

МЕТАБОЛИЧКА РЕГУЛАЦИЈА ДИЈАБЕТЕСА И ГЉИВИЧНЕ КОЖНЕ ИНФЕКЦИЈЕ

Сојевић-Тимотијевић З.¹, Новаковић Т.², Трајковић Г.³, Радевић Т.¹, Релић М.¹, Сталетовић Д.⁴

¹Дерматовенеролошка клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет Београд

⁴Стоматолошка клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

METABOLIC REGULATION OF DIABETES AND FUNGAL SKIN INFECTIONS

Сојевић-Тимотијевић З.¹, Новаковић Т.², Трајковић Г.³, Радевић Т.¹, Релић М.¹, Сталетовић Д.⁴

¹Dermatology Clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Clinic of Internal Diseases, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³Institute of Medical Statistics and Informatics, Medical faculty, Belgrade

⁴Dental Clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

In diabetics fungal skin infections are reported to be related to greatly disturbed metabolism. In order to get better insight into the association between diabetes mellitus and fungal skin infections, we started our study with the aim to assess the effect of metabolic regulation on the incidence of fungal skin infections in diabetics. The obtained results of our study show that in patient with metabolically poorly regulated primary disease i.e. diabetes the incidence of the fungal skin infections is highest (36.0%), its incidence is lower in patients with metabolically satisfactorily regulated diabetes (29.5%) and lowest in those with well regulated diabetes (18.8%), with a statistically significant difference ($p=0.045$).

Key words: skin; fungal infections; diabetes mellitus; metabolic regulation

САЖЕТАК

Код болесника са дијабетес мелитусом гљивичне кожне инфекције описују се са кожним манифестацијама које су у вези са великим метаболичким поремећајима. Због значаја да се боље сагледа однос дијабетеса и гљивичних кожних инфекција, студију смо започели са циљем да проценимо утицај метаболичке регулације на заступљеност гљивичних кожних инфекција код болесника са дијабетес мелитусом. Резултати нашег рада о вези између метаболичке регулације дијабетеса и појаве гљивичних кожних инфекција показују да болесници са лошом регулацијом дијабетес мелитуса имају и највише поменутих инфекција (36.0%), њихова учесталост је мања код болесника са метаболички задовољавајуће регулисаним (29.5%) и најмања у болесника са добро регулисаним дијабетесом (18.8%), што је и статистички значајна разлика ($p=0.045$). Од гљивичних кожних инфекција највише обољевају болесници са метаболички лоше регулисаним дијабетесом.

Кључне речи: кожа; гљивичне инфекције; дијабетес мелитус; метаболичка регулација

УВОД

Кожа човека, у нормалним приликама, са очуваним физиолошким својствима, није пријемчива за гљивичне инфекције (1). Према подацима из литературе, гљивичне кожне инфекције чешће се јављају у дијабетесу, али блиска повезаност са постојањем дијабетеса није доказана (2).

Показано је да болесници са дијабетес мелитусом са добром метаболичком регулацијом немају већу склоност за настанак гљивичних кожних инфекција од здраве популације (3). Гљивичне кожне инфекције код болесника са дијабетес мелитусом описују се са кожним манифестацијама које су у вези са великим метаболичким поремећајима, и једна су од најчешћих хроничних компликација дијабетес мелитуса. У литератури, по-

већана склоност за настанак кожних инфекција код болесника са дијабетесом повезује се патогенетски са општењем имуног одговора у условима дијабетесног стања, који је највећи у лоше регулисаном дијабетесу (4). Код болесника са дијабетес мелитусом, нарочито оних са лошом метаболичком регулацијом запажена је смањена мобилизација гранулоцита, односно њихова смањена миграција кроз измењен ендотел и задебљане базалне мембране капилара (5). Истраживања указују да се целуларни дефект фагоцитозе гранулоцита и макрофага као и интрацелуларног уништења микроорганизама који вероватно настаје услед хипергликемије и кетоацидозе може донекле кориговати њиховом регулацијом (6). Осим тога, нађено је да је одговор Т лимфоцита

на митогене био слабији код болесника са лошом метаболичком регулацијом дијабетеса у односу на болеснике са добром метаболичком регулацијом дијабетеса. Сматра се да је ова смањена способност одговора на митогене бластном трансформацијом последица смањеног метаболизма глукозе у оксидативним процесима у лимфоцитима (7). Међутим, нека истраживања указују да између смањене фагоцитне способности неутрофила и нивоа гликемије не постоји корелација код болесника са дијабетес мелитусом (8). Слично томе, неки аутори не налазе корелацију смањене хемотаксичне активности леукоцита са нивоом гликемије, али истичу да у *in vitro* условима после додавања инсулина долази до поправљања тог дефекта (9).

Осим супресије имуног одговора, и повећана концентрација глукозе у кожи, слузницама и зноју код болесника са дијабетес мелитусом може бити разлог за пријемчивост гљивичних агенаса. Значајан пораст гликације протеина у стратуму корнеуму и колагену коже болесника са дијабетес мелитусом може утицати на развој кожных компликација у дијабетес мелитусу (10, 11). Хипергликемија и абнормална сигнализација инсулина могу директно водити патологији коже, нарушавањем коришћења глукозе у кожном кератиноцитима тј. нарушавањем њихове пролиферације и диференцијације (10, 12).

Поменути ефекти, заједно са другим предиспонирајућим факторима као што су микроангиопатија, неуропатија, хипоксидроза и др. утичу на смањење адаптационе и компензаторне реакције коже код болесника са дијабетес мелитусом, због чега вероватно и постоји повећана склоност за настанак гљивичних инфекција (4).

Иако је ризик за појаву гљивичних кожных инфекција вероватно већи код болесника са лоше регулисаним дијабетес мелитусом, повезаност између гљивичних кожных инфекција и лоше метаболичке регулације још увек није разјашњена (13).

ЦИЉ РАДА

Процена утицаја метаболичке регулације основног обољења на заступљеност гљивичних кожных инфекција код болесника са дијабетес мелитусом.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Истраживањем су биле обухваћене особе оболеле од дијабетес мелитуса, узраста од 39 до 65 година. Болесници су одабирани по методи случајног избора, од болесника лечених на одељењу за ендокринологију Клинике за интерне болести. Испитивану групу сачињавали су болесници са тип 1 дијабетесом (92 особе) и са тип 2 дијабетесом (118 особа).

Критеријуми за укључивање испитаника у студију били су:

- да је клинички испољен дијабетес мелитус,
- да не користе кортикостероиде (могу изазвати појаву хипергликемије и/или дестабилизovati већ постојећи дијабетес и имају имуносупресивно дејство).

Дерматовенеролошки протокол: У погледу дерматовенеролошког статуса прикупљани су подаци о

присуству гљивичних инфекција које су се могле визуелно запазити на кожи, њеним аднексима и видљивим слузокожама.

Лабораторијски прегледи: (1) Гликемија је рађена по ГОД-ПАП методи, а вредности су читане на фотометру МА 9510, при чему су за референтне вредности узете 3.50-5.60 mmol/l. Концентрација глукозе у крви здравих особа креће се у интервалу од 3.7 - 6.1 mmol/l (65-110 mg%). Метаболичка регулација дијабетеса је процењивана од стране ендокринолога по важећим критеријумима. Добром метаболичком регулацијом сматра се ниво гликемије на гаште од 5.5 mmol/l, при чему ниво постпрандијалне гликемије не сме да прелази 7.5 mmol/l. (2) Миколошки лабораторијски преглед оболелих обухватао је: микроскопски преглед нативног препарата на микозу и засејавање узетог материјала на подлогу за култивисање гљивица. Очитавање културе вршено је четвртог и четрнаестог дана након засејавања.

Статистичка анализа: За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза. За тестирање значајности разлике учесталости коришћени су хи-квадрат тест и тест тачне вероватноће, а за тестирање значајности разлике аритметичких средина т-тест. За ниво статистичке значајности (алфа ниво) одабрано је 0.05.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Старост испитаника била је од 39 година до 65 година (аритметичка средина 51.2 године, СД = 6.4 године). Међу испитаницима било је 91 особа мушког (43.3%) и 119 особа женског пола (56.7%). Гљивичне кожные инфекције нађене су код 59 болесника са дијабетес мелитусом (28.1%). Учесталост ових инфекција код болесника са дијабетес мелитусом мушког пола износила је 26.4%, а код болесника женског пола 29.4%. Није било статистички значајне разлике између мушког и женског пола према учесталости гљивичних кожных инфекција (хи-квадрат=0.11, ДФ=1, р=0.741).

На табели 1 приказана је расподела болесника са дијабетес мелитусом према метаболичкој регулацији дијабетеса.

Табела 1. Расподела болесника са дијабетес мелитусом према метаболичкој регулацији.

Метаболичка регулација	Број	%
Добра метаболичка регулација	80	38.0
Задовољавајућа метаболичка регулација	44	21.0
Лоша метаболичка регулација	86	41.0
Укупно	210	100.0

Добра метаболичка регулација нађена је код 80 (38.0%) испитаника, задовољавајућа код 44 (21.0%), а лоша метаболичка регулација код 86 (41.0%) испитаника. У целини гледано, највећи број и проценат болесника био је са метаболички лоше регулисаним дијабетес мелитусом (табела 1).

Табела 2. Учесталост гљивичних кожных инфекција код болесника са дијабетес мелитусом према метаболичкој регулацији

Метаболичка регулација	Број	%
Добра метаболичка регулација (n=80)	15	18.8
Задовољавајућа метаболичка регулација (n=40)	13	29.5
Лоша метаболичка регулација (n=86)	31	36.0

На табели 2 приказана је учесталост гљивичних кожных инфекција код болесника са дијабетес мелитусом према метаболичкој регулацији дијабетеса. Може се запазити пораст учесталости гљивичних кожных инфекција почев од добро метаболички регулисаног дијабетеса, где је учесталост износила 18.8%, преко задовољавајуће регулисаног, где је учесталост износила 29.5%, до лоше регулисаног дијабетес мелитуса, где је учесталост гљивичних кожных инфекција износила 36.0%. Учесталост гљивичних кожных инфекција била је статистички значајно већа у групи болесника са метаболички лоше регулисаним дијабетесом ($\chi^2=6.20$, ДФ=2, $p=0.045$).

ДИСКУСИЈА

У нашем раду, гљивичне кожане инфекције највише су утврђене код болесника са лоше регулисаним дијабетесом (36.0%). Њихова учесталост је мања код болесника са задовољавајуће регулисаним (29.5%) и најмања учесталост је код болесника са метаболички добро регулисаним дијабетесом (18.8%) (табела 2). Ови резултати указују да су болесници са лоше регулисаним дијабетесом пријемчивији за гљивичне кожане инфекције. Међутим, још увек није разјашњено да ли је лоша метаболичка регулација узрок или последица истовременог постојања инфекција (14). Према подацима из литературе, налаз великог процента гљивичних кожных инфекција код болесника са дијабетес мелитусом треба повезати са супресијом имунитета који се среће код болесника са лошом метаболичком регулацијом основног обољења и код којих постоје функционалне и органске сметње циркулације и неуропатија које прате основно обољење (4). Осим тога, Nakai и сар. (15) испитујући улогу коже као заштитног система продора инфекције у организму код болесника са дијабетес мелитусом, налазе да се у основи кожных инфекција налазе промене у кератиноцитима коже на које битно утиче хипергликемија. Они су на основу резултата добијених излагањем НаСаТ (immortal human keratinocyte) ћелијске линије високим дозама глукозе (десет дана) запазили смањену NF- κ B активацију, инхибицију iNOS транскрипцију и њену активацију, што је резултирало смањењем продукције азотовог оксида (NO). Овакав налаз навео је ауторе да истакну учешће NO у смањеној отпорности коже од инфекција и спором зарастању рана. Са друге стране, могуће је да инфекције коже, као и друге инфекције (14) доводе до повећања нивоа глукозе у крви. Штавише, гљивичне кожане инфекције, иако у мањем проценту, такође су заступљене код наших болесника са добром метаболичком регулацијом дијабетеса. Због тога

се не може искључити да други фактори, који нису метаболички имају утицај на повећан ризик за настанак гљивичних кожных инфекција код болесника са дијабетес мелитусом (13).

Подаци о заступљености гљивичних кожных инфекција код болесника са лошом регулацијом дијабетес мелитуса разликују се од студије до студије. Димоски (16) налази највећу заступљеност гљивичних кожных инфекција код болесника са лоше регулисаним дијабетесом (68.38 %), затим код болесника са добро регулисаним дијабетесом (21.36 %), а најмању код болесника са метаболички задовољавајуће регулисаним дијабетесом (10.26 %). И други аутори истичу већу заступљеност гљивичних кожных инфекција код болесника са метаболички лоше регулисаним дијабетесом (13, 17). Слично истичу и Vazquez и сар. (18), указујући да болесници са добром метаболичком регулацијом дијабетеса немају повећан ризик за појаву гљивичних кожных инфекција, као и Chakrabarty и сар. (19) наводећи да је успостављање добре регулације дијабетеса један од терапијских циљева у лечењу гљивичних кожных инфекција. Неки аутори, у резултатима својих студија не налазе корелацију између лоше гликоурегијације и развоја гљивичних кожных инфекција код болесника са дијабетес мелитусом (20, 21).

ЗАКЉУЧАК

Од гљивичних кожных инфекција највише оболевају болесници са метаболички лоше регулисаним дијабетесом.

ЛИТЕРАТУРА

- Todorović J. Gljivična oboljenja kože. U: Paravina M, Spalević LJ, Stanojević M., Todorović J., Binić I., Jovanović D. Dermatovenerologija. Niš: Medicinski fakultet, DIGP „Prosveta“; 2006. 105-19.
- Đorđević P. Bazični i praktični problemi dijabetologije i bolesti metabolizma - Inovacije znanja XI. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2005.
- Buxton PK, Milne LJ, Prescott RJ, Proudfoot MC, Stuart FM. The prevalence of dermatophyte infection in well-controlled diabetics and the response to Trichophyton antigen. Br J Dermatol 1996; 134(5):900-3.
- Leonhardt JM, Heymann WR. Cutaneous manifestations of other endocrine diseases. In: Freedberg IM, Elsen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: MacGraw-Hill; 2003. Chapter 169, p. 1662-70.
- Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious disease for people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26:510-3.
- Perillie PE, Nolan JP, Finch SC, J. Lab. Clin Med 59: 10008, 1962.8. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Diabetes 1970; 27:677-81.
- Casey JJ. Host Defense and Infections in Diabetes Mellitus in Ellenberg, and Rifkin's (eds): Diabetes mellitus, Theory and Practice, fourth edition. New York: Elsevier; 1990.
- Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. Journal of Oral Pathology and Medicine 1993; 22:168-74.
- Miller ME, Baker L. Leukocyte functions in juvenile diabetes mellitus: humoral and cellular aspects. J Pediatr 1972; 81(5): 979-85.

10. Karadaglić Đ. Dermatologija. Beograd: Vojnoizdavački zavod, Versalpress; 2000.
11. Marova I, Zahejsky J, Sehnalova H. Non-enzymatic glycation of epidermal proteins of the stratum corneum in diabetic patients. *Acta Diabetol* 1995; 32(1):38-43.
12. Spravchikov N, Sizyakov G, Gartsbein M, Accili D, Tennenbaun T, Wertheimer E. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes* 2001; 50(7): 1627-35.
13. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, Giofre` C, Cesare E. Di, Russo G, Califano L, Cucinotta D. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical Correlations. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 39: 101-106.
14. Perschel WT, Langefeld TW, Federlin K. Susceptibility to infections in diabetes-effects on Metabolism. *Immun Infekt* 1995; 23(6):196-200.
15. Nakai K, Kubota Y, Kosaka H. Inhibition of nuclear factor kappa B activation and inducible nitric oxide synthase transcription by prolonged exposure to high glucose in the human keratinocyte cell line HaCat. *Br J Dermatol* 2004; 150(4): 640-6.
16. Dimoski A. Mikotične dermatoze dijabetesnih bolesnika (disertacija). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, 1989.
17. Foss NT, Polon DP, Takada MH, Foss-Freitas MC and Foss MC. Skin lesions in diabetic patients. *Rev Saude Publica* 2005; 39 (4).
18. Vazquez JA, Sobel JD. Fungal infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9(1):97-116.
19. Chakrabarty A, MD, Robert A, Norman, MD, Tania J. Philips, MD, FRCPC. Cutaneous Manifestations of Diabetes. *Wounds* 2002; 14(8):267-74.
20. Romano C, Massai L, Asta F, Signorini AM. Prevalence of dermatophytic skin and nail infections in diabetic patients. *Mycoses* 2001; 44(3-4):83-6.
21. Garcia-Humbria L, Richard-Yegres N, Perez-Blanco M, Yegres F, Mendoza M, Acosta A, Hernandez R, Zarraga E. Superficial mycoses: comparative study between type 2 diabetic patients and a non-diabetic control group. *Invest Clin* 2005; 46(1):65-74.