

Diabete e infezioni



V. Manicardi

valeria.manicardi@ausl.re.it

Coordinatore Commissione Interaziendale Diabete, Provincia di Reggio Emilia, Unità Internistica Multidisciplinare, Ospedale di Montecchio, AUSL di Reggio Emilia

Parole chiave: Diabete, Infezioni, Rischio infettivo

Key words: Diabetes, Infections, Risk of Infection

Il Giornale di AMD, 2013; 16:231-233

Il rapporto tra Diabete mellito e infezioni è rilevante sia per le implicazioni cliniche che per le ricadute di economia sanitaria che porta inevitabilmente con sé e merita un'attenzione e un approfondimento culturale da parte dei diabetologi per affrontarlo in modo adeguato. A questo obiettivo AMD ha cercato di dare un contributo con una sessione dedicata del XIX Congresso Nazionale di Roma dello scorso maggio a cui hanno partecipato il microbiologo Edoardo Carretto e la diabetologa Chantal Ponziani i cui articoli sintetici sono pubblicati in questo fascicolo del giornale.

Dalla letteratura è noto da tempo che il diabete espone ad un rischio aumentato di infezioni in diversi organi e apparati, ma i meccanismi responsabili sono probabilmente molteplici e non ancora del tutto conosciuti⁽¹⁾. L'esordio del Diabete Tipo 2 spesso avviene con una infezione urinaria o una micosi genitale o ancora con una piorea, che evidenziano come elevati livelli di glicemia favoriscano la insorgenza di infezioni batteriche e micotiche⁽²⁾. I diabetici in cattivo controllo metabolico sono particolarmente suscettibili a infezioni gravi delle vie respiratorie, urinarie, del cavo orale, del tubo digerente, della pelle e dei tessuti molli e sono più frequentemente ospedalizzati per queste condizioni ed hanno esiti peggiori⁽³⁾.

Il paziente con diabete ha una maggiore predisposizione a sviluppare eventi infettivi sia sistemici che locali, confermando il motto di Claude Bernard "The microbe is nothing, the terrain is everything". È dall'inizio degli anni 2000 che l'iperglicemia è stata sistematicamente identificata come un indicatore indipendente di peggiore prognosi nel paziente diabetico ospedalizzato in qualunque setting assistenziale e che l'HbA1c all'ingresso in ospedale è un predittore prognostico indipendente nel paziente diabetico con sepsi⁽⁴⁻⁶⁾. Gli studi della Van Den Berghe nel 2001⁽⁷⁾ documentavano come il trattamento insulinico intensivo fosse in grado di ridurre la mortalità, la permanenza in terapia intensiva e il ricorso a emotrasfusioni, a riprova della riduzione delle infezioni gravi e delle sepsi nei diabetici ricoverati in setting chirurgici. L'insulina somministrata

per via venosa ha peraltro un'azione antiinfiammatoria potente e paragonabile a quella degli steroidi.

In area chirurgica il 10% circa dei pazienti operati è diabetico e la mortalità è ancora oggi del 50% in più rispetto alle persone non diabetiche, in parte a causa anche all'aumentato rischio di infezioni⁽⁸⁾: nel post-operatorio è fondamentale il controllo metabolico tempestivo ed attento per ridurre il rischio di infezioni, il protrarsi della degenza e il peggioramento degli outcome⁽⁹⁾. Sono numerose le segnalazioni in letteratura di aumento di infezioni nel peri-operatorio in diversi ambiti chirurgici, dall'ortopedia, alla chirurgia vascolare alla cardiocirurgia, con infezioni dello sterno e a carico dei tessuti molli, nei diabetici cardio-operati non controllati dal punto di vista metabolico: l'iperglicemia peri-operatoria correla con un aumento significativo delle infezioni dopo by-pass aorto-coronarico, sia se presente nei due giorni prima dell'intervento, che in seconda giornata⁽¹⁰⁾. Una metanalisi di Wiener, su Jama del 2008⁽¹¹⁾ analizza i rischi e benefici dello stretto controllo metabolico nei diabetici ricoverati in area critica: i vantaggi sono evidenti soprattutto per i pazienti chirurgici e in particolare in termini di riduzione del rischio di sepsi e di mortalità intraospedaliera. Ovviamente con un aumentato rischio anche di ipoglicemie.

Tra i meccanismi in causa, primo fra tutti è da considerare il controllo metabolico, che va ottimizzato con costanza e continuità per ridurre il rischio di infezioni nelle persone con Diabete. Ma anche la variabilità glicemica, la resistenza insulinica e l'obesità viscerale sono fattori di rischio indipendenti per le infezioni nel diabetico: in corso di sepsi la variabilità glicemica correla con un'aumentata mortalità e il diabete e l'iperglicemia sono frequenti nei pazienti che vanno incontro a sepsi⁽¹²⁾. Ma sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia sono fattori prognostici negativi in corso di sepsi e la glicemia è uno dei parametri vitali da monitorare, insieme alla temperatura corporea, alla clearance dei lattati e alla pro-calcitonina. Degno di attenzione è che nei diabetici sono più frequenti le sepsi a partenza dalle vie urinarie e dei tessuti molli, piuttosto che dalle vie re-

spiratorie e in corso di sepsi severa i diabetici hanno minor rischio di ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) ma un aumentato rischio di compromissione renale⁽¹²⁾.

L'infezione da virus dell'epatite C (ma non da Virus B) è più frequente nella popolazione diabetica⁽¹³⁾: l'HCV influenza direttamente alcune vie metaboliche, in particolare induce insulino-resistenza e diabete tipo 2 attraverso una interferenza con il segnale insulinico. Viceversa obesità, insulino-resistenza e diabete peggiorano l'evoluzione dell'epatopatia. E le cause sembrano sia genetiche che immunologiche. Recenti osservazioni hanno dimostrato una condizione di disregolazione immunologica nei Diabetici Tipo 1 che li rende più suscettibili ad infiammazioni croniche⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Nella vita quotidiana si incontrano molti germi opportunisti che in soggetti sani non causano alcun problema di salute ma che possono avere conseguenze negative anche gravi in soggetti immuno-compromessi. Non sembrano esserci differenze invece negli agenti infettanti nella popolazione diabetica ma piuttosto nell'efficacia della risposta alle infezioni.

Nei soggetti diabetici si riscontrano alterazioni sia dell'immunità umorale sia dell'immunità cellulo-mediata⁽¹⁶⁾. È stata descritta una riduzione nelle concentrazioni plasmatiche della componente C4 del complemento, probabilmente legata ad un difetto genetico su base ereditaria⁽¹⁷⁾. Studi in vitro hanno dimostrato alterazioni della funzione dei neutrofili, dei sistemi antiossidanti e dell'immunità umorale. Una riduzione significativa della chemiotassi è stata osservata in polimorfonucleati (PMN) di diabetici⁽¹⁸⁾. La fagocitosi dei PMN è stata dimostrata ridotta in alcuni studi e normale in altri: si è osservata una compromissione della fagocitosi inversamente correlata al valore di HbA1c. La riduzione della fagocitosi migliora ottimizzando il compenso glicemico⁽¹⁸⁻²¹⁾. La valutazione del potenziale ossidativo dei PMN mediante chemiluminescenza risulta più elevata di base ma ridotta dopo stimolazione⁽¹⁸⁻²¹⁾. I dati relativi all'attività battericida dei PMN sono contraddittori. La glicazione delle immunoglobuline è stata osservata nei diabetici contestualmente all'aumento della HbA1c e questo potrebbe compromettere la funzione degli anticorpi. Anche le componenti immunologiche non sono indipendenti dalla qualità del compenso metabolico, sia in termini di HbA1c che di iperglicemia: ciò potrebbe spiegare la non univocità degli studi nella popolazione con Diabete. Il ruolo della glicemia all'ingresso come fattore prognostico per diabetici e non diabetici è confermato infatti anche da studi sui ricoveri per polmonite batterica⁽²²⁻²³⁾. Un mediatore critico di questa cascata infiammatoria è NFκB, che in studi sperimentali è soppresso dalla somministrazione di insulina, così come in modelli animali la produzione di TNFα è inibita dall'insulina in modo dose dipendente⁽²⁴⁾. Le persone con diabete sono maggiormente soggette a infezioni pneumococciche, spesso

nosocomiali, con un aumento di mortalità anche del 50%: per questo è indicata la vaccinazione antipneumococcica⁽²⁵⁾.

Le infezioni del Piede Diabetico trovano una ampia trattazione nelle Linee Guida IDSA del 2012⁽²⁶⁾.

La rassegna che segue – del microbiologo Edoardo Carretto – affronta in modo puntuale, anche se rapido, le “cose da fare” per una diagnostica accurata ed efficace delle infezioni nel diabetico e “come farle”, dalla corretta esecuzione delle emocolture, al prelievo profondo di materiale da ulcere infette, alla esecuzione dei tamponi, quando indicati, per evitare di isolare prevalentemente microrganismi commensali e conseguente abuso di antibiotici. Offre inoltre una breve linea guida sulle scelte di terapia antibiotica più appropriate nelle lesioni del piede diabetico.

L'articolo di Chantal Ponziani, passa in rassegna in modo approfondito le più frequenti infezioni nei diabetici, i dati clinici ed epidemiologici ed i possibili meccanismi immunologici sottesi.

In conclusione, il rischio infettivo è complessivamente aumentato nelle persone con diabete ed è particolarmente elevato per infezioni tipiche come osteomielite e pielonefrite⁽¹⁾, favorito dalla presenza di comorbidità⁽²⁷⁾. Alcune infezioni rare sono tipiche del paziente diabetico, come la mucormicosi, l'otite esterna maligna, la colecistite enfisematosa e la cellulite necrotizzante. Non vi è invece un rischio aumentato nei confronti della infezione da HIV.

Le cause provate e probabili vanno ricercate in:

- cattivo compenso metabolico,
- deficit immunologici, e/o genetici
- alterate funzioni delle difese immunitarie aggravate o indotte da scompenso metabolico
- resistenza insulinica
- variabilità glicemica

Per affrontare con successo ed efficacia un'infezione in un paziente diabetico è indispensabile fare diagnosi precoce:

– ai primi segni di infezione ed alla comparsa di febbre eseguire 3 emocolture entro 30 minuti, prima di iniziare la terapia antibiotica.

– iniziare tempestivamente una terapia antibiotica empirica, poi mirata sugli esami colturali

– a dosaggi adeguati, tenendo in considerazione la molecola di antibiotico scelta (se dose-dipendente o tempo dipendente)

– per il tempo idoneo a debellare l'infezione senza indurre resistenze, tenendo in considerazione le indicazioni più appropriate e cioè a dosaggi elevati e per cicli brevi.

Nella corretta gestione dei pazienti diabetici ospedalizzati con un'infezione in corso è di fondamentale importanza la presenza di un team diabetologico e la tempestività della sua attivazione: la presenza del team specialistico dedicato migliora il compenso metabolico,

riduce la degenza e le re-ospedalizzazioni, mentre il ritardo di un giorno nella sua attivazione allunga di un giorno la degenza^(28, 29).

BIBLIOGRAFIA

1. Shah BR, Hux JE. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care* 26: 510-513, 2003.
2. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 41: 281-288, 2005.
3. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalization and outcome. *Diabetologia* 50: 549-554, 2007.
4. Gornik I, Gornik O, Gasparovic V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 120-125, 2007.
5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 978-982, 2002.
6. Krinsley JS. *Mayo Clin Proc* 78: 1471-1478, 2003.
7. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers P, Verwaest C, Bruyininckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive Insulin Therapy in the surgical intensive care unit *NEJM* 345: 1359-67, 2001.
8. Friesch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatliffe C, Hudson M, Mendoza J, Johnson R, Lin E, Umpierrez GE. Prevalence and Clinical Outcome of Hyperglycemia in the Perioperative Period in Noncardiac Surgery. *Diab care* 33: 1783-1788, 2010.
9. Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DE, Forse RA, Bistran BR. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 22: 77-81, 1998.
10. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, Oc M. Perioperative Hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in Type II Diabetic patients after coronary artery by-pass grafting. *Endocrine J* 49(5): 531-537, 2002.
11. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a Meta-analysis. *JAMA* 300(8): 933-944, 2008.
12. Naeem A, Ali, MD, James M. O'Brien Jr, MD, MSc, Kathleen Dungan, MD, Gary Phillips, MAS, Clay B. Marsh, MD, Stanley Lemeshow, PhD, Alfred F. Connors Jr, MD, and Jean-Charles Preiser, MD, PhD. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 36(8): 2316-2321, 2008.
13. Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, Capaldo B, Genovese S, Marchesini G. Prevalence of elevated liver enzymes in Type 2 diabetes mellitus and its association with the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 31(2): 146-152, 2008.
14. Llauro G, Gallart L, Tirado R, et al. Insulin Resistance, low-grade inflammation and type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 49: 33 -39, 2012.
15. Peraneva L, Fogarty CL, Pussinem PJ, Forsblom C, Groop PH, Letho M. Systemic exposure to Pseudomonas bacteria: a potential link between type 1 diabetes and chronic inflammation. *Acta Diabetol*. 50: 351-361, 2013.
16. Pickup JC and Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41: 1241-1248, 1998.
17. Vergani D, Johnston C, B-Abdullah N, Barnett AH. Low serum C4 concentrations: an inherited predisposition to insulin dependent diabetes? *Br Med J* 286: 926-928, 1983.
18. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goj M, Al-lannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic Med* 14: 29-34, 1997.
19. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense inpatients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 27: 677-681, 1978.
20. Marhojer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 15: 256-260, 1992.
21. Gin H, Brottier E, Aubertin J. Influence of glycaemic normalisation by an artificial pancreas on phagocytic and bactericidal functions of granulocytes in insulin dependent diabetic patients. *J Clin Pathol* 37: 1029-1031, 1984.
22. Kornum JB, Thomsen RW, Rhs A, Lervang H-H, Johnsen SP, Sørensen HT, Schönheyder HC. Type 2 Diabetes and Pneumonia outcomes *Diabetes Care* 2251-2257, 2007.
23. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie T. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 28: 810-815, 2005.
24. Fraker DL, Merino MJ, Norton JA. Reversal of the toxic effects of cachectin by concurrent insulin administration. *Am J Physiol* 256: E725-E731, 1989.
25. Standard Italiani per la cura del diabete 2009-2010 pag. 67.
26. Lipsky BA, Senneville E, et al. Infectious diseases society of America clinical practice Guidelines for the diagnosis and treatment of Diabetic Foot Infections. *IDSA Guidelines*, 2012.
27. Larkin JG, Frier BM, Ireland JT. Diabetes mellitus and Infection. *Postgraduate Med J* 61: 233-237, 1985.
28. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes Team in Hospitalized patients with Diabetes. *Diabetes Care* 20(10): 1553-1555, 1997.
29. Flanagan D, Moore E, Baker S, Wright D, Lynch P. Diabetes Care in hospital - the impact of a dedicated inpatients care team. 2007.

