

**Linee – guida per una corretta strategia
vaccinale e appropriatezza prescrittiva per
la terapia delle infezioni nel paziente con
sindrome metabolica**

Dott. Vincenzo Maria Monda

**U.O. Medicina Interna
Malattie del Metabolismo e Ricambio
Servizio Diabetologico
AUSL Ferrara**

Ferrara 22 APRILE 2017

Rischio infettivo: un nuovo *pattern* di complicanze della malattia diabetica?

In aggiunta alle classiche complicanze micro- e macro-vascolari del diabete, le complicanze infettive rappresentano un altro *pattern* di complicanze.

Il DM è stato, infatti, associato ad una compromissione della risposta T-cellulare, della funzione dei granulociti neutrofili e dell'immunità umorale:

↓ produzione di IL-1 e IL-6 in risposta al LPS da parte delle cellule monocito-macrofagiche

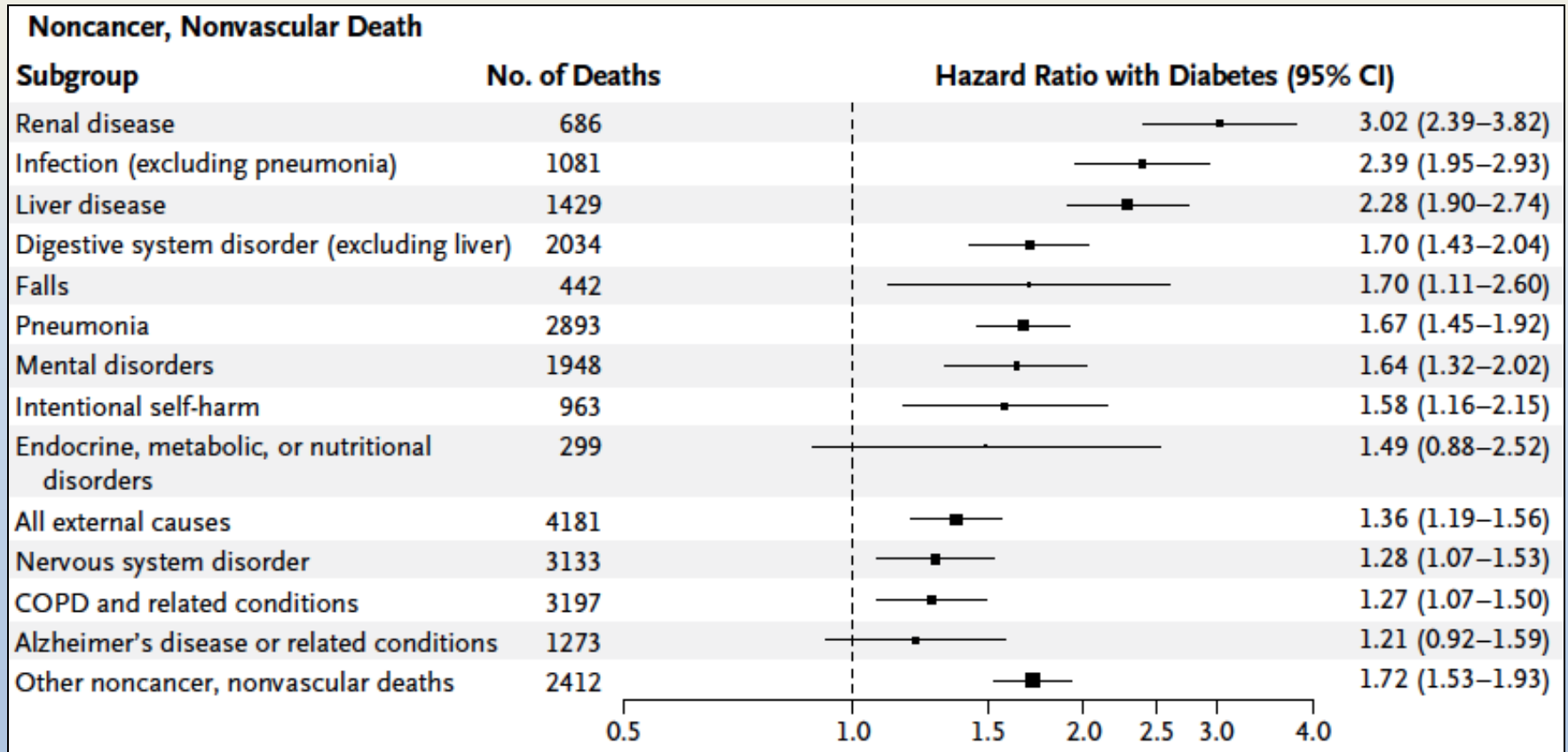
↓ produzione di IFN- γ e di TNF- α da parte dei linfociti T

↓ attività fagocitica e chemiotassi dei granulociti neutrofili¹⁻²

1. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). FEMS Immunol Med Microbiol. 1999 Dec;26(3-4):259-65
2. Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. Diabetes Metab Res Rev. 2007 Jan;23(1):3-13.

Infections in patients with diabetes mellitus

Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death.



Emerging Risk Factors Collaboration., Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. *N Engl J Med* 2011;364:829-41

Major infections associated with diabetes mellitus

Respiratory infections:

- Streptococcus pneumoniae
- Influenzavirus
- Tuberculosis

Urinary tract infections:

- Asymptomatic bacteriuria
- Fungal cystitis
- Emphysematous cystitis
- Bacteria pyelonephritis
- Perinephric abscess

Gastrointestinal and liver infections:

- Helicobacter pylori infection
- Oral and esophageal candidiasis
- Emphysematous cholecystitis
- Hepatitis B
- Hepatitis C

Skin and soft tissue infections:

- Foot infections
- Necrotizing fasciitis
- Fournier's gangrene

Head infections:

- Invasive external otitis
- Rhinocerebral mucormycosis
- Periodontitis

Infezioni respiratorie

Le infezioni dell'apparato respiratorio più frequenti nel paziente con diabete sono rappresentate da:

- ✓ Infezioni da *Streptococcus pneumoniae*
- ✓ Virus influenzali

ADA (American Diabetes Association) e ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) raccomandano la vaccinazione anti-pneumococcica e anti-influenzale nei pazienti con DM¹⁻².

Il vaccino riduce la frequenza delle infezioni, la frequenza e la durata delle ospedalizzazioni e la mortalità correlata alle infezioni respiratorie, e, di conseguenza, la spesa sanitaria.

La copertura vaccinale per queste 2 infezioni rimane, ciononostante, inadeguata³.

1. American Diabetes Association (ADA). Standard of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care 2011; 33. S11-61
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Pink Book: Chapters Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. 12° Edition. April 2011
3. Aubert C, Vaudaux B, Bart PA. Immunization guidelines regarding patients with a chronic disease. Rev Med Suisse 2010; 6: 798-203

Indicazioni per la vaccinazione anti-influenzale

G.U.18 febbraio 2017

Obiettivo primario della vaccinazione anti-influenzale è la prevenzione delle forme gravi di influenza in particolare nelle categorie a maggiore rischio di patologia complicata. Pertanto, oltre ai soggetti a rischio per età, la vaccinazione è raccomandata a tutti i soggetti oltre i sei mesi di vita nelle seguenti condizioni patologiche:

- Malattie croniche dell'apparato respiratorio (incluse l'asma di grado severo, le displasie polmonari, la fibrosi cistica e la BPCO)
- Malattie dell'apparato cardio-circolatorio (incluse le cardiopatie congenite e acquisite)
- Malattie metaboliche quali diabete mellito o obesità con BMI>30 e gravi patologie associate
- Soggetti affetti da patologie neoplastiche
- Insufficienza renale/surrenalica cronica
- Malattie epatiche croniche
- Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale
- Malattie ematologiche ed emoglobinopatie
- Immunodeficienze congenite o acquisite compresa l'infezione da HIV e le forme di immunodepressione iatrogena da farmaci
- Patologie per le quali sono programmati interventi di chirurgia maggiore
- Patologie associate a un incrementato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie quali le malattie neuromuscolari
- Soggetti splenectomizzati
- Bambini o adolescenti in terapia a lungo termine con acido acetilsalicilico a rischio di sviluppare sindrome di Reye in caso di sopraggiunta infezione influenzale
- Soggetti di qualunque età residenti in strutture socio-sanitarie, in particolare anziani e disabili
- Soggetti conviventi con persone appartenenti a categorie a elevato rischio

Indicazioni per la vaccinazione anti-pneumococcica

G.U. 18 febbraio 2017

La presenza di patologie predisponenti può indurre un aumentato rischio di infezione pneumococcica severa e delle sue complicanze. Di conseguenza la vaccinazione antipneumococcica è consigliata a tutti coloro che presentino le seguenti patologie o condizioni predisponenti:

- Cardiopatie croniche
- Malattie polmonari croniche
- Diabete Mellito
- Epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool
- Alcoolismo cronico
- Soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento
- Presenza di impianto cocleare
- Emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia
- Immunodeficienze congenite o acquisite
- Infezione da HIV
- Condizioni di asplenia anatomica o funzionale e pazienti candidati alla splenectomia
- Patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo)
- Neoplasie diffuse
- Trapianto d'organo o di midollo
- Patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine Insufficienza renale/surrenalica cronica

Indicazioni per la vaccinazione anti-pneumococcica

Nei pazienti con polmonite pneumococcica l'introduzione di una terapia antibiotica non modifica significativamente la probabilità di morte nelle prime 24 ore¹.

L'introduzione del **vaccino coniugato (PCV)** ha interrotto l'estensione del circolo vizioso che comprende esposizione all'antibiotico, selezione di organismi resistenti nel nasofaringe, diffusione di questi ceppi all'interno della comunità¹.

- Alto grado di efficacia vs IPD, otiti medie, colonizzazione nasofaringea, mortalità per tutte le cause.
- Herd immunity: protezione conferita alla popolazione non vaccinata dalla vaccinazione di un sottogruppo di popolazione.
- Protezione vs ceppi particolarmente virulenti, quale in sierotipo 3².
- Negli USA PCV ha portato ad una riduzione > 90% delle IPD nell'intera popolazione¹.

1. Harrison. Principi di Medicina Interna. 19° Edizione, gennaio 2017. Vol I : 1256,1260-61

2. Sugimoto N, Yamagishi Y, Hirai J, Sakanashi D, Suematsu H, Nishiyama N, Koizumi Y, Mikamo H. Invasive pneumococcal disease caused by mucoid serotype 3 Streptococcus pneumoniae: a case report and literature review. BMC Res Notes. 2017 Jan 4;10(1):21

Vaccini coniugati

L'attivazione diretta dei linfociti B da parte di **antigeni polisaccaridici** presenta le seguenti limitazioni:

- Minore affinità della risposta anticorpale.
- Assenza di memoria immunologica.
- Possibile induzione di tolleranza immunologica.
- Assenza di effetto «buster» a successive dosi di richiamo.
- Inefficacia nei soggetti splenectomizzati

Vaccini coniugati :

- La presenza di una proteina trasportatrice rende la risposta immunitaria da T-indipendente a T-dipendente.
- Determinano memoria immunologica ed effetto «buster».
- Possibilità di utilizzo nelle prime età della vita.

- R. Gasparini, P. Bonanni, RC Coppola, A. Ferro, A. Nastasi, W. Ricciardi, C. Signorelli. Le Vaccinazioni. Dalle acquisizioni scientifiche al miglioramento delle strategie. Società Editrice Universo 2013

Vaccinazioni raccomandate contro le malattie invasive batteriche, per categoria di rischio

Circolare Regionale Emilia Romagna n. 240655 del 19/06/2014

Condizione di rischio	<i>S. pneumoniae</i>		<i>N. meningitidis</i>		<i>Hib</i>
	PCV13	PPSV23	MEN-TETRA coniugato	MEN B DNA ricombinante	
Asplenia anatomica o funzionale	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PCV13, poi un'altra dopo 5 anni	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	Ciclo completo e dosi di richiamo secondo l'età	1 dose se non già vaccinato
Immunodeficienze congenite e acquisite (compreso HIV)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PCV13 poi un'altra dopo 5 anni	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	Ciclo completo e dosi di richiamo secondo l'età	1 dose se non già vaccinato
Deficit fattori del complemento (compresi soggetti in trattamento con Eculizumab) o deficit di properdina	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	Ciclo completo e dosi di richiamo secondo l'età	1 dose se non già vaccinato
Emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia in quanto causa di asplenia funzionale)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	Ciclo completo e dosi di richiamo secondo l'età	1 dose se non già vaccinato
Trapianto di midollo osseo	3 dosi con intervalli di 2 mesi più 1 dopo 12 mesi in presenza di GvHD cronica	Da valutare	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	Ciclo completo e dosi di richiamo secondo l'età	3 dosi con intervalli di 2 mesi
Trapianto di organi solidi con terapia immunosoppressiva in corso	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13			
Perdite di liquor da cause congenite o acquisite	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13			
Portatori di impianto cocleare	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13			

Vaccinazioni raccomandate contro le malattie invasive batteriche, per categoria di rischio

Circolare Regionale Emilia Romagna n. 240655 del 19/06/2014

Condizione di rischio	<i>S. pneumoniae</i>		<i>N. meningitidis</i>		<i>Hib</i>
	PCV13	PPSV23	MEN-TETRA coniugato	MEN B DNA	
Insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PCV13, poi un'altra dopo 5 anni			
Leucemie, linfomi, mieloma multiplo	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13			
Neoplasie diffuse	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13			
Malattie polmonari croniche severe o con insufficienza respiratoria	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13			
Altre malattie polmonari croniche		1 dose			
Cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13			
Diabete mellito in labile compenso metabolico	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13			
Cardiopatie croniche esclusa l'ipertensione	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13			
Persone di età >65 anni istituzionalizzate	1 dose se sono presenti condizioni a rischio per cui è raccomandato tale vaccino	1 dose se sono presenti condizioni a rischio per cui è raccomandato tale vaccino			

DM e infezione tubercolare

- I pazienti con diabete presentano un rischio più elevato di contrarre la tubercolosi rispetto ai soggetti senza malattia diabetica¹⁻².
- I pazienti con diabete hanno un rischio più elevato di sviluppare malattia tubercolare da micobatteri multi-resistenti³.
- Maggiore frequenza di forme atipiche: localizzazioni ai lobi inferiori o multilobari⁴.
- Maggiore frequenza di manifestazioni pleuritiche⁴.
- Rischio di interazioni farmacologiche: la rifampicina, induttore enzimatico del citocromo P 450, può ridurre l'effetto degli ipoglicemizzanti orali (in particolare sulfoniluree)⁴.

1. Restrepo BI, Camerlin AJ, Rahbar MH, Wang W, Restrepo MA, Zarate I, Mora-Guzmán F, Crespo-Solis JG, Briggs J, McCormick JB, Fisher-Hoch SP. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases. *Bull World Health Organ*. 2011 May 1;89(5): 352-9
2. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and Associated Factors of Diabetes Mellitus among Tuberculosis Patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: A Cross Sectional Study. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1): e0147621.
3. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009 Dec;9(12): 737-46
4. Kozeil H, Kozeil MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 65–95

Fattori di rischio per TB post-primaria

Fattore di rischio	Rischio relativo (Odds)
Infezione recente	12,9
Lesioni fibrotiche (guarite spontaneamente)	2-20
Comorbidità:	
Infezione da HIV	> 30
Silicosi	30
IRC/emodialisi	10-25
Diabete	2-4
Terapia immunosoppressiva	10
Post-trapianto d'organo	20-70
Tossicodipendenza per via e.v.	10-30
Fumo di tabacco	2-3
Malnutrizione	2
By-pass digiuno-ileale	30-60

DM e infezioni urinarie

Il DM si associa ad una aumentata prevalenza di infezioni urinarie e di batteriuria asintomatica (ASB)¹.

In particolare l'ASB è circa 3 volte più frequente nelle donne con diabete rispetto alle donne senza diabete, mentre nell'uomo la prevalenza è sovrapponibile².

Nelle donne con diabete e batteriuria asintomatica è stata riscontrata una ridotta concentrazione di IL-6³.

La **pielonefrite acuta** è circa 4-5 volte più frequente nei soggetti con DM rispetto ai soggetti non diabetici, ed è più frequentemente bilaterale³⁻⁵.

Gli agenti patogeni più frequenti sono:

- E.Coli , Enterobacter aerogenes, seguiti da Klebsiella sp, Proteus sp, Candida sp. e Streptococcus sp.

I soggetti con DM hanno un rischio più elevato di complicanze quali:

- Ascessi renali
- Pielonefriti enfisematose
- Necrosi della papilla renale
- Cistiti enfisematose

1. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. Int J Antimicrob Agents. 2008 Feb;31 Suppl 1:S54-7
2. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. Am J Med 2002; 113(S1A): 80S-84S
3. Geerlings SE, Brouwer EC, van Kessel KP, Gaastra W, Hoepelman AM. Cytokine Secretion is Impaired in Women with Diabete Mellitus. Adv Exp Med Biol. 2000;485:255-62.
4. Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. Diabetes Metab Res Rev. 2007 Jan;23(1):3-13
5. Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. Infect Dis Clin North Am. 2001 Jun;15(2):407-21
6. Grupper M, Kravtsov A, Potasman I. Emphysematous cystitis: illustrative case report and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2007 Jan;86(1):47-53

DM e infezioni gastrointestinali ed epatiche

1. Glossite e/o esofagite da **Candida albicans**¹.

2. **Colecistite enfisematosa.**

Patogeni principali: Salmonella enteritidis e Campylobacter sp.

Segno clinico: presenza di crepitazioni alla palpazione addominale

Segno radiologico: presenza di gas nella colecisti alla RX dell'addome o alla TC².

3. **Epatite cronica C**

I soggetti HCV+ hanno un incremento del rischio di sviluppare DMT2 di circa 3 volte³.

I pazienti HCV+ e DMT2 manifestano una malattia epatica più severa con una maggiore tendenza alla evoluzione cirrotica e con un rischio più elevato di epatocarcinoma.

Al contrario, la positività per HBsAg non è apparsa correlata con un aumento del rischio di sviluppare DMT2.

1. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. Diabetes Metab Res Rev. 2007 Jan;23(1):3-13
2. Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. Infect Dis Clin North Am. 2001 Jun;15(2):407-21
3. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association.
4. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, Ruffilli I, Corrado A, Fabiani S, Marchi S, Ferri C, Ferrannini E, Fallahi P. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014 Oct 15;5(5):586-600

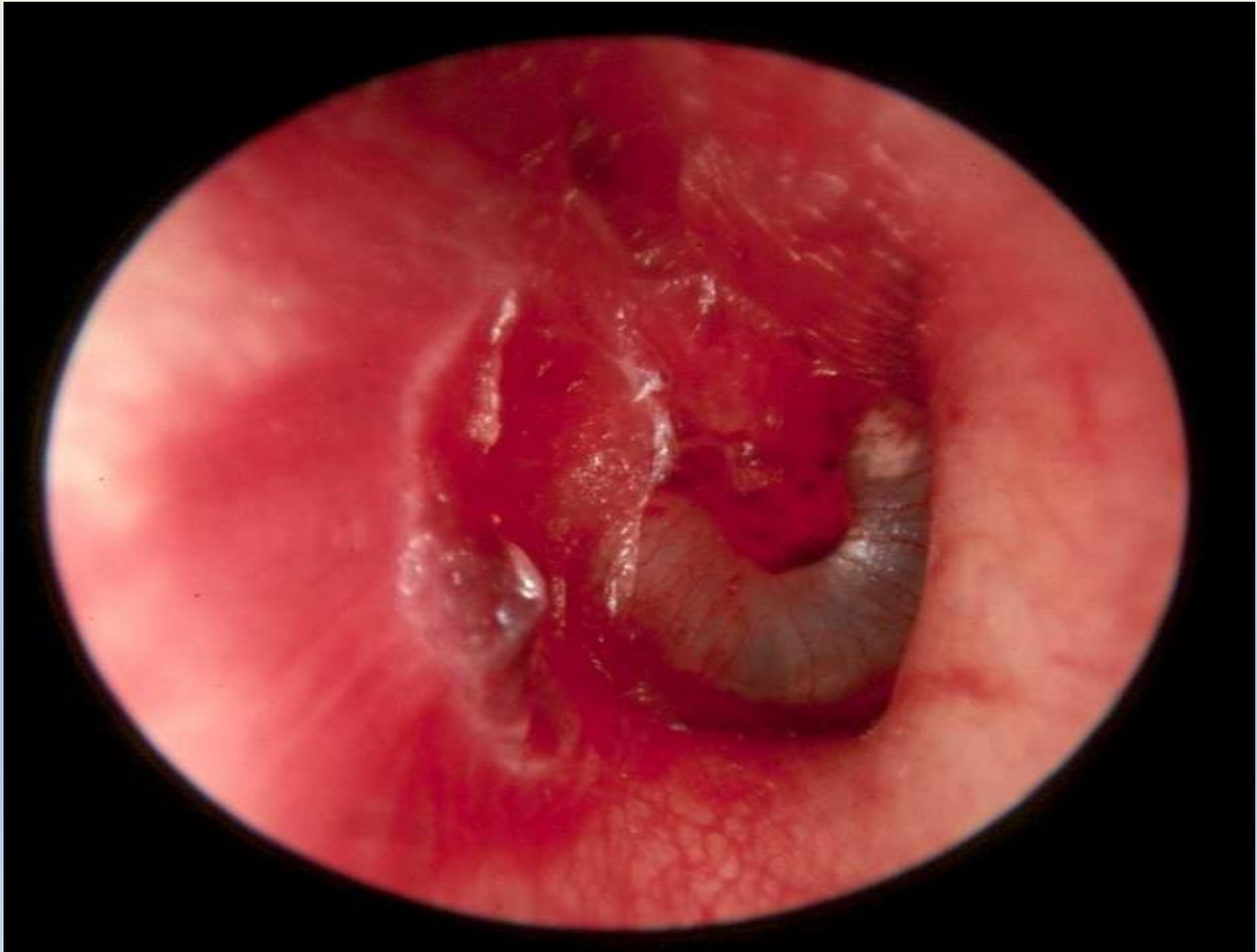
Infezioni della testa e del collo

Otite esterna maligna

- Infezione necrotizzante del condotto uditivo esterno, che può estendersi alla base del cranio, in particolare all'osso temporale¹⁻².
- Tipica del soggetto diabetico anziano.
- Frequente interessamento dei nervi cranici – paralisi del n. faciale 50% dei casi.
- Eziologia : *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus* sp.
- Goal standard per la diagnosi : RM.

1. Rocha J, Baggio H, Cunha C, Niclewicz E, Leite S, Baptista M. Aspectos relevantes da interface entre diabetes mellitus e infecção. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46:221–9.
2. Carfrae MJ, Kesser BW. Malignant otitis externa. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41:537–49

Otite esterna maligna



Infezioni della testa e del collo

Mucormicosi

Patogeni opportunisti a bassa virulenza ma capaci di causare infezioni nei pazienti con diabete e con compromissione della funzione delle cellule ad attività fagocitica (pazienti sottoposti a terapia immunosoppressive e pazienti neoplastici)

Ordine Mucorales : miceti caratterizzati da tallo filamentoso, saprofiti ambientali ubiquitari

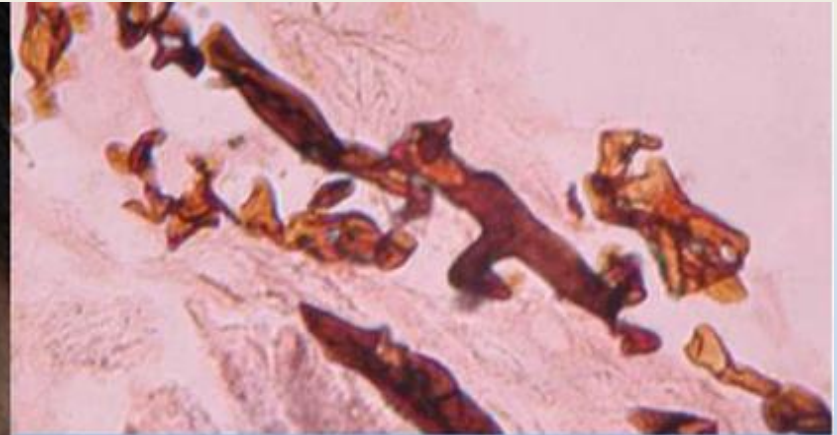
Classe Zygomycetes : caratterizzati da ife di tipo cenocitico e dalla particolare modalità di riproduzione asessuata per *sporangii* e *sporangiospore* e dalla presenza di *rizoidi* nel genere **Rhizopus**

- **Rhizopus** oryzae, la più frequente causa di infezione nel mondo occidentale
- **Rhizopus** microsporus
- **Mucor**
- **Actinomucor**
- **Rhizomucor** pusillus
- **Cunninghamella**
- **Cokeromuces**
- **Lichtheimia** corymbifer
- **Mortierella**
- **Saksenaea**

Manifestazioni cliniche della mucormicosi

- Si verificano in particolare nei pazienti con elevati livelli di ferro libero nel sangue, nei pazienti diabetici in particolare l'iperglicazione delle proteine sequestranti il ferro causa un alterato rilascio di ferro dai depositi (controindicazione all'uso della deferoxamina).
- Inefficacia dei comuni antimicotici, la terapia di elezione è rappresentata dalla **amfotericina B liposomiale**, unica alternativa il **posaconazolo**.
- Malattia **rino-orbito-cerebrale**, la forma più frequente della malattia, tipica del soggetto diabetico: dolore facciale e oculare, visione offuscata, chemosi congiuntivale, perdita della vista e oftalmoplegia (segno di trombosi del seno cavernoso).
- Malattia polmonare: masse isolate, forme plurinodulari e cavitarie.
- Malattia cutanea, altamente invasiva, può esitare in fascite necrotizzante, ma responsiva ad un tempestivo ed aggressivo intervento chirurgico (importanza della diagnosi precoce)
- Malattia gastrointestinale, che può simulare una malattia infiammatoria intestinale, può causare emorragie digestive e perforazione viscerale con elevato tasso di mortalità
- Malattia disseminata ad elevata mortalità (100% nelle forme a **diffusione cerebrale**)¹.

Mucormicosis



Infezioni della testa e del collo

Periodontite

- Frequenza 4 volte ↑ nei soggetti con DM
- Considerata la **sesta più comune complicanza** del DM.
- E' associata con un peggioramento della insulino-resistenza.
- Il peggioramento del compenso glicemico è sua volta associato con una aumentata incidenza e con un peggioramento della malattia periodontale¹⁻³.

1. Alves C, Andion J, Brandão M, Menezes R. Pathogenic aspects of the periodontal disease associated to diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51:1050-7. 85.
2. Nagasawa T, Noda M, Katagiri S, Takaichi M, Takahashi Y, WaraAswapati N, et al. Relationship between periodontitis and diabetes - importance of a clinical study to prove the vicious cycle. Intern Med 2010;49:881-5. 86.
3. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2010;5:CD004714.

Periodontite



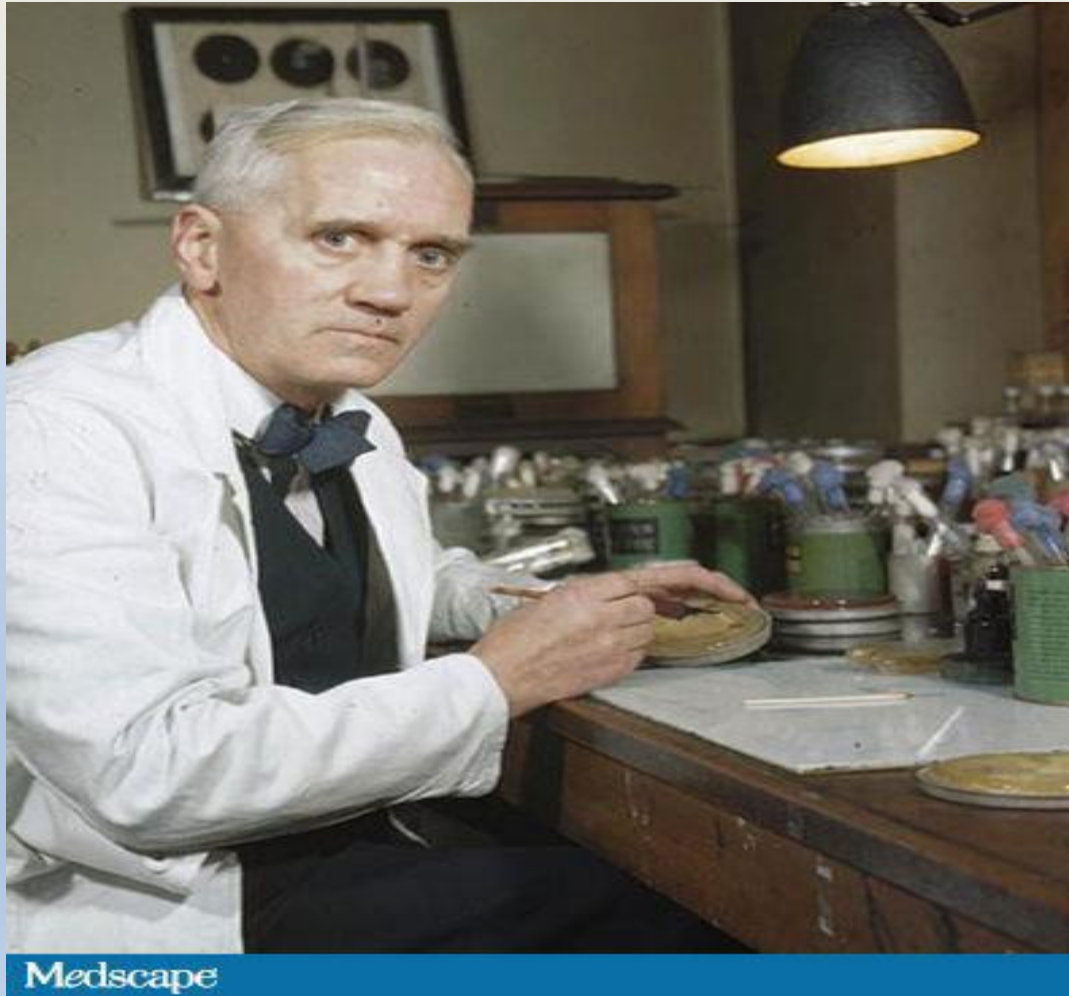
STEWARDSHIP ANTIMICROBICA

Pratica tesa a favorire l'appropriatezza della prescrizione della molecola antimicrobica, del dosaggio, della via di somministrazione e della durata della terapia antimicrobica

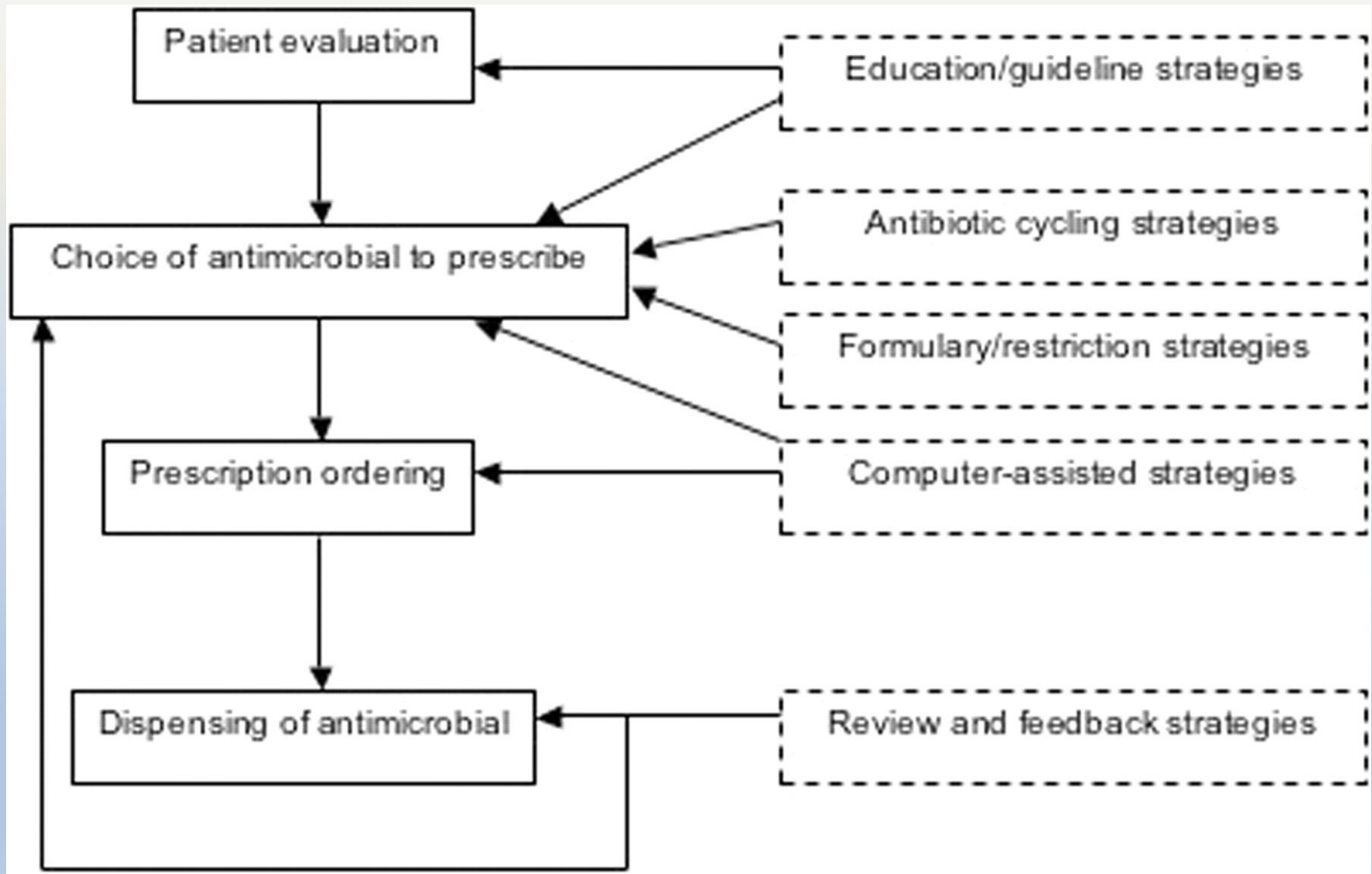
Strategie:

1. Audit prospettici sull'uso degli antimicrobici con interventi e feedback
2. Restrizioni del prontuario ospedaliero con l'obiettivo di limitare l'uso indiscriminato di antimicrobici in assenza di un beneficio dimostrato
3. Prescrivibilità tramite sofisticati software di inserimento computerizzato di richiesta dell'ordine (Computerized Provide Order Entry, CPOE) di un determinato antibiotico, o in seguito a comunicazione con uno specialista infettivologo
4. Elaborazione di linee guida di terapia antimicrobica
5. Corsi di formazione

In 1945, Alexander Fleming , the discoverer of penicillin, warned the public that doctors were abusing penicillin by using it in patients who did not need it. He said, "In such cases, the thoughtless person playing with penicillin is morally responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with the penicillin-resistant organism. I hope this evil can be averted."



Antimicrobial prescribing process and antimicrobial stewardship strategies.

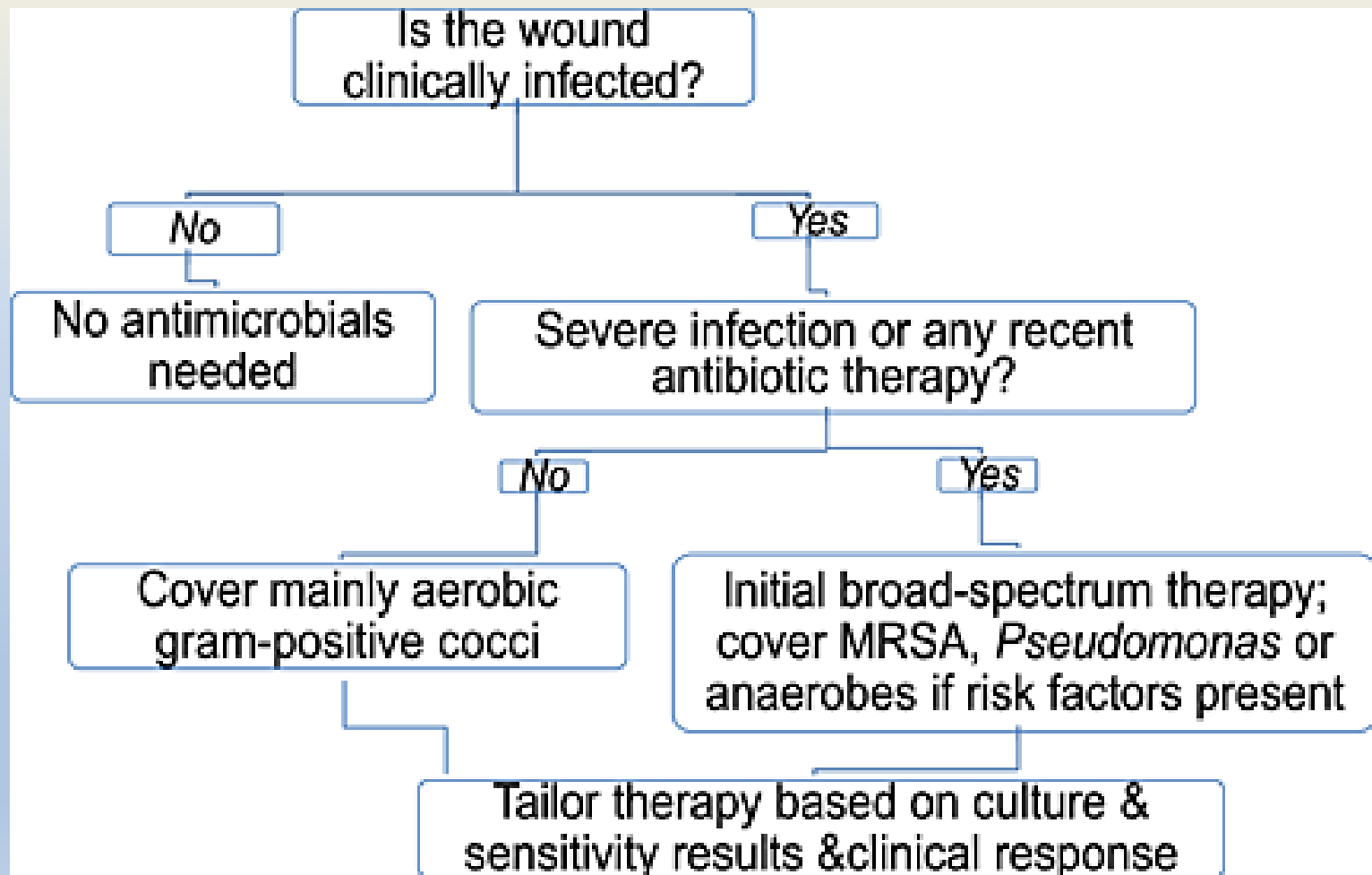


Diabetic foot infections: Current treatment and delaying the 'post-antibiotic era'



Diabetic foot infections: Current treatment and delaying the 'post-antibiotic era'.

Lipsky BA Diabetes Metab Res Rev. 2016 Jan;32 Suppl 1:246-53



DMT1 e infezioni virali

Possibile associazione fra infezione da Coxsackie virus B4 e B3 e DMT1 in individui geneticamente predisposti:

- Relazione temporale fra picco di epidemia da Enterovirus e incremento dell'incidenza di DMT1
- Riscontro di anticorpi anti-Enterovirus, Enterovirus RNA e proteina capsidica virale **VP1** nel sangue, nelle biopsie intestinali e in reperti autoptici pancreatici di paz con DMT1¹.

1. Hober D. Enterovirus pathogenesis of type 1 diabetes. Discov Med 2010; 10: 151-60

DM e infezione da HIV

L'infezione da HIV è associata ad un aumentata incidenza di DMT2 per effetto di 2 meccanismi principali¹

1. Incremento citochine pro-infiammatorie: ↑ IR

2. DMT2 ↑ 4 volte nei pz. in HAART²

Il trattamento con i farmaci anti-retrovirali può causare:

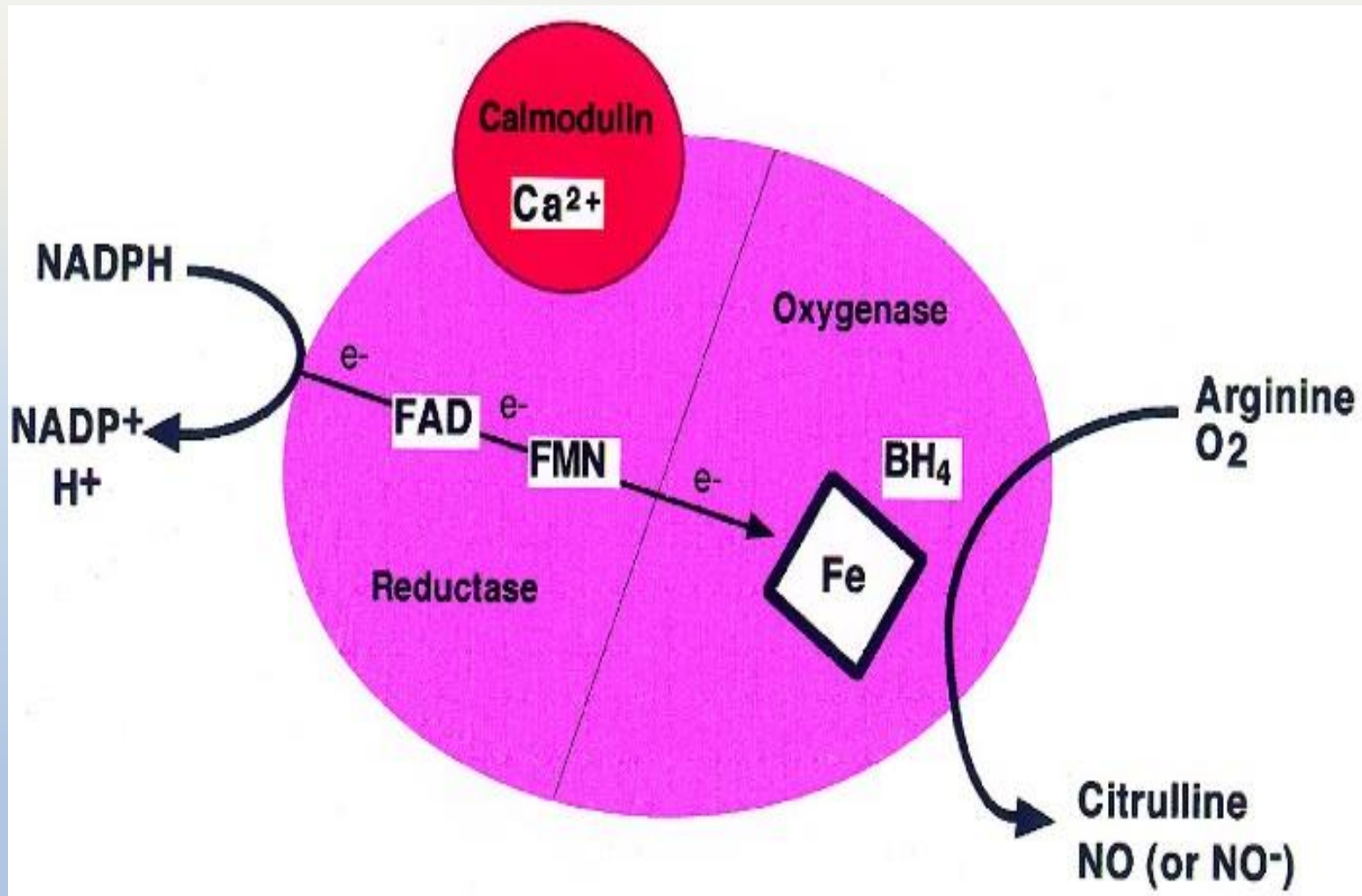
- Stavudina e zidovudina o inibitori della proteasi → sindrome lipodistrofica: iperinsulinismo, intolleranza glucidica, iperlipidemia e redistribuzione del grasso corporeo (obesità viscerale e dimagrimento periferico), disfunzione mitocondriale (33-75% dei pz).
- Interferenza con GLUT-4 (in particolare alcuni inibitori delle proteasi)
- Inibizione PPAR γ (ridotta risposta ai tiazolidinedioni)
- Rischio di acidosi lattica in corso di terapia con analoghi nucleosidici della trascrittasi inversa

3. ↑ incidenza DMT1 in corso di HAART².

1. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan AG. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. Diabetol Metab Syndr 2011;3:2.
2. Takarabe D, Rokukawa Y, Takahashi Y, Goto A, Talkaichi M, Okamoto M, et al. Autoimmune diabetes in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4056-60.

Overall reaction catalysed and cofactors of NOS

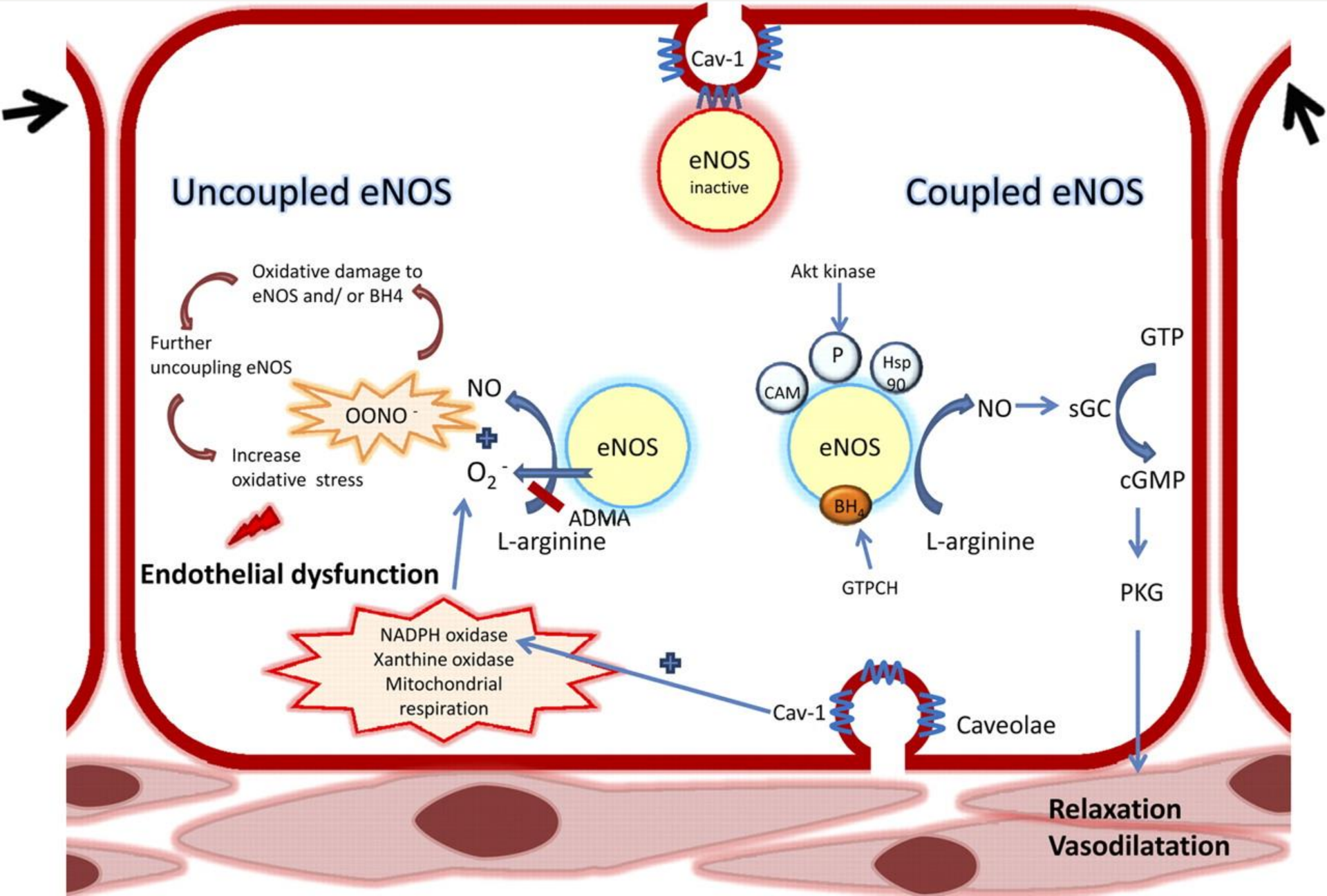
Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001 Aug 1;357(Pt 3):593-615



Electrons (e^-) are donated by NADPH to the reductase domain of the enzyme and proceed via FAD and FMN redox carriers to the oxygenase domain. There they interact with the haem iron and BH₄ at the active site to catalyse the reaction of oxygen with L-arginine, generating citrulline and NO as products. In some circumstances (see text) NO⁻ may be a product instead of NO. Electron flow through the reductase domain requires the presence of bound Ca²⁺/CaM.

eNOS uncoupling

Kietadisorn R, Juni RP, Moens AL. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Mar 1;302(5):E481-95



DM, infezione da HIV e rischio cardiovascolare

Un incremento di **metilarginina asimmetrica (ADMA)**, **inibitore competitivo della NO sintetasi endoteliale**, è stato riscontrato sia nell'infezione da HIV che nel DMT2, a causa della inibizione dell'attività dell'enzima dimethylarginine dimethylaminohydrolase, come conseguenza dello stress ossidativo generato dalla infiammazione cronica ¹⁻².

L'infiammazione cronica e la conseguente disfunzione endoteliale può contribuire all'incremento del rischio cardiovascolare nei pz con infezione da HIV³.

L'incremento di ADMA e la riduzione del rapporto L-arginina/ADMA sono risultati associati ad un rischio maggiore di mortalità per tutte le cause nel Framingham Offspring Cohort Study in seguito ad un follow-up di 10,9 anni⁴.

Una recente metanalisi ha confermato l'associazione fra ADMA e mortalità cardiovascolare⁵.

1. Parikh RV, Scherzer R, Grunfeld C, Nitta EM, Leone A, Martin JN, Deeks SG, Ganz P, Hsue PY. Elevated levels of asymmetric dimethylarginine are associated with lower CD4+ count and higher viral load in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):246–52
2. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Stuehlinger M, Tsao PS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):1201–3.
3. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *Asian J Infect Dis*. 2012;205(Suppl 3):S375–82.
4. Boger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ, Schulze F, Xanthakis V, Benndorf RA, Vasan RS. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation*. 2009;119(12):1592–600
5. Willeit P, Freitag DF, Laukkanen JA, Chowdhury S, Gobin R, Mayr M, Di Angelantonio E, Chowdhury R. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):e001833

DM, infezione da HIV e stress ossidativo

In uno studio condotto su un totale di 50 pz HIV+ in cART (25 T2D+ e 25 T2D-) vs 50 pz HIV- (22 T2D+ e 28 T2D-) l' **Asymmetric dimethylarginine (ADMA)** è risultata più elevata nei pz. **T2D+ HIV+** vs i pz T2D+ HIV- vs pz HIV+ DMT2- e vs controlli sani (HIV- DMT2-)¹.

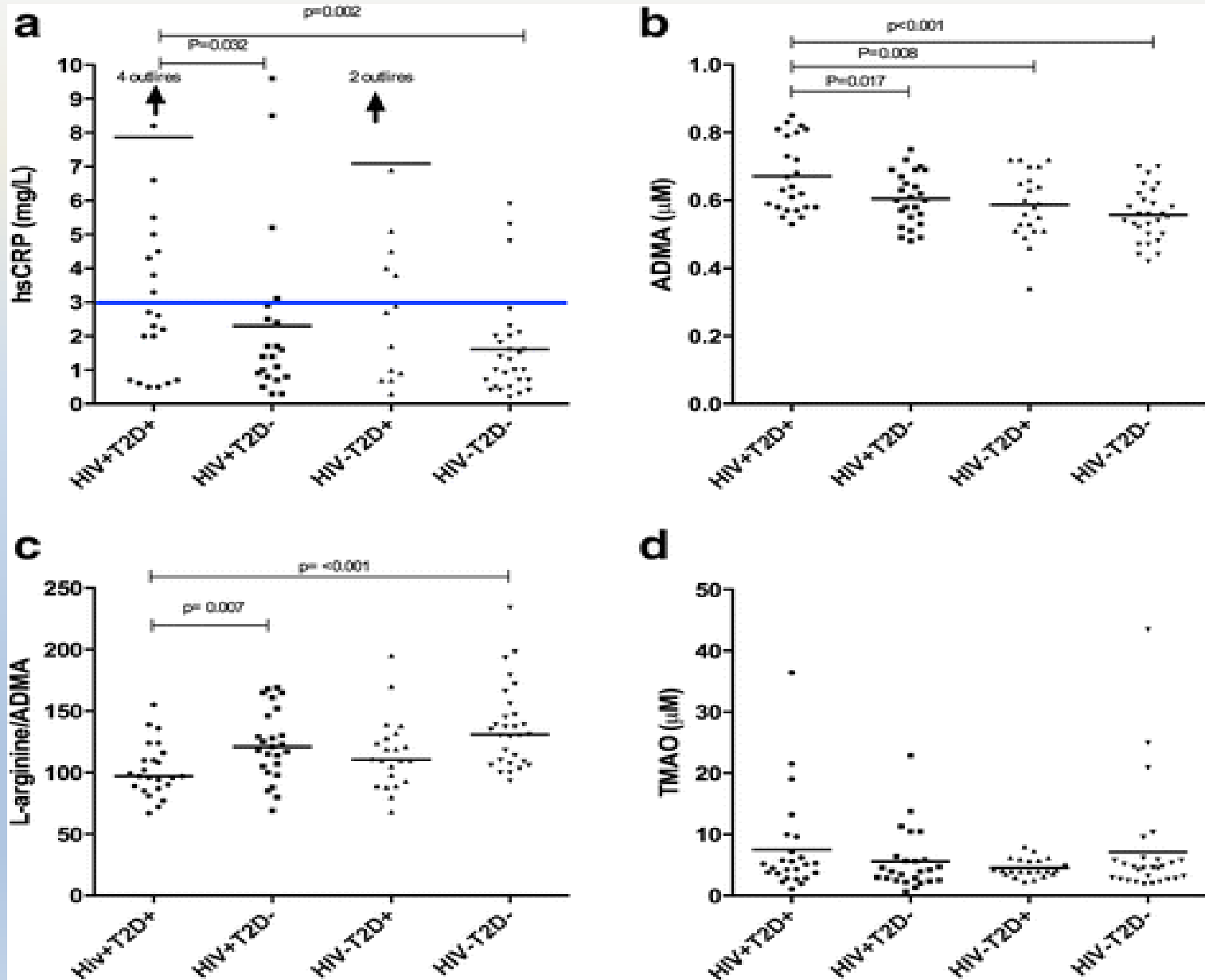
Il rapporto L-arginina/ADMA è risultato più basso e hsCRP è risultata più elevata nei pz **T2D+ HIV+** vs pz HIV+ DMT2- e vs pz HIV-DMT2-, ma **non vs HIV-DMT2+**.

In questo stesso studio è emersa una correlazione positiva, nella popolazione totale dello studio, fra concentrazioni di ossido di **trimetilamina (TMAO)**, metabolita derivante dalla carnitina e dalla colina introdotte con la dieta, e concentrazioni di ADMA, in assenza di differenze nelle concentrazioni di TMAO fra i 4 gruppi¹.

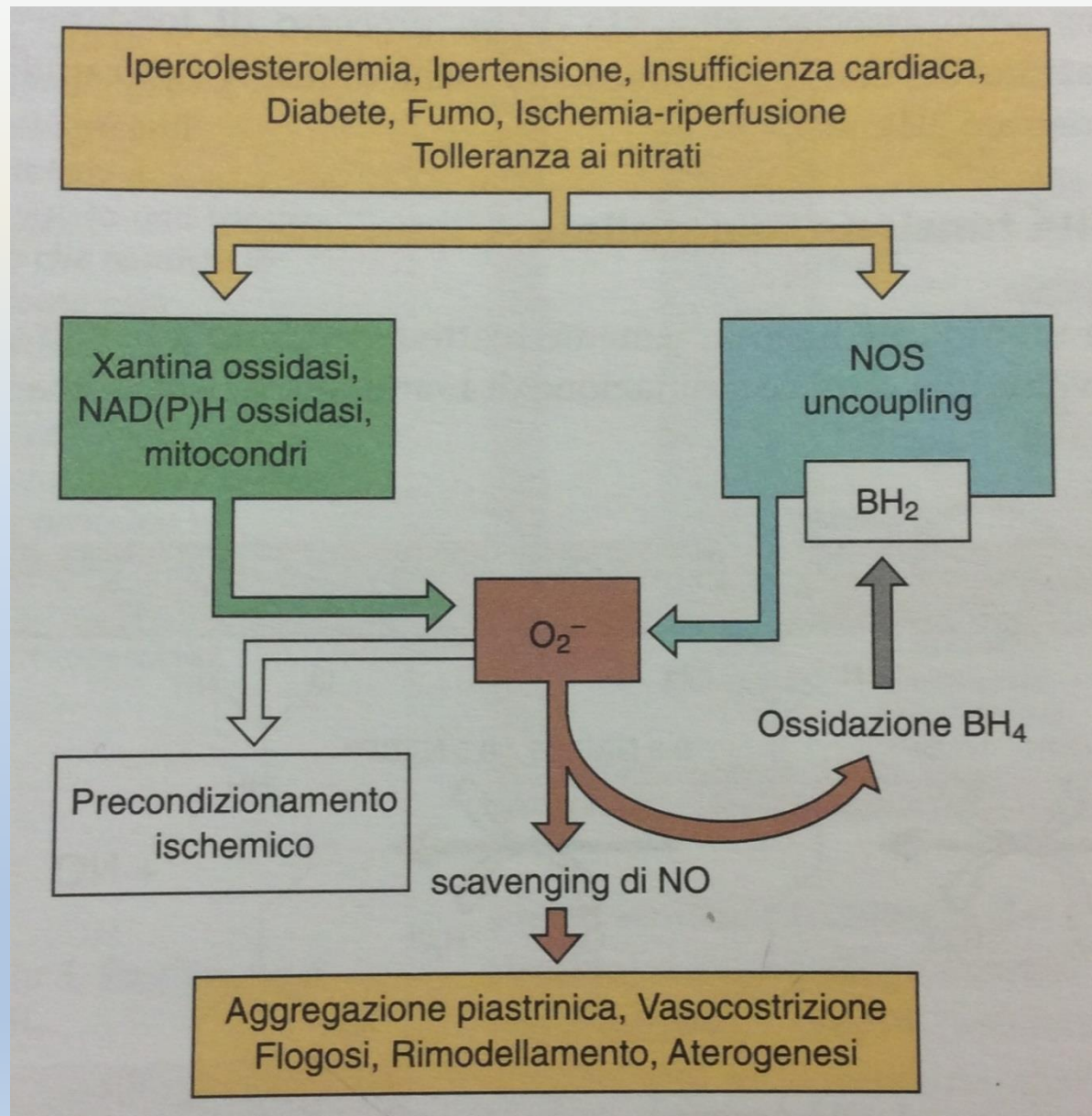
Una condizione fisiopatologia comune sia ai pz HIV+ che ai pz con DMT2 è rappresentata anche dalla alterazione della composizione del microbiota intestinale²⁻³.

1. Hove-Skovsgaard M, Gaardbo JC, Kolte L, Winding K, Seljeflot, Svardal A, Berge RK, Gerstoft J, Ullum H, Trøseid M, Nielsen SD. HIV-infected persons with type 2 diabetes show evidence of endothelial dysfunction and increased inflammation. BMC Infect Dis. 2017 Mar 29;17(1):234
2. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, Hernandez RD, Lederman MM, Huang Y, Somsouk M, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. Science translational medicine. 2013;5(193):193ra191
3. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012;490(7418):55–60

The effect on inflammation was mainly driven by T2D, while both HIV infection and T2D may contribute to endothelial dysfunction.



Fisiopatologia Cardiovascolare: la «VIA COMUNE»



The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 345

NOVEMBER 8, 2001

NUMBER 19



INTENSIVE INSULIN THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS

GREET VAN DEN BERGHE, M.D., PH.D., PIETER WOUTERS, M.Sc., FRANK WEEKERS, M.D., CHARLES VERWAEST, M.D.,
FRANS BRUYNINCKX, M.D., MIET SCHETZ, M.D., PH.D., DIRK VLASSELAERS, M.D., PATRICK FERDINANDE, M.D., PH.D.,
PETER LAUWERS, M.D., AND ROGER BOUILLON, M.D., PH.D.

- Intensive insulin therapy to maintain blood glucose at or below 110 mg per deciliter reduces morbidity and mortality among critically ill patients in the surgical intensive care unit.
- Intensive insulin therapy also reduced overall in-hospital mortality by 34 percent, bloodstream infections by 46 percent, acute renal failure requiring dialysis or hemofiltration by 41 percent, the median number of red-cell transfusions by 50 percent, and critical-illness polyneuropathy by 44 percent.
- **The greatest reduction in mortality involved deaths due to multiple-organ failure with a proven septic focus.**

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 2, 2006

VOL. 354 NO. 5

Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU

Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D., Alexander Wilmer, M.D., Ph.D., Greet Hermans, M.D.,
Wouter Meersseman, M.D., Pieter J. Wouters, M.Sc., Ilse Milants, R.N., Eric Van Wijngaerden, M.D., Ph.D.,
Herman Bobbaers, M.D., Ph.D., and Roger Bouillon, M.D., Ph.D.

- Intensive insulin therapy significantly reduced morbidity but not mortality among all patients in the medical ICU.
- In the intention-to-treat analysis of 1200 patients, intensive insulin therapy reduced blood glucose levels but did not significantly reduce in-hospital mortality (40.0 percent in the conventional-treatment group vs. 37.3 percent in the intensive-treatment group, $P = 0.33$).
- P values calculated by the log-rank test were 0.40 for the intention-to-treat group and 0.02 for the subgroup staying in the ICU for three or more days.
- However, morbidity was significantly reduced by the prevention of newly acquired kidney injury, accelerated weaning from mechanical ventilation, and accelerated discharge from the ICU and the hospital.

Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data

Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. CMAJ. 2009 April 14; 180(8): 821–827.

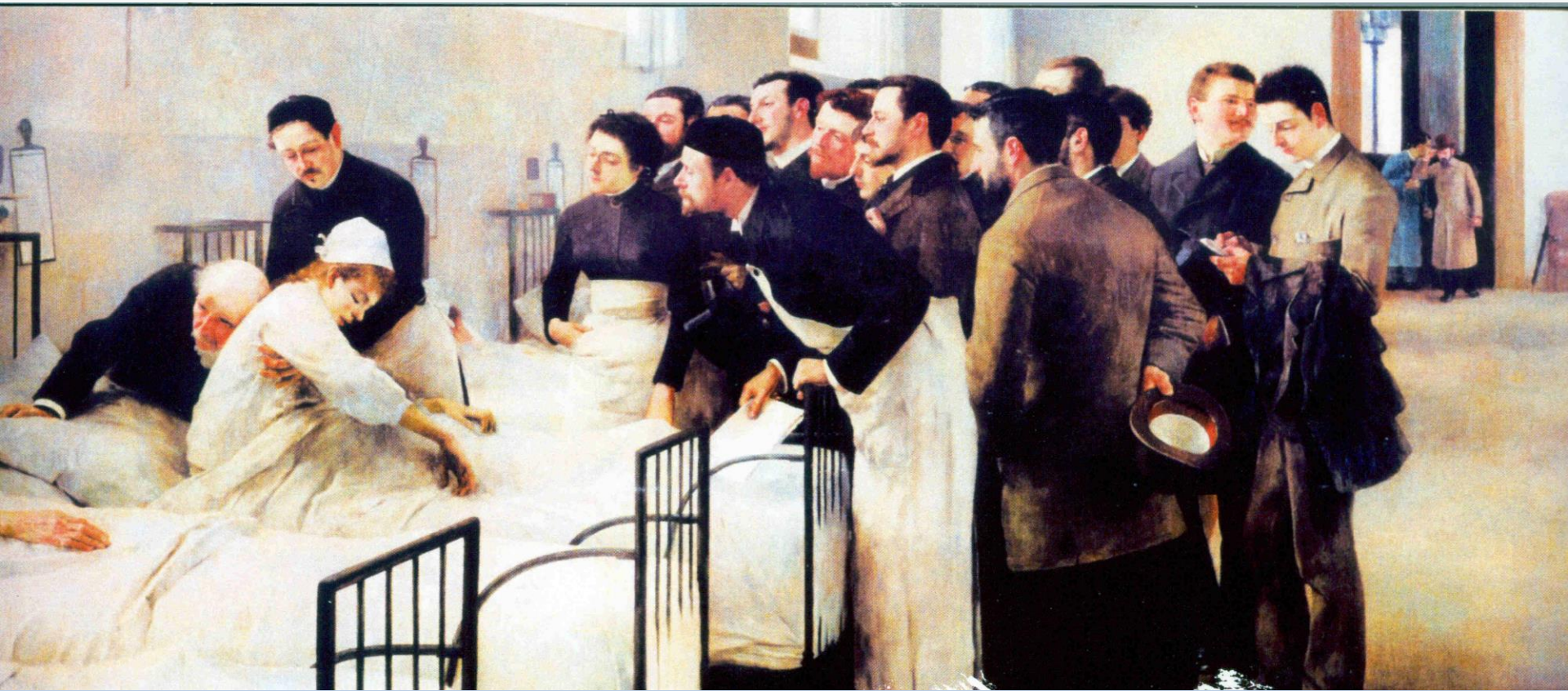
- Among the 26 trials that reported mortality, the pooled relative risk (RR) of death with intensive insulin therapy compared with conventional therapy was 0.93 (95% confidence interval [CI] 0.83-1.04). Among the 14 trials that reported hypoglycemia, the pooled RR with intensive insulin therapy was 6.0 (95% CI 4.5-8.0).
- The ICU setting was a contributing factor, **with patients in surgical ICUs appearing to benefit from intensive insulin therapy** (RR 0.63, 95% CI 0.44–0.91); patients in the other ICU settings did not (medical ICU: RR 1.0, 95% CI 0.78–1.28; mixed ICU: RR 0.99, 95% CI 0.86–1.12).
- Intensive insulin therapy significantly increased the risk of hypoglycemia and conferred no overall mortality benefit among critically ill patients. However, this therapy may be beneficial to patients admitted to a surgical ICU (RR 0.63, 95% CI 0.44–0.91, [$p = 0.02$])
- .

Conclusioni

- Evidente associazione fra diabete obesità e patologia infettive.
- La base fisiopatologica di tale rapporto consiste nell'incremento, in entrambe le condizioni patologiche – infezioni e diabete/sindrome metabolica - dello stress ossidativo, che è causa di ridotta disponibilità di NO e, pertanto, della disfunzione endoteliale.
- Le nuove evidenze scientifiche indicano la necessità di considerare l'IR non solo come base fisiopatologica della disfunzione endoteliale ma anche come causa di disfunzione immunologica.
- Rapporto bidirezionale: IR ↔ stress ossidativo ↔ stato infiammatorio ↔ patologie infettive
- Ciò può derivare anche da un'azione diretta della insulina sulla funzione chemiotattica e fagocitaria dei granulociti neutrofili, indipendentemente dalla azione sui livelli glicemici, come è stato dimostrato in alcuni studi di clamp euglicemico nell'uomo¹, e, in particolare, in pz sottoposti ad interventi di cardiocirurgia².

1. Walrand S, Guillet C, Boirie Y, Vasson MP. In vivo evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. J Leukoc Biol 2004; 76: 1104–1110

2. Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. Anesth Analg 1999; 88: 1011–1016



Vi ringrazio per l'attenzione