

Σακχαρώδης διαβήτης και μη ειδικές λοιμώξεις

Δ. Μπαλτζής¹

Γ. Κοτρώνης¹

Σ. Μυγιάκης^{1,2}

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) και τα λοιμώδη νοσήματα είναι από τα συχνότερα αίτια θνησιμότητας. Δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ λοιμώξεων και ΣΔ. Στους ασθενείς με ΣΔ εμφανίζονται διαταραχές σε όλο το φάσμα της ανοσολογικής απάντησης. Αποτέλεσμα είναι οι ασθενείς με ΣΔ να: 1) εμφανίζουν συχνότερα τις κοινές λοιμώξεις (π.χ. ουρολοιμώξεις, πνευμονίες), 2) εμφανίζουν ενίοτε λοιμώξεις με βαριά κλινική εικόνα (π.χ. εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα ή πνευμονοφρίτιδα, νεκρωτική απονευρωσίτιδα κ.α.), 3) εμφανίζουν βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις που, σε μη διαβητικούς, σπανίζουν (π.χ. κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα, ρινοεγκεφαλική μούκορμύκωση κ.ά.). Ορισμένες από τις λοιμώξεις των ασθενών με ΣΔ συνοδεύονται από μεγάλη θνητότητα, ενώ άλλες παρουσιάζουν άτυπη (ήπια και ύπουλη) κλινική εικόνα. Απαιτείται, επομένως, επαγρύπνηση προς έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Μεγάλης σημασίας είναι η ρύθμιση της γλυκόζης αίματος για την αποφυγή λοιμώξεων, αλλά και κατά την πορεία μίας εγκατεστημένης λοίμωξης, ειδικά σε βαρέως πάσχοντες και σηπτικούς ασθενείς. Η απορρύθμιση του διαβήτη ως συνέπεια της λοίμωξης χρήζει ιδιαίτερης προσοχής κατά τη νοσηλεία αυτών των ασθενών, καθώς απαιτείται καλός έλεγχος της γλυκόζης σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία εμφανίζεται συχνά στους διαβητικούς ασθενείς, χωρίς να χρήζει ωστόσο αντιμικροβιακής θεραπείας.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα από τα πιο συχνά νοσήματα, με περίπου 220 εκατ. ασθενείς παγκοσμίως, σύμφωνα με τα στοιχεία του ΠΟΥ¹. Ο αριθμός των πασχόντων αναμένεται μάλιστα να έχει διπλασιαστεί ως το 2030, βάσει των προβλεπόμενων δημογραφικών αλλαγών, κυρίως της πληθυσμιακής γήρανσης και της αστικοποίησης². Στον κατάλογο του ΠΟΥ με την παγκόσμια επίπτωση των νοσημάτων¹, περίοπτη θέση επίσης καταλαμβάνουν κοινά λοιμώδη νοσήματα του αναπνευστικού, ουροποιητικού και πεπτικού, καθώς επίσης και «ειδικές» λοιμώξεις όπως η φυματίωση και η HIV-λοίμωξη (που δεν θα περιληφθούν σε αυτή την ανασκόπηση).

Παρότι δεν υπάρχουν πολλές μεγάλες προοπτικές μελέτες που να τεκμηριώνουν πως οι διαβητικοί ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις, είναι γεγονός ότι: 1) αρκετές συνήθεις λοιμώξεις απαντώνται συχνότερα σε διαβητικούς ασθενείς, 2) κάποιες άλλες απαντώνται σχεδόν αποκλειστικά σε αυτούς και 3) υπάρχουν λοιμώξεις που, στους διαβητικούς ασθενείς,

¹ Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,

² Ιατρείο Λοιμώξεων, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης

έχουν δυσμενέστερη πορεία και παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών³.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Είναι οι λοιμώξεις πιο συχνές στους διαβητικούς;

Σε μια ολλανδική προοπτική μελέτη 12 μηνών, έγινε σύγκριση 705 ενηλίκων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) και 6.712 ενηλίκων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), έναντι 18.911 απόμων με ΑΥ, χωρίς ΣΔ (ως μάρτυρες).⁴ Υπολογίστηκε ο σχετικός κίνδυνος λοιμώξεων αναπνευστικού, ουροποιητικού, δέρματος και βλεννογόνων. Με εξαίρεση τις λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, οι ασθενείς με ΣΔ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης:

α. λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού [ΣΔτ1: Σχετικός Κίνδυνος (ΣΚ) 1.42, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ): 0.96-2.08. ΣΔτ2: ΣΚ 1.32, 95% ΔΕ: 1.13-1.53],

β. ουρολομώξεων (ΣΔτ1: ΣΚ 1.96, 95% ΔΕ: 1.49-2.58. ΣΔτ2: ΣΚ 1.24, 95% ΔΕ: 1.10-1.39),

γ. βακτηριακών λοιμώξεων δέρματος και βλεννογόνων (ΣΔτ1: ΣΚ 1.59, 95% ΔΕ: 1.12-2.24. ΣΔτ2: ΣΚ 1.33, 95% ΔΕ: 1.15-1.54) και

δ. μυκητιασικών λοιμώξεων (ΣΔτ1: ΣΚ 1.34, 95% ΔΕ: 0.97-1.84. ΣΔτ2: ΣΚ 1.44, 95% ΔΕ: 1.27-1.63).

Γλυκόζη και Λοίμωξη – Αμφίδρομη σχέση

Είναι σαφής η σχέση των επιπέδων γλυκόζης με τον κίνδυνο μετεγχειρητικής λοίμωξης. Τρεις μεγάλες προοπτικές μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης μετά θωρακотоμή (με μία μελέτη να δείχνει τριπλάσιο κίνδυνο) σε όσους είχαν ανεπαρκή ρύθμιση γλυκόζης αίματος⁵. Άλλη μελέτη έδειξε ότι όταν την πρώτη μετεγχειρητική μέρα η γλυκόζη αίματος είναι σε επίπεδα >220 mg/dl, τετραπλασιάζεται ο κίνδυνος λοίμωξης του τραύματος συγκριτικά με ασθενείς που έχουν ευγλυκαιμικά επίπεδα⁶. Υπάρχουν ωστόσο και αντικρουόμενα δεδομένα: μία ολλανδική μελέτη υπολόγισε τον αριθμό των λοιμώξεων που συνέβησαν στην κοινότητα σε διαβητικούς τύπου 2, για διάστημα 2 ετών. Η μέση τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας των ασθενών που εμφάνισαν λοίμωξη δεν διέφεραν από τα αντίστοιχα εκείνων που δεν εμφάνισαν κάποια λοίμωξη αυτό το διάστημα⁷.

Συχνά η υπεργλυκαιμία (εκτός από αίτιο) είναι αποτέλεσμα συνυπάρχουσας λοίμωξης και ιδι-

αίτερα συχνή σε περιπτώσεις βαριάς σήψης⁸. Όταν ανευρίσκεται υπεργλυκαιμία σε εργαστηριακό έλεγχο στα πλαίσια λοίμωξης σε μη γνωστούς διαβητικούς, πρέπει να αποκλειστεί η ύπαρξη αδιάγνωστου διαβήτη ή ύπαρξη διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης (IGT).

Ρύθμιση γλυκόζης στη σηψαιμία

Η καλή ρύθμιση της γλυκόζης είναι σημαντική για την επιτυχή έκβαση των λοιμώξεων σε διαβητικούς, και ιδιαίτερα στη σηπτική καταπληξία, όπου συχνά απαιτείται χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε δύο (2) πρόσφατες μεγάλες τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες σε ασθενείς με σηπτικό shock που ελάμβαναν στεροειδή ή βαρέως πάσχοντες νοσηλεύμενους σε ΜΕΘ φάνηκε ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος (επίπεδα γλυκόζης 81-108 mg/dl) δεν προσέφερε πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση με μέτριο γλυκαιμικό έλεγχο (επίπεδα γλυκόζης 144-180 mg/dl), παρά μόνο αύξησε τα επεισόδια υπογλυκαιμιών (ΣΚ 6.7)⁹⁻¹⁰. Η διατήρηση γλυκόζης αίματος ~150 mg/dl ήταν η καλύτερη τακτική για τους βαρέως πάσχοντες σηπτικούς ασθενείς¹¹. Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα από μεγάλες προοπτικές μελέτες για τον έλεγχο της γλυκόζης κατά την αντιμετώπιση της σήψης εκτός ΜΕΘ.

Παθοφυσιολογία

Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο εάν η υπεργλυκαιμία καθ' εαυτή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για λοιμώξεις. Φαίνεται πάντως πως υπάρχει σαφής αμφίδρομη σχέση λοιμώξεων-ΣΔ: η ανεπαρκής ρύθμιση της γλυκόζης αυξάνει την επίπτωση των λοιμώξεων, ενώ οι τελευταίες συντελούν στην απορρύθμιση του ΣΔ^{3,12}.

Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ευνοούν την ανάπτυξη και προσκόλληση μυκήτων στο ουροθήλιο. Η *Candida albicans* προσκολλάται πιο εύκολα στο παρειικό ή κολπικό επιθήλιο, βοηθούμενη από εξαρτώμενες από τη γλυκόζη πρωτεΐνες: η προσκόλληση οδηγεί στη συνέχεια σε διαταραχή της φαγοκύττασης, δίνοντας έτσι πλεονέκτημα στον μικροοργανισμό έναντι του ξενιστή¹².

Ο ΣΔ προκαλεί διαταραχές σε όλο το φάσμα της ανοσίας, ξεκινώντας από το δέρμα, που αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού¹³. Τα έλκη και η νευροπάθεια του αυτονομίου νευρικού συστήματος διαταράσσουν αυτή τη φραγή άμυνας. Η παραγωγή κυτταροκινών είναι επίσης

ελαττωμένη στους διαβητικούς ασθενείς. Η χημειοσταξία των ουδετεροφίλων, η ικανότητά τους για προσκόλληση στο αγγειακό ενδοθήλιο και η κυτταροεξαρτώμενη αντίδραση είναι ανοσιακές διεργασίες που τεκμηριωμένα εκπίπτουν σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας¹⁴. Επίσης, πειραματική έρευνα σε διαβητικούς ποντικούς έδειξε ελαττωμένη απελευθέρωση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNFα και της Ιντερλευκίνης IL-1 β από τα μακροφάγα¹⁵. Επίσης, υπάρχουν δεδομένα ότι η υπεργλυκαιμία προκαλεί ελάττωση της φαγοκυτταρικής ικανότητας και της οψωνοποίησης, άρα εμποδίζει την αντιμικροβιακή δράση των ουδετεροφίλων, λόγω αναστολής του G6PD και της εκροπής του NADPH στην οδό των πολυολίων¹⁶⁻¹⁷. Επιπλέον, οι διαβητικοί εμφανίζουν σημαντικά ελαττωμένα επίπεδα της φλεγμονώδους πρωτεΐνης 2 των μακροφάγων, ενός μεσολαβητή της ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων στον πνεύμονα, με αποτέλεσμα την καθυστερημένη κινητοποίηση των ουδετεροφίλων στον πνεύμονα¹⁸. Υπάρχουν επίσης ευρήματα που αφορούν τη γλυκοζυλίωση μέσω της μεθυλογλυκοζάλης, η οποία ελαττώνει την παραγωγή Ιντερλευκίνης IL-10, της Ιντερφερόνης γ και του TNF-α¹⁹. Σε άλλη έρευνα, αποδείχθηκε ότι διαβητικοί ποντικοί με βακτηριακή λοίμωξη του δέρματος της κεφαλής εμφάνισαν υπερδιπλασια επαγωγή γονιδίων που άμεσα ή έμμεσα οδηγούν στην απόπτωση, συγκριτικά με μη διαβητικούς ποντικούς²⁰. Αυτή η διευκόλυνση της απόπτωσης επιβραδύνει την αποκατάσταση των πληγών και την οστική αύξηση. Ακόμα, κατά τη διάρκεια μίας λοίμωξης σε έδαφος Σακχαρώδους Διαβήτη έχει καταγραφεί ελαττωμένη αγγειακή απόκριση σε διαμεσολαβητές φλεγμονής όπως η ισταμίνη και η βραδυκινίνη, ελαττωμένος σχηματισμός οιδήματος στις φλεγμαίνουσες περιοχές, μειωμένη αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, διαταραχή της ικανότητας των ουδετεροφίλων να προσκολλώνται στο ενδοθήλιο καθώς και ελαττωμένη απελευθέρωση κυτταροκινών και προσταγλανδινών από τα ουδετερόφιλα^{5,13}.

Τα δεδομένα για τη χημική ανοσία στον ΣΔτ2 είναι περιορισμένα, ωστόσο φαίνεται ότι οι διαβητικοί εμφανίζουν επαρκή ανοσολογική ανταπόκριση στον εμβολιασμό²¹.

Επειδή ο κίνδυνος της βακτηριακής πνευμονίας από *S. Pneumoniae* είναι 8.3 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς με ΣΔ και παρουσιάζει αυξημένη θνησιμότητα, όπως και η γρίπη²², οι κατευθυντήριες οδηγίες της American College of Physi-

cians συνιστούν:

1. ετήσιο εμβολιασμό για κοινή γρίπη και
2. ανά 5ετία εμβολιασμό για πνευμονιόκοκκο, για όλους τους ασθενείς με ΣΔ.

Λοιμώξεις συστημάτων στον ΣΔ

Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων

Ο ΣΔ επιπλέκεται συχνά από λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων. Παλαιότερα, η σταφυλοκοκκική δοθιήνωση έθετε συχνά την υπόνοια υπαρξής ΣΔ. Πέραν των λοιμώξεων του διαβητικού ποδός (που δεν θα παρουσιαστούν σε αυτό το άρθρο) η κυτταρίτιδα και το ερυσίπελας είναι οι συχνότερες λοιμώξεις δέρματος σε διαβητικούς. Έχει βρεθεί ότι η συχνότητα τέτοιων λοιμώξεων αυξάνεται σημαντικά στον ΣΔ (από 4 φορές για τον *S. pyogenes*, έως και 30 φορές για τον Στρεπτόκοκκο ομάδας Β). Η θνητότητα στους διαβητικούς με λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων είναι σημαντική και γι' αυτό επιβάλλεται άμεση αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών²¹. Για τη θεραπεία του στρεπτοκοκκικού ερυσιπέλατος η απλή πενικιλίνη παραμένει ως ενδεδειγμένη θεραπεία, ενώ όταν επιπλέκεται με σύνδρομο καταπληξίας από Στρεπτόκοκκο, προστίθεται στην αγωγή και η κλινδαμυκίνη²³.

Τελευταία περιγράφεται όλο και συχνότερα η εμφάνιση ανθεκτικού στη Μεθικιλίνη σταφυλοκόκκου εκ της κοινότητας (ca-MRSA) ως παράγοντα λοίμωξης μαλακών μορίων σε διαβητικούς ασθενείς, κατάσταση που αν και παραμένει σπάνια, είναι ιδιαίτερα σοβαρή²⁴. Είναι σημαντική η ταυτοποίηση και ο προσδιορισμός της ευαισθησίας τέτοιων στελεχών, καθώς οι ca-MRSA είναι συχνά ευαίσθητοι σε από του στόματος αντιβιοτικά (π.χ. κλινδαμυκίνη, κοτριμοξαζόλη κ.ά.), ενώ απαιτούνται και μέτρα περιορισμού της εξάπλωσης τέτοιων πολυανθεκτικών στελεχών στο στενό περιβάλλον των ασθενών²⁵. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι αντι-σταφυλοκοκκικές πενικιλίνες (κλοξακιλλίνη και δικλοξακιλλίνη, κυκλοφορούν στη χώρα μας ως Staphyclox και Diclocil, αντίστοιχα) παραμένουν θεραπεία εκλογής σταφυλοκοκκικής λοίμωξης, εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο.

Νεκρωτικές λοιμώξεις δέρματος-μαλακών μορίων

Στα 2/3 των νεκρωτικών λοιμώξεων δέρματος ο ΣΔ είναι ο βασικός προδιαθεσικός παράγοντας. Συνηθέστερα προσβάλλονται τα άκρα και το κοιλιακό τοίχωμα. Πρόκειται κυρίως για νεκρωτική

απονευρωσίτιδα τύπου I και σπανιότερα για νεκρωτικές κυτταρίτιδες, όπως η κλωστηριδιακή και η αναερόβια κυτταρίτιδα και η αεριογόνος γάγγραινα²⁶. Μεγάλης σημασίας είναι η γάγγραινα Fournier (τύπου I νεκρωτική απονευρωσίτιδα που εντοπίζεται στην περινεϊκή χώρα) και μπορεί να προκληθεί από εντερικά παθογόνα που διαπερνούν τον εντερικό και τον ουρηθρικό βλεννογόνο²⁷.

Η νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου I βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά σε διαβητικούς, στους οποίους εμφανίζει θνητότητα κοντά στο 40%²⁶. Στο 90% των περιπτώσεων είναι πολυμικροβιακή (με MO 4.6 είδη μικροβίων ανά δείγμα) με συμμετοχή στρεπτοκόκκων, εντεροβακτηριακών (*E. coli*) και αναερόβιων (π.χ. *Cl. perfringens*). Μόλις σε ποσοστό 10% απομονώνεται ένα μόνο παθογόνο (συνηθέστερα στρεπτόκοκκοι G, B, A, σπανιότερα ο MRSA)²⁸.

Η κλινική εμφάνιση των νεκρωτικών λοιμώξεων δέρματος συνήθως αρχίζει με πυρετό και ρίγος. Ο ΣΔ απορρυθμίζεται και η χορηγούμενη ινσουλίνη συχνά αδυνατεί να επιτύχει επαρκή ρύθμιση. Η λοίμωξη συχνά επεκτείνεται δραματικά εντός λίγων ωρών. Ο πόνος τοπικά είναι έντονος, υπάρχει ταχυσφυγμία και εργαστηριακά έντονη λευκοκυττάρωση, αλλά η ένταση των κλινικών σημείων μπορεί να υπολείπεται της βαρύτητας της λοίμωξης. Το έντονο οίδημα και οροπυώδες δύσοσμο εξίδρωμα ακολουθούνται από ανάπτυξη φυσαλίδων και στη συνέχεια από το σχηματισμό νεκρωτικών εσχαρών²⁹. Η θεραπεία των νεκρωτικών λοιμώξεων δέρματος συνίσταται σε

1. λήψη ιστικών καλλιιεργειών,
2. άμεσο και πλήρη χειρουργικό καθαρισμό των νεκρωθέντων ιστών (μπορεί να χρειαστούν επανειλημμένοι καθαρισμοί),
3. εμπειρική αντιβιοτική κάλυψη με αμοξικιλίνη+κλαβουλανικό ή αμπικιλίνη+ σουλμπακτάμη μαζί με κλινδαμυκίνη ή μετρονιδαζόλη. Εάν υπάρχει ιστορικό πρόσφατης νοσηλείας ή λήψης β-λακταμών μπορούν να χρησιμοποιηθούν αρχικά σιπροφλοξασίνη ή και καρβαπενέμη, ενώ σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς γλυκοπεπτιδίο (βανκομυκίνη, τεικοπλανίνη) δαπτομυκίνη ή λινεζολιδης ενδείκνυται έως ότου αποκλειστεί MRSA. Μετά τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών πρέπει να γίνεται αποκλιμάκωση της αγωγής, για τον περιορισμό ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά³⁰.

Μυκητιασικές λοιμώξεις δέρματος στον ΣΔ

Πιο συχνές στους διαβητικούς είναι οι καντι-

ντιάσεις, με συνηθέστερες εντοπίσεις τις μηροβουβωνικές πτυχές (intertrigo), τους βλεννογόνους στόματος και γεννητικών οργάνων και τα νύχια. Η θεραπεία της καντιντίασης συνίσταται σε τοπική εφαρμογή νυστατίνης ή φλουκοναζόλης και αν κρίνεται απαραίτητο μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος φλουκοναζόλη 100-400 mg/μέρα για 2-6 εβδομάδες³¹.

Όσον αφορά τις δερματομυκητιάσεις, η ονυχομυκητίαση παρατηρείται με τριπλάσια συχνότητα σε πάσχοντες από ΣΔ, ενώ συχνός είναι και ο δερματικός λειχήνας (tinea corporis, ringworm). Οι δερματομυκητιάσεις θεραπεύονται με φλουκοναζόλη (100 mg/μέρα), κετοκοναζόλη (400 mg/μέρα) ή τερβιναφίνη. Ειδικά για την ονυχομυκητίαση, η τερβιναφίνη έχει αποδειχτεί ότι έχει αυξημένη αποτελεσματικότητα με καλή ανοχή, για χορήγηση από 6 εβδομάδες - 3 μήνες³².

Ρινοεγκεφαλική Μουκορμύκωση

Περίπου το 50% των περιπτώσεων συμβαίνουν σε διαβητικούς και η διαβητική κετοξέωση είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου³³. Υπεύθυνος είναι ένας ζυγομύκητας. Οι αρχικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν άλγος προσώπου ή οφθαλμών, αίσθημα ρινικής πληρότητας και καταρροή. Η κλινική εικόνα εξελίσσεται ταχέως σε νεκρώσεις υπερώας, διάτρηση οστών, περικογχικό οίδημα, οφθαλμοπληγία και τύφλωση. Η ανεύρεση νεκρωτικής εσχάρας στη ρινική κόγχη μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση. Απαιτείται καλός έλεγχος γλυκόζης αίματος, 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 κρανίου³⁴. Η θνητότητα αγγίζει το 10%. Διαβητικοί μεγάλης ηλικίας είναι το 90% των πασχόντων. Ως κύριο αίτιο αναγνωρίζεται η *Ps. aeruginosa* και σπανιότερα στελέχη ασπέργιλλου. Η φλεγμονή προκαλεί κυτταρίτιδα και έπειτα νεκρώσεις. Υπάρχει έντονη ωταλγία-ωτόρροια, ελάττωση της ακουστικής οξύτητας, αλλά συνήθως απουσιάζει η πυρετική κίνηση. Συχνά η διάγνωση καθυστερεί, αφού τα συμπτώματα αποδίδονται σε απλή εξωτερική ωτίτιδα. Διαγνωστικά συμβάλλουν η απεικόνιση με CT και MRI (εναλλακτικά το scan οστών),

η ανεύρεση αυξημένων τιμών των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ επί οστεομυελίτιδας), καθώς και η λήψη κάλιοεργειών. Αντιμετωπίζεται με σιπροφλοξασίνη (αρχικά iv 400 mg x³, έπειτα p.o. 750 mg - 1 gr x², για 6 εβδομάδες) ή βορικοναζόλη (ασπέργιλλος). Χειρουργικός καθαρισμός χρειάζεται επί εκτεταμένων βλαβών.

Εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα

Το 35% των περιπτώσεων αφορά διαβητικούς ασθενείς³⁵. Πρόκειται για μικτή (Gram αρνητικά και αναερόβια) αεριογόνο λοίμωξη της χοληδόχου κύστης. Εν συγκρίσει με την απλή οξεία χολοκυστίτιδα έχει βαρύτερη κλινική εικόνα και μεγαλύτερη θνητότητα (15% έναντι <4%). Μόνο στο 50% ανευρίσκεται χολολιθίαση. Παθοφυσιολογικά συμμετέχουν η μειωμένη χολική κινητικότητα και η αυξημένη παρουσία βακτηρίων στη χολή. Χαρακτηρίζεται από άλγος δεξιού υποχονδρίου, πυρετό, ναυτία και έμετο, τοξική εικόνα του ασθενούς. Διαγνωστική είναι η απεικόνιση αέρα στο τοίχωμα της χοληδόχου κύστης. Η θεραπεία συνίσταται σε άμεση χολοκυστοστομία-χολοκυστεκτομή και χορήγηση αμπικιλίνης-σουλπακτάμης ή συνδυασμού κεφοξιτίνης (ή σιπροφλοξασίνης) με μετρονιδαζόλη³⁶.

Ουρολοιμώξεις επί ΣΔ

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού είναι συχνότερες (2-4 φορές) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και εμφανίζουν συχνότερα επιπλοκές³⁷. Πέραν των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ήδη αναφέρθηκαν, στην αυξημένη συχνότητα των ουρολοιμώξεων συντείνει και η χρήση ουροκαθετήρων. Το 80% των λοιμώξεων εντοπίζεται στο ανώτερο ουροποιητικό, ενώ είναι συχνότερη η αμφοτερόπλευρη πυελονεφρίτιδα στους διαβητικούς²¹. Η κλινική εικόνα με πυρετό, λευκοκυττάρωση και συστηματική τοξιναιμία χαρακτηρίζει την πυελονεφρίτιδα και στους διαβητικούς. Όταν, αντί για τα αναμενόμενα εντεροβακτηριοειδή, απομονωθεί σε ουροκαλλιέργεια *S. aureus*, τίθεται υπόνοια αιματογενούς διασποράς, που δεν είναι ασυνήθης στους διαβητικούς.

Η οξεία κυστίτιδα θεραπεύεται και στους διαβητικούς με βραχυχρόνια από του στόματος σχήματα 5 ημερών (3 ημέρες προκειμένου για κινολόνες). Η απόδοσή τους είναι βέλτιστη όταν δοθούν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (μετά τη λήψη ουροκαλλιέργειας). Επί πυελονεφρίτιδας συνιστάται η χορήγηση της θεραπείας για

7-14 ημέρες, αρχικά ενδοφλέβια²¹.

Φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία ασθενών με ΣΔ συνηγορεί υπέρ επιπλοκών 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, όμως αυτά υπάρχουν μόνο στο 25% των περιπτώσεων. Οι Thorley et al. έδειξαν πως εμμένων πυρετός για πάνω από 4 ημέρες αποτελεί κλινικό κριτήριο για υποψία περινεφρικού αποστήματος³⁸. Η διάγνωση της νεκρωτικής θηλίτιδας επιβεβαιώνεται με ανάστροφη πυελογραφία και εκείνη του αποστήματος με υπερηχογραφικό έλεγχο ή αξονική τομογραφία³⁹.

Εμφυσηματώδεις ουρολοιμώξεις

Οι εμφυσηματώδεις ουρολοιμώξεις (κυστίτιδα, πυελονεφρίτιδα) απαντώνται κυρίως σε ασθενείς με ΣΔ. Προκαλούνται από μικροβιακά στελέχη (κυρίως *E. Coli* και *Klebsiella pneumoniae*), ο μεταβολισμός των οποίων οδηγεί στην παραγωγή αερίων, λόγω ζύμωσης της γλυκόζης στα ούρα⁴⁰. Σε ποσοστό <5% το αίτιο της νόσου είναι πολυμικροβιακό. Η κυστίτιδα συνήθως απαντά σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες και κλασικά συμπτώματα ουρολοιμώξεως συναντούνται μόλις στο 53% των περιπτώσεων. Κοιλιακή σκληρία και αιματοουρία παρατηρούνται σε ποσοστό 65% και 82% αντίστοιχα. Η απλή ακτινογραφία ΝΟΚ έχει υψηλή ευαισθησία (97%) και η CT κοιλίας επιβεβαιώνει τη διάγνωση.

Η εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα είναι μια αεριογόνος λοίμωξη του νεφρικού παρεγχύματος, των περινεφρικών ιστών και του αποχρετευτικού συστήματος⁴¹. Πάνω από το 90% εμφανίζεται στους διαβητικούς ασθενείς. Σε ποσοστό 22% συνυπάρχει απόφραξη, ενώ νεκρωτική θηλίτιδα επιπλέκει το 21% των περιπτώσεων⁴². Η κλινική εικόνα είναι εκείνη της βαριάς πυελονεφρίτιδας, με αφνίδια εγκατάσταση εμπυρέτου, συνοδό ρίγος, πόνο στη νεφρική χώρα, ναυτία και έμετο. Η διάγνωση τίθεται με την επιβεβαίωση ύπαρξης αέρα στον νεφρικό ιστό, ο οποίος μπορεί να αναδειχθεί με απλή ακτινογραφία ΝΟΚ μόλις στο 1/3 των ασθενών⁴².

Η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει ενυδάτωση, ενδοφλέβια χορήγηση αντιβίωσης (β-λακτάμη+ αμινογλυκοσίδη ή επί πρόσφατης νοσηλείας και χορήγησης αντιβιοτικών, σιπροφλοξασίνη ή καρβαπενέμ) και αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο. Τυχόν

απόφραξη πρέπει να αντιμετωπίζεται ανάλογα. Επί μη βελτίωσης της κλινικής εικόνας ή επέκτασης του αέρα παρά τη συντηρητική αγωγή, χρειάζεται ολική νεφρεκτομή²¹. Ακτινολογικά κατευθυνόμενη διαδερμική παροχέτευση αποτελεί εναλλακτική σε εντοπισμένη λοίμωξη με αέρα ή απόστημα⁴³.

Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις

Στους διαβητικούς είναι αρκετά συχνές, ενώ η διατήρηση ευγλυκαιμίας φαίνεται ότι ασκεί προστατευτικό ρόλο. Παθοφυσιολογικά συμμετέχει η αυξημένη προσκόλληση παθογόνων στο ουροθήλιο, ενώ και γενετικοί αλλά και ανατομικοί παράγοντες εμπλέκονται⁴⁴. Αναγνώριση των τελευταίων είναι σημαντική, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε διόρθωσή τους. Η θεραπεία εξατομικεύεται, ανάλογα με το ποια παθογόνα απομονώνονται και το ιστορικό, ενώ η εξορθολογισμένη χρήση αντιβιοτικών είναι υψίστης σημασίας, προς αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Απαιτείται καλή συνεργασία όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων (διαβητολόγος, λοιμωξιολόγος, ουρολόγος). Πρέπει, τέλος, να τονιστεί ότι ο χυμός μούρων (cranberry juice) που χρησιμοποιείται με επιτυχία στην πρόληψη υποτροπιάζουσών ουρολοιμώξεων, κυκλοφορεί και σε σκεύασμα (με γλυκαντικές ουσίες) που μπορεί να χορηγηθεί σε διαβητικούς⁴⁵.

Ασυμπτωματική μικροβιουρία

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Λοιμώξεων (IDSA) βακτηριουρία σε ασυμπτωματικούς ενήλικες ορίζεται ως:⁴⁶

- 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 άντρες),
- η απομόνωση ενός βακτηριακού είδους σε συγκέντρωση $>10^2$ cfu/ml, από δείγμα που λήφθηκε από καθετηριασμό της ουροδόχου κύστης (οποιοδήποτε ασυμπτωματικό άτομο).

Η βακτηριουρία είναι συχνότερη στους διαβητικούς, ιδίως στις γυναίκες (18% έναντι 6% σε μη διαβητικές)⁴⁷. Αυξάνει ακόμη περισσότερο σε προχωρημένη νόσο με βλάβες στα όργανα-στόχους και επί πλήμμελους ρύθμισης. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία συχνά ακολουθείται από ουρολοίμωξη σε ΣΔτII (ΣΚ 1.65). Εντούτοις δεν συνι-

στάται η προληπτική χορήγηση αγωγής μετά την ανεύρεση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στον ΣΔ. Οι σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι η «θεραπεία» της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας επί ΣΔ δεν προφυλάσσει από τη μετέπειτα ανάπτυξη ουρολοίμωξης και ότι υπάρχει υψηλός βαθμός επανεμφάνισης βακτηριουρίας μετά τη διακοπή της⁴⁸. Επιπροσθέτως, η επιμένουσα ασυμπτωματική βακτηριουρία δεν επηρεάζει δυσμενώς τη νεφρική λειτουργία⁴⁹.

Μυκητουρία επί ΣΔ

Η μυκητουρία (κυρίως είδη *Candida*) είναι συχνή στους ασθενείς με ΣΔ. Το εύρος της σημειολογίας ποικίλλει από ασυμπτωματικό αποικισμό έως πυελονεφρίτιδα και νεφρικό ή περινεφρικό απόστημα. Παρουσία συμπτωμάτων ή ύπαρξη πυουρίας συνηγορούν υπέρ λοίμωξης. Ενώ η λοίμωξη του ανώτερου ουροποιητικού απαιτεί συστηματική θεραπεία, η ανάγκη θεραπείας λοίμωξης που περιορίζεται στην ουροδόχο κύστη παραμένει αμφιλεγόμενη, καθώς η μυκητουρία συχνά υποστρέφεται. Σε ό,τι αφορά τον καθετηριασμένο ασθενή, η απομάκρυνση του ουροκαθετήρα, 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 μικροσωματικής Αμφοτερικίνης-B, ενώ εγχύσεις της τελευταίας στην κύστη δεν ενδείκνυνται πλέον⁵⁰.

Επίλογος

Οι λοιμώξεις συχνά επιπλέκουν την –ήδη επιβαρυσμένη– κλινική πορεία και ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΔ. Οι τελευταίοι θεωρούνται ανοσοκατεσταλμένοι: στην επιδημιολογία, κλινική εικόνα και πορεία, ακόμη και συνήθων λοιμώξεων, συχνά δεν ισχύει ό,τι και στον γενικό πληθυσμό^{13,21}. Η καλύτερη θεραπεία είναι η πρόληψη: καλή ρύθμιση του σακχάρου ενδέχεται –εκτός των άλλων αδιαμφισβήτητων ευεργετικών αποτελεσμάτων– να έχει ρόλο και στην πρόληψη και αντιμετώπιση λοιμώξεων στους διαβητικούς¹³. Κατά την καταπολέμηση των λοιμώξεων στους διαβητικούς απαιτείται ορθολογισμός στη χρήση των αντιβιοτικών, καθώς οι διαστάσεις της αντοχής στα αντιβιοτικά στη χώρα μας είναι τέτοιες που έχουν οδηγήσει σε ανάπτυξη παν-ανθεκτικών Gram αρνητικών μικροβιακών στελεχών (για τη θεραπεία των οποίων δεν υπάρχουν, επί του παρόντος, θεραπευτικές επιλογές)³⁰. Ζωτικής σημασίας είναι η ανάγκη στενής

συνεργασίας μεταξύ διαβητολόγου και λοιμωξιολόγου ώστε η αντιμετώπιση των λοιμώξεων στους διαβητικούς ασθενείς να είναι έγκαιρη, αποτελεσματική, ανεπίπλεκτη, αλλά και με τη μικρότερη δυνατή ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.

Abstract

Baltzis D, Kotronis G, Mygiakis S. Diabetes mellitus and non-specific infections. *Hellen Diabetol Chron* 2011; 4: 251-258.

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 infections. 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 common in diabetics, does not require antibiotic treatment.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. The total burden of disease 2004 update. November 2008. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
3. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 617-38.
4. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 281-8.
5. Weintrob AC, Sexton DJ. Susceptibility to infections in persons with diabetes mellitus. In: Weller PF, ed. UpToDate version 19.2, 2011. Last Updated January 2011.
6. Pomposelli JJ, Baxter JK, 3rd, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 77-81.
7. Bartelink ML, Hoek L, Freriks JP, Rutten GE. Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40: 15-9.
8. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical il-

ness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 533-51.

9. Annane 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.
10. 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.
11. 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.
12. Hostetter MK. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 1990; 39: 271-5.
13. Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 3-13.
14. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14: 29-34.
15. Zykova SN, Jenssen TG, Berdal M, Olsen R, Myklebust R, Seljelid R. Altered cytokine and nitric oxide secretion in vitro by macrophages from diabetic type II-like db/db mice. *Diabetes* 2000; 49: 1451-8.
16. 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.
17. Moutschen M. Alterations in natural immunity and risk of infection in patients with diabetes mellitus. *Rev Med Liege* 2005; 60: 541-4.
18. 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.
19. Price CL, Hassi HO, English NR, Blakemore AI, Stagg AJ, Knight SC. Methylglyoxal modulates immune responses: relevance to diabetes. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1806-15.
20. Al-Mashat HA, Kandru S, Liu R, Behl Y, Desta T, Graves DT. Diabetes enhances mRNA levels of proapoptotic genes and caspase activity, which contribute to impaired healing. *Diabetes* 2006; 55: 487-95.
21. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906-12.
22. Flory JH, Joffe M, Fishman NO, Edelstein PH, Metlay JP. Socioeconomic risk factors for bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 717-26.
23. 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.
24. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-74.

25. Bukharie HA. A review of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* for primary care physicians. *J Family Community Med* 2010; 17: 117-20.
26. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 705-10.
27. Burch DM, Barreiro TJ, Vanek VW. Fournier's gangrene: be alert for this medical emergency. *JAAPA* 2007; 20: 44-7.
28. Stevens D. Necrotizing infections of the skin and fascia. In: Sexton D, ed. *UpToDate* version 19.2, 2011. Last updated June 2011.
29. Cainzos M, Gonzalez-Rodriguez FJ. Necrotizing soft tissue infections. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 433-9.
30. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 177-84.
31. 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.
32. Segal R, Kritzman A, Cividalli L, Samra Z, David M, Tikva P. Treatment of *Candida* nail infection with terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 958-61.
33. 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.
34. Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med* 1988; 85: 391-8.
35. Mentzer RM, Jr., Golden GT, Chandler JG, Horsley JS, 3rd. A comparative appraisal of emphysematous cholecystitis. *Am J Surg* 1975; 129: 10-5.
36. Lindsey I, Kitchen G, Leung D. Emphysematous cholecystitis. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 267-8.
37. 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.
38. Thorley JD, Jones SR, Sanford JP. Perinephric abscess. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 441-51.
39. Meyrier A. Renal and perinephric abscess. In: Calderwood S, ed. *UpToDate* version 19.2, 2011. Last updated December 2010.
40. Grupper M, Kravtsov A, Potasman I. Emphysematous cystitis: illustrative case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 47-53.
41. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinico-radiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 797-805.
42. Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, Heiman S, Caine M. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1984; 131: 203-8.
43. Zagoria RJ, Dyer RB, Harrison LH, Adams PL. Percutaneous management of localized emphysematous pyelonephritis. *J Vasc Interv Radiol* 1991; 2: 156-8.
44. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. In: Calderwood S, ed. *UpToDate* version 19.2, 2011. Last updated January 2011.
45. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD001321.
46. 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.
47. Weintrob AC, Sexton DJ. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. In: Calderwood S, ed. *UpToDate* version 19.2, 2011. Last updated April 2010.
48. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 1576-83.
49. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneberger 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.
50. 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
Λοίμωξη
Πυελονεφρίτιδα
Νεκρωτική Απονευρωσίτιδα
Μουκορμύκωση
Σήψη

Key-words:

Diabetes mellitus
Infection
Pyelonephritis
Necrotizing fasciitis
Mucormycosis
Sepsis