

Il punto sul rischio infettivo nel diabete



M.C. Ponziani

mchantal.ponziani@gmail.com

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, AOU Maggiore della Carità di Novara

Parole chiave: Sistema immunitario, Complicanze, Iperglicemia, Mortalità, Diabete mellito

Key words: Immune dysfunction, Diabetes complications, Hyperglycemia, Mortality

Il Giornale di AMD, 2013; 16:239-244

Riassunto

Le patologie infettive sono più frequenti e più serie in soggetti affetti da diabete mellito. I pazienti diabetici presentano disfunzioni del sistema immunitario (che coinvolgono sia l'immunità cellulo-mediata sia l'immunità umorale), complicazioni e comorbidità (come neuropatia periferica, micro e macroangiopatia, neuropatia autonoma responsabile di alterazioni della motilità gastro-enterica e urinaria) che aumentano il rischio infettivo. Le infezioni possono riguardare qualsiasi organo. Il diabete influenza decorso / esito delle infezioni ed efficacia della terapia comportando un aumento della mortalità (come accade ad esempio nella polmonite e nella tubercolosi) e una minore risposta ad alcuni regimi terapeutici (ad esempio alla terapia eradicante per *H. pylori*).

Summary

Infectious diseases are more frequent and serious in patients with diabetes mellitus. Diabetic patients have immune dysfunction, involving cell-mediated and humoral immunity, and comorbidity/complications (such as peripheral neuropathy, micro-macroangiopathy, gastrointestinal and urinary dysmotility) which increase the risk of infections. The infections can affect all organs. Furthermore diabetes influences the outcomes (such as mortality following pneumonia or tuberculosis) and the effectiveness of therapeutic regimens (such as eradication regimens for *H. pylori*).

È convinzione dei clinici che il diabete si associ a un aumento del rischio infettivo. Gli studi in vitro hanno dimostrato alterazioni della funzione dei neutrofili, dei sistemi antiossidanti e dell'immunità umorale. Alcune rare infezioni, come l'otite esterna maligna e la mucormicosi rinocerebrale, sono pressoché esclusive del diabete. Peraltro non sono molti gli studi che hanno quantificato il rischio infettivo nel diabete. In un ampio studio retrospettivo di coorte, effettuato nello stato canadese dell'Ontario utilizzando dati amministrativi relativi all'intera popolazione residente, è stato osservato che quasi la metà dei soggetti diabetici aveva una ospedalizzazione o una visita medica per patologia infettiva per ogni coorte anno. Il risk ratio dei diabetici versus i non diabetici era 1.21 (99% CI 1.20-1.22). Il rischio della sola ospedalizzazione era persino più alto e

pari a 2.17 (99% CI 2.10-2.23). Un'analisi secondaria ha evidenziato un aumento del risk ratio per infezioni classicamente correlate al diabete come l'osteomielite e la pielonefrite e per infezioni correlate alle comorbidità come le patologie delle vie biliari associate all'obesità. Le uniche infezioni nei confronti delle quali era documentato un effetto protettivo del diabete erano le infezioni dell'apparato genitale maschile per probabile minor rischio di contagio⁽¹⁾.

Disfunzione immunitaria nel diabete

Nei soggetti diabetici si riscontrano alterazioni sia dell'immunità umorale sia dell'immunità cellulo-mediata. È stata descritta una riduzione nelle concentrazioni plasmatiche della componente C4 del complemento. In uno studio condotto su 86 pazienti con diabete mellito di tipo 1 il 26% presentava una ridotta concentrazione di C4. La ridotta concentrazione di C4 non sembra essere dovuta a consumo. Poiché gemelli monozigoti non diabetici presentano basse concentrazioni di C4 e il gene che codifica per il C4 è linked con DR3 e DR4 (espressi nel 95% dei diabetici caucasici) si ipotizza che questa riduzione del C4 possa essere un fenomeno ereditario⁽²⁾. Una riduzione significativa della chemiotassi è stata osservata in polimorfo nucleati (PMN) di diabetici⁽³⁾. Peraltro i dati della letteratura scientifica non sono concordanti. In altri studi non sono state dimostrate alterazioni (ad esempio la funzione dei PMN non è alterata nelle donne con batteriuria asintomatica rispetto ai controlli sani)⁽⁴⁾. In vitro è stato osservato che l'esposizione dei PMN a glucosio o a insulina non altera la chemiotassi, che però migliora se le cellule sono esposte contemporaneamente a insulina + glucosio. Molte funzioni dei PMN sono energia-dipendenti ed è possibile che l'insulina sia necessaria per favorire l'ingresso del glucosio nei PMN e questo spieghi il miglioramento della chemiotassi⁽⁵⁾. I dati relativi all'aderenza dei PMN in assenza di stimolazione sono conflittuali, mentre non sono state dimostrate alterazioni dopo stimolazione^(3,6). La fagocitosi dei PMN è stata dimostrata ridotta in alcuni studi e normale in altri. In generale si è osservata una compromissione della fagocitosi inversamente correlata al va-

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

lore di HBAIc. La riduzione della fagocitosi migliora ottimizzando il compenso glicemico (in uno studio dopo 36 ore di normoglicemia la fagocitosi risultava migliorata ma non normalizzata)^(3,5,7,8). La valutazione del potenziale ossidativo dei PMN mediante chemiluminescenza (produzione di radicali liberi nelle fasi precoci della fagocitosi correlata con l'attività antimicrobica e misura della capacità di fagocitosi) risulta basalmente più elevata, ma ridotta dopo stimolazione^(3,8,9). Sebbene i dati relativi all'attività battericida dei PMN siano ancora contraddittori, sembra prevalere l'ipotesi si può affermare che l'attività battericida dei PMN dei diabetici è ridotta. Peraltro è probabile che vi siano differenze legate sia ai pazienti sia agli agenti antimicrobici (es. gli studi hanno documentato una compromissione dell'attività battericida verso lo *S. aureus* e non verso la *C. albicans*; la correlazione con i livelli glicemici non è stata osservata in alcuni studi, mentre in altri è stato osservato un miglioramento dopo normalizzazione dei valori glicemici)^(4,8,10). Sia la chemiotassi sia la fagocitosi sono compromesse nei monociti e dal momento che, in vitro, l'esposizione a plasma di soggetti sani non migliora la capacità di fagocitosi dei monociti diabetici si può ipotizzare che si tratti di un difetto intrinseco. Sono state dimostrate alterazioni nel contenuto di acido sialico e di galattosio nella mucosa buccale di soggetti gravemente malati rispetto ai soggetti sani. Cambiamenti nella composizione dei siti di aderenza potrebbero favorire un aumento della stessa dei microorganismi (ad es, Gram negativi nelle vie respiratorie di tali soggetti). Nei diabetici è stata dimostrata un'aumentata aderenza della *Candida* alle cellule buccali, che però non correla con durata di malattia e compenso glicemico e dell'*E. Coli* alle cellule uroepiteliali⁽¹¹⁻¹³⁾. In assenza di stimolazione le concentrazioni di TNF α , IL 6 e IL 8 nei PMN sono aumentate. In risposta alla stimolazione con lipopolisaccaridi i PMN dei diabetici presentano una ridotta secrezione di citochine infiammatorie. Poiché né l'insulina né il glucosio sembrano esercitare in vitro effetti sulla produzione di citochine in monociti isolati s'ipotizza che la diminuita produzione dopo stimolazione sia un difetto intrinseco delle cellule diabetiche. È possibile che gli elevati valori basali di citochine infiammatorie determinino l'induzione di una tolleranza alla stimolazione con conseguente minore secrezione dopo stimolazione. In effetti, l'esposizione di PMN di soggetti non diabetici a differenti concentrazioni di glucosio induce un comportamento simile a quello delle cellule dei diabetici (elevata produzione basale di citochine, ma risposta compromessa allo stimolo). Nel determinare un aumento della secrezione basale di citochine sembrano giocare un ruolo gli AGEs.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ La glicazione delle immunoglobuline è stata osservata nei diabetici contemporaneamente all'aumento della HBAIc e questo potrebbe compromettere la funzione degli anticorpi. Peraltro la rilevanza clinica di quest'osservazione non è chiara. Infatti, la risposta anticorpale alle vaccinazioni e alle più comuni infezioni è adeguata⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Infezioni vie respiratorie e diabete

Numerosi studi di coorte hanno osservato come il diabete rappresenti un fattore di rischio per polmonite con un RR compreso tra 1.3 e 1.75⁽²¹⁾. Uno studio, condotto in un Ospedale Universitario in Spagna, ha prospetticamente valutato in un periodo di cinque anni le caratteristiche cliniche e radiologiche, gli agenti eziologici e gli outcomes di 660 casi di polmonite comunitaria. I dati dei 100 pazienti diabetici sono stati confrontati con i rimanenti soggetti. I diabetici erano significativamente più anziani e con maggiore gravità della polmonite secondo la classificazione prognostica (pneumonia gravity index, che prende in considerazione età, sesso, comorbidità, EGA, ematocrito, febbre, glicemia, frequenza cardiaca e respiratoria). Il diabete era associato con sviluppo di soffiatura pleurica, più frequente ospedalizzazione e aumentata mortalità. Al contrario non si osservava una differenza riguardo agli agenti eziologici, alla batteriemia e all'empima. Nel sottogruppo di diabetici la mortalità era associata con la presenza di infiltrato multilobare e con alcune complicanze del diabete (nefropatia e vasculopatia), mentre non si evidenziava correlazione con età, sesso, durata di malattia, glicemia ed emoglobina glicata all'ingresso, insulino terapia durante la polmonite. Gli autori concludevano che gli outcomes avversi della polmonite nel diabete fossero attribuibili a fattori legati alla malattia diabetica e non a ragioni microbiologiche⁽²²⁾. A proposito della correlazione tra diabete e mortalità per polmonite i dati della Letteratura rimangono controversi. Una metanalisi del 1996 aveva rilevato una mortalità relativa di 1.3 nei diabetici rispetto ai non diabetici⁽²³⁾. In uno studio di coorte danese il diabete è risultato un chiaro marker di mortalità per polmonite. Il rischio di mortalità conferito dal diabete appare essere maggiore nelle fasi iniziali dell'infezione ma persiste fino a 90 giorni. Livelli di glicemia superiori a 14mmol/l nei diabetici e a 6.1 mmol/l nei non diabetici sono risultati predittivi di aumento della mortalità. Il ruolo della glicemia all'ingresso come fattore prognostico per diabetici e non diabetici è confermato anche da altri studi^(24,25).

Nell'ambito delle infezioni respiratorie resta controverso se il diabete rappresenti un fattore di rischio per infezione pneumococcica invasiva come suggerirebbero le indicazioni relative alla vaccinazione pneumococcica⁽²⁶⁾. In uno studio caso-controllo condotto su 228 soggetti immunocompetenti con infezione pneumococcica invasiva la prevalenza di diabete (riferita dal paziente) era 10% nei casi e 4% nei controlli con un OD 2.5 (95% CI 1.2-5.1). Peraltro dopo correzione per alcuni fattori (sesso, età, comorbidità) l'associazione non rimaneva significativa⁽²⁷⁾. Aiuta a fare chiarezza sull'argomento uno studio di popolazione caso-controllo condotto in Danimarca. Lo studio ha incluso 598 casi di soggetti ospedalizzati per la prima volta per batteriemia pneumococcica comunitaria tra il 1992 e il

2001. Lo studio ha evidenziato un aumento di 1.5 del rischio per batteriemia pneumococcica in soggetti con diabete. La batteriemia pneumococcica è probabilmente un reperto molto frequente nella polmonite pneumococcica, ma la sua individuazione dipende dalla tempestività di ricovero e dal timing dell'esame colturale. Non si può escludere che i medici possano essere più allertati verso i pazienti diabetici (maggiore ospedalizzazione e maggiore richiesta di esame colturale). Tuttavia in un altro studio si era evidenziato che l'intensità della batteriemia al ricovero era sovrapponibile tra soggetti diabetici e non diabetici e che i livelli di proteina C e la severità della sepsi erano persino maggiori tra i pazienti diabetici suggerendo che non ci fosse una tendenza ad una eccessiva "attenzione" verso il paziente diabetico^(28,29).

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione tra diabete e sviluppo di tubercolosi⁽³⁰⁾. Una recente revisione sistematica di studi di coorte ha indicato un rischio di sviluppare la tubercolosi circa tre volte superiore in presenza di diabete. L'aumento più significativo del rischio si osservava nei soggetti più giovani, in paesi ad elevata incidenza di tubercolosi e nella popolazione non nord-americana. Considerando una stima di 180 milioni di diabetici nel mondo è evidente che il diabete può esercitare un contributo sostanziale nell'epidemia di tubercolosi. Ad esempio se ipotizziamo che il RR di tubercolosi nel diabete sia 3 e che in Messico la prevalenza del diabete sia 6% possiamo concludere che il diabete renda conto del 67% dei casi di TB attiva tra i diabetici e del 11% dei casi nella popolazione generale. I dati sono ancor più significativi in India, dove il diabete potrebbe rendere conto del 80, 5% dei casi di tubercolosi tra i diabetici e del 14,8% nella popolazione generale⁽³¹⁾. Il diabete è associato con un aumento del rischio di fallimento e di morte durante il trattamento della tubercolosi. I diabetici hanno un RR per l'outcome combinato fallimento terapeutico e morte di 1.69 (95% CI, 1.36 to 2.12). Il diabete è anche associato con un aumento del rischio di recidiva (RR, 3.89; 95% CI, 2.43 to 6.23). Non è stato documentato un aumento del rischio di tubercolosi ricorrente con ceppi resistenti ai farmaci nelle persone con diabete. Gli studi riguardanti la negativizzazione dell'escreato dopo due o tre mesi di terapia hanno dato risultati controversi con un rischio relativo compreso tra 0.79 to 3.25. Complessivamente gli studi sottolineano la necessità di un approccio diagnostico e terapeutico attento ed aggressivo al paziente diabetico con tubercolosi⁽³²⁾.

Infezioni vie urinarie

La batteriuria asintomatica (ASB) e le infezioni delle vie urinarie (UTIs) sono molto frequenti in soggetti diabetici e possono presentare rilevante gravità clinica e serie complicanze. Non è stata riscontrata alcuna differenza nei batteri responsabili, che mostrano la stessa virulenza e resistenza agli agenti antimicrobici ri-

scontrata nei non diabetici. In vitro la crescita batterica aumenta in presenza di glucosio nel medium di coltura, ma in vivo non è stato possibile dimostrare che la glicosuria sia un fattore di rischio per ASB o per sviluppo di UTIs. Dal punto di vista immunologico l'unica anomalia riscontrata in donne diabetiche con ASB è stata una ridotta concentrazione urinaria di citochine e leucociti rispetto a donne non diabetiche con ASB. È stato infine, osservato che E. Coli, che esprimono fimbrie di tipo 1 (marker di virulenza) aderiscono meglio alle cellule uroepiteliali di donne diabetiche. L'aumentata aderenza di E. Coli alle cellule uroepiteliali correla con il valore di HbA1c. Il recettore delle cellule uroepiteliali è una glicoproteina e quindi si può ipotizzare che la glicosilazione di questo recettore possa aumentare l'aderenza di E. Coli e quindi l'incidenza di UTIs^(4,33-35).

La pielonefrite acuta è 4-5 volte più comune e presenta un quadro clinico simile a quello dei soggetti non diabetici tranne per il più frequente coinvolgimento bilaterale e per la maggiore frequenza di complicanze (ascessi renali o perinefrici, PN enfisematosa, necrosi papillare). Nei soggetti diabetici sono più frequenti le infezioni fungine delle vie urinarie in particolare da Candida. Non è facile distinguere tra infezione e colonizzazione, ma la presenza di piuria è generalmente il carattere distintivo. La cistite e la pielonefrite enfisematose sono due condizioni riscontrate prevalentemente nei diabetici. Sono causate principalmente da E. Coli e Proteus e caratterizzate dall'accumulo di gas nella vescica e nelle vie urinarie⁽³⁶⁾.

Dal punto di vista terapeutico la strategia non differisce tra diabetici e non diabetici per la scelta dei farmaci. Circa la durata del trattamento, pur in assenza di trial randomizzati, si consiglia di considerare sempre i diabetici come affetti da UTIs complicate e protrarre il trattamento per 7-14 giorni⁽³³⁾.

Infezioni da H. Pylori

La relazione tra DM e infezione da H. Pylori è controversa. Molti studi hanno documentato un'elevata prevalenza dell'infezione sia nel DM1 sia nel DM2, correlata con durata di malattia, neuropatia autonoma, BMI, pressione arteriosa e livelli di HbA1c. Altri studi non hanno documentato differenze di prevalenza tra diabetici e non diabetici e nessuna correlazione con le complicanze della malattia. Interessante l'ipotesi che la presenza di microangiopatia a livello della mucosa gastrica possa creare un ambiente sfavorevole per la colonizzazione da parte del H. Pylori. Tutti gli studi concordano nel sottolineare una minore efficacia della terapia eradicante e un tasso particolarmente elevato di re-infezioni soprattutto nel DM2 rispetto alla popolazione generale. La minore efficacia della terapia eradicante potrebbe essere dovuta a cambiamenti nella microvascolarizzazione gastrica con conseguente ridotto assorbimento degli antibiotici oppure a un più frequente uso di terapia antibiotica nei diabetici con

selezione di ceppi di HP resistenti. I soggetti con diabete di tipo 1 raggiungono un minore tasso di eradicazione in corso di triplice terapia standard rispetto ai soggetti di tipo 2. Infine è stato riportato un aumento del fabbisogno insulinico in bambini affetti da DM1 e *H pylori*⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Epatite C e diabete

Gli studi epidemiologici indicano una associazione tra diabete e infezione da virus dell'epatite C. Dopo correzione per fattori confondenti uno studio condotto in USA ha documentato come i soggetti HCV + presentassero un rischio 3.77 volte maggiore di essere diabetici. In uno studio condotto in Pakistan la HCV sieropositività è risultata 13.7% nel DM2 vs 4,9% in assenza di diabete⁽⁴⁰⁾. Le attuali conoscenze su come l'infezione cronica da HCV possa indurre il diabete sono incomplete, ma sembrano indicare un doppio ruolo diretto ed indiretto del virus. Il virus dell'epatite C può causare insulino-resistenza attraverso le sue proteine. Il potenziale difetto nel segnale insulinico è stato studiato su biopsie epatiche di soggetti non obesi non diabetici con infezione da HCV. Biopsie epatiche ottenute da 52 soggetti affetti da HCV e 10 soggetti non affetti sono state esposte in vitro all'insulina per valutare la corretta attivazione del segnale insulinico. I soggetti con infezione HCV presentavano una concentrazione 2-3 volte superiore di recettori insulinici (IR) e di IRS 1 (insulin receptor substrate). Al contrario la fosforilazione insulino-mediata in tirosina di IRS 1 risultava diminuita di 2 volte nei soggetti infetti. La ridotta fosforilazione si accompagnava a una diminuzione di 3-4 volte dell'associazione IRS1/PI3K (fosfatidilinositol 3chinasi) e di 2.5 volte dell'attività enzimatica della PI3K. Non si osservava alcuna alterazione della fosforilazione della MAPK. Da queste osservazioni si può concludere che l'infezione da HCV determina un difetto post recettoriale del segnale insulinico a livello epatico, responsabile di insulino-resistenza e conseguentemente di diabete mellito di tipo 2 nei pazienti infetti⁽⁴¹⁾. In un altro studio condotto in vitro è stato dimostrato che le proteine del core virale aumentano la fosforilazione in serina di IRS 1 con parallela riduzione della fosforilazione in tirosina e conseguente compromissione funzionale di IRS 1 ovvero alterazione post-recettoriale del segnale insulinico⁽⁴²⁾. Il virus HCV può inoltre svolgere un ruolo indiretto attraverso meccanismi immuno-mediati nell'indurre insulino-resistenza (ruolo del TNF a).

Diabete e infezioni da HIV

La prevalenza stimata di insulino-resistenza, alterata tolleranza glucidica e diabete mellito è compresa tra 4.5 e 12% dei casi di HIV. L'iperglicemia è presente nel 3-10% dei soggetti in terapia antiretrovirale. L'aumentato rischio di sviluppare il diabete è correlato con l'infezione virale in sé e con la terapia praticata. L'insu-

lino-resistenza è il principale meccanismo implicato nella patogenesi del diabete nei soggetti con HIV. L'insulino-resistenza è presumibilmente dovuta alla elevata concentrazione di citochine infiammatorie, che compromettono la tolleranza glicidica e conducono al diabete mellito di tipo 2. È stato, inoltre, segnalato lo sviluppo di diabete mellito autoimmune dopo recupero del quadro immunologico in corso di terapia antiretrovirale ad alto dosaggio. Fattori di rischio per lo sviluppo del diabete mellito nei soggetti HIV positivi sono: alta carica virale, basse concentrazioni di C4, lunga durata della sieropositività, età avanzata, sesso maschile, basso livello socioeconomico e accumulo viscerale di grasso. Il diabete è, inoltre, quattro volte più frequente nei soggetti che assumono inibitori delle proteasi. Questi farmaci inibiscono il trasporto del glucosio mediato GLUT - 4 e inducono lipotossicità agendo sui PPAR^(43,44).

Sepsi e diabete

In uno studio prospettico multicentrico condotto in terapia intensiva il 28% dei pazienti in shock settico presentava una storia di diabete. I soggetti non diabetici presentavano più frequentemente sepsi a partenza respiratoria o gastrointestinale. I diabetici hanno più frequentemente sepsi a partenza dalle vie urinarie, dai tessuti molli e dall'osso. La sepsi severa e lo shock settico sono tra le principali cause di mortalità nei pazienti ricoverati in terapia intensiva. Nella popolazione generale tra i soggetti ricoverati in stato settico il 13% sviluppa sindrome da distress respiratorio (ARDS), il 8% insufficienza renale acuta, il 4% insufficienza cardiaca e il 6% disfunzione di altri organi, I soggetti diabetici sviluppano con maggiore frequenza complicanze renali (13% vs 7% $p<0.05$) e meno frequentemente insufficienza respiratoria (9% vs 14% $p<0.05$). Anche prendendo in considerazione il punto di origine della sepsi la differenza permane. Se si considerano le sepsi a partenza respiratoria i soggetti diabetici sviluppano insufficienza respiratoria nel 16% vs 23% ($p<0.05$) ed insufficienza renale nel 10% vs 6% ($p<0.05$). Tra i pazienti con sepsi il tasso di mortalità è minore nei diabetici 18,5 vs 20,6% ($p<0.05$). Tuttavia, i pazienti diabetici con sepsi, che sviluppano insufficienza respiratoria, hanno una mortalità superiore (52% vs 48% NS)^(45,46). Il meccanismo responsabile non è chiaro. Le alterazioni immunologiche, in particolare l'alterata funzione dei neutrofili, documentate nel diabete potrebbe spiegare tale osservazione. È, inoltre, possibile che i diabetici vengano ospedalizzati più presto e questo possa influenzare il decorso della sepsi, ma mancano dati epidemiologici in tal senso. Infine non si può escludere un effetto favorevole della terapia insulinica verosimilmente per una migliore correzione dell'iperglicemia. Un ruolo critico nella cascata infiammatoria, responsabile della ARDS, è svolto dal NF κB, che può essere soppresso dalla somministrazione di insulina. L'iperglicemia e l'insulino-resistenza sono frequenti nei pa-

zienti ricoverati in terapia intensiva e numerosi studi hanno indagato il rapporto tra glicemia e sepsi. In un ampio studio retrospettivo di coorte, condotto su pazienti settici, la variabilità glicemica è risultata associata in modo indipendente con la mortalità ospedaliera. Questo effetto risultava indipendente da ipoglicemia, presenza di diabete, insufficienza multiorgano, valori glicemici e trattamento. In particolare il rischio di mortalità aumentava in modo assai rilevante per valori glicemici superiori a 133 mg/ in presenza di diabete. Peraltro nella coorte in esame quasi il 10% dei pazienti presentava un aumento della variabilità glicemica senza aumento dei valori medi di glicemia. In questo studio sembra infatti che iperglicemia e variabilità glicemica possano essere fattori di rischio separati e non additivi nella sepsi. Sono stati ipotizzati numerosi meccanismi attraverso i quali la variabilità glicemica può agire. È stata dimostrata un'associazione della variabilità glicemica con la disfunzione endoteliale e con lo stress ossidativo, responsabili di danno d'organo. Un altro possibile meccanismo è mediato dall'ipoglicemia. Nello studio di coorte, sopra menzionato, la variabilità glicemica era risultata indipendente dall'ipoglicemia, ma il monitoraggio glicemico non era continuo e quindi non potevano essere escluse ipoglicemie misconosciute. È stata infatti documentata una correlazione tra gravità della sepsi e rischio ipoglicemico con rischio particolarmente elevato nello shock settico supportando l'ipotesi che ad un aumento della gravità della sepsi corrisponda un aumento della instabilità metabolica⁽⁴⁷⁾.

Altre indicazioni

Nella presente rassegna non sono state trattate infezioni del piede diabetico per la vastità dell'argomento né il rischio di infezioni della pelle (follicolite, orzaiole, bolle, infezioni profonde della pelle, infezioni ungueali) e le dermatomicosi. Meritano un breve accenno alcune infezioni rare, ma caratteristiche del diabete. Nelle persone con diabete si possono osservare due infezioni a decorso molto grave del massiccio facciale: l'otite esterna maligna e la mucormicosi. L'otite esterna maligna è una infezione del canale uditivo esterno che può estendersi alla base cranica, colpisce nel 100% dei casi soggetti diabetici anziani ed è causata dallo *Pseudomonas Aeruginosa*. Si manifesta con dolore violento, otorrea e sordità. Frequentemente si associa ad osteomielite della base cranica e coinvolgimento dei nervi crenici (la paralisi del nervo facciale si verifica in circa il 50% dei casi). La mucormicosi è un'infezione fungina del massiccio facciale, che colpisce nel 50% dei casi soggetti diabetici. Si manifesta con sinusite, oftalmoplegia con cecità, proptosi unilaterale con cellulite. Se non adeguatamente trattata può causare lesioni destruenti del massiccio facciale. Altra infezione peculiare del diabete (colpisce nel 70% soggetti con diabete) è la gangrena di Fourier, fascite dei geni-

tali esterni maschili, causata generalmente dall'*E. Coli*, *Klebsiella* o *Proteus* ma talora ad eziologia polimicrobica con coinvolgimento di *Clostridium* e *Bacteroides*. Inoltre i diabetici hanno un rischio aumentato di patologie delle vie biliari, tra le quali merita un breve accenno la colecistite enfisematosa (colpisce in quasi il 40% dei casi soggetti diabetici). Si manifesta clinicamente come una colecistite non complicata e si caratterizza, come le analoghe patologie a carico della vescica, per la presenza di gas nella colecisti.

In conclusione i soggetti diabetici presentano un rischio infettivo aumentato rispetto alla popolazione non diabetica. Le infezioni tendono ad avere decorso clinico ed outcomes peggiori. In particolare, dall'analisi dei dati della letteratura, si segnala che nel diabetico un peggiore outcome nelle infezioni polmonari e delle vie urinarie, mentre appare inferiore il rischio di ARDS in corso di sepsi.

Alla luce di queste osservazioni sono quindi fondamentali nel soggetto diabetico una particolare attenzione clinica per una diagnosi tempestiva di stati infettivi e nel caso sottoporre il paziente a trattamenti antibiotici mirati, aggressivi e prolungati.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Shah BR, Hux JE. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care* 26: 510-513, 2003.
2. 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.
3. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goj M, Al-lanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic Med* 14: 29-34, 1997.
4. Balasoiu D, van Kessel KC, van Kats-Renaud HJ, Collet TJ, Hoepelman AI. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care* 20: 392-395, 1997.
5. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 27: 677-681, 1978.
6. Andersen B, Goldsmith GH, Spagnuolo PJ. Neutrophil adhesive dysfunction in diabetes mellitus; the role of cellular and plasma factors. *J Lab Clin Med* 111: 275-285, 1988.
7. Marhojter W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 15: 256-260, 1992.
8. 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.
9. Shah SV, Wallin JD, Eilen SD. Chemiluminescence and superoxide anion production by leukocytes from diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 402-409, 1983.
10. Tan JS, Anderson JL, Watanakunakorn C, Phair JP. Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 85: 26-33, 1975.
11. Katz S, Klein B, Elian I, Fishman P, Djaldetti M. Phagocytotic activity of monocytes from diabetic patients. *Diabetes Care* 6: 479-482, 1983.

12. Schaefer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of in vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *New Engl J Med* 304: 1062-1066, 1981.
13. Darwazeh AMG, Lamey PJ, Samaranyake LP, MacFarlane TW, Fisher BM, MacRury SM, Maccuish AC. The relationship between colonisation, secretor status and in vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial cells from diabetics. *J Med Microbiol* 33: 43-49, 1990.
14. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41: 1241-1248, 1998.
15. Mooradian AD, Reed RL, Meredith KE, Scuderi P. Serum levels of tumor necrosis factor and IL1K and IL-1L in diabetic patients. *Diabetes Care* 14: 63-65, 1991.
16. Ohno Y, Aoki N, Nishimura A. In vitro production of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-K in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1072-107, 1993.
17. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F. Effect of glucose and advanced glycosylation end products on IL-6 production by human monocytes. *Ann NY Acad Sci* 748: 562-570, 1995.
18. Peley AY, Weeraratne T, McCarthy S, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 3-13, 2007.
19. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* 50: 549-554, 2007.
20. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, SchellevisFG, Hoepelman AI, Rutten GE. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 41: 281-288, 2005.
21. O'Meara ES, White M, Siscovick DS, Lyles MF, Kuller LH. Hospitalization for pneumonia in the Cardiovascular Health Study: incidence, mortality, and influence on longer-term survival. *J Am Geriatr Soc* 53: 1108-1116, 2005.
22. Miquel Falguera MD, Ricard Pifarre MD, Antonio Martin MD, Anas Sheikh MD, Anna Moreno MD. Etiology and Outcome of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Diabetes Mellitus. *CHEST* 2005; 128: 3233-3239, 2005.
23. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 275: 134-141, 1996.
24. 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.
25. 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.
26. Standard Italiani per la cura del diabete 2009-2010 p. 67.
27. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, Breiman R. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease: Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 342: 681-689, 2000.
28. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang H-H, Johnsen SP, Schönheyder HC, Sørensen HT. Risk of community-acquired pneumococcal bacteremia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 27: 1143-1147, 2004.
29. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang H-H, Johnsen SP, Sørensen HT, Schönheyder HC. Diabetes and outcome of community-acquired pneumococcal bacteremia a 10-year population-based cohort study. *Diabetes Care* 27: 70-76, 2004.
30. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 9: 737-746, 2009.
31. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 5: e152, 2008.
32. Meghan A Baker, Anthony D Harries, Christie Y Jeon, Jessica E Hart, Anil Kapur, Knut Lönnroth, Salah-Eddine Ottmani, Sunali D Goonesekera and Megan B Murray. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine* 9: 81, 2011.
33. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents* 31S: S54-S57, 2008.
34. Geerlings SE, Brouwer EC, Van Kessel KC, Gaastra W, Stolk RP, Hoepelman AI. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 30: 995-1001, 2000.
35. Geerlings SE, Meiland R, van Lith EC, Brouwer EC, Gaastra W, Hoepelman AI. Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. *Diabetes Care* 25: 1405-9, 2002.
36. Casquero J, Casquero J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16: S27-S36, 2012.
37. Papamichael K, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: Is there a link? *World J Gastroenterol* 15(22): 2701-2707, 2009.
38. Quadri R, Rossi C, Catalfamo E, Masoero G, Lombardo L, Della Monica P, Rovera L, Pera A, Cavallo Perin P. *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 10: 263-26, 2000.
39. Sargyn M, Uygur-Bayramicli O, Sargyn H, Orbay E, Yavuzer D, Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 9: 1126-1128, 2003.
40. Jadoon NA, Shahzad MA, Yaqoob R, Hussain M, Ali N. Seroprevalence of hepatitis C in type 2 diabetes: evidence for a positive association. *Virology Journal* 7: 304-310, 2010.
41. Serhat A, Reich D, Sapiro Lawrence E, Bernstein D, Najma B. Impaired IRS-1/PI3-Kinase Signaling in Patients With HCV: A Mechanism for Increased Prevalence of Type 2 Diabetes. *Hepatology* 28: 1384-1392, 2003.
42. Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray. Hepatitis C Virus Core Protein Upregulates Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 and Impairs the Downstream Akt/Protein Kinase B Signaling Pathway for Insulin Resistance. *Journal of Virology*, 82: 2606-2612, 2008.
43. Karla S, Karla B, Agrawal N, Unnikrishnan AG. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr* 3: 2, 2011.
44. Karla S, Agrawal N. Diabetes and HIV: Current Understanding and Future Perspectives. *Curr Diabet Rep* 13(3): 419-427, 2013.
45. Annette M Esperl, Marc Moss2 and Greg S Martin. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. *Crit Care Med* 13: R 18, 2008.
46. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, Duhon GF, Treece P, Wolken R, Hudson LD, Parsons PE. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 28: 2187-219, 2000.
47. Naeem A. A. 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.