



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικό και Καποδιστριακό

Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τίτλος εκπονούμενης διδακτορικής διατριβής:

Η επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη στο σηπτικό σύνδρομο

Υποψήφια διδάκτωρ:

Παρασκευή Κατσέλη

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

- 1) **Μισιακός Ευάγγελος (Επιβλέπων)** Αν. Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ
- 2) **Γιαμαρέλλος- Μπουρμπούλης Ευάγγελος** Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ
- 3) **Παπαδόπουλος Αντώνιος** Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων ΕΚΠΑ

Περίληψη πρωτοκόλλου

Το σηπτικό σύνδρομο ορίζεται ως η απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία οργάνων που οφείλεται σε μη ελεγχόμενη απόκριση του ξενιστή σε λοίμωξη. Εάν δεν αναγνωρισθεί έγκαιρα και αντιμετωπισθεί άμεσα, μπορεί να οδηγήσει σε σηπτική καταπληξία, πολυοργανική ανεπάρκεια και τελικά στο θάνατο. Υπολογίζεται ότι περισσότεροι από τριάντα εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως κάθε χρόνο εκδηλώνουν σηπτικό σύνδρομο, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε έξι εκατομμύρια θανάτους. Σύμφωνα με τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα περίπου 422 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη το έτος 2014 σε σύγκριση με το έτος 1980 όπου ο αντίστοιχος πληθυσμός ήταν στο επίπεδο των

108 εκατομμυρίων. Κύρια αίτια αυτής της επιδημιολογικής έκρηξης θεωρούνται η παχυσαρκία, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η έλλειψη σωματικής άσκησης.

Η επίπτωση του σηπτικού συνδρόμου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Πρόκειται για δύο σημαντικές νόσους οι οποίες έχουν προκαλέσει παγκόσμια ανησυχία για τη δημόσια υγεία και για αυτό το λόγο η μελέτη και η προσπάθεια μεγαλύτερης εμβάθυνσης των γνώσεων σχετικά με την ανοσιακή απόκριση στις δύο αυτές καταστάσεις κρίνεται απολύτως αναγκαία. Εντούτοις παραμένουν δύο σημαντικά ερωτηματικά: α) αν η παρουσία του σακχαρώδους διαβήτη επιβαρύνει την έκβαση του σηπτικού ασθενούς, και β) αν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που επιβιώνουν από ένα σηπτικό επεισόδιο έχουν ταχύτερη εξέλιξη του ρυθμού των διαβητικών τους επιπλοκών συγκριτικά με διαβητικούς χωρίς προϋπάρχον σηπτικό επεισόδιο.

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί να απαντήσει στα δύο αυτά ερωτήματα μέσω της μακροχρόνιας παρακολούθησης ασθενών με διαβήτη χρησιμοποιώντας το δείκτη συννοσηροτήτων κατά Charlson(Charlson's Comorbidity Index, CCI).

Αναλυτικότερα, εντός 24 ωρών από την εκδήλωση του σηπτικού συνδρόμου, θα λαμβάνονται οκτώ(8)ml αίματος, από τα οποία τα δύο(2)ml θα συλλέγονται σε καθαρό φιαλίδιο προς απομόνωση του ορού με gel και τα έξι(6) ml σε φιαλίδιο με επικάλυψη αντιπηκτικού EDTA. Στον ορό θα γίνεται μέτρηση φλεγμονωδών κυτταροκινών και μεταβολιτών ενώ από το σωληνάριο με επικάλυψη αντιπηκτικού θα γίνονται α) απομόνωση μονοπυρήνων προς ενεργοποίηση, και β) απομόνωση DNA για μελέτη νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs).

Για τους ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη θα γίνεται επανάληψη της λήψης των ίδιων ποσοτήτων αίματος στις 90 ημέρες υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει λύση του σηπτικού επεισοδίου που επέτρεψε την εισαγωγή του ασθενούς στη μελέτη εντός των πρώτων 28 ημερών. Οι ασθενείς αυτοί θα παρακολουθηθούν τακτικά ανά τρίμηνο για συνολικό διάστημα ενός έτους για την εκδήλωση επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη ή για την επιδείνωση προϋπαρχόντων. Για καθένα από τους ασθενείς αυτούς θα επιλέγεται ένας ασθενής υπό παρακολούθηση στο Διαβητολογικό Ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας «Θριάσιο» με σακχαρώδη διαβήτη και ίδιο δείκτη CCI με το σηπτικό ασθενή. Ο ασθενής αυτό θα παρακολουθείται τακτικά ανά τρίμηνο για συνολικό διάστημα ενός έτους για την εκδήλωση επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη ή για την επιδείνωση προϋπαρχόντων. Στον ασθενή αυτό θα λαμβάνεται κατά την έναρξη της παρακολούθησής του η ίδια ποσότητα αίματος, όπως περιγράφεται ανωτέρω. Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης είναι τα εξής: α) Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Η θνητότητα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και σήψη συγκριτικά με ασθενείς

χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και σήψη και τον ίδιο δείκτη CCI μετά από 28 ημέρες, β) Δευτερογενή καταληκτικά σημεία: Η συχνότητα εκδήλωσης επιπλοκών εντός του πρώτου έτους του διαβήτη σε ασθενείς που επιβιώνουν από σηπτικό επεισόδιο συγκριτικά με ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς προηγούμενο σηπτικό επεισόδιο καθώς επίσης και οι ανοσολογικές μεταβολές σε ασθενείς που επιβιώνουν από σηπτικό επεισόδιο συγκριτικά με ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς προηγούμενο σηπτικό επεισόδιο και οι συσχετίσεις τους με την παρουσία γενετικών πολυμορφισμών.

HELLENIC DEMOCRACY
National and Kapodistrian
University of Athens

Title of undertaken doctoral thesis

The effect of diabetes mellitus on septic syndrome

Doctoral candidate:

ParaskeviKatseli

Tripartite consultant committee:

- 1) **MisiakosEvaggelos (Supervisor)**
- 2) **Giamarellos-MpourmpoulisEvaggelos**
- 2) **PapadopoulosAntonios**

Protocol summary

Septic syndrome is defined as the life threatening organ dysfunction generated by an uncontrolled response of the host to an infection. Should it not be identified in time and dealt with immediately, it could lead to septic shock, multiple organ failure and eventually death. It is estimated that each year, more than thirty million people worldwide suffer from septic syndrome, a fact that could lead to six million deaths. According to the last epidemiological data, in the year 2014 around 422 million people worldwide suffered from diabetes mellitus as opposed to 1980 with the corresponding population being 108 million. The main causes of this epidemiological explosion are considered to be obesity, the sedentary way of life and the lack of body exercise.

The incidence of septic syndrome in patients with diabetes mellitus has increased over the last years. Those two important diseases have caused worldwide concern over public health and for this reason the study and the effort to increase the scientific knowledge on immune response to those two

conditions is considered to be absolutely necessary. Nevertheless, two important questions remain: a) whether the presence of diabetes mellitus adversely affects the outcome of the septic patient and b) whether the patients with diabetes mellitus who survive a septic incident tend to have more diabetic complications compared to those without a pre-existing septic incidence.

The present study aims to answer those two questions through the long term observation of diabetes patients, with the use of the Charlson's Comorbidity Index, CCI.

More specifically, within 24 hours from the onset of the septic syndrome, eight(8) ml of blood will be drawn, two(2) ml of which will be collected in a clean tube with gel to isolate the serum, and six(6) ml in an EDTA anticoagulant coated tube. In the serum, inflammatory cytokines and metabolites will be counted, whereas in the anticoagulant coated tube the following will take place a) isolation of mononuclear cells in order to be stimulated and b) isolation of DNA for the study of single-nucleotide polymorphisms (SNPs).

For the patients suffering from diabetes mellitus the same amount of blood samples will be collected again in 90 days on condition that the septic incident that allowed the patient to be included in the study ended within the first 28 days. Those patients will be monitored regularly every three months for one year in case they manifest diabetes mellitus complications or they have preexisting conditions worsened. For each of these patients, one patient with diabetes mellitus and the same CCI index as the septic patient will be chosen among those observed by the Diabetes Clinic of "Thriassio" General Hospital of Elefsina. This patient will be monitored regularly every three months for one year, in case one manifests diabetes mellitus complications or has preexisting conditions worsened. This patient will have the same amount of blood drawn at the beginning of the monitoring as it is described above.

The endpoints of the study are the following: a)Primary endpoint: Mortality of patients with diabetes mellitus and sepsis compared to those without diabetes mellitus and sepsis with the same CCI index, after 28 days, b)Secondary

endpoints: The frequency of complications manifestation within the first year of diabetes in patients surviving a septic episode compared to patients with diabetes mellitus without prior septic incident, as well as the immunological transformations in patients surviving a septic episode compared to patients with diabetes mellitus without prior septic incident and their correlations with the presence of genetic polymorphisms.