

Σακχαρώδης Διαβήτης και Λοιμώξεις

Χαρίλαος Σαμαράς, Ευάγγελος Σιάρκος, Ιωάννης Γιατζόγλου,
Δήμητρα Φασφαλή, Καλλιόπη Κουρεντζή, Λάμπρος Αθανασίου, Αλέξανδρος Σπυράντης,
Μαρία Σοφρά, Μυρσίνη Παπανικολάου, Όλγα-Μαρία Σπυροπούλου,
Ιωάννα Κοτσίρη, Παρασκευή Ποταμούση.
Α' Παθολογική Κλινική - ΓΝ «Ασκληπιείο Βούλας»

Diabetes mellitus and infections

Ch.Samaras, E.Siarkos, I.Yiatzoglou, D.Fasfali, Ch.Chourentzi,
L.Athanassiou, A.Spiradis, M.Sofra, M.Papanikolaou,
Ol-M.Spiropoulou, J.Kotsiri, P.Potamoussi
A' Internal Medicine Department of "Asklepieion Voula's"

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από παρατηρήσεις και μελέτες εδώ και πολλά χρόνια διαπιστώνεται μια αυξημένη συχνότητα και βαρύτητα ορισμένων λοιμώξεων σε διαβητικούς ασθενείς. Ορισμένες δε από αυτές συμβαίνουν κατά κύριο λόγο σε διαβητικούς. Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ευρημάτων στο κατά πόσο οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση λοιμώξεων σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς διαβήτη. Αν και οι λοιμώξεις

αποτελούν μείζον πρόβλημα για τους ασθενείς με διαβήτη πολλά παραμένουν άγνωστα σε σχέση με την επίπτωση τους στους ασθενείς. Το ζήτημα αυτό παραμένει ένα ανοικτό ερευνητικό πεδίο. Επιπλέον η επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου στη συχνότητα εμφάνισης των λοιμώξεων καθώς και στη βαρύτητα αυτών δεν έχει εκτενώς μελετηθεί.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης, λοιμώξεις, γλυκαιμικός έλεγχος

ABSTRACT

Previous observations and studies have shown an increased incidence and severity of certain infections in diabetic patients. There is no consensus among findings on whether patients with diabetes are more prone to infection than non-diabetic patients. Although infections are a major problem for patients with diabetes, many remain unknown

in relation to their incidence in patients. This issue remains an open research field. In addition, the impact of glycemic control on the incidence of infections as well as on their severity has not been extensively studied.

Key words: Diabetes mellitus; infections; glycemic control.

Εισαγωγή

Η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη εκτιμά ότι υπάρχουν περίπου 400 εκατομμύρια άνθρωποι που ζουν με διαβήτη σε όλο τον κόσμο το 2014. Ο αριθμός των ασθενών αναμένεται να αυξηθεί σε περισσότερα από 590 εκατομμύρια άτομα μέχρι το έτος 2035¹. Οι γνωστές επιπλοκές του διαβήτη περιλαμβάνουν τόσο τη μικροαγγειοπάθεια (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, νεφροπάθεια) και τη μακροαγγειοπάθεια (στεφανιαία νόσο, αγγειοπάθεια του εγκεφάλου και περιφερική αγγειακή νόσο)². Ωστόσο, υπάρχουν πολυάριθμες λιγότερο γνωστές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στην ανοσία³⁻⁵. Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος σε άτομα με διαβήτη μπορεί να λαμβάνει χώρα μέσω της διαταραχής της μετανάστευσης, της φαγοκυττάρωσης, της ενδοκυτταρικής θανάτωσης και της χημειοταξίας⁴⁻⁸. Πράγματι, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι άτομα με διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και θνητότητας σχετιζόμενης με αυτές^{9,10}. Όμως αυτή η συσχέτιση δεν φαίνεται να υποστηρίζεται από όλες τις μελέτες^{11,12}. Επιπλέον, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τείνουν να νοσηλεύονται για λοιμώδη νοσήματα συχνότερα από όσους χωρίς³.

Επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην εμφάνιση λοιμώξεων.

Παρόλο που πολλές μελέτες υποδεικνύουν ότι ορισμένες λοιμώξεις είναι πιο διαδεδομένες σε ασθενείς με διαβήτη¹³ εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη ουσιαστικών και συνεκτικών αποδείξεων σχετικά με το εάν ο διαβήτη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων¹⁴⁻¹⁶.

Σε μια προσπάθεια να αξιολογηθούν τα ευρήματα από το πλήθος των εργασιών πάνω στο ζήτημα αυτό, οι Waseem Abu-Ashour, Laurie Twell και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των μελετών παρατήρησης που αφορούν στη συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη και της εμφάνισης λοιμώξεων, τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής¹⁷ δημοσιεύτηκαν στο BMJ Open Diabetes Res Care τον Μάιο του 2017. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 345 μελέτες. Από αυτές 243 ήταν μελέτες κοόρτης (cohort studies) και 102 ήταν μελέτες ασθενών-ομάδας ελέγχου (μαρτύρων) (case-control studies).

Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων από όλες τις μελέτες κοόρτης φάνηκε ότι ο σακχαρώδης διαβήτη συσχετιζόταν με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων. Αυτές αφορούσαν: Δέρματος-μαλακών μορίων (OR 1,94, 95% CI 1,78 έως 2,12), αναπνευστικές λοιμώξεις (OR 1,35, 95% CI 1,28 έως 1,43), βακτηριαιμίες (OR 1,72, 95% CI 1,48 (OR 1,17, 95% CI 1,13-1,22), γαστρεντερικού (OR 1,48, 95% CI 1,40 -1,57), ιογενείς (OR 1,29, 95% CI 1,13-1,46) και μη καθορισμένες (OR 1,84, 95% CI 1,66 -2,04) λοιμώξεις. Μία ισχυρότερη συσχέτιση διαβή-

τη και λοιμώξεων παρατηρήθηκε από την επεξεργασία των δεδομένων των μελετών ασθενών-ομάδας ελέγχου (case-control studies) και συγκεκριμένα: Λοιμώξεις δέρματος μαλακών μορίων (OR 2,64, 95% CI 2,20 - 3,17), αναπνευστικού (OR 1,62, 95% CI 1,37 - 1,92), βακτηριαιμίες (OR 2,40, 95% CI 1,68-3,42) 2,59, 95% CI 1,60 - 4,17), γαστρεντερικού (OR 3,61, 95% CI 2,94 - 4,43) και μη καθορισμένες λοιμώξεις (OR 3,53, 95% CI 2,62 - 4,75).

Σαν συμπέρασμα προέκυψε ότι ο σακχαρώδης διαβήτη σχετίστηκε με την εμφάνιση διαφόρων τύπων λοιμώξεων. Παρατηρήθηκε υψηλός βαθμός ετερογένειας. Ωστόσο, η ανάλυση υποομάδων μείωσε την ποσοστό ετερογένειας στις περισσότερες ομάδες. Τα αποτελέσματα ήταν γενικά σταθερά μεταξύ των διαφόρων τύπων λοιμώξεων¹⁷.

Σακχαρώδης διαβήτη και λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος

Για να εξεταστεί μια τυχόν ανεξάρτητη σύνδεση μεταξύ του διαβήτη και της λοίμωξης του χειρουργικού πεδίου σε διάφορες κατηγορίες χειρουργικών επεμβάσεων, οι Emily T. Martin και συνεργάτες από τη σχολή Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου του Michigan, πραγματοποίησαν συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικών μελετών στο PubMed από τον Δεκέμβριο του 1985 έως τον Ιούλιο του 2015. 94 μελέτες από τις ΗΠΑ πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Το ιστορικό διαβήτη, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και το BMI συλλέχτηκαν από τις τυποποιημένες φόρμες καταγραφής δεδομένων. Η λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος ήταν το καταληκτικό σημείο της μελέτης¹⁸.

Ο διαβήτη συσχετίστηκε με αύξηση κατά 53% του ποσοστού της λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος (OR, 1,53, 95% predictive interval [PI], 1,11-2,12). Η μελέτη επίσης έδειξε ότι το είδος της λοίμωξης, ο σχεδιασμός της μελέτης και το BMI των ασθενών δεν επηρέασαν σημαντικά τα ευρήματα. Σε σύγκριση με άλλες χειρουργικές επεμβάσεις οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης χειρουργικού τραύματος (OR, 2,03, 95% PI, 1,13-4,05, P=0,001).

Αν και η προεγχειρητική όσο και η μετεγχειρητική υπεργλυκαιμία συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα για λοίμωξη το ιστορικό διαβήτη και μόνο εξακολουθούσε να παραμένει σημαντικός παράγοντας κινδύνου στη μετα-ανάλυση. Με βάση τα ευρήματά τους, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο διαβήτη πρέπει να θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου για πολλές κατηγορίες χειρουργικών επεμβάσεων¹⁸.

Η σημασία του γλυκαιμικού ελέγχου

Αν και οι λοιμώξεις αποτελούν μείζον πρόβλημα για τους ασθενείς με διαβήτη πολλά παραμένουν άγνωστα σε σχέση με την επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου στη συχνότητα εμφάνισης τους καθώς και στη βαρύτητα αυ-

τών. Μια μελέτη εξέτασε τα δεδομένα από 69.318 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που διαγνώστηκαν μεταξύ 2000 και 2012 στη Βόρεια Δανία. Χρησιμοποιήθηκε παλινδρομική ανάλυση Cox για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ των τιμών αναφοράς της αιμοσφαιρίνης A1c (HbA1c) και της εξέλιξης των ασθενών με λοιμώξεις κοινότητας που υποβλήθηκαν σε αγωγή με αντιμικροβιακά καθώς και αυτών που χρειάστηκε να λάβουν αγωγή στο νοσοκομείο. Η μελέτη κατέδειξε μια μέτρια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HbA1c > 10,5% και του κινδύνου λοίμωξης που είναι μέχρι 1,2 φορές υψηλότερος για λοίμωξη κοινότητας και 1,6 φορές υψηλότερος για νοσοκομειακές λοιμώξεις [16]. Η μελέτη της Δανίας έδειξε ισχυρότερη σύνδεση με πιο πρόσφατες και επικαιροποιημένες μετρήσεις της HbA1c από ό, τι με προγενέστερες τιμές. Η μελέτη της Δανίας διαπίστωσε επίσης ότι η επίδραση του πτωχού γλυκαιμικού ελέγχου όσον αφορά την εμφάνιση λοιμώξεων ήταν μεγαλύτερη όταν υπήρχαν μικροαγγειακές επιπλοκές (αν και εξακολουθούσε να είναι σημαντική όταν αυτές απουσίαζαν) ενώ οι τυχόν συννοσηρότητες δεν φάνηκε να έχουν ιδιαίτερη επίδραση¹⁹.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από ερευνητές του Πανεπιστημίου St. Georges του Λονδίνου με τη χρήση δεδομένων από την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας του Εθνικού συστήματος υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου και νοσοκομειακές καταγραφές, εκτιμήθηκε η μέση γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) σε σχέση με την εμφάνιση λοιμώξεων κατά την περίοδο 2008-2009 σε 85.312 ασθενείς με ΣΔ ηλικίας 40-89 ετών. Έγινε σύγκριση με δεδομένα από 153.341 της ομάδας ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας χωρίς ΣΔ. Τα ευρήματα της έρευνας έδειξαν ότι ο κίνδυνος λοιμώξεων αυξήθηκε μακροπρόθεσμα με την αύξηση της HbA1c. Σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ, οι ασθενείς με ΣΔ και βέλτιστο έλεγχο (HbA1c 6-7% είχαν αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων [IRR 1,41 (95% CI 1,36-1,47)] σε σχέση με αυτούς χωρίς ΣΔ. Αυτοί με HbA1c ≥11% είχαν πολύ μεγαλύτερη επίπτωση λοιμώξεων και νοσηλεία για λοίμωξη [IRR, 70 (4,24-5,21)]. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και ανεπαρκή έλεγχο, αυτός ο κίνδυνος ήταν ακόμη μεγαλύτερος [IRR 8,47 (5,86-12,24)].

Οι συγκρίσεις σε ασθενείς με ΣΔ επιβεβαίωσαν τον αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας σε αυτούς με ανεπαρκή έλεγχο (2,70 [2,43-3,00]) μετά από προσαρμογή για τη διάρκεια της περιόδου ανεπαρκούς ελέγχου και άλλους συγχυτικούς παράγοντες. Οι ασθενείς με κακή ρύθμιση διαπιστώθηκε ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων (λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων, φυματίωση, ενδοκαρδίτιδα, σηψαιμία) καθώς και αυξημένη θνητότητα. Οι ερευνητές διαπίστωσαν επίσης ότι οι ασθενείς με πτωχή ρύθμιση του διαβήτη αντιπροσώπευαν το 15% των ασθενών με πνευμονία και το 16% όλων των θανάτων που σχετίζονται με λοιμώξεις. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι ο κα-

κός γλυκαιμικός έλεγχος συνδέεται έντονα με σοβαρές λοιμώξεις και η σωστή ρύθμιση του διαβήτη πρέπει να αποτελεί υψηλή προτεραιότητα²⁰.

Προδιαθεσικοί παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνιση λοιμώξεων σε διαβητικούς:

1. Σχετιζόμενοι με τον ασθενή - (ειδικοί για τον ξενιστή).
2. Σχετιζόμενες με μικροοργανισμούς

Σχετιζόμενοι με τον ασθενή - (ειδικοί για τον ξενιστή) Παράγοντες που πιστεύεται ότι προδιαθέτουν τους διαβητικούς ασθενείς σε λοίμωξη περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης που σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία
- Αγγειακή ανεπάρκεια
- Περιφερική νευροπάθεια
- Αυτόνομη νευροπάθεια
- Αποικισμός του δέρματος και των βλεννογόνων με παθογόνα όπως τα είδη *Staphylococcus aureus* και *Candida*

Διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης που σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία

Η υπεργλυκαιμία και η οξείωση επιδεινώνουν τις διαταραχές της χυμικής ανοσίας και τη λειτουργία των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων και λεμφοκυττάρων, αλλά αναστρέφονται όταν το pH και τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος επανέλθουν στο φυσιολογικό²¹. Αν και δεν προσδιορίζεται το ακριβές επίπεδο πάνω από το οποίο παραβιάζεται η λειτουργία των λευκοκυττάρων, τα *in vitro* στοιχεία υποδηλώνουν μια συγκέντρωση αίματος 200 mg/dL ως πιθανό ουδό²².

Από ερευνητικά δεδομένα έχει διαπιστωθεί:

- Μειωμένη χημειοταξία ουδετερόφιλων-προσκόλληση στο αγγειακό ενδοθήλιο²¹.
- Μειωμένη ικανότητα φαγοκυττάρωσης²³.
- Μειωμένη ενδοκυτταρική βακτηριοκτόνος δράση^{23,24}.
- Μειωμένη οψωνοποίηση²⁵.
- Μειωμένη κυτταρική ανοσία²⁶.

Μηχανισμοί που εμπλέκονται:

Παρατηρείται μείωση απελευθέρωσης του παράγοντα νέκρωσης του όγκου TNFα και ιντερλευκίνης (IL)-1β από διεγερμένα με λιποπολυσακχαρίτη μακροφάγα σε διαβητικούς ποντικούς σε σύγκριση με ποντικούς ελέγχου. Μείωση της φλεγμονώδους πρωτεΐνης 2 των μακροφάγων, (μεσολαβητής της συγκέντρωσης ουδετερόφιλων στον πνεύμονα, σε διαβητικούς συγκριτικά με ποντικούς ελέγχου με αποτέλεσμα καθυστέρηση στην συγκέντρωση ουδετερόφιλων στους πνεύμονες²⁷. Η υπεργλυκαιμία ελαττώνει την οψωνοποίηση - φαγο-

κυττάρωση με την εκτροπή του NADPH από την παραγωγή υπεροξειδίου στο εξαρτώμενο από αλδοζική ρεδουκτάση μονοπάτι πολυόλης²⁸.

Διαβητικοί ποντικοί με βακτηριακή λοίμωξη του τριχωτού της κεφαλής παρουσίαζαν αυξημένη επαγωγή γονιδίων (>2 φορές) που προκαλούν απόπτωση σε σύγκριση με νορμογλυκαιμικούς μάρτυρες. Παρεμπόδιση της απόπτωσης επιτρέπει σημαντική βελτίωση στην επούλωση των πληγών και την ανάπτυξη των οστών²⁹. Η γλυκοζυλίωση με μεθυλγλυοξάλη (μείζονα οδό της γλυκαιμικής βλάβης στους διαβητικούς) αναστέλλει α) την παραγωγή της IL-10 από τα μυελοειδή κύτταρα, β) αναστέλλει την IFN γ και τον TNF α από τα T κύτταρα, γ) μειώνει επίσης την έκφραση αντιγόνων MHC κατηγορίας I στην επιφάνεια των κυττάρων³⁰. Οι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αναστέλλουν ανταγωνιστικά την πρόσδεση ολιγοσακχαριτών με λεκτίνη τύπου C (σύνδεση απαραίτητη για πολλές λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος³¹.

Αγγειακή ανεπάρκεια

Η αγγειακή νόσος είναι συχνή στον διαβήτη. Η αγγειακή ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε τοπική ισχαιμία των ιστών με συνέπειες α) τη δημιουργία ευνοϊκών συνθηκών για την ανάπτυξη μικροαερόφιλων και αναερόβιων οργανισμών β) την καταστολή των εξαρτώμενων από το οξυγόνο βακτηριοκτόνων λειτουργιών των λευκοκυττάρων και γ) τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας-μεταφοράς των αντιβιοτικών στην πάσχουσα περιοχή. Με αυτό τον τρόπο η αγγειοπάθεια που σχετίζεται με τον διαβήτη μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την τοπική φλεγμονώδη απάντηση.

Διαβητική πολυνευροπάθεια.

- **Αισθητική περιφερική νευροπάθεια.** Μικρό τοπικό τραύμα σε ασθενείς μπορεί να προκαλέσει δερματικά έλκη και στη συνέχεια λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού. Οι δερματικές βλάβες συχνά είτε είναι απαραίτητες είτε αγνοούνται μέχρι να εμφανισθεί λοίμωξη.
- **Αυτόνομη νευροπάθεια** μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κατακράτηση ούρων και στάση με συνέπεια την ανάπτυξη μικροοργανισμών, οδηγώντας έτσι στην εμφάνιση λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.

Αποικισμός από παθογόνα

Οι ασθενείς με ΣΔ, ιδιαίτερα οι ινσουλινοθεραπευόμενοι συχνά έχουν ασυμπτωματικό ρινικό και δερματικό αποικισμό με *S. Aureus*, συχνά MRSA (>70% σε κάποιες μελέτες). Ο αποικισμός μπορεί να έχει σαν συνέπεια τοπικές και συστηματικές λοιμώξεις (κυτταρίτιδα, σήψη). Αποτελεί το συχνότερο παθογόνο σε κυτταρίτιδα σε διαβητικούς³². Ο αποικισμός του βλεννογόνου με *Candida albicans* επίσης συχνός. Οι γυναίκες με διαβήτη

που έχουν φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο είναι πιο επιρρεπείς σε αιδοιοκολπίτιδα από τις ευγλυκαιμικές γυναίκες – συχνά από είδη non albicans^{33,34,35}.

Παράγοντες προδιαθεσικοί σχετιζόμενοι με μικροοργανισμούς

Candida albicans – Χρησιμοποιώντας επαγωγίμες από την παρουσία γλυκόζης πρωτεΐνες προάγετε η προσκόλληση της *Candida albicans* στο στοματικό ή κολπικό επιθήλιο. Η προσκόλληση παρεμποδίζει τη φαγοκυττάρωση παρέχοντας πλεονέκτημα έναντι του ξενιστή **Rhizopus spp** παράγει αναγωγάσες κετονών που επιτρέπουν να αναπτυχθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης, χαμηλού pH (διαβητική κετοξέωση) Προκαλεί τη ρινοεγκεφαλική μυκορμύκωση.

Burkholderia pseudomallei - Ο ΣΔ αποτελεί τον πιο κοινό παράγοντα για μελιοειδίωση σε ενδημικές περιοχές πιστεύεται μέσω της μείωσης της δράσης των μακροφάγων. Αναστέλλεται από γλυβουρίδη^{36,37,38}.

Escherichia coli - Προχωρημένα προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs) συσσωρεύονται σε διαβητικούς με το χρόνο. Σε μοντέλα ποντικών, τα AGEs ενισχύουν τη δέσμευση των ουροπαθογόνων *Escherichia coli* στο ουροθήλιο αυξάνοντας την ευαισθησία των διαβητικών σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος³⁹.

Λοιμώξεις που συμβαίνουν πιο συχνά σε διαβητικούς

- Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, (συμπεριλαμβανομένων των μυκητιασικών)
- Επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις (καντιντίαση, του στόματος, οισοφάγου ονχομυκητίαση και παράτριμμα)
- Μυκορμύκωση
- Κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα
- Εμφυσηματική χολοκυστίτιδα
- Επιπολής λοιμώξεις μαλακών (κυτταρίτιδα, ερυσίπελας, αποστήματα)
- Πυομυοσίτιδα (βακτηριακή λοίμωξη σκελετικών μυών με σχηματισμό ενδομυϊκών αποστημάτων)
- Νεκρωτική περιτονίτιδα (αερόβια και αναερόβια κλωρίδα)
- Οστεομυελίτιδα

Κυριότερες Λοιμώξεις του Ουροποιητικού σε διαβητικούς ασθενείς

- Ασυμπτωματική βακτηριουρία
- Κυστίτιδα
- Οξεία πυελονεφρίτιδα
- Εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα, πυελίτιδα, κυστίτιδα
- Νεκρωτική πυελίτιδα
- Νεφρικό απόστημα
- Περινεφρικό απόστημα

Ασυμπτωματική βακτηριουρία (AB). Τέσσερις φο-

ρές πιο συχνή σε γυναίκες με ΣΔ. Συχνά απουσία συμπτωμάτων. Δεν προτείνεται θεραπεία της ΑΒ στον ΣΔ διότι στην πλειονότητα θα υποτροπιάσει. Και επιπλέον δεν έχει φανεί σημαντική διαφορά στην επίπτωση:

- Συμπτωματικής λοίμωξης του κατώτερο ουροποιητικού.
- Πυελονεφρίτιδας.
- Του χρόνου εμφάνισης συμπτωμάτων.
- Της νεφρικής ανεπάρκειας.

Με εξαίρεση: την εγκυμοσύνη και επικείμενη ουρολογική επέμβαση.

Οξεία πυελονεφρίτιδα. Οι ασθενείς με διαβήτη και πυελονεφρίτιδα παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα επιπλοκών(π.χ. νεφρικό απόστημα, εμφυσιματική πυελονεφρίτιδα, νεκρωτική θηλίτιδα, Gram αρνητική σηψαιμία).

Εμφυσηματώδεις ουρολοιμώξεις

Κυστίτιδα, πυελίτιδα ή πυελονεφρίτιδα Παθογένεια μη διευκρινισμένη. Η αυξημένη τιμή γλυκόζης στους ιστούς δημιουργεί ευνοϊκό «μικροπεριβάλλον» για αεριογόνα μικρόβια. Συχνότερες σε γυναίκες > 60 ετών. Το 90% των περιπτώσεων παρατηρείται σε διαβητικούς ασθενείς.

Η κλινική εικόνα δε διαφέρει από τη συνήθη. Η κυστίτιδα μπορεί στο 50% να εκδηλωθεί μόνο ως κοιλιακό άλγος. Για τη διάγνωση απαιτείται απλή ακτινογραφία ή και CT. Τα κύρια παθογόνα: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Candida spp.* Θεραπεία: Αντιβιοτικά έναντι Gram (-). Χειρουργική αντιμετώπιση (νεφρεκτομή) εάν ο αέρας επεκτείνεται και η κλινική εικόνα δεν βελτιώνεται.

Εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα

Παρατηρείται αέρας στη χοληδόχο κύστη ή/και περιχολοκυστικά. Αλιθιασική έως και 50%. Το 35% των περιπτώσεων αφορά διαβητικούς ασθενείς⁴⁰. Τα *Clostridium perfringens* και *Escherichia coli* αποτελούν τα συνήθη παθογόνα. Απαιτείται η χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής που να καλύπτει αερόβια και αναερόβια και η έγκαιρη χειρουργική παρέμβαση (χολοκυστεκτομή ή χολοκυστοστομία).

Νεκρωτική (Κακοήθης) Εξωτερική Ωτίτιδα

Κυτταρίτιδα εξελισσόμενη σε οστεομυελίτιδα της βάσης του κρανίου και του λιθοειδούς σε ηλικιωμένους διαβητικούς. Το 90% των πασχόντων είναι ηλικιωμένοι διαβητικοί ασθενείς. Υπεύθυνο παθογόνο η *Pseudomonas aeruginosa* (>95%). Στη βιβλιογραφία case reports με *Aspergillus*.

Έντονο νυκτερινό άλγος, ωτόρροια, βαρηκοΐα. Παρατηρείται ή παρουσία χαρακτηριστικών κοκκιωμάτων στην ένωση χόνδρου-οστέινης μοίρας στον έξω ακουστικό

πόρο, συχνά μεγάλη αύξηση της ΤΚΕ. Η προσβολή των οστών της κροταφικής χώρας μπορεί να προκαλέσει παραλύσεις κρανιακών νεύρων (VI έως XII).

Επιπλοκές: μηνιγγίτιδα, υπο-επισκληρίδιο απόστημα, θρόμβωση φλεβωδών κόλπων. Για την πρόληψη ανίχνευση τυχόν επιπλοκών η MRI είναι η καταλληλότερη μέθοδος. Η χορήγηση σιπροφλοξασίνης 750 mg x 2 επί 6 έως και περισσότερο από 12 εβδομάδες είναι η θεραπεία εκλογής(σαν οστεομυελίτιδα). Voriconazole επί Ασπέργιλλου. Χειρουργικός καθαρισμός μπορεί να απαιτηθεί. Η θνητότητα ανέρχεται στο 10% - 20% με έγκαιρη χορήγηση αγωγής (100% χωρίς αγωγή)⁴¹.

Μουκορμύκωση ή Ζυγομύκωση

Από μύκητες του γένους *Mucorales*. Απαντώνται ευρέως στο περιβάλλον (*ubiquitous*). Κυρίως σε σάπια χόρτα και στο έδαφος. Οι σπόροι διασπείρονται στον αέρα και εισπνέονται. Τα 2/3 των ασθενών έχουν σακχαρώδη διαβήτη-διαβητική κετοξέωση. Το 1/3 σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες (ουδετεροπενία). Παρατηρείται και δερματική μορφή μετά από τροχαία ατυχήματα. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από την παρουσία μελανής νεκρωτικής εσχάρας (νέκρωση υπερώας-ρινικής κοιλότητας). Πυρετός, ρινική συμφόρηση, σκούρα αιματοβαφής έκκριση, ρινόρροια ή επίσταξη, ευαισθησία στα ιγμόρεια. Διήθηση των δομών διαμέσου των αγγείων – νέκρωση κατά συνέχεια ιστού. Από την υπερώα επεκτείνεται στα οστά του οφθαλμικού κόγχου προκαλώντας οπισθοβολβική κεφαλαλγία, θάμβος οράσεως, διπλωπία, τύφλωση, παραλύσεις πολλαπλών κρανιακών νεύρων - θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου - διήθηση εγκεφάλου και τελικά θάνατο⁴².

Απαιτείται άμεσα ευρύς χειρουργικός καθαρισμός νεκρωμάτων και χορήγηση λιποσωμιακής αμφοτερικίνης 7-10 mg/Kg/24h. Χορήγηση *Posaconazole* μακροχρόνια (step-down): tb 300mg 1x2 ή *Isavuconazole*. Η συμπληρωματική θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο μπορεί να έχει θέση στη ρινοεγκεφαλική ή τη δερματική μουκορμύκωση σε διαβητικούς⁴³.

Λοιμώξεις μαλακών μορίων και οστών

Κυτταρίτιδα εμφανίζεται κατά εννέα φορές (x9) συχνότερα σε διαβητικούς. *Staph. aureus*, *Strept. pyogenes*, συχνά Gram (-), *Pseudomonas aeruginosa*.

Οστεομυελίτιδα. Έως και δώδεκα φορές (x12) πιο συχνή σε ΣΔ - συχνά εξαιτίας ενός υπερκείμενου παραμελημένου διαβητικού έλκους). Η MRI έχει τη μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία.

Πυομυοσίτιδα και Σακχαρώδης Διαβήτης

Κυρίως σε ασθενείς με ΣΔ και σε HIV(+). Πρόκειται για πυογόνο φλεγμονή των μυών ως αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς στους μύες που οδηγεί σε

απόστημα. Συνήθως στα κάτω άκρα και τους ψοίτες. Προηγούμενος τραυματισμός στο 25-50% (ελάσσων). Στο 90% *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*. Μπορεί να είναι πολυμικροβιακή στους διαβητικούς. Στο 1ο στάδιο παρατηρείται «ξυλώδης» υφή των προσβεβλημένων μυών και πόνος. Στο 2ο στάδιο (μετά από 10-21 ημέρες) πυρετός και απόστημα. Στο 3ο στάδιο σήψη και επιπλοκές (π.χ. shock, ενδοκαρδίτιδα, πνευμονία). Απαραίτητος ο έλεγχος με υπερηχογράφημα καρδιάς για ενδοκαρδίτιδα. Η διαγνωστική προσπέλαση με γίνεται με CT καθοδηγούμενη παροχέτευση και λήψη καλλιέργειών. Απαιτείται ευρεία εμπειρική αγωγή (πολυμικροβιακή λοίμωξη)⁴⁴.

Διαβήτης και Νεκρωτικές Λοιμώξεις Μαλακών Μοριών

- 1) **Νεκρωτική απονευρωσίτιδα.** Η τύπου I παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε διαβητικούς.
- 2) **Γάγγραινα Fournier** (νεκρωτική απονευρωσίτιδα οσχέου).
- 3) **Μυονέκρωση** Πολυμικροβιακή. Συχνά απουσία πόνου (διαβητική νευροπάθεια). Η αξονική τομογραφία είναι η μέθοδος εκλογής για την ανίχνευση αέρα στις περιτονίες. Θνητότητα: 21%-40%. Θεραπεία: Επιθετική χειρουργική (διάνοιξη, παροχέτευση, καθαρισμός νεκρωμάτων) - λήψη καλλιέργειας ιστών και συνδυασμός αντιβιοτικών (αερόβια- αναερόβια)⁴⁴.

ΣΔ και λοιμώξεις αναπνευστικού

Η κακή ρύθμιση του διαβήτη προδιαθέτει σε πνευμονοκοκκική πνευμονία (πιο συχνή – με υποτροπές) όμως η θνητότητα είναι ίδια όπως και σε ασθενείς χωρίς ΣΔ. Στους διαβητικούς με πνευμονοκοκκική πνευμονία, η υπεργλυκαιμία είναι δείκτης κακής πρόγνωσης. Ευρύτερο φάσμα παθογόνων πνευμονίας κοινότητας παρατηρείται στον διαβητικό ασθενή. Αυξημένα ποσοστά *Staph. aureus* και Gram αρνητικών όπως *Klebsiella pn*. Προδιαθεσικοί παράγοντες για αυτό αποτελούν το αυξημένο ποσοστό αποικισμού στο δέρμα - ρινική κοιλία με *Staph. aureus* και το αυξημένο ποσοστό φαρυγγικής φορέας με Gram (-)^{45,46}. Η γαστροπάρεση, το μειωμένο αντανακλαστικό βήχα και τα διαταραγμένα πρότυπα ύπνου μπορεί να προκαλέσουν συχνότερα εισρόφηση. Παρατηρούνται επίσης εξασθένηση των λειτουργιών των πνευμόνων⁴⁷, αλλαγές στη βασική μεμβράνη των πνευμονικών αγγείων (μικροαγγειοπαθητικές διαταραχές επιθήλιου^{48,49,50}, μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών των ιστών^{50,51}.

Ο διαβήτης επιδρά δυσμενώς στη νοσηρότητα και θνητότητα κατά τη διάρκεια επιδημιών γρίπης τριπλασιάζοντας τον κίνδυνο νοσηλείας και τετραπλασιάζοντας την πιθανότητα για νοσηλεία στη ΜΕΘ όπως διαπιστώθηκε κατά την πανδημία (H1N1) του 2009^{52,53,54}. Έχει βρεθεί 2-8 μεγαλύτερος φορές κίνδυνος νόσησης από TBC

πνευμόνων σε διαβητικούς και 4-14 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος αποτυχίας της αντιφυματικής αγωγής. Η φυματίωση προκαλεί διαταραχή γλυκόζης και χειροτερεύει τη γλυκαιμική ρύθμιση σε διαβητικούς ασθενείς⁵⁵.

ΣΔ και λοιμώξεις του στόματος.

Ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης και να επιταχύνει την εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου που από ορισμένους συγγραφείς θεωρείται η έκτη επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη^{56,58}. Ως παράγοντες που εμπλέκονται θεωρούνται η υψηλότερη τιμή γλυκόζης στο σάλιο, το χαμηλό pH του σάλιου, η μικροαγγειοπάθεια και διαταραχές του κολλαγόνου⁵⁷. Η θεραπεία της περιοδοντικής νόσου βελτιώνει και το γλυκαιμικό έλεγχο⁵⁸.

Συμπέρασμα

Οι λοιμώξεις σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν μείζον πρόβλημα στη σημερινή εποχή για τους ασθενείς και το σύστημα υγείας. Το πρόβλημα αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα έτη. Για την αντιμετώπιση τους είναι απαραίτητη η συνεργασία πολλών ειδικοτήτων. Περισσότερη έρευνα απαιτείται έτσι ώστε να διευκρινιστούν περαιτέρω οι παθογενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται ανοίγοντας έτσι το έδαφος για την πληρέστερη κατανόηση του προβλήματος αυτού και την καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. *International Diabetes federation atlas sixth edition.* <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>.
2. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 2): S14–S21.
3. Shah BR, Hux JE. Diabetes. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes *Care* 2003; 26:510–3
4. *Infections in diabetes.* Calvet HM, Yoshikawa TT. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:407–21
5. Pozzilli P, Leslie RD. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabet Med* 1994; 11:935–41
6. Valerius NH, Eff C, Hansen NE, et al. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1982; 211:463–7.
7. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14:29–34.
8. Balasoju D, van Kessel KC, van Kats-Renaud HJ, et al. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care* 1997;20:392–5.
9. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364:829–841.
10. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S.. *Diabetes Care* 2001; 24:1044–9.
11. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, et al. Hospitalized Community-acquired Pneumonia in the elderly *Am J Respir Crit Care Med*

2002;165:766–72.

12. Stegenga ME, Vincent JL, Vail GM, et al. Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe Sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:539.

13. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? -a mini-review. *Gerontology* 2013; 59:99–104.

14. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, et al. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986; 146:2179–85.

15. Dunkel N, Belaieff W, Assal M, et al. Wound dehiscence and stump infection after lower limb amputation: risk factors and association with antibiotic use. *J Orthop Sci* 2012 ;17 :588–94.

16. Ant nio N, Prieto D, Providência LA, et al. Diabetes mellitus does not affect one-year outcome after heart transplantation. *Rev Port Cardiol* 2010 ; 29 :205–20.

17. Waseem Abu-Ashour, Laurie Twells, James Valcour, Amy Randell, Jennifer Donnan, Patricia Howse, and John-Michael Gamble . The association between diabetes mellitus and incident infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017; 5(1): e000336.

18. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, Bertran E, Jaber L. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2016 ;37:1-12.

19. Anil Mor, Olaf M. Dekkers, Jens S. Nielsen, Henning Beck-Nielsen, Henrik T. S. ressenReimar, W. Thomsen. Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Epidemiology* 2017; 186:227-236

20. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, et al. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care* 2018; 41:513-521.

21. Delamare M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*. 1997; 14:29-34.

22. Dellinger RP; Levy MM; Rhodes A; Annane D; Gerlach H; Opal SM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41:580-637.

23. Llorente L, De La Fuente H, Richaud-Patin Y, Alvarado-De La Barrera C, Diaz-Borjon A et al. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry. *J Immunol Lett*. 2000; 74:239-44.

24. 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.

25. Hostetter MK. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes*. 1990; 39:271-5.

26. Feng-Yee Chang. Decreased cell-mediated immunity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995;28:137-46.

27. Amano H, Yamamoto H, Senba M, Oishi K, Suzuki S, Fukushima K, 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.

28. 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.

29. 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.

30. Hassi HO, English NR, Blakemore AI, Stagg AJ, Knight SC. Methylglyoxal modulates immune responses: relevance to diabetes. *Price J Cell Mol Med*. 2010;14(6B):1806-15.

31. 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.

32. Graham PL 3rd, Lin SX, Larson EL. Population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. A U.S. *Ann Intern Med* 2006; 144:318-25.

33. Women Donders GG. Lower Genital Tract Infections in Diabetic. *Curr Infect Dis Rep*. 2002; 4:536-39.

34. de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type I and type 2 diabetes *BMC Infect Dis*. 2002;2:1. Epub 2002 Jan 30

35. 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.

36. 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.

37. Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ. Melioidosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1035-44.

38. Koh GC, Weehuizen, TA, Breitbach K, et al. Glyburide reduces bacterial dissemination in a mouse model of melioidosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 17(10):e2500

39. Ozer A, Altuntas CZ, Izgi K, et al. Advanced glycation end products facilitate bacterial adherence in urinary tract infection in diabetic mice. *Pathog Dis*. 2015; 73(5): ftu004.

40. Mentzer RM Jr, Golden GT, Chandler JG, Horsley JS 3rd. A comparative appraisal of emphysematous cholecystitis. *Am J Surg*. 1975; 129:10-5.

41. Rubin Grandis J, Branstetter BF 4th, Yu VL. The changing face of malignant (necrotizing) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:34-9.

42. Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:349-65.

43. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:515–517.

44. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59:147-59.

45. Ahluwalia A, Sood A, Sood A, et al. Nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17:487–91.

46. Boyko EJ, Lipsky BA, Sandoval R, et al. San Luis Valley. NIDDM and prevalence of nasal *Staphylococcus aureus* colonization *Diabetes Study*. *Diabetes Care* 1989; 12:189–92.

47. Antonelli. Incalzi R, Fuso L, Giordano A, et al. Neuroadrenergic denervation of the lung in type I diabetes mellitus complicated by autonomic neuropathy *Chest* 2002;121:443–51.

48. Watanabe K, Senju S, Toyoshima H, et al. Thickness of the basement membrane of bronchial epithelial cells in lung diseases as determined by transbronchial biopsy. *Respir Med* 1997; 91:406–10.

49. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary

- function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:223–9.
50. Hsia CC, Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med* 2005; 118:205–11.
51. Farina J, Furio V, Fernandez-Acenero MJ, et al. Nodular fibrosis of the lung in diabetes mellitus. *Virchows Arch* 1995; 427:61–3.
52. R Valdez, K M Narayan, L S Geiss, and M M Engelgau. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am J Public Health*. 1999; 89: 1715–1721.
53. Allard R., Leclerc P., Tremblay C., Tannenbaum T.-N. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. 2010; *Diabetes Care* 33: 1491–1493.
54. Wilking H., Buda S., von der Lippe E., Altmann D., Krause G., Eckmanns T., et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Germany. 2010. *EuroSurveill*. 2010;15(49):pii = 19741. Όπως εμφανίζεται <https://doi.org/10.2807/ese.15.49.19741-en> στις 23/10/19
55. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9:737-46.
56. Loe H. Periodontal disease. the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16:329–34.
57. Seppälä B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol* 1997;68 : 1237-45.
58. J Grossi SG, Skrepicinski FB, DeCaro T, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated haemoglobin *Periodontol* 1997; 68:713–9.