

【総説】

糖尿病患者の好中球機能異常

斧 康 雄

帝京大学医学部微生物学講座*

(平成 28 年 6 月 21 日受付・平成 28 年 8 月 5 日受理)

糖尿病では自然免疫や獲得免疫に変化が起り易感染性となる。その理由として宿主反応の異常，特に好中球の接着性，走化性，貪食能および細胞内殺菌，neutrophil extracellular traps (NETs)の欠陥など高血糖の作用に起因する宿主応答の異常が考えられる。また，高血糖による血清オプソニン活性の低下も指摘されている。本稿では，糖尿病や高血糖状態における好中球機能異常に関する文献をレビューし，糖尿病治療が好中球反応に及ぼす影響についても概説する。

Key words: neutrophils, innate immune system, diabetes mellitus, hyperglycemia

糖尿病患者は易感染性であり，感染症にかかると重症化・遷延化しやすく，局所感染病変から敗血症などの全身感染症に進展しやすい傾向にある^{1,2)}。敗血症患者の基礎疾患の20.1～22.7%を糖尿病が占めるという報告もある^{3,4)}。また，感染症に罹患することにより血糖コントロールが乱れ，さらに感染症が重症化するという悪循環に陥るケースも少なくない。糖尿病患者は，血糖コントロールが不良であればあるほど，糖尿病罹患期間が長く合併症が進行している例では感染症を併発しやすくなる⁴⁾。糖尿病患者における易感染性要因は，好中球や単球・マクロファージなどの食細胞の機能低下，細胞性免疫能の低下があげられる。その他に糖尿病に合併する血流障害や神経障害，脱水，低栄養なども関与する⁴⁾。本稿では，糖尿病の易感染性要因の一つである好中球機能異常を中心に概説する。

I. 好中球の機能

好中球は，細菌や真菌などの細胞外増殖菌に対する生体防御の中心的役割を担うとともに，サイトカインの産生やneutrophil extracellular traps (NETs)の放出，アポトーシスなどを介して種々の炎症反応の進展や終息にも深く関与している。主な好中球機能には，接着能，遊走能，貪食能，殺菌能があるが，細菌感染症が起ると感染部位に遊走・集積し，活発に病原菌を貪食し，活性酸素や殺菌物質を産生することで感染防御に働いている(Fig. 1)。近年では，活性化した好中球が核内のクロマチンを細胞外に放出すること，このクロマチン網はNETsと呼ばれ，菌に対して殺菌的に作用し感染防御に関与することが明らかにされている⁵⁾。好中球における細胞死はアポトーシスとしてよく知られているが，NETs形成は異なる細胞死ということでNETosisとも呼ばれる。

II. 糖尿病患者の好中球機能

好中球は自然免疫応答における重要な食細胞で，炎症部位へ最初に集積し，病原菌排除に働く必要不可欠な細胞である。好中球機能のいかなる低下が存在しても，宿主は易感染性となり感染症も重症化する。ヒトおよび動物モデルの*in vitro*および*in vivo*の研究において，糖尿病や高血糖状態においては好中球の種々の機能欠陥が起こることが報告されている。

1. 接着能

感染病巣などの炎症部位への好中球の動員には，まず好中球と血管内皮細胞表面のそれぞれに発現する接着分子を介した接着が必要である。好中球の循環血液中から血管外への遊出の過程には，好中球のインテグリン(CD11b/CD18)の発現と，これらのインテグリンを介した血管内皮細胞の接着分子(ICAM-1など)との結合が必須である⁶⁾。糖尿病患者の好中球は，患者の血漿存在下でのみ血管内皮への接着性が増加することが報告されている⁷⁾。糖尿病患者の好中球では，CD11bとCD11cの発現が増加すること⁸⁾，また高血糖や高浸透圧が血管内皮細胞のICAM-1の発現を刺激することが推測されている⁹⁾。このように糖尿病患者好中球の接着能亢進の要因は，糖尿病患者の好中球によるインテグリン発現増加と内皮細胞側の接着分子発現増加の両方にあると考えられる。

2. 遊走能

好中球の遊走能は，細菌由来のペプチド(N-Formyl-Met-Leu-Phe:FMLP)や補体成分(C5a)，interleukin-8(IL-8)などの遊走因子に向かって移動する好中球の能力で，好中球の細胞表面にはそれぞれを感知する受容体が存在する。糖尿病患者好中球の遊走活性は測定方法に

*東京都板橋区加賀 2-11-1

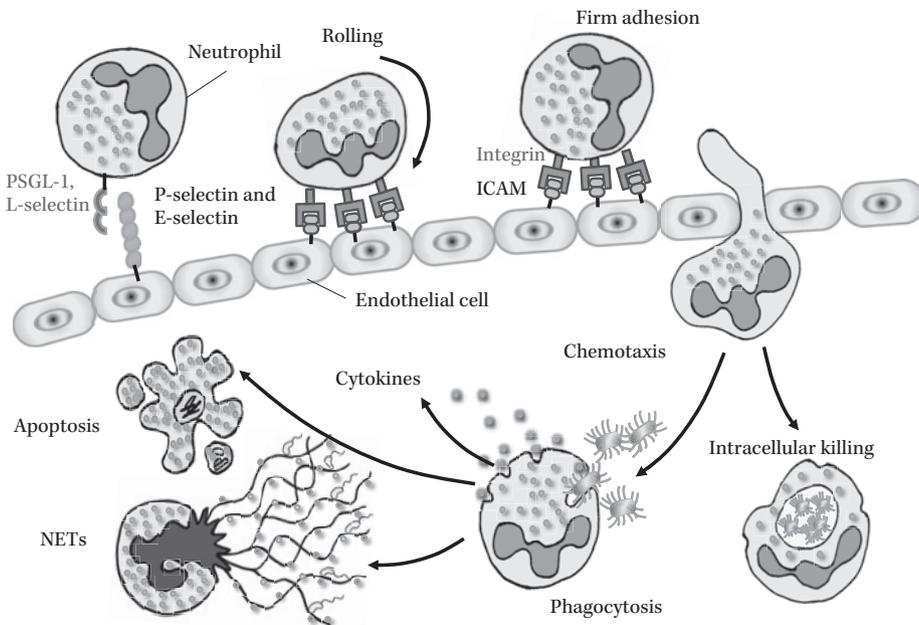


Fig. 1. Neutrophil functions.

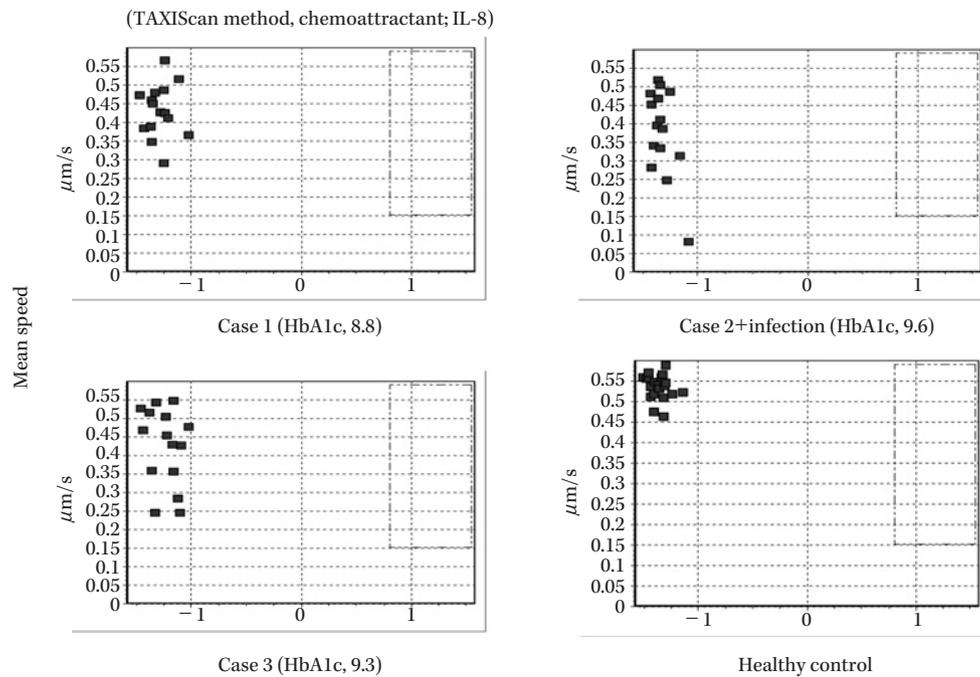


Fig. 2. Neutrophil chemotaxis in diabetic patients with hyperglycaemia.

よって異なる成績が報告されている。Boyden法を用いたものでは相反する研究結果が得られているが⁹⁾, agarose plate法を用いた検討では患者好中球の遊走能の低下が再現性をもって示されている^{8,10)}。われわれは、Boyden法と TAXIScan法で、IL-8や FMLPを遊走因子として好中球の遊走活性を測定しているが、入院時において血糖コントロール不良の糖尿病患者では遊走速度の低下がみられている (Fig. 2)。

3. 貪食能

貪食作用は、好中球やマクロファージなどの食細胞が細菌や真菌などの異物を取り込む機能であり、生体はこの貪食作用によって病原菌の排除を可能にしている。好中球が病原菌を貪食する際には、好中球の細胞表面に存在するFc受容体(FcγR)や補体受容体(CR1, CR3)が、オプソニン因子(IgGや補体成分など)と結合した細菌を認識し、貪食反応が開始される¹¹⁾。糖尿病患者の好中球の

貪食作用低下に関しては、貪食能は低下しているという報告と¹²⁻¹⁵⁾、低下していないという相反する報告がある^{8,16)}。これらの成績の不一致は、対象とする患者や測定方法など研究の方法論の違いに起因するのかもしれない。好中球はオプソニン化された細菌を貪食するので、細菌と好中球を C3b や IgG を含む血清存在下で接触させることが必要である。糖尿病患者の好中球の貪食能は低下しているという多くの研究では、糖尿病患者の自己血清をオプソニン因子として使用しているが¹²⁻¹⁵⁾、標準血清をオプソニンとして使用した場合には貪食能の低下は認められていない^{8,16)}。糖尿病患者の血清で細菌をオプソニン化した場合、健康人の好中球を用いても貪食作用低下が示されているので、貪食能の異常は血清オプソニン活性の低下によるものであり、好中球自体の貪食能の低下によるものでないことを示唆している。真菌に対しても、糖尿病患者好中球の *Candida guilliermondii* に対する貪食能は低下しているが、あらかじめ正常血清でオプソニン化されたカンジダを用いた場合には、貪食作用は対照と差がみられない。このことも、糖尿病患者では体液性因子の欠陥が存在することを示唆している^{14,16)}。Delamaire らは、すべての検体を単一のコントロール血清を使用して検討したところ、糖尿病患者好中球の貪食作用の低下がみられなかったと報告している⁸⁾。

4. 殺菌能

好中球は病原菌を細胞内および細胞外において殺菌するための2つの異なる殺菌機構を有している。細胞内殺菌においては、IgG でオプソニン化された菌が Fc γ 受容体に結合すると Fc γ 受容体のクラスターリングやチロシンのリン酸化が起こり、結合したキナーゼ類が活性化されて貪食作用が進行し、菌を内部に取り込んだ食胞(ファゴゾーム)が形成される。食胞内では、酸性化と NADPH オキシダーゼにより活性酸素が生成される。食胞内に放出された活性酸素は、不均化反応により過酸化水素 (H₂O₂) となり、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) などを含むリソソームとの融合(ファゴリソーム形成)の結果生成される次亜塩素酸 (HOCl) が菌に対して強い殺菌作用を示す。好中球と菌を共培養して残存する菌数から好中球の殺菌能を評価する方法では、糖尿病患者好中球の黄色ブドウ球菌^{10,17,18)}、肺炎球菌^{13,19)}および *Candida albicans*²⁰⁾ に対する細胞内殺菌能の欠陥が報告されている。この殺菌能の欠陥は正常血清を加えても補正することができなかったので¹⁸⁾、殺菌能の低下は好中球自体の問題であることが示唆される。しかし、治療により血糖コントロールが良くなると好中球の殺菌能も改善する²¹⁾。糖尿病患者好中球の殺菌能や活性酸素産生能は低下しており、その低下の程度は HbA1c と逆相関するという報告もある²²⁾。われわれも、HbA1c が高いコントロール不良の糖尿病患者では、好中球の全血化学発光を用いた活性酸素産生能が低下することを確認している。

好中球には新たな細胞外殺菌機構があることが近年報告されている^{5,6)}。好中球は、細胞内顆粒タンパク質(顆粒球エラスターゼや MPO など)と結合したクロマチンを含んだ糸状の物質を細胞外に放出し、NETs を形成することで細胞外の病原菌を死滅させることができる⁵⁾。糖尿病患者においては、糖尿病性ケトアシドーシスにおけるケトン体(β ヒドロキシ酪酸)の存在は、NETs の形成を阻害することが示されており²³⁾、好中球を *in vitro* で高濃度のブドウ糖 (30 mM) に曝露させても NETs 形成が阻害され、細菌の生存を高めることが報告されている²⁴⁾。一方、糖尿病患者の好中球は刺激に対して NETs を放出しやすい状態にあり、このことが創部における創傷治癒回復を遅延させるほか、血栓症や虚血/再灌流内皮傷害などに関与することが示唆されている²⁵⁾。NETs 形成は病原菌の殺菌には重要であるが、その一方で過剰な NETs 放出は組織傷害も引き起こす。糖尿病では好中球の NETs 形成のバランスが崩れているが、これら患者において NETs を介する細胞外殺菌能が低下するかどうかの検証は今後の課題である²⁵⁾。高血糖状態では好中球のアポトーシスが抑制される⁹⁾。

III. オプソニン化の異常

糖尿病患者好中球の貪食能の低下は、好中球自体よりも患者血清オプソニン活性の低下による可能性を先に示したが、黄色ブドウ球菌のオプソニン化においても糖尿病患者の血清は対照健康人の血清と比較して低下していることが報告されている^{4,26)}。以前から糖尿病患者の血清 IgG レベルが、インスリン治療中の患者で低下することが指摘されていたが、1型糖尿病患者 66 人を対象とした研究で、総 IgG レベルが HbA1c 値で見るとコントロール不良の糖尿病患者で低いことが示されている²⁷⁾。また高血糖状態では免疫グロブリンの非酵素的糖化が起こり、細菌のオプソニン化が減弱することが示されている²⁸⁾。

IV. 補体の異常

補体系の活性化は初期の自然免疫応答において不可欠である。このシステムは、病原菌のオプソニン化を促進し、マクロファージおよび好中球による微生物の貪食作用を促進することが主な機能である。補体はまた、膜侵襲複合体 (C5b-C9) を形成して病原体を溶菌したり、好中球の遊走や走化性を導くメディエーター (C3a, C5a) もそのカスケード反応過程で形成される。いくつかの研究で、上昇したブドウ糖レベルが補体系に影響を与えることが示されている⁹⁾。肥満や2型糖尿病でみられるインスリンレベルの上昇は、補体成分 C3 の上昇と関連するようである²⁹⁾。病因には関係ないが補体成分 C5 と C8 の両方が糖尿病患者で上昇するとの報告もある。これらの異常メカニズムとして、糖尿病では補体の活性化が糖化免疫グロブリンによって起こる可能性が示唆されている^{28,30)}。糖尿病患者の血清が細菌のオプソニン化をうまくできない理由として、ブドウ糖が補体成分 C3 のチオエ

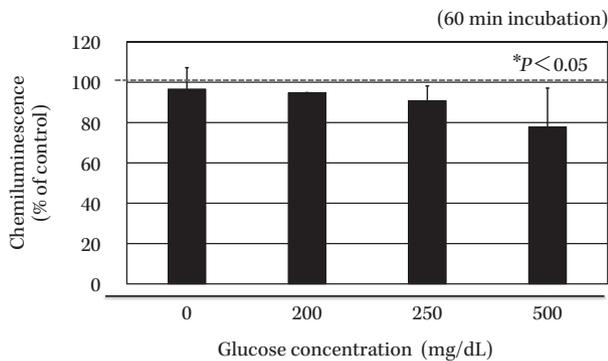


Fig. 3. Effect of glucose on whole blood chemiluminescence stimulated with *E. coli*.

ステル結合を攻撃し、それが細菌の表面への結合を妨げている可能性がある³¹⁾。高血糖状態では、*in vitro*での正常ヒト好中球によるオプソニン化酵母粒子の補体受容体やFcγ受容体を介する貪食作用の抑制がみられている³²⁾。急激に高血糖になった場合においても、非酵素的反応でブドウ糖が補体C3成分の活性部位に直接結合したり、微生物表面への補体の接着を阻止することでオプソニン化が抑制される³¹⁾。高血糖はまた、免疫グロブリンの非酵素的糖化を引き起こすので^{28,30)}、病原菌に対するオプソニン作用の低下が助長される。Hairらは、増加したブドウ糖濃度は、黄色ブドウ球菌によるC3の活性化を阻害し、細菌表面上への補体成分C3bとiC3bの付着抑制が起こり、その結果好中球の貪食作用が低下すると報告している³³⁾。これらの効果は、リジン残基の糖化ではなく、補体分子の三次構造の変化であるとしている。補体の濃度や補体機能における変化は、微生物のオプソニン化を低減し、貪食能を低下させる。これは、好中球による感染に対する自然免疫応答をも阻害し、細菌のクリアランスを遅延させる。

V. 高血糖の好中球機能に及ぼす影響

コントロール不良の糖尿病は、免疫系、特に好中球機能に影響を及ぼすことがよく知られているが³⁴⁾、血糖値レベルの一過性の変化であっても好中球機能に影響がみられる^{9,34)}。Wierusz-Wysockaらは、20名の健常者から好中球を採取し、走化能、接着能、貪食能および殺菌能を測定するために、90~500 mg/dLの濃度範囲でブドウ糖溶液中に好中球を浮遊させた。この実験において、生理的濃度以上にブドウ糖濃度を高めると有意に好中球の走化能、貪食能および殺菌能が減弱することが示された³⁵⁾。これに対して、好中球の接着能は高いブドウ糖濃度で増強し、ブドウ糖濃度300 mg/dLで最大となった。Van Ossらは、短時間の高血糖状態においても*in vitro*で好中球の貪食能と殺菌能に異常がみられることを示している³⁶⁾。同様に、空腹採血した好中球を種々の濃度のブドウ糖濃度で曝露した際に、200 mg/dL以上の高いブドウ糖濃度で、30分間処理した好中球のrespiratory burstは顕

著に減少した³⁷⁾。われわれの全血化学発光法を用いた検討でも、高濃度のブドウ糖に60分曝露させると、大腸菌の食作用に付随する好中球の活性酸素産生能が濃度依存的に低下することが認められている (Fig. 3)。

好中球は、その膜上に複数のToll様受容体を発現している。これらの受容体は、病原体関連分子パターンを検出することによって侵入する微生物を識別する。Toll様受容体2 (TLR-2)はグラム陽性菌を認識し、TLR-4はリポ多糖 (LPS)のlipid A成分と結合することでグラム陰性菌を特定する。これらの受容体に結合するリガンドは、好中球のサイトカイン産生、NADPHオキシダーゼの刺激を介して活性酸素の生成および食作用を増加させる。好中球を非常に高いブドウ糖濃度 (30 mM)で処理すると、好中球上のこれらの受容体発現が低下するため、結果として黄色ブドウ球菌の貪食殺菌能が濃度依存的に抑制される³⁸⁾。

上記の研究は、高血糖は好中球のrespiratory burstの抑制と遊走、貪食、殺菌作用を減弱させることを示しているが、そのメカニズムの詳細はまだ明らかにされていない。一方、インスリンは好中球の貪食作用を改善し、活性酸素産生能を高めることが知られている^{39,40)}。インスリンは好中球に結合し、好中球の走化性、貪食作用および殺菌活性を高めるので、高血糖の是正だけでなく、好中球機能も改善する作用を有している⁴¹⁾。

要約すると、*in vitro*の研究において短時間の高血糖状態でも好中球機能は影響を受け、好中球の自然免疫応答における重要な過程である代謝、食作用および殺菌作用が阻害される。好中球機能に及ぼす高血糖の効果は、感染病巣での除菌を妨げて感染症の重症化や難治化の要因となる。また、高血糖状態では好中球の接着性が増強することにより、感染部位での好中球の血管外遊出が制限される。これらの効果は、おそらくグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD)の抑制またはプロテインキナーゼC (PKC)の活性化による好中球代謝の変化や、タンパク質の糖化、増加した浸透圧などによる直接的な細胞効果を反映している⁹⁾。

VI. 重症患者の血糖コントロールとインスリン

心臓外科ICUでの単独施設ランダム化比較試験 (RCT)において、目標血糖値を80~110 mg/dLとする強化インスリン療法を行うことで、ICUでの死亡率が低下することが報告された⁴²⁾。その後の内科系ICUでICU滞在期間が3日以上と見積もられた患者を対象としたRCTが実施されたが、強化インスリン療法による死亡率の減少はみられなかった⁴³⁾。近年、強化インスリン療法に関するいくつかのRCT^{3,44,45)}とメタ解析^{16,47)}が報告されているが、これらの研究で強化インスリン療法は、重症低血糖 (血糖値 \leq 40 mg/dL)の発症頻度を有意に増加させたが^{3,45~48)}、死亡率は減少させなかった^{45,46)}。また、NICE-SUGAR試験では、強化インスリン療法は90日死亡率を

増加させた⁴⁸⁾。Friedrich のメタ解析では外科系・内科系いずれの集中治療患者を対象とした場合でも、強化インスリン療法は有益ではないと報告している⁴⁷⁾。米国糖尿病学会、米国心臓病学会は入院患者の血糖コントロールにおいて、血糖値 180 mg/dL 以上でインスリンプロトコルを開始すること、目標値を 144~180 mg/dL とする声明を発表している^{49,50)}。日本のガイドラインにおける敗血症患者の目標血糖値設定に関しても、180 mg/dL 以上の高血糖を呈する重症敗血症患者に対し、血糖値を低下させるために経静脈的インスリン持続投与を行う。血糖値のコントロールを行う際には、目標血糖値は 144~180 mg/dL とし、血糖値を 80~110 mg/dL に維持する強化インスリン療法は行わないことを推奨している⁵¹⁾。インスリン治療に関しては、インスリンはブドウ糖濃度と自然免疫の両方に影響を与え、好中球だけでなく単球の走化性、貪食作用および殺菌作用を増強させる効果もあることも考慮する必要がある⁹⁾。

VII. おわりに

コントロール不良の糖尿病や短期間の高血糖状態は、好中球の走化性や貪食、respiratory burst および殺菌作用に影響を与えることによって宿主感染防御機能を低下させる。また、高濃度のブドウ糖は免疫グロブリンを非酵素的に糖化することで機能を低下させ、また補体成分 C3 の三次構造も変化させて病原菌に対するオプソニン作用を減弱させる。高血糖症は、炎症性サイトカインのレベルを増加させ、潜在的に炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインのバランスも変化させる⁹⁾。実験的研究においては、*in vitro* で 30 分間 200 mg/dL のブドウ糖濃度で好中球を処理すると、好中球の respiratory burst が減少し、ブドウ糖濃度 500 mg/dL では *in vivo* の感染部位で自然防御機能が低下する^{37,52)}。生体におけるブドウ糖のこのような効果は、血糖値や高血糖の持続期間、血糖値の変化率に依存するのかもしれない。重症患者における血糖値管理は 144~180 mg/dL の範囲内の血糖値レベルが最適である^{3,9,51)}。上昇した血糖値レベルは、宿主の自然免疫能に重要な影響を与え、そしてインスリンは好中球機能に直接影響を与えるということを忘れてはならない。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- Muller L M, Gorter K J, Hak E, Goudzwaard W L, Schellevis F G, Hoepelman A I, et al: Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 281-8
- Shah B R, Hux J E: Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 510-3
- Finfer S, Chittock D R, Su S Y, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97
- Koh G C, Peacock S J, van der Poll T, Wiersinga W J: The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 379-88
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss D S, et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-5
- Mócsai A: Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Exp Med* 2013; 210: 1283-99
- Andersen B, Goldsmith G H, Spagnuolo P J: Neutrophil adhesive dysfunction in diabetes mellitus; the role of cellular and plasma factors. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 275-85
- Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff M C, Allanic H, Genet B: Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14: 29-34
- Jafar N, Edriss H, Nugent K: The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci* 2016; 351: 201-11
- Tater D, Tepaut B, Bercovici J P, Youinou P: Polymorphonuclear cell derangements in type I diabetes. *Horm Metab Res* 1987; 19: 642-7
- Lee W L, Harrison R E, Grinstein S: Phagocytosis by neutrophils. *Microbes Infect* 2003; 5: 1299-306
- Bybee J D, Rogers D E: The phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes obtained from patients with diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1964; 64: 1-13
- Bagdade J D, Root R K, Bulger R J: Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9-15
- Bagdade J D: Phagocytic and microbicidal function in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1976; 205: 27-34
- Alexiewicz J M, Kumar D, Smogorzewski M, Klin M, Massry S G: Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med* 1995; 123: 919-24
- Davidson N J, Sowden J M, Fletcher J: Defective phagocytosis in insulin controlled diabetics: evidence for a reaction between glucose and opsonising proteins. *J Clin Pathol* 1984; 37: 783-6
- Dziatkowiak H, Kowalska M, Denys A: Phagocytic and bactericidal activity of granulocytes in diabetic children. *Diabetes* 1982; 31: 1041-3
- Tan J S, Anderson J L, Watanakunakorn C, Phair J P: Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 26-33
- Bagdade J D, Nielson K L, Bulger R J: Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients. *Am J Med Sci* 1972; 263: 451-6
- Wilson R M, Reeves W G: Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes. *Clin Exp Immunol* 1986; 63: 478-84
- Sato N, Kashima K, Tanaka Y, Shimizu H, Mori M: Effect of granulocyte-colony stimulating factor on generation of oxygen-derived free radicals and myeloperoxidase activity in neutrophils from poorly

- controlled NIDDM patients. *Diabetes* 1997; 46: 133-7
- 22) Chanchamroen S, Kewcharoenwong C, SUSAENGRA T W, Ato M, Lertmemongkolchai G: Human polymorphonuclear neutrophil responses to *Burkholderia pseudomallei* in healthy and diabetic subjects. *Infect Immun* 2009; 77: 456-63
- 23) Grinberg N, Elazar S, Rosenshine I, Shpigel N Y: β -hydroxybutyrate abrogates formation of bovine neutrophil extracellular traps and bactericidal activity against mammary pathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2008; 76: 2802-7
- 24) Brinkmann V, Zychlinsky A: Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol* 2012; 198: 773-83
- 25) Fadini G P, Menegazzo L, Scattolini V, Gintoli M, Albiero M, Avogaro A: A perspective on NETosis in diabetes and cardiometabolic disorders. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 1-8
- 26) Da Costa J C Jr: The opsonic index in diabetes mellitus: a preliminary record of the findings in 22 cases of glycosuria, with remarks on the technique of the opsonin test and on its clinical utility. *Am J Med Sci* 1907; 134: 57-70
- 27) Liberatore R R Jr, Barbosa S F, Alkimin Md, Bellinati-Pires R, Florido M P, Isaac L, et al: Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type I diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 206-12
- 28) Hennessey P J, Black C T, Andrassy R J: Nonenzymatic glycosylation of immunoglobulin G impairs complement fixation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 60-4
- 29) Hernández-Mijares A, Jarabo-Bueno M M, López-Ruiz A, Solá-Izquierdo E, Morillas-Ariño C, Martínez-Triguero M L: Levels of C3 in patients with severe, morbid and extreme obesity: its relationship to insulin resistance and different cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 927-32
- 30) Davin J C, Bouts A H, Krediet R T, van der Weel M, Weening R S, Groothoff J, et al: IgG glycation and function during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 310-4
- 31) Hostetter M K: Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 1990; 39: 271-5
- 32) Saiepour D, Sehlin J, Oldenborg P A: Hyperglycemia-induced protein kinase C activation inhibits phagocytosis of C3b- and immunoglobulin G-opsonized yeast particles in normal human neutrophils. *Exp Diabetes Res* 2003; 4: 125-32
- 33) Hair P S, Echague C G, Rohn R D: Hyperglycemic conditions inhibit C3-mediated immunological control of *Staphylococcus aureus*. *J Transl Med* 2012; 10: 35
- 34) Kjersem H, Hilsted J, Madsbad S, Wandall J H, Johansen K S, Borregaard N: Polymorphonuclear leukocyte dysfunction during short term metabolic changes from normo- to hyperglycemia in type I (insulin dependent) diabetic patients. *Infection* 1988; 16: 215-21
- 35) Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Wykretowicz A, Klimas R: The influence of increasing glucose concentrations on selected functions of polymorphonuclear neutrophils. *Acta Diabetol Lat* 1988; 25: 283-8
- 36) Van Oss C J, Border J R: Influence of intermittent hyperglycemic glucose levels on the phagocytosis of microorganisms by human granulocytes in vitro. *Immunol Commun* 1978; 7: 669-76
- 37) Nielson C P, Hindson D A: Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations *in vitro*. *Diabetes* 1989; 38: 1031-5
- 38) Jialal I, Polage C, Devaraj S: Severe hyperglycemia down regulates toll-like receptors on neutrophils: implications for propensity to infections in Diabetes. *FASEB J* 2013; 27 (1 Suppl): 648.11
- 39) Inoue T, Saito H, Tsuno N, Fukatsu K, Lin M T, Inaba T, et al: Growth hormone and insulin-like growth I augment bactericidal capacity of human polymorphonuclear neutrophils. *Shock* 1998; 10: 278-84
- 40) Jin G, Guo Y, Ball C, Houston C: Insulin-like growth factor enhances phagocytosis by human neutrophils *in vitro*. *Regul Pept* 1993; 49: 125-31
- 41) Xiu F, Stanojic M, Diao L, Jeschke M G: Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 486403
- 42) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67
- 43) van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters P J, Milants I, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61
- 44) Dellinger R P, Levy M M, Carlet J M, Bion J, Parker M M, Jaeschke R, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
- 45) Brunkhorst F M, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39
- 46) Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, Timsit J F, et al: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 341-8
- 47) Friedrich J O, Chant C, Adhikari N K: Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010; 14: 324
- 48) Griesdale D E, de Souza R J, van Dam R M, Heyland D K, Cook D J, Malhotra A, et al: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7
- 49) Moghissi E S: Reexamining the evidence for inpatient glucose control: new recommendations for glycemic targets. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67 (16

- Suppl 8): S3-8
- 50) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S11-61
- 51) 織田成人, 相引眞幸, 池田寿明, 今泉 均, 遠藤重厚, 落合亮一, 他: 日本版敗血症診療ガイドライン。日集 中医誌 2013; 20: 143-70
- 52) Mauriello C T, Hair P S, Rohn R D, Rister N S, Krishna N K, Cunnion K M: Hyperglycemia inhibits complement-mediated immunological control of *S. aureus* in a rat model of peritonitis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 762051

Impaired neutrophil function in patients with diabetes

Yasuo Ono

Department of Microbiology and Immunology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

Diabetes mellitus increases the susceptibility to infection by altering both innate and adaptive immune systems. The main reason why diabetes predisposes an individual to infection appears to be abnormalities in host response, particularly in neutrophil chemotaxis, adhesion and phagocytosis, intracellular killing, and neutrophil extracellular traps (NETs), which are defects that have been attributed to the effect of hyperglycemia. Evidence of defects in serum opsonic activity as a result of hyperglycemia also exists. Here, the literature on neutrophil dysfunctions in diabetes and hyperglycemia is reviewed. In addition, the effects of diabetes treatment on the neutrophil response are discussed.