

Infekce močových cest a diabetes mellitus

MUDr. Jiří Kladenský

UROINTEGRITAS s.r.o., Dům zdraví Marty Hartlové, Brno

Diabetes mellitus je jednou z nejčastějších civilizačních chorob, jejíž výskyt nejen v České republice, ale v celém světě rychle narůstá. S tím narůstá i problematika léčby a řešení komplikací, které tato nemoc přináší. Přítomnost diabetu řadí infekce močových cest do kategorie tzv. sekundárních, neboli komplikovaných uroinfekcí, jejichž diagnostika a léčba na rozdíl od primárních uroinfekcí vyžaduje rychlé a důkladné vyšetření a zejména včasné zahájení léčby. Pacienti s diabetem mají signifikantně vyšší prevalenci asymptomatické bakteriurie a vyšší incidenci infekcí močových cest. Zdá se, že příčinou je přítomnost glykosurie, zhoršené tkáňové prokrvení a poruchy imunitních mechanismů, zejména buněčného typu a fagocytózy, způsobené zřejmě hyperglykemií. Diabetici s infekcí močových cest jsou daleko častěji náchylnější ke vzniku sice vzácných, ale vážných komplikací, jako např. emphysematózní cystitida, renální papilární nekróza, či renální absces. V přehledném článku jsou uvedeny doporučené diagnostické a léčebné postupy u diabetiků s infekcí močových cest a zdůrazněny některé odlišnosti těchto postupů ve srovnání s pacienty s infekcemi močových cest bez diabetu.

Klíčová slova: diabetes mellitus, infekce močových cest, asymptomatická bakteriurie.

Urinary tract infections and diabetes mellitus

Diabetes mellitus is one of the most common lifestyle diseases, with its incidence is rising rapidly not only in the Czech Republic, but all over the world. Thus, the issues of treatment and management of complications associated with this disease are increasingly important. The presence of diabetes puts urinary tract infections in the category of so-called secondary, or complicated, urinary infections the diagnosis and treatment of which, unlike primary urinary infections, requires a rapid and thorough examination and, in particular, early treatment initiation. Patients with diabetes have a significantly higher prevalence of asymptomatic bacteriuria and a higher incidence of urinary tract infections. The causes appear to include the presence of glycosuria, impaired tissue perfusion and disorders of immune mechanisms, particularly of cellular type, and phagocytoses, possibly due to hyperglycaemia. Diabetics with urinary tract infections are much more likely to develop rare but serious complications, such as emphysematous cystitis, renal papillary necrosis, or renal abscess. The review article presents recommended diagnostic and therapeutic strategies in diabetic patients with urinary tract infections and highlights some differences in these strategies in comparison with non-diabetic patients with urinary tract infections.

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

Urol. praxi, 2013; 14(2): 56–58

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií, vznikající v důsledku defektů inzulinové sekrece, poruchy účinku inzulinu v cílových tkáních nebo kombinace obojího a je provázen komplexní poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin (1). Základním rysem DM je hyperglykemie. Na podkladě této poruchy se postupně rozvíjejí dlouhodobé cévní komplikace, které jsou pro diabetes specifické (mikrovaskulární: retinopatie, nefropatie, neuropatie), nebo nespecifické (makrovaskulární: např. urychlená ateroskleróza). Diagnostika i klasifikace diabetického syndromu vycházejí z průkazu hyperglykemie a klinických známek onemocnění (2).

Podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) je DM v současné době dělena: **DM 1. typu, DM 2. typu, ostatní specifické typy diabetu** (např. diabetes indukovaný chemikáliemi, léky a infekcemi, při endokrinopatiích, diabetes při genetických defektech beta-buněk, u genetických syndromů provázených diabetem) a **gestační DM** (3).

DM 1. typu vzniká v důsledku selektivní destrukce B buněk v pankreatu, která vede k absolutnímu nedostatku inzulinu a celoživotní závislosti na jeho exogenním podávání.

Nejčastější příčinou DM 1. typu je **autoimunitní reakce**, která probíhá **u geneticky predisponovaných** osob a jejímž spouštěcím mechanismem je pravděpodobně virová infekce či styk s jiným exogenním nebo endogenním agens. Onemocnění se může objevit v kterémkoli věku a jeho klinický obraz závisí na **agresivitě autoimunitního procesu**. Velmi rychlý bývá zánik B buněk zejména v dětství a dospívání, destrukce však může probíhat i velmi pomalu a teprve po čase vyústit v úplnou závislost na inzulinu (2).

V etiopatogenezi DM 2. typu se uplatňuje progresivní porucha v sekreci inzulinu na pozadí inzulinové rezistence. DM 2. typu je charakterizován přítomností kombinace porušení sekrece inzulinu (**inzulinodeficiency**) a jeho působení v cílových tkáních (**inzulinorezistence**). Nezbytným předpokladem vzniku DM 2. typu je přítomnost obou poruch (3). Na vzniku DM 2. typu se podílí genetická predispozice a zejména

řada exogenních faktorů, jako je obezita, stres, malá fyzická aktivita a kouření (2).

Počet diabetiků ve světě neustále roste a na základě dlouhodobého pozorování nárůstu výskytu tohoto onemocnění se předpokládá, že ve světě bude v roce 2025 postihovat až 380 milionů lidí (data IDF – International Diabetes Federation), což přinese závažné problémy nejen z hlediska zdravotní péče, ale i z hlediska ekonomického (3).

Diabetici 1. typu tvoří v průměru 10–15 % ze všech diabetiků, incidence má svůj vrchol ve věku mezi 13 a 15 lety a pohybuje se kolem 20 na 100 000 obyvatel. Naše republika spolu s dalšími státy střední Evropy patří mezi státy s nejvyšším meziročním nárůstem incidence DM 1. typu u dětí mladších 15 let. Incidence diabetu se za uplynulých 15 let zvýšila z 6,8/100 000 dětí v roce 1989 až na 18,3/100 000 dětí v roce 2003. Incidence má trvale vzestupný trend s ročním přírůstkem v průměru o 0,85 případu na 100 000 dětí za rok (3).

Pokud jde o epidemiologii DM 2. typu, v průměru tvoří 85–90 % ze všech diabetiků. DM 2. typu postihuje asi 5–7 % obyvatel vyspě-

lých států, přitom 60–80 % takto nemocných je současně v pásmu nadváhy a obezity (3).

Pokud jde o výskyt diabetu v České republice, trpí tímto onemocněním přibližně 800 000 osob a každoročně jich minimálně 50 000 přibývá. Přitom se odhaduje, že dalších cca 200 000 lidí o své nemoci neví a neléčí se (4). Tím se výskytem diabetu v České republice prakticky blížíme k hroznému číslu 1 milionu osob. Příčinou nárůstu diabetu je přibývání obezity v populaci a nezdravý způsob života (nedostatek pohybu, nezdravý způsob výživy, přibývání stresové zátěže i slábnoucí imunita, která je způsobena např. i tím, že matky méně kojí než v minulosti). Ještě před několika lety bývala cukrovka druhého typu nemocí stárí, dnes se běžně vyskytuje ve středním věku a její výskyt se neustále posunuje do mladších věkových kategorií. Rostoucí incidence a prevalence diabetu nejen u nás, ale celosvětově, je důvodem, proč je toto onemocnění označováno za pandemii.

Pokud jde o bakteriální infekce, postihuje člověka nejčastěji právě ve formě infekcí močových cest. Infekce močových cest (IMC) se vyskytují jako **primární (nekomplikované)** a **sekundární (komplikované)**. Toto rozlišení IMC má tak zásadní význam, že se dnes považuje za důležitější než stanovení samotného sídla infekce, neboť správné zařazení do jedné z výše uvedených kategorií hraje rozhodující roli pro stanovení optimální strategie dalšího vyšetřovacího a zejména léčebného postupu (optimalizace délky léčby, její účelnosti, při současně možnosti snižování nákladů léčby a výskytu nežádoucích vedlejších účinků) (5).

Mezi komplikované (sekundární) uroinfekce řadíme takové, kdy postižení jedinci jsou pro infekci predisponováni přítomností anatomických či funkčních abnormalit močových cest (obstrukční či refluxní uropatie, přítomnost litiázy, tumorů, cizích těles), či je-li jejich organizmus oslaben z jiných příčin, jako je přítomnost diabetu, zhoubných nádorů, imunodeficientních nebo malnutričních stavů apod. (6).

Epidemiologie a patogeneze

Diabetici jsou obecně více ohroženi infekčními nemocemi, včetně IMC. Náchylnost k infekcím většinou koreluje s kompenzací diabetu, neboť u správně léčených a dobře kompenzovaných diabetiků v dnešní době výskyt **symptomatické** IMC není výrazně větší než u nediabetiků (2). Při **dekompensaci** diabetu však častěji může dojít k rychlému vzplanutí IMC, rychlému ascendentnímu šíření se vznikem pyelonefritidy a následnou sepsí. Některá infekční onemocnění močových

cest, např. nekróza ledvinných papil, se vyskytují téměř jen u diabetiků. Chronická pyelonefritida je vedle diabetické nefropatie druhou nejčastější příčinou chronické renální insuficience u diabetiků (2). Navíc pacienti s diabetem jsou obecně ve vyšším riziku vzniku infekčních komplikací, které navíc mívají závažnější průběh (7).

Jako příčina se uvádí zhoršené tkáňové prokrvení a dnes ještě ne zcela přesně objasněné poruchy imunitních mechanismů zejména buněčného typu imunitní odpovědi a fagocytózy, způsobené zřejmě hyperglykemií (7). Většina prokázaných imunologických odchylek při diabetu má přímý vztah k nedostatku inzulínu, hyperglykémii či acidóze. Při dekompenzaci diabetu byly zjištěny poruchy chemotaxe fagocytózy a intracelulární aktivity neutrofilních granulocytů, jež se podílejí na větším sklonu k bakteriálním a kvasinkovým infekcím (2). Navíc u chronicky špatně léčených pacientů se uplatňují i faktory **nedostatečné výživy a celkového chátrání** (v minulosti častá příčina většího výskytu tuberkulózy a gramnegativních sepsí). Přítomnost glykosurie zvyšuje riziko IMC. Přítomnost cukru v moči podporuje udržování chronické močové infekce a kvasinkové balanitidy či vulvitidy. Mikroangiopatie a následná tkáňová hypoxie jsou jedním z předpokladů šíření infekce ve tkáni a rovněž se negativně podílejí na horším průniku antibiotik do místa infekce (2). Pacienti s diabetem mají signifikantně vyšší prevalenci asymptomatické bakteriurie (ASB). Nizozemští autoři ve své studii zjistili výskyt ASB u 26 % žen trpících diabetem a pouze u 6 % žen bez diabetu (8). Podle velké retrospektivní kanadské studie z roku 2003 je riziko IMC u pacientů s diabetem 1,3–1,4 × vyšší než u pacientů bez diabetu (9), což dokládá vyšší incidenci IMC u diabetiků.

Pokud jde o vyvolávající infekční agens, v doposud provedených studiích nebyly mezi ženami s diabetem a bez diabetu s ASB a IMC zaznamenány rozdíly ve spektru bakterií. U obou skupin pacientek prakticky ve stejném procentu přesvědčivě dominovala *E. coli*. Rovněž nebyly zaznamenány žádné rozdíly, pokud jde o rezistenci těchto bakterií k běžně užívaným antimikrobiálními preparátům u obou výše uvedených skupin pacientů (10). To, že přítomnost glykosurie u diabetiků je příčinou vyšší prevalence ASB a IMC u těchto jedinců, potvrdila i studie, ve které růst bakterií byl in vitro výrazně vyšší po přidání glukózy do moči v koncentracích, které bývají u diabetiků s glykosurií (11). Navíc byla prokázána vyšší adherence bakteriálních kmenů *E. coli* k uropiteliálním buňkám izolovaných z moči žen s diabetem než u žen bez diabetu (12).

Diagnostika

Diagnostika IMC je založena na typických symptomech, přítomnosti bakteriurie a leukocyturie. Vzhledem k frekvenci výskytu IMC a riziku možnosti vzniku závažných komplikací u pacientů s diabetem, je namísto rychlé a důkladné vyšetření těchto pacientů a včasné zahájení léčby.

Diabetici s IMC jsou daleko častěji náchylnější ke vzniku sice vzácných, ale závažných komplikací, jakými jsou např. **emfyzematózní cystitida, renální papilární nekróza, emfyzematózní pyelonefritida, intrarenální nebo perirenální absces**.

Rizikovými faktory u diabetiků, které mohou předurčovat závažnější průběh IMC či vznik závažných komplikací jsou: věk nad 45 let, vyšší počet návštěv u praktického lékaře pro dysurické potíže v předchozím roce, močová inkontinence, cerebrovaskulární nemoci včetně demence, prodělaná pyelonefritida a u mužů prostatitida v průběhu posledních let, zhoršená renální funkce, onemocnění horních močových cest (litiáza, hydronefróza apod.), chronické nebo opakované užívání antibiotik (13).

K dalším běžným vyšetřovacími metodám patří sonografické vyšetření močových cest včetně sonografického vyšetření močového rezidia, kalibrace uretry u žen a cystoskopie u recidivujících cystitid, i.v. urografie (IVU), event. dnes již častěji využívaná a diagnosticky více vítězná CT-IVU k detekci litiázy, tumorů, obstrukcí a jiných morfologických anomálií horních močových cest.

Před intravenózním podáním kontrastní látky u pacientů s diabetem je však nutno mít na mysli, že řada těchto pacientů má zhoršenou renální funkci a dále, že intravenózní podání kontrastní látky může mít za následek rozvoj tzv. „contrast-induced“ (kontrastem-vyvolané) nefropatie. Proto před tímto vyšetřením je doporučeno **metformin** (nejčastěji užívaná látka u pacientů s diabetem 2. typu) vysadit den před i.v. aplikací kontrastní látky a znovu nasadit 2 dny po aplikaci (14). U pacientů, kteří mají funkci ledvin výrazně sníženou, je vhodné vyšetření s podáním kontrastní látky nahradit jinou vyšetřovací metodou, např. magnetickou rezonancí (MRI), která je indikována rovněž u pacientů alergických na podání kontrastní látky (14).

Léčba

Diabetičtí pacienti s IMC mají stejnou symptomatologii jako pacienti bez diabetu, ale jak již bylo výše zmíněno, diabetici mohou být daleko častěji postiženi závažnými (byť vzácnými) komplikacemi.

Výběr a volba antimikrobiálního preparátu při léčbě IMC u diabetiků se řídí stejnými pravidly jako u jedinců bez diabetu. U recidivujících infekcí by samozřejmě o volbě preparátu měl rozhodnout

výsledek kultivačního vyšetření moči (s ohledem na alergologickou anamnézu a renální funkci). Léčbu u symptomatické IMC zahajujeme ihned po odebrání vzorku moči na kultivaci. U nekomplikované cystitidy léčbu zahajujeme podáním **cotrimoxazolu** (kombinace **trimetoprimu** se **sulfametoxazolem**) v dávce 160/800 mg 2× denně, nebo podáváme **nitrofurantoin** drg 3×100 mg, event. **nifuratel** 3× denně 200 mg, který bývá lépe tolerován, má méně nežádoucích účinků, je účinný i na *Trichomonas vaginalis* a u žen jej lze úspěšně užívat v kombinaci s lokální aplikací (15). Léčba by však na rozdíl od nediabetiků měla trvat minimálně 7 až 10 dní. Je dobré pamatovat na to, že trimetoprim se sulfametoxazolem zvyšují efekt antidiabetik a při větších dávkách či u vnímavějších jedinců mohou vést k hypoglykémii. Léčbu korigujeme dle výsledků kultivačních vyšetření moči.

U komplikovaných cystitid lze indikovat i podání fluorochinolonů (**ciprofloxacin** 250 mg 2× denně, **norfloxacin** 400 mg 2× denně nebo **ofloxacin** 200 mg rovněž 2× denně). Vzhledem k nárůstu bakteriálních rezistencí na fluorochinolony, by však jejich podávání mělo být uvážlivé a individuálně volené. Tyto preparáty by měly být spíše vyhrazeny pro léčbu pyelonefritidy či komplikovaných případů IMC (16). U recidivujících infekcí je vhodné po intenzivní léčbě plnou dávkou účinného antimikrobiálního léku pokračovat ještě několik týdnů v chemoprophylaxi, podáváním preparátu v subinhibiční dávce na noc (2).

Diabetičtí pacienti s IMC mají častěji sklon k postižení infekcí i horních močových cest (17).

Léčbu akutní pyelonefritidy zahajujeme co nejdříve i.v. podáním fluorochinolonů, s event. změnou za jiná antibiotika podle později dostupné citlivosti (cefalosporiny 3. a 4. generace, karboxypeniciliny, aminoglykosidy).

Pokud jde o délku antibiotické terapie u pacientů s DM, zatím chybí randomizované studie, které by určily optimální délku léčby IMC u diabetiků. Většina autorů doporučuje vzhledem k zamezení vzniku infekčních komplikací léčbu delší než u pacientů bez diabetu. Vždy je nutno stanovit, jedná-

li se o infekci dolních či horních močových cest a tomuto délku léčby přizpůsobit. U infekcí dolních močových cest u žen s diabetem je doporučována 7–10denní léčba (místo 3–5denní léčby u žen bez diabetu). U infekcí horních močových cest u diabetiků by léčba měla být zásadně cílená – dle výsledků kultivačních vyšetření moči, event. odebraných hemokultur a měla by trvat minimálně 2–3 týdny. Po přeléčení je vždy nezbytné provést kontrolní kultivační vyšetření moči. Pokud symptomatologie u diabetických pacientů s infekcemi horních močových cest je vážnější (vyšší teploty, celková alterace), vždy dáváme přednost terapii a podrobnějšímu vyšetření za hospitalizace.

Závěr

Přítomnost glykosurie a imunologické odchylky včetně porušené fagocytózy způsobené zřejmě hyperglykemií, vede u diabetiků k vyššímu riziku vzniku ASB a IMC.

Vzhledem tomu, že chronická pyelonefritida je vedle diabetické nefropatie druhou nejčastější příčinou chronické renální insuficience u diabetiků, je vhodné u všech diabetiků v pravidelných intervalech (cca 2× ročně) pátrat po známkách IMC a při opakovaném pozitivním nálezu léčit i ASB (2). Protože diabetici se symptomatickou IMC jsou daleko častěji náchylnější ke vzniku závažných komplikací, je u těchto pacientů nutné rychlé a důkladné vyšetření a zejména včasné zahájení léčby. Léčba diabetiků s IMC se řídí stejnými pravidly jako u pacientů bez diabetu, pouze délka terapie by měla být delší. U recidivujících a chronických infekcí je třeba po intenzivní aktivní léčbě plnou dávkou účinného antimikrobiálního preparátu pokračovat ještě po dobu několika týdnů v chemoprophylaxi subinhibiční dávkou léčiva na noc.

Literatura

1. Haluzík M. K farmakoterapii diabetes mellitus 2. typu ve světle současných poznatků. *Interní Med*, 2011; 13(Supl B): 28–32
2. Pelikánová T, Bartoš V. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf-Jessenius, 2010; 58–64: 554–555.
3. Olšovský J. Diabetes mellitus 2. typu, Praha: Maxdorf-Jessenius, 2012: 12–17.

4. Psottová J. Praktický průvodce cukrovkou. Praha: Maxdorf-Jessenius, 2012: 4–8.
5. Kladenský J. Infekce dolních močových cest u žen – možnosti diferencovaného přístupu léčby a prevence. *Urol. praxi*, 2010; 11(5): 238.
6. Kladenský J, Pacík D. Nespecifické infekce dospělých. *Postgraduální medicína*, 2000; 2: 137.
7. Haluzík M. Praktická léčba diabetu. Praha: Nakladatelství Mladá fronta, 2009: 327–32.
8. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes Care*, 2000; 23(6): 744–749.
9. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26(2): 510–513.
10. Meiland R, Geerlings SE, De Neeling AJ, et al. Diabetes mellitus in itself is not a risk factor for antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolated from patients with bacteriuria. *Diabet Med*, 2004; 21(9): 1032–1034.
11. Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W, et al. Effect of glucose and pH on uropathogenic and non-uropathogenic *Escherichia coli*: studies with urine from diabetic and non-diabetic individuals. *J Med Microbiol*, 1999; 48(6): 535–539.
12. 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*, 2002; 25(8): 1405–1409.
13. Venmans LM, Sloof M, Hak E, et al. Prediction of complicated urinary tract infections with type 2 diabetes: a questionnaire study in primary care. *Eur J Epidemiol*, 2007; 22(1): 49–54.
14. Browne RF, Zwirowich C, Torreggiani WC. Imaging of urinary tract infection in the adult. *Eur Radiol*, 2004; 14(Suppl 3): 168–183.
15. Kladenský J, Toršová V, Chmelařová E. Přínos nifuratelu pro léčbu akutních nekomplikovaných uroinfekcí. *Urol. praxi*, 2006; 7: 109–110.
16. Kladenský J. Akutní infekce močových cest – diagnostické a léčebné možnosti v ordinaci praktického lékaře. *Med. praxi*, 2012; 9(10): 395–398.
17. Haaren van K Visser HS, Vliet van S, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (tweede herziening). *Huisarts and Wetenschap*, 2005; 48: 341–352.

Článek přijat redakcí: 25. 6. 2012

Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2012

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Jiří Kladenský

UROINTEGRITAS s.r.o.

Dům Zdraví Marty Hartlové

Jugoslávská 13, 613 00 Brno

Jiri.kladensky@mybox.cz

