Toll-Like) και CD14  
Παράγοντας νέκρωσης όγκων και CD95 επαγόμενη απόπτωση  
Κυτταρική μεσολάβηση στη φλεγμονώδη απάντηση  
Αιμοπετάλια  
Λεμφοκύτταρα και T-κυτταρική ανοσία  
Ηωσινόφιλα  
Μαστοκύτταρα  
Μονοκύτταρα  
Ουδετερόφιλα

**Ενδοθηλιακή μεσολάβηση στην κάκωση**

Αλληλεπίδραση ουδετεροφίλων-ενδοθηλίου  
Νιτρικό οξείδιο  
Προστακυκλίνη  
Ενδοθηλίνες  
Παράγοντες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων  
Κολπικά νατριουρητικά πεπτίδια

**Μεταβολισμός στη χειρουργική**

Μεταβολισμός στη διάρκεια νηστείας  
Μεταβολισμός μετά την κάκωση  
Μεταβολισμός του λίπους μετά την κάκωση  
Μεταβολισμός των υδατανθράκων

**Μεταβολισμός πρωτεϊνών και αμινοξέων**

**Διατροφή του χειρουργικού ασθενούς**

Εκτίμηση ενεργειακών απαιτήσεων  
Βιταμίνες και μεταλλικά στοιχεία  
Υπερθρεψία

**Εντερική αξιολόγηση**

Λογική εξήγηση της χρησιμότητας της εντερικής διατροφής  
Τύποι εντερικής διατροφής  
Μέθοδοι πρόσβασης με σκοπό την εντερική διατροφή

**Παρεντερική αξιολόγηση**

Λογική εξήγηση της χρησιμότητας της παρεντερικής διατροφής  
Πλήρης παρεντερική διατροφή  
Περιφερική παρεντερική διατροφή  
Έναρξη παρεντερικής διατροφής  
Μέθοδοι ενδοφλέβιας πρόσβασης  
Επιπλοκές στην παρεντερική διατροφή  
Τεχνικές επιπλοκές  
Μεταβολικές επιπλοκές  
Εντερική ατροφία  
Ειδικές διατυπώσεις  
Γλουταμίνη και αργινίνη  
Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα  
Νουκλεοτίδια

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η φλεγμονώδης απάντηση στην κάκωση και η ενεργοποίηση κυτταρικών διαδικασιών αποσκοπούν στην αποκατάσταση της ιστικής λειτουργίας και στην εξουδετέρωση των εισβαλλόντων μικροοργανισμών. Οι περιορισμένες βλάβες μικρής διάρκειας συνήθως καταλήγουν σε γρήγορη λειτουργική αποκατάσταση. Αντίθετα, οι σημαντικές κακώσεις του ξενιστή προκαλούν υπερβολική αντιφλεγμονώδη αντίδραση, η οποία, χωρίς την έγκαιρη και κατάλληλη παρέμβαση, συχνά οδηγεί σε πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια και θάνατο. Γι' αυτόν τον λόγο, η κατανόηση του μηχανισμού κινητοποίησης και τελικού ελέγχου της φλεγμονώδους απάντησης αποτελεί σημαντικό βοηθητικό σκελετό με βάση το οποίο καθορίζεται η θεραπευτική στρατηγική για τον χειρουργικό ασθενή. Την τελευταία δεκαετία, η διαρκής βελτίωση μικροεπεμβατικών τεχνικών στις μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις έχει αποφέρει συμπληρωματικές απόψεις, όσον αφορά την αντίδραση στην κάκωση και παράλληλα τις έχει αναδείξει σε σχέση με άλλες, λόγω της σημαντικής ανοσολογικής τους ωφέλειας. Επιπλέον, η αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος και οι διαθέσιμες τεχνικές, όπως είναι η μικροανάλυση του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA), έχουν δώσει στους χειρουργούς συμπληρωματικά εργαλεία, ώστε να αποδοθεί καλύτερα το προφίλ του γενετικού μηχανισμού που ρυθμίζει την αντίδραση του οργανισμού στην κάκωση.

Το κεφάλαιο αυτό περιγράφει την ορμονική, ανοσολογική και κυτταρική αντίδραση στην κάκωση. Στη συνέχεια, αναλύονται οι επιπτώσεις των μεταβολικών και διατροφικών διαταραχών, καθώς η χρησιμοποίηση των ενεργειακών αποθεμάτων κατά τη διάρκεια της κάκωσης επηρεάζεται από ορμονικούς και φλεγμονώδεις μεσολαβητές.

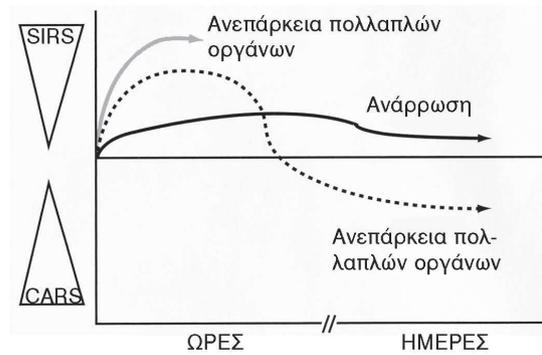
**ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ (SIRS)**

Θεμελιωδώς, η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση μπορεί αδρά να διαχωριστεί σε δύο φάσεις: (1) την προφλεγμονώδη φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση κυτταρικών διαδικασιών, με σκοπό την αποκατάσταση της ιστικής λειτουργίας και εξουδετέρωση των εισβαλλόντων μικροοργανισμών και (2) την αντιφλεγμονώδη ή *αντισταθμιστική* φάση, η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική, τόσο στο να αποτραπούν υπερβολικές προφλεγμονώδεις αντιδράσεις όσο και στο να αποκατασταθεί η ομοιόσταση του ατόμου (Εικ. 1-1). Αν και οι ορισμοί που περιγράφουν τις διάφορες όψεις της συστηματικής φλεγμονής συχνά χρησιμοποιούνται εναλλακτικά, κάθε φάση της φλεγμονώδους απάντησης έχει τα δικά της ξεχωριστά, διακριτά κριτήρια (Πίνακας 1-1).

**ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

**Αντανακλαστική αναστολή της φλεγμονής**

Το αυτόνομο κεντρικό νευρικό σύστημα κατέχει αναπόσπαστο ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης, ο οποίος κατεχοχίν είναι ακούσιος. Κλασικά, το αυτόνομο νευρικό σύστημα ρυθμίζει την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση, τον ρυθμό αναπνοής, τη γαστρεντερική κινητικότητα και τη θερμοκρασία του σώματος. Συμπληρωματικός ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι η ρύθμιση της φλεγμονής με τρόπο αντανακλαστικό, περίπου όμοιο με τον μηχανισμό με το οποίο εκλύεται το αντανακλαστικό της επιγονατίδας. Όταν μία συγκεκριμένη



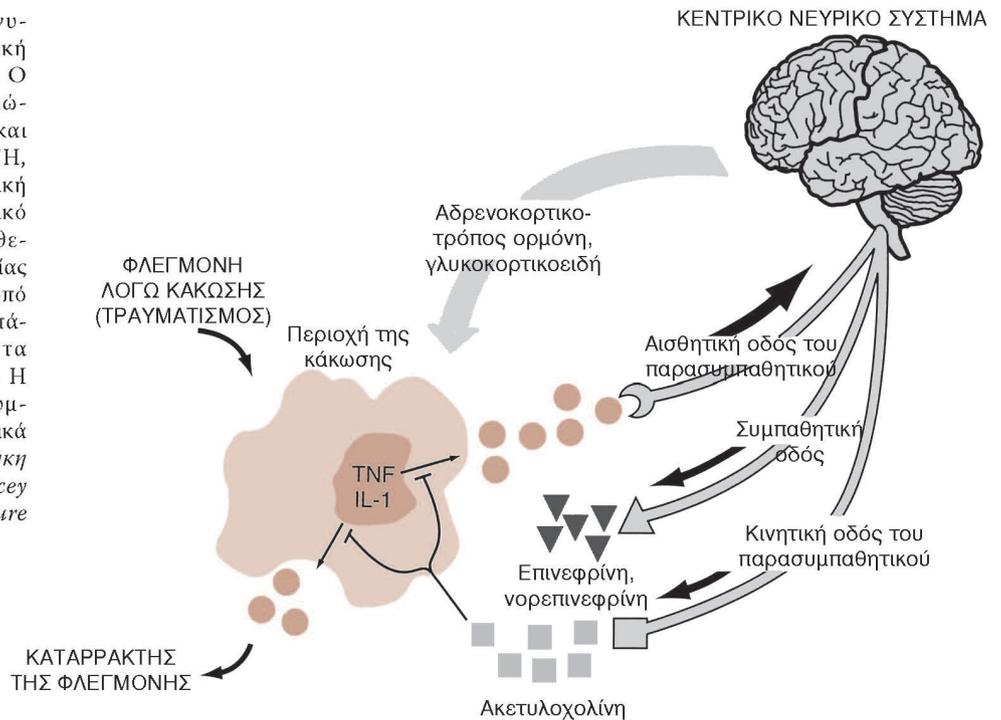
**ΕΙΚΟΝΑ 1-1** Σχηματική παράσταση του συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS) στην κάκωση ακολουθούμενο από μια περίοδο ανάρρωσης που διαμεσολαβείται από το σύνδρομο αντισταθμιστικής αντιφλεγμονώδους απάντησης. Η βαριά φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει οξεία πολυοργανική ανεπάρκεια (MOF) και πρώιμο θάνατο (γκρι τόξο). Οι ηπιότερες φλεγμονώδεις αντιδράσεις, ακολουθούμενες από υπερβολική εκδήλωση του συνδρόμου CARS, μπορεί να προκαλέσουν παρατεταμένη ανοσοκαταστολή, η οποία μπορεί να είναι εξίσου επιβλαβής για τον ξενιστή (διακεκομμένο βέλος). Η φυσιολογική ανάρρωση μετά από κάκωση απαιτεί μια περίοδο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, ακολουθούμενη από επιστροφή στην ομοιόσταση (μαύρο βέλος). (Προσθήκη σχεδίου μετά από άδεια του Guirao X, Lowry SF: *Biologic control of injury and inflammation: Much more than too little or too late. World J Surg 20:437, 1996*). SIRS: σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, CARS: σύνδρομο αντισταθμιστικής αντιφλεγμονώδους απάντησης.

περιοχή φλεγμαίνει, στέλνει προσαγωγά ερεθίσματα στον υποθάλαμο, ο οποίος ταχέως απαντά, διαβιβάζοντας αντιφλεγμονώδη μηνύματα στη φλεγμίνουσα περιοχή, ώστε να μειωθεί η απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα ανοσοκύτταρα (Εικ. 1-2).

**Πίνακας 1-1**  
**Κλινικό φάσμα της λοίμωξης και του συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS)**

Φάση	Ορισμός (κριτήρια προσδιορισμού)
Λοίμωξη	Μικροβιακή προσβολή καθορισμένης εστίας.
SIRS	Δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια: Θερμοκρασία $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ή $\leq 36^{\circ}\text{C}$ Καρδιακή συχνότητα $\geq 90$ σφυγμοί/min Συχνότητα αναπνοής $\geq 20$ αναπνοές/ανά λεπτό ή $\text{PaCO}_2 \leq 32$ mm Hg ή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $\geq 12.000/\mu\text{L}$ ή $\leq 4.000/\mu\text{L}$ ή $\geq 10\%$ άωρες μορφές
Σήψη (σηπτική κατάσταση)	Αναγνωρίσιμη εστία της λοίμωξης + SIRS
Σοβαρή σήψη	Σήψη + οργανική δυσλειτουργία
Σηπτικό shock	Σήψη + καρδιαγγειακή καταπληξία (απαιτείται υποστήριξη του ενδαγγειακού όγκου και της πίεσης)

**ΕΙΚΟΝΑ 1-2** Μεταβίβαση μηνυμάτων στον εγκέφαλο από τοπική κάκωση μέσω της νευρικής οδού. Ο εγκέφαλος αντιδρά, ενεργοποιώντας το συμπαθητικό σύστημα και ελευθερώνοντας ορμόνες (ΑΔΗ, γλυκοκορτικοειδή) στη συστηματική κυκλοφορία. Το παρασυμπαθητικό ενεργοποιείται ταχέως, απελευθερώνοντας ακετυλοχολίνη απευθείας στην περιοχή της βλάβης, με σκοπό τη διακοπή της φλεγμονώδους απάντησης που έχει εκλυθεί από τα ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα. Η παρασυμπαθητική αντίδραση συμβαίνει άμεσα και αφορά αποκλειστικά την περιοχή της βλάβης. (Προσθήκη σχήματος μετά από άδεια του Tracey KJ: *The inflammatory reflex. Nature* 420:853, 2002)



### Προσαγωγά ερεθίσματα στον εγκέφαλο

Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.) δέχεται ανοσολογικές πληροφορίες τόσο από το κυκλοφορικό όσο και από το νευρικό σύστημα. Μάλιστα περιοχές του Κ.Ν.Σ. που στερούνται αιματοεγκεφαλικού φραγμού επιτρέπουν την είσοδο σε διάφορους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF- $\alpha$ ). Ο πυρετός, η ανορεξία και η κατάθλιψη σε περιόδους νόσου αποδίδονται στη χυμική οδό μετάδοσης των φλεγμονωδών ερεθισμάτων.

Αν και ο μηχανισμός λήψης πληροφοριών από τους αισθητήριους υποδοχείς του παρασυμπαθητικού δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, έχει καταδειχτεί πως κεντρομόλα ερεθίσματα του πνευμονογαστρικού νεύρου περιλαμβάνουν κυτοκίνες [π.χ. TNF- $\alpha$  και ιντερλευκίνη (IL)-1], τασεοϋποδοχείς, χημειοϋποδοχείς και θερμικούς υποδοχείς από την περιοχή του τραύματος. Το φαινόμενο αυτό έχει αποδειχτεί από την ύφεση της πυρετικής κίνησης σε πειραματόζωα μετά από εκτομή σπλαγχνικών νεύρων στην περιοχή του τραύματος.

### Χολινεργικές αντιφλεγμονώδεις οδοί

Ο Tracey και οι συνεργάτες του έχουν συνδέσει περαιτέρω την ανατακλαστική αναστολή της φλεγμονής με την κύρια νευροδιαβιβαστική ουσία του παρασυμπαθητικού, την *ακετυλοχολίνη*, η οποία μειώνει τη δράση των μακροφάγων στους ιστούς. Επιπλέον, η χολινεργική διέγερση μειώνει άμεσα την απελευθέρωση από τα ιστικά μακροφάγα προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-18 (IL-18) και η ομάδα πρωτεϊνών υψηλής κινητικότητας (HMG-1), αλλά δεν μειώνει την απελευθέρωση της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-10. Η εξασθένιση της φλεγμονώδους απάντησης, που προκαλείται από τη χολινεργική διέγερση, έχει πιστοποιηθεί και από την ύπαρξη χολινεργικών νικοτινικών υποδοχέων στα ιστικά μακροφάγα. Σε πειραματικά μοντέλα, η απευθείας ηλεκτρική διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου προκαλεί αναστολή της ιστικής σύνθεσης φλεγμονωδών κυτοκινών στο ήπαρ, τον σπλήνα και την καρδιά, καθώς

επίσης και μείωση των επιπέδων τους στην κυκλοφορία. Πλήρης βαγοτομή σε ποντίκια προκαλεί σημαντική αύξηση της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών μεσολαβητών ως απάντηση στην κάκωση.

Συνοπτικά, η διέγερση του παρασυμπαθητικού μειώνει την καρδιακή συχνότητα, αυξάνει την εντερική κινητικότητα, προκαλεί αγγειοδιαστολή και μύση της κόρης του οφθαλμού καθώς επίσης ρυθμίζει και τη φλεγμονή. Αντίθετα με τους χυμικούς αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές, οι οποίοι ελευθερώνονται στην κυκλοφορία και μπορούν να μεταβούν σε μια τραυματική περιοχή, τα ανασταλτικά μηνύματα του παρασυμπαθητικού στοχεύουν αποκλειστικά στην περιοχή της κάκωσης ή της λοίμωξης. Επιπλέον, η χολινεργική δράση συμβαίνει άμεσα. Από τις ήδη υπάρχουσες προκλινικές μελέτες, μπορεί να υποστηριχτεί ότι η βλάβη στη χολινεργική δράση του πνευμονογαστρικού προμηνύει μεγαλύτερη προφλεγμονώδη αντίδραση σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση.

### ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΚΑΚΩΣΗ

#### Ορμονοεξαρτώμενες οδοί

Με βάση τη μοριακή τους δομή, οι ορμόνες ταξινομούνται ως *πολυπεπτίδια* (π.χ. κυτοκίνες, γλυκαγόνη και ινσουλίνη), *αμινοξέα* (π.χ. επινεφρίνη, σεροτονίνη και ισταμίνη) ή *λιπαρά οξέα* (π.χ. γλυκοκορτικοειδή, προσταγλανδίνες και λευκοτριένια). Οι περισσότεροι ορμονικοί υποδοχείς μεταβιβάζουν σήματα με κάποιο από τα τρία κύρια μονοπάτια, που επικαλύπτονται. Συγκεκριμένα αυτά είναι: (1) *υποδοχείς-κινάσες* που συνδέονται με ινσουλίνη ή αυξητικούς παράγοντες τύπου ινσουλίνης, (2) *υποδοχείς που συνδέονται με το νουκλεοτίδιο γουανιδίνη* ή τη *G-πρωτεΐνη* και ενεργοποιούνται από νευροδιαβιβαστές και προσταγλανδίνες και (3) *διάνυλοι ιόντων* ενεργοποιούμενοι από προσδέτη, οι οποίοι όταν ενεργοποιηθούν επιτρέπουν τη μετακίνηση ιόντων. Επιπρόσθετα, κατά την ενεργοποίηση των μεμβρανικών υποδοχέων, χρησιμοποιούνται συχνά δευτερεύουσες ερεθισματοαγωγές οδοί με σκοπό την ενίσχυση της αρχικής διέγερσης. Στη συνέχεια, οι

ορμόνες δρουν μέσω ενδοκυτταρικών υποδοχέων, οι οποίοι έχουν δεσμούς συγγένειας τόσο με την ορμόνη όσο και με τη γονιδιακή αλληλουχία-στόχο του DNA. Αυτοί οι ενδοκυτταριοί υποδοχείς μπορεί να βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα ή μέσα στον πυρήνα, συνδεδεμένοι με το DNA. Κλασικό παράδειγμα κυτταροπλασματικού ορμονικού υποδοχέα είναι ο υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών (GC) (Εικ. 1-3). Οι ενδοκυτταριοί υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών διατηρούνται ανενεργοί όταν είναι συνδεδεμένοι με τη Heat-Shock πρωτεΐνη (HSP). Όταν το γλυκοκορτικοειδές προσδένεται στον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών αποσυνδέεται η HSP από τον υποδοχέα και έτσι ενεργοποιείται το σύμπλεγμα ορμόνης-υποδοχέα, το οποίο μετακινείται στον πυρήνα.

Στην ουσία, κάθε ορμόνη του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα επηρεάζει τη φυσιολογική απάντηση στο τραύμα και στο stress (Πίνακας 1-2), όμως θα δοθεί έμφαση σε αυτές που είτε επηρεάζουν απευθείας τη φλεγμονώδη αντίδραση είτε έχουν άμεση κλινική επίπτωση.

**Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη**

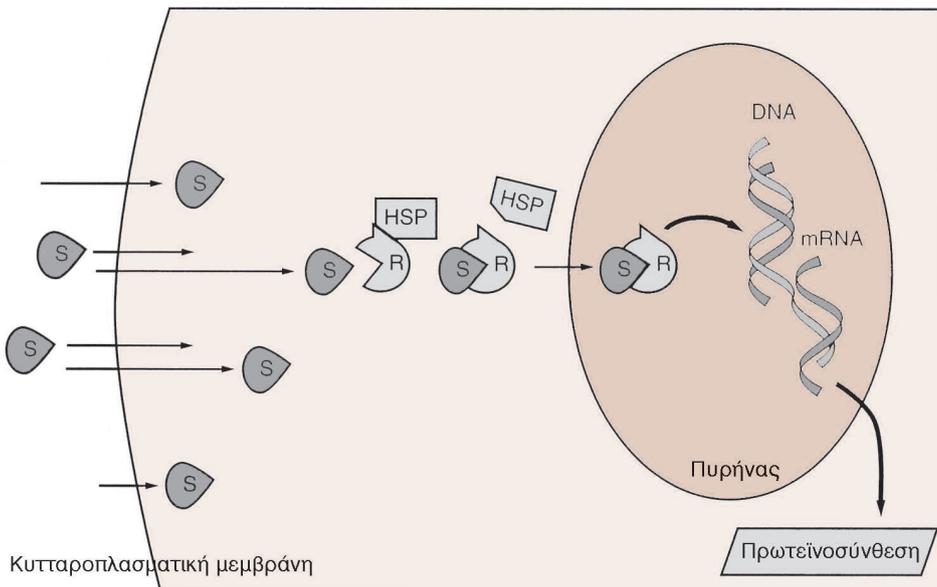
Η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) συντίθεται και απελευθερώνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Στους υγιείς ανθρώπους, η απελευθέρωση της ACTH ρυθμίζεται από τα κιρκάδια σήματα έτσι ώστε η μεγαλύτερη της τιμή να εμφανίζεται τη νύχτα και να διαρκεί έως την ανατολή. Το πρότυπο αυτό αλλάζει δραματικά ή ακυρώνεται επί τραύματος. Συνήθως στις κακώσεις παρατηρείται αύξηση της εκλυτικής της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (CRH) και της ACTH ανάλογη της βαρύτητας της κάκωσης. Ο πόνος, το άγχος, η βασοπρεσίνη, η αγγειοτασίνη II, η χολοκυστοκίνη, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP), οι κατεχολαμίνες και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι όλοι μεσολαβητές για την απελευθέρωση ACTH στον τραυματία. Η ACTH, δρώντας στη σπηλιδωτή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων, ενεργοποιεί ενδοκυτταριες οδούς που οδηγούν στην παραγωγή γλυκοκορτικοειδών (Εικ. 1-4). Οι καταστάσεις που προκαλούν υπερπαραγωγή ACTH έχουν ως αποτέλεσμα την υπερτροφία του φλοιού των επινεφριδίων.

**Πίνακας 1-2**  
Ορμόνες, οι οποίες ελέγχονται από τον υποθάλαμο, την υπόφυση και το αυτόνομο νευρικό σύστημα

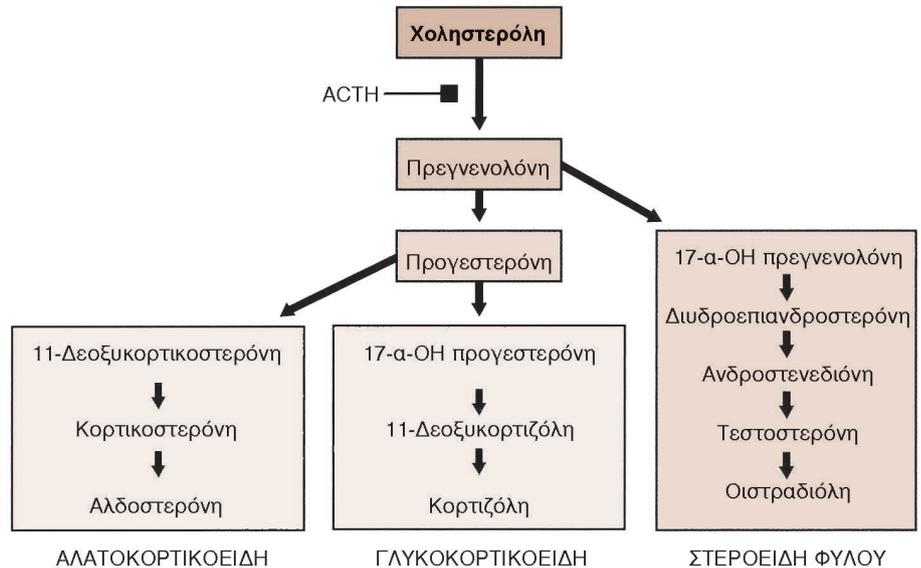
<p><b>Ρύθμιση από τον υποθάλαμο</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εκλυτική κορτικοτροπίνης ορμόνη</li> <li>Εκλυτική θυρεοτροπίνης ορμόνη</li> <li>Εκλυτική αυξητικής ορμόνη</li> <li>Εκλυτική ωχρινοποιητικής ορμόνη</li> </ul>
<p><b>Ρύθμιση από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη</li> <li>Κορτιζόλη</li> <li>Θυρεοτρόπος ορμόνη</li> <li>Θυροξίνη</li> <li>Τριωδοθυρονίνη</li> <li>Αυξητική ορμόνη</li> <li>Γοναδοτροπίνες</li> <li>Ορμόνες του φύλου</li> <li>Αυξητικοί παράγοντες τύπου ινσουλίνης</li> <li>Σωματοστατίνη</li> <li>Προλακτίνη</li> <li>Ενδορφίνες</li> </ul>
<p><b>Ρύθμιση από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Βασοπρεσίνη</li> <li>Ωκυτοκίνη</li> </ul>
<p><b>Αυτόνομο νευρικό σύστημα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Νορεπινεφρίνη</li> <li>Επινεφρίνη</li> <li>Αλδοστερόνη</li> <li>Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης</li> <li>Ινσουλίνη</li> <li>Γλυκαγόνη</li> <li>Εγκεφαλίνες</li> </ul>

**Κορτιζόλη και γλυκοκορτικοειδή**

Η κορτιζόλη είναι το κύριο γλυκοκορτικοειδές στον άνθρωπο και είναι υπεύθυνη για την επιβίωση σε συνθήκες σημαντικού stress. Στην κάκωση, η αύξηση της κορτιζόλης εξαρτάται από τη μορφή του συστηματικού stress. Σε ασθενείς με εγκαύματα παρατηρείται αύξηση του επιπέδου της κυκλοφορούσας κορτιζόλης που διατηρείται μέχρι και 4 εβδομάδες,



**ΕΙΚΟΝΑ 1-3** Απλοποιημένη σχηματική παράσταση της μεταφοράς στεροειδών στον κυτταρικό πυρήνα. Μόρια στεροειδούς (S) διαχέονται διά της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Οι ενδοκυτταριοί υποδοχείς (R) βρίσκονται σε αδρανή κατάσταση, συνδεδεμένοι με πρωτεΐνες Heat-Shock (HSP). Όταν τα μόρια στεροειδούς (S) και οι υποδοχείς (R) συνδεθούν, αποσυνδέεται η (HSP) και το σύμπλεγμα S-R εισέρχεται στον πυρήνα, όπου προκαλεί μεταγραφή του DNA και την έναρξη της πρωτεϊνοσύνθεσης.



**ΕΙΚΟΝΑ 1-4** Σύνθεση στεροειδών από τη χοληστερόλη. Η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) είναι ο βασικός ρυθμιστής της στεροειδογένεσης. Τα τελικά προϊόντα είναι αλατοκορτικοειδή, γλυκοκορτικοειδή και στεροειδή φύλου.

ενώ σε κακώσεις μαλακών μοριών και στην αιμορραγία, τα επίπεδα της κορτιζόλης διατηρούνται αυξημένα για μικρότερη περίοδο.

Μεταβολικά, η κορτιζόλη ενισχύει τη δράση της γλυκαγόνης και της επινεφρίνης, οδηγώντας σε υπεργλυκαιμία. Στο ήπαρ διεγείρει ενζυμικές δραστηριότητες και προάγει τη γλυκονεογένεση, αλλά στους μυς και στον λιπώδη ιστό αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στους σκελετικούς μυς προκαλεί πρωτεϊνόλυση και αυξάνει την απελευθέρωση γαλακτικού οξέος, τα οποία λειτουργούν ως υποστρώματα για ηπατική γλυκονεογένεση. Στη διάρκεια της κάκωσης, η κορτιζόλη ενισχύει την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, τριγλυκεριδίων και γλυκερόλης από τον λιπώδη ιστό παρέχοντας επιπρόσθετες πηγές ενέργειας.

Η οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια είναι θανατηφόρος επιπλοκή που εμφανίζεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με καταστολή και ατροφία των επινεφριδίων, λόγω εξωγενούς χορήγησης γλυκοκορτικοειδών. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αδυναμία, ναυτία, εμέτους, πυρετό και υπόταση. Τα αντικειμενικά ευρήματα περιλαμβάνουν υπογλυκαιμία εξαιτίας της μειωμένης γλυκονεογένεσης, υπονατρίαμιας, εξαιτίας της διαταραχής της επαναρόφησης νατρίου από τα νεφρικά σωληνάκια και υπερκαλιαιμία εξαιτίας της ελαττωμένης απέκκρισης καλίου στα ούρα. Η ανεπάρκεια της κορτιζόλης συνοδεύεται και από ανεπάρκεια της αλδοστερόνης, η οποία ενισχύει την υπονατρίαμια και την υπερκαλιαιμία.

Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται εδώ και πολύ καιρό ως ισχυροί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Οι ανοσολογικές αλλαγές που σχετίζονται με τα γλυκοκορτικοειδή περιλαμβάνουν τη διαταραχή της λειτουργικότητας του θύμου, τη μειωμένη κυτταρική ανοσία που εμφανίζεται ως μειωμένη λειτουργικότητα των T-killer και T-Natural killer κυττάρων, την επίδραση στην παραγωγή και λειτουργικότητα των T-λεμφοκυττάρων, τις αντιδράσεις μοσχεύματος-ξενιστή και την αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας. Με τη χορήγηση των γλυκοκορτικοειδών, τα μονοκύτταρα χάνουν την κυτταροτοξικότητά τους, αλλά φαίνεται ότι διατηρούν φυσιολογικές τις χημειοτακτικές και φαγοκυτταρικές τους ικανότητες. Στα ουδετερόφιλα, τα γλυκοκορτικοειδή μειώνουν τη δράση των ενδοκυττάρων υπεροξειδίων, αναστέλλουν τη χημειοταξία και επαναφέρουν στα φυσιολογικά επίπεδα τον μηχανισμό της απόπτωσης. Η φαγοκυτταρική ικανότητα όμως των ουδετεροφίλων παραμένει αμετάβλητη.

Τέλος, η έγχυση γλυκοκορτικοειδών σε ασθενή με τοξιναιμία αναστέλλει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- $\alpha$ , IL-1 και IL-6) και αυξάνει την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους ιντερλευκίνης-10 (IL-10). Η μείωση της έκκρισης κυτοκινών μέσω της δράσης των γλυκοκορτικοειδών αποτελεί σημαντική αρνητική ρυθμιστική λειτουργία στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση. Κλινικά, η χορήγηση φαρμακευτικών δόσεων γλυκοκορτικοειδών σε σηπτικό shock, χειρουργικό τραύμα και σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (bypass) συνδέεται με μείωση της προφλεγμονώδους αντίδρασης. Εντούτοις, η κατάλληλη δοσολογία, η χρονική στιγμή και η διάρκεια της χορήγησης γλυκοκορτικοειδών δεν έχουν πλήρως καθοριστεί.

### Ανασταλτικός παράγοντας των μακροφάγων (MIF)

Ο MIF είναι ένας γλυκοκορτικοειδικός ανταγωνιστής που παράγεται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης ο οποίος, δυνητικά, αναστρέφει την ανοσοκατασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών. Ο MIF εκκρίνεται συστηματικά από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και από τα T λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στη φλεγμαίνουσα περιοχή. Ο MIF αποτελεί προφλεγμονώδη μεσολαβητή που ενισχύει την ανάπτυξη σηπτικού shock από gram-θετικά και αρνητικά μικρόβια. Πειράματα που έχουν γίνει σε ποντίκια με τοξιναιμία έδειξαν ότι η χρησιμοποίηση αντισωμάτων έναντι του ανασταλτικού παράγοντα των μακροφάγων (anti-MIF) βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση.

### Αυξητικές ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες τύπου ινσουλίνης

Ο ρόλος της αυξητικής ορμόνης (GH) στο stress είναι να προάγει την πρωτεϊνοσύνθεση και να κινητοποιεί τα αποθέματα λίπους. Η δράση της GH στην πρωτεϊνοσύνθεση μετά τη φλεγμονή διαμεσολαβείται από τη δευτερογενή απελευθέρωση του IGF-1. Η ορμόνη IGF, ονομαζόμενη τυπικά σωματομεδίνη C, κυκλοφορεί συνδεδεμένη με διάφορες πρωτεΐνες σύνδεσης και προάγει τη σύνδεση των αμινοξέων και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αποτρέποντας την πρωτεόλυση. Στο ήπαρ, οι IGF επάγουν την πρωτεϊνοσύνθεση και τη γλυκογονογένεση. Στον λιπώδη ιστό, η IGF αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης και τη σύνθεση λιπιδίων.