

Λοιμώξεις σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Χ.Β. Λούπα¹
Δ.Ε. Βογιατζόγλου²

Περίληψη

Μεταξύ των περισσότερων κλινικών ιατρών επικρατεί η πεποίθηση ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν γενικώς αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις. Εν τούτοις, η πεποίθηση αυτή δεν υποστηριζόταν, τουλάχιστον μέχρι πρόσφατα, από τις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες. Αυτά που έχουν γίνει ευρέως αποδεκτά είναι ότι η ανοσολογική απάντηση στα διαβητικά άτομα είναι επηρεασμένη, ότι κάποιες σπάνιες λοιμώξεις (κακοήθης εξωτερική ωτίτις, μουκορμύκωσις, εμφυσηματικές λοιμώξεις) παρουσιάζονται σχεδόν αποκλειστικά στα διαβητικά άτομα και ότι κάποιες κοινές λοιμώξεις είναι συχνότερες (πνευμονική φυματίωση, σταφυλοκοκκική πνευμονία) ή έχουν σοβαρότερη πρόγνωση και μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών (πνευμονιοκοκκική πνευμονία, γρίππη). Φαίνεται ότι ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος βελτιώνει την λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος, συνεπώς σε διαβητικούς ασθενείς με λοιμώξεις πρέπει να ελέγχονται όσο το δυνατόν καλύτερα τα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Πρόσφατες μελέτες τείνουν να αποδείξουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων γενικώς, τεκμηριώνοντας τις *in vitro* ενδείξεις και την ευρέως διαδεδομένη πεποίθηση των κλινικών.

Εισαγωγή

Μεταξύ των περισσότερων κλινικών ιατρών επικρατεί η πεποίθηση ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) παρουσιάζουν γενικώς αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις. Εν τούτοις, η πεποίθηση αυτή δεν υποστηριζόταν, τουλάχιστον μέχρι πρόσφατα, από τις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες, μεταξύ των οποίων και μια σχετικά πρόσφατη ανασκόπηση στο *New England Journal of Medicine* από την ομάδα του Karchmer¹.

Αυτά που έχουν γίνει ευρέως αποδεκτά σχετικά με άτομα με ΣΔ είναι ότι η ανοσολογική απάντηση είναι επηρεασμένη, ότι κάποιες κοινές λοιμώξεις είναι συχνότερες ή έχουν σοβαρότερη πρόγνωση και μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και ότι κάποιες σπάνιες λοιμώξεις παρουσιάζονται σχεδόν αποκλειστικά στους διαβητικούς ασθενείς.

Επηρεασμένη ανοσολογική απάντηση

Διάφορα ανοσολογικά ελλείμματα έχουν περιγραφεί σε δια-

¹ Β' Παθολογικού Τμήματος,

² Α' Παθολογικού Τμήματος
Γ.Ν.Μ. «Α. Φλέμινγκ»,
Αθήνα

βητικούς ασθενείς. Φαίνεται ότι κατά κύριο λόγο είναι επηρεασμένη η κυτταρική ανοσία. Μελέτες *in vitro* καταδεικνύουν ότι η λειτουργία των ουδετεροφίλων στους διαβητικούς είναι επηρεασμένη, ιδιαιτέρως όταν συνυπάρχει κετοξέωση¹. Η χημειοσταξία των λευκοκυττάρων, η προσκόλληση, η φαγοκυττάρωση και, κυρίως, τα οξειδωτικά συστήματα (ενδοκυττάρια απελευθέρωση τοξικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου και υπεροξειδίου του υδρογόνου, αποκαλούμενη «oxidative» ή «respiratory burst» – «αναπνευστική οξείδωση») που είναι υπεύθυνα για την ενδοκυττάρια καταστροφή των μικροβίων δυνατόν να είναι επηρεασμένα^{2,3}. Η παθογένεση των ανωμαλιών αυτών δεν έχει επακριβώς διευκρινισθεί, αλλά ερευνητές υποθέτουν ότι η υπεργλυκαιμία ή η παρουσία των τελικών προϊόντων της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products) οδηγεί σε μια κατάσταση διαρκούς ενεργοποίησης των πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων σε χαμηλό βαθμό. Αυτή η κατάσταση της υπερδιέγερσης δυνατόν να οδηγήσει σε ένα «ανεκτικό» ή «καμμένο» πολυμορφοπύρηνο, που η απάντησή του σε ένα παθογόνο μικροοργανισμό είναι λιγότερο ζωντανή, με αποτέλεσμα αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων. Παρόμοια κατάσταση υπερδιέγερσης που οδηγεί σε ανοχή έχει περιγραφεί και στα μονοπύρηνα του περιφερικού αίματος των διαβητικών ασθενών, για τα οποία έχουν επίσης αναφερθεί ανωμαλίες στην χημειοσταξία και φαγοκυττάρωση². Μια άλλη υπόθεση βασίζεται στον ανταγωνισμό για την πηγή ενέργειας. Στην υπεργλυκαιμία η απόσυρση και ο μεταβολισμός της ενδοκυττάριας γλυκόζης γίνεται μέσω του μονοπατιού των πολυολών, με τη βοήθεια του ενζύμου ρεδουκτάση της αλδόζης. Για την αντίδραση αυτή απαιτείται NADPH ως πηγή ενέργειας. Το “respiratory burst” εξαρτάται επίσης από το NADPH, με αποτέλεσμα στην υπεργλυκαιμία των διαβητικών να υπάρχει ανταγωνισμός για την πηγή ενέργειας, με συνέπεια μείωση του “respiratory burst” και επακόλουθη μειωμένη ενδοκυττάρια καταστροφή των μικροβίων³.

Η χημική ανοσία κατά πάσα πιθανότητα δεν είναι επηρεασμένη, καθότι η απάντηση στα εμβόλια φαίνεται να είναι φυσιολογική¹.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου βελτιώνεται η ανοσολογική λειτουργία. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με την βακτηριοκτόνο δραστηριότητα των ουδετεροφίλων¹. Σε διαβη-

τικούς ασθενείς που υπέστησαν εγχείρηση ανοικτής καρδιάς, η λειτουργία των ουδετεροφίλων ήταν καλύτερη σε αυτούς που είχαν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο με συνεχή έγχυση ινσουλίνης⁵. Συνεπώς, ο γλυκαιμικός έλεγχος πρέπει να είναι πολύ καλός σε διαβητικούς ασθενείς με λοιμώξεις⁶.

Κοινές λοιμώξεις με αυξημένη επίπτωση ή με σοβαρότερη πρόγνωση σε διαβητικά άτομα

Οι λοιμώξεις αναπνευστικού που οφείλονται σε *Staphylococcus aureus*, Gram (-) μικροοργανισμούς (*Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*) και *Mycobacterium tuberculosis* έχουν αυξημένη επίπτωση σε διαβητικούς ασθενείς^{1-3,7}. Η αυξημένη επίπτωση της σταφυλοκοκκικής πνευμονίας οφείλεται στην αυξημένη συχνότητα αποικισμού του ανώτερου αναπνευστικού με *S. aureus* (τριπλάσια συχνότητα στους διαβητικούς ασθενείς από τα μη διαβητικά άτομα), ιδίως σε συνδυασμό με την ελαττωματική λειτουργία των κροσσών του αναπνευστικού επιθηλίου μετά από γρίπη^{1,2}. Με ανάλογο τρόπο (αυξημένη φορτία του ανώτερου αναπνευστικού σε Gram (-) μικρόβια στα διαβητικά άτομα) δικαιολογείται η αυξημένη συχνότητα λοίμωξης από Gram (-) μικροοργανισμούς. Όσον αφορά στην πνευμονική φυματίωση, ο σχετικός κίνδυνος για τα διαβητικά άτομα να αναπτύξουν ενεργό νόσο έχει υπολογιστεί διπλάσιος ή τετραπλάσιος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό^{2,8}. Γι' αυτό η American Thoracic Society (2000) συνιστά να χορηγείται προληπτική χημειοθεραπεία σε διαβητικά άτομα με θετική δερμοαντίδραση Mantoux (≥ 10 mm), και επί απουσίας ενδείξεων ενεργού νόσου⁸.

Οι λοιμώξεις αναπνευστικού που προκαλούνται από τον **πνευμονιοκόκκο** και τον **ιώ της γρίπης**, χωρίς να παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση σε διαβητικούς ασθενείς, συνδέονται με αυξημένη βαρύτητα και θνητότητα^{1,2,7}. Επειδή η ανταπόκριση στα εμβόλια φαίνεται φυσιολογική, οι κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) του American College of Physicians (1994) συνιστούν τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιοκόκκου (κάθε 5 χρόνια) και του ιού της γρίπης (κατ' έτος) σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς⁹.

Κάποιοι μελετητές¹⁰, αλλά όχι όλοι, υποστηρίζουν ότι λοιμώξεις ουροποιητικού είναι συχνότερες σε διαβητικούς ασθενείς, και κυρίως σε γυναίκες³. Αυτό όμως που είναι ευρέως αποδεκτό είναι η μεγαλύτερη επίπτωση της ασυμπτωματικής βα-

κτηριουρίας. Η **ασυμπτωματική βακτηριουρία** είναι τρεις φορές συχνότερη σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με γυναίκες μη διαβητικές^{1,2,11}, πιθανώς λόγω της νευροπάθειας του ΑΝΣ της ουροδόχου κύστεως, που έχει ως επακόλουθο παραμονή υπολείμματος ούρων και ουρηθρική παλινδρομήση². Η ασυμπτωματική βακτηριουρία δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον κακό γλυκαιμικό έλεγχο^{11,12} ή με την ύπαρξη επιπλοκών του Σακχαρώδη διαβήτη¹³. Όσον αφορά στην χορήγηση ή μη αντιμικροβιακής αγωγής σε διαβητικές γυναίκες με ασυμπτωματική βακτηριουρία, κάποιιοι, ιδίως στις ΗΠΑ, συνιστούν θεραπεία¹², βασιζόμενοι στο ότι ο ΣΔ προδιαθέτει σε σοβαρότερες λοιμώξεις ουροποιητικού, με ποσοστό συμμετοχής του ανωτέρου ουροποιητικού μέχρι 80%¹⁴. Φαίνεται όμως ότι για τους περισσότερους ερευνητές αυτή δεν αποτελεί ένδειξη για θεραπεία¹⁵.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί επίσης προδιαθεσικό παράγοντα για **λοιμώξεις ουροποιητικού οφειλόμενες σε μύκητες**, ιδίως του γένους *Candida*^{1,3}. Στην περίπτωση της μυκητιασικής κυστίτιδας, η διαφοροδιάγνωσή της από απλό αποικισμό είναι δύσκολη και βασίζεται στην ύπαρξη συμπτωμάτων ή πυουρίας. Θεραπεία αποτελεί η τοπική έγχυση αμφοτερικίνης Β στην κύστη ή η per os χορήγηση φλουκοναζόλης.

Οι μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη οδηγούν σε χρόνια ανοικτά έλκη, που δυνατόν να προδιαθέσουν σε **νεκρωτική περιτονίτιδα** (ή αλλιώς νεκρωτική απονευρωσίτιδα)¹⁻³, η οποία έχει θνητότητα περίπου 40%. Η νεκρωτική περιτονίτις ταξινομείται ως τύπος Ι (προκαλείται από συνδυασμό υποχρεωτικά αναεροβίων και δυνητικά αναεροβίων – facultative – μικροοργανισμών) και τύπος ΙΙ (προκαλείται από στρεπτοκόκκους Group Α με ή χωρίς σταφυλοκόκκους). Αποτελεί σοβαρή, προοδευτική λοίμωξη των μαλακών μορίων, που οδηγεί σε νεκρώσεις. Ξεκινά από τον υποδόριο χώρο και εξαπλώνεται κατα μήκος των περιτονιών των μυών, αλλά συνήθως φείδεται των ίδιων των μυών. Το δέρμα δυνατόν να παραμείνει αρχικά άθικτο, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε υποτίμηση της βαρύτητας της νόσου. Οι πιο συνηθισμένες εντοπίσεις είναι τα άκρα και το κοιλιακό τοίχωμα. Κατά την φυσική εξέταση υπάρχει ερυθρίμα, οίδημα και ευαισθησία, αλλά ο πόνος είναι δυσαναλόγως μεγαλύτερος σε σχέση με τα ευρήματα και συνυπάρχει συστηματική τοξικότητα (βεβαίως ο κλινικός οφείλει να έχει υπ' όψιν ότι σε ασθενείς

με διαβητική αισθητική νευροπάθεια ο πόνος μπορεί να μην είναι το προέχον σύμπτωμα¹⁶). Αργότερα παρουσιάζονται νεκρωτικές αλλοιώσεις του δέρματος (φυσσαλίδες και τοπική αναισθησία, αποτέλεσμα της απόφραξης των αρτηριολίων του δέρματος). Δερματική εσχάρα ή κριγμός, όπως επίσης και αέρας στα μαλακά μόρια στην απλή ακτινογραφία, παρουσιάζονται σε αρκετές περιπτώσεις. Η θεραπεία συνίσταται σε ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή σε μεγάλες δόσεις, από κοινού με έγκαιρο και εκτεταμένο χειρουργικό καθαρισμό και ενδεχομένως και με χορήγηση υπερβαρικού οξυγόνου. Ειδική μορφή νεκρωτικής περιτονίτιδος τύπου Ι αποτελεί η γάγγραινα του Fournier, που περιγράφεται κατωτέρω.

Τέλος, υπάρχουν και κάποιιοι άλλοι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη. Παραδείγματος χάριν, σε περιπτώσεις βακτηριαμίας από *στρεπτόκοκκο Group Β* σε ενήλικες (στους οποίους δεν συμπεριλαμβάνοντο έγκυες γυναίκες), ο επιπολασμός του ΣΔ βρέθηκε 5%¹⁷. Σε λοιμώξεις από *Klebsiella* (και όχι μόνον πνευμονικές) η επίπτωση του ΣΔ βρέθηκε 29-60% (1,18-20), ενώ ο ΣΔ αναγνωρίστηκε σαν παράγων κινδύνου για λοίμωξη από *Salmonella enteritidis*²¹. Άλλες λοιμώξεις που παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με ΣΔ είναι οι λοιμώξεις του δέρματος και των βλεννογόνων από *Candida*, όπως η στοματοφαρυγγική καντιντίαση και η αιδοιοκολπίτις²². Τέλος, φαίνεται ότι υπάρχει σχέση της *ηπατίτιδας C* με τον σακχαρώδη διαβήτη^{3,23}.

Λοιμώξεις ή επιπλοκές τους που παρουσιάζονται σχεδόν αποκλειστικά σε διαβητικά άτομα

Αυτές είναι οι:

- A. Κακοήθης εξωτερική ωτίτις.
- B. Μουκορμύκωσις.
- Γ. Εμφυσηματικές λοιμώξεις (χολοκυστίτις, πνευμονοφρίτις, κυστίτις).
- Δ. Νεφρική νεκρωτική θηλίτις.
- Ε. Γάγγραινα Fournier (ή ιδιοπαθής γάγγραινα του οσχέου).
- Ζ. Λοιμώξεις ποδιού (διαβητικό πόδι ή σύνδρομο διαβητικής ποδοπάθειας).

Η *κακοήθης ή νεκρωτική εξωτερική ωτίτις* (malignant ή necrotizing ή invasive otitis externa)^{1,2,24} είναι μια ασυνήθης αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή λοίμωξη του έξω ακουστικού πό-

ρου και του κρανίου. Το 90% των ασθενών είναι άτομα με διαβήτη²⁵, ενώ προδιαθεσικούς παράγοντες αποτελούν ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος, η μεγάλη ηλικία, τα ακουστικά βοηθήματα και η κολύμβηση, και πιθανώς οι πλύσεις του ωτός με μη στείρο νερό. Η λοίμωξη συχνά εξορμάται από τραύμα του έξω ακουστικού πόρου, και γι' αυτό τα επιρρεπή άτομα (ηλικιωμένοι διαβητικοί κυρίως) πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση βαμβακοφόρου στυλεού («μπατονέττας») και άλλους χειρισμούς στον έξω ακουστικό πόρο. Η *Pseudomonas aeruginosa* αποτελεί κατά κανόνα τον υπεύθυνο μικροοργανισμό. Τα κλινικά συμπτώματα είναι επίμονη εξωτερική ωτίτις με πολύ έντονο πόνο που επιδεινώνεται κατά την νύκτα, ωτόρροια και απώλεια ακοής, χωρίς πυρετό. Στην ωτοσκόπηση φαίνεται έντονη κυτταρίτιδα και οίδημα του έξω ακουστικού πόρου με σχηματισμό κοκκιώδους ιστού. Η επέκταση της λοίμωξης γίνεται στα κροταφικά οστά μέσω του χόνδρου και δυνατόν να οδηγήσει σε κρανιακή οστεομυελίτιδα, επινέμηση των κρανιακών νεύρων και ενδοκρανιακή επέκταση. Η θνητότητα στις περιπτώσεις αυτές εγγίζει το 29%. Η ταχεία διάγνωση και θεραπεία είναι απαραίτητη. Όμως, η διάγνωση δυνατόν να καθυστερήσει αν τα συμπτώματα αποδοθούν εσφαλμένα σε κοινή εξωτερική ωτίτιδα, γι' αυτό η συμβολή του ωτορινολαρυγγολόγου και της ωτοσκόπησης σε διαβητικό ασθενή με τέτοια συμπτώματα είναι απαραίτητη. Η διάγνωση τίθεται με την καλλιέργεια των ωτικών εκκρίσεων και την ιστολογική εξέταση του κοκκιωματώδους ιστού. Η αξονική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα των οστών με Tc ή Ga είναι χρήσιμα, όμως η εξέταση εκλογής είναι η μαγνητική τομογραφία με γαδολίνιο. Η θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργικό καθαρισμό των νεκρωμένων ιστών (με τοπική εφαρμογή αντιψευδομοναδικών αντιβιοτικών) και μακροχρόνια συστηματική αντιβιοτική αγωγή (απαιτείται βιοψία των εν τω βάθει ιστών για καλλιέργεια και προσδιορισμό της ευαισθησίας του μικροοργανισμού, και επίσης για τον αποκλεισμό του επιδερμικού καρκινώματος, που περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση). Χορηγούνται αντιψευδομοναδικά αντιβιοτικά και η ενδοφλέβια αγωγή πρέπει να είναι 4-6 εβδομάδες.

Η *ρινοεγκεφαλική (rhinocerebral) μονοκορύμκωσις* αποτελεί λοίμωξη από μύκητες της τάξεως Ζυγομύκητες και υποτάξεως Mucorales, συμπεριλαμβανομένων των ειδών *Rhizopus spp.* και *Mucor spp.*^{1-3,26}. Οι μύκητες αυτοί είναι σαπρόφυτα, που

αναπτύσσονται καλύτερα σε υλικά πλούσια σε γλυκόζη (εξ ου και η εξήγηση γιατί ο διαβήτης, και ειδικά η κετοξέωση, αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα λοίμωξης). Το 50-75% των περιπτώσεων αφορούν διαβητικούς ασθενείς^{1,25}. Η κετοξέωση αποτελεί τον σημαντικότερο προδιαθεσικό παράγοντα, που υπάρχει στο 50% των πασχόντων διαβητικών ασθενών. Πύλη εισόδου του μύκητα αποτελεί το αναπνευστικό σύστημα: ρινικές κόγχες και παραρρίνιοι κόλποι. Ο μύκητας, για να προκαλέσει νόσο, πρέπει να υπερνικήσει την άμυνα του οργανισμού. Εφ' όσον γίνει αυτό, ο μύκητας δυνατόν να επεκταθεί στην υπερώα, τους σφηνοειδείς και σφραγγώδεις κόλπους, τους οφθαλμικούς κόγχους και τον εγκέφαλο. Όταν ο μύκητας αναπτύσσεται, εισβάλλει στους ιστούς και παρουσιάζει τροπισμό προς τα αιμοφόρα αγγεία. Η άμεση διείσδυση και ανάπτυξη μέσα στα αιμοφόρα αγγεία οδηγεί σε απόφραξη αυτών, εξηγώντας έτσι την τάση για θρομβώσεις και την ισχαιμική νέκρωση των ιστών. Τα αρχικά συμπτώματα και σημεία περιλαμβάνουν πόνο προσώπου με ή χωρίς οίδημα, κεφαλαλγία, πυρετό, οφθαλμικό πόνο ή περιοφθαλμικό οίδημα, αίσθημα πληρότητας της ρινός με αιμορραγικό ρινικό έκκριμα. Δυνατόν να παρουσιαστεί μαύρη εσχάρα στον ρινικό βλεννογόνο ή την υπερώα, αποτέλεσμα ισχαιμικής νέκρωσης. Σκοτεινόχρουν ρινικό έκκριμα πρέπει επίσης να θεωρείται ύποπτο νέκρωσης. Όσο η νόσος προχωρεί, δυνατόν να έχουμε οφθαλμοπληγία και πρόπτωση του οφθαλμού, εκχύμωση στον οφθαλμικό κόγχο, απώλεια οράσεως, παρέςεις άλλων κρανιακών νεύρων ή μαζικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αποτέλεσμα απόφραξης της καρωτίδας. Η όσο το δυνατόν πιο γρήγορη διάγνωση είναι απαραίτητη για τον περιορισμό της επέκτασης και τη μείωση της θνητότητας. Ενδείξεις για τη διάγνωση μπορεί να υπάρξουν στις απλές ακτινογραφίες κόλπων προσώπου, όπου δυνατόν να φανεί πάχυνση των βλεννογόνων με ή χωρίς υδραερικά επίπεδα, ή και διαβρώσεις των οστών. Οι τελευταίες, όπως και οι αλλοιώσεις των μαλακών μορίων, δυνατόν να φανούν δραματικά στην αξονική ή την μαγνητική τομογραφία. Η διάγνωση όμως τεκμηριώνεται με την παρουσία των χαρακτηριστικών υφών του μύκητα σε υλικό βιοψίας από τις νεκρωτικές εσχάρες των ρινικών κοιλοτήτων ή της υπερώας. Εξέταση του ρινικού εκκρίματος με στυλεό δεν είναι ικανοποιητική. Η θεραπεία συνίσταται σε μεγαλύτερες των συνήθων δόσεις αμφοτερι-

κίνης Β, ενώ οι αζόλες δεν θεωρούνται πρώτης γραμμής θεραπεία. Επιβάλλεται επίσης διόρθωση της υπεργλυκαιμίας και της οξέωσης, όπως και επιθετικός χειρουργικός καθαρισμός των νεκρωμένων ιστών. Αν ο ασθενής διαφύγει τον κίνδυνο, επανορθωτική (πλαστική) χειρουργική είναι επιβεβλημένη. Με την επιθετική αγωγή η θνητότητα έχει περιοριστεί στο 16,7%²⁷.

Η *εμφυσηματική χολοκυστίτις*^{1,2} αποτελεί ασυνήθη λοίμωξη της χοληδόχου κύστεως με παραγωγή αέρος. Περίπου το 35% των περιπτώσεων παρουσιάζονται σε διαβητικούς ασθενείς. Υπάρχει ελαφρά επικράτηση των ανδρών. Η κλινική εικόνα είναι όμοια με αυτήν της οξείας χολοκυστίτιδος (παρόλο που ενίοτε υπάρχει κριγμός στην ψηλάφηση της κοιλίας). Η γάγγραινα κι η διάτρηση της χοληδόχου είναι συχνότερες, και η θνητότητα σημαντικά υψηλότερη (15% έναντι 4%)¹⁵. Χολόλιθοι ανευρίσκονται μόνον στο 50%. Η λοίμωξη είναι συχνά πολυμικροβιακή, με συμμετοχή Gram (-) βακτηριδίων και αναεροβίων. Η *εμφυσηματική λοίμωξη* διαγιγνώσκεται με την παρουσία αέρος στην απλή ακτινογραφία (η οποία είναι σκόπιμο να γίνεται ως εξέταση ρουτίνας σε διαβητικούς ασθενείς με χολοκυστίτιδα κατά τις πρώτες μέρες της νόσου) ή στην αξονική τομογραφία. Η θεραπεία εκλογής είναι άμεση χολοκυστεκτομή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ευρέος φάσματος.

Η *εμφυσηματική πυελονεφρίτις* είναι λοίμωξη του νεφρικού παρεγχύματος, του αποχετευτικού συστήματος ή των περινεφρικών ιστών, με νέκρωση και παραγωγή αέρος¹⁻³. Παρουσιάζεται σχεδόν αποκλειστικά (στο 90%) σε διαβητικά άτομα^{12,28}. Η απόφραξη αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα, ενώ η επίπτωση είναι διπλάσια στις γυναίκες. Η *Escherichia coli* είναι το συχνότερο υπεύθυνο παθογόνο (ανευρίσκεται στο 50-75% των περιπτώσεων), και ακολουθούν άλλα Gram (-) βακτηρίδια, ενώ δυνατόν να είναι παρόντα και αναερόβια. Οι ασθενείς παρουσιάζουν πυρετό με απότομη εισβολή, ρίγη, ναυτία/εμέτους, άλγος νεφρικής χώρας. Στο 50% υπάρχει ψηλαφητή κοιλιακή μάζα και ενίοτε ανευρίσκεται κριγμός στη νεφρική χώρα ή στο μηρό. Στην απλή ακτινογραφία υπάρχει παρουσία αέρος στο 85% των περιπτώσεων. Επιμονή του πυρετού σε λοίμωξη ουροποιητικού σε διαβητικό ασθενή μετά από 3-4 ημέρες θεραπείας θα πρέπει να εγείρει υποψίες για *εμφυσηματική πυελονεφρίτιδα*. Η θνητότητα με φαρμακευτική θεραπεία μόνον είναι πολύ υψηλή και ανέρχεται στο 60-80%¹². Έτσι,

συνήθως απαιτείται νεφρεκτομή, η οποία ελαττώνει τη θνητότητα στο 20%. Στην περίπτωση που αέρας υπάρχει μόνον στο νεφρικό αποχετευτικό σύστημα (*εμφυσηματική πυελίτις*), η πρόγνωση είναι καλύτερη και συνήθως αρκεί η φαρμακευτική θεραπεία και η άρση του εμποδίου^{2,29}.

Η *εμφυσηματική κυστίτις* αποτελεί επιπλοκή λοίμωξης του κατώτερου ουροποιητικού σε διαβητικούς ασθενείς. Οφείλεται ομοίως κατ' εξοχήν σε *E. coli*¹². Οι ασθενείς παρουσιάζουν πνευματουρία και μακροσκοπική αιματουρία. Στην απλή ακτινογραφία υπάρχει παρουσία αέρος στην ουροδόχο κύστη. Η κλινική εικόνα δεν είναι τόσο βαρεία όσο αυτή της *εμφυσηματικής πυελονεφρίτιδας* και οι ασθενείς συχνά ανταποκρίνονται στην αντιβιοτική αγωγή και μόνον².

Η *νεκρωτική θηλίτις* αποτελεί σπάνια επιπλοκή πυελονεφρίτιδος. Πρόκειται για νέκρωση και απόπτωση των νεφρικών θηλών, που μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια³. Το 50-60% των ασθενών με την επιπλοκή αυτή πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Υποψία για τη διάγνωση αυτή πρέπει να τεθεί σε κάθε ασθενή με επίμονο πόνο στην οσφυ και πυρετό, ειδικά όταν συνοδεύεται από επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η διάγνωση τίθεται με υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία. Στην ανιούσα πυελογραφία φαίνονται απώλειες των άκρων των θηλών και ελλείμματα πληρώσεως του καλυκτικού συστήματος οφειλόμενα σε αποπεπτωκότες ιστούς. Η συνήθης ενδοφλέβια πυελογραφία απαγορεύεται, καθότι το σκιαγραφικό δυνατόν να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Ενίοτε, τεμάχια νεκρωμένων θηλών δυνατόν να ανευρεθούν στα ούρα. Η θεραπεία περιλαμβάνει αντιβιοτική αγωγή και υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας.

Η *γάγγραινα του Fournier* (ή ιδιοπαθής γάγγραινα του οσχέου) αποτελεί μορφή νεκρωτικής απονευρωσίτιδος τύπου I (βλ. ανωτέρω) που αφορά στο περιέο και στα ανδρικά γεννητικά όργανα)^{1,2,30}. Το 40-60% των ασθενών με γάγγραινα του Fournier πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη³¹, ο οποίος σε πολλές περιπτώσεις ήταν προηγουμένως αδιάγνωστος. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες από το ουροποιογεννητικό ή από το κατώτερο πεπτικό σύστημα, όπως συμφύσεις ουρήθρας, τραυματισμός του ουροποιητικού από ιατρικούς χειρισμούς, περιεδρικό συρίγγιο ή απόστημα, τραύμα του δέρματος του περινέου ή χειρουργική επέμβαση. Η λοί-

μωξη περιλαμβάνει συνήθως το όσχεο, αλλά δυνατόν να επεκταθεί και στο πέος, το περίνεο, το κοιλιακό τοίχωμα (συνήθως σε παχύσαρκα διαβητικά άτομα), τους μηρούς ή τους γλουτούς. Γάγγραινα του οσχέου μπορεί τάχιστα να συμβεί. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αρχικά άτυπα ενοχλήματα του οσχέου για μερικές ημέρες, τα οποία εξελίσσονται σε ερύθημα και οίδημα με πόνο, κριγμό και συστηματικά τοξικά φαινόμενα, και στη συνέχεια σε νέκρωση του δέρματος (σκούρες πορφυρές περιοχές) και εκτεταμένη γάγγραινα. Η λοίμωξη είναι συνήθως πολυμικροβιακή, οφειλόμενη σε Gram (-) βακτηρίδια, στρεπτόκοκκους (αερόβιους και αναερόβιους), *Clostridium* spp., και *Bacteroides* spp. Η θεραπευτική αντιμετώπιση, εκτός της αντιμικροβιακής αγωγής ευρέος φάσματος, απαιτεί και εκτεταμένο χειρουργικό καθαρισμό. Παρά ταύτα, ορχεκτομή και πείκός ακρωτηριασμός συνήθως δεν απαιτείται, λόγω της υπαρχούσης παράπλευρης κυκλοφορίας. Παρά την θεραπεία όμως, η θνητότητα είναι 20-35%.

Οι λοιμώξεις του ποδιού αποτελούν την συχνότερη λοίμωξη μαλακών μοριών σε άτομα με διαβήτη, και μάλιστα αποτελούν μέρος μιας οντότητας που αναφέρεται σαν *διαβητικό πόδι* ή, πρόσφατα, σαν *σύνδρομο διαβητικής ποδοπάθειας*^{3,32}. Κύριο ρόλο στην παθογένεια των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού παίζουν οι εξελκώσεις που οφείλονται στην διαβητική νευροπάθεια και την διαβητική αγγειοπάθεια. Οι εξελκώσεις αυτές επιμολύνονται και συνήθως η λοίμωξη είναι πολυμικροβιακή, ενώ συμπεριλαμβάνει μερικές φορές και αναερόβια. Πάντως τα συνηθέστερα παθογόνα είναι οι Gram (+) κόκκοι, και ιδίως ο *S. aureus*. Στις πιθανές επιπλοκές συγκαταλέγονται η οστεομυελίτιδα, ο ακρωτηριασμός και ο θάνατος. Ο ιατρός οφείλει να υποψιαστεί οστεομυελίτιδα όταν στυλεός εισαγόμενος στο έλκος φθάνει στο οστόν, και η διάγνωση τεκμηριώνεται με μαγνητική τομογραφία ή με σπινθηρογράφημα με την χρήση λευκοκυττάρων σεσημασμένων με ίνδιο. Η καλλιέργεια δειγμάτων ληφθέντων με βιοψία, έκπλυση του τραύματος ή αναρρόφηση είναι πλέον αξιόπιστη από την λήψη με στυλεό από το έλκος. Η αντιμικροβιακή αγωγή περιλαμβάνει αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό (με μετρονιδαζόλη για τα αναερόβια) ή κλινδαμυκίνη + σπιροφλοξασίνη. Ο καθαρισμός των νεκρωμένων ιστών είναι απαραίτητος, και η αντιμετώπιση από ομάδα διαφορετικών ειδικοτήτων (multidisciplinary appro-

ach) είναι επιβεβλημένη. Η αναλυτικότερη ανάπτυξη του διαβητικού ποδιού, καθότι αυτό αποτελεί ξεχωριστή οντότητα, εκφεύγει από τους σκοπούς του παρόντος.

Νεότερα δεδομένα

Πρόσφατα (2003) δημοσιεύθηκε μεγάλη αναδρομική μελέτη, που περιελάμβανε ολόκληρο τον πληθυσμό του Ontario του Καναδά (πόλη 11.410.046 κατοίκων το 2001). Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε την βάση δεδομένων του συστήματος υγείας και αφορούσε δύο ασυνεχείς δωδεκάμηνες περιόδους³³. Οι ερευνητές, που είχαν σαν στόχο τον ποσοτικό προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων σε διαβητικούς ασθενείς, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο σχετικός κίνδυνος για τις περισσότερες συχνές λοιμώξεις ήταν αυξημένος. Ο σχετικός κίνδυνος για νοσηλεία ή ιατρική επίσκεψη εξ αιτίας λοίμωξης ήταν 1.21 σε σχέση με μη διαβητικούς μάρτυρες (αύξηση του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων κατά ~8% κατ' απόλυτη τιμή). Όταν στη συνέχεια εξετάστηκε αποκλειστικά η νοσηλεία, ο σχετικός κίνδυνος ήταν ακόμα μεγαλύτερος, μέχρι 2,17, και μάλιστα ιδιαίτερα υψηλός (4,32) για τα νέα άτομα <29 ετών. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου εξ αιτίας λοίμωξης έφθανε μέχρι 1,92. Οι σχετικοί κίνδυνοι για τις περισσότερες λοιμώξεις μεμονωμένα (και όχι μόνον για αυτές που όπως αναφέρθηκε αναμενόταν να σχετίζονται με το ΣΔ) ήταν αυξημένοι. Μεταξύ αυτών ήταν λοιμώξεις αναπνευστικού, ουροποιητικού, γαστρεντερικού, κυτταρίτις, ιογενείς ηπατίτιδες, λοιμώξεις χοληφόρων, περιτονίτις. Για όλες τις ανωτέρω περιπτώσεις, οι διαφορές ήταν στατιστικώς σημαντικές. Η μελέτη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική από στατιστικής απόψεως διότι, εκτός από τον μεγάλο αριθμό ατόμων που περιέλαβε (513.749 και 401.661 διαβητικοί ασθενείς στις 2 χρονικές περιόδους και ίσος αριθμός μη διαβητικών μαρτύρων), πραγματοποίησε ιδιαίτερα καλή αντιστοιχία των διαβητικών ατόμων με μη διαβητικούς μάρτυρες.

Με την παραπάνω μελέτη φαίνεται να επιβεβαιώνεται η μέχρι τώρα μη αποδεδειγμένη πεποίθηση των περισσότερων κλινικών, ότι δηλαδή οι λοιμώξεις είναι συχνότερες σε διαβητικά άτομα. Εάν και άλλες παρόμοιες μελέτες ακολουθήσουν, θα καταλήξουμε ίσως στο συμπέρασμα των ανωτέρω συγγραφέων ότι «...μαζί με τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, η λοίμωξη θα πρέπει να λογίζεται μεταξύ των επιπλοκών του ΣΔ».

Abstract

Loupa CV, Voyatzoglou DE. Infections in diabetes mellitus. *Hellen Diabetol Chron* 2005; 1: 28-35.

It is widely believed that people with DM have an increased susceptibility to infection. But this belief lacked evidence, at least until recently. What has been widely accepted is that immune response is impaired in diabetic patients, that certain rare infections (malignant otitis externa, mucormycosis, emphysematous cholecystitis/cystitis) are more common among patients with DM. Also, certain respiratory infections (caused by *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*) are more frequent among diabetics. DM influences the outcomes of specific infections (pneumococcal pneumonia, flu). There is evidence that improving glycemic control improves immune function; therefore, blood glucose levels should be closely monitored in diabetic patients with infections. Recent studies tend to prove that diabetes mellitus confers an increased risk of developing and dying from an infectious disease in general, corroborating both in vitro evidence and commonly held clinical belief.

Βιβλιογραφία

- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341 (25): 1906-1912.
- Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin N Am* 2001; 15 (2): 407-421.
- Johnston CLW. Infection and diabetes mellitus. In: Textbook of diabetes. Pickup & Williams (eds), 2nd edition, Blackwell, Oxford 1997: 70.1-70.14.
- Gallacher SJ, Thomson G, Fraser WD, Fisher BM, Gemmell CG, MacCuish AC. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995; 12: 916-920.
- Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999; 88: 1011-1016.
- McMahon MM, Bistran BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 1-9.
- Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus: pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 65-96.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221.
- American College of Physicians Task Force on Adult Immunization. Immunizations for immunocompromised adults. In: Guide for Adult Immunization. Philadelphia: American College of Physicians, 1994: 49.
- Korzeniowski OM. Urinary tract infection in the impaired host. *Med Clin N Am* 1991; 75: 394-396.
- Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GKM, Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 316-322.
- Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 735-750.
- Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Collet JT, Schneberger PM, et al. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1421-1427
- Forland M, Thomas V, Shelkov A. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: studies on antibody coating of bacteria. *JAMA* 1977; 238: 1924-1926
- Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M, Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 1576-1583.
- McArdle P, Gallen I. Necrotizing fasciitis in diabetics. *Lancet* 1996; 348: 552.
- Farley MM, Harvey RC, Stull T, Smith JD, Schuchat A, Wenger JD, et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcus in non-pregnant adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1807-1811.
- Leibovici L, Samra Z, Konisberger H, Kalter-Leibovici O, Ptilik SD, Drucker M. Bacteremia in adult diabetic patients. *Diab Care* 1991; 14: 89-94.
- Wang JH, Liu YC, Lee SS, et al. Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1434-1438.
- Chee SP, Ang CL. Endogenous *Klebsiella* endophthalmitis – a case series. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 473-478.
- Telzak EE, Greenberg MSZ, Budnick LD, Singh T, Blum S. Diabetes mellitus – a newly described risk factor for infection from *Salmonella enteritidis*. *J Infect Dis* 1991; 164: 538-541
- Vazquez JA, Sobel JD. Fungal infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 97-116.
- Grey H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJM, Turner RC, O' Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med* 1995; 12: 244-249.
- Handzel O, Halperin D. Necrotizing (malignant) external otitis. *Am Fam Physician* 2003; 68(2), 309-312.
- Sapico F, Bessman A. Infections in the diabetic patient. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 1: 339.
- Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell, Douglas & Bennett's: Principles and practice of infectious diseases. 5th edition, Churchill Livingstone, New York 2000: CD-Rom Edition.
- Peterson KL, Wang M, Canalis RF, Abemayor E. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope* 1997; 107: 855-862.

28. *Smitherman KO, Peacock JE*. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1995; 79: 53-57.
29. *Evanoff GV, Thompson CS, Foley R, Weinman EJ*. Spectrum of gas within the kidney: emphysematous pyelonephritis and emphysematous pyelitis. *Am J Med* 1987; 83: 149-154.
30. *Swartz MN*. Necrotizing fasciitis. In: Mandell, Douglas & Bennett's: Principles and practice of infectious diseases. 5th edition, Churchill Livingstone, New York 2000: CD-Rom Edition.
31. *Paty R, Smith AD*. Gangrene and Fournier's gangrene. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 149-162.
32. *Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al*. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 885-910.
33. *Shah BR, Hux JE*. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diab Care* 2003; 26 (2): 510-513.

Λέξεις κλειδιά:

Λοιμώξεις
Ανοσολογική απάντηση
Κακοήθης εξωτερική ωτίτις
Μουκορμύκωσις
Εμφυσηματική πυελονεφρίτις
Εμφυσηματική χολοκυστίτις

Key words:

Infections
Immune response
Malignant otitis externa
Mucormycosis
Emphysematous pyelonephritis
Emphysematous cholecystitis