

Instituția Publică Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

---

Departamentul Medicină internă  
Disciplina Medicină internă – Sinteze clinice

# AFECTAREA PULMONARĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT

Cornelia Talmaci, Sergiu Matcovschi

Chișinău – 2013

Îndrumarea metodică a fost elaborată în Clinica medicală nr. 1, Disciplina Medicină internă - Sinteze clinice, Departamentul Medicină internă.

Lucrarea a fost aprobată și recomandată pentru editare de către Consiliul Metodic Central al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Proces verbal nr. 1, din 24 octombrie 2013).

Autori:

***Cornelia Talmaci*** Dr. în medicină, conferențiar universitar

***Sergiu Matcovschi*** Dr. hab. în medicină, profesor universitar  
Director Departament Medicina internă,  
Șef Clinică medicală nr. 1,  
Disciplina Medicină internă - Sinteze clinice

Recenzenți:

***Aurel Danilov*** Dr. hab. în medicină, profesor universitar

***Ala Pascari-Negrescu*** Dr. în medicină, conferențiar universitar

Elaborarea metodică este destinată studenților.

## CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR UTILIZATE .....	2
INTRODUCERE .....	3
TULBURĂRILE METABOLICE ÎN DIABETUL ZAHARAT CU IMPACT PULMONAR .....	4
DEREGLĂRILE IMUNE LA NIVEL PULMONAR ÎN DIABETUL ZAHARAT .....	5
PNEUMOPATIA DIABETICĂ .....	9
INFECȚIA PULMONARĂ LA DIABETICI .....	13
PARTICULARITĂȚILE PNEUMONIEI LA DIABETICI .....	16
GRIPA ȘI DIABETUL ZAHARAT .....	25
TUBERCULOZA ȘI DIABETUL ZAHARAT .....	25
BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ ÎN ASOCIERE CU DZ .....	29
ASTMUL BRONȘIC ȘI DIABETUL ZAHARAT .....	30
FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ .....	32
BIBLIOGRAFIE .....	33

## LISTA ABREVIERILOR UTILIZATE

AB – astm bronșic

BPCO – bronhopneumopatie cronică obstructivă

DZ – diabet zaharat

HbA1c – hemoglobina glicozilată

IEC – inhibitorii enzimei de conversie

IgA – imunoglobulina A

IgG – imunoglobulina G

IgM – imunoglobulina M

GCS – glucocorticosteroizi

MRSA – *Staphylococcus aureus* methicillin – rezistent

NADPH – dehidronicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat

PC – pneumonie comunitară

PEF – debitul expirator de vârf

PORT – Pneumonia Patient Outcomes Research Team

VEMS – volumul expirator maxim în prima secundă

## INTRODUCERE

Afectarea sistemului bronhopulmonar la bolnavii cu diabet zaharat este o problemă care la momentul actual este în vizorul cercetătorilor, deoarece plămâni dispun de un sistem microcirculator foarte vast, care participă în toate tipurile de metabolism, inclusiv cele lipidic și glucidic. Mai mult de atât, patologia pulmonară este cauza cea mai frecventă a decesului persoanelor cu DZ. Imunodificiența din cadrul DZ se accentuează prin mecanismele de autoagresiune care au un rol important în dezvoltarea complicațiilor tardive ale DZ. Aceasta ar fi una din cauzele evoluției atipice și cronicizării proceselor infecțioase pulmonare la bolnavii cu DZ. Diabetul zaharat deseori se asociază cu tuberculoza pulmonară. Tuberculoza la persoanele cu diabet zaharat poate apărea în rezultatul infectării sau activării endogene a focarelor ascunse. Tuberculoza pulmonară cel mai des se atestă la bolnavii cu diabet zaharat de vârstă tânără. Totodată persoanele cu DZ sunt predispuse la pneumonii cu evoluția ulterioară în abces sau gangrenă pulmonară. Membranele mucoase ale tractului respirator superior sunt uscate ca consecință a echilibrului hidroelectrolitic negativ ceea ce predispune la faringite, laringite, bronșite. Deseori patologia pulmonară cronică la diabetici decurge atipic, fără dereglări subiective manifeste, cu simptomatică săracă. Se presupune că aceasta are loc din cauza afectării interreceptorilor aparatului respirator și, corespunzător, afectarea fibrelor nervoase aferente.

Patologia pulmonară în cadrul DZ poate fi apreciată ca component al stării polimorbide. Numărul patologiilor concomitente la bolnavul cu DZ în asociere cu bronșita cronică sau pneumonia, este de două ori mai mare decât la diabeticul fără patologie pulmonară.

## TULBURĂRILE METABOLICE ÎN DIABETUL ZAHARAT CU IMPACT PULMONAR

Diabeticii au risc crescut pentru infecții prin alterarea nu numai a mecanismelor imune, dar și din cauza hiperglicemiei, obezității, și/sau efectelor neuropatiei și scăderii perfuziei tisulare.

Hiperglicemia forțează căile metabolice anormale. Dintre modificările metabolice secundare menționăm:

- glicozilarea proteinelor;
- acumularea intermediarilor căii poliol;
- producerea excesivă a radicalilor liberi.

Hiperglicemia cauzează stres celular prin multiple mecanisme, care pot fi în detrimentul plămânului. Primul, în timpul hiperglicemiei crește consumul glucozei pe calea poliol. În normă, foarte puțină glucoză este metabolizată de către aldoreductaza, iar când este activă calea poliol are loc producerea sorbitolului. Creșterea concentrației sorbitolului poate cauza stresul osmotic al celulelor și consumul de NADPH, golind rezervele de glutatoin intracelular. Secundar, hiperglicemia crește concentrația produselor progresării glicozilării. Proteinele glicozilate sunt formate prin reacții non-enzimatice, iar schimbările în structura proteinelor pot schimba funcțiile celulare. Terțiar, glucoza activează variați izomeri ai protein kinazei C, care la rândul său afectează expresia oxidului nitric, endotelina, factorul nuclear kappa B (NF-kB) etc. În final, hiperglicemia crește fluxul glucozei prin căile hexosamine, activând din nou mediatorii inflamatori și rezistența insulinei. Efectul combinat al acestor 4 mecanisme este o supraproducere a superoxidazelor mitocondriale, cauzând stresul celular și daună.

Glicozilarea non-enzimatică și stresul oxidativ, cauzate de dereglările metabolismului glucidic, sunt considerate în prezent drept verigă de bază în

patogenia microangiopatiei diabetice. Prezența markerilor stresului oxidativ [N(epsilon)-carboxymethyl) lysine] în plămâni confirmă implicarea vaselor pulmonare în acest proces.

## DEREGLĂRILE IMUNE LA NIVEL PULMONAR ÎN DIABETUL ZAHARAT

Diabeticii au risc crescut față de complicațiile pneumoniei, așa ca bacteriemia, pneumonia trenantă sau recidivantă și au o creștere a mortalității, acestea fiind rezultatul dereglării mecanismelor clearance-ului normal și dereglării funcțiilor celulelor imune pulmonare. Cunoștințele actuale referitor la interacțiunea sistemului imun și agenții patogeni respiratori sunt limitate datorită cunoștințelor incomplete despre mecanismele imune pulmonare specifice la persoanele cu diabet zaharat.

Imunitatea diabeticilor este alterată la diferite nivele, ceea ce mărește riscul complicațiilor vasculare și a episoadelor infecțioase. Posibil, dereglările imune joacă un anumit rol în dezvoltarea pneumoniei cu evoluție gravă și cu complicații în cadrul diabetului zaharat. Nivelul dereglărilor imunității locale depinde de etiologia și forma clinică a pneumoniei, volumul de afectare a țesuturilor pulmonare. De exemplu, cel mai mare nivel de imunodificiență după etiologie este provocat de infecția stafilococică, după tipul pneumoniei - în cadrul pneumoniei polisegmentare, când scade activitatea fagocitară a neutrofilelor și macrofagelor alveolare, scade și numărul macrofagelor alveolare și numărul total al limfocitelor și T-celulelor. Asocierea DZ cu alte patologii pulmonare la fel accentuează imunodificiența. De exemplu, atât în DZ cât și în BPCO se remarcă scăderea funcției fagocitare a neutrofilelor, insuficiența verigii T-celulare a imunității.

La bolnavii cu diferite tipuri de diabet zaharat se remarcă modificări atât ale imunității celulare, cât și umorale și a factorilor nespecifici de protecție: crește

nivelul imunoglobulinelor și a complexelor imune circulante, scade activitatea proliferativă a limfocitelor ca răspuns la mitogen, crește activitatea celulelor sintetizatoare de prostaglandine, se dereglează fagocitoza.

În cadrul diabetului zaharat sunt scăzute multiple funcții ale neutrofilelor și macrofagelor: chemotaxisul, aderența spontană și expresia crescută a adesiunii moleculare (CD 11b, CD 11c) și fagocitoza. Aceste disfuncții sunt consecința hiperglicemiei, hiperlipidemiei și creșterii nivelului corpurilor cetonice și sunt mai accentuate în prezența cetoacidozei. Dereglarea pH-ului sanguin și acidoza metabolică, prezente în caz de comă diabetică, duc la dereglări severe ale funcției pulmonare. Așa numitul distress-sindrom se întâlnește la maturii cu cetoacidoză diabetică. Totodată are loc scăderea presiunii coloido-osmotice intracapilare și creșterea permeabilității membranei capilare care pot fi explicația edemului pulmonar ce se dezvoltă la aceste persoane. Astfel, în 1987 Breiabari S. și coaut. au descris primul caz de cetoacidoză diabetică la un copil care s-a complicat cu distress-sindrom.

La fel este scăzută și distrugerea intracelulară a microbilor prin radicali liberi, superoxidaze și peroxid de hidrogen. Prezența radicalilor liberi depinde de NADPH. NADPH-ul este generat normal prin șuntul hexoz-monofosfat. Dacă celulele au surplus de glucoză (hiperglicemie, diabet zaharat), aceasta este metabolizată pe căile polioliol. Enzima aldose-reductaza, care este implicată în calea polioliol, de asemenea are nevoie de NADPH. Datorită acestei competiții pentru NADPH, producerea radicalilor liberi și a killing-ului intracelular sunt reduse. S-a observat, că pacienții care primesc tratament cu inhibitori ai aldose-reductazei, au o îmbunătățire a distrugerii intracelulare a microbilor de către neutrofile.

De asemenea, la diabetici este scăzut atât nivelul seric (24% din diabeticii de tip 1 au C4), cât și funcția complementului și a limfocitelor T4. Alterarea



subpopulației de T-limfocite, inclusiv și reducerea relativă a T-helperilor ar putea interveni în protecția imună contra infecțiilor. Ca o reacție la infecție și eliberarea de citokine este creșterea rezistenței periferice a țesuturilor la insulină, rezultând din creșterea nivelului glucozei în sânge. Crește nivelul IgA și IgM și scade IgG, se micșorează titrul anticorpilor la antigenul stafilococic, streptococic și alte microorganisme.

În tabelul 2 este prezentată lista defectelor imunității la diabetici și a funcțiilor fiziologice pulmonare.

**Tabelul 2.**

**Deteriorările imunologice și funcționale pulmonare la diabetici.**

Anormalități imunologice la diabetici	Disfuncții funcționale pulmonare la diabetici
Hemotaxis anormal, aderența spontană, dereglarea fagocitozei și a funcției bactericide a polimorfonuclearelor	Scăderea reactivității bronșice
Descreșterea monocitelor periferice și fagocitoza scăzută	Reducerea recolului elastic și a volumelor pulmonare
Blast-transformarea săracă a limfocitelor	Reducerea capacității de difuziune
Defectul funcției opsonice a complementului- fracția C3	Dopuri mucoase oculte în căile aeriene
-	Reducerea răspunsului ventilator la hipoxemie și hipercapnie

Unele mecanisme pot explica cum hiperglicemia afectează imunitatea și pot crește susceptibilitatea la infecțiile pulmonare. Glicozilarea membranelor leucocitelor determină afectarea chemotaxisului, diapedezei, fagocitozei, scăderea

reactivității bactericide, răspuns defectuos al limfocitelor T și B la mitogeni, tulburări ale imunității celulare. Glicozilarea non-enzimatică a imunoglobulinelor este suficientă pentru a micșora funcția lor și a fost descrisă la animalele model după numai câteva ore de hiperglicemie. Activitatea fagocitară a neutrofilelor și hemokineza sunt scăzute prin hiperglicemie, un efect atribuit prin consumul excesiv al NADPH-ului și activarea protein C kinazei.

În afara celor enumerate mai sus, sunt dereglate și alte mecanisme de protecție ale organismului, cum ar fi capacitatea de vindecare, imunitatea celulară, răspunsul limfocinelor.

Sistemul antioxidant, implicat în activitatea bactericidă, este la fel alterat.

Dezvoltarea pneumoniei la diabetici are loc pe fundalul inhibiției imunității umorale și scăderii activității metabolice a limfocitelor. Însă, datele clinice referitoare la imunitatea umorală sunt limitate, dar trebuie de menționat că răspunsul imun la vaccinări este normal.

Scăderea funcției neutrofilelor și monocitelor (macrofagelor) pe fundalul hiperglicemiei are importanță, îndeosebi, în limitarea invaziei prin bacilul piocianic și alte bacterii. Aderența și fagocitoza depind de recunoașterea unor molecule specifice pe suprafața bacteriei, inclusiv și glicoproteinele bacteriene, precum și a complementului atașat și imunoglobulinele G, ca rezultat a răspunsului imun la infecție.

De menționat, că schimbările imune sus numite ar putea fi reversibile printr-un control riguros al glicemiei.

*Dereglările imune, asociate cu un control glicemic nesatisfăcător, contribuie direct la dezvoltarea angiopatiei microvasculare.*

## PNEUMOPATIA DIABETICĂ

Patofiziologia infecțiilor la diabetici nu este studiată pe deplin, dar se știe, că angiopatia este predictorie infecțiilor la persoanele cu DZ. Mai mult ca atât, s-a demonstrat că efuzia pleurală este semnificativ asociată cu complicațiile specifice diabetului (nefropatia și vasculopatia). Substratul morfologic care predispune la apariția patologiei sistemului respirator la diabetici este microangiopatia diabetică. Ea afectează capilarele septurilor alveolare, arteriolele pleurei și plămânului, care se manifestă prin plasmoragii, insudație, îngroșarea membranelor bazale, hialinoza vaselor, în rezultatul cărora se dezvoltă noduli intraseptali, granuloame în pereții vaselor mici, proteinoză de focar și scleroza vaselor patului microcirculator.

Microangiopatia și dereglările imune sunt consecințe cunoscute ale hiperglicemiei, dar modul în care aceste dereglări sistemice pot afecta funcția pulmonară au fost cercetate incomplet. Diabetul zaharat poate afecta microcirculația pulmonară ca oricare alt organ, măbind permeabilitatea pereților vasculari, schimbarea funcției lor de barieră, imbibiția plasmatică a vaselor și dezvoltarea proceselor distrofice, micșorînd schimbul gazos, ceea ce duce la dereglarea funcției și eficienței respiratorii. Efectele negative ale diabetului asupra capilarelor alveolare sunt în strînsă legătură cu vârsta, durata diabetului și excreția albuminei cu urina. Plămânul diabeticului este mai susceptibil la infecțiile tractului respirator inferior provocate de microorganismele atipice și, mai mult ca atât, plămânul diabeticului este gazdă pentru episoade severe de pneumonie spre deosebire de plămânul non- diabetic.

Dereglarea microcirculației, confirmată morfologic, și prezența neuropatiei duc la modificări ale mecanicii respiratorii, hemodinamicii pulmonare, răspunsului imun și hiperreactivității bronhiilor. Toate acestea, prin analogie cu nefropatia și retinopatia diabetice stau la baza dezvoltării în plămâni a pneumopatiei diabetice,

manifestarea clinică a căreia este evoluția gravă a bolilor pulmonare nespecifice, și în primul rând a pneumoniei.

Prima sugestie în literatură despre faptul că plămânul poate fi organ țintă la diabetici a fost înaintată de Schuyler et al. în 1976. În continuare acest concept a obținut o atenție deosebită. În următorii 15 ani atenția a fost focusată asupra microangiopatiei pulmonare. Testele funcției pulmonare legate de microangiopatia pulmonară includ capacitatea de transfer a oxidului de carbon și volumul de sânge capilar pulmonar. La pacienții cu diabet zaharat tip 1, capacitatea de transfer pulmonar scăzută a oxidului de carbon a fost examinată în corelație cu evidența altor microangiopatii diabetice. Capacitatea de transfer scăzută a oxidului de carbon a fost de asemenea corelată cu prevalența și/sau gradul severității retinopatiei și microangiopatiei renale la diabeticii de tip 2, susținând astfel conceptul de plămân organ – țintă pentru microangiopatia diabetică. Astfel, Sandler M. (1990) a ajuns la concluzia că plămânul trebuie să fie considerat organ – țintă la diabetici. Studiile care au urmat au demonstrat mai departe prezența microangiopatiei pulmonare la diabetici, care include subțierea capilarelor alveolare și a pereților arteriolarilor pulmonari (depistate în timpul studiilor necropsiilor pacienților cu diabet zaharat tip 1 și 2) și volumul sanguin scăzut al plămânului la aceștia.

Stresul oxidativ contribuie la dereglarea funcției endoteliului vaselor, dereglarea relaxării acestora și a perfuziei tisulare, dezvoltarea hipoxiei, citotoxicității ceea ce agravează și mai mult stresul oxidativ deja prezent și dereglează funcția diferitor organe și țesuturi. Disfuncția endotelială pulmonară, descrisă de S. Nagamachi și coaut., depinde de gravitatea diabetului zaharat.

Într-un studiu asupra șoarecilor cu diabet zaharat indus, hiperglicemia în concentrații de 23-25 mmol/l a fost drept cauză majoră de acțiune negativă directă asupra plămânilor. S-a observat, că endoteliul capilar a devenit plin cu vezicule ale

membranei plasmatice, colapsul alveolelor și hipertrofia interstițiului pulmonar. Aceste modificări au fost observate peste 6 săptămâni de hiperglicemie. Russ RD și Tobin BW au depistat dereglări ale hemodinamicii pulmonare la șobolanii cu diabet indus, care se manifestă prin rezistență vasculară pulmonară crescută și trecerea ei din arteriole la nivelul venulelor pulmonare.

Rezultatul hiperglicemiei cronice sunt alterarea funcției endoteliului capilar, rigiditatea globulelor roșii și schimbările curbei disocierii oxigenului, scade saturația cu oxigen a sângelui. Nivelul și durata hiperglicemiei sunt strâns legate de severitatea complicațiilor microvasculare. Consecința acestor schimbări este afectarea abilității de protecție a gazdei de a combate infecțiile. Prin urmare, nu e surprinzător faptul, că pacienții cu o durată lungă a diabetului zaharat și cu complicații sunt supuși unui risc mai mare față de infecții, decât non-diabeticii.

Ca rezultat al schimbărilor microvasculare este redusă alimentația cu  $O_2$  a țesuturilor, predispunându-le la infecții prin microorganisme anaerobe.

Într-un studiu recent finalizat au fost observate dereglările histopatologice ale plămânilor la pisici cu diabet zaharat indus. Acestea au inclus: congestie și edem, histiocitoză, pneumonie, hipertrofie musculară, fibroză, mineralizare, neoplazie, hiperplasia pneumocitelor de tip II.

O arie destul de ignorată este impactul hiperglicemiei asupra funcției pulmonare. Încă în 1989 Lange și coautorii au arătat (într-un studiu vast) că valoarea glucozei plasmatică este invers proporțională cu capacitatea vitală și volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS). Studiile mai recente au demonstrat că diabeticii au un răspuns ventilator scăzut în condiții de hipoxie și crește percepția la dispnee cu creșterea consecutivă a efortului respirator. La fel s-a observat că odată cu creșterea duratei diabetului zaharat tip 2 are loc reducerea semnificativă a VEMS-ului și PEF-ului (debitul expirator de vârf). Iar reducerea

PEF-ului a fost găsită ca predictor independent al complicațiilor membrelor inferioare și în supraviețuirea diabeticilor.

La diabetici s-au observat următoarele anormalități funcționale:

- recul elastic scăzut, reducerea volumelor pulmonare,
- capacitatea de difuziune redusă,
- răspunsul ventilator diminuat în prezența hipoxiei și hipercapniei,
- reducerea reactivității bronșice,
- anormalități în motorica ciliară,
- edem pulmonar non-cardiogen,
- cetoacidoză asociată cu pneumomediastinum și pneumotorax,
- dopuri mucoase oculte în căile aeriene centrale,
- xantogranulomatoze perivascularare în pulmoni,
- reflexul de tuse și clearance-ul pulmonar alterate.

Alte cauze care favorizează infecțiile pulmonare la diabetici sunt:

- gastropareza diabetică crește riscul aspirației;
- unele medicamente scad imunitatea (blocații canalelor de calciu pot scădea funcția fagocitară, iar digoxina poate micșora clearance-ul pneumocitelor pentru tractul respirator inferior);
- infecțiile cavității bucale (cariesul dentar, periodontitele etc.) favorizează la diabetici instalarea pneumoniei prin aspirație.

Pneumonia comunitară în cadrul diabetului zaharat este însoțită de deficitul surfactantului și șuntarea sângelui în sistemul arterei pulmonare, ceea ce duce la depunerea patologică a sângelui în segmentele distale ale vaselor. Aceste modificări creează un teren favorabil pentru pneumonii repetate și trenante.

## INFECȚIA PULMONARĂ LA DIABETICI

Diabeticii au predispoziție crescută față de infecții, în particular față de pneumonie. Această predispoziție se datorează combinației angiopatiei, neuropatiei și hiperglicemiei. Totodată trebuie de menționat, că hiperglicemia peste 11 mmol/l la un pacient cu pneumonie este un factor de pronostic nefavorabil (independent de anamneșticul de DZ și alți factori de risc). Scăderea diferitor mecanisme ale imunității, așa ca scăderea funcției granulocitelor, imunității celulare, scăderea funcției complementului, răspunsului limfokinelor, sunt influențate de controlul glicemic.

Asocierea diabetului zaharat și a pneumoniei comunitare devine o problemă tot mai actuală, atât din punct de vedere medical, cât și social, deoarece morbiditatea ambelor acestor patologii este în creștere. Și în particular, diabetul zaharat este recunoscut de către unii autori drept factor de risc independent pentru dezvoltarea și evoluția gravă a infecțiilor tractului respirator inferior, cu creșterea morbidității și a mortalității. Scăderea capacității de epurare a arborelui bronșic prin reducerea reactivității bronșice, anormalități în motilitatea ciliară, reflexul de tuse și clearance-ul pulmonar alterate, caracteristice pulmonilor diabeticilor, precum și scăderea activității de fagocitoză a macrofagilor alveolari, se includ în principiile de bază ale patogeniei pneumoniilor.

Interesul față de această problemă crește, deoarece inflamația în țesuturile pulmonare este mai extinsă și mai rezistentă la tratament, cu evoluție mai prolongată, uneori recidivantă și evocă complicații numeroase. Morbiditatea și mortalitatea, semnificative printre diabetici, pot reflecta prezența patologiilor asociate, dereglărilor structurale ale plămânilor și alterarea imunității celulare pulmonare. De exemplu, infecțiile cauzate de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila* și virusul gripal la diabetici au

evoluție mai severă și cer spitalizare mai frecventă decât non-diabeticii. Mai mult ca atât, agenții patogeni așa ca *Staphilococcus aureus*, flora gram-negativă, *Micobacterium tuberculosis* și fungii pot cauza mai frecvent infecții pulmonare la diabetici.

Etiologia pneumoniilor are legătură strânsă cu flora căilor superioare, iar aceasta depinde de mediul în care se află persoana, vârsta lui, starea generală a sănătății. La diabetici este dificil de identificat agentul etiologic în baza datelor clinice izolate. Sputoculturile sunt necesare pentru ghidarea terapiei antibiotice. Datele despre agentul infecțios la diabetici și susceptibilitatea-șablon la antibiotice sunt importante din moment ce microorganismele antibiotico-rezistente sunt comune atât diabeticilor, cât și non-diabeticilor. Totuși, etiologia PC rămâne neidentificată în 25-60% cazuri. Tabloul radiologic, la fel, nu poate fi tipic. De exemplu, tuberculoza la diabetici poate prezenta tabloul pneumoniei lobare inferioare.

Ceea ce ține de grupul patologiei pulmonare, diabeticii sunt predispuși mai frecvent la infecțiile tractului respirator inferior, decât non-diabeticii, iar pneumonia a fost descrisă tradițional drept cauză majoră a morbidității și mortalității printre aceste persoane. Riscul infecției pulmonare inferioare pentru diabeticii de tip 1 constituie 1,42, iar pentru diabeticii de tip 2 – 1,32 . Conform unui studiu, în Statele Unite ale Americii bolnavii cu diabet zaharat, care au decedat la vârsta cuprinsă între 25-64 ani, mai des făceau pneumonie decât non-diabeticii. În secțiile de terapie intensivă la pacienții cu diabet zaharat frecvența pneumoniilor este mai mare (13,1%) decât la cei non-diabetici (3,2%).

Printre bolnavii cu pneumonie comunitară, diabetul zaharat ca comorbiditate constituie 11-16% , iar la vârstnici asocierea între PC și DZ se înregistrează în 23% cazuri, față de 12% de tineri cu asocierea acestor două boli.



După autorii din Rusia, infecțiile tractului respirator constituie 29% din numărul total al infecțiilor comune diabeticii, iar pneumoniilor le revin 46,4% din afecțiunile nespecifice ale plămânilor pe fond de diabet zaharat.

Orice infecție respiratorie la diabetici este asociată cu creșterea mortalității. Și invers, diabetul zaharat determină mortalitatea bolnavilor de pneumonie. Diabeticii sunt predispuși de 4 ori mai mult la moarte prin pneumonie sau gripă decât non-diabeticii [143]. Probabilitatea decesului în pneumonia comunitară în prezența diabetului zaharat este de 1,2 (1,1-1,4). Agravarea reciprocă a pneumoniei și diabetului zaharat cresc procentul letalității pneumoniilor până la 8,8-16,2%, iar letalitatea în pneumonia comunitară fără diabet zaharat nu depășește 1%. Astfel, mortalitatea prin infecțiile pulmonare la diabeticii cu stadiul final de nefropatie este pe locul 10 în structura mortalității populației generale. Vârsta peste 65 ani, prezența altor condiții de comorbiditate, bacteriemia, empiemul și infiltratele multilobare au fost găsiți ca factori independenți în legătură cu mortalitatea printre diabeticii cu pneumonie.

Totuși, unii autori consideră că rămâne incert faptul dacă diabetul este un factor de risc semnificativ independent pentru creșterea incidenței și severității infecțiilor pulmonare. În rezultatul unui studiu retrospectiv, diabetul zaharat nu a fost identificat drept factor de risc semnificativ independent pentru creșterea mortalității la 30 de zile de evoluție a pneumoniei. Cu toate acestea au fost observate două șabloane de susceptibilitate a diabeticilor față de procesul pneumonic. Primul: infecțiile cauzate de microorganismele cert-patogene (*Staphilococcus aureus*, flora gram-negativă, *Micobacterium tuberculosis* și fungii) au loc cu o frecvență mai crescută la diabetici. Al doilea: infecțiile cauzate de altă floră, așa ca *Streptococcus pneumoniae*, virusul gripal sunt asociate cu morbiditate și mortalitate crescute.

## PARTICULARITĂȚILE PNEUMONIEI LA DIABETICI

Infecțiile pulmonare, așa ca pneumonia, tuberculoza, infecțiile fungice și parazitare, au altă evoluție la diabetici față de populația generală. Dereglările imunității generale și locale, precum și disfuncțiile epiteliului respirator și a motilității ciliare determină evoluția gravă a pneumoniei la diabetici, precum și durata mai îndelungată a bolii, complicații frecvente și mortalitate crescută.

Ambele boli agravează evoluția clinică una alteia, ducând spre simptome ale pneumoniei comunitare mult mai severe și decompensarea diabetului zaharat.

Conform unor studii recent finalizate, s-a determinat că diabeticii cu PC sunt mai în vârstă, cu evoluție mai severă a pneumoniei și, respectiv, necesitate mai frecventă de spitalizare. Mai des fac pneumonie diabeticii de tip 2 – 94%.

La diabeticii de tip 1, ce suferă de pneumonie comunitară, au fost depistate dereglări ale mai multor organe și procese metabolice (ale funcției ficatului, rinichilor, homeostazei, metabolismelor glucidic și mineral, schimbări în spectrul proteic al plasmei sanguine).

După unele date pneumonia comunitară se întâlnește mai des în grupa de vârstă a bolnavilor de 40-60 ani, pe fundalul unui diabet decompensat, indiferent de tipul acestuia. Conform altor studii vârsta mai des afectată de aceste două patologii este cea de peste 65 ani.

Creșterea morbidității pneumoniei comunitare la diabetici depinde de durata diabetului zaharat: primul pic (12-19,3% cazuri) se observă în primul an al diabetului, al doilea (46,4-72% cazuri) revine duratei diabetului peste 15 ani.

Pneumonia poate fi factorul de manifestare a diabetului, iar la bolnavii cu diabet zaharat latent se remarcă decompensarea proceselor metabolice, până la dezvoltarea comei. Și invers, în caz de comă cetoacidotică crește predispoziția față

de pneumonia în focar, diagnosticul căreia este dificil. La fel în timpul infecțiilor decompensarea diabetului survine și din cauza creșterii eliberării antagoniștilor insulinei, ceea ce explică faptul că uneori diabetul latent se manifestă clinic pe fond de infecție severă. Aceasta impune necesitatea de a determina glicemia la toți bolnavii cu pneumonie și alte infecții severe.

Manifestările clinice și evolutive ale pneumoniei la diabetici au particularitățile sale (tabelul 3).

**Tabelul 3.**

**Particularitățile evoluției PC pe fond de DZ conform studiilor.**

Evoluția PC pe fond de DZ	Autorii
Evoluția PC la diabetici este mai des gravă, cu extindere mare a procesului, incidență sporită a complicațiilor, agravarea reciprocă a PC și DZ.	V. Botnaru, D. Rusu, Chișinău, 2005
Evoluție mai severă a PC la diabetici, se complică mai des cu efuzie pleurală, ceea ce crește rata spitalizărilor și a mortalității.	Miquel Falguera, MD; Spania, 2005
PC la diabetici are evoluție severă în 31% cazuri, extrem de severă în 17% cazuri. La diabetici PC are debut treptat, evoluție trenantă cu sindrom obstructiv (54%), vindecare- 61% cazuri, fibroză- 32%, abcedare- 18%, deces- 6%.	Гончарова Т.А., Россия, 1999 Гончарова Т.А., Россия, 2000
Diabeticii au evoluție trenantă a PC în 25- 62% cazuri, cu pleurezie- 18 - 28%, cu abcedare- 10,3 - 33%.	Асаулюк Н.К., Россия, 1999 Махнач Г.К., Россия, Москва 1997

**Tabelul 3 (continuare).**

PC la diabetici evoluiază cu intoxicație pronunțată, insuficiență respiratorie, febră îndelungată, schimbări moderate ale hemoleucogramei, afectare bilaterală a pulmonilor.	Севериненко Р.М., Россия, 1999 Ануфриев И.И., Россия , 2000
Evoluție gravă a pneumoniei pe fond de diabet decompensat cu nivel înalt al riscului de pronostic nefavorabil (după scara PORT) și necesitatea tratamentului în condiții de terapie intensivă.	Перцева Т.А., Россия, 2003
PC la bolnavii cu DZ are evoluție ștersă, săracă în simptome, cu debut treptat, cu subfebrilitate (78%), tuse seacă, uneori junghi thoracic și frison (25-26%); în 60% cazuri – evoluție severă cu intoxicație pronunțată, dispnee pronunțată, tahipnoe; VSH crescut în 74,4% cazuri, deviere spre stînga (50%), iar la 1/3- leucopenie; abcedare- 17-22%, letalitate- 16,2%.	Кахновский И., Россия, 1997
La diabetici pneumonia este mai extinsă și mai rezistentă la tratament, evoluție mai îndelungată și uneori recidivantă. Ambele boli agravează evoluția unei alteia, cu simptome severe și decompensarea DZ.	Asaulyuk I.K., Ukraina, 2000

În 66-80% din cazuri este prezentă necorespunderea între tabloul clinic sărac și tabloul radiologic: infiltrație, accentul desenului pulmonar, dilatarea hilului pulmonar, hiperventilație.

Astfel, analizând datele prezentate în tabelul 3 putem concluziona, că pneumonia comunitară la diabetici are tablou clinic și paraclinic șters, care deseori

nu corespunde cu tabloul radiologic, are afectare bilaterală a plămânilor și evoluție gravă a PC, cu complicații și probleme de tratament.

La diabeticii de tip 1, care suportă pneumonie comunitară, s-a evidențiat intoxicație pronunțată, insuficiență respiratorie, proces infecțios masiv și afectare bilaterală a plămânilor, în 30,5% cazuri pneumonia are evoluție trenantă, iar în 25% cazuri se complică cu abces pulmonar.

Paralelele clinico – roentgeno - morfologice au determinat, că la diabetici mai des se întâlnește pneumonie de focar (66,2%), iar pneumonia interstițială - în 33,8%, pneumonia franc-lobară se întâlnește de 10 ori mai rar decât cea de focar. La 23,3% bolnavi are loc afectarea unuia sau mai multor segmente, la 51,8%-afectare bilaterală; în 65,2% cazuri aderențe pleurale și îngroșarea pleurei, în 63,4% cazuri - limfostază (liniile Kerli), în 74% cazuri localizare în lobul inferior al plămânului drept.

**Etiologie.** În etiologia infecțiilor tractului respirator inferior la diabetici crește frecvența *Staph. aureus*, bacteriile gram-negative, *Mycobacterium tuberculosis*, fungii așa ca *mucormycosis*, *aspergillosis*, *cryptococcus* și *coccidioidomycosis*, iar *Strept. agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella* și influenza pot asocia creșterea mortalității.

Agenții etiologici ai PC în populația generală sunt *Str. pneumoniae* (20-30%), *Haemophilus influenzae* (3-18%), agenții atipici (*Mycoplasma pn.*- 20-30%, *Chlamydia pn.* – 2-8%, *Legionella spp.*- 2-10%), *Enterobacteriaceae*- 5%, *Moraxella catarrhalis*- 1-2%, *Staphylococcus aureus*- sub 5%, infecții mixte- 15%.

Pneumoniile comunitare la diabetici pot fi cauzate de *Staphylococcus aureus* și bacterii gram-negative, așa ca *Klebsiella*, *Escherihia coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Legionella*. Infecțiile virale la diabetici se complică deseori cu pneumonie bacteriană. *Streptococcus pneumoniae*, *influenza*, *Klebsiella*

*pneumoniae* și *Staphylococcus aureus* sunt cauze ale evoluției severe a pneumoniei la diabetici, spre deosebire de non-diabetici, și necesită mai frecvent oxigenoterapie prin suport ventilator mecanic.

Etiologia pneumoniilor are legătură strânsă cu flora căilor superioare, iar aceasta depinde de mediul în care se află persoana, vârsta lui, starea generală a sănătății.

Frecvența unor agenți infecțioși ai pneumoniei comunitare la diabetici, depistați prin sputoculturi, s-a repartizat astfel: *Staphylococcus aureus*-35-39%, *Klebsiella pneumoniae*- 20%, *Streptococcus pneumoniae*- 14-22%, *Candida*- 12-19%, *Escherihia coli*-4%, asocieri microbiene- 19%. După alți autori, asocierile microbiene la astfel de bolnavi constituie 61%, iar *Streptococcus pneumoniae*-5%.

Infecțiile cu posibile morbiditate și mortalitate crescute pot fi cauzate de *Streptococcus* (grupul B, *S. pneumoniae*), *Legionella* și virusul gripal. La diabetici s-a observat creșterea frecvenței pneumoniei comunitare de etiologie virală, în timpul epidemiilor de gripă aceasta crește de 2,5-3 ori.

Bacteriile anaerobe pot cauza pneumonie ca rezultat a tulburării motilității esofagului, a motilității ciliare scăzute și a reactivității bronhiale și bronșolare micșorate.

Diabetul zaharat poate fi asociat cu un risc crescut față de pneumonia trenantă.

Infecția stafilococică. *Staphylococcus aureus* este un agent patogen major în etiologia pneumoniilor comunitare și nozocomiale la diabetici. Clearance-ul ciliar pulmonar scăzut la bolnavii cu gripă, combinat cu un indice ridicat al portajului nazal de *S. aureus* printre diabetici, duce la creșterea incidenței pneumoniei stafilococice la aceștea. Până la 30% din diabetici sunt purtători nazali de

*Staphylococcus aureus* în comparație cu 11% din indivizii sănătoși. Deși rata de purtători a fost la început raportată ca a fi mai mare la diabeticii care necesită administrarea insulinei, decât cei care primesc separat antidiabetice perorale sau respectă dieta, totuși aceasta este mai influențată de nivelul controlului glicemic. Rata de portaj nazal cu *S. aureus* este direct legată de nivelul hemoglobinei glicolizate. La fel, probabilitatea de a face pneumonie stafilococică crește după suportarea unei infecții gripale, asociată cu creșterea mortalității până la 30%.

Pneumonia prin *Staphylococcus aureus* poate fi sau primară ca urmare a aspirației microorganismelor din căile aeriene superioare, sau secundară pe cale hematogenă (pielea, țesuturile moi, endocardita). Deși pneumonia prin *Staphylococcus aureus* tipic se prezintă ca proces infecțios cu consolidare lobară sau segmentară, nici un semn clinic sau radiologic nu o pot deosebi de alte tipuri de pneumonie.

O problemă majoră în tratamentul pneumoniei stafilococice este infecția prin *Staphylococcus aureus* methicillin – rezistent (MRSA). Pneumonia cauzată de MRSA este de obicei bilaterală și multilobară. Rata mortalității este 38%.

Microorganismele gram – negative. Predispoziția diabeticilor la dezvoltarea pneumoniei prin microorganismele gram–negative este atribuită unei rate crescute a colonizării căilor aeriene superioare cu această floră, dereglării motilității ciliare a epitelului bronșic, prezenței gastroparezei la diabetici și alterării reflexului de tuse. La fel la diabetici este crescută abilitatea de aderare a florei gram – negative către epitelul respirator a căilor aeriene superioare. Ca rezultat, bacteriile sunt aspirate în plămâni cu imunitatea locală scăzută.

Așa agenți, ca *Klebsiella pneumoniae* și alte *Enterobacteriaceae* (mai puțin de 5%) au importanță etiologică anume la diabetici. La diabetici pneumonia prin *Klebsiella pneumoniae* în 44% cazuri se complică cu empiem pleural.

*Haemophilus influenzae* nu este mai frecvent la diabetici, dar acesta se depistează mai frecvent la persoanele mai în vârstă, la care prevalează diabetul zaharat tip 2.

Infecția streptococică. Studii controlate au demonstrat, că diabetul zaharat nu reprezintă factor de risc independent pentru infecțiile cu pneumococ. Însă el este factor de risc pentru dezvoltarea bacteriemiei în cadrul pneumoniei pneumococice, rezultând o mortalitate semnificativ mai înaltă și mai rapidă. Contrar celor expuse mai sus, diabeticii răspund normal la imunizarea cu vaccin pneumococic și aceasta este o metodă efectivă de profilaxie contra infecției streptococice.

Din toate grupurile de Streptococ, cei din grupul B provoacă cele mai severe pneumonii la diabetici.

Infecția atipică. Pentru alte tipuri de pneumonie comunitară sau nosocomială asociată cu agenți atipici , așa ca *Chlamidia* și *Mycoplasma*, nu s-a raportat o asociere între diabetul zaharat și/sau prevalența mărită, sau morbiditate mărită. Rolul *Legionellei* ca agent etiologic al pneumoniei comunitare crește la diabetici, posibil în baza imunității celulare dereglate. Speciile de *Legionella* sunt responsabile pentru 5-22% din pacienții internați în secțiile de terapie intensivă. Au fost analizate mai multe cazuri de pneumonie prin *Legionella*, unde diabetul zaharat a fost găsit ca factor de risc crescut pentru îmbolnăvirea prin *Legionella*, cu o mortalitate de 19% .

**Complicațiile pneumoniei.** Pacienții cu pneumonie comunitară pe fond de diabet zaharat decompensat au risc înalt de pronostic nefavorabil după scala PORT și au nevoie de tratament în condiții de terapie intensivă. Crește rata efuziei pleurale și mortalitatea, iar DZ a fost găsit drept factor de risc independent asociat cu efuzia pleurală la bolnavii cu asocierea acestor două patologii. Cele mai comune complicații ale pneumoniei la diabetici sunt pleurezia, empiemul (din cauza riscului



mărit a aspirației, bolilor esofagiene, tulburări neurologice), și bacteriemia (infecțiile prin *Klebsiella*, *Str. pneumoniae* și *S. aureus* sunt cele mai frecvente cauze a bacteriemiei și sunt asociate cu un indice înalt al infecțiilor metastatice) care măresc mortalitatea de 2 ori la diabetici. Cavitația a fost găsită mai frecventă la diabetici decât la non-diabetici.

Au fost stabiliți cinci factori care sunt legați independent și semnificativ de creșterea mortalității printre diabetici:

- distress-ul respirator acut;
- coma;
- creșterea nivelului hemoglobinei glicozilate (HbA1c);
- interacțiunea între nivelul crescut al HbA1c și prezența unei patologii severe;
- durata diabetului zaharat.

**Aspecte de tratament ale bolnavilor cu pneumonie comunitară pe fond de diabet zaharat.** În tratamentul pneumoniei comunitare la diabetici trebuie să fie complex: este necesară administrarea insulinei rapide, tratament antibacterian combinat și imunocorecție.

La diabetici cu infecții trebuie controlat cu strictețe nivelul glicemiei. Insulina, independent de efectele metabolice care îi aparțin, îmbunătățește schimbul gazos în plămâni, posibil prin facilitarea difuziunii alveolar-capilare, pe când alte droguri hipoglicemiante (antidiabeticele orale) nu au aceste acțiuni. Aceasta determină necesitatea trecerii la insuline rapide pe perioada evoluției pneumoniei, ceea ce ar favoriza accelerarea vindecării și prevenirea dezvoltării complicațiilor atât pulmonare, cât și ale altor organe și /sau sisteme de organe.

Preparatele de primă linie în tratamentul pneumoniei comunitare la diabetici trebuie să fie cefalosporinele gen. II-III, fluorchinolonele (ciprofloxacina),

alternativ se pot administra amoxicilină/acid clavulanic, iar asociere se v-a face între cefalosporine + aminoglicozide (amicacina) sub controlul funcției renale. În caz de lipsă a efectului, se vor administra macrolidice în vederea posibilității de a face o pneumonie prin *Legionella*.

Mai des pentru tratamentul empiric al pneumoniei comunitare la diabetici se utilizează ampicilina, amoxicilină/acid clavulanic, fluorchinolonele, CS gen. II, eritromicina.

La bolnavii cu pneumonie comunitară pe fond de diabet zaharat trebuie de ținut cont de unele aspecte terapeutice specifice acestui grup de pacienți:

- Tratamentul antibacterian trebuie început cât mai repede (dacă e posibil, să fie bazat pe rezultatele antibiogrammei) și va fi combinat.
- Trebuie de acordat prioritate antibioticelor din grupa chinolonelor și aztreonamului (acestea au o penetrare intracelulară mai bună și eficacitate la pacienții imunocompromiși). Nu se v-a uita și de posibilitatea de dezvoltare a rezistenței față de antibiotice.
- Controlul eficient al nivelului glucozei influențează sistemul imun.
- Se recomandă imunizarea diabeticilor contra gripei și *Str. pneumoniae*.

Recent au fost finisate câteva studii care au demonstrat, că tratamentul cu statine la diabetici micșorează nu numai riscul bolilor cardiovasculare, dar și cel al pneumoniei.

Chiar și în prezența nivelului normal al creatininei serice, diabeticii pot avea disfuncții renale manifestate prin micro- sau macroalbuminurie. De aceea, multe antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor pulmonare trebuie adaptate la pacienții cu disfuncții renale. Aminoglicozidele, de exemplu, agravează dereglările renale, prezente la diabetici.

Din cauza că defectele imunocelulare pot fi parțial responsabile de incidența crescută a infecțiilor, morbiditatea și mortalitatea înaltă la diabetici, agenții capabili de mărirea funcției celulelor imune teoretic oferă o modalitate terapeutică atractivă de înlocuire a agenților microbieni curenți. Terapia cu citochine exogene poate servi drept o terapie adjuvantă în cadrul infecțiilor complicate, reducând severitatea infecției și protejând riscul imun înalt, sau pot fi utilizate ca vaccin imunoadjuvant. În viitor defectele imunității celulare, prezente la diabetici, pot fi ținta terapiei cu citochine.

## GRIPA ȘI DIABETUL ZAHARAT

Gripa este o cauză substanțială a morbidității și mortalității la diabetici. În timpul epidemiilor de gripă la diabetici crește rata pneumoniilor, cetoacidozei și mortalității. Infecția gripală, prin reducerea clearance-ului ciliar, favorizează suprainfecțiile bacteriene. Există câteva puncte importante în ceea ce privește gripa la diabetici: virușii gripei cresc în titre înalte în plămâni diabetici; hiperglicemia scade cantitatea proteinelor surfactantului. Diabeticii trebuie vaccinați contra gripei, în pofida răspunsului postvaccinal slab.

## TUBERCULOZA ȘI DIABETUL ZAHARAT

Conform datelor mai multor cercetători, tuberculoza activă în caz de DZ se depistează de 5 – 9 ori mai des decât la persoanele cu metabolismul normal. Mai ales sunt predispuși la îmbolnăvire persoanele cu DZ decompensat, cu evoluție gravă și cu complicații ale acestuia.

În caz de asociere a DZ și tuberculozei pulmonare, în marea majoritate a cazurilor (90%) diabetul este predecesorul tuberculozei, pe fundalul căruia la diferite etape de evoluție se dezvoltă tuberculoza. Dacă ambele boli se manifestă

odată, este evident, că diabetul fiind „ascuns”, s-a manifestat clinic sub influența tuberculozei achiziționate.

Dacă tuberculoza este depistată la o etapă timpurie, poate fi obișnuită o evoluție mai favorabilă a bolii chiar fiind în asociere cu diabetul. Evoluția gravă, malignă a tuberculozei, cu predispunere la progresare rapidă și destrucție, se întâlnește în caz de tratament incorect a diabetului sau depistarea tardivă a tuberculozei.

O particularitate a manifestărilor clinice ale asocierii tuberculozei și DZ este combinarea simptomelor cu prezența unor „acuze generale” – una din particularitățile manifestărilor clinice ale asocierii morbide. Caracteristică pentru tuberculoză este hipertranspirația, preponderent nocturnă, dar care poate fi prezentă și în caz de DZ. Odată cu creșterea duratei bolii are loc scăderea hipertranspirației până la anhidroza membrelor inferioare, totodată la mulți bolnavi transpirația crește la nivelul părților superioare ale corpului (cap, gât, piept) mai ales noaptea ceea ce simulează hipoglicemia. Alt exemplu ar fi astenia generală care poate fi manifestarea atât a intoxicației tuberculoase, cât și a neuropatiei vegetative diabetice cu hipotensiune ortostatică. Ultima la fel deseori este apreciată ca o stare de hipoglicemie. Desigur, o astfel de abordare a simptomelor poate întârzia adresarea bolnavului la medic și depistarea tardivă a tuberculozei pulmonare.

În formele de focar ale tuberculozei la persoanele cu DZ cel mai des este prezentă subfebrilitatea cu creșterea ei ulterioară până la 38°C spre seară și normalizarea spre dimineață. La unii bolnavi febra are un caracter inversat cu valorile mai mari dimineața și scăderea ei spre seară sau noapte. La o parte din bolnavii cu tuberculoză pulmonară de focar subfebrilitatea se menține mai îndelungat, uneori, chiar necătând la administrarea tratamentului antituberculos

activ administrat. Totodată, trebuie de ținut cont de faptul că subfebrilitatea îndelungată la persoanele cu DZ poate fi și în alte cazuri decât tuberculoza (tonzilită cronică, sepsis cu evoluție subacută, unele colagenoze, colecestita, salpingooforita, tireotxicoza ș.a.). Paralel cu cele enumerate mai sus, se apreciază și alte simptome clinice: iritabilitate, sau din contra, apatie, moleșeală și indiferență la situația înconjurătoare, scăderea capacității de muncă, plâns sau euforie. Toate aceste semne reflectă starea fazică a scoarței cerebrale pe fundalul intoxicației tuberculoase.

Localizarea focarului tuberculos la acești bolnavi este caracteristică – centrală sau în hilul pulmonar, lipsa afectării lobului superior, dezvoltarea formelor exudative (48%), uneori evoluție asimptomatică, progresare rapidă și formarea cavernelor „mute”. La persoanele cu tuberculoză și debut recent de DZ predomină formele abacilare.

În anumite condiții tuberculoza pulmonară pe fundal de DZ poate evolua asimptomatic. Debutul și evoluția ascunse ale tuberculozei se observă mai des copii, adolescenți și tineri, predominant bărbați. Boala la debut poate evolua ascuns, de aceea tuberculoza pulmonară poate fi depistată ocazional la un control radiologic profilactic. Probele tuberculinice sunt, de obicei, manifest pozitive. Odată cu dezvoltarea formelor cronice ale tuberculozei – fibros-cavernoasă, hematogen-disiminată – survine „surmenajul” imunitar și sensibilitatea tuberculinică scade.

Evoluția tuberculozei pe fundalul DZ se deosebește prin normalizarea mai lentă a dereglărilor metabolice, crește durata perioadei intoxicației tuberculoase, vindecarea mai lentă a cavităților destrucției. Cauzele progresării chiar și a formelor mici ale tuberculozei pot fi subaprecierea activității tuberculozei primar

depistate, respectiv, întârzierea începutului tratamentului antituberculos, perturbările în dieta și tratamentul DZ, ceea ce duce la decompensarea acestuia.

Evoluția diabetului în asociere cu tuberculoza achiziționată se caracterizează prin faptul că tuberculoza agravează evoluția bolii de fundal. La bolnavi crește glicemia, crește diureza și glucozuria, se poate instala acidoza. Înrautățirea metabolismului se manifestă prin variațiile mari nictemerale ale glicemiei. Progresează scăderea în greutate. Astfel, orice agravare bruscă a evoluției diabetului trebuie să facă medicul să suspecteze tuberculoză.

Sunt câteva puncte importante ce țin de particularitățile tuberculozei la diabetici:

- ❖ durata diabetului zaharat nu are nici o importanță asupra prevalenței tuberculozei pulmonare;
- ❖ incidența tuberculozei pulmonare este crescută la diabeticii care nu sunt supuși controlului și/sau au o formă gravă de evoluție a diabetului, necesitând doze mari de insulină;
- ❖ problemele diabeticilor cu tuberculoză pulmonară includ forme severe și mai agresive ale evoluției bolii, tendința mai mare spre destrucție și cavitație și mai des au rezistență la tratamentul antituberculos;
- ❖ la diabetici evoluția leziunilor radiologice este mai atipică decât la non-diabetici (afectarea lobilor inferiori, multilobară, incidență crescută a cavitației și revărsat pleural).

## BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ ÎN ASOCIERE CU DZ

Conform datelor diferitor autori , BPCO se asociază cu DZ de la 2 la 16%. În prezent DZ este perceput ca un factor important în mortalitatea BPCO. Unul din studiile efectuate recent a arătat că mortalitatea este mult mai mare în populația cu BPCO în asocieră cu DZ, internați în staționar în faza de exacerbare pe fundal de control glicemic insuficient.

La fel și inflamația cronică este un factor de risc pentru dezvoltarea DZ tip 2. În prezent au apărut dovezi multiple în favoarea teoriei importanței citochinelor proinflamatorii așa ca protein-C-reactivă, interleuchina-6, *tumor necrosis factor-α* în patogenia insulinorezistenței și tipului 2 de DZ.

La bolnavii cu BPCO și DZ s-a apreciat insuficiența respiratorie mai pronunțată și cord pulmonar cronic decompensate, la fel și exacerbări mai frecvente ale bolii și o hiperreactivitate bronșică mai accentuată. Asocieră acestor două patologii este însoțită mai frecvent de o evoluție mai gravă a cardiopatiei ischemice a cordului, a insuficienței cardiace și hipertensiunii arteriale. La fel, s-a demonstrat prin numeroase studii că pacienții cu BPOC și DZ au nevoie de terapie mai intensivă decât cei doar cu BPCO. La bolnavii cu asocieră BPCO și DZ se dezvoltă o hipoxemie mai accentuată, hipertensiune pulmonară mai severă și o rezistență vascular pulmonară mai pronunțată. La HRCT s-au depistat la astfel de pacienți modificări caracteristice microangiopatiei din cadrul BPCO+DZ: vasele parenchimului dilatate, opacități de focar de geneză vasculară cu diametrul 2-5 mm, forma vaselor bine delimitată. Toate aceste modificări pot fi rezultatul microangiopatiei specifice și modificărilor fibrotice caracteristice BPCO-ului.

Un rol important în patogenia DZ și BPCO au dereglările imune: scăderea funcției fagocitare a neutrofilelor, insuficiența imunității T-celulare, crește

activitatea limfocitelor-B și nivelul de anticorpi contra antigenele organospecifice și organonespecifice.

Desigur, toate aceste modificări vor influența și tabloul clinic la pacienții cu BPCO pe fundal de DZ: dispnee mai accentuată, participarea la respirație a mușchilor auxiliari, hipoxemie, policitemie mai ales în stadiul II al BPCO la bolnavii cu obezitate. Mai mult de atât, hypoxemia este prezentă chiar și în lipsa clinicii de insuficiență respiratorie. Exacerbările BPCO sunt mai frecvente și mai prelungite, iar tabloul auscultative poate fi mai sărac, cu progresarea mai rapidă și trecerea în dispneea de tip mixt, formarea timpurie a modificărilor atrofice și sclerotice în plămâni.

Pentru a scădea gradul hipertensiunii pulmonare la astfel de persoane este util de administrat IEC (enalapril 5-10 mg, perindopril 4 mg), iar pentru a obține o bronhodilatatie mai eficientă – ipratropium bromide (preferabil prin nebulaizer), GCS inhalator se recomandă în stadiul III-IV al BPCO.

## ASTMUL BRONȘIC ȘI DIABETUL ZAHARAT

Astmul bronșic este considerat tradițional patologie cu expresie Th-2 citokinică puternică, iar în cadrul DZ tip 1 și altor boli autoimune (artrita reumatoidă, enteropatia glutenică) este prezentă expresia celulelor-Th1. Astfel, este logic de presupus că astfel de patologii ca DZ și AB nu ar trebui să se dezvolte paralel din motivul prezenței balanței între fenotipul Th1 și Th2 al răspunsului imun. Cu toate acestea există studii epidemiologice care arată că asocierea dintre astmul bronșic și diabet zaharat există. Astfel, conform datelor lui Kero J. și coautorii, prezența astmului la copiii cu DZ tip 1 este de 5%, iar alt studiu (N. Wright și J. Wales) arată că aceste date sunt de 12,6%.



Cu diabet zaharat tip 2 suferă preponderent persoanele vârstnice. DZ tip 2 poate fi prezent și la copii, dar el este foarte rar depistat deoarece are tabloul clinic șters. La general, legături patogenetice între DZ tip 2 și AB nu există, dar abordarea modernă a aspectelor profilactice față de aceste patologii are multiple tangențe.

Altă variantă a diabetului este cea iatrogenă sau „diabetul steroid”, apărut ca rezultat al administrării îndelungate a glucocorticosteroidilor sistemici în tratamentul astmului bronșic. E cunoscut faptul, că majoritatea pacienților cu AB răspund bine la tratamentul cu GCS inhalatori. Totodată, circa 1-5% din bolnavii cu AB necesită periodic și administrarea sistemică a GCS. Pentru a evita instalarea diabetului steroid e necesar de apreciat prezența cu adevărat a AB și preferința tratamentului cu GCS inhalatori în asociere cu alte bronhodilatatoare. Administrarea GCS *per os* trebuie să fie bine argumentată: • AB cu exacerbări foarte frecvente și simptome necontrolate; • AB intermitent necontrolat de doze mari de GCS inhalatori; • bolnavii care au administrat anterior GCS *per os* care au nevoie de doze mai mari de steroizi pentru controlul AB cu evoluție gravă. Totodată, este important de a urma regula de bază – prednizolonul trebuie administrat în cure scurte câte 1-2 mg/kg/24 ore timp de 10 zile, cu scăderea treptată a dozei pe fond de GCS inhalatori. Este inadmisibilă administrarea în tratamentul AB a GCS deponenți (dexametazon, chenalog, policartolon) deoarece aceștia cel mai tare provoacă supresia suprarenalelor. Cele mai puțin dăunătoare preparate pentru copii, gravide și maturii cu AB sunt GCS inhalatori – budesonida și fluticazon propionat. Ultimii ani au apărut informații despre preparate noi (inhibitorii activității factorului nuclear – NF-kappa B, activatorii receptorilor-PPA $\gamma$  și altele) care pot influența procesele imunopatologice din cadrul AB, DZ și altor patologii.

Astfel, pentru bolnavii cu AB în asociere cu DZ cel mai important este profilaxia apariției complicațiilor, corecția oportună a tratamentului, preferabil cu excluderea maximală a necesității administrării GCS sistemici. Pentru atingerea controlului asupra AB sunt foarte importante astfel de momente ca alimentația corectă a pacienților, excluderea hipodinamiei, lupta cu obezitatea și tabagismul. Terapia antiastmatică cu bronhodilatatoare inhalatoare moderne care permit îndepărtarea momentului administrării sau utilizarea unor doze foarte mici de GCS sistemici, va permite evitarea multiplelor complicații sau agravări a stării pacienților cu AB și DZ.

### FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Fibroza pulmonară idiopatică (IPF – idiopathic pulmonary fibrosis) este o patologie pulmonară interstițială difuză cu etiologia neidentificată și caracterizată prin inflamația și fibroza parenchimului pulmonar, cu evoluție progresivă și de obicei fatală. Studiile epidemiologice au evidențiat tabagismul, antidepresantrle, refluxul gastroesofagian și expunerea la noxele profesionale ca factori de risc potențiali pentru IPF. Pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică sunt de obicei de vârstă medie, cuprinsă între 40 și 70 ani. Iar vârsta este un factor important care contribuie la apariția bolilor legate de aceasta, așa ca obezitatea, hipertensiunea, diabetul zaharat, hiperlipidemia și hiperuricemia. Prevalența asocierii IPF cu DZ nu este cunoscută, însă unii autori relatează că 4-9% din bolnavii cu IPF au și DZ. Totodată DZ poate fi un factor independent în dezvoltarea IPF datorită modificărilor metabolice cu impact asupra pulmonilor. Această temă este la început de cale și prezintă un teren de cercetare vast pentru noi studii.

## BIBLIOGRAFIE

1. ABRAMOWITZ, S, GEORGE, CL, MAURICE, JS. Chronic respiratory disease and diabetes. *Rev Allergy* 1969;23,972-977
2. AKBAR DH. Bacterial pneumonia: comparison between diabetics and non-diabetics. *Acta Diabetol.* 2001; 38(2): 77-82.
3. ALBERTI KGMM. The diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Voice* 1999; 44: 35-41.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl.1): 23-31.
5. AMERICAN THORACIC SOCIETY GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ADULTS WITH COMMUNITA-AQUIRED PNEUMONIA. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, vol 163, pp. 1730-1754.
6. ANESTIADI Z. *Endocrinologie clinică*. Curs de prelegeri. Chișinău, 2004, p.
7. ANESTIADI Z. *Noi posibilități de compensare a diabetului zaharat tip 1, tip 2 insulin necesitant, și prevenirea complicațiilor diabetice vasculare*. Indicații metodice pentru medici. Chișinău, 2003, p. 6-12.
8. ANESTIADI Z., ZOTA L., ANESTIADI V.V. și coaut. Aspecte contemporane ale diabetului zaharat și prevenirea complicațiilor angiopatice. Congresul II de Medicină Internă cu participare internațională. Volum de rezumate. Chișinău, 2007, p.225-229.
9. ANESTIADI Z., ZOTA L. Epidemiologia diabetului zaharat în Republica Moldova. Congresul II de Medicină Internă cu participare internațională. Volum de rezumate. Chișinău, 2007, p.229-230.

10. Anuarul statistic „Sănătatea publică în Moldova”, Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar, anii 2003, 2005-2007.
11. ARDIGO D, VALTUENA S, ZAVARONI I, BARONI MC, DELSIGNORE R. Pulmonary complications in diabetes mellitus: the role of glycemic control. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004 Dec; 3 (4): 455-8.
12. ASANUMA Y, FUJIYA S. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1985; 1: 95-101.
13. ASAULYUK I.K., BOYCHAK M.P. Peculiarities of pneumonia in diabetes melitus patients. *Ukr. J. Pulm.* 2000; 3: 35-37.
14. BASHAR M, ALCABES P, RONI WN, et al. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest* 2001; 120: 1514-1519.
15. BENBASSAT CA, STERN E, KRAMER M, et al. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci*. 2001; 322(3): 127-32.
16. BOYD C. M. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance / C. M. Boyd, J. Darer, C. Boult et al. // J. A. M. A. 2005. - Vol. 294, № 6. - P. 716 - 724.
17. BOTNARU V. Bolile aparatului respirator. Chișinău, 2001, pp. 157-200.
18. BOTNARU V. *Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări metodice*. Chișinău, 2004; pp. 23-32.
19. BOTNARU V, ANESTIADI Z., RUSU D. Diabetul zaharat – predictorul severității în pneumonia comunitară. *ArtaMedica*. Chișinău, 2007, nr 2 (23), p. 41-43.

20. BOTNARU V., COJOCARU S., PANFIL L. și col. Particularități clinico-evolutive ale pneumoniilor la vârstnici. *Actualități în epidemiologia, depistarea, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice*. Conferința științifico-practică anuală. Institutul de Ftiziopneumologie 26 octombrie, 2001, 151-156.
21. BOTNARU V., GAVRILIUC A., PANFIL L. Antibioterapie empirică a pneumoniilor. Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice. *Materialele conferinței IX a fiziopulmonologilor din Republica Moldova*; 1999: p. 124.
22. BOTNARU V., HOTINEANU R., CONDRAȚCHI L. și col. Particularitățile evoluției pneumoniilor la bolnavii cu diabet zaharat. *Materialele conferinței SCM „Sf. Arh. Mihail”*. Chișinău 2002, p. 32-34.
23. BOTNARU V., RUSU D. Pneumonia comunitară: corelații etiologice și evolutive. A XII-a conferință de Ftiziopneumologie din Republica Moldova. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2007, p. 91-93.
24. BOTNARU V., RUSU D., GAVRILIUC A. și col. Particularități de evoluție a pneumoniei comunitare la diabetici. *Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice*. Al III-lea Congres Național de Ftiziopneumologie din Republica Moldova. Chișinău, 2005, pp. 170-178.
25. BOTNARU V., RUSU D., MUNTEANU O. și col. Pneumonia comunitară la vârstnici. *Anale Științifice. Probleme actuale în medicina internă*. Chișinău, 2007. Ediția a VIII-a, vol. 3, p. 171-175.

26. BOTNARU V., RUSU D., PANFIL L. și coaut. Pneumonia comunitară: actualități clinico-evolutive. Congresul II de Medicină Internă cu participare internațională. Volum de rezumate. Chișinău, 2007, p.117-178.
27. BOULBOU MS, GOURGOULIANIS KI, KLISIARIS VK, et al. Diabetes mellitus and lung function. *Med Princ Pract*. 2003; 12(2): 87-91.
28. BOUTER KP, DIEPERSLOOT RJ, VAN-ROMUNDE LK, et al. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12: 61-65.
29. BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
30. BOYKO EJ, LIPSKY BA.: Infection in diabetes. In *Diabetes in America*. 2<sup>nd</sup> ed. Harris MI, Cowie CC, Stern MP, Boyco EJ, Reiber GE, Bennet PH, Eds. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1995: p. 485-499.
31. CARRATALÀ J, ROSÓN B, FERNÁNDEZ-SIVILLA A, et al. Bacteriemic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med* 1998; 158: 868-872.
32. CASSIERE HA, NIDERMAN MS. Community-acquired pneumonia. *Dis Mon* 1998; 44 (11): 613-675.
33. Centers for Disease Control and Prevention Premature deaths, monthly mortality and monthly physician contacts: United States. *Morb Mortl Wkly Rep* 1997; 46: 556.
34. COTELEA E., GROPPA L., BALTAG N., MIGALI N. și coaut. Posibilitățile de prevenție a diabetului zaharat tip 2. Congresul II de Medicină Internă cu participare internațională. Volum de rezumate. Chișinău, 2007, p.235-238.

35. DAVIS TM, KNUIMAN M, KENDALL P, et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 153-9.
36. DEEG R, ZIEGENHORN J. Kinetic enzymatic method for automated determination of total cholesterol in serum. *Clin Chem* 1983; 29: 1798-802.
37. DELAMAIRE M, MAUGENDRE D, MORENO M, LE GOFF MC, Allannic H, GENETED B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14: 29-34.
38. Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie. Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC). Standardisierung von Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten. (Recommendation of the German Society of Clinical Chemistry. Standardization of methods for measurement of enzymatic activities in biological fluids.) *Z Klin Chem Klin Biochem* 1972; 10: 182-92.
39. FINE MJ, AUBLE TE, YEALY DN, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
40. FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 134-141.
41. GHERASIM L. Bolile metabolice. Diabetul zaharat. În: *Medicină internă sub redacția L. Gherasim*, vol. II. Editura Medicală, București, 1996, p. 1206.
42. GOLDMAN MD. Lung Dysfunction in Diabetes. *Diabetes Care* 26, 2003;1915-1918.

43. GUAZZI M, OREGLIA I, GUAZZI MD. Insulin improves alveolar-capillary membrane gas conductance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1802-1806.
44. GUPTAN A, SHAH A. Tuberculosis and diabetes mellitus: an appraisal. *Ind J Tub* 2000; 47, 3: 2-8.
45. HUCHON G, WOODHEAD M pour l'European Study on Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) committee. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Resp Rev* 1998; 8: 61, 391-426.
46. HUG BL, ROSSI M. A year's review of bacterial pneumonia at the central hospital Lucerne, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 687-692. [www.smw.ch](http://www.smw.ch)
47. HOUSTON MS, SILVERSTEIN MD, SUMAN VJ. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection : community-based study. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2190-2195.
48. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161,646-664
49. INNOCETI F, FABBRI A, ANICHINI R, TUCI S, et al. Indications of reduced pulmonary function in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:161-168.
50. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a 3-year prospective study in Japan. *Chest* 1998; 114: 1588-1593.
51. ISOTANI H, NAKAMURA Y, KAMEOKA K, et al. Pulmonary diffusing capacity, serum angiotensin-converting enzyme activity and the angiotensin-converting enzyme gene in Japanese non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 173-177.



52. JONES RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24 (1): 121-134.
53. JOSHI N, CAPUTO GM, WEITEKEMP MR, KARCHMER AW. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906-1912.
54. KLEIN BE, MOSS SE, KLEIN R, CRUICKSHANKS KJ. Is peak expiratory flow rate a predictor of complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 301-306.
55. KOZIEL H, KOZIEL MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 65-90.
56. KUAN-YU CHEN, PO-REN HSUEH, YUANG-SHUANG LIAW, PAN-CHYR YANG, et al. Emphasis on *Klebsiella pneumoniae* in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2000; 117: 1685-1689.
57. LANGE P, GROTH S, KASTRUP, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 1989; 2: 14-19.
58. LEELARASAMEE A., DHIRAPUTRA C., HUNNANGKUL S. Severe pneumococical infection at a Thai hospital. *Int. J. Infect. Dis.* 1999; 3(2): 147-152.
59. LEIBOVICI L, YEHEZKELLI Y, PORTER A, et al. Influence of diabetes mellitus and glycemic control on the characteristics and outcome of common infections. *Diabet Med* 1996 May; 13(5):457-463.
60. LJUBIC S, BALACHANDRAN A, PAVLIC-RENAR I, et al. Pulmonary infections in diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 2005; 4: 115-124.

61. LJUBIC S, METELKO Ž, CAR N, et al. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998; 114: 1033-1035.
62. MACFARLANE J, BOSWELL T, DOUGLAS G et al. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Thorax* 2001; 56 (suppl 4), 1-64.
63. [main.rudn.ru/\\_new/russian/win/tubrus/06.../06\\_02\\_concom\\_DM.htm](http://main.rudn.ru/_new/russian/win/tubrus/06.../06_02_concom_DM.htm)  
(15.05.2012)
64. MARVISI M, BARTILINI L, DEL BORRELLO P, et al. Pulmonary function in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Respiration*. 2001; 68 (3): 268-272.
65. MATCOVSCHI S., DUMITRAȘ T., ARSENI O. Unele aspecte etiologice ale pneumoniei comunitare la adult. *Materialele conferinței științifico-practice „Actualități în ftiziopneumologie. Metode de limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, fiziologie și terapie generală”* Chișinău 2006, p.36
66. MATSUBARA T, HARA F. The pulmonary function and histopathological studies of the lung in diabetes mellitus. *Nappon Ika Daigaku Zasshi* 1991; 58: 528-536.
67. McALISTER FA. Mild hyperglycemia worsens outcomes in community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005; 28: 810-15.
68. McMAHON MM, BISTRIAN BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 1-9.
69. MC MARTIN MUÑOZ, A. GOMEZ DE LA CAMARA, A. ROMAN MARTINEZ, et al. Riesgo de infecciones y control metabólico en

pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *An. Med. Interna* (Madrid) 2004; vol. 21, n.3.

70. MIGALI N. "Diabetul zaharat" în Actualități în Medicina Internă: curs universitar./Liliana Groppa. – Chișinău:Tipografia "Reclama", 2006. pp. 484 - 487.
71. METLAY JP, FINE MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Am Intern Med* 2003; 138: 109-118.
72. MEXAS AM, HESS RS, HAWKINS EC, MARTIN LD. Pulmonary lasions in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2006; 20(1): 47-51.
73. MOUTSCHEN M. Alterations in natural immunity and risk of infection in patients with diabetes mellitus (in Belgian). *Rev Med Liege* 2005; 60: 541-544.
74. MUCHOVA J, LIPTACOVA A, ORSZAGHOVA Z, et al. Antioxidant systems in polymorphonuclear leucocytes of type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 74-78.
75. NAGAMACHI S, JINNOUCHI S, FLORES LG et al. 123 I-MIBG lung uptake in patients with diabetes mellitus. *Kaku Igaku* 1997; 34 (9): 7978-805.
76. NAJMUTDINOVA DK, SAATOV L. Lung local defense in experimental diabetes mellitus and the effect of 11,20-dihydroxyecdysone in combination with maninil. *Arch Insect Biochem Physiol* 1999; 41 (3): 144-147.
77. NAVARRO J, RAINISIO M, HARMS HK, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-section analysis of data from the ERCE. *Eur Respir J* 2001; 18: 298-305.

78. NIEDERMAN MS, MANDELL LA, ANZUETO A. et al. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia: diagnosis, assesment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-1754.
79. NIRANJAN V, ME BRAYER DG, RAMIREZ LC et al. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1997; 103 (6): 504-513.
80. OLDENBORG PA, SEHLIN J. Hyperglycemia *in vitro* attenuates insulin-stimulated chemokinesis in normal human neutrophils. Role of protein kinase C activation. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 635-640.
81. PEREZ-GUZMAN C, TORRES-CRUZ A, VILLAREAL-VALERDE H, et al. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 455-461.
82. PERNER A, NIELSEN SE, RASK-MADSEN J. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4): 642-5.
83. POPOV D, HASU M, COSTACHE G et al. Capillary and aortic endothelia interact in situ with nonenzymatically glycated albumin and develop specific alterations in early experimental diabetes. *Acta Diabetol* 1997; 34 (4): 285-293.
84. POPOV D, SEMIONESCU M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur Respir J* 1997; 10: 1850-1858.
85. POZZILI P, LESLIE RDG. Infection and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabet Med* 1994; 11: 935-941.

86. POWERS AC. Diabetes mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al eds. *Harrison's principles of internal medicine 15<sup>th</sup> ed.* 2001, McGraw-Hill. New York, NY: 2109-2137
87. RAUSCHER M. Diabetes News. Risk of common infections elevated in diabetics. *Diabete Care* 2005 Nov; 7.
88. RĂDUCANU-LICHIARDOPOL C, MOȚA M., BISTRICEANU M., PĂNUȘ C. Stresul oxidativ în diabetul zaharat. *Infomedica* 2000; 3(73): 4-8.
89. RODACKI M, SVOREN B, BUTTY V, et al. Altered Natural Killer in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes* 2007; 56: 177-185.
90. RUIZ M, EWIG S, MARCOS MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
91. RUSU D., BOTNARU V., BOLOGA V. și coaut. Aspecte etiologice ale pneumoniei comunitare. *Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Al III-lea Congres Național de Ftiziopneumologie din Republica Moldova, 2005*, pp. 95-96.
92. RUSU D. Pneumonia comunitară: aspecte clinico-evolutive și de management. Autoreferat al tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2007: 22pp.
93. SANDLER M. Is the lung a “target organ” in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 1990;150: 1385-1388.
94. SCHUYLER M, NIEWOEHNER D, INKLEY S, KOHN R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Resp Dis* 1976; 113: 37-41.

95. SEGADO SORIANO A., LYPEZ GONZBLEZ COBOS C., GRANDA MARTYN MI. et al. Infections pathology in diabetic patients cared for in an emergency department. *An Med Interna* 1999; 16 (1): 3-7.
96. SINHA S, GULERIA R, MIRSA A, et al. Pulmonary functions in patients with type 2 diabetes mellitus & correlation with anthropometry & microvascular complications. *Indian J Med Res.* 2004; 119(2): 66-71.
97. SSHLEICHER ED, WAGNER E, NERLIH AG, et al. Increased accumulation of the glycooxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl) lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997; 99(3): 457-468.
98. STALLONE DD. The influence of obesity and its treatment on the immune system. *Nutr Rev* 1994; 52: 37-50.
99. STROJEK K, ZIORA D, SROCZYNSKI J, OKLEK K. Pulmonary complications of type1 diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35: 1173-1176.
100. TAN JS. Infectious complications in patients with diabetes mellitus. *Interational Diabetes Monitor* 2000; 12: 1-7.
101. TATSUJI ENOMOTO, JIRO USUKI, et al. Diabetes mellitus may increase risc for Idiopaathic Pulmonary Fibrosis. From the Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, and Omiya City Clinic, Saitama, Japan, 2002.
102. TAYLOR SN, SANDERS CU. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection. *Am J Med.* 1999; 107(1a): 12S-27S.
103. TRICIA M. McKEEVER, PHILIP J. WESTON, RICHARD HUBBARD, ANDREW FOGARTY. Lung function and Glucose Metabolism: An analysis of Data from the Third National Health and Nutrition

- Examination Survey. *American Journal of Epidemiology* 2005. 161 (6): 546-556, doi: 10. 1093/aje/kwi07.
104. VALDEZ R, NARAYAN KM, GEISS LS, ENGELGAU MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and with US adults. *Am J Public Health*. 1999; 89 (11): 1715-1721.
105. WEYNAND B, JONCKHEERE A, FRANS A et al. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999; 66 (1): 14-19.
106. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. *Br Med J* 1998; 317: 371-375.
107. YOSHIKAWA TT. Infectious Complications of diabetes mellitus in the elderly. *Clinical Geriatrics* 1998 Nov; 6 (11).
108. ZIMMET P, ALBERTI KG, SHAW J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
109. АНУФРИЕВ И.И. Трудности терапии пневмоний у больных сахарным диабетом. В кн.: 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. С.- Петербург, 2000: 205.
110. АСАУЛЮК И.К. К вопросу лечения пневмоний у больных сахарным диабетом с тяжелым течением. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999: 283.
111. АСФАНДИЯРОВА Н.С., КОЛЧЕВА Н.Г., ШАТРОВА И.В., ГОНЧАРЕНКО Л.В. Сравнительная иммунопатология сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии*, 1998; том 44, № 6: стр. 3-5.

112. БАГРОВА Л.О., ВОСТРИКОВА Е.А., ОСИПОВ А.Г. и др. Структура летальности при пневмонии. В кн.: 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. С.- Петербург, 2000: 206.
113. БАЛАБОЛКИН М.И., и др. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете. *Кардиология*, 2000; том 40, № 10: стр. 74-87.
114. БАЛАБОЛКИН М.И., КРЕМИНСКАЯ В.М. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. *Тер. Арх.* 1999; 10: 12-17.
115. БАЛАБОЛКИН М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. - С. 178-190.
116. БАЧИНСКАЯ Е.Н. Возбудители внебольничных пневмоний на пороге нового тысячелетия. *Антибиотики и химиотерапия*, 2000; 45 (11): стр. 21-28.
117. ГАГАРИН Г.К., ДОРДИНА С.Г., КОЖЕВНИКОВ А.А. Болезни органов дыхания у больных сахарным диабетом. 7-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. Москва, 1997. [www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru)
118. ГОНЧАРОВА Т.А., АНТОНОВ В.Н., ВОЛКОВА Э.Г. Течение пневмонии у больных с сахарным диабетом. В кн.: 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. С.- Петербург, 2000: 208.
119. ГОНЧАРОВА Т.А., ИГНАТОВА Г.Л., ВОЛКОВА Э.Г., АНТОНОВ В.Н. Особенности течения пневмоний у больных сахарным диабетом.



- В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999: 267.
120. ГРИНШПУН М.Н., МАЗОВЕЦКИЙ А.Г., ГАЛЕНOK В.А. и др. Клиническое значение определения гликозилированных гемоглобинов у больных сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*, 1985. № 6. стр. 80-85.
121. ДЕДОВ И.И., ШЕСТАКОВА М.В. *Диабетическая нефропатия*. Универсум Паблишинг, Москва, 2000. стр. 25.
122. ЕФИМОВ А.С. и др. Диабетическое поражение внутренних органов. *Врачебное дело* 1994; 3(4): 18-23.
123. ЗОЛОЕВА Э.И., ГАЛСТЯН Г.Р. Особенности течения микозов у больных сахарным диабетом. *Лечащий Врач*, 2004; № 6: стр. 32-35.
124. КАХНОВСКИЙ И., ГОЛУБЯТНИКОВА Г., МАХНАЧ Г. Неспецифические заболевания легких у больных сахарным диабетом. *Врач* 1997, № 8: 22-24.
125. КОЗНЮК Г, МРОЧЕК Л. «Клинические симптомы туберкулеза легких при диабете».  
[www.primamunc.ru/public/endocrinology/endocrinology-0097.shtml](http://www.primamunc.ru/public/endocrinology/endocrinology-0097.shtml)  
(07.05.2012)
126. КОЗНЮК Г, МРОЧЕК Л. [www.primamunc.ru/public/endocrinology/endocrinology-0095.shtml](http://www.primamunc.ru/public/endocrinology/endocrinology-0095.shtml) (07.05.2012)
127. МАХНАЧ Г.К. Особенности течения острой пневмонии у больных сахарным диабетом. В кн.: 7-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1997: 267.
128. НОНИКОВ В.Е. Антибактериальная терапия пневмонии в стационаре. *Русский медицинский журнал*. 2001; № 21: стр. 923-929.

129. ПЕРЦЕВА Т.А., ТИЩЕНКО И.В., БОНДАРЕВА О.А., и др. Анализ степени тяжести и риска внебольничной пневмонии у больных сахарным диабетом. 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. С.-Петербург, 2003. [www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru)
130. РАКОВ А.Л., ПАНФИЛОВ Д.Н., ГЕЛЬЦЕР Б.И. Местный клеточный и гуморальный иммунитет у больных пневмонией. *Клиническая медицина*, 2000 ; том 78, № 10: стр. 32-36.
131. САЛТЫКОВ Б.Б., БЕЛИКОВ В.К. Иммуноморфологическое изучение диабетической микроангиопатии. *Арх. Пат.* 2000; 2: 5-9.
132. СЕВЕРИНЕНКО Р.М., ШЕСТАКОВА Н.В., ГЕРАСИМЕНКО М.И. Особенности течения пневмоний при сахарном диабете. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999: 286.
133. СИНОПАЛЬНИКОВ А.И. *Рациональная антибиотикотерапия пневмоний: Метод. Рекомендации.* Москва. 1997. стр. 18.
134. ТИТОВА Е.А. Сахарный диабет и болезни органов дыхания. *Пульмонология* 2003, 3: 101-103.
135. ШУСТОВ С.Б., ХАЛИМОВ Ю.Ш. *Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии.* Санкт-Петербург, 2001, стр.129.