

Σακχαρώδης Διαβήτης και λοιμώξεις*

Ο. Τσαχουρίδου

Περίληψη

Παλαιότερα και νεότερα δεδομένα επιβεβαιώνουν την ύπαρξη συσχέτισης του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) με την εμφάνιση πληθώρας λοιμώξεων. Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν σύνθετη διαταραχή στην ανοσιακή απόκριση με συνέπεια την εμφάνιση: 1) συχνότερων λοιμώξεων της κοινότητας (αναπνευστικού, ουροποιητικού), 2) λοιμώξεων με βαριά κλινική εικόνα και πρόγνωση και 3) σπάνιων βακτηριακών ή μυκητιασικών λοιμώξεων (κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα, προσωπική μουκορμύκωση). Συχνά οι λοιμώξεις αυτές εκδηλώνονται με άτυπη κλινική εικόνα, με αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωση, ενώ άλλες συνοδεύονται από μεγάλη θνησιμότητα. Κριτικής σημασίας είναι η υψηλή υποψία και η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση στον διαβητικό ασθενή με λοίμωξη. Σημαντικός παράγοντας στην πρόληψη και την πρόγνωση λοιμώξεων, παραμένει η ρύθμιση της γλυκόζης πλάσματος, ιδίως στον βαρέως πάσχοντα ασθενή. Η υπεργλυκαιμία, συνεπεία λοίμωξης, απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και διαχείριση κατά τη νοσηλεία των ασθενών.

Λοιμώξεις στον σακχαρώδη διαβήτη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια ιδιαίτερα συχνή χρόνια νόσο, αριθμώντας περισσότερους από 300 εκατομ. ασθενείς παγκοσμίως, ενώ ευθύνεται για αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα¹. Παρά τον μεγάλο αριθμό των ασθενών με ΣΔ, δεν υπάρχουν αρκετές προοπτικές μελέτες που να καταγράφουν την επίπτωση, τη βαρύτητα και την πρόγνωση των λοιμώξεων σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι ασθενείς με ΣΔ: 1) εμφανίζουν συχνότερα κοινές λοιμώξεις, 2) εμφανίζουν ορισμένες λοιμώξεις σχεδόν αποκλειστικά, σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς και 3) παρουσιάζουν βαρύτερη κλινική πορεία και συχνότερες επιπλοκές των λοιμώξεων².

Επιδημιολογία

Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να απαντήσουν στο ερώτημα αν και γιατί οι λοιμώξεις είναι συχνότερες στον διαβητικό ασθενή.

- Μια μελέτη από την Ολλανδία αξιολόγησε τον αριθμό των λοι-

μώξεων σε 452 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 για χρονικό διάστημα 2 ετών και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υπεργλυκαιμία ενδέχεται να είναι το αποτέλεσμα παρά η αιτία της λοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς³.

- Νορβηγοί ερευνητές έδειξαν ότι ο διαβήτης αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για κακή έκβαση νοσηλευόμενων ασθενών με βακτηριαμία τη διετία 1988-1989, αλλά όχι κατά την περίοδο 1974-1979 χωρίς ωστόσο να εξηγηθεί επαρκώς το εύρημα αυτό⁴.
- Η απόρριψη μοσχεύματος και ο κίνδυνος λοιμώξεων ήταν αυξημένα σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς με διαβήτη σε δύο ξεχωριστές μελέτες⁵⁻⁶.
- Μια αναδρομική μελέτη περιεγχειρητικών εκβάσεων σε ένα εκατομμύριο ασθενείς με ολική αρθροπλαστική στις ΗΠΑ έδειξε ότι και οι καλά ρυθμισμένοι διαβητικοί ασθενείς εμφάνιζαν συχνότερα ουρολοιμώξεις από τους μη διαβητικούς ασθενείς⁷.

Η υπεργλυκαιμία, δεν είναι ξεκάθαρο συνεπώς, αν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση λοίμωξης. Αρκετές από τις μελέτες επικεντρώνονται στον κίνδυνο μετεγχειρητικής λοίμωξης μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) με λήψη μοσχεύματος με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Τρεις μελέτες υποστηρίζουν αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής λοίμωξης που σχετίζεται με τη μετεγχειρητική υπεργλυκαιμία στους διαβητικούς που υποβάλλονται σε CABG⁸⁻¹⁰. Σε καμιά από αυτές τις μελέτες δεν αυξήθηκε η θνητότητα και σε μια μελέτη η μετεγχειρητική υπεργλυκαιμία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, ενώ η αυξημένη τιμή HbA1c δεν αποτελούσε παράγοντα κινδύνου⁸. Αυξημένες τιμές γλυκόζης συσχετίστηκαν με παρατεταμένη νοσηλεία¹¹.

Γλυκαιμικός έλεγχος και λοίμωξη

Η υπεργλυκαιμία συχνά, πέρα από αίτιο λοιμώξεων, είναι και απότοκος συνυπάρχουσας λοίμωξης, ιδίως στον σηπτικό ασθενή¹². Σε άτομο με λοίμωξη και εργαστηριακή διαπίστωση υπεργλυκαιμίας, πρέπει να αποκλειστεί η ύπαρξη αδιάγνωστου διαβήτη ή παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη.

Γλυκαιμικός έλεγχος και σήψη

Ο λίαν αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος δεν είναι απαραίτητος για την έκβαση των λοιμώξεων στον διαβητικό ασθενή και ιδιαίτερα στη σηπτική καταπληξία, οπότε και γίνεται συγχορήγηση κορτικοει-

δών. Η βιβλιογραφία έδειξε ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος (επίπεδα γλυκόζης πλάσματος 80-110 mg/dl) δεν προσέφερε μεγαλύτερη επιβίωση σε σχέση με τον μέτριο γλυκαιμικό έλεγχο (επίπεδα γλυκόζης πλάσματος 145-180 mg/dl)¹³⁻¹⁴. Η διατήρηση γλυκόζης αίματος ~150 mg/dl είχε τα ευνοϊκότερα αποτελέσματα στον βαρέως πάσχοντα σηπτικό ασθενή¹⁵. Αυτό το εύρημα εξηγείται από το ότι η ανοσοική απάντηση βλάπτεται όταν η γλυκόζη πλάσματος υπερβαίνει τα 200 mg/dl. Η καλή ρύθμιση της γλυκαιμίας πρέπει να επιδιώκεται χωρίς υπερβολές που μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία.

Παθοφυσιολογία

Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο το εάν η υπεργλυκαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση λοίμωξης. Ωστόσο, είναι επιβεβαιωμένη η αμφίδρομη σχέση λοίμωξης-ΣΔ^{2,16}. Η γενική κλινική εντύπωση, πάντως, συνηγορεί για το ότι η υπεργλυκαιμία διευκολύνει την εμφάνιση λοιμώξεων.

Παράγοντες του ξενιστή: Παράγοντες, ειδικό του ξενιστή, που θεωρείται ότι προδιαθέτουν στην εμφάνιση λοίμωξης σε διαβητικό ασθενή είναι:

- Η ελαττωμένη ανοσοική απόκριση που σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία
- Η αγγειακή ανεπάρκεια
- Η αισθητική περιφερική νευροπάθεια
- Η αυτονομική νευροπάθεια
- Ο αποικισμός του δέρματος και των βλεννογόνων με παθογόνα, όπως *Staphylococcus aureus* και η *Candida spp.*

Ελαττωμένη ανοσοική απόκριση που σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία: Η χημειοταξία και η προσκόλληση των ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο των αγγείων, η φαγοκυττάρωση, η ενδοκυττάρια βακτηριοκτόνος δραστηριότητα, η οψωνινοποίηση και η διαμεσολαβούμενη από κύτταρα ανοσία υφίστανται βλάβη στην υπεργλυκαιμία¹⁷⁻¹⁹. Οι έρευνες για την αναγνώριση των μηχανισμών της ανοσοικής βλάβης κατέδειξαν τα εξής ευρήματα:

- Η απελευθέρωση TNF-α και Ιντερλευκίνης 1(IL)-1-β από μακροφάγα που διεγείρονται από πολυσακχαρίτες είναι ελαττωμένη στα διαβητικά ποντίκια²⁰.
- Τα επίπεδα της φλεγμονώδους πρωτεΐνης 2 των μακροφάγων (διαμεσολαβητής της χημειοταξίας ουδετερόφιλων στον πνεύμονα), είναι σημαντικά ελαττωμένα στα διαβητικά ποντίκια²¹.
- Η υπεργλυκαιμία επηρεάζει αρνητικά την οψω-

νοφαγοκυττάρωση, εκτρέποντας τη δημιουργία NADPH από την παραγωγή υπεροξειδίου²².

Υψηλά επίπεδα γλυκόζης ανταγωνιστικά αναστέλλουν την πρόσδεση ολιγοσακχαριτών από την C-λεκτίνη. Αυτή η πρόσδεση είναι απαραίτητη σε πολλές λειτουργίες του ανοσιακού συστήματος²³.

Αγγειακή ανεπάρκεια: Η αγγειακή νόσος είναι συχνή στον σακχαρώδη διαβήτη. Όταν εγκαθίσταται, μπορεί να οδηγήσει σε τοπική ισχαιμία των ιστών, η οποία με τη σειρά της ενισχύει την ανάπτυξη μικρο-αερόφιλων και αναερόβιων μικροοργανισμών, ενώ παράλληλα ελαττώνει τις οξυγονο-εξαερώμενες βακτηριοκτόνες λειτουργίες των λευκοκυττάρων. Η σχετιζόμενη με τον σακχαρώδη διαβήτη αγγειακή νόσος μπορεί επίσης να βλάψει την τοπική φλεγμονώδη απόκριση και τη διείσδυση των αντιβιοτικών.

Η αισθητική περιφερική νευροπάθεια: Τοπικοί μικροτραυματισμοί σε ασθενείς με διαβητική περιφερική νευροπάθεια μπορεί να οδηγήσουν σε δερματικά έλκη, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού. Οι λύσεις στο δέρμα τέτοιων ασθενών συχνά διαλάθουν της προσοχής και γίνονται αντιληπτά παρά μόνο όταν εγκατασταθεί λοίμωξη.

Αυτονομική νευροπάθεια: Οι ασθενείς με νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μπορεί να αναπτύξουν διάταση της ουροδόχου κύστης και στάση των ούρων, που προδιαθέτει σε ουρολοιμώξεις.

Αυξημένος αποικισμός δέρματος/βλεννογόνων: Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ειδικά εκείνοι που λαμβάνουν ινσουλίνη, συχνά έχουν ασυμπτωματική ρινική και δερματική φορεία από *S. aureus*. Επιπλέον, οι αποικισμένοι ασθενείς με *S. aureus* είναι πιο πιθανό να φέρουν ένα στέλεχος ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA) [OR 2.6; 95% CI, 1.1-6.1]²⁴. Ο αποικισμός μπορεί να προδιαθέτει σε δερματικές και χειρουργικές λοιμώξεις από σταφυλόκοκκο ή ευκαιριακές βακτηριακίες, που μπορεί να οδηγήσουν σε απομακρυσμένες λοιμώξεις.

Ο αποικισμός των βλεννογόνων από *Candida albicans* είναι επίσης συνηθισμένος. Οι διαβητικές γυναίκες με πλημμελή γλυκαιμικό έλεγχο είναι πιο επιρρεπείς σε αιδιοκολπικές μυκητιάσεις από τις ευγλυκαιμικές γυναίκες²⁵⁻²⁶. Ειδικότερα, οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι πιο επιρρεπείς σε non-albicans *Candida* στελέχη²⁷.

Παράγοντες ειδικού του μικροοργανισμού: Υπάρχει πληθώρα παραγόντων ειδικών των μικροοργανισμών, που προδιαθέτουν σε λοιμώξεις στον διαβητικό ασθενή.

***Candida albicans*:** Οι επαγόμενες από τη γλυκόζη πρωτεΐνες προάγουν την προσκόλληση της *Candida albicans* στο στοματικό ή κολπικό επιθήλιο. Αυτή η προσκόλληση βλάπτει τη φαγοκυττάρωση, προάγοντας τη λοιμογονικότητα έναντι του ξενιστή¹⁶.

***Rhizopus spp*:** Οι ρεδουκτάσες των κετονών επιτρέπουν στα στελέχη *Rhizopus*, που προκαλούν μούκορμύκωση, να αναπτυχθούν στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης²⁸.

***Burkholderia pseudomallei*:** Ο διαβήτης συσχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελιοείδωσης σε ενδημικές περιοχές. Είναι ο μοναδικός πιο ισχυρός παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτή τη λοίμωξη. Ένας από τους πολλούς λόγους για την τάση αυτή είναι το γεγονός ότι η μικροβιοκτόνος δράση των μακροφάγων έναντι της *Burkholderia pseudomallei* βλάπτεται σημαντικά στους διαβητικούς ασθενείς²⁹. Φάρμακα όπως η γλιβενκλαμίδα, σχετίζονται με μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με μελιοείδωση και η γλιβουρίδη ελαττώνει τη βακτηριακή διασπορά της *B. pseudomallei* στα πειραματικά μοντέλα με ποντίκια³⁰⁻³¹.

Ανοσοποίηση

Ο ασθενής με ΣΔ θα πρέπει να εμβολιάζεται ετησίως έναντι της γρίπης, καθώς και έναντι του πνευμονιοκόκκου, επαναλαμβάνοντας το αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο μία φορά μετά την ηλικία των 65 ετών, αν ο αρχικός εμβολιασμός έγινε πριν τα 65. Ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β πρέπει να πραγματοποιείται σε ενήλικες 19-59 ετών με σακχαρώδη διαβήτη. Για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, ο εμβολιασμός πρέπει να επαφίεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού, βάσει του κινδύνου μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και την πιθανότητα μιας ικανής ανοσιακής απόκρισης στο εμβόλιο. Σε μελέτες παρατήρησης, το αντιγριπικό εμβόλιο φάνηκε να είναι εξίσου αποτελεσματικό σε διαβητικούς ενήλικες < 65 ετών, όσο και σε ηλικιωμένους με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη³³⁻³⁵. Ο εμβολιασμός έναντι του τετάνου πρέπει να επαναλαμβάνεται όπως απαιτείται.

Λοιμώξεις στον Σακχαρώδη Διαβήτη

Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μοριών

Οι λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μοριών αποτελούν συχνή επιπλοκή του ΣΔ. Η σταφυλοκοκκική δοθιήνωση, η κυτταρίτιδα, το ερυσίτελας, καθώς και εκείνες του διαβητικού ποδιού αποτελούν

τις συχνότερες λοιμώξεις δέρματος στους διαβητικούς ασθενείς. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους είναι σημαντική λόγω της αυξημένης θνητότητας που παρουσιάζουν, γι' αυτό είναι απαραίτητος ο υψηλός δείκτης υποψίας και η λήψη άμεσων μέτρων αντιμετώπισης αυτών³⁶.

Διαβητικό πόδι

Η σοβαρότερη επιπλοκή αυτής της κατηγορίας είναι οι λοιμώξεις του διαβητικού ποδός (οι οποίες θα παρουσιαστούν συνοπτικά μόνο στην παρούσα ανασκόπηση). Οι λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού συμβάλλουν σημαντικά στην αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας στους διαβητικούς ασθενείς. Αποτελούν αιτία συχνών επισκέψεων και νοσηλείας σε μονάδες υγείας με σημαντική οικονομική επιβάρυνση των Συστημάτων Υγείας. Σε 6% των ασθενών θα εμφανιστεί έλκος στα 3 έτη, σε 15% αυτών θα χρειαστεί ακρωτηριασμός, ενώ σε ένα ποσοστό 15% θα επιπλακεί και με οστεομυελίτιδα. Η λοίμωξη είναι ο κύριος λόγος ακρωτηριασμού σε ποσοστό >70%³⁶. Η αντιμετώπισή τους είναι πολυπαραγοντική, τοπική και συστηματική και απαιτεί ανάλογη συνεργασία επαγγελματιών υγείας. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι, όταν δεν είναι ρυθμισμένος ο ΣΔ, υπάρχουν προβλήματα και στις τρεις γραμμές άμυνας. Συγκεκριμένα, στην πρώτη γραμμή άμυνας υπάρχει πρόβλημα στην ακεραιότητα του δέρματος. Στον ΣΔ υπάρχει, λόγω νευροπάθειας, ελαττωμένη αισθητικότητα στο δέρμα. Έτσι μπορεί, ρωγμές, λόγω μικροτραυματισμών, να μην γίνονται αντιληπτές και ιδιαίτερα στα πέλματα των ποδιών διευκολύνουν την είσοδο μικροβίων. Στη δεύτερη γραμμή άμυνας τα φαγοκύτταρα και ιδιαίτερα τα πολυμορφοπύρηνα δεν μπορούν να καταστρέψουν τα μικρόβια τόσο καλά. Επίσης, επειδή στον ΣΔ υπάρχει δυσλειτουργία των αιμοφόρων αγγείων, η κυκλοφορία του αίματος διαταράσσεται και τα πολυμορφοπύρηνα είναι σε μικρότερο αριθμό στους διάφορους ιστούς. Στην τρίτη γραμμή, ενώ η διαδικασία παραγωγής αντισωμάτων δεν επηρεάζεται, φαίνεται ότι επηρεάζεται σε μικρότερο βαθμό η λειτουργία των T8 λεμφοκυττάρων, χωρίς ωστόσο να φαίνεται ότι αυτό έχει πρακτικά κλινική σημασία.

Η κυτταρίτιδα και το ερυσίπελας είναι οι συχνότερες λοιμώξεις δέρματος σε διαβητικούς ασθενείς. Έχει βρεθεί ότι η συχνότητα τέτοιων λοιμώξεων αυξάνεται σημαντικά στον ΣΔ (από 4 φορές για τον *S. Pyogenes*, έως και 30 φορές για τον Στρε-

πτόκοκκο της ομάδας Β). Η θνητότητα στους διαβητικούς με λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων είναι σημαντική, γι' αυτό και επιβάλλεται άμεση αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών³⁷. Η θεραπεία με πενικιλίνη για το ερυσίπελας που οφείλεται σε στρεπτόκοκκο παραμένει η πρώτη επιλογή, ενώ σε επιπλεγμένες καταστάσεις (σηπτική καταπληξία), προστίθεται και κλινδαμυκίνη³⁸.

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο πρόβλημα αποτελεί η εμφάνιση ανθεκτικών στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων της κοινότητας (CA-MRSA) σε λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων σε διαβητικούς ασθενείς, οι οποίες μπορεί να είναι ιδιαίτερης βαρύτητας³⁹. Παραμένει σημαντική η ταυτοποίηση και ο προσδιορισμός της ευαισθησίας αυτών των στελεχών, καθώς οι CA-MRSA είναι συχνά ευαίσθητοι σε από του στόματος αντιβιοτικά (κλινδαμυκίνη, κοτριμοξαζόλη κ.ά.), ενώ απαιτούνται και μέτρα απομόνωσης για περιορισμό εξάπλωσης τέτοιων πολυανθεκτικών στελεχών⁴⁰. Οι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες (κλοξακιλλίνη και δικλοξακιλλίνη) παραμένουν θεραπεία εκλογής, εφόσον τα στελέχη είναι ευαίσθητα.

Νεκρωτικές λοιμώξεις δέρματος – μαλακών μορίων

Ο ΣΔ αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την πλειοψηφία των νεκρωτικών λοιμώξεων δέρματος. Συνηθέστερες θέσεις προσβολής είναι τα κάτω άκρα και το κοιλιακό τοίχωμα, ενώ οι κυριότερες μορφές λοίμωξης είναι η νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου I και σπανιότερα οι νεκρωτικές κυτταρίτιδες (κλωστηριδιακή, αναερόβια κυτταρίτιδα, αεριογόνος γάγγραινα)⁴¹. Εξαιρετικά επείγουσα και βαριά κλινική κατάσταση αποτελεί η γάγγραινα Fournier (Νεκρωτική Απονευρωσίτιδα Τύπου 1 με εντόπιση στο περίνεο), η οποία μπορεί να προκληθεί από τα εντερικά παθογόνα που διαπερνούν τον εντερικό και τον ουρηθρικό βλεννογόνο και είναι συνήθως θανατηφόρος⁴².

Η Νεκρωτική Απονευρωσίτιδα Τύπου 1 εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε διαβητικά άτομα, με πολύ υψηλή θνητότητα (~40%), ενώ στο 90% των περιπτώσεων είναι πολυμικροβιακή με συμμετοχή στρεπτοκόκκων, εντεροβακτηριακών (*E. Coli*) και αναερόβιων (*C. Perfringens*). Σε μονομικροβιακές λοιμώξεις επικρατούν στρεπτόκοκκοι της ομάδας G,B,A και σπανιότερα MRSA^{41,43}.

Η κλινική τους εικόνα περιλαμβάνει εισβολή πυρετού με ρίγος. Ο ΣΔ απορρυθμίζεται και είναι

εξαιρετικά δύσκολη η ρύθμιση της γλυκόζης με τη χορηγούμενη ινσουλίνη. Η λοίμωξη χαρακτηριζικά επεκτείνεται εντός μερικών ωρών. Επικρατεί έντονο άλγος, ταχυκαρδία, ενώ από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται εκσεσημασμένη λευκοκυττάρωση. Το έντονο οίδημα και τις δύσσομες οροπυώδεις εκκρίσεις διαδέχεται η εμφάνιση φυσαλίδων και νεκρωτικών εσχαρών⁴⁴. Η αντιμετώπισή τους περιλαμβάνει:

1. Λήψη ιστικών καλλιιεργειών
2. Άμεσο και ριζικό χειρουργικό καθαρισμό των νεκρωμάτων
3. Άμεση έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής με συνδυασμό αμοξυκιλλίνης με κλαβουλανικό ή αμπικιλίνης + σουλμπακτάμη + κλινδαμυκίνη ή μετρονιδαζόλη. Στην περίπτωση που έχει προηγηθεί πρόσφατη νοσηλεία ή λήψη β-λακταμικών αντιβιοτικών μπορεί να γίνει επιλογή αρχικά σιπροφλοξασίνης ή καρβαπενέμης, ενώ σε βαρέως πάσχοντα υπάρχει ένδειξη για χρήση γλυκοπεπτιδίων (βανκομυκίνης, τεϊκοπλανίνης), δαπτομυκίνης ή λινεζολίδης, μέχρι να αποκλειστεί η παρουσία MRSA. Η αποκλιμάκωση της αντιβιοτικής αγωγής είναι απαραίτητη με τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών, για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής στα νεότερα αντιβιοτικά⁴⁵.

Μυκητιασικές λοιμώξεις δέρματος

Οι συχνότερες μυκητιασικές λοιμώξεις στον ΣΔ είναι οι καντιντιάσεις, με συνηθέστερη εντόπιση τις μηροβουβωνικές πτυχές, τους βλεννογόνους στόματος και γεννητικών οργάνων, και οι ονχομυκητιάσεις. Για τη θεραπεία, συνιστάται η χρήση τοπικά νυστατίνης ή φλουκοναζόλης, ενώ επί ενδείξεων μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος φλουκοναζόλη σε δόσεις 100-400 mg/ημερησίως για 2-6 εβδομάδες⁴⁶.

Αναφορικά με τις μυκητιάσεις του δέρματος, η ονχομυκητίαση είναι ~ 3 φορές συχνότερη στον ΣΔ, ενώ συχνή είναι και η εμφάνιση δερματικού λειχήνα. Η θεραπεία εκλογής για τις δερματομυκητιάσεις είναι η φλουκοναζόλη (100 mg/ημερησίως), η κετοκοναζόλη (400 mg/ημερησίως) ή η τερβιναφίνη, η οποία είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική με καλό προφίλ ασφάλειας και ανοχής για την παρατεταμένη θεραπεία της ονχομυκητίασης⁴⁷.

Ρινική/ Εγκεφαλική Μυκορρυμύκωση

Περίπου 50% των περιπτώσεων συμβαίνει σε διαβητικούς, ενώ η διαβητική κετοξέωση είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου⁴⁸. Υπεύθυνος είναι ένας ζυγομύκητας. Οι αρχικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν προσωπαλγία ή οπισθοβολβικό άλγος, αίσθημα ρινικής συμφόρησης ή και καταρροή. Η κλινική εικόνα εξελίσσεται ταχύτατα σε νεκρώσεις υπερώας, διάτρηση των οστικών δομών, περικογχικό οίδημα, οφθαλμοπληγία και τύφλωση. Η ανεύρεση νεκρωτικής εσχάρας στη ρινική κόγχη συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση. Απαιτείται καλός γλυκαιμικός έλεγχος, άμεσος και επιθετικός χειρουργικός καθαρισμός και ταυτόχρονη χορήγηση λιποσωμιακής αμφοτερικίνης (5 mg/kg ΒΣ/ημέρα). Η θνητότητα φτάνει το 60% εάν δεν γίνει έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση.

Κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα

Πρόκειται για μια ασυνήθη λοίμωξη του έξω ακουστικού πόρου που επεκτείνεται στα οστά του κρανίου και μπορεί να προκαλέσει μηνιγγίτιδα⁴⁹. Η θνητότητα φθάνει το 10%. Η συντριπτική πλειοψηφία αφορά ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς. Η *Pseudomonas Aeruginosa* είναι ο συχνότερος μικροβιακός παράγοντας και σπανιότερα στελέχη *Aspergillus*. Η φλεγμονή προκαλεί κυτταρίτιδα και στη συνέχεια νέκρωση. Έντονη ωταλγία-ωτόρροια, μείωση της ακουστικής οξύτητας είναι τα συνηθέστερα κλινικά ευρήματα αλλά σπάνια εμφανίζεται πυρετός. Η διάγνωση συνήθως είναι καθυστερημένη, καθώς τα συμπτώματα αποδίδονται σε απλή εξωτερική ωτίτιδα. Στη σωστή διάγνωση συμβάλλει η χρήση CT και MRI (εναλλακτικά το σπινθηρογράφημα οστών), η αύξηση των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ επί οστεομυελίτιδας), καθώς και η λήψη καλλιιεργειών. Η θεραπεία γίνεται με σιπροφλοξασίνη (αρχικά iv 400 mg × 3, έπειτα p.o. 750 mg – 1 gr × 2, για 6 εβδομάδες) ή βορικοναζόλη (σε περίπτωση ασπεργίλλωσης). Ο χειρουργικός καθαρισμός είναι απαραίτητος σε εκτεταμένες βλάβες.

Εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα

Το 35% των περιπτώσεων αφορά διαβητικούς ασθενείς⁵⁰. Πρόκειται για μικτή αεριογόνο λοίμωξη της χοληδόχου κύστης (Gram αρνητικά και αναερόβια βακτήρια). Έχει βαρύτερη κλινική εικόνα και μεγαλύτερη θνητότητα (15% vs <4%) από την

απλή οξεία χολοκυστίτιδα. Μόνο στις μισές περιπτώσεις συνυπάρχει χολολιθίαση. Η παθοφυσιολογία αφορά μειωμένη χολική κινητικότητα και αυξημένη παρουσία βακτηρίων στη χολή. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει άλγος δεξιού υποχονδρίου, πυρετό, ναυτία και έμετο, ενώ ο ασθενής έχει όψη βαρέως πάσχοντος. Η παρουσία αέρα στο τοίχωμα της χοληδόχου κύστης είναι το χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα. Η θεραπεία συνίσταται σε άμεση χολοκυστοστομία-χολοκυστεκτομή και παράλληλα χορήγηση αμπικιλίνης-σουλμπακτάμης ή συνδυασμό κεφοξιτίνης (ή σιπροφλοξασίνης) με μετρονιδαζόλη⁵¹.

Λοιμώξεις ουροποιητικού

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού εμφανίζονται συχνότερα (2-4 φορές) στους διαβητικούς ασθενείς και εμφανίζουν τακτικά επιπλοκές⁵². Το γεγονός αυτό οφείλεται επιπλέον και στη χρήση ουροκαθετήρων. Το 80% των λοιμώξεων εντοπίζεται στο ανώτερο ουροποιητικό, ενώ στους διαβητικούς είναι συχνότερη η αμφοτερόπλευρη πυελονεφρίτιδα²⁶. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει πυρετό, λευκοκυττάρωση και συστηματική τοξαιμία. Όταν απομονωθεί σε καλλιέργεια *S. aureus*, τίθεται η υπόνοια αιματογενούς διασποράς της λοίμωξης, που είναι συχνή στους διαβητικούς.

Η οξεία συμπτωματική κυστίτιδα θεραπεύεται και στους διαβητικούς με βραχυχρόνια από του στόματος σχήματα 5 ημερών (3 μέρες αν προτιμηθεί κινολόνη). Στην πυελονεφρίτιδα συστήνεται η χορήγηση της θεραπείας για 7-14 ημέρες, αρχικά ενδοφλέβια²⁶.

Φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία συνηγορεί υπέρ επιπλεγμένης λοίμωξης, όπως η νεκρωτική θηλίτιδα ή το περινεφρικό απόστημα. Συμπτώματα και των δυο είναι η εγκατάσταση άλγους στη νεφρική χώρα, που συνοδεύεται από επιδείνωση του πυρετού. Ευρήματα όπως ψηλαφητή μάζα στη νεφρική χώρα ή το υπογάστριο είναι ισχυρές ενδείξεις αποστήματος (περίπου στο 1/4 των περιπτώσεων). Επιμονή του πυρετού για πάνω από 4 ημέρες αποτελεί κλινικό κριτήριο για υποψία περινεφρικού αποστήματος⁵³. Η διάγνωση της νεκρωτικής θηλίτιδας επιβεβαιώνεται με ανιούσα πυελογραφία, ενώ το απόστημα επιβεβαιώνεται με υπερηχογραφικό έλεγχο ή αξονική τομογραφία⁵⁴.

Εμφυσηματώδεις λοιμώξεις του ουροποιητικού

Οι εμφυσηματώδεις ουρολοιμώξεις (κυστίτιδα, πυελονεφρίτιδα) απαντούν κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς. Προκαλούνται από μικροβιακά στελέχη (κυρίως *E. coli* και *Klebsiella pneumoniae*), ενώ ο μεταβολισμός τους οδηγεί στην παραγωγή αερίων, λόγω ζύμωσης της γλυκόζης στα ούρα⁵⁵. Σε ποσοστό <5% οι λοιμώξεις είναι πολυμικροβιακές. Η κυστίτιδα συνήθως εμφανίζεται σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας και κλασικά συμπτώματα ουρολοίμωξης συναντώνται μόλις στις μισές περιπτώσεις. Επώδυνη κοιλία και αιματουρία παρατηρούνται σε υψηλή συχνότητα. Η απλή ακτινογραφία ΝΟΚ έχει υψηλή ευαισθησία (97%), ενώ η CT κοιλίας επιβεβαιώνει τη διάγνωση.

Η εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα είναι μια αεριογόνος λοίμωξη του νεφρικού παρεγχύματος, των περινεφρικών ιστών και του αποχετευτικού συστήματος του ουροποιητικού⁵⁶. Πάνω από το 90% εμφανίζεται σε διαβητικούς ασθενείς. Σε ποσοστό 22% συνυπάρχει απόφραξη, ενώ νεκρωτική θηλίτιδα επιπλέκει το 21% των περιπτώσεων⁵⁷. Υπάρχει εικόνα βαριάς πυελονεφρίτιδας, με αιφνίδια εγκατάσταση πυρετού με ρίγος, άλγος νεφρικών χωρών, ναυτία και έμετο. Η διάγνωση γίνεται με την επιβεβαίωση ύπαρξης αέρα στον νεφρικό ιστό (χαμηλή ευαισθησία της ακτινογραφίας ΝΟΚ⁵⁷).

Η θεραπεία περιλαμβάνει ενδοφλέβια ενυδάτωση, ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών (β-λακτάμη + αμινογλυκοσίδη ή σιπροφλοξασίνη ή καρβαπενέμη, αν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών ή νοσηλεία το τελευταίο τρίμηνο) και αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο. Απόφραξη του αποχετευτικού συστήματος πρέπει να αποκλείεται ή να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Όταν η κλινική εικόνα επιμένει ή αυξάνεται ο αέρας, παρά τη συντηρητική αγωγή, απαιτείται ολική νεφρεκτομή²¹. Ακτινολογικά κατευθυνόμενη διαδερμική παροχέτευση αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση σε εντοπισμένη λοίμωξη με αέρα ή απόστημα⁵⁸.

Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις

Οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού είναι συχνές στους διαβητικούς, ενώ ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος φαίνεται να έχει προστατευτική δράση. Η αυξημένη προσκόλληση παθογόνων στο ουροθήλιο, καθώς και γενετικοί και ανατομικοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των υποτροπών⁵⁹. Η θεραπεία εξατομικεύεται, ανάλογα

με το ποια παθογόνα απομονώνονται και το ιστορικό, ενώ η ορθολογική χρήση αντιβιοτικών είναι βασική, προς αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Απαιτείται καλή συνεργασία όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων (διαβητολόγος, λοιμωξιολόγος, ουρολόγος). Τέλος, έρευνες έδειξαν ότι ο χυμός από κρόνα (cranberry juice) έχει προφυλακτική δράση στις υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, ενώ κυκλοφορεί και σε εμπορικό σκεύασμα που μπορεί να χορηγηθεί σε διαβητικούς⁶⁰.

Ασυμπτωματική μικροβιορμία

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Λοιμώξεων (IDSA) η ασυμπτωματική βακτηριουρία ορίζεται ως⁶¹:

- η ανεύρεση του ίδιου μικροβιακού στελέχους σε συγκέντρωση $> 10^5$ cfu/ml σε δύο (2) διαδοχικές καλλιέργειες εντός εβδομάδος (σε γυναίκες) ή ανεύρεση ενός μικροβιακού στελέχους στην ίδια συγκέντρωση σε μία (1) καλλιέργεια ούρων (σε άνδρες),
- η απομόνωση ενός βακτηριακού είδους σε συγκέντρωση $> 10^2$ cfu/ml, από δείγμα που λήφθηκε από καθετηριασμό της ουροδόχου κύστης.

Η βακτηριουρία είναι συχνότερη στους διαβητικούς, ιδίως στις γυναίκες (τριπλάσια επίπτωση από ό,τι στις μη διαβητικές γυναίκες⁶²). Η επίπτωση είναι ακόμα μεγαλύτερη σε προχωρημένη νόσο με βλάβες στα όργανα-στόχους και σε φτωχή ρύθμιση της γλυκόζης αίματος. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία συχνά ακολουθείται από ουρολοιμώξη στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εντούτοις δεν συστήνεται η προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών μετά την ανεύρεση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στα διαβητικά άτομα. Οι σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προσπάθεια θεραπείας της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στον σακχαρώδη διαβήτη δεν προφυλάσσει από τη μετέπειτα ανάπτυξη ουρολοιμώξης και ότι υπάρχει υψηλός βαθμός επανεμφάνισης βακτηριουρίας, μετά τη διακοπή της αντιβιοτικής χημειοθεραπείας⁶³. Πρέπει να τονιστεί, τέλος, ότι η εμμένουσα ασυμπτωματική βακτηριουρία δεν επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία⁶⁴.

Μυκητορμία

Η μυκητορμία (κυρίως από *Candida spp*) είναι συχνή σε διαβητικούς ασθενείς. Η εικόνα ποικίλλει από ασυμπτωματικό αποικισμό έως πυελονεφρίτιδα

και νεφρικό ή περινεφρικό απόστημα. Παρουσία γενικευμένων συμπτωμάτων ή πυουρίας συνηγορούν υπέρ λοίμωξης. Ενώ η λοίμωξη του ανώτερου ουροποιητικού απαιτεί συστηματική θεραπεία, η ανάγκη θεραπείας λοίμωξης του κατώτερου ουροποιητικού παραμένει αμφιλεγόμενη, καθώς η μυκητορμία συχνά υποστρέφεται αυτόματα. Σε ό,τι αφορά τον ασθενή με μόνιμο ουροκαθετήρα, η απομάκρυνσή του, όποτε είναι εφικτό, είναι πρωταρχικής σημασίας. Οι αντιμυκητιασικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χορήγηση φλουκοναζόλης από του στόματος (200 mg/d επί 7-14 ημέρες) ή μια ενδοφλέβια δόση λιποσωματικής αμφοτερικίνης-B, ενώ οι ενδοκυτικές εγχύσεις λιποσωματικής αμφοτερικίνης- B πλέον έχουν καταργηθεί ως θεραπευτική προσέγγιση⁶⁵.

Συμπεράσματα

Οι λοιμώξεις συχνά επιπλέκουν την κλινική πορεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΔ. Η καλύτερη θεραπεία είναι η πρόληψη: καλός γλυκαιμικός έλεγχος ενδέχεται να έχει ρόλο και στην πρόληψη και αντιμετώπιση λοιμώξεων στους διαβητικούς²⁰. Κατά την αντιμετώπιση των λοιμώξεων στους διαβητικούς απαιτείται ορθολογισμός στη χρήση των αντιβιοτικών, καθώς οι αντοχές στα διαθέσιμα αντιβιοτικά στη χώρα μας είναι τέτοιες που έχουν οδηγήσει σε ανάπτυξη παν-ανθεκτικών Gram αρνητικών μικροβιακών στελεχών, για τη θεραπεία των οποίων δεν υπάρχουν θεραπευτικές επιλογές⁴⁵. Ζωτικής σημασίας είναι η ανάγκη σωστής συνεργασίας μεταξύ διαβητολόγου και λοιμωξιολόγου, ώστε η αντιμετώπιση των λοιμώξεων στους διαβητικούς ασθενείς να είναι έγκαιρη, αποτελεσματική και πάντα με γνώμονα τη μικρότερη δυνατή ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών.

Abstract

Tsachouridou O. Diabetes Mellitus and infections. *Hellenic Diabetol Chron* 2015; 3: 193-201.

Both infectious diseases and Diabetes Mellitus (DM) are among the major global causes of morbidity and mortality. There is evidence on the relationship between DM and infection occurrence. Diabetic patients are prone to common infections, but they are also at higher risk of complications, once infected. Diabetics may also suffer from some — otherwise rare — infections of extremely high severity, such as necrotizing fasciitis (i.e. Fournier's gangrene), rhinocerebral mucormycosis, emphysematous cholecystitis or pyelonephritis, etc.

Clinical presentation can be insidious, with minimal findings. Alertness by clinicians can optimize management, leading to timely diagnosis and treatment. Optimal glucose control is of outmost importance for both prevention and management of infections in patients with DM. In contrast with urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria, which is also often in diabetics, does not require antibiotic treatment.

Βιβλιογραφία

1. *World Health Organization*. The Global Burden of Disease 2004 update. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
2. *Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N*. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 617-38.
3. *Bartelink ML, Hoek L, Freriks JP, Rutten GE*. Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40: 15-19.
4. *Haug JB, Harthug S, Kalager T, et al*. Bloodstream infections at a Norwegian university hospital, 1974-1979 and 1988-1989: changing etiology, clinical features, and outcome. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 246-56.
5. *Marelli D, Laks H, Patel B, et al*. Heart transplantation in patients with diabetes mellitus in the current era. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1091-7.
6. *Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, et al*. Early peri-operative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation* 2001; 72: 1321-7.
7. *Marchant MH Jr, Viens NA, Cook C, et al*. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 1621-9.
8. *Latham R, Lancaster AD, Covington JF, et al*. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 607-12.
9. *Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL*. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1408-14.
10. *Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, Oc M*. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J* 2002; 49: 531-7.
11. *Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr*. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1392-9.
12. *Mizock BA*. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 533-51.
13. *Annan D, Cariou A, Maxime V, et al*. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 341-8.
14. *Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al*. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
15. *Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al*. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
16. *Hostetter MK*. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 1990; 39: 271-5.
17. *Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, et al*. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14:29-34.
18. *Llorente L, De La Fuente H, Richaud-Patin Y, et al*. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry. *Immunol Lett* 2000; 74: 239.
19. *Hostetter MK*. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 1990; 39: 271-5.
20. *Zykova SN, Jenssen TG, Berdal M, et al*. Altered cytokine and nitric oxide secretion in vitro by macrophages from diabetic type II-like db/db mice. *Diabetes* 2000; 49: 1451-8.
21. *Amano H, Yamamoto H, Senba M, et al*. Impairment of endotoxin-induced macrophage inflammatory protein 2 gene expression in alveolar macrophages in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Infect Immun* 2000; 68: 2925-9.
22. *Mazade MA, Edwards MS*. Impairment of type III group B *Streptococcus*-stimulated superoxide production and opsonophagocytosis by neutrophils in diabetes. *Mol Genet Metab* 2001; 73: 259-67.
23. *Ilyas R, Wallis R, Soilleux EJ, et al*. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus. *Immunobiology* 2011; 216: 126-31.
24. *Graham PL 3rd, Lin SX, Larson EL*. A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann Intern Med* 2006; 144: 318-25.
25. *Donders GG*. Lower Genital Tract Infections in Diabetic Women. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4: 536-9.
26. *de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B*. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002; 2: 1.1180-6.
27. *Ray D, Goswami R, Banerjee U, et al*. Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care* 2007; 30: 312-7.
28. *Ferguson BJ*. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 349-65.
29. *Hodgson KA, Morris JL, Feterl ML, et al*. Altered macrophage function is associated with severe *Burkholderia pseudomallei* infection in a murine model of type 2 diabetes. *Microbes Infect* 2011; 13: 1177-84.
30. *Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ*. Melioidosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1035-44.
31. *Koh GC, Weehuizen TA, Breitbach K, et al*. Glyburide reduces bacterial dissemination in a mouse model of melioidosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2500.
32. *Koh GC, Maude RR, Schreiber MF, et al*. Glyburide is anti-inflammatory and associated with reduced mortality in melioidosis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 717-25.
33. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on

- Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60: 1709-11.
34. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax* 2013; 68: 658-63.
 35. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 1771-6.
 36. Benjamin A, Lipsky, Anthony R, Berendt, Paul B, Cornia, et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *CID* 2012; 54: 132-73.
 37. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906-12.
 38. Figtree M, Konecny P, Jennings Z, Goh C, Krilis SA, Miyakis S. Risk stratification and outcome of cellulitis admitted to hospital. *J Infect* 2010; 60: 431-9.
 39. Moran GJ, Krishnadassan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-74.
 40. Bukharie HA. A review of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* for primary care physicians. *J Family Community Med* 2010; 17: 117-20.
 41. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 705-10.
 42. Burch DM, Barreiro TJ, Vanek VW. Fournier's gangrene: be alert for this medical emergency. *JAAPA* 2007; 20: 44-7.
 43. Stevens D. Necrotizing infections of the skin and fascia. In: Sexton D, ed. UpToDate version 19.2, 2011.
 44. Cainzos M, Gonzalez-Rodriguez FJ. Necrotizing soft tissue infections. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 433-9.
 45. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 177-84.
 46. Nozickova M, Koudelkova V, Kulikova Z, Malina L, Urbanowski S, Silny W. A comparison of the efficacy of oral fluconazole, 150 mg/week versus 50 mg/day, in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidosis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 703-5.
 47. Segal R, Krutzman A, Cividalli L, Samra Z, David M, Tiqva P. Treatment of *Candida* nail infection with terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 958-61.
 48. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634-53.
 49. Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med* 1988; 85: 391-8.
 50. Mentzer RM, Jr., Golden GT, Chandler JG, Horsley JS, 3rd. A comparative appraisal of emphysematous cholecystitis. *Am J Surg* 1975; 129: 10-5.
 51. Lindsey I, Kitchen G, Leung D. Emphysematous cholecystitis. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 267-8.
 52. Hoepelman AI, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 Suppl 2: 35-43.
 53. Thorley JD, Jones SR, Sanford JP. Perinephric abscess. *Medicine (Baltimore)* 1974 53: 441-51.
 54. Meyrier A. Renal and perinephric abscess. In: Calderwood S, ed. UpToDate version 19.2, 2011.
 55. Grupper M, Kravtsov A, Potasman I. Emphysematous cystitis: illustrative case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 47-53.
 56. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 797-805.
 57. Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, Heiman S, Caine M. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1984; 131: 203-8.
 58. Zagoria RJ, Dyer RB, Harrison LH, Adams PL. Percutaneous management of localized emphysematous pyelonephritis. *J Vasc Interv Radiol* 1991; 2: 156-8.
 59. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259-68.
 60. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD001321.
 61. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643-54.
 62. Weintrob AC, Sexton DJ. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. In: Calderwood S, ed. UpToDate version 19.2, 2011.
 63. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 1576-83.
 64. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AI. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2222-7.
 65. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
 Λοιμώξεις
 Διαβητικό πόδι
 Ασυμπτωματική βακτηριουρία
 Εμφυσηματώδεις λοιμώξεις

Key-words:

Diabetes Mellitus
 Infections
 Diabetic foot
 Asymptomatic bacteriuria
 Emphysematous infections