

Jan Duława¹, Michał Holecki^{1,2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Zakażenia dróg moczowych u chorych na cukrzycę

Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus

STRESZCZENIE

Artykuł dotyczy zakażeń układu moczowego (ZUM) jako istotnego problemu u chorych na cukrzycę związanego ze zwiększonym ryzykiem ostrego odmiedniczkowego zapalenia i rozwoju niewydolności nerek. Przedstawiono najważniejsze odrębności dotyczące ZUM w tej grupie chorych — zmiany zachodzące w układzie moczowym w przebiegu cukrzycy, etiologię zakażeń oraz sposób leczenia i postępowania profilaktycznego w przypadku nawrotów ZUM. Autorzy zwracają uwagę, że najistotniejszą różnicą w postępowaniu, w porównaniu z chorymi bez cukrzycy, jest konieczność dłuższego leczenia w/w chorych oraz szczególna dbałość o euglikemię, ponadto wybór antybiotyku i czas jego stosowania musi uwzględniać nie tylko potencjalną szkodliwość dla mięszu nerek, ale również większe prawdopodobieństwo występowania szczepów opornych na chemioterapeutyki.

Słowa kluczowe: cukrzyca, ZUM

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2009, tom 5, nr 1, 36–39

ABSTRACT

In the present article authors discuss the matter of urinary tract infections (UTIs) as a serious problem in diabetic patients associated with the high risk factor for acute pyelonephritis and progression of renal insufficiency. The article presents the major differences in development of UTIs in diabetes — clinical dysfunctions in urinary tract, etiology, treatment and prophylactic procedures in case of recurrent UTIs. Authors indicate that the most important

case in clinical treatment of UTIs in diabetic patients is prolonged antibiotic therapy and maintaining of euglycemia. Moreover, the dose and duration of antibiotic treatment should be adequate to renal insufficiency and probability of occurrence of antibiotic resistant microorganisms.

Key words: diabetes mellitus, UTIs

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2009, vol. 5, No 1, 36–39

Wstęp

Zakażenia układu moczowego (ZUM [UTIs, *urinary tract infections*]) należą do najczęstszych chorób infekcyjnych u ludzi. Po zakażeniach górnych dróg oddechowych, ZUM stanowi najczęstszy powód zgłaszania się chorych do lekarza [1]. Cukrzyca, jako choroba przybierająca rozmiary epidemii, istotnie predysponuje do wystąpienia zakażeń układu moczowego. Zmiany patofizjologiczne w obrębie układu moczowego i odpornościowego zachodzące u chorych na cukrzycę powodują, że każde ZUM występujące u tych chorych należy traktować jako powikłane. W niniejszym artykule przedstawiono najważniejsze odrębności dotyczące ZUM u chorych na cukrzycę.

Epidemiologia

Jak wspomniano we wstępie, ZUM należy do najbardziej powszechnych schorzeń infekcyjnych u ludzi. Występuje 14-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jan Duława
Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych ŚUM
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 20.01.2009 Przyjęto do druku: 06.03.2009

Przyczyn tego zjawiska jest kilka:

- znacznie krótsza cewka moczowa u kobiet, przez co jej dystalna część jest stale zakażana przez drobnoustroje z odbytu i pochwy;
- mniejsza skłonność kobiet do całkowitego opróżniania pęcherza moczowego podczas mikcji;
- przedostawanie się bakterii z cewki moczowej do pęcherza moczowego kobiety w trakcie stosunku płciowego.

Chorzy na cukrzycę charakteryzują się częstszym występowaniem bezobjawowego bakteriomoczu (2–4-krotnie częściej) oraz objawów zakażeń układu moczowego niż osoby bez cukrzycy. Ponadto w tej grupie chorych obserwuje się większą częstość bakteriemii oraz wyższą śmiertelność pozaszpitalną związaną z zakażeniem układu moczowego [2]. Bezobjawowy bakteriomocz u chorych na cukrzycę stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju odmiedniczkowego zapalenia oraz niewydolności nerek. Zhanel i wsp. obserwowali zakażenie mięszu nerek u 80% kobiet chorych na cukrzycę i z bakteriomoczem stwierdzanym na początku badania, już po 7 tygodniach [3].

Czynnikami wpływającymi na zwiększenie ryzyka powikłań są: wartość odsetka HbA_{1c}, czas trwania cukrzycy, glukozuria oraz obecność ropomoczu [4]. Etiologia ZUM u chorych na cukrzycę nie różni się istotnie od etiologii tej choroby u osób zdrowych, natomiast u chorych na cukrzycę obserwuje się większą częstość nawrotów ZUM, mimo dłuższego stosowania antybiotykoterapii [5].

Czynniki ułatwiające rozwój zakażenia układu moczowego u chorych na cukrzycę

Jak wspomniano we wstępie, każde ZUM u chorego na cukrzycę należy traktować jako powikłane. Fakt ten wynika z przynależności cukrzycy do czynników upośledzających odporność. Opisano wiele zmian zachodzących w układzie moczowym w przebiegu cukrzycy, sprzyjających szerzeniu się zakażenia drogą wstępującą i rozwojowi ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek.

Do czynników predysponujących do wystąpienia ZUM u chorych na cukrzycę należą [6, 7]:

- **hiperglikemia** wiążąca się z upośledzeniem odporności swoistej i nieswoistej (fagocytozy, chemotaksji, adhezji);
- **mikroangiopatia** — jako czynnik wywołujący miejscowe niedokrwienie błony śluzowej pęcherza i nerek, upośledzając tym samym odpowiedź immunologiczną;

- **neuropatia** powodująca wystąpienie atonii pęcherza moczowego i w konsekwencji niekompletne opróżnianie pęcherza i zastój moczu;
- **zaburzenia perystaltyki** miedniczek i moczowodów (zastój moczu);
- **glukozuria** sprzyjająca rozwojowi bakterii;
- **inne czynniki** — częste hospitalizacje, częsta instrumentacja dróg moczowych, podeszły wiek.

Jak już wspomniano cukrzyca upośledza odporność nieswoistą. Kluczową rolę w tym rodzaju odporności odgrywa grupa receptorów Toll podobnych (TLRs, *Toll-like receptors*) rozpoznających strukturę różnych cząsteczek, w tym bakterii [8]. Receptory Toll odgrywają istotną rolę w inicjacji odpowiedzi immunologicznej. Po rozpoznaniu cząsteczki obcej, w tym przypadku bakterii, TLRs aktywują odpowiedź immunologiczną i zapalną [9]. Występująca w cukrzycy hiperglikemia hamuje ekspresję receptorów Toll podobnych i defensyn w drogach moczowych oraz przyczynia się do zwiększenia niekorzystnych mutacji w obrębie TLRs (zmniejszających ich sprawność) [10]. Co więcej, wlew insuliny hamuje czynność receptorów TLRs [11].

Uromodulina, czyli białko Tamma-Horsfalla (THP, *Tamm-Horsfall protein*), syntezowana w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego, hamuje adhezję bakterii *Escherichia coli* typu 1 do nabłonka dróg moczowych oraz wywiera efekt immunostymulacyjny na Toll podobny receptor typu 4 [8]. Być może, nasiloną z powodu hiperglikemii glikacja THP upośledza obydwie te zjawiska. Ponadto jedną z pierwszych zmian w cukrzycowej chorobie nerek jest obecność złogów glikogenu właśnie w komórkach grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego, co w konsekwencji zmniejsza wydalanie THP z moczem (o ok. 25% w ciągu pierwszego roku po rozpoznaniu cukrzycy), nawet pomimo prawidłowej kontroli metabolicznej [12, 13]. Zmniejszone stężenie THP w moczu wiąże się z 8-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju mocznicy u pacjentów z cukrzycą typu 1 [12].

Interesujący jest fakt, że zwiększenie częstości zakażeń układu moczowego w cukrzycy dotyczy przede wszystkim kobiet, w mniejszym zaś stopniu mężczyzn cierpiących na tę chorobę [13].

Reasumując, cukrzyca u chorych na zapalenie pęcherza moczowego zwiększa ryzyko zakażenia górnego odcinka układu moczowego i rozwoju posocznicy. Z drugiej strony ZUM wywiera efekt pośredni w postaci immunomodulacji (dalszego upośledzenia odporności i zwiększenie ryzyka rozwoju niektórych nowotworów) oraz nasilenia cukrzycowej choroby nerek.

Etiologia zakażenia układu moczowego u chorych na cukrzycę

Głównym czynnikiem wywołujących ZUM u chorych na cukrzycę, podobnie jak u zdrowej populacji, pozostaje *Escherichia coli* (ok. 80% przypadków). Cechą charakterystyczną ZUM u chorych na cukrzycę jest obecność w moczu bakterii opornych na rutynowo stosowane antybiotyki [3]. Najpewniej dlatego w tej populacji obserwuje się większą częstość nawrotów ZUM, niezależnie od czasu antybiotykoterapii. Powyższe obserwacje dotyczą zarówno kobiet pre-, jak i pomenopauzalnych [4].

U chorych na cukrzycę częściej niż w innych populacjach dochodzi do zakażeń wywołanych przez bakterie *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.* czy *Pseudomonas sp.* Również zakażenia grzybicze, z uwagi na sprzyjające warunki bytowania (glukoza w moczu), częściej niż zdrowej populacji dotyczą chorych na cukrzycę [13]. Najczęściej wykrywa się obecność *Candida albicans* (60% przypadków), *Candida glabrata* i *Candida parapsilosis* (10–15% przypadków).

Leczenie zakażenia układu moczowego u chorych na cukrzycę

Problemem, czy raczej dylematem leczniczym, jest postępowanie w przypadku **bezobjawowego bakteriomoczu** o chorych na cukrzycę. Mimo wielu teoretycznych przesłanek (większe ryzyko klinicznie jawnego ZUM, większe ryzyko rozwoju ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek) w dalszym ciągu brakuje dowodów na korzyści leczenia przeciwbakteryjnego tej grupy chorych. W Stanach Zjednoczonych istnieją gremia zalecające ten sposób postępowania [14], natomiast w Europie nie jest to standardem [15]. Wyniki badań klinicznych nie wykazały zmniejszonego ryzyka wystąpienia powikłań u chorych leczonych z powodu bezobjawowego bakteriomoczu, dlatego też obecność cukrzycy nie jest wskazaniem do stosowania leczenia przeciwbakteryjnego [16].

Wiadomo natomiast, że warunkiem skutecznego leczenia ZUM u chorych na cukrzycę jest normoglikemia i nieobecność glukozy w moczu. Prawdopodobieństwo poprawy bądź wyleczenia ZUM zwiększa się zdecydowanie w razie uzyskania dobrego wyrównania metabolicznego [17].

Leczenie empiryczne ZUM u chorych na cukrzycę powinno trwać dłużej [7–10–14 dni], przy czym nie ma całkowitej zgodności co do docelowego czasu leczenia. Częściej również powinno wykonywać się badania bakteriologiczne moczu. Poza tym, leczenie przebiega jak w **niewywołanym ZUM**:

- oporność na trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) poniżej 20% populacji:
 - TMP-SMX przez 7–10–14 dni (2 × 960 mg);
- oporność na trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) powyżej 20% populacji:
 - fluorochinolony przez 7–10–14 dni — norfloksacylina 2 × 400 mg, ciprofloksacylina 2 × 250 mg, ofloksacylina 2 × 200 mg;
 - fosfomycyna 3 g jednorazowo.

W przypadku **łagodnego lub średnio-ciężkiego ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek (OOZN)** chorych współpracujących leczy się ambulatoryjnie, stosując doustnie fluorochinolony, TMP-SMX, amoksylicynę lub amoksylicynę z klawulanianem.

W razie ciężkiego przebiegu OOZN lub u chorych niewspółpracujących zaleca się:

- hospitalizację;
- leczenie dożylnie do ustąpienia gorączki (zwykle 3–4 dni) — aminoglikozyd + amoksylicynę, cefalosporynę + aminoglikozyd, fluorochinolony.

Niezależnie od przedstawionych wcześniej wytycznych, u chorych na cukrzycę należy wziąć pod uwagę towarzyszące powikłania, takie jak: mikro- i makroangiopatia, gastropareza, nefropatia z zaburzeniami zagęszczania moczu, które w istotny sposób mogą wpłynąć na absorpcję leku (droga doustna/domięśniowa), determinując tym samym drogę podania (dożylna).

Zapobieganie nawrotom zakażenia układu moczowego — zasady ogólne

Najważniejsze znaczenie w zapobieganiu nawrotom ZUM ma zapewnienie odpowiedniej diurezy, co przekłada się na obfite nawadnianie chorego. Należy ponadto zwrócić szczególną uwagę na regularne i kompletne opróżnianie pęcherza moczowego, częste mikcje (koniecznie przed snem!), mikcję po stosunku płciowym (obowiązkowo!), przestrzeganie higieny osobistej, unikanie zaparć, ewentualnie wypijanie soku żurawinowego (zmniejsza przyleganie bakterii do nabłonka dróg moczowych). W przypadku występowania nawrotów dopuszcza się profilaktyczne podawanie leku (np. trimetoprim) codziennie (po wieczornej mikcji), po stosunku płciowym (lub lepiej przed) lub co drugi dzień na noc.

Podsumowanie

Zakażenia układu moczowego są istotnym problemem klinicznym nie tylko u chorych na cukrzycę. Jednak w tej grupie chorych ZUM występuje częściej, ma cięższy przebieg, większe jest również ryzyko powikłań,

w tym przyspieszenie rozwoju cukrzycowej choroby nerek. Z punktu widzenia klinicznego najistotniejszą różnicą w postępowaniu, w porównaniu z chorymi bez cukrzycy, jest konieczność dłuższego leczenia takich chorych (7–10–14 dni) oraz szczególna dbałość o euglikemię. Wybór antybiotyku i czas jego stosowania musi uwzględniać nie tylko potencjalną szkodliwość dla miększu nerek (najpewniej uszkodzonych z powo-

du choroby podstawowej), ale również większe prawdopodobieństwo występowania szczepów opornych na chemioterapeutyki. Zastosowanie niewłaściwego antybiotyku nie tylko nie spowoduje eradykacji czynnika etiologicznego, ale będzie się wiązać z większym ryzykiem powikłań oraz z koniecznością zastosowania większej liczby leków (nefrotoksyczność) niż w pojedynczym, skutecznym leczeniu.

Piśmiennictwo

1. Geerlings S.E.: Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008; 31: 54–57.
2. Turan H., Serefhanoglu K., Torun A.N., Kulaksizoglu M., Pamuk B., Arslan H.: Frequency, risk factors and responsible microorganisms of asymptomatic bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ipn. J. Infect. Dis.* 2008; 61: 236–238.
3. Zhanel G.G., Nicolle L.E., Harding G.K.: Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 316–322.
4. Schneeberger C., Stolk R.P., Devries J.H., Schneeberger P.M., Herings R.M., Geerlings S.E.: Differences in the pattern of antibiotic prescription profile and recurrence rate for possible urinary tract infections in women with and without diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1380–1385.
5. Rayfield E.J., Ault M.J., Keusch G.T., Brothers M.J., Nechemias C., Smith H.: Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am. J. Med.* 1982; 72: 439–450.
6. Wheat L.J.: Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1980; 3: 187–197.
7. Säemann M.D., Weichhart T., Zeyda M. i wsp.: Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4 — dependent mechanism. *JCI* 2005; 115: 468–475.
8. Kanczkowski W., Ziegler C.G., Zacharowski K., Bornstein SR.: Toll-like receptors in endocrine disease and diabetes. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15: 54–60.
9. Froy O., Hananel A., Chapnik N., Madar Z.: Differential effect of insulin treatment on decreased levels of beta-defensins and Toll-like receptors in diabetic rats. *Mol. Immunol.* 2007; 44: 796–802.
10. Ghanim H., Mohanty P., Deopurkar R. i wsp.: Acute modulation of toll-like receptors by insulin. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1827–1831.
11. Sejdiu I., Torffvit O.: Decreased urinary concentration of Tamm-Horsfall protein is associated with development of renal failure and cardiovascular death within 20 years in type 1 but not in type 2 diabetic patients. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2008; 42: 168–174.
12. Holmquist P., Torffvit O., Jørgensen P.E., Tørring N., Nexø E., Sjöblad S.: Early urinary changes in Tamm-Horsfall protein and epidermal growth factor in diabetic children. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 488–492.
13. Życińska K., Wardyn K.: Zakażenia układu moczowego u dorosłych. *Nefrol. Nadciśn. Tętn.* 2005; 6: 8–29.
14. The U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria, hematuria and proteinuria. *Am. Fam. Physician.* 1990; 42: 389–395.
15. Stein G., Funfstuck R.: Asymptomatic bacteriuria — what to do. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1618–1621.
16. Harding G., Zhanel G., Nicolle L., Cheang M.: Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *NEJM* 2002; 347: 1576–1583.
17. Andriole V.: Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes — enemy or innocent visitor? *NEJM* 2002; 347: 1617–1618.