

## Diabetes mellitus a sekundárne imunodeficiencie

Daniela Kantárová<sup>1,2</sup>, Mojmír Vrlík<sup>2</sup>, Ivana Ságová<sup>1</sup>, Dana Pridavková<sup>1</sup>, Peter Galajda<sup>1</sup>, Marián Mokáň<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

<sup>2</sup> Martinské centrum imunológie, Martin

### Abstrakt

Diabetes mellitus 1., ako aj 2. typu je komplexná porucha, ktorá ovplyvňuje viaceré orgány a orgánové systémy, imunitný systém nevynímajúc. Pomerne často je príčinou sekundárneho imunodeficitu – postihuje tak mechanizmy nešpecifickej (chemotaxia, fagocytóza), ako aj špecifickej imunity (tvorba a dozrievanie B- a T-lymfocytov). Diabetes je asociovaný so zvýšeným výskytom infekčných chorôb – najmä urogenitálneho traktu, kože a dýchacích ciest. Priebeh infekcií je u diabetikov ťažší, komplikovanejší, vyžadujúci razantnejšiu liečbu a v neposlednom rade je asociovaný s vyššou mortalitou.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – nešpecifická imunita – komplikované infekcie u diabetikov – sekundárny imunodeficit – špecifická imunita

## Diabetes mellitus and secondary immunodeficiency

### Abstract

Type 1 and type 2 diabetes mellitus is a complex disorder which affects multiple organs and organ systems, not excluding the immune system. It is quite frequently caused by secondary immunodeficiency – therefore it affects mechanisms of both non-specific (chemotaxis, phagocytosis) and specific immunity (generation and maturation of B- and T-lymphocytes). Diabetes is associated with an increased incidence of infectious diseases – mainly those of the urogenital tract, skin and airways. The course of infections in diabetics is more serious, involving more complications, requiring aggressive treatment and lastly it is associated with higher mortality.

**Key words:** diabetes mellitus – complicated infections in patients with diabetes mellitus – non-specific immunity – secondary immunodeficiency – specific immunity

### Úvod

Poruchy štruktúry alebo funkcie jednej alebo viacerých zložiek imunitného systému – imunodeficiencie – sú v populácii čoraz častejšie. Uvedené platí tak pre imunodeficiencie primárne (vrodené, spôsobené prevažne mutáciami génov pre jednotlivé zložky imunitného systému), ako aj omnoho častejšie sekundárne, získané v priebehu života v dôsledku iných chorobných stavov (spôsobené teda faktormi mimo imunitného systému). Celosvetovo najčastejšie sprevádzajú malnutríciu a AIDS, v našich podmienkach sú najčastejšou príčinou chronické (nádorové a metabolické) choroby a ich liečba (operácie, rádioterapia, imunosupresívna liečba, stavy po transplantácii orgánov a kostnej drene).

Porucha v ktorejkoľvek zložke imunitného systému sa môže navonok prejavíť rôznym spôsobom. Zlyhávanie protiinfekčnej funkcie sa prejaví závažnými a opakovanými infekciami. Narušením mechanizmov imunologickej tolerancie však imunodeficity predisponujú aj k rozvoju autoimunitných a alergických ochorení a narušenie imunologického dohľadu nad bunkami vedie

k nekontrolovanému množeniu – lymfoproliferatívnym ochoreniam (tab. 1) [1,2].

### Imunodeficiencia u diabetikov

Diabetes mellitus 1. aj 2. typu (DM1T, DM2T) je komplexná porucha, ktorá okrem metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín ovplyvňuje viaceré orgány a orgánové systémy – imunitný systém nevynímajúc. DM je pomerne častou príčinou sekundárnej imunodeficiencie a je asociovaný so zvýšeným výskytom infekčných chorôb. Priebeh týchto infekcií je pritom u diabetikov ťažší a komplikovanejší ako v zdravej populácii [3,4]. Porucha obranyschopnosti sa viaže aj so zvýšenou mortalitou na stredne závažné až závažné infekcie [5], podľa niektorých literárnych údajov môžu byť zodpovedné až za 20 % úmrtí diabetických pacientov [6,7]. Nezanedbateľný je aj fakt, že infekcie komplikujú priebeh a zhoršujú kompenzáciu DM; diabetická ketoacidóza je vyvolaná, resp. komplikovaná infekciou vo viac ako 75 % [3].

Popisované sú viaceré odchýlky v imunitnom profile diabetikov, avšak ich presná klinická korelácia a relevan-

cia zatiaľ nie je úplne objasnená. Vo viacerých štúdiách bol popísaný vyšší výskyt tak bežných, ako aj zriedkavých infekcií v populácii diabetikov, iné štúdie však uvedenú asociáciu nepotvrdili, popísali u diabetikov skôr tendenciu k rozvoju komplikácií a rekurencii ochorenia [8].

Za najdôležitejší patogenetický činiteľ spôsobujúci poruchu imunity je považovaná hyperglykémia [5]. Na rozvoj imunodeficiencie pôsobí najmä prostredníctvom oxidatívneho stresu so zvýšenou tvorbou voľných kyslíkových radikálov. V rámci nešpecifickej imunity hyperglykémia znižuje mobilitu polymorfonukleárných leukocytov (PMNL) a monocytov, chemotaxiu a fagocytárnu aktivitu makrofágov; oslabené sú aj oxidatívne procesy pri apoptóze [5,9,10,11]. Poruchy pozorujeme aj pri deštrukcii patogénov – diabetici napriek vyššiemu stupňu oxidačného stresu produkujú menšie množstvo voľných kyslíkových radikálov špecificky nevyhnutných na deštrukciu mikroorganizmov. Za hraničnú je pritom považovaná hodnota glykémie > 12 mmol/l. Ďalší možný patogenetický mechanizmus zodpovedný za zvýšený výskyt infekcií u diabetikov môže byť aj fakt, že prostredie s vyššími glykémiami zvyšuje virulenciu baktérií [3]. Zaujímavé sú výsledky sledovania Walranda et al (2004), ktorí uvádzajú, že hyperinzulinémia pri normoglykémii naopak zlepšuje chemotaxiu PMNL aj ich fagocytovú aktivitu [12].

Hyperglykémia ovplyvňuje aj proces tvorby a dozrievania B- a T-lymfocytov, ktorý negatívne koreluje s hladinou plazmatickej glukózy, oslabená je aj ich odpoveď na mitogénne stimuly [5,8,10,13].

Glykácia proteínov, vrátane imunoglobulínových molekúl a protilátok, sa u pacientov s DM vyskytuje samozrejme priamo úmerne hladine glykovaného hemoglobínu a ovplyvňuje ich biologické funkcie [9]. Pri sekundárnej imunitnej odpovedi produkujú diabetici nižšie hladiny imunoglobulínu G (podľa zvieracích štúdií sa táto porucha objavuje už mesiac po indukcií DM) [5]

a v závislosti od hladiny glykovaného hemoglobínu dochádza aj ku glykozyllácii proteínových molekúl IgG [11].

U diabetikov je narušená aj produkcia cytokínov. Znamenávame vyššie hladiny tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF $\alpha$ ); hyperglykémia zvyšuje produkciu proinflamačných cytokínov – interleukínov IL1, IL6 a IL8 [6]. Porucha v cytokínovej sieti v zmysle subklinickej zápalovej reakcie so zvýšenými hladinami TNF $\alpha$  a IL6 je pritom jedným z kľúčových komponentov metabolického syndrómu [14]. Ďalej dochádza k zníženej tvorbe IL10 a interferónu  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), redukovaná je aj expresia HLA-molekúl I. triedy na povrchu myeloidných buniek [9].

Situáciu ďalej komplikuje aj rozvoj mikro- a makrovaskulárnych komplikácií, sensorická a autonómna neuropatia a kolonizácia slizníc (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*) [13].

Medzi najtypickejšie klinické príznaky, ktoré vzbudzujú podozrenie na prítomnosť imunodeficitu, zaraďujeme zvýšenú náchylnosť na infekcie rôzneho druhu. Ide o opakované, protahané, oslabené, pretrvávajúce alebo neobvykle ťažké infekcie [2,4]. Narušená je aj odozva na liečbu – táto je u pacientov s imunodeficienciou oproti zdravým jedincom málo účinná, často užívajú opakované antibiotiká, resp. počas infektov vyžadujú ich intravenózne podanie. Jedným z príznakov poruchy imunity môže byť aj váhový úbytok (resp. celkové neprospievanie u detí).

Diabetici majú dokázateľne vyššie riziko asymptomatickej bakteriúrie a infektov močových ciest a kože, vzťah s infekciami dýchacích ciest jednoznačne preukázaný nebol. Najčastejšie infekcie u diabetikov uvádza tab. 2. Ďalšou typickou črtou je častejší výskyt mykotických infekcií (najčastejším patogénom býva *Candida*) [8].

## DM a infekcie močových ciest

Z každodennej klinickej praxe je nám dobre známa najmä asociácia DM a infekcií močových ciest. Tieto po-

**Tab. 1. Najčastejšie sekundárne príčiny imunodeficiencie. Upravené podľa [2]**

lymforetikulárne malignity	leukémie lymfómy myelómy agranulocytóza aplastická anémia
lieky	cytotoxické, imunosupresívne, glukokortikoidy antimalariká, kaptopril, karbamazepín, soli zlata, penicilamín, fenytoín, sulfasalazín
infekcie	vírusové: HIV, kongenitálna rubeola, CMV, EBV, morbilli, varicella akútne bakteriálne choroby, závažné mykobakteriálne alebo plesňové infekcie
výživa	proteínovo-energetická malnutícia deficit železa
metabolické ochorenia	deficit vitamínov a stopových prvkov (vitamín A, Zn, Se) cirhóza pečene
syndrómy spojené so stratou bielkovín	diabetes mellitus nefrotický syndróm, enteropatie, lymfangiektázie
chromozómové poruchy	syndróm chromozómu 18q-, monozómia 22, trizómia 8 a 21
ťažká trauma a popáleniny	
splenektómia	
poruchy bariérovej funkcie slizníc a kože	

Tab. 2. Najčastejšie infekcie pozorované v diabetickej populácii. Upravené podľa [13]

orgánový systém	druh infekcie	najpravdepodobnejší patogén
respiračný trakt	pneumónia získaná v komunite	<i>Staphylococcus aureus</i>
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		<i>Legionella</i>
respiračný trakt	tuberkulóza	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	chrípka	H1N1
urogenitálny trakt	asymptomatická bakteriúria	<i>E. coli</i>
	cystitída	<i>E. coli</i>
		acinetobaktérie
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		streptokoky skupiny B
		<i>Candida albicans</i>
	perinefritický absces	<i>E. coli</i>
		Enterobaktérie
	pyelonefritída	<i>E. coli</i>
		enterobaktérie
<i>Proteus</i>		
<i>Klebsiella</i>		
gastrointestinálny trakt	orálna a ezofageálna kandidóza	<i>Candida albicans</i>
	emfyzematózna cholecystitída	<i>Clostridium perfringens</i>
		<i>E. coli</i>
	pečeňové abscesy	<i>Bacillus fragilis</i>
koža a mäkké tkanivá	folliculitis	streptokoky skupiny A
		<i>Staphylococcus aureus</i>
	furunculosis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	nekrotizujúca fascitída	streptokoky
		enterobaktérie
	diabetická noha	streptokoky skupiny A
		<i>Staphylococcus aureus</i>
		anaeróby
	otitis externa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Aspergillus species</i>
Fournierova gangréna	<i>E. coli</i>	
	stafylokoky	
	streptokoky	
	<i>Proteus</i>	
	<i>Pseudomonas</i>	
	<i>Clostridium perfringens</i>	

zorovania potvrdila aj observačná štúdia vo Veľkej Británii, v ktorej bola incidencia infekcií močových ciest u diabetikov 46,9/1 000 pacient-rokov v porovnaní s 29,9/1 000 pacient-rokov v nediabetickej populácii [13]. Svoj podiel na tom, samozrejme okrem chronickej hyperglykémie, má aj nedostatočné vyprázdňovanie močového mechúra sprevádzajúce autonómnu neuropatiu a častejšia katetrizácia močového mechúra.

K rizikovým faktorom ďalej, okrem ženského pohlavia a veku, patria aj dĺžka trvania ochorenia [13] a podľa niektorých autorov aj vyšší body mass index, liečba inzulinom, komorbidity v zmysle hypertenzie alebo preexistujúcej nefropatie [16]. Čo je však zaujímavé, metaanalýzou 22 štúdií nebola potvrdená jednoznačná asociácia medzi

výskytom infekcií a hladinou glykovaného hemoglobínu ako markera metabolickej kompenzácie [17]. Rovnako liečba inhibítormi sodíkoglukozového kontransportéra 2, ktoré zvyšujú glykozúriu, bola asociovaná s nulovým, resp. len minimálne zvýšeným výskytom infekcií močových ciest [18,19].

Častým nálezom u diabetikov je aj asymptomatická bakteriúria (v laboratórnom obraze sprevádzaná nižšími hladinami IL6 a IL8 v moči) [20]. V rozsiahlej metaanalýze bola prevalencia asymptomatickej bakteriúrie u diabetikov 12,2 % v porovnaní s len 4,5 % v nediabetickej populácii [17].

V porovnaní s nediabetikmi však okrem infekcií charakteru cystitíd a uretritíd omnoho častejšie pozor-

jeme aj infekcie horných častí uropoetického systému (napr. pyelonefritída, abscesy obličiek), resp. urosepsu [20], ktoré majú častejšie komplikovaný priebeh [21].

Najčastejšie izolovanými patogénmi sú *Escherichia coli*, enterobaktérie ako *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., ale aj *Enterococci* a *Candida* [22]. Pri *E. coli* je popisovaná zvýšená adhezivita k uroepiteliálnym bunkám diabetikov [7]. Vďaka častej (a niekedy aj nie celkom správne indikovanej) antibiotickej liečbe, častým nozokomiálnym infekciám a inštrumentárnym výkonom rastie spektrum patogénov rezistentných na antibiotickú liečbu [20].

Klinický obraz infekcií močového traktu môže byť u diabetikov alterovaný a okrem typických LUTS (Low Urinary Tract Symptoms) ako dyzúria, bolesti v lumbálnej oblasti, teploty, triašky a ďalších môže niekedy zahŕňať len hypo-, resp. častejšie hyperglykémii (s alebo bez ketoacidózy). V týchto prípadoch je žiaduce čo najrýchlejšie potvrdenie diagnózy uroinfektu s cieľom začať efektívnu liečbu.

### DM a infekcie respiračného traktu

V rámci dýchacích ciest je, okrem „bežných“ infektov pre diabetických pacientov s imunodeficienciami typická vyššia náchylnosť na vývoj protrahovaných rinosinuzitíd, tracheobronchitíd alebo bronchopneumónií. Na zvieracích modeloch bola detekovaná vyššia hladina glukózy v hliene produkovanom dýchacími cestami, čo (analogicky ako v moči) vytvára ideálne mikroprostredie pre rast patogénov. Rovnako boli u zvierat popísané štrukturálne odlišnosti a zmeny vo vaskulatúre pľúcneho parenchýmu [7].

Incidencia a prevalencia respiračných infektov je u diabetikov podľa výsledkov metaanalýz však len mierne zvýšená; väčšinou sa jedná o infekty dolných dýchacích ciest [8]. Diabetes je však asociovaný s vyššou mortalitou najmä pri pneumóniách (stafylokokových, pneumokokových). Vzhľadom na uvedené je u nich plne indikované očkovanie proti pneumokokom (pozri nižšie) [21]. Zaujímavé sú napríklad aj výsledky pozorovaní u pacientov s DM liečených pre tuberkulózu. Okrem morfológických odlišností (častejšie lézie v dolných lalokoch a tvorba kavern) horšie odpovedajú na liečbu antituberkulotikami, sú u nich pozorované častejšie relapsy a vyššia mortalita [23].

### DM a infekcie kože a slizníc

U diabetikov často pozorujeme aj recidivujúce infekcie kože a slizníc, pričom najčastejšie sa jedná o baktériové (*Staphylococcus aureus*, streptokoky; pri komplikovaných infekciách gramnegatívne baktérie) a mykotické infekcie [8,24]. Podľa výsledkov štúdií sa vyskytujú u 30–71 % pacientov [25]. V etiopatogenéze sa okrem iného uplatňuje aj diabetická neuropatia a zhoršené cievne zásobenie pri mikro- a makrovaskulárnych komplikáciách.

### Ďalšie infekcie postihujúce diabetikov

Z ľahších infekcií sa najčastejšie vyskytujú celulitída a kožné abscesy, ojedinelé však nie sú ani infikované

ulcerácie najmä v oblasti predkolení [24], ďalej však u nich častejšie pozorujeme aj infekcie ako otitis externa, onychomycosis, intertrigo.

### Očkovanie u diabetikov

Vzhľadom na vyššiu náchylnosť na infekciu a prípadné infekčné komplikácie sú diabetici považovaní za rizikovú populáciu a podľa odporúčaní ADA (*American Diabetes Association*) by mali byť pravidelne očkovaní proti preventabilným chorobám [26,27].

Pri očkovaní pacienta s diabetes mellitus by sme mali uprednostňovať acelulárne, subjednotkové a konjugované vakcíny navodzujúce optimálne celoživotnú ochranu, pričom je nutné medzi očkovaniami dodržiavať maximálne možné odstup, najmenej však 1 mesiac (pri akútne dekompenzovanom DM samozrejme očkovanie odkladáme do stabilizácie ochorenia) [28]. Nie je však dôvod vynechávať u týchto pacientov akékoľvek z povinných očkovaní. Naopak, vzhľadom na fakt, že pacienti s diabetes mellitus majú sekundárne poruchy imunitného systému s náchylnosťou na infekcie, profitujú aj z očkovania proti chrípke, resp. proti pneumokokovým infekciám (súčasť povinného očkovania u nás od roku 2009) [13]. ADA odporúča očkovanie proti chrípke u všetkých diabetikov (najmä však u osôb vo vyššom veku, často hospitalizovaných a s prídruženými komplikáciami) [27,30]. Detských pacientov možno očkovať vo veku nad 6 mesiacov (pri prvom očkovaní do veku menej ako 9 rokov sa odporúča podať 2 dávky vakcíny s odstupom 1 mesiaca a očkovanie začať najneskôr v decembri) [28,29].

Aj s ohľadom na pravidelné odbery krvi a parenterálnu aplikáciu inzulínu je u diabetikov vhodná aj vakcinácia proti vírusovej hepatitíde B (od roku 1998 už takisto súčasť povinného očkovania detí v Slovenskej republike) [29].

Diskutovanou je, vzhľadom na poruchu humorálnej imunitnej odpovede s narušenou tvorbou a účinnosťou protilátok, aj možná znížená odpoveď na očkovanie u diabetických pacientov. Avšak účinnosť očkovania proti chrípke, pneumokokovej infekcii, resp. hepatitíde B v skupine diabetikov bola porovnateľná so zdravou populáciou [3,11]. U vysoko rizikových skupín (imunokompromitovaní, hemodialyzovaní pacienti) sa však odporúča pravidelná kontrola anti-HBs protilátok s eventúalnym podaním **booster dávky** pri poklese ich titra [5].

### Záver

Na dnešnej úrovni poznatkov je jasné, že diabetes mellitus ovplyvňuje aj funkciu imunitného systému. Popísané boli viaceré odchýlky imunitného profilu diabetikov, aj keď u mnohých z nich zatiaľ nie je jasná presná klinická korelácia. Najčastejším klinickým príznakom sú recidivujúce, komplikované a horšie liečiteľné infekcie (najmä uropoetického systému a kože), ktoré by mali u všeobecného lekára, resp. diabetológa vzbudiť podozrenie na možný imunodeficit a po potvrdení klinickým imunológom by mohli byť indikáciou na imunomodulačnú liečbu.

## Literatúra

1. Petrů V. Dětská alergologie. Mladá fronta: Praha 2012. ISBN 978-80-204-2584-3.
2. Čížnár P. Nový pohľad na primárne imunodeficiencie. *Pediatr prax* 2012; 13(6): 249–252.
3. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26(3–4): 259–265.
4. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, et al. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(2): 148–158. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00379-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00379-4)>.
5. Rubinstein MR, Genaro AM, Wald MR. Differential effect of hyperglycaemia on the immune response in an experimental model of diabetes in BALB/cByJ and C57Bl/6J mice: participation of oxidative stress. *Clin Exp Immunol* 2013; 171(3): 319–329. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cei.12020>>.
6. Stegenga ME, van der Crabben SN, Dessing MC, et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med* 2008; 25(2): 157–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02348.x>>.
7. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* 2007; 50(3): 549–554.
8. Muller LMAJ, Gorter KL, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005; 41(3): 281–288.
9. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl1): S27–S36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.94253>>.
10. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S195–203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.040>>.
11. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS et al. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(1): 3–13
12. Walrand S, Guillet C, Boirie Y et al. In vivo evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J Leukoc Biol* 2004; 76(6): 1104–1110.
13. Atreja A, Kalra S. Infections in diabetes. *J Pak Med Assoc* 2015; 65(9): 1028–1030.
14. Galajda P, Mokán M, Mokán M. Metabolic syndrome and prediabetic states. *Vnitr Lek* 2013; 59(6): 453–458.
15. Hirji I, Guo Z, Andersson SW et al. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications* 2012; 26(6): 513–516. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.008>>.
16. Al-Rubeaan KA, Moharram O, Al-Naqeb D et al. Prevalence of urinary tract infection and risk factors among Saudi patients with diabetes. *World J Urol* 2013; 31(3): 573–578. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00345-012-0934-x>>.
17. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P et al. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 230–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0421>>.
18. Nicolle LE, Capuano G, Fung A et al. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med* 2014; 126(1): 7–17. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2014.01.2720>>.
19. Yang XP, Lai D, Zhong XY et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(10): 1149–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-014-1730-x>>.
20. Nitzan O, Elias M, Chazan B et al. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8: 129–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S51792>>.
21. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341(25): 1906–1912.
22. Inns T, Millership S, Teare L, et al. Service evaluation of selected risk factors for extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* urinary tract infections: a case-control study. *J Hosp Infect* 2014; 88(2): 116–119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2014.07.009>>.
23. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Diabetes mellitus is associated with increased mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia. *Infect Dis Poverty* 2016; 5: 22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0115-z>>.
24. Jenkins TC, Knepper BC, Moore SJ et al. Comparison of the Microbiology and Antibiotic Treatment among Diabetic and Non-Diabetic Patients Hospitalized for Cellulitis or Cutaneous Abscess. *J Hosp Med* 2014; 9(12): 788–794. <<http://dx.doi.org/10.1002/jhm.2267>>.
25. Goyal A, Raina S, Kaushal SS et al. Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus. *Indian J Dermatol* 2010; 55(1): 39–41. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.60349>>.
26. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015; 13: 53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0295-6>>.
27. [American Diabetes Association]. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl1): S14–S80. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-S014>>.
28. Dankovčíková A. Očkovanie a diabetes mellitus 1. typu. In: Jeseňák M, Urbančíková I (ed). *Očkovanie v špeciálnych situáciách*. Mladá fronta: Praha 2013: 28–32. ISBN 978-80-204-2805-9.
29. Dankovčíková A. Postup pri očkovaní osôb s diabetom mellitus 1. typu. In: Jeseňák M, Urbančíková I (ed). *Očkovanie v špeciálnych situáciách*. Mladá fronta: Praha 2013: 33–36. ISBN 978-80-204-2805-9.
30. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax* 2013; 68(7): 658–663. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203109>>.

**MUDr. Daniela Kantárová, PhD.**

✉ [daniela.kantarova@jfm.uniba.sk](mailto:daniela.kantarova@jfm.uniba.sk)

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

[www.unm.sk](http://www.unm.sk)

*Doručené do redakcie 22. 9. 2016*

*Prijaté po recenzii 10. 10. 2016*