

DIABETUL ZAHARAT – PREDICTORUL SEVERITĂȚII ÎN PNEUMONIA COMUNITARĂ

DIABETES MELLITUS: INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTORS FOR SEVERE COURSE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Rezumat

Pneumonia este tradițional descrisă ca și cauză majoră de morbiditate și mortalitate la pacienții cu diabet zaharat. Studiul prospectiv a fost realizat pe 275 pacienți non-imunocompromiși, spitalizați consecutiv cu pneumonie comunitară. DZ a fost înregistrat la 16% (43) bolnavi. Printre predictorii evoluției severe a PC, confirmați prin analiză multivariată, a fost semnalat și nivelul glicemiei peste 11 mmol/l (înregistrat la spitalizare). Contribuția independentă a DZ la evoluția nefastă a PC nu a fost confirmată în prezentul studiu.

Victor BOTNARU¹, Zinaida ANESTIADI¹, Doina RUSU²

USMF „Nicolae Testemițanu”

Catedra Medicină internă nr.1, Catedra Endocrinologie

¹ doctor habilitat în medicină, profesor universitar

² asistent universitar

Summary

Pneumonia has traditionally been described as a major cause of morbidity and mortality among patients with diabetes. The present study prospectively studied 275 consecutive non-immunocompromised patients admitted to the hospital for community-acquired pneumonia. Diabetes mellitus was present in 16% (43) patients. Diabetes Mellitus was an independent factors related to severity of community-acquired pneumonia and was not confirmed as independent prognostic factors for adverse outcome in community-acquired pneumonia.

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) este o boală foarte răspândită, care afectează majoritatea sistemelor de organe. Conform datelor OMS actualmente în lume sunt peste 120 milioane diabetici [4]. Tehnologiile moderne de tratament au permis creșterea speranței la viață a diabeticilor, astfel în managementul bolii importanța majoră revenindu-i diagnosticării, prevenirii și tratamentului complicațiilor tardive ale DZ.

Infecțiile respiratorii sunt printre bolile cele mai răspândite la persoanele cu DZ: fiecare al doilea dintre diabetici se adresează (în legătură cu infecția respiratorie) la medic cel puțin o dată pe an [19,22].

Deși importanța DZ ca și factor independent de risc pentru incidența sporită a infecțiilor timp îndelungat a fost controversată, actualmente este recunoscut că diabeticii sunt predispuși către infecții, care decurg mai sever și cu risc sporit pentru complicații.

Mecanismele predisunerii către infecții la diabetici nu sunt complet elucidate, însă este demonstrat că în DZ necontrolat sunt afectate mai multe verigi ale imunității: sunt dereglate numărul și funcția limfocitelor, este scăzută funcția polimorfonuclearelor - chemotaxismul, efectul bactericid, adezivitatea și fagocitoza. Disfuncția neutrofilelor pare să fie direct proporțională cu nivelul concentrației glicemiei. La niveluri exagerate ale glicemiei apar perturbări și în cascada complementului cu dereglarea opsonizării bacteriilor [1,5,17].

Controlul rău al DZ mai determină disfuncția endotelială și dehidratarea secundară diurezei osmotice sporite. Iar angiopatia macro- și microvasculară sunt cauza alimentării și oxigenării anormale a țesuturilor și alterării barierelor mecanice ale organelor. Nivelurile crescute de glucoză în țesuturi promovează multiplicarea bacteriilor [1,17].

Un șir dintre infecții sunt bine cunoscute ca și complicații specifice ale DZ (unele decurg exclusiv la diabetici): mucormicoza, infecțiile urinare, *pneumonia*, infecțiile țesuturilor moi a membrelor inferioare, colecistita emfizematoasă, otita externă malignă [12]. La diabetici se atestă și o incidență sporită a tuberculozei (de 3-4 ori față de populația generală), care mai des decurge cu distrucții pulmonare [1,12].

Pneumonia este descrisă ca și cauză majoră de morbiditate și mortalitate printre pacienții cu DZ [1,18]. Corelațiile clinico-evolutive ale acestor două boli este în continuare obiectul studiilor, în prezent DZ fiind evidențiat ca unul din predictorii severității și pronosticului nefavorabil ale PC în ghidurile actuale de management al pneumoniei comunitare (PC) [2,3,11,14,22]. Aceste boli se influențează reciproc, astfel și PC agravând evoluția DZ.

Indicii mortalității și morbidității prin PC sunt majore la pacienții diabetici spitalizați, ei reprezentând cel mai des obiectul studiilor, care au drept scop elaborarea unor criterii de ameliorare a managementului bolii și de reducere a cheltuielilor de resurse medicale [3,11].

Prin urmare și **obiectivul studiului** nostru a fost să elucidăm contribuția DZ la severitatea și pronosticului nefavorabil ale PC la pacienții spitalizați.

Material și metode

Studiul a fost realizat pe 275 pacienți cu vârsta medie de 51,3±17,7 ani (între 16 și 101 ani) spitalizați pentru PC. DZ a fost asociat în 16% (43/275) cazuri de PC. Diagnosticul de DZ a fost stabilit pentru prima dată la 12 (28%) bolnavi, ceilalți 31 bolnavi au prezentat în anamneză DZ cu o durată de 1-20 (6,7±5,7) ani. Tratament antidiabetic urmau 9/43 bolnavi: 3 cu

insulină și 6 cu antidiabetice perorale. DZ a fost considerat controlat (valori normale ale glicemiei și ale hemoglobinei glicate) doar la 3 pacienți. Majoritatea pacienților cu DZ aveau manifestări de micro- și/sau macroangiopatie: 7 (16%) pacienți cu retinopatie, 2 (5%) bolnavi cu “picior diabetic”, 23 (53%) pacienți cu cardiopatie ischemică, 11 (26%) bolnavi cu nefropatie diabetică, inclusiv 5 cu insuficiență renală cronică și o pacientă cu sindrom nefrotic.

Pentru elucidarea factorilor contribuabili la evoluția severă a bolii lotul general a fost divizat în două subgrupe: 129 pacienți cu PC severe și 146 pacienți cu PC de gravitate medie (lot de comparație). Variabilele presupuse a fi factori contribuabili la evoluția severă a PC - vârsta, sexul, tabagismul, abuzul de alcool, prezența comorbidităților (bolile pulmonare cronice, DZ și în special glicemiile peste 11 mmol/l, ca și ecivalent al DZ decompensat, insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența renală cronică, ciroza hepatică), greșelile antibioterapiei inițiate la domiciliu - au fost supuși inițial analizei univariate. Confruntarea statistică a datelor obținute am efectuat-o prin intermediul: testului (t) Student pentru compararea valorilor medii (variabilele cu distribuția normală) și testului nonparametric Mann-Whitney U (variabilele fără distribuție normală); testului χ^2 sau testul exact (U) al lui Fisher (atunci când în tabelul de contingență 2x2 avem într-una din căsuțe o valoare așteptată mai mică de 5) pentru compararea proporțiilor. Corelația parametrilor a fost determinată prin aprecierea coeficienților de corelație: coeficientul de corelație al lui Pearson pentru variabilele cantitative cu o distribuție normală, iar pentru cele fără distribuție normală, precum și pentru variabilele ordinale - coeficientul de corelație Spearman. Contribuția independentă a fiecărui dintre factori, care au prezentat o asociere cu evoluția severă a PC la analiza univariată, a fost apreciată ulterior în analiza multivariată prin modelul logistic. În mod similar, prin comparația a două loturi - 28 pacienți decedați și 247 pacienți vindecați, au fost elucidați predictorii decesului în PC.

Pentru a considera diferențele semnificative statistic am ales pragul de semnificație a cuprins între 1% și 5% (valorile $p < 0,05$).

Rezultate

În rezultatul analizei univariate nu a fost confirmată asocierea DZ și severitatea PC: DZ fiind înregistrat la 24 (19%) pacienți cu PC severă față de 19 (13%) cu PC de gravitate medie, $p > 0,05$. La pacienții cu PC severe semnificativ însă mai des a fost remarcată ponderea sporită a DZ decompensat - glicemii peste 11 mmol/l: în 12% (16/129) cazuri vs 3% (4/146) cazuri în lotul de pacienți cu PC de gravitate medie. Astfel analiza univariată a demonstrat corelația pozitivă a severității PC cu glicemia peste 11 mmol/l, de rând cu vârsta, tabagismul, abuzul de alcool, insuficiența cardiacă cronică, insuficiența renală cronică, ciroza hepatică, prezența comorbidităților multiple (boli pulmonare cronice, insuficiența cardiacă cronică, insuficiența renală cronică, ciroza hepatică, diabetul zaharat, alcoolismul).

În rezultatul analizei multivariate am identificat glicemia peste 11 mmol/l printre predictorii evoluției severe a PC, de rând cu abuzul de alcool, insuficiența renală, insuficiența cardiacă și incorectitudinea antibioterapiei inițiate la domiciliu (tabelul 1).

Deși DZ decompensat a fost evidențiat mai des la persoanele cu PC severe, în rezultatul analizei statistice diabetul nu a fost

Tabelul 1.
Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor evoluției severe a PC

Factorul	OR	95%CI	Rangul
Abuzul de alcool	17,7	12,4 – 23,0	I
Boli renale (IRC)	9,5	3,8 – 15,2	II
Glicemia > 11 mmol/l	1,5	1,2-3,8	V
ABT incorect inițiată la domiciliu	6,1	3,05 – 9,12	IV
BCV	2,2	1,4-4,0	III

Notă: OR (*odd ratio*) - raportul șanselor, 95% CI - intervalul de confidență de 95%

confirmat în studiul curent printre predictorii evoluției nefavorabile în PC.

Discuții

Modificările la nivelul plămânilor diabeticii sunt determinate de neuropatia vegetativă diabetică, asociată cu dereglarea respirației în timpul somnului și riscul sporit de aspirație. Iar producerea sporită de elastină și colagen în pulmoni se asociază cu îngroșarea barierei alveolo-capilare, care de rând cu diminuarea clearance-ului mucociliar și a funcției macrofagelor alveolare, contribuie la predispoziția „pulmonului diabetic” către infecții. DZ sever, necontrolat poate iniția și detresa respiratorie acută a adultului [9].

În literatura de specialitate este contradictorie legătura între DZ și mortalitatea în infecții. Doar unele studii demonstrează riscul sporit de mortalitate generală prin infecții [15,16]. Astfel, într-un studiu retrospectiv de cohortă, realizat de Houston și colegii (anul 1997) DZ nu a fost identificat ca și factor independent de risc de deces la pacienții în vârstă cu pneumonie [8]. Liebovici și colegii (anul 1996), care au comunicat despre prevalența sporită a DZ la persoanele spitalizate pentru infecții, au semnalat indicii mortalității prin infecții similari la diabetici și non-diabetici [13].

Actualmente de către diferiți cercetători DZ este recunoscut ca și predictor al mortalității în infecții, fiind un factor independent de risc sau coexistent deseori cu ICC [2-3,11,14].

Într-o metaanaliză de amploare axată pe factorii prognostici în pneumonii contribuția independentă a DZ la evoluția pneumoniei (mortalitatea în următoarele 30 zile de la includere în studiu) nu trecea dubii, însă cu un risc relativ mic - 1,3 (95% CI 1,1-1,5) [10]. Fine și colegii printre cei 20 predictorii ai evoluției nefavorabile a PC (inclusi în scorul PSI - *Pneumonia Severity Index*) au identificat ca și predictor al evoluției nefavorabile a PC nivelul glicemiei peste 14 mmol/l [6]. Rolul hiperglicemiilor mai mici rămânea neclar.

Un studiu mai recent (realizat pe 2471 pacienți din 6 clinici canadiene) a demonstrat că deja glicemia peste 11 mmol/l la un pacient cu pneumonie este un factor de pronostic nefavorabil (independent de anamnezicul de diabet și alți factori de risc recunoscuți) - de mortalitate și morbiditate crescută, precum și de o perioadă de spitalizare mai îndelungată, riscul relativ fiind proporțional cu nivelul glicemiei (care este un factor prognostic mai important decât anamnezicul de DZ) [7]. În studiul nostru la fel am identificat glicemia peste 11 mmol/l printre predictorii evoluției severe a PC.

La fel acest grup de autori au determinat că aproximativ 1/3 din pacienții cu hiperglicemii la spitalizare nu au prezentat anamnezic de DZ [7], fapt relatat și de Umpierrez și colegii [20]. În studiul nostru DZ primar depistat a constituit 28%.

În timpul infecțiilor de regulă se agravează și evoluția DZ. Diabetul latent deseori devine manifest în timpul infecțiilor severe, fapt explicat și prin eliberarea antagoniștilor insulinei. Acest fapt impune necesitatea determinării glicemiei la toți pacienții cu infecții, inclusiv cu PC. Considerăm că efectuarea testului de toleranță la glucoză (în special la pacienții care în timpul infecțiilor au demonstrat hiperglicemii tranzitorii) este recomandat pentru confirmarea acestui diagnostic [21].

Este cert și faptul că ameliorarea controlului glicemic îmbunătățește răspunsul imun (pare mai evident la bolnavii cu tratament insulinic), în special funcția neutrofililor și evoluția pneumoniei. Puține sunt trialurile care să examineze legătura între controlul strict al glicemiei și ameliorarea prognosticului bolii, însă este imperativă necesitatea controlului glicemic foarte atent la diabeticii cu infecții [13].

Concluzii

Diabetul zaharat este un factor favorizant pentru contractarea pneumoniei comunitare, care a fost înregistrat în 16% pacienți incluși în studiu.

La pacienții cu diabet zaharat decompensat evoluția pneumoniei mai des este gravă, nivelul glicemiei peste 11 mmol/l fiind confirmat ca și predictor al severității pneumoniei comunitare. Contribuția independentă a DZ la evoluția nefastă a PC nu a fost confirmată în studiul prezent.

Bibliografia:

- ANESTIADI Z., ANESTIADI V. Later diabetic complications. In: Endocrinology: course of lectures, 189-200 p., Chisinau 2003.
- BARTLETT JG, DOWELL SF, MANDELL LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 31:347-82,2000.
- BOTNARU V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chișinău 2004, 67p.
- Center for Health Statistics /U.S: 1997 National Hospital Discharge Survey (Public Use Data Tape). Washington, D.C., U.S. Department of Health and Human Services, 1999.
- DELAMAIRE M, MAUGENDRE D, MORENO M et al. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 14:29-34,1997.
- FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 275:134-41,1996.
- FINLAY A.McALISTER. Mild hyperglycemia worsens outcomes in community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*, 28:810-15,2005.
- GERMAUD P, CAILLET S, ALLENET MC. Community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* in non-HIV infected adult patients. *Rev Pneumol Clin* 52:83-87,1999.
- HANSEN LA, PRAKASH UB, COLBY TV. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *MayoClinProc*, jul;64(7):791-9,1989.
- HOUSTON MS, SILVERSTEIN MD, SUMAN VJ. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection: community-based study. *Arch Intern Med* 157:2190-5,1997.
- HUCHON G, WOODHEAD M and European Study on Community-Acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 11:986-991,1998.
- JOSHI N, CAPUTO G, WEITEKAMP M et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341:1906-1912,1999.
- LEIBOVICI L, YEHTZKELLI Y, PORTER A et al. Influence of diabetes mellitus and glycemic control on the characteristics and outcome of common infections. *Diabet Med* 13:457-463,1996.
- MACFARLANE J, BOSWELL T, DOUGLAS G et al. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Thorax* 56 (suppl 4),2001.
- MALMBERG K., RYDEN L., EFENDIC S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 57-65.
- MANCINI M, FILIPPELLI M, SEGHERI G et al. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes. *Ibid* 115(6):1553-62,1999.
- POZZILLI P, LESLIE R. Infections and diabetes: mechanism and prospects for prevention. *Diabet Med* 11:935-941,1994.
- SEGADO SA, LYPEZ GC, GRANDA MI et al. Infections pathology in diabetic patients cared for in emergency department. *An Med Interna* 16(1):3-7,1999.
- SHAH BR, HUX JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(2):510-513.
- UMPIERREZ GE, ISAACS SD, BAZARGAN H., et al. Hyperglycemia: an independent marker of inhospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-982.
- АНЕСТИАДИ З.Г. Раннее выявление и лечение начальных форм сахарного диабета (организационно-методические рекомендации). Кишинэу 1978, 30 с.
- Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифичными заболеваниями легких (взрослое население) приложение к приказу МЗРФ под ред. А.Чучалина. Москва, 1998.