

Suzanne E. Geerlings, Ronald P. Stolk, Marielle J.L. Camps, Paetrick M. Netten, Joost B.L. Hoekstra, K. Paul Bouter, Bert Bravenboer, J. Theo Collet, Arjen R. Jansz, Andy I.M. Hoepelman

Bezobjawowa bakteriuria jako powikłanie u kobiet chorych na cukrzycę

Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy jest ocena częstości występowania oraz czynników ryzyka bezobjawowej bakteriurii (ASB, *asymptomatic bacteriuria*) u kobiet bez cukrzycy i chorych na cukrzycę.

MATERIAŁ I METODY. Do badania włączono 636 kobiet chorych na cukrzycę (typu 1 i 2) w wieku 18–75 lat, które w tym czasie nie były w ciąży i nie występowały u nich zaburzenia układu moczowego, oraz 153 kobiety bez cukrzycy, które zgłosiły się do okulisty lub do lekarza innej specjalności w celu leczenia urazów (jako grupa kontrolna). Bezobjawową bakteriurę zdefiniowano jako obecność co najmniej 10^5 bakterii na ml jednego lub dwóch rodzajów tworzących kolonie, wyhodowanych z czystego, środkowego strumienia moczu osoby bez objawów zakażenia dróg moczowych (UTI, *urinary tract infection*).

WYNIKI. Bezobjawowa bakteriuria występowała u 26% kobiet chorych na cukrzycę i u 6% kobiet bez cukrzycy ($p < 0,001$). Częstość ASB u kobiet chorych na cukrzycę typu 1 wyniosła 21%. Czynniki ryzyka ASB w cukrzycy typu 1 to: dłuższy czas trwania choroby, neuropatia obwodowa i makroalbuminuria. U kobiet chorych na cukrzycę typu 2 ASB występowała w 29% przypadków. Czynniki ryzyka ASB w cukrzycy typu 2 to: wiek, makroalbuminuria, niższy wskaźnik BMI oraz przebyte w poprzednim roku zakażenia dróg moczowych. Nie stwier-

dono związku między aktualnym poziomem HbA_{1c} i obecnością ASB.

WNIOSKI. Częstość ASB jest większa u kobiet chorych na cukrzycę niż bez cukrzycy i schorzenie to można uznać za jedno z powikłań cukrzycy u kobiet.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To study the prevalence of and risk factors for asymptomatic bacteriuria (ASB) in women with and without diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. A total of 636 non-pregnant women with diabetes (type 1 and type 2) who were 18–75 years of age and had no abnormalities of the urinary tract, and 153 women without diabetes who were visiting the eye and trauma outpatient clinic (control subjects) were included. We defined ASB as the presence of at least 10^5 colony-forming units/ml of 1 or 2 bacterial species in a culture of clean-voided midstream urine from an individual without symptoms of a urinary tract infection (UTI).

RESULTS. The prevalence of ASB was 26% in the diabetic women and 6% in the control subjects ($P < 0.001$). The prevalence of ASB in women with type 1 diabetes was 21%. Risk factors for ASB in type 1 diabetic women included a longer duration of diabetes, peripheral neuropathy, and macroalbuminuria. The prevalence of ASB was 29% in women with type 2 diabetes. Risk factors for ASB in type 2 diabetic women included age, macroalbuminuria, a lower BMI, and a UTI during the previous year. No association was evident between current HbA_{1c} level and the presence of ASB.

CONCLUSIONS. The prevalence of ASB is increased in women with diabetes and might be added to the list of diabetic complications in these women.

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2000, 23; 6, 744–749
Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 1, 45–53
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska
Wydanie polskie: Via Medica

U chorych na cukrzycę często występują infekcje [1, 2], które najczęściej dotyczą dróg moczowych [3, 4]. W badaniach autopsyjnych, obejmujących 1940 chorych na cukrzycę, UTI stwierdzono u 18% [5]. Wiele z przypadków UTI przebiega bezobjawowo i nie wiadomo, czy objawowe UTI jest zawsze poprzedzone ASB [6, 7]. W przeciwieństwie do mężczyzn, u kobiet chorych na cukrzycę stwierdza się częstsze występowanie ASB niż u kobiet bez cukrzycy [4, 6–9]. Nie wszyscy autorzy potwierdzają jednak te obserwacje [10, 11]. Ponieważ więcej powikłań (bakteriemia, ropnie nerek, martwica brodawek nerwowych) dotyczy chorych na cukrzycę [12], a zajęcie nerek występuje często nawet bez obecności objawów (podkliniczne odmiedniczkowe zapalenie nerek) [13, 14], zbadanie związku ASB i objawowego UTI u kobiet chorych na cukrzycę jest ważnym problemem klinicznym.

Sugeruje się różne czynniki ryzyka ASB u kobiet chorych na cukrzycę, włącznie z aktywnością seksualną, wiekiem, czasem trwania choroby, wyrównaniem metabolicznym i obecnością powikłań cukrzycy [7–9, 15–18]. Większość badań objęła jednak niewielkie grupy pacjentek z jednego szpitala (lub tylko szpitale referencyjne [18]), często bez rozróżnienia pomiędzy 1 a 2 typem cukrzycy.

Celem obecnego badania wielośrodkowego było więc określenie częstości występowania oraz czynników ryzyka ASB w dużej grupie kobiet chorych na cukrzycę typu 1 lub 2.

Materiał i metody

Dobór chorych i metody badania

Do badania włączono kobiety w wieku 18–75 lat, chore na cukrzycę typu 1 lub 2. Rekrutację przeprowadzono w okresie od października 1996 roku do września 1997 roku w przychodniach cukrzycowych przy *University Hospital* (Utrecht, Holandia) (szpital referencyjny), w 3 szpitalach nieuniwersyteckich (*Dia-konessenhuis*, Utrecht; *Bosch Medicentrum's-Hertogenbosh*, *den Bosh* oraz *Catarina Hospital*, Eindhoven), oraz w gabinetach 7 lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w Holandii. Kryteria wyłączenia z badania to: ciąża, niedawny pobyt w szpitalu lub przeprowadzony zabieg operacyjny (w okresie poprzedzających 4 miesięcy), stwierdzone nieprawidłowości budowy dróg moczowych (łącznie z zaburzeniami czynności pęcherza lub niedawną instrumentacją dróg moczowych), objawy UTI (dyzuria, częste oddawanie moczu, parcie, bóle w jamie brzusznej, gorączka [4 pacjentki]), stosowanie leków przeciwbakteryjnych

w okresie poprzedzających 14 dni (z tego powodu wyłączone 20 osób). W badaniu wzięło udział około 75% (687) kobiet spełniających kryteria włączenia. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących wieku, typu i czasu trwania cukrzycy pomiędzy osobami nieuczestniczącymi w badaniu a badanymi (dane nieprzedstawione). Niezanieczyszczone próbki ze środkowego strumienia moczu uzyskano od 648 kobiet. Badanie uzyskało aprobatę komitetów etyki wszystkich szpitali. Wszystkie pacjentki wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu.

W czasie pierwszej wizyty zebrano wywiad, ustalono przebieg historii choroby na podstawie dokumentacji medycznej i wypełniono standardowy kwestionariusz. Informacje dotyczyły wieku, typu i czasu trwania cukrzycy, przyjmowanych leków, obecności powikłań cukrzycy (retinopatia oceniana w badaniu dna oka [podłoże, rodzaj: nieproliferacyjna czy proliferacyjna], makroangiopatia [udar, zawał serca, niedokrwienie, chromanie przestankowe], neuropatia obwodowa), ciąży, zabiegów w obrębie dróg moczowych, UTI w okresie ostatniego roku, ostatniego stosunku (w okresie tygodnia), stosowanych metod antykoncepcji (doustne, prezerwatywy, wkładki wewnątrzmaciczne, krążki wewnątrzpochwowe), menopauzy, stosowania (miejscowego) estrogenów. Kontrolowano ciśnienie tętnicze krwi, wzrost, masę ciała (BMI). Badano następujące parametry laboratoryjne: HbA_{1c}, stężenie kreatyniny, grupę krwi, obecność mikroalbuminurii, glukozurii, leukocyturii i pH moczu. Dodatkowo u 106 losowo wybranych kobiet kontrolowano zalegającą w pęcherzu objętość moczu (≥ 5 ml) [19, 20] oraz wykonano 3 standaryzowane testy oceny układu przywspółczulnego i 2 — współczulnego (opisane wcześniej przez Ewinga i Clarka [21]) u 40 losowo wybranych osób w celu oceny obecności autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej (łagodna, umiarkowana, zaawansowana), zgodnie z wcześniej opisaną metodologią [22].

Definicje

Zgodnie z kryteriami WHO z 1985 roku, cukrzycę określono na podstawie poziomu glukozy na czczo $\geq 7,8$ mmol/l, 2 godziny po posiłku $> 11,1$ mmol/l lub na podstawie stosowania leków obniżających glikemię (leki doustne lub insulina) [23]. Cukrzycę typu 1 zdefiniowano jako bezwzględny niedobór wydzielania insuliny [24] i na podstawie danych przekazanych przez lekarza leczącego — jako brak C-peptydu. Cukrzyca typu 2 została zdefiniowana jako połączenie oporności na insulinę i niewystarczające wydzielanie insuliny w odpowiedzi na bodziec [24]. Neuropatię obwodową rozpoznawano na podstawie co

najmniej jednego dodatniego wyniku testu czucia wibracji, temperatury lub testu monofilamentowego lub (gdy nie przeprowadzono tych testów) na podstawie obecności co najmniej 4 z następujących objawów: ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub uczucie klucia w stopach, brak odruchów kolanowych, zaburzenia czucia bólu lub dotyku, nieprawidłowości dotyczące stóp (deformacje, narośla, owrzodzenia, przetoki) [25]. Nadciśnienie stwierdzono przy ciśnieniu skurczowym > 160 mm Hg, a rozkurczowym > 95 mm Hg, lub biorąc pod uwagę stosowanie leków hipotensyjnych [26]. Autorzy badali wydzielenie albumin określane w dobowej zbiorce moczu. Normoalbuminurię określono jako wydzielenie < 30 mg albumin/24 h, mikroalbuminurię — jako wydzielenie 30–300 mg albumin/24 h, a makroalbuminurię — jako wydzielenie co najmniej 300 mg albumin/24 h.

Bezobjawową bakteriuurię definiowano jako obecność co najmniej 10^5 bakterii/ml z 1 lub 2 szczepów hodowanych z czystego, środkowego strumienia moczu osób bez objawów UTI [27]. Mocz określano jako zanieczyszczony, jeżeli stwierdzono co najmniej 3 różne mikroorganizmy w jednej jego próbce. Te próbki wyłączone z badania.

Grupa kontrolna

W celu zbadania obecności ASB u kobiet bez cukrzycy, w ciągu 8 tygodni wszystkie kobiety, zgłaszające się do poradni chorób oczu i urazowej, były proszone o pobranie na posiew dwóch próbek moczu ze środkowego strumienia. Do powyższej próby zastosowało się 85% kobiet. Parametry kliniczne dotyczące osób, które odmówiły udziału w badaniu, nie różniły się istotnie od parametrów klinicznych charakteryzujących osoby włączone do badania. Kryteria wyłączenia były takie same jak w przypadku osób chorych na cukrzycę. W sumie włączono do tej grupy 153 kobiety w średnim wieku $47,8 \pm 16,4$ lat.

Mocz

Próbki moczu swobodnie oddawanego ze środkowego strumienia pobierano co 2–4 miesiące. Wszystkie próbki były natychmiast chłodzone i posiewane w ciągu 2 godzin od pobrania. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy długością okresu między kolejnymi dwoma pobraniami a obecnością bakterii ($p > 0,2$). Oznacza to, że różnica okresów pomiędzy kolejnymi posiewami moczu (np. 2 albo 3 miesiące) nie wpływały na wyniki. Posiew moczu wykonywano w sposób standardowy: do wstępnej analizy używano szybkich testów bakteriologicznych (płytką z podłożem) (*Orion Diagnostica*, Espoo, Finlandia)

lub badano preparat bezpośredni. Po stwierdzeniu wzrostu $\geq 10^5$ bakterii/ml w szybkim teście lub > 5 leukocytów, bądź > 10 mikroorganizmów w polu widzenia, mocz posiewano na podłoże agarowe z krwią w płytkach MacConkeya. Wszystkie próbki moczu rozprowadzano na podłożu oczkiem ilościowym w *Bosch Medicentrum* i *Diakonessenhuis*. Wynik oceniano po 24 godzinach. Identyfikacji drobnoustrojów dokonano w automatycznym systemie *Vitek (bioMerieux, den Bosch, Holandia)*. Jeżeli stwierdzono zanieczyszczenie moczu, pacjentka była proszona o ponowne jego pobranie.

Glukozurię, leukocyturię oraz pH moczu określono metodą DIPSLIDE (*Combur-Test; Boehringer Mannheim, Almere, Holandia*).

Analiza statystyczna

Różnice pomiędzy chorymi z i bez ASB oceniano za pomocą testu t dla zmiennych ciągłych (wiek, czas trwania cukrzycy, BMI, HbA_{1c} , stężenie kreatyniny, zalegająca objętość moczu w pęcherzu oraz ciśnienie tętnicze krwi) oraz przy użyciu testu U Manna-Whitneya dla dwuważnych i zwykłych zmiennych (częstość UTI w poprzedzającym roku, liczba przebytych ciąży, albuminuria, glukozuria, leukocyturia i pH moczu). Dodatkowo zastosowano analizę logistyczną regresji dla pozostałych danych w celu określenia proporcji szans (OR, *odds ratios*) występowania ASB. Wartości p i OR dla wszystkich zmiennych, prócz czasu trwania cukrzycy, dostosowano do wieku. Dwustronna wartość $p < 0,05$ uznawano za znamienne statystycznie. Zastosowano pakiet obliczeniowy SPSS dla systemu Windows (wersja 6,1; Chicago).

Wyniki

Posiewy moczu

Od 648 kobiet pobierano co najmniej jedną niezanieczyszczoną próbkę moczu ze środkowego strumienia. W wypadku 508 kobiet uzyskano 2 posiewy moczu. U 417 osób wyniki obydwu posiewów moczu były dodatnie i wyhodowano ten sam mikroorganizm ($n = 53$, 13%) albo ujemne ($n = 364$, 87%). W sumie u 91 kobiet wyniki 2 posiewów moczu były dodatnie, ale wykryto obecność różnych mikroorganizmów. Kobiety, u których w moczu stwierdzono obecność 2 różnych mikroorganizmów (niezależnie od rodzaju), zostały wykluczone z dalszych badań, ponieważ taki mocz uznano za zanieczyszczony. Do badania włączono więc 636 kobiet. Łącznie u 36 kobiet (5,7%) pierwszy posiew był dodatni, a drugi ujemny. Nie stosowały one żadnego leczenia przeciwbakteryjnego

w okresie pomiędzy posiewami. Zdaniem autorów, u tych kobiet doszło do samoistnego usunięcia bakterii z dróg moczowych. W sumie 43 kobiety (6,8%) miały ujemny pierwszy i dodatni drugi posiew moczu. Obie grupy ($n = 79$, 12%) zaklasyfikowano jako ASB⁺. Sto czterdzieści kobiet dostarczyło tylko po 1 próbce moczu, u 31 wynik posiewu był dodatni, a 109 — ujemny. W zależności od wyniku określono je jako ASB⁺ lub ASB⁻. Porównanie danych klinicznych kobiet z 1 dodatnim i z 2 dodatnimi wynikami posiewu moczu nie wykazało żadnych różnic ($p > 0,2$). Z tego powodu autorzy zdecydowali się analizować czynniki ryzyka u kobiet z 1 lub 2 dodatnimi wynikami posiewów łącznie i sklasyfikowali je jako ASB⁺.

Populacja badana

Charakterystykę chorych przedstawia tabela 1. Zarówno pacjentki, jak i lekarze nie znali wyników posiewów w czasie badania. U kobiet chorych na cukrzycę typu 2 częściej występowała neuropatia obwodowa i sercowo-naczyniowa w porównaniu z kobietami chorymi na cukrzycę typu 1. Być może ma to związek ze starszym wiekiem kobiet chorych na cukrzycę typu 2. W sumie 29 kobiet chorych na cukrzycę typu 1 i 98 kobiet — na cukrzycę typu 2

stosowało leczenie inhibitorami ACE w momencie rozpoczęcia badania. U wszystkich stwierdzono nadciśnienie tętnicze i mikroalbuminurię. Zaawansowaną neuropatię autonomiczną układu sercowo-naczyniowego stwierdzono u 3 z 20 badanych kobiet chorych na cukrzycę typu 1 oraz u 2 z 20 badanych kobiet chorych na cukrzycę typu 2. Objętość moczu po mikcji zbadano w sumie u 106 kobiet; u żadnej nie stwierdzono objętości > 50 ml. Tylko u 5 kobiet chorych na cukrzycę typu 1 i u 14 kobiet chorych na cukrzycę typu 2 objętość zalegającego moczu wynosiła 25–50 ml. Nie stwierdzono różnicowania czynników ryzyka pomiędzy kobietami badanymi w szpitalach uniwersyteckich i w innych.

Spośród wszystkich badanych ($n = 636$) (cukrzyca typu 1 i 2 razem) 163 (26%) kobiety określono jako ASB⁺1. W 58% dodatnich wyników posiewów moczu stwierdzono > 5 leukocytów w polu widzenia (w p.w.). *Escherichia coli* została wyizolowana u 68 pacjentek (42%). Inne hodowane bakterie to: *Enterococcus species*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus hemolyticus* grupy B i G, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* i koagulujący *Staphylococci*. Nie uznano za dodatnie posie-

Tabela 1. Charakterystyka chorych

Charakterystyka chorych	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
n	258	378
Wiek	40,9 ± 13,4	59,4 ± 11,4
Szpital uniwersytecki	143 (55)	122 (32)
Szpital nieuniwersytecki	115 (45)	232 (61)
Praktyka lekarza ogólnego	0 (0)	24 (7)
Czas trwania cukrzycy (lata)	18,8 ± 12,8	9,9 ± 7,8
Retinopatia (n = 620)	86 (34)	90 (25)
Choroba dużych naczyń (n = 632)	31 (12)	112 (30)
Neuropatia obwodowa (n = 585)	64 (26)	127 (37)
Neuropatia sercowo-naczyniowa (n = 40)	13 (62)	16 (84)
UTI w poprzednim roku	48 (19)	78 (21)
BMI [kg/m ²]	24,7 ± 4,3	29,4 ± 5,9
Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	132 ± 18	144 ± 18
Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	75 ± 9	80 ± 10
HbA _{1c} (%)	8,6 ± 1,9	8,5 ± 1,7
Kreatynina w surowicy [μmol/l]	83 ± 60	80 ± 21
Normoalbuminuria	138 (70)	97 (42)
Mikroalbuminuria (n = 428)	44 (22)	113 (49)
Makroalbuminuria (n = 428)	15 (8)	21 (9)
Dodatni posiew moczu	53 (21)	110 (29)
<i>Escherichia coli</i> w posiewie	18 (35)	50 (46)

Dane średnie ± SD lub (%). Liczba pacjentów (n) jest podana, jeżeli parametr nie był oznaczony u wszystkich

wów moczu zawierających *Candida*, ponieważ trudno jest zróżnicować *Candida* pochodzące z pochwy.

W grupie kontrolnej bez cukrzycy (153 pacjentki) u 9 (6%) wynik posiewu moczu był dodatni. U 7 pacjentek odpowiedzialną bakterią była *E. coli* (78%). Uwzględniając stosunek wyników do wieku, stwierdzono, że częstość ASB była znacząco wyższa u chorych na cukrzycę niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$).

Czynniki ryzyka bezobjawowej bakteriiurii

Łącznie 53 kobiety chore na cukrzycę typu 1 ($n = 258$) określono jako ASB⁺ (częstość występowania — 21%), u 18 kobiet z tej grupy (35%) wykryto *E. Coli* (tab. 1). Ponad 5 leukocytów w p.w. stwierdzono w 33% dodatnich posiewów. Czynniki ryzyka obecności ASB w cukrzycy typu 1 przedstawia tabela 2. Tylko obecność neuropatii obwodowej oraz makroalbuminurii wykazywała związek z ASB w analizie regresji logistycznej (analiza czasu trwania cukrzycy, obecności obwodowej neuropatii i makroalbuminurii). Nie stwierdzono różnic pomiędzy wynikami badania obecności neuropatii obwodowej testami standardowymi czucia wibracji, temperatury

i czucia monofilamentu (wykonywanymi przez lekarza prowadzącego) a wynikami testów określających neuropatię obwodową, wykonanych przez badaczy.

W sumie 110 kobiet chorych na cukrzycę typu 2 ($n = 378$) określono jako ASB⁺ (29%), u 50 kobiet z tej grupy (46%) przyczyną była *E. Coli*. Ponad 5 leukocytów w p.w. było obecnych w 68% dodatnich posiewów moczu. Czynniki ryzyka ASB w cukrzycy typu 2 przedstawia tabela 3. W analizie logistycznej regresji wieloczynnikowej tylko wiek okazał się znaczącym czynnikiem ryzyka (analiza wieku, makroalbuminurii, BMI i UTI w poprzedzającym roku). Poziomy HbA_{1c} w obu typach cukrzycy nie wpływał na ryzyko występowania ASB. Nie stwierdzono związku pomiędzy glukozurią a ASB; u 42% kobiet bez i 38% kobiet z ASB występowała glukozuria ($p = 0,4$). U kobiet po menopauzie stwierdzono zwiększoną częstość ASB ($p = 0,01$), ponieważ jednak dotyczyło to przeważnie starszych pacjentek, menopauza jako czynnik ryzyka ASB straciła znaczącość po wprowadzeniu poprawki na wiek badanych. Ilorazu szans (OR) występowania ASB w obu typach cukrzycy nie zwiększały również: obecność dysfunkcji autonomicz-

Tabela 2. Czynniki ryzyka u kobiet chorych na cukrzycę typu 1

Czynniki ryzyka	ASB ⁻	ASB ⁺	OR	p
n	205 (79)	53 (21)		
Wiek	40,3 ± 13,5	43,1 ± 13,1		0,2
Czas trwania cukrzycy (lata)	17,9 ± 12,9	22,4 ± 12,1		0,02
Neuropatia obwodowa (n = 245)	44 (23)	20 (40)	2,2	0,03
Mikroalbuminuria (n = 197)	30 (20)	14 (30)	1,8	0,1
Makroalbuminuria (n = 197)	8 (5)	7 (16)	3,6	0,02
HbA _{1c} (%)	8,5 ± 1,5	8,8 ± 2,9		0,3

Dane oznaczają liczebność (n), odsetek (w nawiasie), średnie ± SD lub OR. Czynniki ryzyka bezobjawowej bakteriiurii (ASB) u kobiet chorych na cukrzycę typu 1. Liczba pacjentek (n) jest podana, jeżeli parametr nie był oznaczony u wszystkich

Tabela 3. Czynniki ryzyka u kobiet chorych na cukrzycę typu 2

Czynniki ryzyka	ASB ⁻	ASB ⁺	OR	p
n	268 (71)	110 (29)		
Wiek	58,0 ± 11,7	63,0 ± 10,0		< 0,001
Czas trwania cukrzycy (lata)	9,3 ± 7,1	11,3 ± 9,1		0,05
Mikroalbuminuria (n = 231)	78 (46)	35 (52)	1,1	0,5
Makroalbuminuria (n = 231)	10 (6)	11 (15)	2,9	0,03
UTI w minionym roku	48 (18)	30 (27)	1,9	0,02
BMI [kg/m ²]	29,9 ± 6,2	28,3 ± 4,8	0,96	0,04
HbA _{1c} (%)	8,6 ± 1,7	8,5 ± 1,6		0,7

Dane oznaczają liczebność (n), odsetek (w nawiasie), średnie ± SD lub OR. Czynniki ryzyka bezobjawowej bakteriiurii (ASB) u kobiet chorych na cukrzycę typu 2

nej układu sercowo-naczyniowego, objętość moczu zalegająca w pęcherzu, stosunek odbyty w tygodniu poprzedzającym badanie, różne metody antykoncepcji (prezerwatywy, krążki wewnątrzmaciczne) czy miejscowe stosowanie estrogenów. Nie udało się również wykazać korelacji pomiędzy zaburzeniami układu autonomicznego lub sercowo-naczyniowego lub obecnością neuropatii obwodowej a objętością zalegającą w pęcherzu po mikcji.

Wnioski

W niniejszym badaniu stwierdzono, że ASB występuje częściej u kobiet chorych na cukrzycę niż u kobiet bez cukrzycy (26 vs 6%). Zaobserwowano również rzadszą obecność *E. coli* u kobiet chorych na cukrzycę w porównaniu z kobietami bez cukrzycy (42 vs 78%), podobnie jak w badaniu Lye i wsp. [28], w którym wykazano, że chociaż *E. coli* jest dominującym mikroorganizmem w UTI u chorych na cukrzycę, jednak występuje rzadziej w tej grupie niż w kontrolnej.

Autorzy stwierdzili, że czynniki ryzyka ASB u kobiet chorych na cukrzycę typu 1 to: dłuższy czas trwania choroby, obecność makroalbuminurii oraz neuropatii obwodowej. Makroalbuminuria odzwierciedla istotne uszkodzenie struktury nerek, co może zwiększać wrażliwość na zakażenie i z tego powodu sprzyjać rozwojowi ASB. Jak dotąd, nie przeprowadzono badania porównawczego, obejmującego wyłącznie kobiety chore na cukrzycę typu 1. Dlatego można porównywać wyniki badań autorów z wynikami badań dotyczących kobiet chorych na cukrzycę typu 2 lub połączonych grup kobiet chorych na cukrzycę typu 1 i 2. Vejlsgaard [17] oraz Keane i wsp. [9] stwierdzili korelację pomiędzy czasem trwania cukrzycy, obecnością mikroangiopatii oraz obecnością ASB w cukrzycy typu 1 i 2. W pracach dotyczących kobiet chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że dłuższy czas trwania cukrzycy [8, 18] oraz obecność długoterminowych powikłań cukrzycy (neuropatia obwodowa, choroba naczyń obwodowych) [8] zwiększała ryzyko rozwoju ASB. Te obserwacje nie zostały jednak potwierdzone przez innych badaczy [7, 10, 15]. Wszystkie powyższe badania również prowadzono tylko w jednym szpitalu i obejmowały one mniejszą liczbę pacjentek niż niniejsze badanie.

Wiek jest uznanym czynnikiem ryzyka bakteriiurii u kobiet bez cukrzycy [29]. W badanej grupie pacjentek był również najważniejszym czynnikiem ryzyka ASB w cukrzycy typu 2. Wyniki wcześniejszych badań były jednak odmienne [30], a większość z nich

nie wykazywała rosnącej częstości ASB u starszych kobiet chorych na cukrzycę [6, 8, 15, 18]. Inne czynniki ryzyka ASB w cukrzycy typu 2, określone na podstawie niniejszego badania, to: makroalbuminuria, niższy wskaźnik BMI oraz UTI przebyte w poprzedzającym roku. Z wyjątkiem niższego BMI, te czynniki ryzyka już były opisywane poprzednio w cukrzycy typu 2 [10, 15, 17]. Przebyte UTI, jako czynnik ryzyka ASB, wskazuje, że bakteriiuria może przebiegać u tego samego chorego z objawami lub bez. Trudno wyjaśnić istotną korelację dodatnią niższego (ale wciąż wysokiego) wskaźnika BMI z ASB u kobiet chorych na cukrzycę typu 2. Korelacja ta jest zapewne przypadkowa, ponieważ BMI przestawał być czynnikiem ryzyka w analizie regresji wieloczynnikowej z wartościami OR bliskimi 1.

Wyniki wcześniejszego badania [16] kobiet chorych na cukrzycę (typu 1 i 2) z ASB wykazały, że występuje u nich więcej zaburzeń autonomicznego układu sercowo-naczyniowego niż u kobiet bez bakteriiurii. Ponadto zaburzenia te nie korelowały z objętością moczu zalegającego po mikcji. Ponieważ te czynniki ryzyka znikają w niniejszym badaniu po uwzględnieniu korekcji dotyczącej wieku, nie można było wykazać, że obecność zaburzeń sercowo-naczyniowego układu autonomicznego lub objętość moczu zalegającego po mikcji w pęcherzu zwiększają szansę rozwoju ASB. Taki brak związku między obecnością neuropatii pęcherza moczowego a bakteriiurią wykazano wcześniej [31]. Nie udało się również wykazać korelacji pomiędzy obecnością obwodowej neuropatii, objętością zalegającą moczu oraz ASB.

Wykazano, że u kobiet chorych na cukrzycę [15] oraz bez cukrzycy [32, 33] stosunek seksualny, użycie krążka wewnątrzpochwowego czy prezerwatywy pokrytych środkami plemnikobójczymi [34, 35] zwiększają ryzyko występowania bakteriiurii. Autorom nie udało się wykazać związku niedawnego stosunku z obecnością ASB. Nie wykazano również związku z różnymi metodami antykoncepcji. Starszy wiek oraz rzadsze stosunki płciowe w badanej grupie (w porównaniu z grupami w cytowanych badaniach) były zapewne przyczyną braku związku pomiędzy aktywnością seksualną a bakteriiurią.

Wyniki badań przeprowadzonych przez autorów wskazują, że ASB może być powikłaniem cukrzycy u kobiet. Dysfunkcja śródbłonka, stres oksydacyjny oraz nasilone tworzenie zaawansowanych produktów końcowych glikacji mogą stanowić przyczynę rozwoju powikłań cukrzycy [36–38]. Czynniki te sprzyjają również rozwojowi infekcji, ponieważ wpływają negatywnie na migrację monocytów i uwalnianie cytokin oraz na produkcję czynni-

ków chemotaktycznych [38]. Z tego powodu patogeniza powikłań cukrzycy i bakteriurii może być taka sama. Tylko u 33% kobiet chorych na cukrzycę typu 1 z ASB występowała leukocyturia. Stwierdzono niższe stężenie cytokin w moczu kobiet chorych na cukrzycę i w związku z tym prawdopodobnie stężenie leukocytów w moczu jest mniejsze niż u kobiet bez cukrzycy z ASB [39]. Wcześniej autorzy wykazali, że nie ma różnic funkcji granulocytów pomiędzy kobietami chorymi na cukrzycę z bakteriurią, bez bakteriurii i bez cukrzycy z grupy kontrolnej [40]. Zwiększona częstość ASB u chorych na cukrzycę jest częściowo spowodowana zmniejszeniem liczby leukocytów, a nie słabszą funkcją granulocytów.

Nie ma jednomyślności na temat leczenia ASB u kobiet chorych na cukrzycę [41]. Wielu ekspertów w Stanach Zjednoczonych zaleca leczenie ASB u tych pacjentek z powodu częstszego występowania i cięższego przebiegu UTI [12]. Eksperci europejscy sądzą, że efekty takiego leczenia są wątpliwe [42], dlatego w Europie większość kobiet chorych na cukrzycę z ASB nie jest leczona. Ta różnica wynika z braku badań oceniających odległe wyniki obserwacji nieleczonych ASB. Obecnie nie wiadomo, czy kobiety chore na cukrzycę z ASB powinny stosować leczenie i czy zapobiega ono wystąpieniu objawowego UTI oraz czy dochodzi do pogorszenia funkcji nerek. Długotrwałe badania (podobne do rozpoczętego przez autorów w opisywanej grupie) wykażą, czy ASB przechodzi w postać objawową i czy zaburza funkcję nerek u chorych na cukrzycę i czy w związku z tym uzasadnione jest leczenie tego schorzenia.

W opisywanym wielośrodkowym badaniu autorzy wykazali, że u kobiet chorych na cukrzycę typu 1 i 2 ASB występuje częściej. Czynniki ryzyka w przypadku cukrzycy typu 1 obejmują dłuższy czas trwania choroby, obecność neuropatii obwodowej i makroalbuminurię. U kobiet chorych na cukrzycę typu 2 najsilniejszym czynnikiem ryzyka występowania ASB jest wiek, a ponadto: makroalbuminuria, niższy wskaźnik BMI i przebyte UTI w poprzedzającym roku. Na tej podstawie autorzy sądzą, że ASB jest powikłaniem cukrzycy u kobiet.

Informacje

Badanie było finansowane z grantu przyznanego przez *Duch Diabetes Fund* (nr 95.123). Niniejszy artykuł był przedstawiany w formie abstraktu na 39 *Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California*, 26–27 września 1999.

Dodatek

Członkowie *Diabetes Mellitus Woman Asymptomatic Bacteria Utrecht Study Group*

Oprócz autorów niniejszego artykułu członkami *Diabetes Mellitus Woman Asymptomatic Bacteria Utrecht Study Group* (DWABU) są następujące osoby: lekarze Edith W.M.T. ter Braak, Manuel C. Castro Cabezas, Timon W. van Haeften, Christina Ligtenberg-Oldenburg, Harold W. de Valk, Tineke Westerveld i Pierre M.J. Zelissen, *University Hospital* i *W.M.N. Hustinx, Diakonessenhuis*, Utrecht; studenci Maryke Bellaar, Monique Kuipers i Rosemaryn Jansen (*University Hospital*, Utrecht); lekarze ogólni Cees L.M. Appelman, Kees Bouter, Wim H. Eizega, Y. Wim M. Gresnigt, Wim van der Kraan i Manon E. Numans, Utrecht i Gerard Ijff, Amsterdam; oraz mikrobiolodzy kliniczni Jan Verhoef (*University Hospital*, Utrecht), Peter M.N. Schneeberger (Bosch Medicentrum, den Bosch) i Rob J.A. Diepersloot (*Diakonessenhuis*, Utrecht), którzy przeprowadzili badania w swoich laboratoriach.

PIŚMIENNICTWO

- Pozzilli P., Leslie R.D.G.: Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabet. Med.* 1994; 11: 935–941.
- Carton J.A., Maradona J.A., Nuno F.J., Fernandez-Alvarez R., Perez-Gonzalez F., Asensi V.: Diabetes mellitus and bacteraemia: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Eur. J. Med.* 1992; 1: 281–287.
- MacFarlane I.A., Brown R.M., Smyth R.W., Burdon D.W., Fitzgerald M.G.: Bacteraemia in diabetics. *J. Infect.* 1986; 12: 213–219.
- Wheat L.J.: Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3: 187–197.
- Baldwin A.D., Root H.F.: Infections of the upper urinary tract in the diabetic patient. *N. Engl. J. Med.* 1940; 244–250.
- Vejlsgaard R.: Studies on urinary infection in diabetics. I. Bacteriuria in patients with diabetes mellitus and in control subjects. *Acta Med. Scand.* 1966; 179: 173–182.
- Osterby Hansen R.: Bacteriuria in diabetic and non-diabetic outpatients. *Acta Med. Scand.* 1964; 176: 721–730.
- Schmitt J.K., Fawcett C.J., Gullickson G.: Asymptomatic bacteriuria and hemoglobin A1. *Diabetes Care* 1986; 9: 518–520.
- Keane E.M., Boyko E.J., Barth Reller L., Hamman R.F.: Prevalence of asymptomatic bacteriuria in subjects with NIDDM in San Luis Valley of Colorado. *Diabetes Care* 1988; 11: 708–712.
- Brauner A., Flodin U., Hylander B., Ostenson C.G.: Bacteriuria, bacterial virulence and host factors in diabetic patients. *Diabet. Med.* 1993; 10: 550–554.
- Pometta D., Rees S.B., Younger D., Kass E.H.: Asymptomatic bacteriuria in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 1118–1121.
- Patterson J.E., Andriole V.T.: Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1997; 11: 735–750.
- Forland M., Thomas V.L.: The treatment of urinary tract infections in women with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985; 8: 499–506.
- Forland M., Thomas V., Shelokov A.: Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: studies on antibody coating of bacteria. *JAMA* 1977; 238: 1924–1926.
- Perez Luque E.L., de la Luz Villalpando M., Malacara J.M.: Association of sexual activity and bacteriuria in women with non-

- insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications* 1992; 6: 254–257.
16. Sawers J.S., Todd W.A., Kellett H.A., Miles R.S., Allan P.L., Ewing D.J., Clarke B.F.: Bacteriuria and autonomic nerve function in diabetic women. *Diabetes Care* 1986; 9: 460–464.
 17. Vejlsgaard R.: Studies on urinary infection in diabetics. II. Significant bacteriuria in relation to long-term diabetic manifestations. *Acta Med. Scand.* 1966; 179: 183–188.
 18. Zhanel G.G., Nicolle L.E., Harding G.K.M., Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group: Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 316–322.
 19. Revord J.P., Opitz J.L., Murtaugh P., Harrison J.: Determining residual urine volumes using a portable ultrasonographic device. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 74: 1993; 457–462.
 20. Coombes G.M., Millard R.J.: The accuracy of portable ultrasound scanning in the measurement of residual urine volume. *J. Urol.* 1994; 152: 2083–2085.
 21. Ewing D.J., Clarke B.F.: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 285: 1982; 916–918.
 22. Valensi P., Huard P.-P., Giroux C., Attali J.-R.: Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *J. Diabetes Complications* 11: 1997; 180–187.
 23. Wahl P.W., Savage P.J., Psaty B.M., Orchard T.J., Robbins J.A., Tracy R.P.: Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 1998; 352: 1012–1015.
 24. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1997; 1183–1197.
 25. Valk G.D., Grootenhuys P.A., Bouter L.M., Bertelsmann F.W.: Complaints of neuropathy related to the clinical and neurophysiological assessment of nerve function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 26: 29–34.
 26. An epidemiological approach to describing risk associated with blood pressure levels: final report of the Working Group on Risk and High Blood Pressure. *Hypertension* 7: 1985; 641–651.
 27. Recommended terminology of urinary-tract infection: a report by the members of the Medical Research Council Bacteriuria Committee. *Br. Med. J.* 1979; 2: 717–719.
 28. Lye W.C., Chan R.K., Lee E.J.C., Kumarasinghe G.: Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. *J. Infect.* 1992; 24: 169–174.
 29. Nordenstam G.R., Ake Brandberg C., Oden A.S., Svanborg Eden C., Svanborg A.: Bacteriuria and mortality in an elderly population. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1152–1156.
 30. O'Sullivan D.J., FitzGerald M.G., Meynell M.J., Malins J.M.: Urinary tract infection. *Br. Med. J.* 1961; 786–788.
 31. Frimodt-Moller C.: Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 318–321.
 32. Strom B.L., Collins M., West S.L., Kreisberg J., Weller S.: Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 816–823.
 33. Hooton T.M., Scholes D., Hughes J.P., Winter C., Roberts P.L., Stapleton A., Stergachis A., Stamm W.E.: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 468–474.
 34. Fihn S.D., Boyko E.J., Normand E.H., Chen C., Grafton J.R., Hunt M., Yarbro P., Scholes D., Stergachis A.: Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am. J. Epidemiol.* 144: 1996; 512–520.
 35. Fihn S.D., Boyko E.J., Chen C.L., Normand E.H., Yarbro P., Scholes D.: Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Arch. Intern. Med.* 158: 1998; 281–287.
 36. Stehouwer C., Lambert J., Donker A., van Hinsbergh V.W.M.: Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 55–68.
 37. van Dam P.S., van Asbeck B.S., Erkelens D.W., Marx J.J.M., Gispen W., Bravenboer B.: The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab. Rev.* 1995; 11: 181–192.
 38. Bloomgarden Z.T.: Endothelial dysfunction, neuropathy and the diabetic foot, diabetic mastopathy, and erectile dysfunction. *Diabetes Care* 1998; 21: 183–189.
 39. Geerlings S.E., Brouwer E.C., van Kessel C.P.M., Gaastra W., Stolk R.P., Hoepelman A.I.M.: Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus (Abstract). In *Proceedings from the 39th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, CA, 1999, 388
 40. Balasoiu D., van Kessel K.C., van Kats-Renaud H.J., Collet T.J., Hoepelman A.I.: Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care* 1997; 20: 392–395.
 41. Zhanel G.G., Harding G.K.M., Guay D.R.P.: Asymptomatic bacteriuria: which patients should be treated? *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1389–1396.
 42. Stein G., Funfstuck R.: Asymptomatic bacteriuria: what to do. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1618–1621.