

Mariusz Jasik, Tomasz Dmowski, Anna Kisiel, Waldemar Karnafel

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie

Czynniki etiologiczne i czynniki ryzyka zakażeń układu moczowego u kobiet chorych na cukrzycę

Assessment of etiology and risk factors of urinary tract infections in women with diabetes mellitus

STRESZCZENIE

WSTĘP. Zakażenie układu moczowego (ZUM) występuje częściej u kobiet chorych na cukrzycę niż u kobiet bez cukrzycy i stanowi istotny problem kliniczny w tej grupie pacjentów. Czynniki predysponującymi do wystąpienia ZUM są: wiek, czas trwania cukrzycy, albuminuria, bezobjawowa bakteriuria, ZUM w wywiadzie, aktywność seksualna. Celem badań retrospektywnych była ocena częstości poszczególnych czynników etiologicznych i wybranych czynników predysponujących do wystąpienia ZUM u kobiet chorych na cukrzycę typu 1 i cukrzycę typu 2.

MATERIAŁ I METODY. Analizowano 105 historii chorób pacjentek hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie w latach 1998–2000. W badanej grupie 6,7% pacjentek było chorych na cukrzycę typu 1, a 93,3% — na cukrzycę typu 2. Średnia wieku badanych wynosiła 71,5 roku, średni czas trwania cukrzycy — 11,8 roku, a średnie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) — 9,5%.

WYNIKI. Najwięcej przypadków ZUM stwierdzono w grupie pacjentek w wieku 71–80 lat (38,6%). Przyczynami hospitalizacji były: złe wyrównanie meta-

boliczne cukrzycy (34%), choroby układu sercowo-naczyniowego (20%), zakażenia układu oddechowego (15%), choroby układu pokarmowego (17%), ZUM (4%) oraz inne schorzenia (10%). U 35 badanych rozpoznano szpitalne ZUM, a u 70 — ZUM pozaszpitalne. Wcześniejsze zakażenia układu moczowego występowały u 20% pacjentek. Kamicy układu moczowego stwierdzono u 10,4% kobiet. Szpitalne ZUM rozpoznawano najczęściej około 7. dnia hospitalizacji. W badanej grupie 49% pacjentek leczono empirycznie; najczęściej stosowanymi antybiotykami były: norfloksacyna, kwas pipemidynowy i ciprofloksacyna.

WNIOSKI. Najczęstszą przyczyną szpitalnych i pozaszpitalnych zakażeń układu moczowego u kobiet chorych na cukrzycę są bakterie *Escherichia coli*. Częstość ZUM wzrasta z wiekiem chorych i czasem trwania cukrzycy.

Słowa kluczowe: zakażenia układu moczowego, bezobjawowa bakteriuria, cukrzyca

ABSTRACT

INTRODUCTION. Women with diabetes mellitus (DM) have urinary tract infections (UTIs) more frequently than women without DM. The main risk factors are: age, longer duration of diabetes, albuminuria, asymptomatic bacteriuria, recent symptomatic UTIs. The aim of our study was to evaluate, what are the most common pathogens and risk factors of UTIs in women with type 1 and 2 of DM.

MATERIAL AND METHODS. Case histories of 105 women with type 1 DM (6.7%) and type 2 DM (93.3%)

Adres do korespondencji: Dr med. Mariusz Jasik
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. (0 22) 823 64 11 w. 2837, faks (0 22) 659 75 63
e-mail: mjasik@amwaw.edu.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 5, 237–241
Copyright © 2004 Via Medica
Nadesłano: 7.09.2004 Przyjęto do druku: 8.10.2004

hospitalized Department of Gastroenterology and Metabolic Diseases in University School of Medicine in Warsaw in period 1998–2000 were analyzed. The average age was 71.5 years, average duration of DM was 11.8 years, average of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) was 9.5%.

RESULTS. Most UTIs (38.6%) occurred in the oldest patients between 71–80 years old. The reasons of hospitalization were: poor metabolic control (34%), cardio-vascular disorders (20%), respiratory tract infections (15%), digestive tract disorders (17%), UTIs (4%), other (10%). Nosocomial infections were diagnosed in 35 patients, community-acquired in 70. Previous UTIs in 20% cases. Nephrolithiasis occurs in 10.4%, Nosocomial UTIs was diagnosed on average on 7th day of hospitalization. 49% of patients were treated empirically. The most often used antibiotics were: norfloxacin, piperidic acid, ciprofloxacin.

CONCLUSIONS. Nosocomial and community acquired UTIs is caused in most cases by *Escherichia coli*. The frequency of UTIs increased with age and duration of DM.

Key words: urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria, diabetes mellitus

Wstęp

Zakażenia układu moczowego (ZUM) są najczęściej występującymi zakażeniami szpitalnymi i drugimi pod względem częstości zakażeniami w populacji ogólnej. U chorych na cukrzycę ZUM są częstsze niż w populacji ogólnej, stwierdza się je u około 10–40% pacjentów. Przyczyn upatruje się w odmienności flory bakteryjnej odpowiedzialnej za ZUM u chorych na cukrzycę oraz w zwiększonej podatności na zakażenia ze względu współistniejące czynniki, między innymi: obecność glukozy w moczu i jego hipermolalność, zaburzoną odporność w niewyrównanej cukrzycy, niedokrwienie nerek w przebiegu mikroangiopatii oraz zaburzenia odpływu moczu w następstwie rozwoju neuropatii. Pierwsze zachorowania na ZUM są najczęściej spowodowane pałeczkami okrężnicy (80–90%), natomiast przyczynami przewlekłych zakażeń są zazwyczaj inne pałeczki Gram-ujemne (*Proteus species*, *Klebsiella species*) [1, 2].

Celem badań była ocena częstości poszczególnych czynników etiologicznych i wybranych czynników ryzyka wystąpienia ZUM w populacji hospitalizowanych kobiet chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2.

Materiał i metody

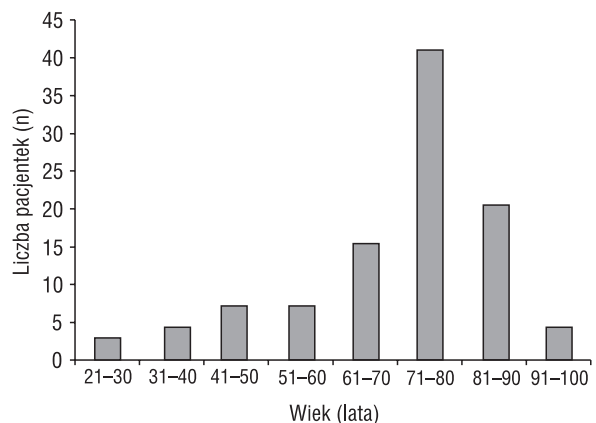
Retrospektywnej analizie poddano 105 historii chorób pacjentek hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie w latach 1998–2000. W badanej grupie 6,7% kobiet było chorych na cukrzycę typu 1 (n = 7), a 93,3% — na cukrzycę typu 2 (n = 98). Zgodnie z aktualnymi kryteriami objawem pozwalającym na rozpoznanie ZUM jest obecność bakterii przekraczająca 10⁴ w 1 ml świeżego moczu, pobranego ze środkowego strumienia (znamienna bakteriuria). Natomiast jeśli znamiennej bakteriurii nie towarzyszą żadne kliniczne ani laboratoryjne objawy ZUM, rozpoznaje się bezobjawowy bakteriomocz [1, 2].

Wyniki

Średnia wieku w badanej grupie wynosiła 71,5 roku, średni czas trwania cukrzycy wynosił 11,8 roku, natomiast średnie wartości stężenia HbA_{1c} — 9,5%.

Bezpośrednimi przyczynami hospitalizacji były: niezadowolające wyrównanie metaboliczne cukrzycy (34%), współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego (20%), choroby układu pokarmowego (17%), zakażenia układu oddechowego (15%), ZUM (4%) oraz inne schorzenia (10%). U 35 pacjentek rozpoznano szpitalne ZUM, a u 70 kobiet — ZUM pozaszpitalne. Szpitalne ZUM rozpoznawano najczęściej około 7. dnia hospitalizacji.

Największą liczbę przypadków ZUM (38,6%) stwierdzono w grupie chorych w wieku 71–80 lat (ryc. 1). Wcześniej zakażenia układu moczowego występowały u około 20% pacjentek, w tym odmiedniczkowe zapalenia nerek u 9,5% chorych. Kamicę układu moczowego stwierdzono u 10,4% kobiet.



Rycina 1. Liczba pacjentek chorych na cukrzycę, leczonych z powodu zakażenia układu moczowego, w poszczególnych grupach wiekowych

Tabela 1. Zestawienie drobnoustrojów izolowanych w grupie kobiet chorych na cukrzycę oraz wrażliwość na antybiotyki

Czynnik etiologiczny	Rodzaj zakażenia*	n	Wrażliwość na antybiotyki											
			Penicyliny		Pochodne cefalosporyny		Nitrofurantoina		Kotrimoksazol		Norfloksacyna		Kwas pipemidynowy	
			R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
<i>Escherichia coli</i>	SZ	8	2	4	0	6	1	6	0	6	0	7	1	5
	D	13	1	6	0	8	0	8	1	6	0	8	0	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SZ	2	1	1	0	2	0	2	1	1	0	2	0	2
	D	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0
<i>Citrobacter freundii</i>	SZ	2	2	0	2	0	0	2	1	1	0	2	2	0
	D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mieszana flora G(-)	SZ	5												
	D	6												
Mieszana flora G(+)	SZ	4												
	D	4												
Inne zakażenia	SZ	6												
	D	2												

R — szczepy odporne; S — szczepy wrażliwe; *SZ — zakażenia szpitalne; D — zakażenia pozaszpitalne; G(-) — Gram ujemne; G(+) — Gram dodatnie

W grupie 53 pacjentek (51%) izolowano poszczególne czynniki etiologiczne oraz oceniano wrażliwość na antybiotyki (tab. 1), pozostałe 52 chore (49%) leczono empirycznie.

Najczęściej stosowanymi antybiotykami były: norfloksacyna, kwas pipemidynowy i ciprofloksacyna. Zwraca uwagę fakt, że w żadnym przypadku nie stwierdzono oporności na najczęściej stosowaną norfloksacynę.

Dyskusja

W przeprowadzonej analizie obejmującej kobiety chore na cukrzycę stwierdzono podobną częstość izolowania poszczególnych czynników patogenetycznych jak w populacji ogólnej (*Escherichia coli* 50–85%, *Klebsiella pneumoniae* 8–13%, *Streptococcus saprophyticus* 5–10%; rzadziej stwierdzano: *Proteus mirabilis*, *Enterokoki* oraz inne bakterie). Uzyskane wyniki mogą zatem sugerować, wbrew wielu przypuszczeniom, że większa częstość ZUM u chorych na cukrzycę niż w populacji ogólnej nie jest spowodowana odmiennością patogennej flory bakteryjnej, co potwierdzają także inne badania, na przykład Geerlingsa i wsp. [3, 4].

Z dotychczasowego piśmiennictwa wynika również, że zazwyczaj nie występują istotne różnice pod względem poszczególnych rodzajów patogenów ani ich ewentualnego współwystępowania w grupach kobiet z ZUM w przebiegu cukrzycy oraz bez cukrzycy [5]. Uważa się, że jednym z najważniejszych czynników warunkujących patogenność jest występowanie fimbrii F. Za pomocą genotypowania wykazano ich obecność u 86% szczepów bakterii. Wykazano także większe ryzyko odmiedniczkowego zapalenia nerek w przypadku szczepów wytwarzających fimbrie typu 1, typu S i cytotoksyczny czynnik powodujący martwicę (CNF, *cytotoxic necrotizing factor*).

Ponadto, zwraca uwagę znaczna częstość izolowania mieszanej flory bakteryjnej; dowiedziono, że wywołuje ona ZUM u około 1/3 osób w starszym wieku [4]. Uzyskane wyniki potwierdzają przewlekły charakter zakażeń i mogą sugerować konieczność większej dbałości o zachowanie odpowiednich warunków pobierania próbek moczu, zwłaszcza u starszych chorych na cukrzycę.

Wykazany brak istotnych różnic w rodzaju stwierdzanej flory odpowiedzialnej za ZUM u cho-

rych na cukrzycę w porównaniu z populacją ogólną wskazuje na specyficzne właściwości gospodarza jako na przyczynę zwiększonej częstości ZUM w tej grupie. Geerlings i wsp. (m.in.) określili je jako zmniejszone miejscowe wydzielanie cytokin i zmienione właściwości nabłonka dróg moczowych, ułatwiające przyleganie i penetrację bakterii [3]. Chociaż zwiększona glikemia występująca u chorych ze źle wyrównaną cukrzycą przyspieszała wzrost bakterii *in vitro*, nie wykazano istotnego wpływu wielkości cukromoczu na wzrost bakterii *in vivo*. Zwraca jednak uwagę niezadowalające wyrównanie metaboliczne (w prezentowanych badaniach średnie stężenie HbA_{1c} wynosiło ok. 9,5%) u kobiet z ZUM w przebiegu cukrzycy. Wydaje się, że w tej populacji zaburzenia odporności mogą stanowić jedną z przyczyn zwiększających częstość ZUM w przebiegu cukrzycy [3].

W grupie pacjentek o zwiększonej podatności na wystąpienie ZUM ze względu na cukrzycę można dodatkowo wyodrębnić subpopulację szczególnie zagrożoną. W analizowanej grupie chorych do najistotniejszych czynników dodatkowo sprzyjających wystąpieniu ZUM należały kamica układu moczowego występująca u prawie 40% badanych oraz podeszły wiek pacjentek (najlicniejszą grupę stanowiły kobiety w wieku 71–80 lat).

W piśmiennictwie wyszczególnia się czynniki ryzyka charakterystyczne dla cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2, co między innymi wskazuje na związek z wiekiem chorych. Uważa się, że w grupie chorych na cukrzycę typu 1 na częstsze występowanie bezobjawowej bakteriurii istotnie wpływały: czas trwania cukrzycy, neuropatia obwodowa i albuminuria. Natomiast najistotniejszym czynnikiem wpływającym na rozwój ZUM okazała się aktywność seksualna pacjentek w tygodniu poprzedzającym jego wystąpienie. U chorych na cukrzycę typu 2 głównym czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawowych ZUM była bezobjawowa bakteriuria. Sprzyjały jej: wiek chorych, albuminuria i uprzednio przebyte ZUM [6–8].

Ogólnie przyjęte schematy leczenia niepowikłanych ZUM u kobiet chorych na cukrzycę nie odbiegają od schematów stosowanych u pacjentek bez tej choroby. Kontrowersyjny pozostaje nadal problem leczenia bezobjawowej bakteriurii. Niekwestionowana wydaje się terapia ZUM u kobiet w ciąży, dotycząca około 5% ciężarnych, ponieważ brak leczenia może spowodować rozwój odmiedniczkowego zapalenia nerek (30%). U osób starszych bezobjawowa bakteriuria nie jest natomiast niezależnym czynnikiem ryzyka wzrostu chorobowości i nie wymaga leczenia, dopóki nie wystąpią objawy klinicz-

ne [8–12]. W pracy Geerlingsa i wsp. [7] przedstawiono wyniki badania dotyczącego konsekwencji występowania bezobjawowej bakteriurii w grupie kobiet, w której przeważały chore na cukrzycę typu 2 — w okresie 18 miesięcy obserwacji doszło do rozwoju objawowego zakażenia układu moczowego u 20% pacjentek. Dotychczas nie ma jednak jednoznacznych opinii naukowych, czy w przypadkach zwiększonego ryzyka rozwoju ZUM celowe jest wdrożenie leczenia profilaktycznego, dlatego zawsze należy je rozpatrywać indywidualnie [13–17].

Zakażenia układu moczowego stanowią istotny problem kliniczny u kobiet chorych na cukrzycę, zarówno ze względu na możliwość rozwoju różnych powikłań, jak i istotne aspekty farmakoekonomiczne wynikające z częstego występowania ZUM. Ważnym zagadnieniem dotyczącym epidemiologii i patogenezy ZUM jest analiza czynników ryzyka, przy współistnieniu których korzystne byłoby profilaktyczne zastosowanie długotrwałej terapii przeciwbakteryjnej jedną, odpowiednio mniejszą dawką leku [1, 2].

Wnioski

Najczęstszą przyczyną szpitalnych i pozaszpitalnych zakażeń układu moczowego u kobiet chorych na cukrzycę są bakterie *Escherichia coli*.

Częstość ZUM wzrasta wraz z wiekiem chorych i czasem trwania cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO

1. Diabetologia. Tatoń J., Czech A. red. T. 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001; 170–175.
2. Wszyńska T.: Zakażenia układu moczowego. *Plejady* 2003; 2: 107–108.
3. Geerlings S.E., Meiland R., Hoepelman A.I.: Pathogenesis of bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2002; 19 (6): 539–545.
4. Ronald A.: The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am. J. Med.* 2002; 113 (supl. 1A): 145–195.
5. Geerlings S.E., Brouwer E.C., Gaastra W., Stolck R., Diepersloot R.J., Hoepelman A.I.: Virulence factors of *Escherichia coli* isolated from urine of diabetic women with asymptomatic bacteriuria: correlation with clinical characteristics. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2001; 80 (2): 119–127.
6. Geerlings S.E., Meiland R., Hoepelman I.M.: Urinary tract infections in women with diabetes mellitus. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2001; 145: 1832–1836.
7. Geerlings S.E., Stolck R.P., Camps M.J. i wsp.: Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161 (11): 1421–1427.
8. Wood C.A., Abrutyn E.: Urinary tract infection in older adults. *Clin. Geriatric Med.* 1998; 14: 267–283.
9. Orenstein R.: Urinary tract infections in adults. *American Family Physician* 1999; 59: 1225–1237.
10. Olędzka-Oręziak M., Wardyn A., Życińska K.: Zakażenia układu moczowego w praktyce lekarza rodzinnego. *Terapia* 2000; 12 (100): 20.

11. Valiquette M.: Urinary tract infections in women. *Can. J. Urol.* 2001; 8 (supl. 1): 6–12.
12. Geerlings G.E., Stolk R.P., Camps M.J., Netten P.M., Collet T.J., Hoepelman A.I.: Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (12): 1737–1741.
13. Ingberg C.M., Palmer M., Schvarcz E., Aman J.: Prevalence of urinary tract symptoms in long-standing type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 1998; 24 (4): 351–354.
14. Wood C.A., Abrutyn E.: Urinary tract infection in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine* 1998; 14: 267–283.
15. Orenstein R.: Urinary tract infections in adults. *Am. Family Physician* 1999; 59: 1225–1237.
16. Schaeffer A.J., Stuppy B.A.: Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J. Urology* 1999; 161: 207–211.
17. Elhan G., Sarhart M., Raz R.: Empiric antibiotic treatment and misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patient with community-acquired bacteremia due to urinary infection. *J. Infect.* 1997; 35: 283–288.

