

## Σακχαρώδης διαβήτης και φυματίωση

Γ. Κοτρώνης<sup>1</sup>  
Δ. Μπαλτζής<sup>1</sup>  
Σ. Μυγιάκης<sup>1,2</sup>

### Περίληψη

Η συσχέτιση μεταξύ Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) και φυματίωσης είναι σαφής, τόσο σε ό,τι αφορά την αυξημένη συχνότητα της νόσου στους πάσχοντες από ΣΔ, όσο και στην αυξημένη πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας, επιπλοκών και θνητότητας. Η πνευμονική φυματίωση στους πάσχοντες από ΣΔ μπορεί να έχει άτυπη κλινική εικόνα, με κατανομή στους κάτω λοβούς και να μιμείται πνευμονία ή καρκίνο, ενώ συχνά είναι εξωπνευμονική. Η εμφάνιση πολυανθεκτικών μυκοβακτηριδίων αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η φυματίωση επιπολάζει και η συχνότητα του ΣΔ διαρκώς αυξάνεται. Μεγάλη σημασία έχει να τεθεί η υποψία της νόσου, καθώς ακόμη και οι οξεάντοχες χρώσεις πτυέλων συχνά βρίθουν μυκοβακτηριδίων σε ασθενείς με ΣΔ, θέτοντας έγκαιρα τη διάγνωση. Η καλή ρύθμιση του σακχάρου φαίνεται ότι προστατεύει από ενεργό λοίμωξη, ενώ συμβάλλει και στην επιτυχία της αντιφυματικής αγωγής. Χρειάζεται προσοχή κατά τη θεραπεία, λόγω των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των σουλφονουλοριών και της αντιφυματικής αγωγής, κυρίως με τη ριφαμπικίνη, ενώ η ισονιαζίδη μπορεί να επιπλέξει περιφερική νευρίτιδα.

Η σχέση μεταξύ Σακχαρώδους Διαβήτη και φυματίωσης έχει αναγνωρισθεί από αρχαιοτάτων χρόνων· σχετικές αναφορές υπάρχουν στην ιπποκρατική και την αρχαία ινδική ιατρική. Στη σύγχρονη εποχή, η φυματίωση αποτελεί διογκούμενο πρόβλημα στις αναπτυσσόμενες χώρες της Αφρικής και Ασίας, όπου και συνυπάρχει η επιδημία HIV. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε αυτές τις χώρες έχει αυξηθεί τα τελευταία έτη και η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, συνεπεία της αλλαγής των διατροφικών συνηθειών και αυξανόμενης παχυσαρκίας, της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας και της γήρανσης του πληθυσμού. Η επίδραση του διαβήτη στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και η διαδραστική σχέση μεταξύ παχυσαρκίας, διατροφής, διαβήτη και φυματίωσης απασχολούν τόσο την Επιδημιολογία όσο και την Κλινική Ιατρική<sup>1</sup>. Οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο προσβολής από φυματίωση, η οποία έχει συχνά άτυπη εμφάνιση με αποτέλεσμα να είναι δυσδιάγνωστη<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ

<sup>2</sup> Ιατρείο Λοιμώξεων, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης

### Συχνότητα της φυματίωσης στον ΣΔ

Οι επιδημιολογικές μελέτες για τη σχέση ΣΔ και φυματίωσης

αφορούν κυρίως την ενεργό μορφή της τελευταίας. Σε αυτές ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης φυματίωσης στους διαβητικούς κυμαίνεται από 2.44 μέχρι 8.33 σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς<sup>2-3</sup> και είναι αυξημένος στους μη-Καυκάσιους. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 μελετών αποδείχθηκε ότι διαβητικοί ασθενείς ήταν 3.1 φορές [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) 2.27-4.26] περισσότερο πιθανό να πάσχουν από φυματίωση από ό,τι μη διαβητικοί<sup>4</sup>. Στο Hong Kong, σε μελέτη 5 ετών σε 42.000 ενήλικες, ο σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) ενεργού φυματίωσης ήταν υψηλότερος στους διαβητικούς από ό,τι στους μη πάσχοντες από διαβήτη (ΣΚ 1.77, 95% ΔΕ 1.41-2.24)<sup>5</sup>. Αυτή η μελέτη έδειξε και ότι η ρύθμιση του σακχάρου σχετίζεται με την πιθανότητα ανάπτυξης φυματίωσης στους ασθενείς με ΣΔ: ο κίνδυνος ήταν ακόμη μεγαλύτερος στους έχοντες συγκεντρώσεις HbA1c >7% (ΣΚ 3.11, 95% ΔΕ 1.63-5.92) σε σχέση με αυτούς που είχαν καλό γλυκαιμικό έλεγχο<sup>5</sup>. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη TB σε διαβητικούς είναι η ηλικία (διαβητικοί άνω των 60 ετών έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για TB πνευμόνων), η θρέψη και το φύλο (άνδρες διαβητικοί και άτομα με κακή θρέψη προσβάλλονται συχνότερα από TB)<sup>6</sup>.

Η φυματίωση φαίνεται ότι είναι συχνότερη σε ασθενείς με ινσουλινοθεραπευόμενο ΣΔ. Σε μια αναδρομική μελέτη 1.500 ατόμων στη Χιλή, η πιθανότητα ανάπτυξης φυματίωσης εντός δεκαετίας ήταν 24% στους ασθενείς με ινσουλινοθεραπευόμενο ΣΔ έναντι 4.8% σε αυτούς με μη-ινσουλινοθεραπευόμενο<sup>7</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα (9% έναντι 2.7%, αντίστοιχα) έδωσε μια προοπτική μελέτη στην Τανζανία<sup>8</sup>. Παρότι πιθανολογήθηκε ότι η ανάγκη ινсуλίνης, ως δείκτης της βαρύτητας του ΣΔ, προδικάζει και αυξημένη πιθανότητα προσβολής από φυματίωση, δεν είναι γνωστή η τυχόν επίδραση δυσλειτουργιών σε όργανα-στόχους στη σχέση αυτή. Είναι επίσης άγνωστο εάν η αυξημένη συχνότητα φυματίωσης επί ΣΔ οφείλεται σε επιρρέπεια σε πρωτολοίμωξη ή σε ευκολότερη μετάβαση από τη λανθάνουσα στην ενεργό μορφή της νόσου. Τα τελευταία χρόνια η εμφάνιση πολυανθεκτικών (MDR) μυκοβακτηριδίων (τουλάχιστον στην ισονιαζίδη και ριφαμπυκίνη) και εκτεταμένα ανθεκτικών (XDR) στελεχών (ανθεκτικών σε όλα, εκτός από ένα ή το πολύ δύο – δευτερεύοντα κυρίως – αντιφυματικά) έχει ανησυχήσει τη διεθνή ιατρική κοινότητα, καθώς έχει οδηγήσει σε επιδημίες με αυξημένη θνητότητα, λόγω αδυνα-

μίας επιτυχούς θεραπείας<sup>9</sup>. Αντίθετα με άλλα νοσήματα (π.χ. HIV λοίμωξη) απουσιάζουν δεδομένα συσχέτισης μεταξύ φυματίωσης από ανθεκτικά στελέχη και ΣΔ. Πάντως, είναι αξιοσημείωτο ότι τέτοια στελέχη επιπολάζουν σε πληθυσμούς χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου και η επίπτωση του ΣΔ ανέρχεται ραγδαία.

Ένα ενδιαφέρον ερώτημα, στο οποίο δεν έχει δοθεί ακόμη απάντηση, είναι εάν η λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης προδιαθέτει στην ανάπτυξη ΣΔ. Παρότι υπάρχουν μελέτες περί διαταραγμένης καμπύλης ανοχής γλυκόζης σε πάσχοντες από φυματίωση, δεν είναι γνωστό εάν η συσχέτιση αυτή είναι ανεξάρτητη από άλλους επιδημιολογικούς παράγοντες. Πιθανολογείται ότι αντανάκλα μια παροδική μεταβολική δυσλειτουργία στο πλαίσιο της λοίμωξης (που είναι γνωστό ότι συμβαίνει σε διαβητικούς), γεγονός στο οποίο συνηγορεί η ομαλοποίηση της καμπύλης στην πλειονότητα των ασθενών που επανελέγχθηκαν μετά τη θεραπεία της φυματίωσης σε 2 από τις μελέτες αυτές<sup>10-11</sup>. Εντούτοις, καθώς άλλα δεδομένα δείχνουν αυξημένη συχνότητα διάγνωσης ΣΔ σε ασθενείς με ιστορικό φυματίωσης<sup>12</sup>, κρίνεται σκόπιμος ο έλεγχος (screening) για λανθάνοντα ΣΔ στους ασθενείς με φυματίωση, μετά τη θεραπεία της τελευταίας.

### Παθοφυσιολογία

Η κυτταρική ανοσολογική απάντηση (μέσω των κυψελιδικών μακροφάγων και των μονοκυττάρων) και η λεμφοκυτταρική λειτουργία είναι οι κύριες αμυντικές λειτουργίες του οργανισμού έναντι του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης<sup>13</sup>. Το μυκοβακτηρίδιο προσβάλλει τα μακροφάγα και έχει αναπτύξει αρκετούς μηχανισμούς αποφυγής της ενδοκυττάριας καταστροφής του από αυτά. Κάποιοι από αυτούς τους μηχανισμούς είναι<sup>14</sup>:

- Αντίσταση στα ενδιάμεσα δραστικά παράγωγα οξυγόνου (ROIs)
- Αναστολή της σύντηξης φαγοσώματος-λυσosomal
- Αναστολή της φαγοσωματικής οξυνοποίησης.

Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης έχει επίσης την ικανότητα να αλληλεπιδρά με τα αντιγόνα παρουσίασης MHC κλάσης II, τα οποία είναι σημαντικά για την παραγωγή των CD4 T λεμφοκυττάρων. Η σημασία των CD4 T κυττάρων για την προστασία από τη φυματίωση καταδεικνύεται από

την αύξηση του κινδύνου μόλυνσης με TB σε ασθενείς με HIV (όπου συμβαίνει καταστροφή των CD4 T κυττάρων). Αυτά τα κύτταρα ασκούν την προστατευτική τους δράση παράγοντας τη γ-ιντερφερόνη (γ-IFN), μια κυτοκίνη η οποία ενεργοποιεί τα μακροφάγα. Άλλη σημαντική κυτταροκίνη για την άμυνα έναντι στη φυματίωση είναι ο α-παράγοντας νέκρωσης όγκου (α-TNF). Ο ρόλος του αποδεικνύεται από τη δραματική αύξηση αναζωπύρωσης της TB σε ασθενείς με RA ή νόσο Crohn που λαμβάνουν ως θεραπεία anti-TNF-alpha (infliximab) ή αντισώματα έναντι των υποδοχέων του α-TNF<sup>15</sup>. Οι παραπάνω μορφές ανοσολογικής απάντησης είναι ελλειμματικές επί ΣΔ<sup>16</sup>.

Στους διαβητικούς με υπεργλυκαιμία η χημειοσταξία των ουδετεροφίλων και η προσκόλλησή τους στο αγγειακό ενδοθήλιο, η φαγοκυττάρωση, η ενδοκυττάρια βακτηριοκτόνος δράση, η οψωνοποίηση και η κυτταρική ανοσία είναι όλες ελλειμματικές<sup>17</sup>. Αποτελέσματα ερευνών που έχουν γίνει για να διευκρινιστεί με ποιο τρόπο οι μηχανισμοί αυτοί επηρεάζουν την ανοσία, συνοψίζονται στα ακόλουθα:

- Η έκλυση του α-TNF και της ιντερλευκίνης-1β από τα μακροφάγα είναι ελαττωμένη.

- Τα επίπεδα της πρωτεΐνης-2 των μακροφάγων (ενεργοποιητής των πνευμονικών ουδετεροφίλων) είναι σημαντικά ελαττωμένα στους διαβητικούς. Αυτή η ανεπάρκεια προκαλεί καθυστέρηση στην ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων στους πνεύμονες.

- Η υπεργλυκαιμία επιδρά δυσμενώς στην οψωνοφαγοκύτωση με την εκτροπή του NADPH προς την οδό των πολυολών.

- Διαβητικά ποντίκια με βακτηριακή λοίμωξη επάγουν την απόπτωση των κυττάρων δύο και πάνω φορές συγκριτικά με τα νορμογλυκαιμικά. Η διακοπή της απόπτωσης βοηθά σημαντικά στην επούλωση τραυμάτων και στην ανάπτυξη των οστών.

- Η γλυκοζυλίωση μέσω της μεθυλογλυοξάλης, η οποία είναι η κύρια οδός γλυκαιμικής καταστροφής στους διαβητικούς, μειώνει την παραγωγή της ιντερλευκίνης-10 (IL-10) από τα μυελοειδή κύτταρα, την παραγωγή της IFN-γ από τα T-λεμφοκύτταρα αλλά και την έκφραση των MHC κλάσης I στην επιφάνεια των μυελοειδών κυττάρων<sup>18</sup>.

Άλλες ανοσολογικές λειτουργίες επωφελείς για την αντιμετώπιση της φυματίωσης, όπως η παραγωγή ιντερλευκίνης-12 και ο λεμφοκυτταρικός

πολλαπλασιασμός είναι επίσης ελαττωμένες σε ασθενείς με ΣΔ<sup>19</sup>.

### **Κλινική εικόνα της φυματίωσης στο ΣΔ**

Η κλινική εικόνα και τα συμπτώματα της πνευμονικής φυματίωσης στους περισσότερους ασθενείς με ΣΔ είναι παρόμοια με αυτή εκείνων που δεν πάσχουν από Σακχαρώδη Διαβήτη. Ασυνήθης συμπτωματολογία οφείλεται στο γεγονός ότι: 1) συχνά υπάρχουν συμπτώματα από εξωπνευμονική προσβολή οργάνων (π.χ. υπάρχει συχνά TB λάρυγγος<sup>20</sup>), 2) συχνά οι διαβητικοί παρουσιάζουν προσβολή του πνεύμονα λόγω άλλων επιπλοκών (καρδιακής ανεπάρκειας ή άλλων λοιμώξεων)· γι' αυτό πρόδρομα συμπτώματα πνευμονικής φυματίωσης μπορεί να μην διαγνωσθούν ή να αποδοθούν σε άλλα νοσήματα.

Εντούτοις ενδέχεται να υπάρχουν κάποιες ιδιαιτερότητες, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Η πνευμονική φυματίωση στους διαβητικούς ασθενείς μπορεί να παρουσιάζει άτυπη ακτινολογική απεικόνιση και κατανομή. Συγκεκριμένα, καταλαμβάνει συχνότερα (έως και 20% σε κάποιες σειρές) τα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία (σε σχέση με τα άνω)<sup>21</sup>. Η κλινική σημασία του γεγονότος αυτού είναι ότι φυματίωση σε αυτές τις θέσεις μπορεί να διαγνωσθεί λανθασμένα ως πνευμονία της κοινότητας ή καρκίνος. Επίσης, οι ασθενείς με πνευμονική φυματίωση χωρίς συμμετοχή των άνω πνευμονικών λοβών είναι λιγότερο πιθανό να έχουν θετική καλλιέργεια πτυέλων<sup>2</sup>. Ακόμη, εκτεταμένη νόσος που προσβάλλει πολλούς λοβούς με παρουσία πολλαπλών κοιλοτήτων είναι περισσότερο συχνή σε ασθενείς με ΣΔ<sup>22</sup>, ιδιαίτερα σε εκείνους άνω των 40 ετών.

Οι ασθενείς με ΣΔ –εξαιτίας ακριβώς των ανοσιακών διαταραχών που τον συνοδεύουν– έχουν κατά κανόνα μεγαλύτερο μυκοβακτηριδιακό φορτίο κατά τη διάγνωση της νόσου<sup>23</sup> και, ως εκ τούτου, μεγαλύτερα ποσοστά θετικών οξεάντοχων χρώσεων, που οδηγούν σε ταχεία διάγνωση της νόσου<sup>2</sup>. Η αναζήτηση, επομένως, μυκοβακτηριδίου με οξεάντοχες χρώσεις πτυέλων από τον υποψιασμένο κλινικό μπορεί να ισοσκελίσει τον κίνδυνο καθυστέρησης στη διάγνωση, ο οποίος συχνά ελλοχεύει παράλληλα με μια άτυπη κλινική εικόνα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι εξωπνευμονικές μορφές φυματίωσης απαντώνται συχνότερα σε διαβητικούς. Η ιδιαίτερα επιθετική μορφή της γεγροειδούς φυματίωσης περιλαμβάνει ως προ-

διαθεσικό παράγοντα, μεταξύ άλλων, και τον ΣΔ. Σε δύο μεγάλες σειρές ασθενών με κεγχορειδή φυματίωση, ΣΔ υπήρχε σε 4% και 5% των πασχόντων, αντίστοιχα<sup>24-25</sup>. Τέλος, η Mantoux μπορεί να είναι αρνητική επί εκπτώσεως της κυτταρικής ανοσίας.

### **Θεραπεία και πρόγνωση της φυματίωσης σε ασθενείς με ΣΔ**

Για τη θεραπεία των διαβητικών ασθενών με φυματίωση ακολουθούνται οι οδηγίες που ισχύουν και στις υπόλοιπες κατηγορίες των ασθενών με τη λοίμωξη<sup>26</sup>, χωρίς να αποτελεί η ύπαρξη του ΣΔ, αυτή καθ' εαυτή, λόγο τροποποίησης (π.χ. προσθήκη φαρμάκων, παράταση κλπ.) της θεραπείας.

Σε δύο σχετικές μελέτες παρατήρησης, φάνηκε ότι ο χρόνος αρνητικοποίησης των καλλιέργειών πτυέλων σε ασθενείς με ΣΔ είναι μακρύτερος σε σχέση με μη-διαβητικούς πάσχοντες από φυματίωση (67 έναντι 55 ημερών,  $p=0.02$  και 42 έναντι 37 ημερών,  $p=0.03$ , αντίστοιχα)<sup>27-28</sup>. Ως προς το εάν ο αυξημένος χρόνος έως την αρνητικοποίηση στους διαβητικούς οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, αυτό δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Γεγονός είναι πάντως ότι τα ποσοστά αρνητικοποίησης πτυέλων μετά από δύο μήνες θεραπείας (που αποτελούν προγνωστικό δείκτη υποτροπής και κατά κανόνα καθορίζουν τη διάρκεια θεραπείας: έξι έναντι εννέα μηνών) δεν διαφέρουν στους ασθενείς με ΣΔ. Για παράδειγμα, σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη, ο ΣΔ δεν αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για την παρουσία θετικής καλλιέργειας ή μικροσκοπικής ανεύρεσης μυκοβακτηριδίων στα πτύελα στους δύο μήνες, μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, το φύλο, τον Δείκτη Μάζας Σώματος, τα ευρήματα της ακτινογραφίας θώρακος και το αρχικό μυκοβακτηριδιακό φορτίο<sup>29</sup>. Παρομοίως, μεταξύ 692 ασθενών με φυματίωση, το 98.9% των διαβητικών και το 94.7% των μη διαβητικών είχε αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας<sup>30</sup>.

### **Θνητότητα σε ασθενείς με ΣΔ και φυματίωση**

Τα υπάρχοντα δεδομένα συγκλίνουν στο ότι η αποτυχία της αντιφυματικής θεραπείας και θάνατος από φυματίωση είναι συχνότερα στους πάσχοντες από ΣΔ. Επιπλέον, καθώς στις περισσότερες μελέτες οι αιτίες θανάτου δεν αναφέρονται λεπτο-

μερώς, είναι άγνωστο εάν η αυξημένη θνητότητα απορρέει από τη βαρύτερη πορεία της φυματίωσης στους διαβητικούς ασθενείς ή μπορεί να αποδοθεί στον ΣΔ και τις (από αυτόν ορμώμενες) συν-νοσηρότητες. Δύο αναδρομικές μελέτες ασθενών με πνευμονική φυματίωση στις Ηνωμένες Πολιτείες, έδειξαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά 6.5-6.7 φορές στους διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με μη διαβητικούς, που παρέμεινε ανεξάρτητος μετά από διόρθωση ως προς άλλους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες<sup>31-32</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη ασθενών με φυματίωση, ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία εντός ενός έτους ήταν 17.6% στους διαβητικούς έναντι 7.7% στους μη διαβητικούς, ενώ και ο αποδιδόμενος στην πνευμονική φυματίωση θάνατος ήταν σημαντικά συχνότερος μεταξύ των διαβητικών (12.2% έναντι 4.2%)<sup>23</sup>. Αντίθετα άλλοι υποστηρίζουν ότι η παρουσία Σακχαρώδους Διαβήτη δεν επηρεάζει την επιτυχία της αντι-TB αγωγής. Η 10ετής επιβίωση διαβητικών με πνευμονική TB δεν διαφέρει από την επιβίωση μη διαβητικών που προσβλήθηκαν από TB<sup>30</sup>.

### **Προβλήματα από τη συγχροήγηση αντιδιαβητικής και αντιφυματικής θεραπείας**

Οι λοιμώξεις είναι γνωστό ότι δυσχεραίνουν τον έλεγχο του Σακχαρώδους Διαβήτη, και η φυματίωση δεν αποτελεί εξαίρεση αυτού του κανόνα. Είναι αναμφισβήτητη η θετική επίδραση του καλού ελέγχου της γλυκόζης αίματος κατά τη θεραπεία της φυματίωσης. Παραμένει ασαφές, ωστόσο, εάν επιθετική ρύθμιση του ΣΔ βελτιώνει περαιτέρω την απάντηση στη θεραπεία. Αν και η φυματίωση ενδέχεται να προκαλέσει δυσανεξία στη γλυκόζη και να προδιαθέτει στην εμφάνιση ΣΔ, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της φυματίωσης μπορούν επίσης να επιδεινώσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο (βλ. αλληλεπιδράσεις παρακάτω).

Αλληλεπικαλυπτόμενη τοξικότητα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αντιμετωπίζονται παράλληλα φυματίωση και ΣΔ, όπως π.χ. περιφερική νευροπάθεια (ισονιαζίδη). Δεν είναι γνωστό εάν η περιφερική νευροπάθεια συμβαίνει συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας της φυματίωσης με ισονιαζίδη στους διαβητικούς, ούτε εάν τυχόν μεγαλύτερες δόσεις συγχροηγούμενης πυριδοξίνης τροποποιούν τον κίνδυνο αυτό.

Θεραπεία με ριφαμπυκίνη μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία άμεσα ή έμμεσα, διά αλληλε-

πιδράσεως με από του στόματος λαμβανόμενα υπογλυκαιμικά φάρμακα<sup>33</sup>. Η ριφαμπυκίνη αποτελεί ισχυρό επαγωγέα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο μεταβολισμό φαρμάκων που συγχωρηγούνται μαζί της, άρα και σε ελαττωμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι σουλφονουλορίες γλυβενκλαμίδα και γλιπιζίδη είναι αμφοτέρως υποστρώματα του CYP2C9. Φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις τους στον ορό ελαττώνονται κατά 39% και 22% αντίστοιχα όταν συγχωρηγείται ριφαμπυκίνη. Φαρμακοδυναμικές πληροφορίες επιβεβαίωσαν ότι η υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλοριών ελαττώνεται επί ριφαμπυκίνης<sup>34</sup>. Ας σημειωθεί τέλος ότι η ριφαμπυκίνη προκαλεί πτώση υπεργλυκαιμία και συνοδό υπερινσουλιναιμία, ακόμη και σε μη πάσχοντες από ΣΔ<sup>2</sup>.

Από την πλευρά του, και ο ΣΔ μπορεί να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική των αντιφυματικών φαρμάκων. Σε μία μελέτη στην Ινδονησία, διαβητικοί ασθενείς με φυματίωση είχαν συγκεντρώσεις ορού ριφαμπυκίνης κατά 53% χαμηλότερες από ό,τι μη διαβητικοί με φυματίωση, και υπήρχε μία ανάστροφη σχέση μεταξύ γλυκόζης νηστείας και επιπέδων ριφαμπυκίνης<sup>35</sup>. Δεδομένου ότι χαμηλές συγκεντρώσεις αντιφυματικών φαρμάκων έχουν συσχετισθεί με αποτυχία της θεραπείας ή ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών, το αποτέλεσμα αυτό έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Ο ΣΔ, με τις σχετιζόμενες βλάβες σε όργανα-στόχους, μπορεί επίσης να προκαλέσει αλλαγές στην από του στόματος απορρόφηση, ελαττωμένη πρωτεϊνική σύνδεση και ελαττωμένη κάθαρση αντιφυματικών φαρμάκων<sup>36</sup>. Παρότι η δράση του ΣΔ στη συγκέντρωση των αντιφυματικών φαρμάκων δεν έχει επίσημα μελετηθεί, σε περιπτώσεις φτωχής απάντησης στη θεραπεία ευαίσθητων στελεχών προτείνεται παρακολούθηση των επιπέδων των φαρμάκων<sup>37</sup>.

### Επίλογος

Η συσχέτιση μεταξύ ΣΔ και φυματίωσης είναι σαφής, τόσο σε ό,τι αφορά την αυξημένη συχνότητα της νόσου στους πάσχοντες από ΣΔ, όσο και στην πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας, επιπλοκών και θνητότητας. Στις τελευταίες ενδέχεται εν μέρει να συμβάλλει και η καθυστέρηση στη διάγνωση, ένεκα της συχνά άτυπης κλινικής εικόνας. Η θεραπεία παρουσιάζει τη δυσκολία συγχωρήγησης από του στόματος αντιδιαβητικών με αντιφυματική αγωγή, κυρίως ριφαμπυκίνη και

ισονιαζίδη. Κάποια κρίσιμα ερωτήματα αναμένεται να απαντηθούν μετά περαιτέρω έρευνα: Είναι ο μαζικός προληπτικός έλεγχος (screening) και η τυχόν μετέπειτα θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση στους διαβητικούς δικαιολογημένος και ωφέλιμος, σε σχέση με το κόστος του; Ποια είναι τα αποτρέψιμα αίτια θανάτου σε ασθενείς με ΣΔ και φυματίωση; Ποιες παρεμβάσεις θα ήταν οι περισσότερο αποτελεσματικές προς τον περιορισμό της φυματίωσης στους διαβητικούς και σε ποιο επίπεδο θα ήταν περισσότερο εφικτό να πραγματοποιηθούν;

Λόγω της αύξησης των παχύσαρκων και διαβητικών ασθενών, της συνεχώς αυξανόμενης επίπτωσης της φυματίωσης στις αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά και του αυξανόμενου αριθμού των μετακινουμένων ανθρώπων από χώρες με υποσιτιζόμενους πληθυσμούς, ο αριθμός των διαβητικών με φυματίωση αναμένεται να αυξηθεί θεαματικά στις επόμενες δεκαετίες.

### Abstract

**Kotronis G, Baltzis D, Myriakhs S. Diabetes mellitus and tuberculosis. *Hellen Diabetol Chron* 2011; 4: 259-265.**

There is a clear association between diabetes mellitus (DM) and tuberculosis (TB). This is translated into higher TB prevalence in diabetic patients, but also higher probability of treatment failure and mortality. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes may have atypical presentation with lower lobe infiltrations, mimicking community-acquired pneumonia or cancer, whereas extrapulmonary disease is not uncommon. Multi- or extended-drug resistant mycobacteria (MDR, XDR) are a major public health issue, particularly in developing countries, where TB is prevalent and incidence of DM is on the increase. Suspecting TB in diabetic patients with compatible clinical picture is particularly important, since acid-fast staining of sputum can usually yield early diagnosis. Optimal glucose control exerts a protective role from acquiring active disease and contributes to successful treatment of TB. Interactions between sulfonyleureas and antituberculous agents, in particular rifampicin, require attention, whereas isoniazid can at times complicate further peripheral neuropathy.

### Βιβλιογραφία

1. Harries AD, Billo N, Kapur A. Links between diabetes mellitus and tuberculosis: should we integrate screening and care? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 1-2.

2. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 737-46.
3. Coker R, McKee M, Atun R, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ* 2006; 332: 85-7.
4. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; 5: e152.
5. Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1486-94.
6. Dawson RB, Bateman ED. Tuberculosis in non-HIV immunosuppressed patients. In: Schaaf SH, Zumla AI, ed. *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference*. Oxford, UK: Saunders Elsevier; 2009: 560-70.
7. Olmos P, Donoso J, Rojas N, et al. [Tuberculosis and diabetes mellitus: a longitudinal-retrospective study in a teaching hospital]. *Rev Med Chil* 1989; 117: 979-83.
8. Swai AB, Lutale J, McLarty DG. Diabetes in tropical Africa: a prospective study, 1981-7. I. Characteristics of newly presenting patients in Dar es Salaam, Tanzania, 1981-7. *BMJ* 1990; 300: 1103-6.
9. Dheda K, Warren RM, Zumla A, Grobusch MP. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management challenges. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 705-25.
10. Oluboyo PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990; 71: 135-8.
11. Basoglu OK, Bacakoglu F, Cok G, Sayiner A, Ates M. The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 307-10.
12. Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, et al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 696-700.
13. Riley LW. Immunology of tuberculosis. In: Fordham von Reyn C (ed). *UpToDate* version 19.2, 2011. Last Updated December 2009.
14. Zykova SN, Jenssen TG, Berdal M, Olsen R, Myklebust R, Seljelid R. Altered cytokine and nitric oxide secretion in vitro by macrophages from diabetic type II-like db/db mice. *Diabetes* 2000; 49: 1451-8.
15. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.
16. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab* 1992; 18: 187-201.
17. Weintrop AC, Sexton, DJ. Susceptibility to infections in persons with diabetes mellitus. In: Weller PF (ed). *UpToDate* version 19.2, 2011. Last Updated January 2011.
18. Yamashiro S, Kawakami K, Uezu K, et al. Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 57-64.
19. Chang FY, Shaio MF. Decreased cell-mediated immunity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 137-46.
20. Rupa V, Bhanu TS. Laryngeal tuberculosis in the eighties - an Indian experience. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 864-8.
21. Al-Tawfiq JA, Saadeh BM. Radiographic manifestations of culture-positive pulmonary tuberculosis: cavitary or non-cavitary? *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 367-70.
22. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama MA, Vargas MH. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 455-61.
23. Wang CS, Yang CJ, Chen HC, et al. Impact of type 2 diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 203-10.
24. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990; 89: 291-6.
25. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 583-90.
26. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
27. Guler M, Unsal E, Dursun B, Aydin O, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 231-5.
28. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Smith B, Jeon S, Rahbar MH, McCormick JB. Mycobacterial clearance from sputum is delayed during the first phase of treatment in patients with diabetes. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79: 541-4.
29. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 428-35.
30. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Ai-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 74-9.
31. Oursler KK, Moore RD, Bishai WR, Harrington SM, Pope DS, Chaisson RE. Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 752-9.
32. Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 634-9.
33. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Effects of rifampin on the pharmacokinetics

- and pharmacodynamics of glyburide and glipizide. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 400-6.
34. *Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT.* Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 819-50.
35. *Nijland HM, Ruslami R, Stalenhoef JE, et al.* Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 848-54.
36. *Gwilt PR, Nahhas RR, Tracewell WG.* The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 477-90.
37. *Peloquin CA.* Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs* 2002; 62: 2169-83.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Σακχαρώδης Διαβήτης  
Φυματίωση  
Μυκοβακτηρίδιο  
Αντιφυματική θεραπεία  
Ριφαμπικίνη  
Σουλφονυλουρίες

**Key-words:**

Diabetes mellitus  
Tuberculosis  
Mycobacterium  
Treatment  
Rifampicin  
Sulfonylureas