

Инфекции мочевыводящих путей при сахарном диабете

А. Хопельман, С. Гирлингс

Медицинский факультет, кафедра инфекционных болезней и СПИДа,
Институт Эйкмана–Уинклера, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) по распространенности уступают только инфекциям дыхательных путей и чаще возникают у женщин. Однако у определенных групп пациентов ИМП развиваются чаще, могут приводить к развитию осложнений, труднее поддаются лечению и имеют тенденцию к рецидивированию. Одной из таких групп являются пациенты с сахарным диабетом, у которых ИМП являются одним из важнейших осложнений наряду с ретино-, нефро- и нейропатией.

Бессимптомная бактериурия встречалась при сахарном диабете ($n=636$) у 26% женщин по сравнению с 6% в контрольной группе ($p<0,001$). Причем при сахарном диабете II типа бактериурия отмечалась у 29% больных, а при диабете I типа – у 21%. Факторами риска бессимптомной бактериурии у пациенток с сахарным диабетом I типа являлись длительное его течение, периферическая нейропатия и макроальбуминурия, а II типа – возраст, макроальбуминурия, дефицит массы тела и наличие эпизода ИМП в течение предыдущего года. При наблюдении в течение 18 мес у 20% пациенток с сахарным диабетом имелись ИМП. Кроме того, у женщин со II типом диабета при бессимптомной бактериурии более высок риск развития

ИМП по сравнению с пациентками, у которых бактериурия отсутствует ($p=0,005$). У пациенток с бессимптомной бактериурией обнаружена тенденция к более быстрому прогрессированию нарушения функции почек (4,6% по сравнению с 1,5%, $p=0,02$), что, вероятно, обусловлено бактериурией.

Причинами более частого развития ИМП при сахарном диабете, возможно, являются снижение антибактериальной активности "сладкой" мочи, нарушение функции нейтрофилов, повышение адгезии уропатогенов к эпителию мочевыводящих путей. Показано, что моча с повышенным содержанием глюкозы является благоприятной средой для бактерий. В то же время в очень высокой концентрации глюкоза ингибирует их рост. Установлено отсутствие принципиальной разницы в функции нейтрофилов при сахарном диабете и в контрольной группе. Данные нашего исследования свидетельствуют, что штаммы *Escherichia coli*, экспрессирующие фимбрии 1-го типа, имеют более высокую адгезию по отношению к уроэпителию при сахарном диабете.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, сахарный диабет, бессимптомная бактериурия.

Urinary Tract Infections in Patients with Diabetes Mellitus

A. I.M. Hoepelman, S.E. Geerlings

Department of Medicine, Division Infectious Diseases & AIDS
Eijkman-Winkler Institute University Medical Center, Utrecht, Netherlands

Urinary tract infections (UTI) are second only to respiratory tract infections as problems encoun-

Контактный адрес:

Andy I.M. Hoepelman, MD, Ph. D.
Department of Internal Medicine, room F.02.126, Division
Infectious Diseases & AIDS
PO Box 85500, F02126
3508 GA Utrecht, Netherlands
Тел.: +31-30-2506228
Факс: +31-30-2523741
Эл. почта: I.M.Hoepelman@digd.azu.nl

tered by practicing physicians. They occur most often in young healthy adult women and are easy treatable in these patients. However, in some patient groups infections occur more often, can have a complicated course, are more difficult to treat and often recur. Many of them have easily recognisable urological abnormalities, but also more subtle conditions as age over 65 years, treatment with immunosuppressive drugs, HIV-infection with a $CD4^+$ count below $200/mm^3$ and last but not

least diabetes mellitus lead to an enhanced susceptibility for UTI. Besides organ complications as retinopathy, nephropathy and neuropathy, infections are common problems in these patients. UTI complications (e.g., bacteremia, renal abscesses, and renal papillary necrosis) occur more often in diabetic patients.

We recently have completed a study in 636 non-pregnant women with DM (in- and outpatients and diabetics visiting their GP). The prevalence of asymptomatic bacteriuria was 26% compared to 6% in the control group ($p < 0,001$). The prevalence of asymptomatic bacteriuria in the 378 women with DM type 2 was 29% (compared to 21% in those with DM type I). Therefore, the prevalence of asymptomatic bacteriuria is consistently higher in diabetic women than in non-diabetics. In the study mentioned above risk factors for asymptomatic bacteriuria in all women with DM were retinopathy, macroalbuminuria, a longer duration of the diabetes, a lower body mass index, and a symptomatic UTI in the previous year ($p < 0,05$). Risk factors for asymptomatic bacteriuria in the women with type I diabetes included a longer duration of the diabetes, peripheral neuropathy, and macroalbuminuria. The prevalence of asymptomatic bacteriuria was 29% in women with DM type II. Risk factors in these women included age, macroalbuminuria, a lower body mass index, and a UTI in the previous year. All p -values were adjusted for age. There was no association between the diabetes regulation and the pres-

ence of a post-voiding bladder residue and the presence of asymptomatic bacteriuria. We followed the cohort mentioned before for 18 months. Of these 589 women, 115 (20%) developed a symptomatic UTI. Women with DM type II and asymptomatic bacteriuria at baseline had an increased risk of developing UTI, compared to women with DM type II without asymptomatic bacteriuria at baseline ($p = 0,005$). There was no difference in the incidence of a symptomatic UTI between DM type I women with and those without asymptomatic bacteriuria. DM type I women with asymptomatic bacteriuria had tendency to a faster decline in renal function than those without asymptomatic bacteriuria (4,6 versus 1,5%, $p = 0,02$).

Studies demonstrate greater susceptibility of diabetic than of nondiabetic animals to urinary tract infection. Suggested mechanisms are: decreased antibacterial activity due to the "sweet urine", defects in neutrophil function, increased adherence to uroepithelial cells. We have shown that bacteria indeed grow better in urine with glucose, however, very high concentrations inhibit growth and in the clinical study no effect of regulation of DM was documented. We also have shown that no difference exist in PMN function between diabetic women with/without and controls. However, *Escherichia coli* expressing type I fimbriae adhere better to uroepithelial cells of diabetic women.

Key words: urinary tract infections, diabetes mellitus, asymptomatic bacteriuria.

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) по распространенности уступают только инфекциям дыхательных путей, наиболее часто отмечаются у женщин и обычно хорошо поддаются лечению при отсутствии осложняющих факторов. Однако у определенных групп пациентов отмечается более высокая частота осложнений ИМП, они труднее поддаются лечению и склонны к рецидивированию. У большинства этих пациентов имеются анатомические и функциональные аномалии мочевыводящих путей. Другими факторами риска являются пожилой возраст, иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфекция при количестве CD4-лимфоцитов менее 200/мл. Далеко не последнее место в данном ряду занимает сахарный диабет [1, 2].

Сахарным диабетом страдает 1–2% населения Нидерландов, что в абсолютных числах составляет около 300 тыс. человек. Прогнозируется, что к

2010 г. эта цифра достигнет 400–500 тыс. Инфекции, в том числе ИМП, являются одной из важнейших проблем у больных сахарным диабетом наряду с такими осложнениями, как ретино-, нефро- и neuropatia [3].

В одном крупном исследовании у пациентов с бактериемией сахарный диабет выявлялся в 2/3 случаев, при этом ИМП являлись наиболее частым источником развития бактериемии [4]. В связи с тем, что осложнения ИМП (бактериемия, абсцесс почки, папиллярный некроз) у больных сахарным диабетом развиваются значительно чаще, возникает необходимость диагностировать ИМП на начальных стадиях [3].

Клиническая картина

ИМП у пациентов, страдающих диабетом, могут протекать в виде бессимптомной бактериурии (выделение одного и того же микроорганизма в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух или более пробах мочи,

взятых с интервалом не менее 24 ч) и инфекций, протекающих с соответствующей клинической симптоматикой. В связи с тем, что основным путем инфицирования почек является восходящий путь, можно утверждать, что развитию клинических проявлений ИМП часто предшествует бессимптомная бактериурия.

Такие клинические проявления, как дизурия, гематурия, дискомфорт в поясничной области, повышение температуры тела, характерны не только для цистита и пиелонефрита, вызванных бактериями, они могут возникать и у пациентов с уретритами и вагинитами, обусловленными вирусом простого герпеса и хламидиями. Поэтому необходимым исследованием является оценка бактериурии и пиурии (5 и более лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении или 10 и более лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи).

В типичных случаях при сахарном диабете поражаются верхние отделы мочевыводящих путей [5, 6]. Развитие острого пиелонефрита сопровождается лихорадкой, ознобом, болью в поясничной области, отеком мягких тканей в области позвоночно-реберного угла на стороне поражения, симптомами интоксикации (тошнотой, рвотой) и др. При инфекциях верхних отделов мочевыводящих путей могут быть и симптомы, характерные для вовлечения нижних отделов. Более того, у некоторых пациентов преобладает симптоматика поражения нижних отделов мочевыводящих путей.

ИМП нередко приводят к развитию бактериемии. В ряде случаев развиваются абсцесс почки, папиллярный некроз и эмфизематозный пиелонефрит [7].

Формирование абсцесса почки можно заподозрить у пациентов с отсутствием положительной динамики в течение 72 ч после начала адекватной антибактериальной терапии.

Для папиллярного некроза характерны боль в поясничной области, озноб, лихорадка и, что особенно важно, развитие почечной недостаточности в 15% случаев.

Эмфизематозный пиелонефрит встречается исключительно у больных сахарным диабетом и вызывается в основном грамотрицательными бактериями, реже – смешанной микрофлорой. Это заболевание в большинстве случаев сопровождается некрозом, продукцией газа в почке и окружающих тканях. К клиническим особенностям относятся лихорадка, боль в области поясницы, у 45% пациентов пальпаторно определяется образование. Частым осложнением эмфизематозного пиелонефрита является бактериемия. Наибольшее диагностическое значение имеет обнаружение газа при рентге-

нографии или компьютерной томографии. Наилучшие результаты достигаются при сочетании антибиотикотерапии и хирургического лечения.

Эпидемиология бессимптомной бактериурии

Частота бессимптомной бактериурии при сахарном диабете изучалась в нескольких исследованиях, которые были обобщены G.G. Zhanel и соавт. [8]. Частота выявления бессимптомной бактериурии у женщин варьирует в широких пределах (0–29%, в среднем – 20%). Это может быть связано с необъективностью выборки пациентов, отсутствием отдельной оценки для госпитализированных и амбулаторных больных, а также пациентов с различной степенью тяжести течения фонового заболевания.

В небольшом предварительном исследовании, проведенном на базе нашей клиники, бессимптомная бактериурия выявлена у 32% амбулаторных пациентов, страдающих сахарным диабетом [9]. В дальнейшем при обследовании 636 небеременных женщин с сахарным диабетом установлено, что частота бессимптомной бактериурии составляет 26% по сравнению с 6% в контрольной группе ($p < 0,001$). У женщин с сахарным диабетом II типа бессимптомная бактериурия выявлялась в 29% ($n=378$) случаев (в сравнении с 21% при диабете I типа) [10].

Таким образом, можно сделать вывод, что частота бессимптомной бактериурии значительно выше у женщин, страдающих сахарным диабетом. Данные, полученные при исследованиях у мужчин, более стабильные: бессимптомная бактериурия выявлялась в 1–2% случаев без каких-либо видимых различий частоты у пациентов с сахарным диабетом и без него.

Возбудители инфекции и ее локализация

Не существует различий в этиологической структуре ИМП у пациентов с диабетом и без него. В большинстве случаев возбудителем является *Escherichia coli* (около 75%), другие энтеробактерии и *Enterococcus faecalis* [11, 12, 13]. При этом около 80% штаммов *E. coli* экспрессируют фимбрии 1-го типа (S.E. Geerlings и соавт., в печати). Иногда ИМП вызывается грибами (*Candida albicans*, *Toluropsis glabrata*).

При фракционном бактериологическом исследовании показано, что примерно у 75% пациентов в инфекционный процесс вовлекаются почки [5, 6]. В целом больные сахарным диабетом составляют большую часть пациентов с осложнениями ИМП (50% пациентов с папиллярным некрозом и 30% – с перинефральными абсцессами) [7].

Факторы риска, связанные с сахарным диабетом

Считается, что следующие факторы могут обуславливать повышенный риск развития ИМП у больных сахарным диабетом [3]:

- плохая компенсация сахарного диабета;
- нейропатия с неврогенной дисфункцией мочевого пузыря и хронической задержкой мочи;
- пожилой возраст;
- инструментальные манипуляции;
- рецидивирующий вагинит;
- микро- и макроангиопатия;
- нарушение функции лейкоцитов.

В то же время имеются и другие данные. Так, не выявлено корреляции между частотой развития ИМП и длительностью течения сахарного диабета, его компенсацией и наличием нейропатии [11, 12, 14, 15]. С другой стороны, показано значение бактериурии и ретинопатии (не во всех исследованиях) [14, 15], микроангиопатии сосудов почек [12, 15], а также автономной кардиоваскулярной нейропатии [13, 16]. Многие из этих данных противоречивы. Например, при большей длительности течения сахарного диабета симптомы микроангиопатии обычно более выражены.

В наиболее крупном исследовании, в котором учитывались все перечисленные факторы, были установлены следующие факторы риска развития бессимптомной бактериурии у пациенток с сахарным диабетом: наличие ретинопатии, макроальбинурии, длительное течение диабета, дефицит массы тела, наличие симптомов ИМП в течение предыдущего года ($p < 0,05$) [10]. Факторами риска при I типе диабета являлись длительное течение диабета, периферическая нейропатия и альбинурия, а при II типе – пожилой возраст, макроальбинурия, дефицит массы тела и наличие эпизода ИМП в течение предыдущего года.

В целом встречаемость бессимптомной бактериурии у пациенток со II типом сахарного диабета составила 29% [10]. Не выявлено корреляции между степенью компенсации диабета, объемом остаточной мочи и наличием бессимптомной бактериурии [10]. Расчет значений p производился с учетом возрастных различий.

Последствия бессимптомной бактериурии при сахарном диабете у женщин

В проспективных исследованиях на ограниченном контингенте больных показано, что симптомы ИМП развиваются у 31% пациентов с бессимптомной бактериурией без сахарного диабета при наблюдении в течение 1 года [36, 37]. Исходя из этого мож-

но предположить наличие связи между бессимптомной бактериурией и развитием в последующем симптомов ИМП, нарушением функции почек, гипертензии, а также повышением летальности. Однако было неизвестно, повышает ли бессимптомная бактериурия риск развития симптомов ИМП и нарушения функции почек при сахарном диабете.

В описанном нами ранее исследовании показано, что у 155 (26%) из 589 пациенток с сахарным диабетом при наблюдении в течение 8 мес развились симптомы ИМП, которые в большинстве случаев требовали назначения антибиотиков. Бессимптомная бактериурия являлась фактором риска развития ИМП в течение последующих 18 мес как у пациенток со II типом диабета, так и у больных без сахарного диабета по сравнению с контрольной группой без бессимптомной бактериурии ($p = 0,005$) [17]. В то же время не выявлено различий в частоте возникновения ИМП у пациенток с I типом сахарного диабета при наличии или отсутствии бессимптомной бактериурии.

Кроме того, выявлена тенденция к более быстрому развитию и прогрессированию нарушения функции почек у пациенток с бессимптомной бактериурией (4,6% по сравнению с 1,5%, $p = 0,02$), что возможно, является ее результатом. Для подтверждения этой гипотезы мы планируем наблюдать данную группу пациенток в течение 5–10 лет.

В другом недавно завершеном исследовании пиелонефрит развивался у 27% больных с сахарным диабетом и бессимптомной бактериурией (14 из 52), не получавших антибактериальную терапию, и у 2% больных при назначении антибиотиков. Проведение антибактериальной терапии достоверно снижало частоту госпитализации по поводу пиелонефрита ($p = 0,02$).

Патогенез

Экспериментальные данные свидетельствуют о более высокой восприимчивости животных с сахарным диабетом к ИМП [19–22]. Предполагается, что это обусловлено:

- а) сниженной антибактериальной активностью "сладкой" мочи;
- б) нарушением функции нейтрофилов;
- в) повышением адгезии к эпителию мочевыводящих путей.

Нами изучен рост штаммов *Escherichia coli* (3 – из крови, 2 – из мочи, 2 – из фекалий и 1 – лабораторный штамм K12) в моче с добавлением глюкозы и без нее, а также с различным значением pH в сравнении с ростом на бульоне Мюллера–Хинтона [23]. Все штаммы лучше росли на бульоне Мюллера–Хинтона, за исключением лабораторного штамма, росшего одинаково хорошо в моче.

Значительных различий между ростом кишечной палочки в моче больных с диабетом без глюкозурии и пациентов, не страдающих диабетом, не выявлено. В то же время добавление глюкозы в концентрации до 55 ммоль/л (такая концентрация глюкозы может создаваться при плохой компенсации сахарного диабета) повышало скорость роста всех исследуемых штаммов.

Таким образом, можно сделать вывод, что глюкозурия действительно повышает восприимчивость пациентов с сахарным диабетом к ИМП. Однако очень высокие концентрации глюкозы (свыше 55 ммоль/л) подавляют рост бактерий [23].

Крысы с сахарным диабетом в эксперименте были более восприимчивы к ИМП, вызванным *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* [18]. Следует отметить, что условия эксперимента были далеки от идеальных. В исследованиях на крысах бактерии вводили внутривенно. Таким образом исследовался гематогенный путь инфицирования, а не гораздо более важный восходящий путь [19].

Данные значений нарушения функций нейтрофилов также неубедительны [24, 25]. Кроме того, известно, что ИМП не являются основной проблемой у пациентов с нарушенной функцией нейтрофилов или нейтропенией [26]. Мы также не выявили различий в функции полиморфно-ядерных нейтрофилов у женщин с сахарным диабетом с бактериурией и без нее и у здоровых (контроль) [9].

Представляют интерес экспериментальные данные, демонстрирующие повышение адгезии бактерий к уроэпителию животных с сахарным диабетом [20]. Данный феномен может быть опосредован минимум двумя механизмами:

- а) снижением антиадгезивной активности мочи;
- б) повышением адгезивной способности уроэпителиальных клеток.

Некоторые авторы отмечают генетическую предрасположенность к ИМП. Так, рецидивирующие ИМП у пациентов без каких-либо структурных аномалий мочевыводящих путей отмечаются в основном при определенных типах групп крови, что связано с отсутствием экспрессии некоторых групповых антигенов [27, 28]. По-видимому, у данных пациентов рецепторы, ответственные за адгезию, менее защищены или происходит экспрессия других гликофинголипидов [28, 29].

Интересно, что такая же корреляция отмечалась и при сахарном диабете у пациентов со стоматитом или без него, вызванного *C. albicans* [30]. Недавно нами выявлено повышение адгезии кишечной палочки с фимбриями 1-го типа к уроэпителию женщин с сахарным диабетом по сравнению со здоровыми (контроль). При этом не выявлено никаких

различий в адгезии штаммов *E. coli* без фимбрий и с Р-фимбриями (неопубликованные данные).

Как отмечено выше, повышение риска развития ИМП может быть связано с дефектами антиадгезивных механизмов. К известным антиадгезивным веществам мочи относятся олигосахариды и гликопротеин, получивший название белка Tamm-Horsfall (ТНР), которые покрывают уроэпителий и секретируются в мочу [31, 32].

Фимбриии 1-го типа являются важным фактором адгезии бактерий к буккальным и вагинальным эпителиальным клеткам. Это особенно показательно у пациентов с рецидивирующими ИМП. Фимбриии 1-го типа (экспрессируемые 80% штаммов, вызывающих ИМП у женщин с сахарным диабетом) связываются с ТНР.

Следовательно, можно предположить, что при развитии рецидивирующих ИМП у пациентов с сахарным диабетом имеется дефицит продукции и/или экскреции ТНР. И действительно, у пациентов с сахарным диабетом изменено гликозилирование ТНР и снижена экскреция его несвязанной формы вне зависимости от нарушения функции почек, возраста и степени компенсации сахарного диабета [33].

Однако еще предстоит изучить, существует ли связь между снижением экскреции ТНР и бактериурией при сахарном диабете.

Мы также исследовали экскрецию с мочой интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) у женщин с сахарным диабетом, бессимптомной бактериурией и без нее. Более того, мы попытались выявить корреляционную связь между концентрацией указанных цитокинов и наличием известных факторов вирулентности у кишечной палочки, выделенной у данной группы пациенток. Были обнаружены более низкая концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 в моче ($p = 0,11$ и $p < 0,001$ соответственно) и меньшая частота выделения известных уропатогенных серотипов *E. coli* ($p = 0,002$) у женщин с сахарным диабетом в сравнении со здоровыми (контроль) [34].

Концентрация ИЛ-8 в моче коррелировала ($p = 0,03$) с фенотипической экспрессией фимбрий 1-го типа, ИЛ-6 – с генотипической ($p = 0,03$) и фенотипической ($p = 0,04$) экспрессией Р-фимбрий у *E. coli*. Более низкие значения лейкоцитуррии также коррелировали ($p < 0,05$) с более низкой концентрацией в моче ИЛ-6 и ИЛ-8 [34].

Исходя из сказанного мы заключили, что более низкая концентрация цитокинов и лейкоцитов в моче при сахарном диабете может объяснять повышенную частоту бактериурии у этих пациентов. Очевидно, что для более полного изучения данной проблемы необходимы дополнительные исследования.

Принципы терапии

ИМП, развившиеся у пациентов с сахарным диабетом, следует рассматривать как осложненные. Говоря о выборе препарата для терапии ИМП у этой группы пациентов, необходимо отметить, что это должен быть препарат, создающий высокую концентрацию в ткани почек (фторхинолоны, котримоксазол), а продолжительность терапии должна быть не менее 10–14 дней.

Неизвестно, однако, следует ли лечить бессимптомную бактериурию? В настоящее время проводится метаанализ влияния антибиотикотерапии при бессимптомной бактериурии на развитие почечной недостаточности и симптоматических ИМП. При этом терапия бессимптомной бактериу-

рии имеет смысл в том случае, если будет показана ее эффективность в качестве профилактики нефропатии и/или почечной недостаточности.

Объекты дальнейших исследований

Будущим исследованиям предстоит дать ответы на следующие вопросы.

1. Нужно ли лечить бессимптомную бактериурию?
2. Насколько актуально рецидивирование инфекции после адекватной терапии и эффективна ли в данном случае профилактика?
3. Каков точный механизм повышения адгезии бактерий к уроэпителию при сахарном диабете?
4. Нарушен ли у пациентов с сахарным диабетом иммунный ответ на липополисахариды и другие бактериальные компоненты?

Литература

1. Hoepelman A.I.M., van Buren M., van den Broek J., Borleffs J.C.C. Bacteriuria in men infected with HIV-1 is related to their immune status (CD4+ cell count). *Aids* 1992; 6:179-84.
2. Johnson J.R., Roberts P.L., Stamm W.E. P fimbriae and other virulence factors in *E. coli* urosepsis: association with patients' characteristics. *J Infect Dis* 1987; 156:225-9.
3. Wheat L.J. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3:187-97.
4. Carton J.A., Maradona J.A., Nuno F.J., et al. Diabetes mellitus and bacteraemia: A comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *EJM* 1992; 1: 281-7.
5. Forland M., Thomas V., Shelokov A. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. Studies on antibody coating of bacteria. *JAMA* 1977; 238:1924-6.
6. Forland M., Thomas V.L. The treatment of urinary tract infections in women with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985; 8:499-506.
7. Saiki J., Vaziri N.D., Barton C. Perinephric and intranephric abscesses: a review of the literature. *West J Med* 1982; 136:95-102.
8. Zhanel G.G., Harding G.K., Nicolle L.E. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis* 1991; 13:150-4.
9. Balasoiu D., Kessel K.C., Kats-Renaud H.J., Collet T.J., Hoepelman A.I. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care* 1997; 20:392-5.
10. Geerlings S.E., Stolk R.P., Camps M.J.L., Netten P.M., Hoekstra J.B.L., Bouter K.P., Bravenboer B., Collet T.J., Jansz A.R., Hoepelman I.M. Prevalence and risk factors for asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *ICAAC* 1999: abstr 607.
11. Schmitt J.K., Fawcett C.J., Gullickson G. Asymptomatic bacteriuria and hemoglobin A1. *Diabetes Care* 1986; 9:518-20.
12. Hansen R.O. Bacteriuria in diabetic and non-diabetic outpatients. *Acta Med Scand* 1964; 176:721-30.
13. Joffe B.I., Seftel H.C., Distiller L.A. Asymptomatic bacteriuria in diabetes mellitus. *S Afric Med J* 1974; 48:1306-8.
14. Vejsgaard R. Studies on urinary infection in diabetics. II. Significant bacteriuria in relation to long-term diabetic manifestations. *Acta Med Scand* 1966; 179:183-8.
15. Batalla M.A., Balodimos M.C., Bradley R.F. Bacteriuria in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1971; 7:297-301.
16. Sowers J.S., Todd W.A., Kellett H.A., et al. Bacteriuria and autonomic nerve function in diabetic women. *Diabetes Care* 1986; 9:460-4.
17. Geerlings S.E., Stolk R.P., Camps M.J.L., Netten P.M., Collet T.J., Hoepelman I.M. Asymptomatic bacteriuria in diabetic females precedes symptomatic urinary tract infection. *ICAAC* 1999: abstr 604.
18. Zhanel G.G., Nicolle L.E., Harding G.K.M. Untreated asymptomatic bacteriuria (ABU) in women with diabetes mellitus (WVDM) is associated with high rates of pyelonephritis. *ICAAC* 1999: abstr 609.
19. Raffel L., Pitsakis P., Levison S.P., Levison M.E. Experimental *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus faecalis* pyelonephritis in diabetic rats. *Infect Immun* 1981; 34:773-9.
20. Obana Y., Nishino T. The virulence of *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens* in experimental bladder infection in diabetic mice. *J Med Microbiol* 1989; 30:105-9.
21. Obana Y., Shibata K., Nishino T. Adherence of *Serratia marcescens* in the pathogenesis of urinary tract infections in diabetic mice. *J Med Microbiol* 1991; 35:93-7.
22. Levison M.E., Pitsakis P.G. Effect of insulin treatment on the susceptibility of the diabetic rat to *Escherichia coli*-induced pyelonephritis. *J Infect Dis* 1984; 150:554-60.
23. Geerlings S.E., Brouwer E.C., Gaastra W., Verhoef J., Hoepelman A.I.M. Effect of glucose and pH on uropathogenic and non-uropathogenic *Escherichia coli*; studies with urine from diabetic and non-diabetic individuals. *J Med Microbiol* 1999;48:535-9.

24. Gargan R.A., Hamilton Miller J.M., Brumfitt W. Effect of pH and osmolality on in vitro phagocytosis and killing by neutrophils in urine. *Infect Immun* 1993; 61:8-12.
25. Chernew I., Braude A.I. Depression of phagocytosis by solutes in concentrations found in kidney and urine. *J Clin Invest* 1962; 41:1945-53.
26. Wang Q.N., Qiu Z.D. Infection in acute leukemia: an analysis of 433 episodes. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 7:S1613-S20.
27. Sheinfeld J., Schaeffer A.J., Cordon Cardo C., Rogatko A., Fair W.R. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med* 1989; 320:773-7.
28. Lomberg H., Cedergren B., Leffler H., Nilsson B., Carlstrom A.S., Svanborg Eden C. Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1986; 51:919-26.
29. Stapleton A., Nudelman E., Clausen H., Hakomori S., Stamm W.E. Binding of uropathogenic *Escherichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. *J Clin Invest* 1992; 90:965-72.
30. Aly F.Z., Blackwell C.C., Mackenzie D.A., et al. Chronic atrophic oral candidiasis among patients with diabetes mellitus – role of secretor status. *Epidemiol Infect* 1991; 106:355-63.
31. Parkkinen J., Virkola R., Korhonen T.K. Identification of factors in human urine that inhibit the binding of *Escherichia coli* adhesins. *Infect Immun* 1988; 56:2623-30.
32. Reinhart H.H., Spencer J.R., Zaki N.F., Sobel J.D. Quantitation of urinary Tamm-Horsfall protein in children with urinary tract infection. *Eur Urol* 1992; 22:194-9.
33. Bernard A.M., Ouled A.A., Lauwerys R.R., Lambert A., Vandeleene B. Pronounced decrease of Tamm-Horsfall proteinuria in diabetics. *Clin Chem* 1987; 33:1264.
34. Geerlings S.E. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *ICAAC* 1999: abstr 1609.
35. Stamm W.E., Hooton T.M. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-34.
36. Gaymans R., Haverharm M.J., Valkenburg H.A., Goslings W.R.O. A prospective study of urinary tract infectious in a Dutch general practice. *Lancet* 1976, 25:674-7.
37. Ronald A.R., Patullo L.S. The natural history of urinary tract infections in adults. *Infect Dis Clin North Am* 1991;3:299-312.