

## Ανασκόπηση

### Λοιμώξεις και σακχαρώδης διαβήτης Το μέγεθος του μύθου

Γ. Σκαραγκάς  
Ε. Ρεπαντά

#### Περίληψη

Υπάρχει η κλινική αντίληψη ότι συχνότητα των λοιμώξεων είναι μεγαλύτερη στους διαβητικούς ασθενείς και ότι οι λοιμώξεις σ' αυτούς είναι βαρύτερες και πλέον παρατεταμένες, χωρίς να είναι διευκρινισμένοι και τεκμηριωμένοι οι λόγοι που την επιβάλλουν. Η απουσία επιδημιολογικών μελετών για ανεξάρτητους παράγοντες που συμβάλλουν στον παράγοντα της λοίμωξης δημιουργούν αμφιβολίες και προβλήματα. Σήμερα μετά από τεκμηριωμένες μελέτες και έρευνες φαίνεται ότι για τους διαβητικούς το πρόβλημα των λοιμώξεων είναι πολύ μικρότερο από ότι ήταν ή επιστεύετο ότι ήταν στο παρελθόν. Στην ανασκόπηση αυτή συζητούνται οι φυσιολογικοί μηχανισμοί άμυνας, ο παράγων της κυτταρικής και χημικής ανοσίας στους διαβητικούς, το βιοχημικό υπόστρωμα του διαβήτη και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το ανοσολογικό σύστημα, οι συχνότερες και οι ειδικές λοιμώξεις που αφορούν στους διαβητικούς, οι γενικές απόψεις για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων καθώς και ο ρόλος των εμβολίων.

Υπάρχει μια ευρέως διαδεδομένη άποψη ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) είναι περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις σε σχέση με μη διαβητικά άτομα. Πριν από 100 περίπου χρόνια οι διαβητικοί πέθαιναν από βαρείες λοιμώξεις, ενώ η ανακάλυψη της ινσουλίνης βελτίωσε σημαντικά το σκηνικό. Σήμερα οι διαβητικοί έχουν ως πρώτη αιτία θανάτου τις αγγειακές επιπλοκές (μακροαγγειοπάθεια-μικροαγγειοπάθεια) και οι λοιμώξεις ελάχιστα συμμετέχουν στη θνητότητα της νόσου. Όμως εξακολουθούν να αποτελούν μια ενδιαφέρουσα παράμετρο για τους διαβητικούς ασθενείς.

Ουσιαστικά παραμένει αδιευκρίνιστο αν οι διαβητικοί έχουν αυξημένη συχνότητα στις λοιμώξεις. Η απουσία συστηματικών επιδημιολογικών ερευνών για τους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου που μπορούν να συσχετισθούν με το θέμα των λοιμώξεων βρίσκονται σε αντίθεση με ένα πλήθος in vitro μελέτες που εστιάζονται στον μεταβολισμό και στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Από την άλλη υπάρχει γενική ομοφωνία ότι οι διαβητικοί έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους μη διαβητικούς σε κάποιες συγκεκριμένες λοιμώξεις όπως

η σταφυλοκοκκική σηψαιμία<sup>1</sup> και η οξεία πυελονεφρίτις όταν επιπλέκεται από θηλώδη νέκρωση ή οξεία εμφυσηματική πυελονεφρίτιδα<sup>2</sup>. Όπως επίσης ότι είναι πιο κοινός ο αποικισμός διαφόρων μικροοργανισμών (π.χ. σταφυλόκοκκοι στο δέρμα, μύκητες στους βλεννογόνους, βακτηρίδια στα ούρα) στους διαβητικούς<sup>3</sup>. Και ενώ πιστεύεται ότι οι διαβητικοί με κακό μεταβολικό έλεγχο (υπεργλυκαιμία ή κετοξέωση), εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις λοιμώξεις, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι αντίθετα ο κακός μεταβολικός έλεγχος μπορεί να είναι η συνέπεια και όχι η αιτία της λοίμωξης<sup>4,5</sup>.

Η γνώση των φυσιολογικών μηχανισμών άμυνας του ξενιστή και των διαταραχών που δυνατόν να συμβαίνουν στους διαβητικούς ασθενείς θα βοηθήσουν στην κατανόηση του μεγέθους της επίπτωσης των λοιμώξεων και στην αντιμετώπισή τους.

## Φυσιολογικοί μηχανισμοί άμυνας του ξενιστή και οι διαταραχές τους

### 1. Το δέρμα

Το δέρμα εφόσον δεν έχει υφιστάται βλάβη είναι αδιαπέραστο για τα βακτηρίδια η δε γενική κατάστασή του αποτελεί για τον διαβητικό σημαντικό γεγονός αφού μπορεί να έχουμε εκδηλώσεις διαβητικής νευροπάθειας με αποτέλεσμα την εκδήλωση βλαβών (έλκος) και την εμφάνιση λοιμώξεων. Για τον πιο σημαντικό μικροβιακό παράγοντα της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος και του ρινικού βλεννογόνου τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο τα ποσοστά παρουσίας του και η συμμετοχή του στις λοιμώξεις του δέρματος τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά<sup>6</sup>. Παράλληλα όταν υπάρχει λοίμωξη του δέρματος ο μικροβιακός πληθυσμός είναι μικτός (αερόβια και αναερόβια) και η βαρύτητά της εξαρτάται από το μέγεθος της ιστικής υποξείας που είναι αποτέλεσμα της αγγειακής ανεπάρκειας και στάσης που σχετίζονται με την μακρο και μικροαγγειοπάθεια του ΣΔ.

### 2. Η κυκλοφορία του αίματος

Είναι αυτονόητο ότι η παρουσία καλής κυκλοφορίας έχει ως αποτέλεσμα την παροχή τροφικών στοιχείων και οξυγόνου, καθώς και των συστατικών της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας. Στους διαβητικούς δυνατόν να υπάρχουν αγγειακά προβλήματα ως συνέπεια της μικροαγγειοπά-

θειας και μακροαγγειοπάθειας που σχετίζονται με αύξηση των λοιμώξεων. Η διυπερατότητα που παρατηρείται οδηγεί σε οίδημα με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα ιδανικό περιβάλλον για την ανάπτυξη μικροοργανισμών ιδιαίτερα του στρεπτόκοκκου. Στον ΣΔ αναφέρεται επίσης ότι υπάρχει μειωμένη προσκόλληση και διαπύδηση των πολυμορφοκυττάρων στα αγγειακά τοιχώματα γεγονός που συμβάλλει στην ανάπτυξη της λοίμωξης<sup>7</sup>.

### 3. Ανοσοποιητικό σύστημα

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας, της μοριακής βιολογίας και η εφαρμογή εξειδικευμένων ανοσολογικών τεχνικών έδωσε την δυνατότητα in vitro και in vivo μελέτης και πρώιμης διάγνωσης διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο ΠΟΥ έχει περιλάβει τον ΣΔ στη ταξινόμηση των νοσημάτων με δευτεροπαθή ανοσοανεπάρκεια<sup>8</sup>. Στην κατηγορία αυτών των νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από βαρείες, παρατεταμένες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, οι μηχανισμοί ανοσοανεπάρκειας δεν είναι διεκρινισμένοι (απώλεια ανοσοσφαιρίνης στο νεφρωσικό σύνδρομο, μεταβολές στο συμπλήρωμα και στην λειτουργία των πολυμορφοκυττάρων και λεμφοκυττάρων<sup>9,10</sup>). Στον ΣΔ διαβήτη όμως πρέπει για τέτοιες διαταραχές πάντα να συνεκτιμάται και η κλινική τους σημασία.

Πολλά παθολογικά χαρακτηριστικά στοιχεία και σχετίζονται με τους δύο τύπους του ΣΔ προτάθηκαν ότι παρεμβαίνουν στην ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος με έντονο ενδιαφέρον και διαφορίες όμως μεταξύ των ερευνητών αφού δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η αιτιοπαθογένεια του ΣΔ περιλαμβάνει διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος.

#### 3.1. Χυμική ανοσία

Τα αντισώματα και το σύστημα του συμπλήρωματος αποτελούν τα κύρια στοιχεία της χυμικής ανοσίας. Τα αντισώματα εξουδετερώνουν την δράση των βακτηριδίων, μικροβιακών τοξινών και των λειτουργόντων με ποικίλλουσες μηχανισμούς (παρεμπόδιση προσκόλλησης και στασιώρευσης μικροοργανισμών σε κυτταρικές επιφάνειες, ενεργοποίηση συστήματος μονοκυττάρου-μακροφάγου, λύση βακτηριδίων, σιγωνική δράση), στους περισσότερους από τους οποίους συμμετέχει άμεσα το σύστημα του συμπλήρωματος είτε με την κλασική του μορφή είτε με την αναλλακτική (σύστημα πρωτερίνης).

Αντικρουόμενες απόψεις και ευρήματα υπάρχουν στην παραγωγή αντισωμάτων στους διαβητικούς ασθενείς μετά από έκθεσή τους σε μια ποικιλία αντιγόνων. Έτσι βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα συγκολλητικών αντισωμάτων έναντι της σαλμονέλλας του τίφου, της *Escherichia coli* και του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου, αντιτοξινικά αντισώματα έναντι του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου και του κερυνοβακτηριδίου της διφθερίτιδος, στους διαβητικούς σε σύγκριση με μη διαβητικούς<sup>2</sup>. Αντίθετα άλλοι χρησιμοποιώντας πνευμονιοκοκκική πολυσακχαρίτη βρήκαν φυσιολογική απάντηση<sup>11,12</sup>. Μία μειωμένη ανταπόκριση βρέθηκε σε πρόσφατη μελέτη σε ηλικιωμένους διαβητικούς σε σχέση με ενήλικες διαβητικούς που όπως φαίνεται ενδιαφέρει τον παράγοντα της ηλικίας και όχι τον ΣΔ<sup>2</sup>. Τέλος, άλλο σημείο αντιφατικών ευρημάτων υπήρξε η οψωνική ικανότητα του αίματος των διαβητικών. Έχουν αναφερθεί διαταραχές στην οψωνινοποίηση ιδιαίτερα της *Candida albicans* εξ αιτίας της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης του C<sub>3</sub>.

Η πλειονότητα των μελετών που αναφέρονται στα επίπεδα του συμπληρώματος στον ΣΔ δείχνουν ότι αυτά είναι φυσιολογικά ή υψηλότερα. Οι πιο πρόσφατες μελέτες έχουν εστιασθεί στην επίδραση της υπεργλυκαιμίας στη λειτουργία του συμπληρώματος<sup>13,14</sup>. Η σύνδεση του C<sub>3</sub> στη μικροβιακή επιφάνεια είναι κριτικής σημασίας γεγονός για την φαγοκυτταρική αναγνώριση. Η οψωνική αυτή διαδικασία ρυθμίζεται από τον εσωτερικό θειοεστερικό δεσμό του C<sub>3</sub>. Θεωρητικά η σύνδεση της γλυκόζης στη οψωνική θέση σύνδεσης με τον θειοεστερικό δεσμό του C<sub>3</sub> εκτρέφει την πρωτεΐνη από την επιφάνεια του μικροβίου και προκαλεί δυσλειτουργία εξαιτίας του συμπλέγματος συμπλήρωμα/γλυκόζη.

Συμπερασματικά λόγω της φυσιολογικής παραγωγής ανοσοσφαιρινών η εμφάνιση λοιμώξεων στο διαβήτη από διαταραχές της χυμικής ανοσίας δεν φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία στην εμφάνιση των λοιμώξεων λόγω φυσιολογικής παραγωγής ανοσοσφαιρινών.

### 3.2. Κυτταρική ανοσία

Έχουν αναγνωρισθεί υποδοχείς ινσουλίνης στα πολυμορφοπύρηνια ουδετερόφιλα (ΠΜ), στα μονοκύτταρα και στα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα. Η παρουσία της ινσουλίνης (σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της) καθορίζει μεταβολικές δράσεις σημαντικές για τη φυσιολογική λειτουργία αυτών των κυττάρων που εμπλέκονται

στην ανοσιακή απάντηση με συνέπεια στον διαβήτη με δεδομένη την ινσουλινοπενία πιθανολογείται κατά το μάλλον ή ήττον διαταραχή με μειωμένη λειτουργία. Συνέπεια της ινσουλινοπενίας είναι η υπεργλυκαιμία και η υπερλιπιδαιμία παράγοντες που παρεμβαίνουν στη φυσιολογία των ανοσοκυττάρων με διαφορετικούς τρόπους.

3.2.1. Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνια. Η παρουσία μιτοχονδρίων στα ΠΜ απαιτεί ενέργεια που προέρχεται από την γλυκόλυση. Εξ άλλου η οδός της μονοφωσφορικής εξόξης προμηθεύει NADPH με το οποίο μειώνει την αναγωγή του O<sub>2</sub>, την σύνθεση λιπαρών οξέων και την αναγωγή των οξυριβοζονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβοζονουκλεοτίδια. Για τα ΠΜ σε διαβητικούς έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μειωμένου βαθμού γλυκόλυση και μειωμένη δραστηριότητα φωσφοφορουτοκινάσης<sup>15</sup>, ενώ η οδός της μονοφωσφορικής γλυκόξης βρέθηκε φυσιολογική ή αυξημένη<sup>16</sup>.

Τα ΠΜ έχουν στην κυτταρική τους μεμβράνη ποικίλους υποδοχείς για μακρομόρια τα οποία ρυθμίζουν την λειτουργία τους όπως για τις G-πρωτεΐνες (μετάδοση μηνύματος), το σύμπλεγμα GTP-G-πρωτεΐνη (ενεργοποιεί την φωσφολιπάση C η οποία καταλύει την απελευθέρωση της τριφωσφορικής ινοσιτόλης) και της διακυγλυκερόλης από την διφωσφορική φωσφατιδυλινοσιτόλη. Η τριφωσφορική ινοσιτόλη εκάγει την απελευθέρωση του Ca<sup>++</sup> από το ενδοπλασματικό δίκτυο, ενώ η διακυγλυκερόλη ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C, δράσεις που συμβάλλουν σημαντικά στη λειτουργία των ΠΜ. Παράλληλα υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί σύμφωνα με τους οποίους ουσίες που ενεργοποιούν την λειτουργία των ΠΜ προκαλούν παροδική αύξηση των επιπέδων του cAMP, το οποίο ασκεί ισχυρή ανασταλτική δράση σε πολλές από τις λειτουργίες των ΠΜ.

Έτσι λοιπόν έχουν περιγραφεί διαταραχές στη μετάδοση του μηνύματος και στις G-πρωτεΐνες σε πειραματικό διαβήτη<sup>17,18</sup>, διαταραχή στον κύκλο της φωσφοϊνοσιτιδης και συσσωρευση σορβιτόλης σε ΠΜ διαβητικών ασθενών<sup>19</sup>.

Τα ΠΜ προσελκύονται στον τόπο της λοίμωξης υπό την επίδραση χημειοστακτικών παραγόντων όπως τα β-μεί πεπτιδικά που παράγονται από τους μικροοργανισμούς, το C<sub>5a</sub> και την λευκοτριμένη LTB<sub>4</sub>. Η χημειοσταξία περιλαμβάνει τον πολυμερισμό της F-ακτίνης του ΠΜ και απαιτείται ενέργεια που προέρχεται από την γλυκόλυση. Με την τεχνική του θαλάμου Boyden διαπιστώ-

ήσαν διαταραχές στη χημειοταξία των ΠΜ διαιβητικών τύπου 1 και 2 χωρίς καμία συσχέτιση με τον μεταβολικό έλεγχο των ασθενών, διαταραχές όμως που βελτιώθηκαν μετά από επώαση με γλυκόζη και ινσουλίνη<sup>20-22</sup>. Άλλοι όμως έρευνήτες κατέληξαν σε αντίθετα συμπεράσματα χρησιμοποιώντας ίδιες μεθόδους<sup>23-24</sup>. Με τη χρήση όμως πιο αξιόπιστης μεθόδου (χημειοταξία σε αγαρόζη), επιβεβαιώθηκε η μείονεξία στην χημειοταξία των ΠΜ<sup>25</sup>.

Η προσκόλληση των ΠΜ στις ενδοθηλιακές επιφάνειες και στους μικροοργανισμούς είναι μία διαδικασία που γίνεται μέσω υποδοχέων και δεν απαιτεί ενέργεια. Τα ΠΜ έχουν υποδοχείς για τον C<sub>3b</sub> παράγοντα του συμπληρώματος για προσκόλλητικές ουσίες όπως η φμπρονεκτίνη και η λαμινίνη καθώς και για πολυσακχαρίδες της επιφάνειας των μικροοργανισμών που περιέχουν γλυκάνη και μαννόζη. Την έκφραση αυτών των υποδοχέων αυξάνουν διάφοροι χημειοτακτικοί παράγοντες όπως και κυτταροκίνες (TNFα). Με την χρήση τεχνικών προσκόλλησης σε ίνες από νάϊλον ή στηλές υαλώδους μαλλιού διαπιστώθηκε μειωμένη προσκόλληση των ΠΜ<sup>26,27</sup>. Τελευταία με τη χρήση τεχνικής προσκόλλησης σε ενδοθηλιακά κύτταρα αορτής βοός διαπιστώθηκε επίσης διαταραχή στην προσκόλληση των ΠΜ<sup>28</sup>. Τρεις από τους υποδοχείς προσκόλλησης (C<sub>3b</sub>, LFA-1, p150, 95) έχουν κοινή βήτα υποομάδα. Διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με μερική ή πλήρη έλλειψη των υποδοχέων αυτών εμφανίζουν συχνά ουλίτιδα, περιδοντίτιδα και λοιμώξεις των μαλακών μορίων.

Η φαγοκυττάρωση είναι μια διαδικασία που περιλαμβάνει δύο στάδια, την σύνδεση του φαγοκύτταρου με τον μικροοργανισμό και την ενδοκύττωσή του. Η ενδοκύττωση είναι μηχανισμός που απαιτεί αλληλεπίδραση μεταξύ ακτίνης, μυοσίνης και πρωτεϊνών που συνδέουν την μυοσίνη και εξαρτάται ως εκ τούτου από την ATP που παράγεται από την αναερόβιο γλυκόλυση. Για να ξεκινήσει η φαγοκυττάρωση πρέπει τα περισσότερα σωματίδια να καλυφθούν με σφαιρίνες του τύπου C<sub>3b</sub> και IgG, ενώ οι υποδοχείς που περιλαμβάνουν στην φαγοκυττάρωση βρίσκονται κάτω από χαμηλή ρύθμιση της αναπνευστικής συσκευής. Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με χρόνιας κοκκιωματώδεις νόσους εμφανίζουν αυξημένη φαγοκυττάρωση. Οι μελέτες που έγιναν για να εκτιμηθεί η φαγοκυτταρική ικανότητα των ΠΜ διαβητικών ασθενών αφορούσαν στην ενδοκύττωση σταφυλοκόκκων και πνευμονοκόκκων με συνεκτίμηση

του αριθμού των βακτηριδίων που υφίσταντο ενδοκύττωση και θάνατο. Οι μελέτες αυτές έδειξαν μια μέτρια αναστολή της φαγοκυττάρωσης σε διαβητικούς ασθενείς<sup>29,30</sup>, ανεξάρτητη ή όχι από τον μεταβολικό έλεγχο του διαβητικού σε αντίθεση με άλλες που δεν έδειξαν καμία επίδραση στη φαγοκυττάρωση<sup>25</sup>. Υποστηρίζεται ότι υπάρχει μια διαταραχή στην οψωνινοποίηση στα ΠΜ των διαβητικών. Διότι φυσιολογικά ΠΜ εμφάνιζαν μειωμένη πρόσληψη σημασμένων E.coli και χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου επί παρουσία ορού διαβητικών ατόμων<sup>31</sup>. Με δεδομένη την αρνητική αλληλορύθμιση της αναπνευστικής συσκευής, η μειωμένη οξειδωτική βακτηριοκτόνος ικανότητα που βρέθηκε στους διαβητικούς συνεπάγεται μείωση της φαγοκυττάρωσης γεγονός που συγκαλύπτει μία ήπια λειτουργική ανεπάρκεια της φαγοκυττάρωσης<sup>32</sup>.

Η μικροβιοκτόνος δραστηριότητα του ΠΜ γίνεται με μηχανισμούς είτε οξυγονοεξαρτώμενους είτε μη οξυγονοεξαρτώμενους. Οι δεύτεροι βασίζονται στην έκλυση μικροβιοκτόνων ουσιών από τα κοκκία στα φαγοκυτταρικά κενότοπια. Οι πρώτοι λειτουργούν με μετατροπή του οξυγόνου σε διάφορους τοξικούς μεταβολίτες. Έχει διαπιστωθεί ότι αμέσως μετά την ενδοκύττωση το ΠΜ εμφανίζει μία μεγάλη αύξηση στην πρόσληψη οξυγόνου και συγχρόνως απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες υπεροξειδίων και υπεροξειδίου του υδρογόνου. Ο μηχανισμός αυτός λειτουργεί με την διαδικασία της «αναπνευστικής έκρηξης» (respiratory burst). Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει μία σειρά από 4 μεταβολικά γεγονότα που συμβαίνουν κατά την διάρκεια του οξειδωτικού θανάτου των μικροβίων που έχουν φαγοκυτταρωθεί είτε από τα ΠΜ είτε από τα μονοκύτταρα. 1) Αύξηση της συσώρευσης οξυγόνου, 2) σχηματισμός ανιόντος υπεροξειδίου, 3) σχηματισμός υπεροξειδίου του υδρογόνου, 4) ενεργοποίηση της οδού της μονοφωσφορικής εξόξης. Το μόριακό οξυγόνο μετατρέπεται με τη βοήθεια της NADPH οξειδάσης και NADPH οξειδάσης σε υπεροξειδίου και αυτό με τη βοήθεια της δεσμουτάσης του υπεροξειδίου σε υπεροξειδίου του υδρογόνου το οποίο χρησιμοποιείται στο βακτηριακό θάνατο που εξαρτάται από την μυελοπεροξειδάση. Τα δύο υπεροξειδία μετατρέπονται αυτόματα σε άλλους τοξικούς μεταβολίτες (ρίζες οξυγόνου και υδροξιλίου), ενώ η οδός της μονοφωσφορικής εξόξης επαναπαράγει NADH. Η αναπνευστική έκρηξη προδοτείται από μηχανισμούς όπως της FMLP (N-formyl-methionyl-phehylal-

anine) που είναι ασβεστιοεξαρτώμενος και περιλαμβάνει τον κύκλο της φωσφοίνσοσιτιδης και την ενεργοποίηση της φωσφορικής κινάσης C (PKC), καθώς και από οξωνινοποιημένα σωματίδια που ενεργοποιούν ποικίλους μεμβρανικούς υποδοχείς και δεν απαιτείται παρουσία ασβεστίου. Η πιο πρόσφατη έρευνα που αφορά στην μειωμένη παραγωγή υπεροξειδίων στα φαγοκύτταρα εμπλέκει την παρεμβολή και ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης D (PLD) στα ουδετερόφιλα<sup>33</sup>.

Οι μελέτες που έγιναν εστιάσθηκαν στην εκτίμηση του ενδοκυτταρίου θανάτου οξωνινοποιημένων μικροβίων (π.χ. σταφυλόκοκκος, πνευμονιόκοκκος) στα ΠΜ και βρέθηκε να είναι μειωμένος σε διαβητικούς τύπου 1 και 2 και σε συσχέτιση με τον μεταβολικό έλεγχο<sup>25,29,32,34-36</sup>. Ο οξειδωτικός θάνατος επίσης εκτιμήθηκε είτε με την μέτρηση ανιόντων υπεροξειδίου<sup>37</sup>, είτε με τη μέτρηση χημειοφθορισμού<sup>38</sup>, είτε με τη μέτρηση οξείδωσης της γλυκόζης<sup>39</sup> και βρέθηκε μειωμένος. Στην προσπάθεια να ερμηνευθούν τα παραπάνω υπέθεσαν μία μειωμένη παραγωγή NADPH στον κύκλο της μονοφωσφορικής γλυκόζης και αυξημένη συσσώρευση σορβιτόλης. Σε άτομα με έλλειψη G-6PD που είναι ένα ένζυμο κλειδί στη μεταβολική οδό της μονοφωσφορικής γλυκόζης βρέθηκε μειωμένη παραγωγή NADPH με φυσιολογικές τις λειτουργίες των ΠΜ<sup>40</sup>, εκτός κι αν η έλλειψη του ενζύμου είναι βαρεία (<20%), οπότε έχουμε διαταραχές στον ενδοκυτταρικό θάνατο των μικροοργανισμών και αυξημένη συχνότητα των διαβητικών σε σηπτικές καταστάσεις<sup>41</sup>. Μελέτη που βασίσθηκε σε βιοχημική εκτίμηση πρωτεϊνών των ΠΜ έδειξε αυξημένα επίπεδα ελαστάσης υποδηλώνοντας ότι η ελαστάση μπορεί να προτρέψει μία αλληλεπίδραση μεταξύ ΠΜ και ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>42</sup>.

**3.2.2. Τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα.** Τα μονοπύρρηνα μακροφάγα έχουν αντιμικροβιακές λειτουργίες παρόμοιες με αυτές των ΠΜ και τα μεν μακροφάγα των κυψελίδων εξαρτούν την φαγοκυττάρωση από την οξειδωτική φωσφορυλίωση, ενώ τα άλλα μονοπύρρηνα μακροφάγα από την γλυκόλυση<sup>43</sup>. Βρέθηκε ότι ο ολικός αριθμός των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων είναι μειωμένος<sup>44</sup>. Έχουν διαπιστωθεί διαταραχές στην χημειοταξία<sup>45</sup>, στην προσκόλληση, ενώ η έκφραση του υποδοχέα για το C<sub>3b</sub> ήταν αυξημένη. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε μείωση των μονοκυττάρων των ικανών για φαγοκυττάρωση ενώ η φαγοκυτταρική λειτουργία ήταν ποσοτικά φυσιολογι-

κή<sup>46,47</sup>. Όσον αφορά στην «αναπνευστική έκρηξη» αυτή βρέθηκε αυξημένη<sup>48</sup>. Διαπιστώθηκε ότι τα μονοκύτταρα των διαβητικών έχουν μειωμένη δραστηριότητα για υποδοχείς που μοιάζουν με λεκτίνη («like lectin») που είναι αναγκαίοι για την αναγνώριση στοιχείων του κυτταρικού τοιχώματος των μικροβίων<sup>47</sup>. Μια ενδιαφέρουσα πληροφορία είναι ότι μονοκύτταρα διαβητικών εμφανίζουν αυξημένη προσκόλληση στη φимπρονεκτίνη, μία ιδιότητα της οποίας δεν είναι γνωστή πλήρως η σχέση με την αντιμικροβιακή λειτουργία, μπορεί όμως να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης<sup>49</sup> και της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας αφού τα επίπεδα της φимпρονεκτίνης είναι αυξημένα στο ΣΔ<sup>50</sup>.

Όπως είναι γνωστό τα μακροφάγα του σπλήνα συμβάλλουν στην κάθαρση των ανοσοσυμπλεγμάτων τα οποία στον ΣΔ εμπλέκονται στην παθογένεια της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας. Η μελέτη λοιπόν των Fc υποδοχέων με σεσημασμένα ερυθροκύτταρα έδειξε μειωμένη κάθαρση<sup>51</sup>. Υγιή άτομα με μειωμένη λειτουργία των Fc υποδοχέων βρέθηκε να έχουν τον απλότυπο HLA/B<sub>2</sub>/DR<sub>3</sub>. Ενδιαφέρουσα είναι η δράση της ινσουλίνης στον αριθμό των Fc υποδοχέων. Έτσι βρέθηκε ότι η θεραπεία με ινσουλίνη μειώνει τους υποδοχείς σε πειραματόζωα, ενώ βαρεία ινσουλινοπενία προκαλεί αδυναμία της εισόδου στον Fc υποδοχέα<sup>52</sup>.

**3.2.3. Τα λεμφοκύτταρα (ΛΦΚ).** Τα λεμφοκύτταρα είναι τα κύτταρα στις διαταραχές της λειτουργικότητας των οποίων συμβάλλουν τόσο το γενετικό υπόστρωμα όσο και ανοσολογικοί παράγοντες στον διαβήτη τύπου 1. Μελετήθηκε λοιπόν η βλαστική μεταμόρφωση των ΛΦΚ μετά από διέγερση με φυτοαιμοσυγκολλητίνη (PHA) (>30 μg/ml) και βρέθηκε ότι ενώ στους καλά ρυθμισμένους διαβητικούς τύπου 1 δεν υπήρχαν διαφορές στους φτωχά ρυθμισμένους υπήρχε αναστολή της βλαστικής μεταμόρφωσης κατά 50%<sup>53</sup>, ενώ ακόμη μεγαλύτερη αναστολή διαπιστώθηκε σε διαβητικούς τύπου 1 και 2 όταν χρησιμοποιήθηκε αντιγόνο σταφυλοκόκκου<sup>54</sup>. Πιθανοί μηχανισμοί ερμηνείας μπορεί να προέρχονται από την μεταβολική οδό της μονοφωσφορικής εξόξης και ιδιαίτερα αφού η NADPH είναι απαραίτητη για την σύνθεση του DNA, από την μείωση της μετάδοσης του μηνύματος και από τα χημικά επίπεδα της H<sub>2</sub> αφού το cAMP μειώνει αρνητικά την βλαστική μεταμόρφωση<sup>55,56</sup>. Σε διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας μέσω των T-λεμφοκυττάρων οφείλεται και η αυξημένη συ-

χνότητα και βαρύτητα της πνευμονικής φυματώσεως στους διαβητικούς όπως και της αυξημένης επίπτωσης της μηλοειδώσεως (meloidosis) που οφείλεται στην ψευδομονάδα pseudomallei<sup>57,58</sup>. Πρόσφατη μελέτη που αφορούσε την κυτταρική ανοσία με ενδοδερμικές δοκιμασίες σε καλά ρυθμισμένους διαβητικούς δεν έδειξε διαταραχές<sup>48</sup>. Λεμφοκύτταρα διαβητικών παιδιών με κετοξέωση έδειξαν μειωμένη μιτογόνο απάντηση σε σχέση με φυσιολογικά<sup>49</sup>. Παρά τις διαταραχές στη σχέση CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων που βρέθηκαν κατά τη διάρκεια της εμφάνισης και ανάπτυξης του ΣΔ<sup>60,62</sup>, δεν βρέθηκε καμία αιτιολογική σχέση με τις λοιμώξεις. Έχει διαπιστωθεί μειωμένη παραγωγή IL<sub>2</sub> σε ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ<sup>63</sup> και αυξημένοι υποδοχείς IL<sub>2</sub><sup>64</sup>, όπως και μειωμένη απάντηση των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (natural killer cells) στην ιντερφερόνη<sup>65</sup>.

## Το βιοχημικό υπόστρωμα του διαβήτη και άλλοι παράγοντες

Τα αποτελέσματα της ινσουλινοπενίας όπως αυτά εκδηλώνονται ως υπεργλυκαιμία, κετοξέωση, υπερλιπιδαιμία και έλλειψη του ψευδαργύρου και την επίδρασή τους στο ανοσολογικό σύστημα θα πρέπει να συζητηθούν.

### 1. Υπεργλυκαιμία

Οι μηχανισμοί ημηνιούς της επίδρασης της υπεργλυκαιμίας δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι και πιθανολογούνται η υπερβολική συγκέντρωση πολυόλης, η μείωση της μυοϊνσιτόλης, η τροποποίηση της μετάδοσης του μηνύματος και το παροδικό υπερωσμωτικό stress με την επακόλουθη κυτταρική αφυδάτωση από τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης εξωκυττάρια. Μελέτες που έγιναν έδειξαν μείωση της φαγοκυττάρωσης και της προσκόλλησης των ΠΜ διαβητικών<sup>66-68</sup>, μειωμένη ικανότητα θανάτου της Candida από τα ΠΜ *in vitro*<sup>67</sup>.

Η εμπλοκή της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης παραμένει ένα θέμα αδιευκρίνιστο. Είναι γεγονός όμως ότι υπάρχει γλυκοζυλίωση σε διάφορα μακρομόρια που συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση σε διαβητικούς ασθενείς. Έτσι διαπιστώθηκε γλυκοζυλίωση στις πρωτεΐνες της μεμβράνης των λεμφοκυττάρων<sup>69</sup>, της IgG<sup>70</sup> και των C<sub>3</sub> και C<sub>4</sub> στοιχείων του συμπληρώματος<sup>71</sup>. Επίσης βρέθηκε σε διαβητικά ποντίκια με στρεπτοζοτοκίνη μειωμένη ρευστότητα της μεμβράνης

των ΠΜ και άλλες λειτουργικές διαταραχές εξαιτίας της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών τους<sup>72</sup>. Η Candida albicans έχει μια επιφανειακή πρωτεΐνη με μεγάλη ομολογία με την α-αλυσίδα της C<sub>3</sub>itn/CD<sub>18</sub> (μέλος των ιντεγκρινών των λευκοκυττάρων), που παρεμβαίνει στη σύνδεση του C<sub>3</sub> και στην προσκόλληση των ουδετεροφίλων στο αγγειακό ενδοθήλιο και η οποία αυξάνεται μέχρι 6 φορές επί υπεργλυκαιμίας<sup>73</sup>. Έτσι η Candida συνδέει το C<sub>3</sub> σταθερά με συνέπεια την αναστολή της φαγοκυττάρωσης μέσω του συμπληρώματος και την μεγαλύτερη παθολογικότητα από την αυξημένη προσκόλλησης της στο αγγειακό ενδοθήλιο. Οι μυκητιασικές λοιμώξεις του ουροκοιηκού είναι συχνές στους διαβητικούς όπως και η κολπίτις από Candida σε συνδυασμό με γλυκοζουρία<sup>74</sup>. Τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης στους ιστούς και τα διάφορα υγρά του σώματος αυξάνουν την ανάπτυξη αερόβιων και αναερόβιων με συνέπεια την αύξηση παραγωγής αερίου. Λοιμώξεις με αναερόβια στους νεφρούς και τα χοληφόρα σχετίζονται στενά με τον διαβήτη<sup>75</sup>.

### 2. Κετοξέωση

Οι λοιμώξεις είναι πολύ συχνές στους διαβητικούς με κετοξέωση. Ο παράγων της κετοξέωσης δεν μπορεί να εκτιμηθεί ανεξάρτητα *in vivo* αφού πάντα συνυπάρχει με ινσουλινοπενία και υπεργλυκαιμία. Μελέτες *in vitro* έδειξαν μια ήπια ανασταλτική δράση στην θανατηφόρο δράση των ΠΜ διαβητικών ασθενών<sup>67</sup>. Βρέθηκε ότι το βι-υδροξυβουτυρικό οξύ και άλλα κετονικά σώματα αυξάνουν τη παραγωγή του PAF (platelet activating factor) από τα ΠΜ υγιών<sup>76</sup>, ο οποίος αυξάνει τη δράση των φαγοκυττάρων. Το γεγονός αυτό είναι συμβατό με την αυξημένη συχνότητα του ARDS (adult respiratory distress syndrome) που αναπτύσσεται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με διαβητικό κώμα.

Η ρινοεγκεφαλική mucormycosis εμφανίζεται κυρίως σε διαβητικούς με κετοξέωση<sup>77</sup>. Οξεωτικές καταστάσεις *in vitro* (pH = 6,6-7,3) μειώνουν την ικανότητα σύνδεσης του σιδήρου στον ορό φυσιολογικών ατόμων. Αφού ο σίδηρος αποτελεί αυξητικό παράγοντα των ζυμομυκήτων το γεγονός της αυξημένης διαθεσιμότητάς του ίσως ερμηνεύει την ανάπτυξη μυκήτων και εμφάνιση συχνών μυκητιάσεων στους διαβητικούς ασθενείς<sup>78</sup>. Έτσι εξηγείται γιατί οι διαβητικοί αναπτύσσουν εύκολα λοιμώξεις από αερόβια στους εν τω βάθει ιστούς όπου το pH είναι χαμηλό.

### 3. Υπερλιπιδαιμία

Στους διαβητικούς υπάρχει μεγάλη αύξηση των VLDL και μικρή αύξηση των LDL. Στον πειραματικό διαβήτη με στρεπτοζοτοκίνη οι αυξημένες VLDL προκαλούν λεμφοπενία και μείωση της ικανότητας βλαστικής μεταμόρφωσης<sup>79</sup>. Οι λιποπρωτεΐνες in vitro έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις<sup>80</sup> χωρίς να είναι γνωστοί οι μηχανισμοί ερμηνείας. Η αποπρωτεΐνη E έχει μία αυτόνομη τέτοια δράση<sup>81</sup>. Έχει προταθεί ότι η υπερχοληστερολαιμία προκαλεί μειωμένη μιτογένεση μέσω της λιποειδικής σύνθεσης της μεμβράνης του λεμφοκυττάρου. Παρόμοια δράση φαίνεται να έχουν και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία επιπλέον προκαλούν μείωση των υπεροξειδίων στα ΠΜ με τον ίδιο μηχανισμό.

### 4. Έλλειψη ψευδαργύρου

Στους διαβητικούς απαντούν μειωμένα επίπεδα ψευδαργύρου<sup>82,83</sup>. Έχει προταθεί ότι τα μειωμένα επίπεδα ψευδαργύρου επηρεάζουν την λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων με αδιευκρίνιστο μηχανισμό. Είναι γνωστό όμως ότι η θυμολιγική (facteur thymique sérique) απαιτεί την παρουσία του ιχνοστοιχείου για τη δράση της. Ο ψευδαργύρος φαίνεται να έχει επίδραση και στις λειτουργίες των ΠΜ<sup>84</sup>. Εκεί δε που οι διαταραχές της λειτουργίας των ΠΜ δεν ερμηνεύονται από τις μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης ή θεωρία της παθογένειας από έλλειψη ψευδαργύρου φαίνεται να είναι μια εντυπωσιακή υποθετική ερμηνεία η οποία απαιτεί βέβαια περισσότερη έρευνα.

## Λοιμώξεις στον σακχαρώδη διαβήτη

### 1. Λοιμώξεις από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο

Γενικά πιστεύεται ότι η συχνότητα της φορέας για τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο σε διαβητικούς ειδικά σε ινσουλινοεξαρτώμενους είναι υψηλότερη σε σχέση με διαβητικούς που παίρνουν υπογλυκαιμικά δισκία<sup>85,86</sup> ή με φυσιολογικά άτομα<sup>87</sup>. Υπάρχουν όμως και εργασίες που δεν δίνουν προβλεπόμενα σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους σε σχέση με υγιείς<sup>88</sup>. Η υψηλή φορεία παρά τις παιδικές ατεκμηριώτες εργασίες<sup>89,90</sup> που έδιναν υψηλά ποσοστά λοιμώξεων σε άλλες δεν έδειξε να αποτελεί αιτία υψηλότερου ποσοστού<sup>91</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη και είναι σε εξέλιξη με συνεχή περιτοναϊκή κάθαρση έδωσε ποσοστό φορείας 77% στους διαβητικούς και 36% σε μη διαβητικούς<sup>92</sup>. Όσον αφορά στην σταφυλοκοκκική βα-

κτηριαμία δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες μελέτες αλλά αυτές είναι απλά ανασκοπικές και χωρίς ομάδες ελέγχου, με αποτέλεσμα να είναι αδύνατον να εκτιμηθεί ο ρόλος του διαβήτη ως παράγοντα κινδύνου στην ανάπτυξη ενδοκαρδίτιδας<sup>93,94</sup>. Δεν βρέθηκε αυξημένη θνητότητα μεταξύ διαβητικών με ενδοκαρδίτιδα από χρ. σταφυλόκοκκο σε σύγκριση με μη διαβητικούς ή σε σύγκριση με διαβητικούς με βακτηριαμία από χρ. σταφυλόκοκκο χωρίς ενδοκαρδίτιδα<sup>95</sup>.

Ο διαβήτης επίσης μπορεί να προδιαθέτει στην ανάπτυξη σταφυλοκοκκικής οστεομυελίτιδος. Σε βιβλιογραφικές αναφορές ο διαβήτης ήταν παρών σε πάνω από το 1/4 των περιπτώσεων<sup>96,97</sup>.

### 2. Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων

Η μελέτη των λοιμώξεων των μαλακών μορίων είναι πολύπλοκη εξ αιτίας της σύγχυσης που επικρατεί στην ορολογία και της έλλειψης ενιαίας ορολογίας<sup>98,99</sup>. Η αιτιολογική ταξινόμηση βάσει των μικροοργανισμών χρησιμοποιείται, αλλά ένας μικροοργανισμός μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία κλινικών συνδρόμων. Επίσης οι καλλιέργειες αναδεικνύουν περισσότερους του ενός μικροοργανισμούς σε μία συγκεκριμένη λοίμωξη.

Οι λοιμώξεις αυτές είναι συχνές όταν υπάρχουν ή και συνυπάρχουν κακή ρύθμιση του διαβήτη, διαβητική μικροαγγειοπάθεια και τραυματισμοί. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στην μεγαλύτερη συχνότητα των σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων στους διαβητικούς από ότι στους μη διαβητικούς είναι αντιφατικά. Πλέον τεκμηριωμένες και πρόσφατες μελέτες δεν δείχνουν υπεροχή στους διαβητικούς ασθενείς. Υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι Gram(+) όπως σταφυλόκοκκος και στρεπτόκοκκος και Gram(-) όπως εντεροβακτηριακά, αναερόβιοι στρεπτόκοκκοι, κλωστηρίδια και το *Bacterioides fragilis* και ψευδομονάδα. Οι λοιμώξεις μπορεί να είναι και μικτές από Gram(+) σε συνδυασμό με αρνητικά βακτηρίδια και οι βλάβες καλύπτουν ένα μεγάλο φάσμα από απλές εξελκώσεις, διαβητικό πόδι και νεκρωτικές βλάβες. Στο 25% υπάρχει υποδόμια εμφάνιση.

Διακρίνουμε τρεις βασικούς τύπους λοιμώξεων μαλακών μορίων 1) το διαβητικό πόδι, 2) την νεκρωτική περιτοναϊτιδα (necrotizing fasciitis) και κυτταρίτιδα (cellulitis), που αποτελεί μία πολύ σοβαρή και απειλητική για τη ζωή λοίμωξη που απαιτεί χειρουργική θεραπεία και στη επιθε-

τική χημειοθεραπεία έναντι αερόβιων και αναερόβιων μικροοργανισμών και 3) την αεριογόνο γάγγραινα.

Το ερύθρισμα αποτελεί μια ασυνήθιστη λοίμωξη του δέρματος που οφείλεται στο *Corynebacterium minutissimum*.

### 3. Λοιμώξεις των οστών

Πολύ συχνά συμβαίνουν στα πόδια των διαβητικών ειδικά αυτών που έχουν αναπτύξει διαβητική νευροπάθεια και έλκη. Η οστεομυελίτις επιπλέκει το 1/3 των διαβητικών ποδιών που απαιτούν νοσοκομειακή φροντίδα<sup>100</sup>. Μη ελεγχόμενες λοιμώξεις των μυελικών μορίων μπορούν να εξαπλωθούν στο περιόστεο και στον φλοιό του οστού και αναφέρονται με τον όρο οστεΐτις. Μόνο όταν η φλεγμονή προσβάλλει την μυελική κοιλότητα τότε καλείται οστεομυελίτις. Η ταχεία και ακριβής διάγνωση είναι επιτακτική. Στον τομέα αυτό βοηθούν απλές ακτινογραφίες, η αξονική και μαγνητική τομογραφία και ειδικές απαικονιστικές μέθοδοι όπως σπινθηρογράφημα με σημασμένα με ινδίο<sup>101</sup> λιακοκύτταρα. Η θεραπεία με αντιβιοτικά πρέπει να είναι δραστική έναντι μικροβιακών παρηγόντων της οστεομυελίτιδος όπως σταφυλοκόκκων, πηκτάση θετικών και αρνητικών, στρεπτοκόκκων, Gram(-) εντεροκόκκων και υποχρεωτικώς αναερόβιων<sup>101-102</sup>, βάσει προσεκτικών καλλιέργειών. Η εμπειρική αρχική θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει μια κεφαλοσπορίνη ευρείας φάσματος και ένα αντιβιοτικό έναντι των αναερόβιων (μικτρονιδαζόλη ή κλινδαμυκίνη). Αμινογλυκοσίδη θα προστεθεί όταν η καλλιέργεια δώσει ψευδομονάδα ή άλλο Gram(-) βακτηρίδιο. Μετά από επιτυχή ενδοφλέβια θεραπεία 1-2 εβδομάδων απαιτείται από του στόματος θεραπεία 6-12 εβδομάδων. Η χορήγηση στη δεύτερη αυτή φάση μιας κινολόνης και ιδίως της σιπροφλαξασίνης έδωσε πολύ καλά αποτελέσματα<sup>103</sup>. Συζητήσιμος παραμένει ο ρόλος της χειρουργικής αντιμετώπισης της οστεομυελίτιδος στο σύνολο των περιστατικών<sup>101</sup>.

### 4. Λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος

Αποτελούν τις συχνότερες λοιμώξεις στους διαβητικούς. Από νεκροτομικά ευρήματα συνάγεται ότι είναι πέντε φορές συχνότερες στους διαβητικούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Η καλή ρύθμιση του διαβήτη αποτελεί τόσο σημαντικό παράγοντα ώστε οι καλά ρυθμισμένοι διαβητικοί να μην εμφανίζουν διαφορές σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα

είναι αντιφατικά με αντικρουόμενες απόψεις. Άλλες αναφέρουν 2-4 φορές μεγαλύτερη συχνότητα βακτηριουρίας στις διαβητικές γυναίκες<sup>104</sup>, ενώ άλλες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι στον καλά ρυθμισμένο διαβήτη οι ουρολοιμώξεις δεν είναι συχνότερες από ότι στους μη διαβητικούς<sup>105</sup>. Ίδια ποσοστά βρέθηκαν ανάμεσα σε διαβητικά και μη διαβητικά παιδιά καθώς και σε διαβητικούς άνδρες και μη διαβητικούς<sup>1</sup>. Πρόσφατες δημοσιεύσεις που αναφέρονται στην ασυμπτωματική βακτηριουρία, δίνουν ένα ποσοστό επίπτωσης στις γυναίκες στο 9% το οποίο είναι 2-4 φορές υψηλότερο από ότι στην ομάδα ελέγχου<sup>106-108</sup>. Η συχνότητα της βακτηριαιμίας από εντεροβακτηριοειδή είναι αυξημένη στους διαβητικούς προφανώς εξ αιτίας των αυξημένων ουρολοιμώξεων<sup>109</sup>. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για το πόσο συχνά η ασυμπτωματική βακτηριουρία γίνεται συμπτωματική. Φαίνεται όμως ότι ο διαβήτης είναι το πιο συχνό υποκείμενο νόσημα σε πληθυσμούς με υψηλή συχνότητα ουρολοιμώξεων. Οι παράγοντες που μπορούν να ερμηνεύσουν το γεγονός αυτό είναι: 1) η νευρογενής κύστη με στάση των ούρων, 2) ο συχνός καθετηριασμός της ουροδόχου κύστεως, 3) υποκείμενη νεφρική νόσος, 4) ανεπαρκής ανοσολογική απάντηση και 5) δυσλειτουργία των λευκοκυττάρων λόγω του υπερωσμωπεριβάλλοντος που παρεμποδίζει την φαγοκυττάρωση.

Υπάρχοντι μικροοργανισμοί είναι κυρίως Gram(-) βακτηρίδια όπως η *E.coli* και η *Klebsiella* και μύκητες όπως η *Candida albicans* και η *Toxulopsis glabrata*.

Οι ουρολοιμώξεις είναι συχνά ασυμπτωματικές. Είναι όμως κοινά αποδεκτό ότι αποτελούν σοβαρές αιτίες επιπλοκών.

Αυξημένη συχνότητα εμφανίζει η ασυμπτωματική μικροβιουρία ιδίως στις γυναίκες που φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τον τύπο του διαβήτη, την διάρκειά του και την ρύθμισή του και για την οποία συνιστάται αντιμικροβιακή αγωγή<sup>110,111</sup>.

Η πυελονεφρίτιδα είναι πιο συχνή στους διαβητικούς με βαρύτερη κλινική εικόνα εξαιτίας της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας των νεφρών. Εμφανίζει μεγαλύτερο κίνδυνο για θηλαία νέκρωση. Ασθενείς με πρωτεϊνουρία είναι επιρρεπείς να αναπτύξουν λοιμώξεις από *E.coli* (p-fibrated στελέχη)<sup>112</sup>. Πρόσφατη μελέτη σε διαβητικούς με ή και χωρίς ασυμπτωματική βακτηριουρία βρέθηκε ήπια έως μέτρια θηλαία νέκρωση (18 στους 76 και κανένας στους 34 μη διαβητικούς), ενώ μεγά-

λύτερο ποσοστό είχαν οι γυναίκες (80%) και οι ασθενείς με τουλάχιστον 3 ουρολοιμώξεις<sup>113</sup>.

Δεν είναι πολύ ισχυρή η άποψη που είχε καθιερωθεί από παλαιότερες εργασίες ότι η συχνότητα των νεφρικών αποστημάτων είναι διπλάσια στους διαβητικούς<sup>114,115</sup>. Τα νεφρικά αποστήματα διακρίνονται σε αποστήματα της φλοιώδους μοίρας με κύριο υπεύθυνο μικροβιακό παράγοντα κατά 90% του χρ. σταφυλόκοκκο αιματογενούς διασποράς και σε αποστήματα φλοιο-μυελώδους μοίρας που συνδυάζονται με ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος με κύριους υπεύθυνους μικροοργανισμούς Gram(-) βακτηρίδια όπως η *E. coli*, *Klebsiella spp* και ο πρωτεϊνός.

Σοβαρή επιπλοκή αποτελεί το περινεφρικό απόστημα το οποίο πρέπει να υποπευδύμαστε σε κάθε διαβητικό που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αντιβιοτικά για 4 ημέρες. Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχει η παρουσία μιας κοιλιακής ή λαγονίου μάζας. Υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι οι ίδιοι με αυτούς των ουρολοιμώξεων. Ο διαβήτης είναι ο κύριος συμμετοχικός παράγον και αναφέρεται σε ποσοστό 75% των ασθενών με περινεφρικό απόστημα<sup>116</sup>.

Η εμφυσηματώδης ουρολοιμώξη είναι αποτέλεσμα αναερόβιων μικροβίων ή αποτέλεσμα της δράσης της *E. coli* στη γλυκόζη των ούρων. Είναι βαρεία και όχι σπάνια επιπλοκή που πρέπει να υποπευδύμαστε σε κάθε διαβητικό που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αντιβιοτικά και ο οποίος εμφανίζει ναυτία έμετο και διάρροια και ευαίσθητη και ψηλαφητή μάζα στη πλευροσπονδυλική γωνία. Στους περισσότερους ασθενείς η νεφρεκτομή αποτελεί και την θεραπεία εκλογής.

Μια ασυνήθιστη σήμερα επιπλοκή αποτελεί η νέκρωση των νεφρικών θηλών όπου ο διαβήτης αποτελεί συνυπόστατο σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%. Η νόσος σχετίζεται με ισχαιμία του νεφρού. Αποφρακτική νεφροπάθεια και χρήση αναλγητικών συμβάλλουν σημαντικά, ενώ αποτελεί απόλυτη αντένδειξη η διενέργεια ενδοφλέβιας πυελογραφίας.

Ένα συχνό πρόβλημα αποτελούν οι μυκητιασικές λοιμώξεις ως αποτέλεσμα της χρήσης των αντιβιοτικών ή ανάπτυξης μυκήτων από το περινεο οπότε και απαιτείται ειδική θεραπεία με αμφοτερικίνη, ιμιδαζόλες ή και νεότερα αντιμυκητιασικά φάρμακα.

## 5. Λοιμώξεις του αναπνευστικού

Η πνευμονική φυματίωση αποτελούσε για τα πρώτα πενήντα χρόνια του αιώνα μας το πιο κοι-

νό και σοβαρό πρόβλημα από πλευράς λοιμώξεων στους διαβητικούς ασθενείς. Στη δεκαετία του 1930 η φυματίωση ήταν 3-16 φορές συχνότερη στους διαβητικούς σε σχέση με μη διαβητικούς<sup>117,118</sup>. Ως αιτία θανάτου στους διαβητικούς το ποσοστό έπεσε από 5,5% στη δεκαετία του 1920 στο 0,3% στη δεκαετία του 1960<sup>119</sup>. Όμως ο διαβήτης προδιαθέτει στη ενεργοποίηση της φυματίωσης<sup>120</sup>. Σήμερα η φυματίωση φαίνεται ότι δεν έχει αυξημένη επίπτωση<sup>121</sup>. Υπάρχει όμως μία μικρή αύξηση των εξωπνευμονικών μορφών, ιδίως του ουροποιητικού<sup>122</sup>.

Οι πνευμονίες από κοινά μικρόβια είναι συχνές στους διαβητικούς και αποτελούν αιτίες θανάτου με υπεύθυνους μικροοργανισμούς Gram(+) κόκκους όπως ο σταφυλόκοκκος και ο πνευμονιόκοκκος και Gram(-) βακτηρίδια όπως η *E. coli* και η *Klebsiella*. Η πνευμονία αναφέρθηκε ως συμμετοχικός παράγων στο 25% των θανάτων διαβητικών με κετοξέωση<sup>123</sup>. Σε άλλη σειρά με πνευμονία από *E. coli* ο διαβήτης ήταν παρών στο 69%<sup>124</sup>, ενώ δεν φαίνεται να προδιαθέτει σε πνευμονοκοκκική πνευμονία<sup>125</sup>.

## 6. Λοιμώξεις του πεπτικού συστήματος

Όπως είναι γνωστό στον διαβήτη λόγω της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος υπάρχουν διαταραχές στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και διαταραχές στην έκκριση του γαστρικού οξέος, παράγοντες σημαντικοί που συμβάλλουν στην ανάπτυξη λοιμώξεων.

## 7. Μη κλωστηριδιακή αεριογόνος γάγγραινα

Συνήθως οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί της μη κλωστηριδιακής αεριογόνου γάγγραινας είναι ένα μίγμα από αναερόβια που περιλαμβάνουν τα *Bacteroides* και αναερόβιους στρεπτόκοκκους. Το αέριο που παράγεται οφείλεται στη βακτηριακή ζύμωση της γλυκόζης. Η θνητότης είναι μικρή όταν υπάρχει έγκαιρη διάγνωση και επιθετική θεραπεία με αντιβιοτικά<sup>126</sup>.

## 8. Ειδικές λοιμώξεις

### 8.1. Ρινοσφαιερική μονοκορμύκωση

Η λοίμωξη αυτή σχετίζεται με μία ομάδα κεραυνοβόλων μυκητιασικών λοιμώξεων με υπεύθυνους παράγοντες μέλη της τάξεως των φυκομυκήτων όπως *Absidia*, *Mortierella*, *Rhizoglyphus* και *Mucor* (από το οποίο και η ονομασία). Η λοίμωξη είναι σπάνια εφόσον υπάρχει ισχυρή φυσική ανοσία και προσβάλλονται διαβητικοί είτε καλά

ρυθμισμένοι είτε ευρισκόμενοι σε κρετοξέωση και ειδικά όσοι κάνουν κατάχρηση οινοπνεύματος. Εμφανίζεται με τις εξής μορφές: την ρινοσφαιλική, την πνευμονική, τη δερματική την γαστροεντερική και την διάχυτη. Τείνει να εξαπλωθεί πολύ γρήγορα περικκοχικά και στην περιοχή των γυμνοσίων, στα μάλακά μόρια, στα αγγεία, στα οστά, στους οφθαλμούς και στο ΚΝΣ. Κλινικά εμφανίζεται με έντονη κεφαλαλγία, κακουχία και πυρετό, το δέρμα νεκρώνεται, έχουμε οφθαλμοπληγία ή και τύφλωση ενώ προσβολή νεύρων στο 40%. Ο θάνατος χωρίς θεραπεία επέρχεται σε μία εβδομάδα ενώ με δραστική αντιμικητιασική αγωγή με αμφοτερικίνη Β και χειρουργική θεραπεία η θνησιμότητα φθάνει μέχρι 50%<sup>127</sup>. Όταν προσβληθεί η έσω καρωτίδα δημιουργείται εγκεφαλική ισχαιμία και θάνατος. Σε μια μελέτη με μουκορμύκωση 50% ήταν διαβητικοί, ενώ με ρινοσφαιλική μουκορμύκωση το ποσοστό ήταν 80%<sup>128</sup>.

### 8.2. Κακοήθης εξωτερική ωτίτις

Εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους ινσουλινοεξαρτούμενους διαβητικούς<sup>129</sup> ως χρόνια λοίμωξη του έξω ακουστικού πόρου με κύριο αιτιολογικό παράγοντα την ψευδομονάδα. Υπάρχει ωταλγία και πύωδες έκκριμα από το αυτί χωρίς πυρετό, με κοκκιωματώδη σαρκία ή πολύποδα. Ένα χαρακτηριστικό εύρημα που τη διαφοροποιεί από την απλή εξωτερική ωτίτιδα είναι η ανεύρεση κοκκιδώδους ιστού, συνήθως στη σπιγίλη της χόνδρινης και οπιτέινης μοίρας του πόρου στο 90% των περιπτώσεων. Αν η λοίμωξη μείνει χωρίς θεραπεία έχουμε προσβολή του προσώπικου με πάρεση του νεύρου, ενώ αν επεκταθεί στη βάση του κρανίου θα έχουμε παρέσεις εγκεφαλικών νεύρων, μηνιγγίτιδα, θρόμβωση των φλεβιδών κόλπων και μαστοειδίτιδα. Η θνησιμότητα φθάνει το 50%<sup>130</sup>. Η χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με αντιψευδομοναδική αγωγή για 6 εβδομάδες και μία εβδομάδα μετά από τις αρνητικές καλλιέργειες μειώνουν το ποσοστό.

### 8.3. Εμφυσηματώδης χοληκυστίτις

Είναι σπάνια λοίμωξη, συχνότερη στους διαβητικούς και οφείλεται σε υπερόφιμα και αναιρόφιες κλωστηρίδια που παράγουν αέριο και συχνά προκαλούν νέκρωση της χοληδόχου κύστης. Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι η παρουσία αέρα στη χοληδόχο και γύρω από αυτή αν υπάρχει ρήξη.

### 8.4. Εντεροκοκκική μηνιγγίτις

Εμφανίζεται σε διαβητικούς με κρετοξέωση,

ενώ τα κλασσικά ευρήματα της μηνιγγίτιδας μπορεί να αλλοσιάζουν και οι Gram(-) μικροοργανισμοί ανακαλύπτονται από τις καλλιέργειες του αίματος.

## 9. Λοιμώξεις που προκαλούνται από θεραπευτικές παρεμβάσεις

### 9.1. Ενέσεις ινσουλίνης

Σπάνια οι ενέσεις ινσουλίνης που γίνονται από τον ίδιο τον διαβητικό οδηγούν στην δημιουργία αποστημάτων. Τα έκδοχα που προστίθενται στην ινσουλίνη έχουν αντιβακτηριακή δραστηριότητα. Δεν βρέθηκε καμία σχέση μεταξύ φορέων σταφυλοκόκκων και λοιμώξεων στον τόπο της ένεσης<sup>131</sup>.

### 9.2. Πείκες εμφυτεύσεις

Κάθε χρόνο σ' όλο τον κόσμο διενεργούνται αρκετές χιλιάδες πείκες εμφυτεύσεις για την αντιμετώπιση της ανικανότητας. Δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στον τύπο της προσθετικής συσκευής ή της επέμβασης με το βαθμό λοίμωξης<sup>132,133</sup>. Το μέγεθος της λοίμωξης κυμαίνεται από 0,8-8% με μέσο όρο 2-3%. Σε πρόσφατες μελέτες δεν υπάρχει αυξημένη συχνότητα σε διαβητικούς<sup>134-135</sup>. Στο 40-80% υπεύθυνος μικροοργανισμός είναι ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος ενώ στο υπόλοιπο τα καλοβακτηριοειδή. Η λοίμωξη ξεκινά από τον τόπο της επέμβασης από μικροοργανισμούς του δέρματος και της ορθοπρωκτικής χώρας. Σπάνια έχει αναφερθεί αιματογενής διανομή<sup>136</sup>.

### 9.3. Μεταμόσχευσεις οργάνων

9.3.1. Μεταμόσχευση νεφρού. Παρά την βελτίωση των μεθόδων ανοσοκαταστολής έτσι ώστε να χορηγούνται μικρότερες δόσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για μεγάλο χρονικό διάστημα πέραν του έτους, η λοίμωξη παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα για τους διαβητικούς που δέχθηκαν νεφρικό μόσχευμα. Οι πηγές λοίμωξης μπορεί να είναι η ενδογενής μικροβιακή χλωρίδα, επαναδραστηριοποίηση παλαιάς λοίμωξης, λοίμωξη με ευκαιριακά παθογόνα και η μεταφορά μικροοργανισμών με το μόσχευμα<sup>136,137</sup>. Η μαζική ανοσοκατασταλτική αγωγή χρησιμεύει το πρώτο δεκάμηνο μετά την μεταμόσχευση και στο διάστημα αυτό ο ασθενής διατρέχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο για επικαιριακές λοιμώξεις όπως από κυτταρομεγαλοϊό, πνευμονοκύστη αιτίπιά και ασπάργίλα. Μετά ο ασθενής είναι ευαίσθητος σε χρόνιες λοιμώξεις κυρίως από ιούς.

9.3.2. Μεταμόσχευση παγκρέατος. Λέγα έχουν

αναφερθεί σχετικά με τις λοιμώξεις στη μεταμόσχευση του παγκρέατος με ή χωρίς μεταμόσχευση νεφρού<sup>138,139</sup>. Η πορεία της ανοσοκαταστολής είναι η ίδια όπως και στη μεταμόσχευση του νεφρού και έτσι αναμένονται οι ίδιες λοιμώξεις. Διαφορετικές αναμένονται οι μεταχειρητηκές λοιμώξεις επιπλοκές λόγω των ειδικών αναστομάσεων με το έντερο<sup>138</sup>.

9.3.3. *Μεταμόσχευση καρδιάς*. Μελέτη αποκλειστική και σε ασθενή επιλεγμένους διαβητικούς δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης<sup>139</sup>.

## 10. Λοιμώξεις που σχετίζονται με διύλωση

### 10.1. Συνεχής φορητή περιτοναϊκή διάλυση (CAPD, *Continuous ambulatory peritoneal dialysis*)

Δεν φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων σε διαβητικούς με CAPD σε σχέση με μη διαβητικούς<sup>140,141</sup>. Το ίδιο και σε μικρότερο βαθμό ισχύει για τους διαβητικούς με χρόνια περιοδική περιτοναϊκή διύλωση<sup>142</sup>. Για το 40% των περιπτώσεων περιτονίτιδος σε ασθενείς με CAPD ευθύνεται ο σταφυλόκοκκος πηκτάση αρνητικός, για το 30% ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και στρεπτόκοκκοι και για το υπόλοιπο 30% Gram(-) βακτηρίδια<sup>143</sup>. Ως πηγή λοίμωξης πιθανολογείται το έντερο όταν απομονώνονται πολλαπλοί μικροοργανισμοί ή αναερόβια. Οι μύκητες ευθύνονται για ένα ποσοστό 5%<sup>144</sup> και το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης για το 3%.

### 10.2. Αιμοδιύλωση

Αναφέρεται ένα ποσοστό λοίμωξης 2-13% για τις φυσικές αρτηριοφλεβικές αναστομάσεις<sup>145,146</sup>, για τα βόεια μοσχεύματα 1-20%, ενώ για τα προσθετικά το ποσοστό κυμαίνεται ανάμεσα στα δύο προηγούμενα<sup>145,147</sup>. Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ευθύνεται για το 85% των λοιμώξεων ενώ για το υπόλοιπο ο σταφυλόκοκκος πηκτάση αρνητικός. Σε περιπτώσεις βακτηριαιμίας απομονώνεται στο 40-70% χρυσίζων σταφυλόκοκκος<sup>145,148</sup>.

## Γενικές απόψεις για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων

Οι κανόνες επιλογής αντιβιοτικών που ισχύουν γενικά, ισχύουν και για τους διαβητικούς ασθενείς με μία ιδιαίτερη προσοχή, όσον αφορά σε νεφροτοξικά φάρμακα λόγω πιθανής ύπαρξης διαβητικής νεφροπάθειας. Με πολλή περισκεπή θα δοθούν φάρμακα έναντι πιθανής ύπαρξης δια-

βητικής νευροπάθειας (π.χ. ωτοτοξικά) ή διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Πρέπει να ληφθεί υπόψιν όταν χορηγούνται αντιβιοτικά από το στόμα, η αποτελεσματικότητά τους, αφού υπάρχει η περίπτωση μη καλής απορρόφησης ένεκα πιθανής διαβητικής γαστρεντεροπάθειας. Θεραπεία με υπερβαρικό οξύγονο έχει χρησιμοποιηθεί σε μερικές βαρείες λοιμώξεις ειδικά σε μουκομύκωση και νεκρωτική περιτονίτιδα ο αριθμός όμως των ασθενών είναι μικρός και δεν υπάρχουν ομάδες ελέγχου.

Όσον αφορά στον εμβολιασμό των διαβητικών, οι διαβητικοί πρέπει να εμβολιάζονται σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC (Center of disease control)<sup>149</sup>. Ειδικά δύο εμβόλια πρέπει να χορηγούνται στους διαβητικούς το αντιγριπικό και το αντιπνευμονιοκοκκικό<sup>150</sup>. Διαβητικοί ασθενείς με καρδιοαναπνευστική νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης και ενδείκνυται ο εμβολιασμός τους με το ειδικό εμβόλιο<sup>149-152</sup>. Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β πρέπει ιδιαίτερα να αναφερθεί από την άποψη κατά πόσο έχουμε επαρκή αντισώματα μετά από το κλασσικό σχήμα (0,1,6 μήνες)<sup>153-155</sup>. Υπάρχουν στην πορεία εργασίες που προσπαθούν να απαντήσουν στο ερώτημα κατά πόσον μεγαλύτερες δόσεις εμβολίου στους διαβητικούς θα έχουν καλύτερη αντισωματική απάντηση. Πολύ πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι διαβητικοί απαντούν αργά στον εμβολιασμό έναντι της ηπατίτιδας Β και χρειάζονται μία επιπλέον δόση για την απόκτηση επαρκών τίτλων αντισωμάτων<sup>156</sup>.

## Summary

*Skaragas G, Repanta E. Infection and diabetes. Truth and misunderstanding. Hellen Diabetol Chron 1997; 2: 115-130.*

It is commonly believed that the incidence of infection is higher in diabetics, more severe and more protracted. The reasons remain unclear. The absence of epidemiological studies of the independent risk factors involved contrasts and problems. However today, the prevalence of infection in the well-controlled diabetic population is much less of a problem than in past. This review will analyze the association of infection and diabetes, the normal host defence mechanisms and their disturbances the humoral and cell immunity, the common and special infections that present in diabetics and the general

care of diabetic with regard to infection and immunization.

## Βιβλιογραφία

1. Chaff LE, Reynolds RC, Page DL, Breckenridge JL. Staphylococcal bacteremia and altered host resistance. *Ann Intern Med* 1968; 69: 859-873.
2. Casey JJ. Host defense and infections in diabetes mellitus. In: Joslin's Diabetes mellitus 13th edition C. Ronald Katzin and Gordon C. Wei (eds) 1985: 617-625.
3. Lipsky BA, Pecoraro BE, Chen M, Koepsell MD. Factors affecting staphylococcal colonisation among NIDDM outpatients. *Diabetes Care* 1987; 10: 483-486.
5. Nabarro JDN. Diabetic acidosis. In: Leibel BS, Wrenshall eds. Nature of treatment of Diabetes. New York, Excerpta Medica 1965: 545-563.
6. *Infection and diabetes mellitus: In Textbook of diabetes ed: JC. Pickup and Gareth Williams. Oxford Blackwell Scientific Publication 1991. 813-819.*
7. Brayton RG, Stokes PE, Schwartz MS, Louria DB. Effect of alcohol and various disease on leukocyte mobilization phagocytosis and intracellular bacterial killing. *N Engl J Med* 1970; 282: 123-128.
8. WHO. Immunodeficiency: Report of a scientific Group. Technical Report Series 630. Geneva World Health Organisation 1978.
9. Montschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PL. Impaired immune responses in diabetes mellitus analysis of the factors involve relevance to the increase susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabetes Metab* 1992; 18: 187-201.
10. Wilson RA, Reeves WG. Neutrophil function in diabetes. In Nattins M, ed. Recent Advances in type 2 Diabetes. London: Churchill Livingstone 1986: 127-138.
11. Lederman MM, Rodman HM, Scacter BZ, et al. Antibody response to pneumococcal polysaccharides in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982; 5: 96.
12. Beam TR Jr, Crigler ED, Goldman JR, Schiffman G. Antibody response to polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine in diabetics. *JAMA* 1980; 244: 2641-4.
13. Hostetter MK. Handicaps to host defense: Effects of hyperglycemia on C<sub>3</sub> and *Candida albicans*. *Diabetes* 1990; 39: 271-275.
14. Hostetter MK, Krueger RA, Schmeting DJ. The biochemistry of opsonization: Central role of the reactive thioester of the third component of complement. *J Infect Dis* 1984; 150: 653-661.
15. Eisman F. The diabetic leucocyte. *Enzyme* 1972; 13: 32-55.
16. Muroc JF, Shipp JC. Glucose metabolism in leucocytes from diabetes mellitus with and without hypercholesterolemia. *Diabetes* 1965; 564-591.
17. Strassheim D, Milligan G, Hasklay MD. Diabetes abolishes the GTP-dependent, but not the receptor dependent inhibitory function at the inhibitory guanine-nucleotide-binding regulatory protein (G) on adipocyte adenylate cyclase activity. *Biochim J* 1996; 266: 521-526.
18. Begin-Heick NJ. Absence of the inhibitory effect of guanine nucleotides on adenylate cyclase activity in white adipocyte membranes of the ob/ob mouse. *Biol Chem* 1985; 260: 6187-6193.
19. Wilson RA, Tomlinson DR, Reeves WG. Neutrophil sorbitol production impairs oxidative killing in diabetes. *Diabetic Med* 1987; 4: 37-40.
20. Mowat AG, Haim J. Chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284: 621-627.
21. Molemaar DM, Palumbo PJ, Wilson WR, Ritts RE, JC. Leucocyte chemotaxis in diabetic patients and their non-diabetic first degree relatives. *Diabetes* 1976; 25: 880-889.
22. Miller ME, Baker L. Leucocyte function in juvenile diabetes mellitus: humoral and cellular aspects. *J Pediatr* 1972; 81: 979-982.
23. Valerius MH, Ejl C, Hansen NE, et al. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1982; 211: 463-467.
24. Fikrig SM, Reddy CM, Ortz E, et al. Diabetes and neutrophil chemotaxis. *Diabetes* 1977; 26: 466-468.
25. Tater D, Tepaut B, Bercarici JP, Youinou D. Polymorphonuclear cell derangements in type I diabetes. *Horm Metabol Res* 1987; 19: 642-647.
26. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled disease. *Diabetes* 1978; 27: 677-681.
27. Bagdade JD, Walters SE. Impaired granulocyte adherence in mildly diabetic patients. Effects of tolazamide treatment. *Diabetes* 1981; 29: 309-311.
28. Andersen B, Goldsmith GJ, Spanuolo PJ. Neutrophil adhesive function in diabetes mellitus: role of cellular and plasma factors. *J Clin Inv* 1988; 111: 275-285.
29. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leucocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9-15.
30. Nolan CM, Beatty HN, Bagdade JD. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978; 27: 889-894.
31. Royfield EJ, Ault MJ, Kewch GT, et al. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982; 72: 439-450.
32. Dziatkowiak H, Kownalska M, Denys A. Phagocytic and bactericidal activity of bactericidal activity of granulocytes in diabetic children. *Diabetes* 1982; 31: 1041-1043.
33. Ortmeier J, Makinen V. Glucose suppresses superoxide generation in normal neutrophils: interference in phospholipase D activation. *Am J Physiol* 1993; 264: C402-C410.
34. Jutt SS, Anderson JL, Watanakunakorn C, Phair JP.

- Neutrophil function in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 26-33.
35. *Gin H, Brottier E, Aubertin J.* Influence of glycaemic normalization by an artificial pancreas on phagocytic and bactericidal functions of granulocytes in insulin dependent diabetic patients. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1029-133.
  36. *Naghbi M, Smith RP, Balogh AI, et al.* The effect of diabetes mellitus on chemotactic and bactericidal activity of human polymorphonuclear leukocytes. *Diabetes Res Clin Pract* 1987; 4: 27-35.
  37. *Shan SV, Wallin JD, Eilen SD.* Chemiluminescence and superoxide anion production by leucocytes from diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 402-409.
  38. *Kantar A, Wilkins G, Swoboda B, et al.* Alterations of the respiratory burst of polymorphonuclear leucocytes from diabetic children. A chemiluminescence study. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 535-541.
  39. *Qvist R, Larkins R.* Decreased stimulated glucose oxidation and iodination by polymorphonuclear leucocytes from insulin treated diabetic subjects. *Diabetes* 1981; 30: 256-260.
  40. *Roley GE, Jacob HS, Holmest B, et al.* Leucocyte G-6-PD levels and bactericidal activity. *Lancet* 1970; 1: 355-356.
  41. *Abu-Osba YK, Mallouch AA, Hann RW.* Incidence and cause of sepsis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient newborn infants. *J Pediatr* 1989; 114: 748-752.
  42. *Collier A, Jackson M, Bell D, et al.* Neutrophil activation detected by increased neutrophil elastase activity in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1989; 10: 135-138.
  43. *Oren K, Farnham AE, Saito K, et al.* Metabolic patterns in three types of phagocytizing cells. *J Cell Biol* 1963; 3: 70-77.
  44. *Geisler G, Almdal T, Bennedsen J, et al.* Monocyte functions in diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982; 90C: 33-37.
  45. *Hill HR, Augustine NH, Rallison M, Santos JJ.* Defective monocyte chemotactic responses in diabetes mellitus. *J Clin Immunol* 1983; 3: 70-77.
  46. *Katz S, Klein B, Elian I et al.* Phagocytic activity of monocytes from diabetic patients. *Diabetes Care* 1983; 6: 479-482.
  47. *Glass EJ, Stewart J, Matthews DM, et al.* Impairment of monocyte "lectin-like" receptor activity in Type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1987; 30: 228-231.
  48. *Kitahara M, Eyre HJ, Lynch RE, et al.* Metabolic activity of diabetic monocytes. *Diabetes* 1980; 29: 251-256.
  49. *Settadi H, Wautter JL, Courillon-Mallet A, et al.* Increased adhesion to fibronectin and MOI expression by diabetic monocytes. *J Immunol* 1987; 138: 3230-3234.
  50. Σκαρτσάκης Γ. Τα επίπεδα της φμπρονεκτινης στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια. Διαδικτυακή Διατριβή, ΔΠΘ 1994.
  51. *Lawrence S, Charlesworth JA, Pussel BA, et al.* Factors influencing reticulophagocytic function in insulin-treated patients. *Diabetes* 1984; 33: 813-818.
  52. *Abbas KC.* Fc receptor-mediated phagocytosis: abnormalities associated with diabetes mellitus. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 58: 1-17.
  53. *McCuish AC, Urbaniak SJ, Cambell CJ, et al.* Phytohemagglutinin transformation and circulating lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1974; 23: 708-712.
  54. *Casey JJ, Heeter BJ, Klyshevich KA.* Impaired response of lymphocytes of diabetic subjects to antigen of staphy: *phylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1977; 136: 495-501.
  55. *Brody JJ, Merlie K.* Metabolic and biosynthetic features of lymphocytes from patients with diabetes mellitus: similarities to lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 1970; 19: 193-201.
  56. *Mary D, Aussei C, Ferrua B, Fehlman M.* Regulation of interleukin synthesis by cAMP in human T cells. *J Immunol* 1987; 139: 1179-1184.
  57. *Edsall J, Collins JG, Gray JAC.* The reactivation of tuberculosis in New York City in 1967. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102: 825-830.
  58. *Yee KC, Lee MK, Chua CT, Puthucherry SD.* Melioidosis the great mimicker: a report of 10 cases from Malaysia. *J Trop Med Hyg* 1988; 26: 1580-1581.
  59. *Speert DP, Silva Jr.* Abnormalities of in vitro lymphocyte response to mitogens in diabetic children during acute ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1978; 132: 1014-1017.
  60. *Pozzilli P, Visalli N, Cavallo MG, et al.* Normalization of the CD4/CD8 lymphocyte ratio and increased B lymphocytes in long standing diabetic patients following therapy with thymopentin. *Diabetes Res* 1987; 6: 51-56.
  61. *Faustman D, Eisenbarth G, Daley J, Bettmeyer J.* Abnormal T-lymphocyte subsets in Type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 1462-1468.
  62. *Fisher BM, Smith JG, McCruden DC, Frier BM.* Responses of peripheral blood cells and lymphocyte subpopulations to insulin-induced hypoglycemia in human insulin-dependent (Type I) diabetes. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 208-213.
  63. *Kaye WA, Adri MN, Soelder JS, et al.* Acquired defect in interleukin-2 production in patients with Type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 315: 920-924.
  64. *Giordano C, Galluzzo A, Marco A, et al.* Increased soluble interleukin-2 receptor levels in the sera of type I human diabetes. *Diabetes Res* 1988; 8: 135-138.
  65. *Negishi K, Gupta S, Chandy KG, et al.* Interferon responsiveness of natural killer cells in Type I human diabetes. *Diabetes Res* 1988; 7: 49-52.
  66. *Van Oss CJ.* Phagocytosis as a surface phenomenon. *Ann Rev Microbiol* 1978; 32: 19-39.
  67. *Wilson RM, Reeves WG.* Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes. *Clin Exp Immunol*

- no1 1986; 63: 478-484.
68. *Nielson CP, Hindson DA.* Inhibitor of polymorphonuclear leucocyte respiratory burst by elevated glucose concentration in vitro. *Diabetes* 1989; 38: 1031-1035.
  69. *Vanhaeverbeek M, Brochez D, Kenner B, et al.* Mesure de la glycosylation non enzymatique des proteines intrinseques de la membrane des lymphocytes humains par la method au thiobarbiturate. *Ann Endocrinol* 1988; 49: 55.
  70. *Kaneshige H.* Nonenzymatic glycosylation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1987; 36: 822-828.
  71. *Peinke PW, Challenorworth SA, Zimmermans V, et al.* Does non-enzymatic glycosylation affect complement function in diabetes mellitus? *Diabetes Research* 1989; 11: 109-114.
  72. *Masuda M, Murakami T, Egawa H, Murata K.* Decreased fluidity of polymorphonuclear leucocyte membrane in streptozotocin induced diabetic rats. *Diabetes* 1990; 39: 466-470.
  73. *Hosletter MK.* Handicaps to host defense. Effect of hypoglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 1990; 39: 271-279.
  74. *Jones CP, Bayard C, Thomas WL, et al.* Mycotic vulvovaginitis and the vaginal fungi. *Am J Obst Gynecol* 1947; 54: 738-742.
  75. *Spring M, Kahn S.* Non-clostridial gas infection in the diabetic. Review of the literature and report of these cases. *Arch Intern Med* 1951; 88: 373-380.
  76. *Sugiura T, Ojima-Uchiyama A, Mavuzawa Y, Waki K.* Augmented production of platelet-activating factor in human polymorphonuclear leukocytes by ketone bodies. *FEBS Lett* 1989; 258: 351-354.
  77. *Abramson E, Wilson D, Arky RA.* Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis. Report of two and a review of clinical and experimental experience with amphotericin B therapy. *Ann Intern Med* 1967; 66: 735-742.
  78. *Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE.* A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis transferin and iron availability. *Diabetes* 1982; 31: 1109-1114.
  79. *Chi DS, Berry DL, Dillon KA, Arbogast BW.* Inhibition of in vitro lymphocyte response by streptozotocin-induced diabetic rat serum. *Diabetes* 1982; 31: 1098-1104.
  80. *Trull KN, Huber LA, Wick G, Jurgens G.* Lipoprotein interactions with T cells: an update. *Immunol Today* 1990; 11: 411-417.
  81. *Pepe MG, Curtiss LK.* Apolipoprotein E is a biologically active constituent of the normal immunoregulatory lipoprotein LDL. In *J Immunol* 1986; 136: 3716-3723.
  82. *Niewoehner CB, Allen JJ, Boussalis EM, et al.* Role of zinc supplementation in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 1986; 81: 63-68.
  83. *Τσάπας Γ, Μαγούλα Ι, Παλιός Κ, Σκαρτσάκης Γ.* Βιταμίνες και τεχνοστοχεία στον σακχαρώδη διαβήτη. Στρατηγικό τραπέζι. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1991; 477-101.
  84. *Vrutowik KG, Fletcher MP, Keen CL, et al.* Moderate zinc deficiency in rhesus monkeys. An intrinsic defect in neutrophil chemotaxis corrected by zinc repletion. *J Immunol* 1991; 146: 244-249.
  85. *Smith JA, O'Connor JJ.* Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in diabetes mellitus. *Lancet* 1966; 2: 776-777.
  86. *Tuazon CU, Perez A, Kishaba T, Sheagren JN.* *Staphylococcus aureus* among insulin-injecting diabetic patients: an increased carrier rate. *JAMA* 1975; 231: 1272.
  87. *Chandler PT, Chandler SD.* Pathogenic carrier rate in diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1977; 273: 259-263.
  88. *Boyko EJ, Lipsky BA, Sandoval R, et al.* NIDDM and prevalence of nasal *Staphylococcus aureus* colonization: An Luis Valley diabetes study. *Diabetes Care* 1989; 12: 189-192.
  89. *Tuazon CU.* Skin and skin structure infections in the patients at risk: carrier state of *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1984; 76 (Suppl 5A): 166-171.
  90. *Greenwood AM.* A study of the skin in five hundred cases of diabetes. *JAMA* 1927; 89: 774-779.
  91. *Williams JR.* Does diabetes mellitus predispose the patient to the pyogenic skin infections? A study of the etiologic relationship of furunculosis and carbuncle. *JAMA* 1942; 118: 1357.
  92. *Luzar MA, Coles GA, Faller et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 505-509.
  93. *Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA.* Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 891-907.
  94. *Ghaff EE, Reynolds RC, Page DL, Hreckenridge JJ.* *Staphylococcal* bacteremia and altered host resistance. *Ann Intern Med* 1968; 69: 859-873.
  95. *Cooper G, Platt R.* *Staphylococcus aureus* bacteremia in diabetic patients and mortality. *Am J Med* 1982; 73: 658-662.
  96. *Garcia AJr, Grantham SA.* Hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Surg* 1960; 42A: 429-436.
  97. *Cooper B, Schoenbaum S, Younger MD, et al.* Vertebral osteomyelitis in insulin-dependent diabetes. *S Afr Med J* 1976; 50: 1993-1996.
  98. *Feischlag JA, Ajalat G, Basant RW.* Treatment of necrotizing soft tissue infections: a need for a new approach. *Am J Surg* 1985; 149: 751-755.
  99. *Dellinger EP.* Severe necrotizing soft-tissue infections: multiple disease entities requiring a common approach. *JAMA* 1981; 246: 1717-1721.
  100. *Wheat LJ, Allen SD, Henry M, et al.* Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1935-1940.
  101. *Bamberger DM, Daus GP, Gerding DN.* Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. Long-term results, prognostic factors and the role of antimicrobial and surgery therapy. *Am J Med* 1987; 83: 653-660.

142. Kraut ES, Spector DA. Characteristics and sequelae of peritonitis in diabetics and nondiabetics receiving chronic intermittent peritoneal dialysis. *Medicine* (Baltimore) 1983; 62: 52-57.
143. Vas SI, Law L. Microbiological diagnosis of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 522-523.
144. Kerr CM, Perfect JR, Craven PC, et al. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1983; 99: 334-337.
145. Kherlakian GM, Roedersheimer LR, Arbaugh JJ, et al. Comparison of autogenous fistula versus expanded polytetrafluoroethylene graft fistula for angioaccess in hemodialysis. *Am J Surg* 1986; 152: 138-243.
146. Vas SI. Infections associated with peritoneal and hemodialysis. In: Bisno AL, Vallyogel EA, eds. *Infections associated with indwelling medical devices*. Washington DC: American Society for Microbiology 1989; 2150248.
147. Wimsatt OE, Wolma FJ. Complications of vascular access for hemodialysis. *South Med J* 1985; 78: 513-517.
148. Cross AS, Steigbigel RT. Infective endocarditis and access site infections in patients on hemodialysis. *Medicine* (Baltimore) 1976; 55: 153-166.
149. *Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). General recommendations on immunization 1989. MMWR* 1989; 38: 205-227.
150. *ACP Task Force on Adult Immunization. Guide for adult immunization 2nd ed.* Philadelphia: American College of Physicians, 1990.
151. *Centers for Disease Control. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR* 1990; 39: 1-15.
152. *Centers for Disease Control. Pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR* 1989; 38: 64.
153. *Centers for Disease Control. Protection against viral hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR* 1990; 39: 1-26.
154. Pazzili P, Arduini P, Visalli N. Reduced protection against hepatitis B virus following vaccination in patients with Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987; 30: 817-819.
155. Hadler SC. Vaccines to prevent hepatitis B and hepatitis A virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 29-46.
156. Douvin C, Simon D, Charles MA, et al. Hepatitis B Vaccination in diabetic patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 148-151.