

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Τίτλος

**Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II και βακτηριακές λοιμώξεις
ουροποιητικού συστήματος**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναστασία Ψύχα

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Μεταπτυχική φοιτήτρια

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Μαρία Χατζηδημητρίου, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2014

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Τίτλος

**Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II και βακτηριακές λοιμώξεις
ουροποιητικού συστήματος**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναστασία Ψύχα

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Μεταπτυχική φοιτήτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Μαρία Χατζηδημητρίου - Επίκουρη Καθηγήτρια, Α.Τ.Ε.Ι.Θ.

ΜΕΛΟΣ: Κυριάκος Καζάκος - Αναπληρωτής Καθηγητής, Α.Τ.Ε.Ι.Θ.

ΜΕΛΟΣ: Θάλεια Μπελλάλη - Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Α.Τ.Ε.Ι.Θ.

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2014

ΣΕΛΙΔΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Εγκρίθηκε την

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΗ:.....

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....

ΚΑΛΗ:.....

ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος πινάκων.....	iii
Κατάλογος Σχημάτων.....	iv
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	6
1.1 Ορισμοί και Ταξινόμηση.....	6
1.2 Επιδημιολογία.....	9
1.3 Παθογένεια.....	11
1.4 Κλινική εικόνα.....	15
1.5 Θεραπεία.....	16
1.5.1. Αντιδιαβητική αγωγή.....	17
1.5.1.1. Ινσουλίνη.....	18
1.5.1.2. Σουλφονουλουρίες.....	19
1.5.1.3. Διγουανίδια.....	20
1.5.1.4. Αναστολείς της α- γλυκοσιδάσης.....	21
1.5.1.5. Θειαζολιδινεδιόνες.....	21
1.5.1.6. Μεγλιτινίδες.....	22
1.5.1.7 . Ινκρετίνες (Ινκρετινομνητικά του GLP - 1 υποδοχέα και αναστολείς της DPP- 4).....	23
1.5.2. Υπολιπιδαιμικά Φάρμακα.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	28
2.1. Αιτιολογικοί Παράγοντες.....	29
2.2. Παράγοντες Κινδύνου.....	29
2.3. Επιδημιολογία.....	31
2.4. Παθοφυσιολογία.....	32
2.5. Θεραπεία.....	35
2.6. Επιπτώσεις.....	35

2.7. Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις στο Σακχαρώδη Διαβήτη.....	36
2.7.1. Παθογένεση επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων.....	37
2.7.2. Κλινική εικόνα επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων.....	38
2.7.3. Αντιμετώπιση επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	44
3.1. Ορισμοί.....	44
3.1.1. Αντιβιοτικά, Αντιμικροβιακοί παράγοντες και χημειοθεραπεία.....	44
3.1.2. Αντίσταση, Αντοχή και Ευαισθησία.....	45
3.2. Κυριότερες Ομάδες Αντιβιοτικών.....	45
3.3. Αντοχή σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες.....	47
3.3.1. Ιστορική Αναδρομή.....	47
3.3.2. Συνέπειες της Μικροβιακής Αντοχής.....	50
3.3.3. Μηχανισμοί Αντοχής	53
3.3.4 Πώς προκύπτει και πως εξαπλώνεται η αντοχή.....	56
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	64
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	76
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	83
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	84

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια για το σακχαρώδη διαβήτη και τη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη.....	16
Πίνακας 2. Ηλικία και φύλο συμμετεχόντων.....	64
Πίνακας 3. Αποτελέσματα αντιβιογραμμάτων.....	69
Πίνακας 4. Συσχέτιση παραγόντων ανά φύλο.....	70
Πίνακας 5. Αντοχή στα αντιβιοτικά ανά φύλο.....	70
Πίνακας 6. Αντοχή στα αντιβιοτικά ανά ηλικία.....	71
Πίνακας 7. Αντοχή στα αντιβιοτικά ανά έτη διαγνωσμένου Σακχαρώδη Διαβήτη	72
Πίνακας 8. Αντοχή στα αντιβιοτικά ανά φαρμακευτική αγωγή.....	73
Πίνακας 9. Αντοχή μικροβίων στα χορηγούμενα αντιβιοτικά.....	74
Πίνακας 10. Ευαισθησία μικροβίων στα χορηγούμενα αντιβιοτικά.....	75

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1. Παγκόσμιος άτλαντας για την επικράτηση του ΣΔ από IDF.....	10
Σχήμα 2. Κατανομή φύλου.....	64
Σχήμα 3. Έτη που οι ασθενείς έχουν διαγνωσμένο ΣΔ.....	65
Σχήμα 4. Φαρμακευτική αγωγή ασθενών.....	66
Σχήμα 5. Μικρόβιο πρόκλησης ουρολοίμωξης.....	66
Σχήμα 6. Εισαγωγές ασθενών.....	67
Σχήμα 7. Αίτια εισαγωγής των ασθενών στο νοσοκομείο.....	68

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Οι ασθενείς με ΣΔ είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και ουροποιητικού συστήματος.

Σκοπός. Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η ταυτοποίηση θετικών ουροκαλλιεργείων και η διερεύνηση αντοχής βακτηρίων σε ουρολοιμώξεις σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II.

Μεθοδολογία. Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 172 ασθενείς που έπασχαν από ΣΔ τύπου II και είχαν ουρολοίμωξη. Τα δεδομένα που καταγράφηκαν περιλάμβαναν το φύλο, την ηλικία των ασθενών, τα έτη που οι ασθενείς είχαν διαγνωσμένο ΣΔ, τα φάρμακα που ελάμβαναν για το ΣΔ, το μικρόβιο που ήταν υπεύθυνο για την ουρολοίμωξη, την πορεία του ασθενή (εισαγωγή στο νοσοκομείο ή όχι), την αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο, τις αντιβιώσεις που χορηγήθηκαν στους ασθενείς για την αντιμετώπιση της ουρολοίμωξης και το αποτέλεσμα του αντιβιογράμματος.

Αποτελέσματα. Οι ασθενείς ήταν μέσης ηλικίας 64 ετών, 50 άνδρες και 122 γυναίκες. Ο μέσος χρόνος που οι ασθενείς είχαν ΣΔ ήταν 13 έτη. Τα μικρόβια που ανιχνεύθηκαν στις καλλιέργειες ούρων των ασθενών ήταν το *E.coli*, η *Kl.pneumoniae*, το *Enterobacter spp* και ο *Proteus Mirabilis*. Οι διαβητικές γυναίκες που έπασχαν από ουρολοίμωξη ήταν σημαντικά περισσότερες από τους άνδρες, ενώ οι άνδρες ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία από τις γυναίκες. Μεγαλύτερη αντοχή βρέθηκε να υπάρχει στην Ampicillin (91.3%), στη Cephalothin (82%) και στις γ' γενεάς Κεφαλοσπορίνες (72.1%). Το ανδρικό φύλο και τα έτη ΣΔ βρέθηκαν να επηρεάζουν την αντοχή στα αντιβιοτικά.

Συμπεράσματα. Οι διαβητικές γυναίκες που έπασχαν από ουρολοίμωξη ήταν σημαντικά περισσότερες από τους άνδρες. Ο πιο κοινός μικροοργανισμός που ήταν υπεύθυνος για τις ουρολοιμώξεις ήταν το *E.coli*. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου II εμφάνισαν αντοχή στην Ampicillin, στη Cephalothin και στις γ' γενεάς Κεφαλοσπορίνες, ενώ είχαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην Norfloxacin, στην Imipenem, στο Nalidixic Acid και στη Gentamycin. Η αντοχή στα αντιβιοτικά ήταν διαφορετική ανάλογα με το φύλο και τα έτη που οι ασθενείς έπασχαν από ΣΔ.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης, ουρολοίμωξη, *E.Coli*, αντοχή, αντιβιοτικά

ABSTRACT

Introduction. Patients with diabetes are prone to infections of the lower respiratory tract and urinary tract.

Aim. The aim of this study was to identify positive urine cultures and to investigate the resistance of bacteria in urinary tract infections in individuals with diabetes mellitus type II.

Methodology. The study sample consists of 172 patients with type II diabetes who had urinary tract infection (UTI). The data recorded included gender, patient age, years that patients had diagnosed diabetes, drugs administered for the treatment of diabetes, responsible microorganism, the course of the patient (hospitalization or not), the reason for admission to hospital, the antibiotics administered to patients for the treatment of urinary tract infection and the effect of antibiogram.

Results. The mean age of patients was 64 years. 50 patients were men and 122 were women. The average years of patients with diabetes were 13 years. The microbes which were detected in patient urine cultures were *E.coli*, *Kl. pneumoniae*, *Enterobacter spp* and *Proteus Mirabilis*. Diabetic women suffering from urinary tract infection were significantly more than men, while men were older than women. Higher resistance was found to exist in Ampicillin (91.3%), in Cephalothin (82%) and γ' -generation Cephalosporins (72.1 %). The male gender and years of diabetes were found to affect the resistance to antibiotics.

Conclusions. Diabetic women suffering from urinary tract infection were significantly more than men. The most common microorganism responsible for UTIs was *E.coli*. Patients with diabetes type II showed resistance to Ampicillin, Cephalothin and the γ' -generation Cephalosporins and had greater sensitivity to Norfloxacin, Imipenem, Nalidixic Acid and Gentamycin. The antibiotic resistance was different according to gender and years of the patients who had diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus, urinary tract infection, *E.Coli*, resistance, antibiotics

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία πραγματεύεται μία σημαντική επιπλοκή του Σακχαρώδη Διαβήτη, τις λοιμώξεις και συγκεκριμένα τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Είναι γνωστό, ότι η υγεία των ασθενών με ΣΔ είναι ήδη επιβαρυνμένη κι έχουν μεγαλύτερο ποσοστό πιθανότητας επιπλοκών από συχνές συνυπάρχουσες λοιμώξεις απ' ότι οι μη διαβητικοί ασθενείς.

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με ΣΔ είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη λοιμώξεων. Οι ουρολοιμώξεις επηρεάζουν την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών, αναπτύσσουν συμπτώματα λοίμωξης προκαλώντας καταβολή και μερικοί ασθενείς εμφανίζουν σοβαρές επιπλοκές στο ουροποιητικό σύστημα.

Η Ελλάδα κατέχει την πρώτη θέση στην Ευρωπαϊκή Ένωση στην αντοχή στα αντιβιοτικά. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα ότι η αντιμικροβιακή θεραπεία για τους ασθενείς να είναι μειωμένης αποτελεσματικότητας.

Η εφαρμογή των αντιβιοτικών στη θεραπεία των διαφόρων λοιμώξεων είναι μεγάλο επίτευμα στην ιατρική αλλά ταυτόχρονα δημιουργείται και ένα μεγάλο πρόβλημα με την ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής ως εμπόδιο στην θεραπεία των ασθενών. Για το λόγο αυτό είναι αναγκαίο να διερευνώνται οι μηχανισμοί αντοχής αφού είναι φυσικό επακόλουθο της αλόγιστης αντιμικροβιακή αγωγής. Με την πρόοδο της επιστήμης έχουν γίνει μελέτες για την ανθεκτικότητα των μικροβίων στα διάφορα αντιβιοτικά με διάφορες τεχνικές τόσο για την ανίχνευση και ταυτοποίηση των μικροοργανισμών όσο και για τους μηχανισμούς αντοχής τους.

Η μελέτη αυτή έχει ως σκοπό τη διερεύνηση των πιο συχνών μικροοργανισμών σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη II με λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος και την κατανόηση της αντοχής στα αντιβιοτικά. Απαιτείται επαγρύπνηση για έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση από τους επαγγελματίες υγείας.

Για τη βοήθειά τους στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Την επιβλέπουσα κ. Μαρία Χατζηδημητρίου Επίκουρη καθηγήτρια Ιατρικής Μικροβιολογίας, Ιατρό Βιοπαθολόγο, για την βοήθειά της και την συνεργασία μας στην

πραγματοποίηση της εργασίας με την επιστημονική καθοδήγησή της και την αφιέρωση πολύτιμου γι' αυτή χρόνου για τις διορθώσεις του κειμένου στο διάστημα της εκπόνησης της εργασίας.

Την κ. Στέλλα Μήτκα Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας-Ιατρικής Μικροβιολογίας, Ιατρό Βιοπαθολόγο, που με θέρμη στάθηκε δίπλα μου κατά την εκπόνηση της εργασίας μου με την πολύτιμη βοήθειά της στη συλλογή των δεδομένων.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Χρήστο Πέτρου Καθηγητή Βιοχημείας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και το ενδιαφέρον του με ουσιαστική υποστήριξη και συμπαράσταση τόσο επιστημονική όσο και ανθρώπινη. Η καθοδήγησή του στην πορεία της εργασίας ήταν ιδιαίτερα σημαντική.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την ανιψιά μου Ευτυχία και τον σύζυγο μου Αστέριο για τη στήριξη τους στη διεκπεραίωση της προσπάθειάς μου, και τους αφιερώνω την εργασία ως δείγμα της ευγνωμοσύνης μου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς με ΣΔ αναπτύσσουν πολύ συχνά λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.¹⁻³ Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από σχετική ανεπάρκεια της ινσουλίνης και αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι περισσότερες ουρολοιμώξεις είναι ασυμπτωματικές. Έτσι, οι ασθενείς δε γνωρίζουν ότι έχουν ουρολοίμωξη και στους διαβητικούς ασθενείς λόγω αυξημένων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, δημιουργείται ευνοϊκό έδαφος για την ανάπτυξη ή/και εξέλιξη των λοιμώξεων. Έτσι, αν οι ασθενείς δεν αντιληφθούν έγκαιρα τη λοίμωξη, γεγονός το οποίο συμβαίνει πολύ συχνά, δημιουργούνται επιπλοκές ή αυξάνεται η βαρύτητα της εκάστοτε λοίμωξης. Από εμμένουσα ουρολοίμωξη μπορεί να προκληθεί σοβαρή νεφρική βλάβη ή ακόμη και νεφρική ανεπάρκεια.²

Υπάρχουν μελέτες, οι οποίες έχουν δείξει, ότι οι ασθενείς με ΣΔ όταν ρυθμίσουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα τους, βελτιώνουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού τους συστήματος συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην αντιμετώπιση της λοίμωξης.³ Έτσι, σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η ταυτοποίηση θετικών ουροκαλλιεργείων και η διερεύνηση αντοχής βακτηρίων σε ουρολοιμώξεις σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II.

Για την ορθή παρουσίαση του θέματος, γίνεται στο πρώτο κεφάλαιο αναφορά στο σακχαρώδη διαβήτη γενικά περιλαμβάνοντας τον ορισμό, την ταξινόμηση, την επιδημιολογία, τα αίτια, τη διάγνωση, τους παράγοντες κινδύνου και τη θεραπεία. Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τον τρόπο που οι ουρολοιμώξεις σχετίζονται με το σακχαρώδη διαβήτη. Ακολουθεί το τρίτο κεφάλαιο για τα αντιβιοτικά και τους μηχανισμούς αντοχής. Στο ειδικό μέρος αναφέρεται ο σκοπός και η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για να συλλεχθούν και να αναλυθούν τα δεδομένα της μελέτης. Στο επόμενο κεφάλαιο του ειδικού μέρους περιγράφονται τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης και παρουσιάζονται με τη μορφή πινάκων και σχημάτων για καλύτερη κατανόηση. Στο επόμενο κεφάλαιο, αντιπαρατίθενται τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης με άλλων αντίστοιχων στην Ελληνική και Διεθνή βιβλιογραφία και η εργασία τελειώνει με συμπεράσματα και προτάσεις για περαιτέρω έρευνα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Σακχαρώδης Διαβήτης

1.1 Ορισμοί και Ταξινόμηση

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι η πιο κοινή μεταβολική ασθένεια στον κόσμο και μία από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας και νοσηρότητας, όχι μόνο σε αναπτυσσόμενες χώρες αλλά και στις αναπτυγμένες χώρες. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ο ΣΔ ορίζεται διεθνώς ως «μια μεταβολική διαταραχή πολλαπλής αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία λόγω διαταραχών στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς έκκρισης ή της δράσης της ινσουλίνης ή και των δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μακροπρόθεσμη βλάβη, δυσλειτουργία και αποτυχία των διαφόρων οργάνων, ιδιαίτερα τα μάτια, τα νεφρά, τα νεύρα, τα αιμοφόρα αγγεία και την καρδιά.⁴ Ο διαβήτης είναι μια κατάσταση που καθορίζεται κατά κύριο λόγο από το επίπεδο της υπεργλυκαιμίας που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών. Είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση πολλών χρόνιων ασθενειών, για την πρόωγη θνησιμότητα, τη νοσηρότητα και τη σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής.⁵ Επιπλέον, ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας, καταρράκτη, καθυστερημένης τύφλωσης, ακρωτηριασμού των κάτω άκρων, της περιφερικής νευροπάθειας και επίσης οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων με κακή πρόγνωση.⁶

Έτσι, ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια σειρά από μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζεται από χρόνια αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία), η οποία προκύπτει ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς έκκρισης και / ή της δράσης της ινσουλίνης. Αυτή η κατάσταση μπορεί να συνοδεύεται από διάφορες μεταβολικές διαταραχές των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών. Η σοβαρότητα των διαφόρων κλινικών εκδηλώσεων του διαβήτη εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία, την έκταση του ελλείμματος της δράσης της ινσουλίνης, τις συνυπάρχουσες νόσους και την έκταση της βλάβης του ιστού διαβητικής αιτιολογίας. Η νοσηρότητα και θνησιμότητα των διαβητικών ασθενών οφείλονται κατά μείζονα λόγο σε αγγειακά αίτια.⁷

Η ταξινόμηση του σακχαρώδη διαβήτη έχει γίνει από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία έχει αναθεωρήσει τα διαγνωστικά κριτήρια για την ταξινόμηση του διαβήτη και συνέστησε αλλαγές το 1997, οι οποίες στη συνέχεια έγιναν αποδεκτές από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.^{8,9}

Οι όροι διαβήτης τύπου 1 και διαβήτης τύπου 2, αντικατέστησαν τις παλιές κατηγορίες ινσουλινοεξαρτώμενος (IDDM) και μη ινσουλινοεξαρτώμενος (NIDDM) διαβήτης. Το παλιό κριτήριο κατάταξης ήταν η θεραπεία (αν και πολλοί ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη ελάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη), χωρίς όμως να αναφέρεται η φύση της υποκείμενης διαταραχής.¹⁰

Ο διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης, προκαλώντας απόλυτη ή σχετική έλλειψη ινσουλίνης. Η καταστροφή των βήτα κυττάρων είναι αυτοάνοσης προέλευσης και στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με Σ.Δ.-I ανιχνεύονται στην κυκλοφορία ενός ή περισσότερων τύπων αυτοαντισωμάτων διαβήτη τύπου 1. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη ευαισθησία σε άλλες αυτοάνοσες νόσους. Γενικά, όμως, θεωρείται ότι υπάρχει ένα γενετικό υπόστρωμα επί του οποίου παρεμβάλλονται διάφοροι περιβαλλοντικοί και ανοσολογικοί παράγοντες ή ακόμη και ορισμένοι ιοί για να εμφανιστεί ο διαβήτης.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από σχετική ανεπάρκεια της ινσουλίνης και αντίσταση στην ινσουλίνη. Αρχικά, υπάρχουν φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης.

Ο διαβήτης κύησης αφορά τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που έχουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ο διαβήτης κύησης επηρεάζει περίπου το 4% όλων των εγκύων γυναικών.

Ο διαβήτης τύπου MODY (Διαβήτης ωριμότητας των νέων) περιλαμβάνει διάφορες μορφές του διαβήτη και οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες στη λειτουργία των παγκρεατικών β - κυττάρων (μειωμένη έκκριση ινσουλίνης). Συνήθως εκδηλώνεται ως ήπια υπεργλυκαιμία σε νεαρή ηλικία και συνήθως κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο.¹¹

Δευτεροπαθής Διαβήτης: αντιπροσωπεύει μόνο το 1-2% των ασθενών με διαβήτη και προκαλείται από:

- Κυστική ίνωση, χρόνια παγκρεατίτιδα, μερική αφαίρεση του παγκρέατος, καρκίνο του παγκρέατος.
- Σύνδρομο Cushing, μεγαλακρία, θυρεοτοξίκωση, φαιοχρωμοκύττωμα, γλυκαγόνωμα.

- Φάρμακα που προκαλούν δευτερογενή διαβήτη, όπως: θειαδικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, άτυπα αντιψυχωσικά, αναστολείς πρωτεάσης.
- Συγγενής λιποδυστροφία
- Μελανίζουσα Ακάνθωση και
- Γενετικοί παράγοντες π.χ. σύνδρομο Wolfram (το οποίο είναι επίσης γνωστό ως DIDMOAD: άποιος διαβήτης, σακχαρώδης διαβήτης, οπτική ατροφία και κώφωση),¹² αταξία του Friedreich, μυοτονική δυστροφία, αιμοχρωμάτωση και ασθένειες αποθήκευσης γλυκογόνου.¹³

Ο κύριος κλινικός τύπος είναι ο ΣΔ τύπου II (μη ινσουλινοεξαρτώμενος) που αντιστοιχεί σε περίπου 80-90% όλων των περιπτώσεων.¹⁴ Αυτός ο τύπος είναι πιο κοινός σε μεσήλικες και ηλικιωμένους. Η αιτία εμφάνισης του ΣΔ τύπου II είναι ένας συνδυασμός της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και της ανεπαρκούς αντισταθμιστικής έκκρισης της ινσουλίνης από τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος.¹⁵ Σε αυτή την κατηγορία πριν την ανίχνευση του διαβήτη μπορεί να υπάρχει ένας βαθμός υπεργλυκαιμίας η οποία μπορεί να προκαλέσει παθολογικές και λειτουργικές αλλαγές σε διάφορους ιστούς-στόχους, χωρίς όμως την ύπαρξη κλινικών συμπτωμάτων. Κατά τη διάρκεια αυτής της ασυμπτωματικής περιόδου, μπορεί να ανιχνευθεί μία ανωμαλία στο μεταβολισμό των υδατανθράκων κατά τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα σε κατάσταση νηστείας ή μετά την πρόκληση διαβήτη με τη λήψη γλυκόζης από του στόματος.

Τα κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, σύμφωνα με την ADA είναι τα ακόλουθα:¹⁶

1. Συμπτώματα διαβήτη και μία τυχαία μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα $\geq 200\text{mg/dl}$ ($\geq 11,1\text{ mmol / l}$). Ο όρος «τυχαία» ορίζεται ως οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξάρτητα από το πόσος χρόνος έχει περάσει από το τελευταίο γεύμα. Τα συμπτώματα του διαβήτη περιλαμβάνουν πολυουρία, πολυδιψία και ανεξήγητη απώλεια βάρους.
2. ή επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο αίμα $\geq 126\text{mg/dl}$ ($\geq 7\text{ mmol / l}$). "Νηστεία" ορίζεται ως μη πρόσληψη τροφής για περισσότερο από 8 ώρες.
3. ή επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε 2 ώρες $\geq 200\text{mg/dl}$ ($\geq 11,1\text{ mmol / l}$) κατά τη διάρκεια της δοκιμής ανοχής γλυκόζης (Από του Στόματος Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη,

OGTT). Η δοκιμή θα πρέπει να εκτελείται όπως περιγράφεται από τον ΠΟΥ, χρησιμοποιώντας 75γρ άνυδρη γλυκόζη διαλυμένη σε νερό.

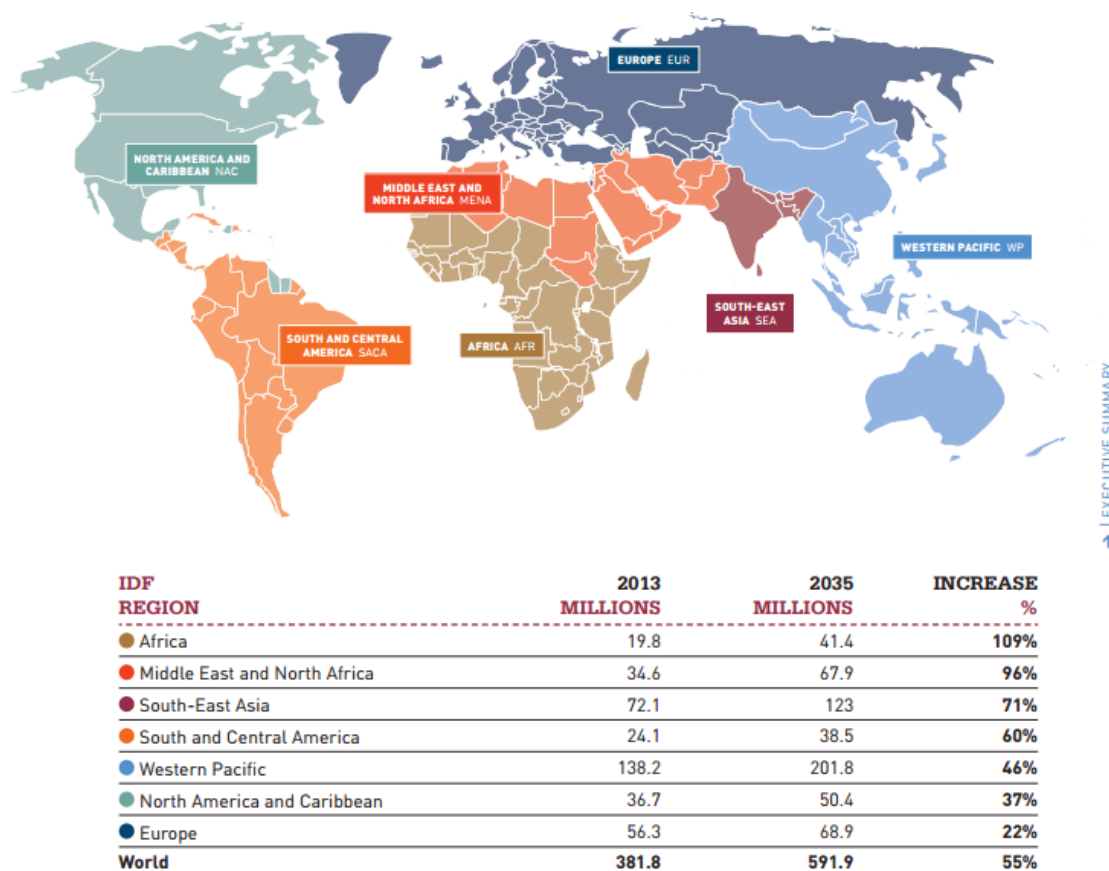
Ο ΠΟΥ και η Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF) περιλαμβάνει μόνο το 2^ο και 3^ο διαγνωστικό κριτήριο της ADA.⁵

1.2 Επιδημιολογία

Αν και ο ΣΔ υπάρχει σε όλο τον κόσμο, είναι πιο συχνός στις ανεπτυγμένες χώρες. Ο διαβήτης στις αναπτυγμένες χώρες αφορά το 11% των ατόμων άνω των 70 ετών και είναι η αιτία του 3% του συνόλου των θανάτων στο γενικό πληθυσμό. Ο ρυθμός αύξησης του διαβήτη είναι τέτοιος ώστε να θεωρείται από πολλούς ερευνητές και κλινικούς ιατρούς ως πανδημία. Η μεγαλύτερη αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ II αναμένεται στην Ασία και την Αφρική έως το 2030. Η αυξανόμενη συχνότητα του διαβήτη στις αναπτυσσόμενες χώρες ακολουθεί την τάση της αστικοποίησης και τον τρόπο ζωής της μετανάστευσης, και ίσως το πιο σημαντικό, το μοτίβο της «δυτικής διαίτας». Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχει μία περιβαλλοντική (διαιτητικά) επίδραση στην παθογένεση της νόσου, χωρίς ο μηχανισμός να είναι σαφής επί του παρόντος.¹⁷

Ο ΠΟΥ προβλέπει μια σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη, ιδιαίτερα του τύπου II, σε όλες τις χώρες. Η νόσος είναι πιο συχνή στις γυναίκες από τους άνδρες, και η διαφορά αυτή είναι πιο έντονη στις ανεπτυγμένες χώρες. Αυτό αποδόθηκε στο γεγονός ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής από τους άνδρες. Η IDF εκτιμά ότι κατά το έτος 2007, 246 εκατομμύρια άνθρωποι (το 6% του παγκόσμιου πληθυσμού) έπασχαν από διαβήτη, ενώ σύμφωνα με τον ΠΟΥ, το 2000 υπήρχαν 171 εκατ. διαβητικοί άνθρωποι σε όλο τον κόσμο, και η πρόβλεψη είναι να φθάσουν τα 325 εκατ. το 2025 και τα 366 εκατομμύρια μέχρι το 2030.¹⁸ Ωστόσο, σύμφωνα με την τελευταία ανακοίνωση της IDF για τον επιπολασμό του ΣΔ το 2012, οι διαβητικοί ασθενείς σε όλο τον κόσμο ανήλθαν σε 371 εκατ., με εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη περίπου 8.3% (βλέπε Σχήμα 1).¹⁹ Οι κύριοι λόγοι είναι η ποσοστιαία αύξηση των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων και η αυξανόμενη τάση των ανθρώπων να ασκούνται λιγότερο, με την πάροδο των ετών.

IDF Regions and global projections of the number of people with diabetes (20-79 years), 2013 and 2035



Σχήμα 1. Παγκόσμιος άτλαντας για την επικράτηση του ΣΔ από IDF. <http://www.idf.org/diabetesatlas/data-visualisations>. Πρόσβαση: 22 Απριλίου 2014.

Στην Ελλάδα περίπου το 6-7% του πληθυσμού πάσχει από γνωστό σακχαρώδη διαβήτη, ενώ το 5.4% έχει διαβήτη και δεν το γνωρίζει. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ο αριθμός των διαβητικών ασθενών στην Ελλάδα το 2007 ήταν 853.000 και αναμένεται να φθάσει τα 1.077.000 το 2025.⁴ Περίπου το 20% των ατόμων άνω των 60 ετών, κυρίως παχύσαρκοι, έχουν διαβήτη τύπου II, αλλά μόνο το 15-20% από αυτούς καταφέρνει να πετύχει το στόχο του γλυκαιμικού ελέγχου.⁹ Επίσης, στην Ελλάδα περίπου 400-500 νέοι ετησίως κάτω από την ηλικία των 20 ετών αναπτύσσει διαβήτη τύπου I.

Η συχνότητα του διαβήτη αυξάνεται με την ηλικία. Ο απολογισμός της NHANES III (Η Τρίτη Εθνική Έρευνα Υγείας και Διατροφής, 1988-1994) έδειξε ότι το 18-20% του πληθυσμού άνω των 65 ετών έχει διαβήτη και το 40% έχει είτε διαβήτη ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT).²⁰ Είναι πολύ σημαντικό το γεγονός ότι τουλάχιστον το 50% των

πασχόντων δεν γνωρίζουν ότι έχουν διαβήτη. Σε ορισμένες χώρες, το ποσοστό αυτό φτάνει το 80%. Δεδομένου ότι η συχνότητα του διαβήτη αυξάνεται, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που οφείλεται σε διαβήτη αποτελούν σημαντικά ζητήματα της δημόσιας υγείας. Ο ΣΔ είναι ένα από τα μεγαλύτερα σύγχρονα ιατρο-κοινωνικο-οικονομικά προβλήματα.

1.3 Παθογένεια

Ο ΣΔ θεωρείται μία πολυπαραγοντική νόσος του μεταβολισμού. Αρκετοί παθογενετικοί μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση του ΣΔ. Ένας από αυτούς είναι η γενετικά κληρονομική αυτοάνοση καταστροφή των β – κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων του Langerhans, που οδηγεί σε μερική ή ολική ινσουλινοπενία. Αυτό αφορά κυρίως το διαβήτη τύπου I και υφίσταται μέχρι την ανικανότητα του σώματος να χρησιμοποιήσει σωστά την ινσουλίνη, η οποία παράγεται ενδογενώς λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, όπου μετά από ένα χρονικό διάστημα προκαλείται ινσουλινοπενία και τελικά διαβήτης τύπου II.²¹

Η κύρια αιτία του διαβήτη είναι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, το οποίο είναι ένας αδένας που παράγει και εκκρίνει ινσουλίνη, μια ορμόνη που είναι σημαντική για τη διατήρηση της ζωής. Η έκκριση της ινσουλίνης στα υγιή άτομα ρυθμίζεται από τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και βοηθά στην είσοδο, χρησιμοποίηση και αποθήκευση της γλυκόζης στα κύτταρα και τους ιστούς. Ανεπάρκεια της ινσουλίνης και ως αποτέλεσμα, υπεργλυκαιμία, υπάρχει όταν το 85-90% των β - κύτταρων του παγκρέατος έχουν καταστραφεί. Ως εκ τούτου, ο χρόνος εμφάνισης του διαβήτη εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης των κυττάρων και τις ανάγκες του σώματος σε ινσουλίνη.²² Ένας άλλος μηχανισμός που έχει αναγνωριστεί τα τελευταία χρόνια είναι ο ρόλος των άλφα – κυττάρων του παγκρέατος και της αδυναμίας των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 να αναστείλλουν τη μεταγευματική έκκριση της γλυκαγόνης από τα άλφα κύτταρα, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και την εμφάνιση αντίστασης στην ηπατική ινσουλίνη. Ως αποτέλεσμα, η έκκριση ινσουλίνης είναι αυξημένη και τα βήτα κύτταρα εξαντλούνται ταχέως.²³ Η έκκριση της ινσουλίνης δεν εξαρτάται μόνο από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, αλλά επίσης και από μια ποικιλία από γαστρεντερικές ορμόνες, τις ινκρετίνες, οι οποίες ανακαλύφθηκαν πρόσφατα και αντιπροσωπεύονται κυρίως από την GLP- 1 (γλυκαγόνη πεπτίδιο 1) και GIP πεπτίδιο που επηρεάζει την έκκριση ινσουλίνης μέσω της γλυκόζης. Η GLP- 1 αυξάνει περισσότερο τη μεταγευματική

έκκριση ινσουλίνης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση της γλυκόζης. Αυτό το φαινόμενο είναι σαφώς μειωμένο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II. Σε αυτές τις σύνθετες διαταραχές εμπλέκονται γενετικοί και επίκτητοι παράγοντες.²⁴ Ο διαβήτης τύπου II είναι μία ετερογενής νόσος, η παθογένεση της οποίας αποτελείται από το συνδυασμό της εξασθενημένης δράσης της ινσουλίνης (αντίσταση στην ινσουλίνη) και της διαταραχής της έκκρισης της ινσουλίνης (προοδευτική απώλεια της μάζας και της λειτουργίας των βήτα κυττάρων). Υπάρχει μια υπόθεση που υποστηρίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης και των περιβαλλοντικών παραγόντων ενεργοποίησης, που συνδέονται με την αλλαγή του τρόπου ζωής και τη συμπεριφορά των ατόμων. Αυτοί οι παράγοντες είναι η ηλικία, η παχυσαρκία, η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Από την άλλη μεριά, το οικογενειακό ιστορικό, η δίδυμη κύηση, η αντίσταση στην ινσουλίνη και οι διαταραχές της έκκρισης ινσουλίνης σε συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με διαβήτη τύπου II διαμορφώνουν το προφίλ της γενετικής προδιάθεσης για τον ΣΔ τύπο II. Έτσι, μπορεί να ειπωθεί ότι τα γονίδια που επηρεάζουν τη δράση και την έκκριση της ινσουλίνης εκφράζονται σε ευαίσθητα άτομα.²⁴

Τα τελευταία χρόνια έχουν ξεκινήσει προσπάθειες για την ανίχνευση των γονιδίων, τα οποία είναι υπεύθυνα για το ΣΔ τύπου II. Παρά το γεγονός ότι έχουν αναφερθεί αρκετοί θετικοί γενετικοί συνδυασμοί, λίγοι είναι εκείνοι που έχουν αντιγραφεί σταθερά. Έχει, επίσης, προταθεί η υπόθεση ότι οι διάφορες γενετικές μεταβλητές σχετίζονται με την μειωμένη δράση της ινσουλίνης (WFS1, PPARG), συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που επηρεάζουν τη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Αυτό έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, διότι αυτές οι μεταβλητές μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των β - κυττάρων.²⁵

Οι Accili et al., έδειξαν ότι η σηματοδότηση της ινσουλίνης ρυθμίζει τη λειτουργία και την επιβίωση των β - κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης του IRSs (υποστρώματα του υποδοχέα της ινσουλίνης). Ειδικότερα, αναφέρθηκε ότι η ενεργοποίηση του IRS- 1 εμπλέκεται στη σύνθεση και την έκκριση της ινσουλίνης, ενώ η IRS - 2 ρυθμίζει την απόπτωση τη νεογένεση, τον πολλαπλασιασμό και το μέγεθος των β - κυττάρων (μάζα των β-κυττάρων). Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι πολυμορφισμοί της IRSs επηρεάζουν τη λειτουργία των β - κυττάρων.²⁶

Οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ τύπου II είναι οι εξής:

- Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη
- Καρδιαγγειακή νόσος
- Παχυσαρκία

- Άσκηση
- Αρτηριακή Υπέρταση
- Ιστορικό διαβήτη κύησης
- Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
- Πρώιμη διάγνωση διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας.

Η παχυσαρκία αναγνωρίζεται πλέον ως ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ τύπου II. Πολυάριθμες μελέτες (όπως η Nurses' Health Study και η Physicians Health Study) έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας και του βαθμού της παχυσαρκίας με το ΣΔ τύπου II, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.²⁷ Περισσότερο από το 85% των ατόμων με ΣΔ τύπου II είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία συνοδεύεται από αύξηση του όγκου των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA), τα οποία έχουν επιβλαβή αποτελέσματα στην ευαισθησία και σηματοδότηση της ινσουλίνης στα β-κύτταρα. Η διήθηση του λιπώδους ιστού από τα μακροφάγα, αυξάνει την έκκριση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, των χημειοκινών και των αγγειογενετικών παραγόντων, διεγείροντας τα κοιλιακά λιποκύτταρα, προάγοντας με αυτό τον τρόπο την ανάπτυξη των συστημικών και τοπικών αντιστάσεων στην ινσουλίνη. Τα διεγερμένα λιποκύτταρα εκκρίνουν μόρια προσκόλλησης (MCP -1, CCL2), τα οποία προσελκύουν μονοκύτταρα - μακροφάγα στην περιοχή της κοιλιάς. Έτσι, ο κύκλος της φλεγμονής - κοιλιακή παχυσαρκία - αντίσταση στην ινσουλίνη αναπαράγεται και συντηρείται.²⁸

Η παχυσαρκία και ιδιαίτερα η κοιλιακή παχυσαρκία, μειώνουν την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, προκαλώντας μια αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β - κύτταρα. Αυτή η αυξημένη έκκριση ινσουλίνης οδηγεί τελικά σε αντίσταση στην ινσουλίνη, εκτός και εάν συνυπάρχει γενετική διαταραχή και απουσιάζουν τα β-κύτταρα επιτρέποντας την απαραίτητη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και ως εκ τούτου, οδηγώντας σε αύξηση της γλυκόζης στο αίμα και την εμφάνιση ΣΔ τύπου II. Το γεγονός ότι περίπου το ήμισυ των παχύσαρκων ατόμων θα αναπτύξουν διαβήτη ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη επιβεβαιώνει το σενάριο της γενετικής προδιάθεσης για την εμφάνιση του διαβήτη. Επιπλέον για τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου II, η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με σημαντικούς καρδιαγγειακούς κινδύνους, όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Έχουν περιγραφεί διάφοροι παράγοντες που, όταν υπάρχει η παχυσαρκία συμβάλλουν στην αύξηση της αντίστασης των ιστών-στόχων στην ινσουλίνη. Μεταξύ

αυτών είναι ο TNF- α , η IL- 6, τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA), η λεπτίνη, η MCP - 1, κλπ..²⁹

Ο TNF- α εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα, μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη των ιστών (μέσω φωσφορυλίωσης στις θέσεις σερίνης - θρεονίνης του IRS - 1 υποστρώματος, οδηγώντας σε μείωση στη δραστικότητα της κινάσης PI-3), αυξάνει την έκκριση της FFA βελτιώνοντας τη λιπόλυση στα λιπώδη κύτταρα και ενεργοποιεί το σημαντικό παράγοντα μεταγραφής NP- kB (ρυθμίζει την έκφραση πολλών φλεγμονωδών μορίων). Τέλος, διεγείρει την παραγωγή άλλων κυτοκινών που αυξάνουν άμεσα την αντίσταση στους σκελετικούς μυς.

Η IL- 6 (ιντερλευκίνη-6) αυξάνει τη λιπόλυση στα λιποκύτταρα και αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ηπατικά κύτταρα. Η χημειοκίνη MCP- 1 (Μονοκυτταρική Χημειοελκτική Πρωτεΐνη-1) επηρεάζει την ευαισθησία των λιποκυττάρων στην ινσουλίνη και προάγει την πρόσφυση, τη μεταφορά και τη διήθηση του λιπώδους ιστού από τα μακροφάγα. Τα τελευταία αυξάνουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών μορίων από τον λιπώδη ιστό. Η λεπτίνη εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, συνδέεται στενά με τα επίπεδα ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας και το ποσοστό του σωματικού λίπους και συμβάλλει στην προσθήκη και το φιλτράρισμα του λιπώδους ιστού από τα μακροφάγα.³⁰

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη στους μυς και το ήπαρ, μειώνουν την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς και αυξάνουν την ηπατική γλυκονεογένεση. Η συνδυασμένη επίδραση των κυτοκινών και της FFA αυξάνει σημαντικά την ενδοκυτταρική συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στα μυϊκά κύτταρα, και συνεπώς αυξάνει σημαντικά την αντίσταση του λιπώδους ιστού, των μυών και των ηπατικών κυττάρων στην ινσουλίνη.³¹

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η επακόλουθη υπερινσουλιναιμία δεν επαρκούν για να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του ΣΔ τύπου II, εάν δεν συνυπάρχουν κληρονομική (γονίδιο που ταυτοποιείται) ή επίκτητη δυσλειτουργία των β -κυττάρων στο πάγκρεας που οδηγεί σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Η επίκτητη δυσλειτουργία στα β -κύτταρα είναι ποιοτική και ποσοτική, αφού εκτός από προβληματική λειτουργία μειώνεται προοδευτικά και η μάζα των κυττάρων. Σε αυτή την περίπλοκη δυσλειτουργία συμβάλλει η αυξημένη FFA, η χρόνια υπεργλυκαιμία σε φάση δυσγλυκαιμίας (διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και μειωμένη ανεκτικότητα στη γλυκόζη) και η αντίσταση στην ινσουλίνη, λόγω της παρουσίας αυξημένων επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες εμποδίζουν τη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης στα β - κύτταρα και, τέλος, την απόθεση αμυλοειδούς στα νησίδια του

Langerhans.³² Όλοι αυτοί οι παράγοντες οδηγούν σε αυξημένες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αυξημένο ενδοκυτταρικό οξειδωτικό στρες, που προάγουν την απόπτωση των β-κυττάρων και, τέλος, μειώνουν τη μάζα και τη λειτουργικότητά τους και τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου II.³³

1.4 Κλινική εικόνα

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ τύπου II έχουν κατά κύριο λόγο μια περίοδο χωρίς συμπτώματα, η οποία χαρακτηρίζεται από μια ανώμαλη αντίδραση στη δοκιμασία της γλυκόζης, χωρίς όμως να πληρούνται τα κριτήρια του διαβήτη (βλέπε πίνακα 1).^{10,14} Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 αποτελεί το τελικό στάδιο ενός συνδρόμου που έχει αναπτυχθεί σταδιακά και χαρακτηρίζεται από αντίσταση των ιστών-στόχων στη δράση της ινσουλίνης, που δεν μπορεί να αντισταθμιστεί με την υπερέκκριση των β-κυττάρων. Μεγάλες μελέτες έχουν δείξει ότι η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη έχει διαταραχθεί 10-20 χρόνια πριν την εμφάνιση του πραγματικού διαβήτη σε πληθυσμούς που έχουν προδιάθεση. Έχει, επίσης, δείξει ότι κατά τη στιγμή της εμφάνισης του ΣΔ τύπου II, υπάρχει ήδη μείωση 50% στη λειτουργία των β-κυττάρων, η οποία αναπτύχθηκε σταδιακά ως αποτέλεσμα της τοξικότητας λίπους και της γλυκοτοξικότητας στα β-κύτταρα.³⁴ Στο πρωτογενές στάδιο, μερικοί άνθρωποι έχουν ένα σύνολο ισχυρών παραγόντων κινδύνου, όπως η κεντρική παχυσαρκία, η υπερτριγλυκεριδαιμία, η χαμηλή HDL - χοληστερόλη, η υψηλή αρτηριακή πίεση και η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι οποίοι συνδέονται με μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συστήνεται στους ασθενείς να αλλάξουν τον τρόπο ζωής τους. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς δεν μπορούν να χάσουν βάρος και αναπτύσσουν καθυστερημένα επιπλοκές του διαβήτη, λόγω της σταδιακής εγκατάστασης μικρο-και μακρο - αγγειακής νόσου.³⁵

Τα τρία κύρια συμπτώματα του διαβήτη είναι η πολυδιψία, η πολουρία και η πολυφαγία με συνοδό απώλεια βάρους, τα οποία βοηθούν στη διάγνωση της νόσου. Η εμφάνισή τους είναι συνήθως πολύ αργή.^{5,36} Είναι ανάγκη να ανακαλύπτουν οι επαγγελματίες υγείας τις ευαίσθητες ομάδες του πληθυσμού με αυξημένη ευαισθησία, καθώς επίσης και εκείνους τους ανθρώπους που έχουν κρυμμένα συμπτώματα, όπως υποτροπιάζουσες κολπίτιδες στις γυναίκες και βαλανοποσθίτιδα στους άνδρες, συχνή δοθιήνωση, καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων, μεταγευματική υπνηλία, ανεξήγητες διαθλαστικές ανωμαλίες, κόπωση το πρωί και αδικαιολόγητη στυτική δυσλειτουργία στη μέση ηλικία. Αυτά τα συμπτώματα φέρουν υποψία διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη ή

ΣΔ τύπου II και είναι απαραίτητη ειδική εργαστηριακή δοκιμή για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να δοθεί έγκαιρη θεραπεία προκειμένου να αποφευχθούν οι χρόνιες επιπλοκές της νόσου.³⁷

Πίνακας 1 : Διαγνωστικά κριτήρια για σακχαρώδη διαβήτη και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη

	Επίπεδα Γλυκόζης σε Νηστεία	2 ώρες μετά τη λήψη 75gr Γλυκόζης	Αυξημένος κίνδυνος για:
Διαβήτης	>7.0 mmol/l	> 11.1 mmol/l	Καρδιαγγειακές νόσους, νεφροπάθεια, νευροπάθεια, οφθαλμολογικές νόσοι
Μειωμένη Ανοχή στη Γλυκόζη	< 7.0 mmol/l	7.8-11.0 mmol/l	Διαβήτης και καρδιαγγειακές νόσοι

Οι διαβητικοί ασθενείς είναι επιρρεπείς σε πολλαπλές και σύνθετες επιπλοκές, λόγω της ανάπτυξης και της εγκατάστασης μιας σοβαρής αγγειακής νόσου, με αποτέλεσμα να προκαλείται μακρο- και μικρο- αγγειοπάθεια. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές παθήσεις - μακροαγγειακές νόσους (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσος, νόσος στεφανιαίας αρτηρίας) και μικροαγγειακές νόσους (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, μικρολευκωματινουρία - νεφροπάθεια). Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει αυξημένη ευαισθησία των διαβητικών ασθενών στην ανάπτυξη των λοιμώξεων (π.χ., διαβητικό πόδι), η οποία είναι μια σημαντική αιτία νοσηρότητας. Σύμφωνα με τα δεδομένα από μια μεγάλη προοπτική μελέτη για το ΣΔ τύπου II στο Ηνωμένο Βασίλειο (UKPDS), το 50% των διαβητικών ασθενών τύπου II, οι οποίοι ανακάλυψαν διαβήτη για πρώτη φορά, είχε ήδη κάποιες από τις χρόνιες επιπλοκές σε μικρά ή μεγάλα αγγεία τους.³⁴ Αυτό καθιστά ακόμη πιο επιτακτική την ανάγκη για την έγκαιρη αναζήτηση, διάγνωση και τη θεραπεία.

1.5 Θεραπεία

Τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί διάφορες μελέτες για να προσδιοριστεί η ικανότητα και τα οφέλη των διαφόρων στρατηγικών πρόληψης ή της καθυστερημένη εμφάνισης του ΣΔ τύπου II. Το πρώτο βήμα της θεραπείας είναι η παρέμβαση με δίαιτα και άσκηση, η οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στη βελτίωση της γλυκαιμίας και στη μείωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (μελέτες DPS, DPP).³⁸ Καθώς εξελίσσεται ο προδιαβήτης, η φαρμακολογική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας και των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο καθίσταται αναγκαία. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό είναι η μετφορμίνη (μελέτες DPP, IDPP),³⁸ η

ακαρβόζη (STOP - NIDDM)³⁹ και οι θειαζολιδινεδιόνες (DREAM, ACTNOW).⁴⁰ Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτά τα φάρμακα μειώνουν την εξέλιξη του προδιαβήτη σε διαβήτη.

Τα τελευταία έτη, έχει επιτευχθεί μεγάλη βελτίωση όσον αφορά την ποιότητα και τη διάρκεια της ζωής των διαβητικών ασθενών, λόγω της κατανόησης του παθοφυσιολογικού μηχανισμού του ΣΔ τύπου II και την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών παραγόντων για την καθυστέρηση της εξέλιξης και την ιδανική ρύθμιση του ΣΔ. Ωστόσο, η θεραπεία της νόσου παραμένει ανεπαρκής, πρώτον, λόγω της πολυπλοκότητας του παθοφυσιολογικού μηχανισμού του ΣΔ τύπου II η οποία απαιτεί την χρήση πολλαπλών φαρμάκων για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου, και εν μέρει λόγω της αποτυχίας οποιουδήποτε φαρμάκου να πετύχει το στόχο της θεραπείας σε βάθος χρόνου. Έτσι, το όριο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) < 6.5-7%, το οποίο είναι το επίπεδο όπου υπάρχει προστασία χρόνιων επιπλοκών, επιτυγχάνεται μόνο στο 15-20% των ασθενών.⁴¹ Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η θεραπεία του διαβητικού συνδρόμου δεν είναι δυνατή, αν δεν ληφθούν υπόψη και δε στοχευθούν σωστά όλες οι παράμετροι που σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε αυτή την πολυπαραγοντική ασθένεια. Έτσι, η θεραπεία των διαβητικών ασθενών είναι πολυεπίπεδη και ταυτόχρονα με τα επίπεδα γλυκόζης πρέπει να αντιμετωπιστούν επιθετικά όλοι οι άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και το κάπνισμα.

1.5.1. Αντιδιαβητική αγωγή

Ο πιο σημαντικός παράγοντας για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του διαβήτη είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής όσον αφορά τη σωματική δραστηριότητα και τη διατροφή. Μελέτες έχουν δείξει ότι η διατήρηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) κάτω από 25kg/m², η κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε φυτικές ίνες και ακόρεστα λιπαρά, η διατροφή με μικρή κατανάλωση κορεσμένων και τρανς λιπών και χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, η τακτική άσκηση, η απουσία καπνίσματος και η περιορισμένη κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης του διαβήτη και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.⁴² Οι οδηγίες για την αλλαγή του τρόπου ζωής θα πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τη φυσική και λειτουργική κατάσταση του κάθε ασθενούς.⁴³

Μέχρι το 1990 υπήρχαν μόνο 3 κατηγορίες υπογλυκαιμικών παραγόντων: οι σουλφονουλουρίες, τα διγουανίδια και η ακαρβόζη. Περίπου 20 χρόνια αργότερα, ήταν διαθέσιμες άλλες 5 κατηγορίες: οι θειαζολιδινεδιόνες, οι μεγλιτινίδες, οι ενεργοποιητές

του GLP - 1, τα ανάλογα του GLP - 1 και οι αναστολείς DPP - 4. Έτσι, στη σημερινή εποχή οι συνολικές κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II είναι: η ινσουλίνη, οι σουλφονουλουρίες, τα διγουανίδια, οι αναστολείς της γλυκοσιδάσης, οι θειαζολιδινοδιόνες, οι μεγλιτινίδες και οι ινκρετίνες (ινκρετινομιμητικά του GLP - 1 υποδοχείς και αναστολείς του DPP-4). Η επιλογή για την καλύτερη και πιο αποτελεσματική θεραπεία της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II θα πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τους ακόλουθους παράγοντες: τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, την ηλικία και το βάρος του ασθενούς, την παρουσία ή απουσία υπολειμματικής έκκριση της ινσουλίνης, το βαθμό υπεργλυκαιμίας και τα επίπεδα στα οποία οι επαγγελματίες υγείας θέλουν να ρυθμίσουν το σάκχαρο στο αίμα, την ταχύτητα και τον τρόπο δράσης του φαρμάκου, το βαθμό συμμόρφωσης του ασθενούς, την επίδραση αυτών των φαρμάκων στα λιπίδια, τις αντενδείξεις και τις παρενέργειες των φαρμάκων.⁴⁴

1.5.1.1. Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι ο πρώτος θεραπευτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη. Είναι η πιο αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση για τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας, επειδή η κατάλληλη τιτλοποίηση της θεραπείας με ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει στην επίτευξη των θεραπευτικών στόχων, ανεξάρτητα από τα πρώτα επίπεδα της HbA1c.

Η ινσουλίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία από τα τέλη της δεκαετίας του '50. Σήμερα, υπολογίζεται ότι μόνο το ένα τρίτο των ασθενών με ΣΔ τύπου II ακολουθεί θεραπεία με ινσουλίνη και το 15% συνδυασμό ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων.⁴⁵

Μια βρετανική προοπτική μελέτη - UKPDS 4,^{34,41} η οποία αφορά ασθενείς με διαβήτη τύπου II, έδειξε ότι μετά το πρώτο έτος της θεραπείας, ο έλεγχος του σακχάρου στο αίμα με οποιαδήποτε θεραπεία έχει προοδευτικά επιδεινούμενες επιπτώσεις, οι οποίες κατά κύριο λόγο οφείλονται στην εξασθενημένη λειτουργία των β-κυττάρων. Ως αποτέλεσμα, κάθε ασθενής με ΣΔ τύπου II, πρέπει να προσαρμόζει τη θεραπευτική αγωγή του κάθε 2-5 χρόνια. Το πιο σημαντικό εύρημα της μελέτης είναι ότι η θεραπεία με ινσουλίνη πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατό. Ωστόσο, η πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔ τύπου II (80%) δεν καταφέρνουν να ελέγξουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους, ακόμη και μετά τη θεραπεία με ινσουλίνη.

Σήμερα υπάρχει ένα ευρύ φάσμα ινσουλινών (βραδείας δράσης ινσουλίνης, σταθερή και 24ωρη δράση με μικρό κίνδυνο υπογλυκαιμίας [Lantus, Levemir], ινσουλίνη υπερταχείας δράσης που χρησιμοποιείται για τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία [NovoRapid, Apidra, Humalog], ινσουλίνες μέσης διάρκειας που είναι ένα μίγμα ταχείας και ενδιάμεσης δράσης [NovoMix 30, Humalog Mix 25/75, Humalog Mix 50/50]), που δημιουργούν νέες ευκαιρίες για καλύτερη και ιδανικότερη ρύθμιση των διαβητικών ασθενών. Η σύγχρονη ινσουλινοθεραπεία με τις βασικές ινσουλίνες και της ταχείας - δράσης, προσφέρει βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης σε δύο σχήματα και σε συνδυασμό με ένα υπογλυκαιμικό παράγοντα, καθώς και με την ενέσιμη βασική ινσουλίνη.⁴⁶

1.5.1.2. Σουλφονουλουρίες

Οι σουλφονουλουρίες είναι φάρμακα τα οποία προκαλούν την έκκριση της ινσουλίνης και είναι αποτελεσματικές μόνο στην περίπτωση που υπάρχουν ενεργά β-κύτταρα και υπολειπόμενη έκκριση ινσουλίνης.³⁴ Η κύρια λειτουργία τους είναι η διέγερση των β-κυττάρων του παγκρέατος προκειμένου να αυξήσουν τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης. Με αυτόν τον τρόπο, μειώνουν το σάκχαρο του αίματος. Επίσης, μειώνουν τη γλυκονεογένεση στο συκώτι και βελτιώνουν μερικώς τη μειωμένη μετασυναπτική δράση της ινσουλίνης στους μυς και στο λιπώδη ιστό. Ο βαθμός της έκκρισης ινσουλίνης εξαρτάται από την εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων, την εκκριτική δράση της χορηγούμενης σουλφονουλουρίας (ισχυρότερες είναι οι σουλφονουλουρίες πρώτης γενιάς και η γλιβενκλαμίδα), τη διάρκεια της δράσης (η γλιβενκλαμίδα και η γλιμεπιρίδη έχουν μεγαλύτερη δράση από τις νεότερες σουλφονουλουρίες) και τη δοσολογία, δεδομένου ότι η έκκριση ινσουλίνης είναι δοσοεξαρτώμενη.

Οι σουλφονουλουρίες είναι αρκετά δραστικές στη συμπτωματική θεραπεία των διαβητικών ασθενών. Ο περιορισμός των δραστηριοτήτων τους είναι ότι δεν βελτιώνουν τη δράση των β - κυττάρων (μελέτη ADOPT).⁴⁷ Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η υπογλυκαιμία, η οποία εμφανίζεται συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτό το γεγονός είναι πολύ συχνό ειδικά με σουλφονουλουρίες πρώτης γενεάς και με τη γλιβενκλαμίδα.⁴⁸ Σύμφωνα με τη μελέτη της Πανεπιστημιακής ομάδας του Προγράμματος διαβήτη (UGDP), η θεραπεία με σουλφονουλουρίες αυξάνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.⁴⁹ Η δήλωση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε από τις μελέτες UKPDS³⁴ και ADVANCE.⁵⁰ Παρά το γεγονός ότι, οι σουλφονουλουρίες είναι μια αξιόπιστη, οικονομική και αποτελεσματική

θεραπεία, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να δώσουν προσοχή στον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας.

1.5.1.3. Διγουανίδια

Η κύρια ουσία διγουανιδών είναι η μετφορμίνη. Τα διγουανίδια επηρεάζουν και βελτιώνουν το φαινόμενο της αντοχής στην ινσουλίνη.³⁴ Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο ο συνδυασμός τους με άλλα φάρμακα είναι σε πολλές περιπτώσεις η πιο αποτελεσματική θεραπεία. Η μετφορμίνη είναι παλιό φάρμακο. Χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική από τα τέλη της δεκαετίας του '50. Η μετφορμίνη πλήττει κυρίως το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιποπρωτεϊνών. Η κύρια δράση της είναι η μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ, δεδομένου ότι αναστέλλει τη γλυκονεογένεση και καταστέλλει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης, μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη από τα ηπατοκύτταρα και τελικά βελτιώνει τη γλυκαιμία κατά τη διάρκεια νηστείας.⁵¹ Σε μοριακό επίπεδο, η μετφορμίνη ενεργοποιεί την κινάση AMP και οδηγεί σε βελτιωμένη ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη.⁵² Επίσης, επιβραδύνει την απορρόφηση της γλυκόζης από το γαστρεντερικό σωλήνα και ως αποτέλεσμα μειώνει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, την υπερινσουλιναιμία κορυφής και έμμεσα μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι μέσω της δράσης της κινάσης της τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης και της δράση της επί των μεταφορέων της γλυκόζης, οι οποίοι αυξάνουν την ενδοκυτταρική μετάδοση του μηνύματος της ινσουλίνης και αυξάνουν τη χρήση της γλυκόζης σε περιφερικούς ιστούς.⁵³ In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η μετφορμίνη προστατεύει τα β-κύτταρα με τη μείωση του οξειδωτικού στρες.⁵⁴ Επιπλέον, η μετφορμίνη μειώνει την οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, βελτιώνει το προφίλ των λιπιδίων και σε πολλές περιπτώσεις δείχνει αντιοξειδωτικό δραστηριότητα συμβάλλοντας στην απώλεια βάρους.⁵⁵ Υπήρξαν, επίσης, αναφορές για θετικά αποτελέσματα στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, την αγγειοπροστατευτική δράση και τη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου.⁵⁶

Η μετφορμίνη είναι το φάρμακο εκλογής για τους παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και μπορεί να χορηγηθεί παράλληλα με όλα τα αντιδιαβητικά δισκία και την ινσουλίνη με πολύ καλά αποτελέσματα. Επίσης, χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της ανάπτυξης του διαβήτη σε άτομα με μειωμένη ανοχή γλυκόζης.⁵⁵ Επιπλέον, έχει δείξει ότι μειώνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.³⁴ Για τους λόγους αυτούς, η μετφορμίνη έχει τοποθετηθεί από την ADA και την EASD (Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Διαβήτη) στο πρώτο βήμα του αλγορίθμου

θεραπείας.⁵⁷ Οι παρενέργειες της μετφορμίνης περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές (κυρίως διάρροια και μετεωρισμό) και αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική, νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια, εγκυμοσύνη, αλκοολισμό και σοβαρές λοιμώξεις και θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά όταν ο ασθενής πρόκειται να κάνει εξετάσεις με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού.⁵⁵ Έτσι, οι ευεργετικές επιδράσεις της μετφορμίνης είναι οι ακόλουθες:

- Μειώνει την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης
- Σπάνια προκαλεί υπογλυκαιμία
- Τεκμηριωμένη θετικό προφίλ ασφάλειας
- Υψηλό αρχικό ποσοστό ανταπόκρισης
- Δεν αυξάνει το σωματικό βάρος
- Προωθεί το προφίλ των λιπιδίων
- Βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου
- Μειώνει τις μακροαγγειακές επιπλοκές (UKPDS)
- Χαμηλό κόστος

1.5.1.4. Αναστολείς της α- γλυκοσιδάσης

Οι αναστολείς της α- γλυκοσιδάσης επιβραδύνουν την απορρόφηση των πολυσακχαριτών από το λεπτό έντερο, μειώνοντας έτσι τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης χωρίς να προκαλεί υπογλυκαιμία. Το μόνο φάρμακο της κατηγορίας αυτής που υπάρχει στην Ελλάδα είναι η ακαρβόζη. Έχει ήπια αντιδιαβητική δράση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II με ήπιο διαβήτη, στους οποίους μόλις διαγνωστεί, ή σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή άλλα αντιδιαβητικά δισκία σε σοβαρές περιπτώσεις. Οι βασικοί περιορισμοί για την ευρεία χρήση των φαρμάκων αυτών είναι η ανάγκη για συχνή λήψη πριν από κάθε γεύμα και οι γαστρεντερικές παρενέργειες.⁵⁸

1.5.1.5. Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες (πιογλιταζόνη) είναι αντι- διαβητικοί παράγοντες που δρουν αυξάνοντας την ευαισθησία των ιστών -στόχων στη δράση της ινσουλίνης. Για το λόγο αυτό, ονομάζονται ευαισθητοποιητές ινσουλίνης. Η δράση τους επιτυγχάνεται μέσω της ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων, τους PPAR-gamma. Αυτοί οι υποδοχείς εκφράζονται κυρίως στο λιπώδη ιστό και δευτερευόντως στο ήπαρ και στο σκελετικό μυ. Πρόκειται για δύο ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς και μεταγραφικούς

παράγοντες που επαναπρογραμματίζουν τη γονιδιακή έκφραση.⁵⁹ Οι Θειαζολιδινοδιόνες είναι δυναμικοί και εκλεκτικοί αγωνιστές των PPAR-gamma υποδοχέων, οδηγώντας σε αύξηση της έκφρασης της αλληλουχίας ενός γονιδίου, όπως τη λιποπρωτεΐνη της λιπάσης, τη γλυκοκινάση, τη GLUT- 4, κλπ. Επίσης, η ενεργοποίηση του PPAR - gamma υποδοχέα διαφοροποιεί τη μεγάλη αντίσταση στην ινσουλίνη των κοιλιακών λιποκυττάρων σε μικρή αντίσταση των λιποκυττάρων στην υποδόριο περιοχή. Οι θειαζολιδινοδιόνες εκκρίνουν σημαντικά μικρότερες ποσότητες FFA, λεπτίνη και TNF-a και μεγαλύτερες ποσότητες αδιπονεκτίνης, η οποία βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Με τον τρόπο αυτό, η ολική αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ και τους μύς μειώνεται οδηγώντας σε αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης από τους μύς και τα λιπώδη κύτταρα και σε μειωμένη ενδογενή παραγωγή γλυκόζης από τα ηπατοκύτταρα και έμμεσα βελτιώνουν τη λειτουργία των β - κυττάρων που οφείλεται στη μείωση της γλυκοτοξικότητας και λιποτοξικότητας.⁶⁰ Στη μελέτη ADOPT, η ροσιγλιταζόνη διατήρησε το γλυκαιμικό έλεγχο για σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τη μετφορμίνη και τη γλιβενκλαμίδα.^{47,61} Φαίνεται ότι οι γλιταζόνες έχουν και άλλες ευεργετικές επιδράσεις, όπως το μεταβολισμό των λιπιδίων (μελέτη PROACTIVE),⁶² τη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, την πήξη του αίματος, τη μείωση της μικρολευκωματινουρίας, έχουν αντιοξειδωτική δράση και μειώνουν το πάχος της έσω καρωτίδας (μελέτη Chicago).⁶¹ Αλλά η πιο σημαντική παρενέργεια είναι ότι οι ασθενείς αυξάνουν το βάρος τους λόγω του αυξημένου λίπους και της διατήρησης των υγρών, το οποίο προκαλεί οίδημα στο 4.5% των ασθενών. Για το λόγο αυτό, η χορήγηση τους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αντενδείκνυται.⁶³ Εξαιτίας του γεγονότος ότι η καρδιαγγειακή ασφάλεια του φαρμάκου είναι συζητήσιμη, η κυκλοφορία της ροσιγλιταζόνης έχει ανασταλεί (2010) με απόφαση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.⁶⁴

1.5.1.6. Μεγλιτινίδες

Οι μεγλιτινίδες (ρεπαγλινίδη και νατεγλινίδη) είναι φάρμακα που διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης και έχουν ταχύτερη και μικρότερη έκκριση ινσουλίνης από τις σουλφονουλουρίες. Η δράση τους απαιτεί ενεργά β-κύτταρα. Απορροφώνται πολύ γρήγορα και προκαλούν ταχεία έκκριση ινσουλίνης, αποκαθιστώντας μερικώς την ανώμαλη έκκριση ινσουλίνης. Έτσι, χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Θα πρέπει να λαμβάνεται 15 λεπτά πριν από κάθε γεύμα. Χορηγείται παράλληλα με μετφορμίνη προκειμένου να αντιμετωπίσει τόσο τη μεταγευματική

(μεγλιτινίδες), όσο και την υπεργλυκαιμία νηστείας (μετφορμίνη). Για αυτή την κατηγορία φαρμάκων δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες με ισχυρά καρδιαγγειακά τελικά σημεία.⁶⁵

1.5.1.7. Ινκρετίνες (Ινκρετινομιμητικά του GLP - 1 υποδοχέα και αναστολείς της DPP-4)

Οι ινκρετίνες είναι πεπτιδικές ορμόνες που εκκρίνονται από εντερο-ενδοκρινή κύτταρα της γαστρεντερικής οδού μετά την κατανάλωση ενός γεύματος που περιέχει υδατάνθρακες ή λίπη και είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης της γλυκόζης. Ρυθμίζουν την έκκριση των παγκρεατικών κυττάρων ως μέρος του «εντεροπαγκρεατικού» άξονα. Υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες των ινκρετινών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης: το πεπτίδιο που μιμείται τη δράση της γλυκαγόνης (GLP- 1) και το πεπτίδιο που επηρεάζει την έκκριση ινσουλίνης μέσω της γλυκόζης (GIP). Το GLP- 1 αποτελείται από 30 αμινοξέα και εκκρίνεται από τα L κύτταρα του ειλεού και του παχέος εντέρου. Η GIP αποτελείται από 42 αμινοξέα και εκκρίνεται από ενδοκρινή κύτταρα K τα οποία βρίσκονται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και το λεπτό έντερο. Οι δράσεις τους έγκειται μέσω ενεργοποίησης υποδοχέα (GLP-1R και GIP -K) που βρίσκονται σε διάφορους ιστούς (GLP-1R σε A και B-κύτταρα, ΚΝΣ, την καρδιά, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, το γαστρεντερικό σύστημα, GIP -K B-κύτταρα, ΚΝΣ και το λιπώδη ιστό). Η ινσουλινοτρόπος δράση του GLP- 1 εξαρτάται από την γλυκόζη και μειώνεται σημαντικά όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι πιο κοντά στο φυσιολογικό. Έτσι, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας ελαχιστοποιείται.⁶⁶ Μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με ΣΔ τύπου II έχουν μειώσει σημαντικά την έκκριση GLP-1. Τα επίπεδα του GIP είναι κανονικά, αλλά δεν είναι ικανά να διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης στη δεύτερη φάση.⁶⁷

Πειράματα σε ζώα έχουν δείξει ότι η χορήγηση GLP - 1 αναστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό τους και προάγει τη νεογένεση των νησιδίων του παγκρέατος από άλλα προγονικά κύτταρα.⁶⁶ Συνοπτικά, οι δράσεις των GLP- 1 είναι οι ακόλουθες:

- Διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης με εξαρτώμενη από τη γλυκόζη τρόπο, επαναφέρουν την πρωτογενή έκκριση της ινσουλίνης και αυξάνουν τη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II
- Μειώνουν την υπεργλυκαιμία που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΣΔ τύπου II.
- Μειώνουν την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος

- Εάν επιβεβαιωθούν τροφικές δράσεις των ανθρώπινων παγκρεατικών κυττάρων, μπορούν να καθυστερήσουν την πρόοδο του διαβήτη.

Ο χρόνος ημιζωής του GLP - 1 είναι 1-2 λεπτά, διότι καταβολίζεται γρήγορα από το ένζυμο DPP- 4, γεγονός που το καθιστά δύσκολο να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική. Έτσι, η φαρμακευτική έρευνα και η βιομηχανία ανέπτυξε φάρμακα που έχουν δραστηριότητα όμοια με το GLP - 1 και είναι ανθεκτικά στη δράση του DPP- 4 και φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο DPP- 4. Τα πρώτα είναι αγωνιστές των GLP - 1 υποδοχέων και ονομάζονται GLP- 1 ανάλογα ή ινκρετινομιμικά (Loveshin & Drucker, 2009), ενώ τα δεύτερα ονομάζονται αναστολείς DPP-4, χορηγούνται per os και αναστέλλουν τη δράση του DPP- 4.⁶⁶

Το 2005, η FDA (Υπηρεσία Τροφίμων και Χορήγησης Φαρμάκων) ενέκρινε την πρώτη ινκρετίνη που ανήκει στην κατηγορία των GLP - 1 και ονομάζεται εξενατίδη.⁶⁸ Χορηγείται υποδορίως και έχει διάρκεια δράσης περίπου 6 ώρες. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ναυτία.⁶⁹ Μερικές μελέτες έχουν δείξει ευεργετική επίδραση επί του μεταβολισμού των λιπιδίων, μείωση της πίεσης του αίματος και καρδιοπροστατευτική δράση.⁷⁰ Στην Ελλάδα, «κυκλοφορούν» η σιταγλιπτίνη (που εγκρίθηκε από τη FDA το 2006) και η βιλνταγλιπτίνη (εγκρίθηκε το 2008).⁷¹ Αυτά τα φάρμακα έχουν αποδειχθεί από μελέτες και μετα- αναλύσεις ότι είναι ήπια αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα τα οποία είναι ασφαλή και δεν έχουν σημαντικές παρενέργειες.⁷²

1.5.2. Υπολιπιδαιμικά Φάρμακα

Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από τις διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς.⁷³ Ο εντοπισμός και η θεραπεία της αθηρογενετικής δυσλιπιδαιμίας του διαβήτη αποτελεί σημαντικό μέρος της θεραπείας τους. Οι διαβητικοί ασθενείς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς πρέπει να ελέγχουν ετησίως την ολική χοληστερόλη, την LDL - χοληστερόλη, την HDL - χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια του αίματος σε νηστεία.¹⁰ Επίσης, είναι απαραίτητο, πριν από κάθε υπολιπιδική θεραπεία να ελέγχεται και να αποκλείεται το ενδεχόμενο της πρωτοβάθμιας ή άλλης αιτίας της δευτεροβάθμιας δυσλιπιδαιμίας (π.χ. υποθυρεοειδισμός, νεφρωσικό σύνδρομο, φάρμακα κ.λπ.).

Ανωμαλίες στις λιποπρωτεΐνες υπάρχουν ήδη από τη μακροπρόθεσμη ασυμπτωματική προ- διαβητική φάση και συμβάλλουν ουσιαστικά στην αύξηση του κινδύνου για μακροαγγειακή νόσο.⁷³ Η πρόταση των Haffner et al. ότι «το ρολόι του διαβήτη για μακροαγγειακή νόσο αρχίζει να χτυπάει πολύ πριν από την εγκατάσταση της υπεργλυκαιμίας» φαίνεται να επιβεβαιώνεται.⁷⁴ Ο Steiner, επίσης, αναφέρει ότι ο «αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης του αίματος είναι απαραίτητος για την πρόληψη των επιπλοκών στα μάτια, στα νεφρά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα και έχει μικρή επίδραση στη συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων».⁷⁵

Κατά τη διάρκεια του προ-διαβητικού σταδίου, οι ποιοτικές και ποσοτικές ανωμαλίες στις λιποπρωτεΐνες συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη της μακροαγγειακής νόσου.⁷³ Η δυσλιπιδαιμία σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, που είναι γνωστή ως διαβητική δυσλιπιδαιμία και χαρακτηρίζεται από τα εξής:

- αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων
- κανονικά επίπεδα ολικής και LDL- χοληστερόλης
- μειωμένα επίπεδα της HDL- χοληστερόλης
- αύξηση των επιπέδων Apo-B και VLDL- χοληστερόλης και
- επικράτηση των μικρών σωματιδίων LDL.

Αυτό οφείλεται στην αντίσταση του λιπώδους ιστού στη δράση της ινσουλίνης.⁷⁶ Ενώ η δυσλιπιδαιμία είναι παρούσα σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, μόνο το 30-40% των ασθενών αυτών έχουν τριγλυκερίδια πάνω από 200mg/dl και μόνο το 10% από αυτούς έχουν πάνω από 400mg/dl. Η υπερτριγλυκεριδαιμία σε ΣΔ τύπου II δείχνει σχεδόν πάντα την παρουσία άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, όπως η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, η ηλικία, η φαρμακευτική θεραπεία για άλλες συνυπάρχουσες νόσους ή/και η καθυστερημένη έκφραση των γενετικών διαταραχών που περιλαμβάνουν τα λιπίδια.⁷⁷

Η ADA, το 2007, δημοσίευσε συστάσεις και στόχους για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας. Έτσι, προτείνει στους διαβητικούς ασθενείς να αλλάξουν διατροφικές συνήθειες, προκειμένου να βελτιωθεί το λιπιδαιμικό προφίλ τους. Ο στόχος της προτεινόμενης δίαιτας είναι η μείωση των κορεσμένων λιπαρών, των trans λιπαρών και της χοληστερόλης και η αύξηση της πρόσληψης των ωμέγα- 3 λιπαρών οξέων, ινών, στανολών και στερολών, ενώ θα πρέπει να γίνει προσπάθεια από μέρους των ασθενών για απώλεια βάρους και, ενδεχομένως, αύξηση της σωματικής τους δραστηριότητας.⁷⁸ Θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να προστίθεται σε κάθε διαβητικό

ασθενή με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο με ή χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα λιπιδίων του. Η θεραπεία θα πρέπει να δίνεται σε όλους τους ασθενείς με ηλικία πάνω από 40 ετών και να έχουν τουλάχιστον ένα ακόμη παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου.⁷⁸ Για τους ασθενείς με μικρότερο κίνδυνο (χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και ηλικία κάτω των 40 ετών), μαζί με τη θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να δίνονται επιπλέον οδηγίες για αλλαγή του τρόπου ζωής στην περίπτωση που η LDL είναι περισσότερο από 100mg/dl ή αν ο ασθενής έχει πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.⁷⁸ Σε ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ο αρχικός στόχος είναι να μειωθεί η LDL σε επίπεδα μικρότερα από 100mg/dl (2.6 mmol/L). Σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ο στόχος είναι τα επίπεδα της LDL να μειωθούν κάτω από 70 mg / dl (1.8 mmol/L), χορηγώντας υψηλή δόση στατίνης. Εάν ο στόχος αυτός δεν επιτευχτεί με τη μέγιστη ανεκτή δόση μιας στατίνης, τότε ο εναλλακτικός θεραπευτικός στόχος είναι η μείωση των επιπέδων της LDL κατά 30-40% από την αρχική τιμή.⁷⁸

Τα επιθυμητά επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι μικρότερα από 150 mg / dl (1.7 mmol/L) και της HDL πάνω από 40mg/dl (1.0 mmol / L) στους άνδρες και υψηλότερα από 50mg/dl (1.3 mmol/L) στις γυναίκες. Ωστόσο, η προτιμώμενη στρατηγική για τη μείωση της LDL είναι η χορήγηση στατίνης. Εάν οι στόχοι δεν επιτευχθούν με τη μέγιστη ανεκτή δόση μιας στατίνης, τότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων, αν και τέτοιοι συνδυασμοί δεν έχουν μελετηθεί ευρέως όσον αφορά την επίδρασή τους στην καρδιαγγειακή νόσο και την ασφάλειά τους. Τέλος, η θεραπεία με στατίνες αντενδείκνυται στην κύηση.⁷⁸

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου II έχουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών των λιπιδίων γεγονός το οποίο συμβάλλει σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Την τελευταία δεκαετία, πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει σημαντικό όφελος από τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, κυρίως με τη χορήγηση στατινών στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή νόσο και πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.⁷⁹ Η μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και συγκεκριμένα των θανάτων από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι μεγαλύτερη σε διαβητικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή / και πολύ υψηλή LDL) και γενικά η θεραπεία με στατίνη προστατεύει περισσότερο τους διαβητικούς ασθενείς με ήπιο ή υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο.

Για τους περισσότερους διαβητικούς ασθενείς, άμεση προτεραιότητα της υπολιπιδιμικής θεραπείας είναι η μείωση των επιπέδων της LDL κάτω από 100mg/dl (2.60

mmol/L), εκτός και αν υπάρχει υπερτριγλυκεριδαιμία που χρειάζεται άμεση θεραπεία. Η αλλαγή του τρόπου ζωής με τη διατροφή, την άσκηση, την απώλεια βάρους και τη διακοπή του καπνίσματος μπορεί να βοηθήσει κάποιους ασθενείς να επιτύχουν τους στόχους των λιπιδίων τους. Αλλαγές στη διατροφή του κάθε ασθενή πρέπει να γίνεται πάντα σύμφωνα με την ηλικία, τον τύπο του διαβήτη, την αντιδιαβητική θεραπεία που ακολουθεί, τα επίπεδα των λιπιδίων και τις υποκείμενες νόσους και αποσκοπούν στη μείωση του κορεσμένου λίπους, της χοληστερόλης και των trans ακόρεστων λιπών με τη διατροφή.⁷³

Κάθε ασθενής ανταποκρίνεται διαφορετικά στη δράση των στατινών, χωρίς να μπορεί να κατανοηθεί πλήρως.⁸⁰ Ωστόσο, η μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων συνδέεται πολύ στενά με την επίδραση των στατινών και την μείωση της LDL.⁷⁹ Όταν η μέγιστη δόση των στατινών αποτύχει να πετύχει το στόχο και πετύχει μείωση των επιπέδων της LDL κατά 30-40%, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια για συνδυασμούς φαρμάκων. Η εξετιμίμπη, η φενοφιμπράτη και οι ρητίνες (συνδεδετικά των χολικών οξέων) είναι φάρμακα που προσφέρουν επιπλέον μείωση της LDL. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη σαφές κατά πόσον ο συνδυασμός των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων για τη μείωση της LDL θα μειώσει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τη μονοθεραπεία με στατίνες.⁷⁸

Η σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία πρέπει επίσης να αντιμετωπίζεται άμεσα φαρμακευτικά (φιμπράτες και ιχθυέλαια) και με την αλλαγή του τρόπου ζωής, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος της οξείας παγκρεατίτιδας. Αν δεν υπάρχει σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία, θεραπεία η οποία αποσκοπεί στη μείωση των τριγλυκεριδίων και στην αύξηση της HDL δεν είναι το ίδιο χρήσιμη όπως είναι η θεραπεία με στατίνη.⁸¹ Ο συνδυασμός των στατινών με φιμπράτες έχουν θετικά αποτελέσματα σε τρία κλάσματα των λιπιδίων, αλλά αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης και τον κίνδυνο εμφάνισης μυοσίτιδας και ραβδομυόλυσης. Στη μελέτη ACCORD, ο συνδυασμός της φαινοφιμπράτης και της σιμβαστατίνης δε μειώνει την συχνότητα θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, του μη θανατηφόρο εμφράγματος του μυοκαρδίου ή των μη θανατηφόρων εγκεφαλικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.⁸²

Κεφάλαιο 2. Σακχαρώδης Διαβήτης και Λοιμώξεις του Ουροποιητικού Συστήματος

Οι ασθενείς με ΣΔ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν λοιμώξεις σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς. Οι πιο συχνά αναπτυσσόμενες λοιμώξεις είναι εκείνες του ουροποιητικού και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς.^{1,2,83-86} Ο ΣΔ σχετίζεται με 1.4-3.4 φορές υψηλότερο κίνδυνο συμπτωματικών λοιμώξεων από το ουροποιητικό σύστημα.⁸⁷ Ο διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο και θανάτων λόγω των λοιμώξεων. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς με ΣΔ κοστίζουν περισσότερο κατά τη νοσηλεία τους στα νοσοκομεία.⁸⁴

Οι περισσότερες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος στους διαβητικούς ασθενείς είναι ασυμπτωματικές, με αποτέλεσμα να μην αναγνωρίζονται έγκαιρα και να προκαλείται σοβαρή βλάβη στα νεφρά και τελικά νεφρική ανεπάρκεια. Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν συνήθως βακτηριουρία λόγω του περιβάλλοντος του ξενιστή και των τοπικών παραγόντων κινδύνου. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές στη χημική έμφυτη ανοσία και συγκεκριμένα επηρεάζεται κυρίως η λειτουργία των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων και μονοκύτταρων / μακροφάγων. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι ένα είδος λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από την απουσία συμπτωμάτων και την παρουσία ενός σημαντικού αριθμού βακτηρίων ($>10^5$ cfu/ml) στα ούρα.²

Μελέτες έχουν δείξει, ότι ασθενείς με ΣΔ που εμφανίζουν μειωμένη λειτουργία των προαναφερθέντων κυττάρων, βελτιώνουν τη λειτουργία τους μόλις ρυθμίσουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα τους. Είναι γνωστό ότι ορισμένοι μικροοργανισμοί δραστηριοποιούνται περισσότερο και γίνονται πιο λοιμογόνοι όταν βρεθούν σε περιβάλλον με υψηλά επίπεδα γλυκόζης.⁸⁷

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος των διαβητικών ασθενών για λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος είναι αναγκαίος προκειμένου να ανιχνευθούν έγκαιρα οι πιθανές λοιμώξεις και να αποφευχθεί η ανάπτυξη σοβαρών νεφρικών επιπλοκών ή ακόμη και νεφρικής ανεπάρκειας.⁸⁷

2.1. Αιτιολογικοί Παράγοντες

Μελέτη που διεξήχθη σε ένα νοσοκομείο στην Ιαπωνία έδειξε ότι η κυριότερη αιτία εισαγωγής ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στο νοσοκομείο είναι οι λοιμώξεις και μάλιστα η επίπτωσή τους αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας των ασθενών. Οι πιο συχνές λοιμώξεις ήταν οι λοιμώξεις του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος.⁸⁸

Οι μικροοργανισμοί που είναι σε γενικές γραμμές υπεύθυνοι για τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε διαβητικούς ασθενείς είναι το *coagulase-negative staphylococci*, η *Klebsiella sp*, το *E. coli*, η *Candida sp* και το *Serratia sp*.^{2,89} Σύμφωνα με μία μελέτη, η *Serratia sp* και η *Candida sp* ήταν τα πιο συχνά μικρόβια που απομονώθηκαν από τους διαβητικούς σε αντίθεση με τους μη διαβητικούς, όπου κυριαρχούσε η *Klebsiella sp*. Στα υπόλοιπα παθογόνα δε βρέθηκε σημαντική στατιστική διαφορά.²

Σύμφωνα με άλλη μελέτη, οι υπεύθυνοι για τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος μικροοργανισμοί ήταν το *E.coli* στο 62.5% των ασθενών, ο *staphylococcus* στο 10%, ο *streptococcus* στο 12.5% και διάφορα άλλα μικρόβια στο 15% των ασθενών.⁹⁰ Άλλη μελέτη έδειξε ότι η επίπτωση του μικροβίου *E.Coli* ως αίτιο της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος ήταν 8.9 για εκείνους με ΣΔ και 3.4 για εκείνους χωρίς ΣΔ.⁸³

Σε άλλη μελέτη αναφέρθηκε ότι τα πιο συχνά μικρόβια που ήταν υπεύθυνα για τις ουρολοιμώξεις ήταν το *E.coli* και *Kl.pneumoniae*.³ Στην Ελλάδα, μία αντίστοιχη μελέτη έδειξε ότι τα πιο κοινά παθογόνα μικρόβια που ήταν υπεύθυνα για την πρόκληση λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος στους ασθενείς με ΣΔ με φθίνουσα σειρά επιπολασμού ήταν το *E. coli*, το *Candida spp.*, το *Enterococcus spp.*, η *Pseudomonas spp.*, η *Klebsiella spp.*, ο *Proteus mirabilis* και ο *Staphylococcus spp.*⁹¹

2.2. Παράγοντες Κινδύνου

Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τους παράγοντες κινδύνου που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη λοιμώξεων από το ουροποιητικό σύστημα, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα. Σχεδόν όλες οι μελέτες υποστηρίζουν ότι οι γυναίκες ήταν περισσότερο

πιθανό να έχουν ουρολοίμωξη σε σχέση με τους άνδρες, είτε έχουν ΣΔ είτε δεν έχουν.⁹² Ακόμη, η επίπτωση των ουρολοιμώξεων αυξάνεται με την ηλικία.⁹² Μία μελέτη που διεξήχθη στο Καμερούν ανέφερε ότι η ηλικία των ασθενών με ΣΔ δε φάνηκε να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη ουρολοιμώξεων, ενώ ο παράγοντας που έπαιξε ρόλο ήταν το φύλο και συγκεκριμένα το γυναικείο, αφού οι γυναίκες εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά λοιμώξεων.²

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι Geerlings et al.³ αναγνώρισαν ως παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ουρολοίμωξης το γυναικείο φύλο, την εγκυμοσύνη, την προχωρημένη ηλικία, την παρουσία ουρολοίμωξης τους τελευταίους έξι μήνες, το σακχαρώδη διαβήτη και τον ανεπαρκή ή ελλιπή έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ($HbA1c > 8.0\%$ {64 mmol/mol}). Μία μελέτη που συμπεριέλαβε 1157 ασθενείς με ΣΔ τύπου II έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και της διάρκειας του διαβήτη (ως όριο τέθηκαν τα 10 έτη) και του ανεπαρκή γλυκαιμικού ελέγχου ($HbA1c > 8.0\%$ {64 mmol/mol}). Ακόμη, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν ουρολοίμωξη σε σχέση με τους άνδρες.³

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίστηκαν με αυτά τα αποτελέσματα ήταν η αυξημένη ηλικία, το ιστορικό εμμηνόπαυσης, η μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ και οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Στη μελέτη τους οι Sanden et al.,⁸⁷ δε βρήκαν σημαντική διαφορά στον επιπολασμό των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος μεταξύ των ασθενών που έπαιρναν από το στόμα υπογλυκαιμικά φάρμακα και εκείνων που έπαιρναν ινσουλίνη. Δεν βρέθηκε, επίσης, σημαντική διαφορά ούτε στον αριθμό των ουρολοιμώξεων που αποκτούσαν οι ασθενείς. Οι παράγοντες που βρέθηκαν να επηρεάζουν την εμφάνιση των ουρολοιμώξεων των ασθενών με ΣΔ ήταν το γυναικείο φύλο, η ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών, η υψηλή συνοσηρότητα, το ιστορικό ουρολοιμώξεων και η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών.⁸⁷

Μία μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΔ δεν έχουν ούτε τις βασικές γνώσεις σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης λοιμώξεων του ουροποιητικού και αναπνευστικού συστήματος, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι είναι δύσκολο έως αδύνατο για αυτούς τους ασθενείς να αναγνωρίσουν τα συμπτώματα της λοίμωξης και να δράσουν κατάλληλα τόσο στο πεδίο της πρόληψης όσο και της θεραπείας. Επίσης, η ίδια μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΔ δε συμμορφώνονται με τις ιατρικές οδηγίες και κυρίως με τη χορηγούμενη φαρμακευτική θεραπεία. Η μη συμμόρφωση με τα αντιβιοτικά έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αντοχής των ανθρώπων αυτών στα αντιβιοτικά, την αύξηση

του κινδύνου επανεμφάνισης λοίμωξης του ουροποιητικού και αναπνευστικού συστήματος και την αύξηση του κινδύνου νοσηλείας σε νοσοκομείο και θνητότητας.⁸⁴

Στη μελέτη τους, οι Gorter et al.,⁹³ έδειξαν ότι οι γυναίκες με διάρκεια διαβήτη μεγαλύτερο από 5 έτη, εκείνες που χρησιμοποιούσαν από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα ή ινσουλίνη για να ρυθμίσουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα και εκείνες με ρετινοπάθεια ήταν σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος.

Πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η γλυκοζουρία είναι ένας παράγοντας κινδύνου που παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη συμπτωματικής λοίμωξης, ενώ το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα και η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δεν έχει σχέση με την ανάπτυξη λοίμωξης.⁸⁵

Οι ασθενείς με ΣΔ II στη Σαουδική Αραβία που είχαν ουρολοίμωξη και εκείνοι που δεν είχαν ουρολοίμωξη δε διέφεραν σημαντικά όσον αφορά την ηλικία τους. Ακόμη, δε φάνηκε να υπάρχει διαφορά στον επιπολασμό της ουρολοίμωξης μεταξύ εκείνων που ήταν ηλικίας κάτω από 60 ετών και εκείνων που ήταν ηλικίας άνω των 60 ετών. Η διάρκεια του ΣΔ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (14.5 έτη για εκείνους που είχαν ουρολοίμωξη και 13.5 έτη για εκείνους που δεν είχαν ουρολοίμωξη). Επίσης, δε διέφερε σημαντικά ούτε η γλυκοζυιωμένη HbA1c (9.4 έναντι 9.1). Οι παράγοντες που βρέθηκαν να σχετίζονται με την ουρολοίμωξη ήταν η υπέρταση, η θεραπεία με ινσουλίνη και η νεφροπάθεια.¹

2.3. Επιδημιολογία

Οι Kasyan et al., μελέτησαν 414 ασυμπτωματικές γυναίκες με ΣΔ τύπου II οι οποίες βρίσκονται στην εμμηνόπαυση και μετά από καλλιέργεια ούρων βρήκαν ότι το 32.6% αυτών είχαν ουρολοίμωξη, η οποία ήταν ασυμπτωματική. Από αυτές, όταν έγινε ξανά ανάλυση ούρων μετά από 7-10 ημέρες, το 9.9% είχε φυσιολογικά αποτελέσματα. Η διαφορά στο αποτέλεσμα αποδόθηκε στη λάθος τεχνική συλλογή ούρων και όταν η διαδικασία επαναλήφθηκε το ποσοστό λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος μειώθηκε σε 22.7%. Ένα χρόνο μετά τη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στους διαβητικούς ασθενείς, η επίπτωση λοιμώξεων μειώθηκε σε 19.4% στους ασθενείς με

ασυμπτωματική βακτηριουρία και 8.3% στους ασθενείς με συμπτωματική λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, ποσοστά σημαντικά χαμηλότερα από την ομάδα του ελέγχου που περιελάμβανε ασθενείς χωρίς διαβήτη και τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 68.4% και 18.4%.⁹⁰

Ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας στο Καμερούν ήταν 33.2%, ενώ βρέθηκε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ διαβητικών (38.3%) και μη διαβητικών (26.1%) ασθενών. Στη μελέτη του ο Geerling συμπέρανε ότι οι ασθενείς με ΣΔ έχουν υψηλότερη επίπτωση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας και λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς. Η επίπτωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας για τις γυναίκες είναι 26% για εκείνες με ΣΔ και 6% για εκείνες που δεν έχουν ΣΔ. Ο σχετικός κίνδυνος των συμπτωματικών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος μεταξύ των ατόμων με ΣΔ και των ατόμων χωρίς ΣΔ ποικίλλει από 1.39 μέχρι 1.43.⁸³

2.4. Παθοφυσιολογία

Οι βιολογικοί μηχανισμοί του αυξημένου επιπολασμού των διαβητικών ασθενών σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος δεν έχουν διευκρινιστεί μέχρι σήμερα, αλλά πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν ανοσο-μηχανισμούς που σχετίζονται με το γλυκαιμικό έλεγχο.⁸⁷ Οι εξηγήσεις που έχουν δοθεί μέχρι σήμερα είναι η επίδραση του διαβήτη στο ανοσοποιητικό σύστημα καταστέλλοντας τη δράση του. Ο διαβήτης δεν επιδρά άμεσα στο ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά έμμεσα μέσω της διατροφής. Οι ασθενείς με ΣΔ ακολουθούν συγκεκριμένα δίαιτα στα πλαίσια της θεραπείας του, με αποτέλεσμα πολλές φορές να παρατηρείται έλλειψη σε πολλά συστατικά που είναι υπεύθυνα για την ομαλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως οι βιταμίνες A, D και E, η β-καροτίνη, το φολικό οξύ, ο ψευδάργυρος, το σελήνιο, ο σίδηρος και ο Χαλκός. Σε αυτό οφείλεται και το γεγονός ότι η από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής έχει δείξει ότι μειώνει την επίπτωση των λοιμώξεων στους ασθενείς με ΣΔ. Άλλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για τον αυξημένο επιπολασμό των λοιμώξεων είναι η αυξημένη αντοχή που αποκτούν οι μικροοργανισμοί σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία μικρο- και μακρο- αγγειοπάθειας ή νευροπάθειας και ο μεγάλος αριθμός ιατρονοσηλευτικών παρεμβάσεων που γίνονται στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.^{3,94}

Μικροοργανισμοί

Ο αυξημένος επιπολασμός της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας και των ουρολοιμώξεων σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να είναι το αποτέλεσμα των διαφορών στις αντιδράσεις του ξενιστή μεταξύ διαβητικών και μη - διαβητικών ασθενών ή των διαφόρων μικροβίων που είναι υπεύθυνα για τη λοίμωξη. Μία μελέτη που διεξήχθη σε γυναίκες με και χωρίς ΣΔ έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των βακτηρίων που προκάλεσαν τη λοίμωξη, μιας και ο ίδιος αριθμός *E.Coli* και στις δύο ομάδες γυναικών προκάλεσε τη λοίμωξη. Επίσης, δε βρέθηκαν διαφορές στη μικροβιακή αντίσταση στα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.^{1,3,83}

Μία μελέτη που έγινε σε εργαστήριο έδειξε ότι όταν στο θρεπτικό υλικό προστέθηκε γλυκόζη, τα βακτήρια πολλαπλασιαζόντουσαν πιο γρήγορα. Το ίδιο αποτέλεσμα βρέθηκε και στους ανθρώπους. Εκείνοι που είχαν γλυκοζουρία είχαν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν ουρολοιμώξη.⁸³

Απάντηση Ξενιστή

Μία μελέτη ασχολήθηκε με τη λειτουργία των κοκκιοκυττάρων και δε βρήκε καμία διαφορά μεταξύ των ανθρώπων που είχαν ΣΔ και εκείνων που δεν είχαν. Η λειτουργία των κοκκιοκυττάρων αφορούσε τη χημειοταξία, την οψωνοποίηση, την οξειδωτική έκρηξη, τη φαγοκυττάρωση και τη θανάτωση. Η συγκεκριμένη μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η γλυκοζουρία ή/και η μειωμένη δυσλειτουργία κοκκιοκυττάρων δεν μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη επίπτωση της βακτηριουρίας.^{1,3,83}

Έχει δειχθεί ότι οι ασθενείς με ΣΔ που έχουν ασυμπτωματική βακτηριουρία έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης (IL) -6 και IL- 8 σε σχέση με αντίστοιχους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης σχετίστηκαν με χαμηλότερο αριθμό λευκοκυττάρων, γεγονός το οποίο ερμηνεύει ότι η εμφάνιση λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος στους διαβητικούς ασθενείς οφείλεται στη μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων και όχι στη διαταραχή της λειτουργίας τους.^{3,83}

Ένα πείραμα προσπάθησε να δείξει αν η παρουσία μερικών ουσιών στα ούρα των διαβητικών ασθενών επηρεάζει την αλληλεπίδραση μικροοργανισμού - ξενιστή. Για το σκοπό αυτό απομονώθηκε ένα T24 κύτταρο από την ουροδόχο κύστη, στο οποίο

εγχύθηκαν στελέχη *E. coli*. Σε μερικά τυβλία προστέθηκαν γλυκόζη και αλβουμίνη σε τέτοιες συγκεντρώσεις που μπορούν να βρεθούν στα ούρα των ασθενών με ΣΔ. Επίσης, με το σκεπτικό ότι η γλυκοζυλίωση επηρεάζει την αλληλεπίδραση, απομονώσανε την πρωτεΐνη Tamm – Horsfall (THP) από τα ούρα των διαβητικών και μη - διαβητικών ασθενών. Το σκεπτικό των ερευνητών ήταν ότι η προσκόλληση της διαβητικής THP σε στελέχη *E. coli* με τον τύπο 1 κροσσών (το λοιμογόνο παράγοντα που παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ουρολοιμώξεων) θα είναι μειωμένη σε σχέση με τους μη διαβητικούς, άρα η μειωμένη *E. coli* -THP πρόσδεση θα οδηγεί λογικά σε αυξημένη προσκόλληση των στελεχών *E. coli* με τα ουροεπιθηλιακά κύτταρα των διαβητικών ασθενών και συνεπώς θα συμβάλλουν στην αυξημένη συχνότητα των ουρολοιμώξεων σε ασθενείς με ΣΔ. Παρόλα αυτά, η πειραματική ομάδα έδειξε ότι δεν υπήρχαν διαφορές στην προσκόλληση μεταξύ των στελεχών του *E. coli* και των κυττάρων της ουροδόχου κύστης πριν και μετά την προσθήκη γλυκόζης, αλβουμίνης ή THP. Το πείραμα αυτό βρήκε, επίσης, ότι τα στελέχη *E. coli* που εκφράζουν τους κροσσούς τύπου 1 συμμορφώνονται καλύτερα με τα ουροεπιθηλιακά κύτταρα που απομονώνονται από τα ούρα των γυναικών με ΣΔ σε σύγκριση με εκείνα που απομονώνονται από τις γυναίκες χωρίς ΣΔ. Αυτή η αυξημένη προσκόλληση σχετίζεται θετικά με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς που δεν έλεγχαν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους, εμφάνισαν υψηλότερη προσκόλληση του *E. coli* με κροσσούς τύπου 1 στα ουροεπιθηλιακά κύτταρα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλεγχαν τα επίπεδα γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα. Δεδομένου ότι ο υποδοχέας των ουροεπιθηλιακών κυττάρων για το *E. coli* με κροσσούς τύπου 1 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, η ερευνητική ομάδα υπέθεσε ότι οι διαβητικοί ασθενείς μπορούν να έχουν άλλη γλυκοζυλίωση αυτού του υποδοχέα, που οδηγεί σε αυξημένη προσκόλληση του *E. coli* και ως εκ τούτου σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των ουρολοιμώξεων.^{1,3,83}

Μία μελέτη έκανε κυστεομετρήσεις σε γυναίκες με ΣΔ και βρήκαν ότι το 80.7% αυτών των γυναικών είχε υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός και αυξημένη αισθητικότητα της ουροδόχου κύστης. Συγκεκριμένα, το 26% είχε υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός, το 11.6% είχε ακράτεια, το 12.2% είχε αυξημένη αισθητικότητα της ουροδόχου κύστης, το 3.9% είχε και υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός και αυξημένη αισθητικότητα της ουροδόχου κύστης και το 27.1% είχαν υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός και ανεπαρκή συσταλτικότητα. Οι γυναίκες με αυτά τα αποτελέσματα δεν κένωναν εντελώς την ουροδόχο κύστη τους, είχαν χαμηλότερη ροή ούρων και

παρατεταμένο χρόνο ούρησης. Οι παράγοντες αυτοί θεωρούνται ότι ευθύνονται για την ανάπτυξη λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.⁹²

2.5. Θεραπεία

Επιλογή αντιμικροβιακού παράγοντα

Δε βρέθηκε μεγαλύτερη αντίσταση στα αντιβιοτικά που συνταγογραφούνται συχνά, όπως η αμοξικιλίνη, η νιτροφουραντοΐνη, η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (TMP/SMX) και η σιπροφλοξασίνη μεταξύ των διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Ως εκ τούτου, η επιλογή της θεραπείας μπορεί να είναι η ίδια σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς και εξαρτάται από τα τοπικά σχήματα αντίστασης των συνήθων ουροπαθογόνων μικροοργανισμών μίας χώρας. Εκτός από την υψηλή αντοχή των περισσότερων ουροπαθογόνων στο TMP / SMX, αυτός ο παράγοντας μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία και, ως εκ τούτου, δεν αποτελεί φάρμακο εκλογής στους διαβητικούς ασθενείς.⁸³

Διάρκεια Θεραπείας

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα τυχαιοποιημένες μελέτες που να απαντούν στο ερώτημα ποια είναι η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας των ουρολοιμώξεων στους διαβητικούς ασθενείς. Σε γενικές γραμμές, έχει προταθεί η διάρκεια της θεραπείας των ασθενών με ΣΔ να είναι περίπου 7-14 ημέρες λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών.⁸³

2.6. Επιπτώσεις

Οι ασθενείς με ΣΔ που έχουν λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος απαιτούν πιο επιθετική αντιμικροβιακή και μεγαλύτερη σε διάρκεια θεραπεία από τους μη διαβητικούς ασθενείς. Η νοσηλεία των ασθενών με ΣΔ λόγω επιπλοκών από τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος είναι σημαντικά συχνότερη από τους μη διαβητικούς ασθενείς.⁸⁵

Οι διαβητικοί ασθενείς με λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αναπτύσσουν πιο συχνά σοβαρές και σπάνιες επιπλοκές, όπως η εμφυσηματώδης κυστίτιδα και η θηλωτική νέκρωση. Τα πιο συχνά χορηγούμενα αντιβιοτικά στους ασθενείς με ΣΔ που είχαν λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε σχέση με τους μη διαβητικούς ήταν η τριμεθοπρίμη, η νιτροφουραντοΐνη, η φωσφομυκίνη και η νορφλοξασίνη. Επίσης, στους ασθενείς με ΣΔ χορηγούνται αντιβιοτικά για περισσότερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Η μελέτη αυτή δε βρήκε διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών.⁸⁶

Οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν επιπλοκές και βαρύτερες και πιο σπάνιες μορφές ουρολοιμώξεων.³ Μερικές επιπλοκές, όπως η εμφυσηματώδη πυελονεφρίτιδα, εμφανίζονται σχεδόν αποκλειστικά στους ασθενείς με ΣΔ. Μία μελέτη έδειξε ότι ανά 1000 εισαγωγές ασθενών η επίπτωση της βακτηριαμίας ήταν 26.8 για τους ασθενείς με ΣΔ και 15.5 για τους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Αντίστοιχα, η επίπτωση των ασθενών με λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ήταν 8.7 για εκείνους που είχαν ΣΔ και 2.2 για εκείνους που δεν είχαν ΣΔ.⁸³

2.7. Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις στο Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων περίπλοκων ουρολοιμώξεων, όπως εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα, εμφυσηματική πυελίτιδα, εμφυσηματική κυστίτιδα, ξανθοκοκκιωματώδη πυελονεφρίτιδα, νεφρικό/περινεφρικό απόστημα και νέκρωση των νεφρικών θηλών. Οι συνθήκες αυτές είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή και απαιτούν άμεση αξιολόγηση και αντιμετώπιση.⁹⁵ Η εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα, η θηλώδης νέκρωση και το περινεφρικό απόστημα εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα με διαβήτη και σχετίζονται με μεγαλύτερη επικράτηση της βακτηριαμίας και οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.⁸⁹

2.7.1. Παθογένεση επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων

Η αυξημένη συχνότητα των ουρολοιμώξεων σε διαβητικούς ασθενείς είναι πιθανό να οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας γλυκοζουρίας, της δυσλειτουργίας των ουδετερόφιλων και της αυξημένης προσκόλλησης των βακτηρίων σε ουροεπιθηλιακά κύτταρα. Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος στο διαβήτη περιλαμβάνουν την ηλικία, το μεταβολικό έλεγχο, τη διαβητική νεφροπάθεια, την αυτόνομη νευροπάθεια και τις αγγειακές επιπλοκές.⁹⁵

Οι εμφυσηματικές επιπλοκές στο νεφρό ή την ουροδόχο κύστη είναι πιθανό να οφείλονται στην παρουσία των οργανισμών που ζυμώνουν γρήγορα τη γλυκόζη και παράγουν διοξείδιο του άνθρακα. Σε αυτό μπορεί να συνεισφέρει, επίσης, η διαταραγμένη μεταφορά των τελικών προϊόντων του μεταβολισμού λόγω ελαττωματικής αιμάτωσης των ιστών στο διαβήτη.⁹⁶

Η παθογένεια της ξανθοκοκκιωματώδους πυελονεφρίτιδας είναι ακόμη ασαφής. Σε αυτή την κατάσταση, ο νεφρικός ιστός καταστρέφεται και αντικαθίσταται από ένα σκληρό, κίτρινο ξανθοκοκκιωματώδη υλικό. Οι πιθανές αιτίες της ξανθοκοκκιωματώδους πυελονεφρίτιδας περιλαμβάνουν τη χρόνια νεφρική απόφραξη και μόλυνση, τις διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων, τη λεμφική απόφραξη και τη νεφρική ισχαιμία. Οι ασθενείς με ξανθοκοκκιωματώδη πυελονεφρίτιδα συνήθως έχουν διαβήτη ή ανοσοκαταστολή.⁹⁷

Το νεφρικό απόστημα είναι μία ασυνήθιστη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Μπορεί να αναπτυχθεί είτε με αιματογενή διασπορά ή με προοδευτική μόλυνση από την ουροδόχο κύστη. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του νεφρικού αποστήματος σε συνδυασμό με προοδευτική λοίμωξη. Ανατομικές ανωμαλίες στο ουροποιητικό σύστημα, όπως κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση και λίθοι στα νεφρά είναι συνήθως παρόντες. Περινεφρικό απόστημα συνήθως συμβαίνει λόγω απουσίας του φλοιονεφρικού αποστήματος ή απόφραξης της νεφρικής πυέλου από πέτρα.⁹⁸

Η παθογένεση της νέκρωσης των νεφρικών θηλών οφείλεται σε μια οριακή μεταβολή στην παροχή των αγγείων με αίμα, η οποία οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου

και σε αποφολίδωση των θηλών. Η αιτιολογία της περιλαμβάνει το διαβήτη, την κατάχρηση αναλγητικών, τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, την πυελονεφρίτιδα, τη νεφρική φλεβική θρόμβωση, τη φυματίωση και την αποφρακτική ουροπάθεια. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με νέκρωση των νεφρικών θηλών έχουν δύο ή περισσότερους από αυτούς τους αιτιολογικούς παράγοντες.⁹⁹

2.7.2. Κλινική εικόνα επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων

Εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα

Η εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα είναι μια σοβαρή, νεκρωτική μορφή της πολυεστιακής βακτηριακής νεφρίτιδας με σχηματισμό αερίου εντός του νεφρικού παρεγχύματος. Έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα περισσότερες από 200 περιπτώσεις στη βιβλιογραφία.¹⁰⁰ Ο υποκείμενος ανεπαρκής έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη βρίσκεται έως και στο 90% των προσβεβλημένων ασθενών.¹⁰¹

Οι συχνότερες παθογόνοι μικροοργανισμοί που οφείλονται για την εμφυσηματώδη πυελονεφρίτιδα είναι το *E.coli* και η *Klebsiella* που ακολουθείται από το *Proteus*.¹⁰¹ Ο σακχαρώδης διαβήτης και η απόφραξη του ουρητήρα είναι οι παράγοντες προδιάθεσης που οδηγούν στην εμφάνιση της εμφυσηματώδους πυελονεφρίτιδας.⁸⁹ Η διάγνωση της εμφυσηματώδους πυελονεφρίτιδας συχνά καθυστερεί επειδή οι κλινικές εκδηλώσεις είναι μη ειδικές και δε διαφέρουν από την κλασική τριάδα των λοιμώξεων του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος (πυρετός, πόνος στα πλευρά και πουρία).¹⁰¹ Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οι διαταραχές της συνείδησης και το σοκ μπορούν να αποκαλύψουν κάποιες σοβαρές μορφές.^{100,101} Η διαβητική κετοξέωση είναι πολύ ασυνήθιστη, ενώ μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί πολύ λίγες περιπτώσεις.¹⁰⁰

Η εμφυσηματώδη πυελονεφρίτιδα απαιτεί ακτινολογική διάγνωση. Η συμβατική ακτινογραφία μπορεί να δείξει φυσαλίδες αέρα που επικαλύπτει το νεφρικό βόθρο. Το υπερηχογράφημα δείχνει χαρακτηριστικά ένα διευρυμένο νεφρό με ήχους υψηλής έντασης μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα.¹⁰² Η αξονική τομογραφία είναι η εξέταση απεικόνισης εκλογής, για να επιβεβαιώσει την παρουσία και την έκταση του αέρα στο παρέγχυμα.¹⁰¹

Αναφορικά με την ανατομική θέση του αέρα στο νεφρό, έχει προταθεί μία ακτινολογική ταξινόμηση ως εξής:⁹⁶

- Κατηγορία 1: ο αέρας περιορίζεται στο σύστημα συλλογής
- Κατηγορία 2: ο αέρας περιορίζεται στο νεφρικό παρέγχυμα
- Κατηγορία 3A: περινεφρική επέκταση του αέρα ή απόστημα
- Κατηγορία 3B: επέκταση του αέρα πέραν της περιτονίας Gerota
- Κατηγορία 4: διμερής ή εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα σε μονήρη νεφρό

Εμφυσηματώδης Πυελίτιδα

Εμφυσηματώδης πυελίτιδα ορίζεται ως η παρουσία αέρα στο νεφρικό σύστημα συλλογής. Σε αντίθεση με την εμφυσηματώδη πυελονεφρίτιδα, μόνο το 59% των ατόμων είχαν διαβήτη που πιθανώς οφείλεται στο υψηλότερο ποσοστό των ασθενών με απόφραξη στην ομάδα αυτή.¹⁰³ Το *E. coli* είναι και πάλι ο πιο κοινός οργανισμός που προκαλεί τη συγκεκριμένη νόσο. Οι ασθενείς έχουν παρόμοια κλινικά συμπτώματα με τους ασθενείς με πυελονεφρίτιδα: πυρετό, ναυτία, έμετο και κοιλιακό άλγος. Λευκοκυττάρωση και πυουρία παρατηρούνται στους περισσότερους ασθενείς. Στη συμβατική ακτινογραφία, φαίνεται ότι οι ουρητήρες και το πυελοκαλυκτικό σύστημα είναι γεμάτο αέρα. Ο υπέρηχος ή η ενδοφλέβια ουρογραφία μπορούν να δείξουν την απόφραξη.¹⁰⁴ Η αξονική τομογραφία σκιαγραφεί καλύτερα την παρουσία αέρα εντός του συστήματος συλλογής και βοηθά στον αποκλεισμό των επιπλοκών, όπως νεφρική ή περινεφρική συλλογή υγρού, αποστήματα ή εμφυσηματώδη πυελονεφρίτιδα.¹⁰⁵

Εμφυσηματώδης Κυστίτις

Η εμφυσηματώδης κυστίτις είναι μια σπάνια νόσος που χαρακτηρίζεται από θύλακες αέρα μέσα και γύρω από το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης που παράγεται από βακτήρια ή μύκητες ζύμωσης. Περισσότερο από το 50% των ασθενών με εμφυσηματώδη κυστίτις έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Το *E.coli* είναι ο πιο κοινός μολυσματικός οργανισμός.¹⁰⁶

Η κλινική εικόνα της εμφυσηματώδους κυστίτις είναι ειδική και κυμαίνεται από συμπτωματική διάγνωση στην απεικόνιση κοιλίας μέχρι σοβαρή σήψη. Οι ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για ερεθιστικά συμπτώματα, κοιλιακή δυσφορία ή αιματουρία. Η παρουσία της πνευματουρίας είναι ένα σπάνιο, αν και πιο ειδικό, κλινικό εύρημα.^{107,108} Τα ακτινογραφικά ευρήματα παρέχουν την πρώτη και μόνη διαγνωστική ένδειξη. Παρ' όλα αυτά, η αξονική τομογραφία θεωρείται ότι είναι η μέθοδος διάγνωσης εκλογής, λόγω της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητάς της στην ανίχνευση αέρα στην κοιλιακή και γύρω περιοχή.¹⁰⁹

Ξανθοκικκιωματώδη Πυελονεφρίτιδα

Η ξανθοκικκιωματώδης πυελονεφρίτιδα είναι μια σπάνια λοίμωξη που αντιπροσωπεύει το 1% του συνόλου των νεφρικών λοιμώξεων.⁹⁷ Εμφανίζεται πιο συχνά σε μεσήλικες γυναίκες με ιστορικό επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων. Δύο μορφές ξανθοκικκιωματώδους πυελονεφρίτιδας είναι καλά γνωστές, μία διάχυτη μορφή (85%) και μία κομβική μορφή (15%). Τα τυπικά συμπτώματα που παρουσιάζουν περιλαμβάνουν πόνο στα πλευρά, πυρετό, κακουχία, ανορεξία και απώλεια βάρους. Μια μονομερής νεφρική μάζα μπορεί συνήθως να είναι ψηλαφητή.⁹⁷ Οι καλλιέργειες ούρων συχνά αποκαλύπτουν *E.coli* και *Proteus mirabilis*. Η κλασική τριάδα ουρογραφίας στη διάχυτη ξανθοκικκιωματώδη πυελονεφρίτιδα συνίσταται στη μονομερή μείωση ή απουσία της νεφρικής απέκκρισης, στο λογισμό staghorn και στην ακαθόριστα μάζα ή διάχυτη νεφρική διεύρυνση. Το υπερηχογράφημα αποκαλύπτει συνήθως υπερηχογενείς λίθους και πολλαπλές υποηχητικές δομές που εκπροσωπούν μικρές πυώδεις κοιλότητες.⁹⁷ Η αξονική τομογραφία είναι η διαγνωστική απεικόνιση εκλογής και είναι χρήσιμη δείχνοντας την επέκτασή της στα γειτονικά όργανα. Τα πιο συχνά ευρήματα στην αξονική τομογραφία είναι η λιθίαση, η υδρονέφρωση, η διεύρυνση των νεφρών, η επέκταση των καλύκων, η συρρίκνωση της νεφρικής πύελου και υπόπυκνες περιοχές με καταστροφή του παρεγχύματος.⁹⁷ Η τελική διάγνωση της ξανθοκικκιωματώδους πυελονεφρίτιδας βασίζεται στην ιστολογική εξέταση, συνήθως μετά από νεφρεκτομή.⁹⁷

Νεφρικό / Περινεφρικό απόστημα

Το περινεφρικό απόστημα είναι μια συλλογή πυώδους υλικού γύρω από τα νεφρά, με ύπουλη κλινική εικόνα. Ο διαβήτης συνυπάρχει στο 30-40% των περιπτώσεων.¹¹⁰ Τα πρόδρομα συμπτώματα είναι συχνά μη ειδικά. Μόνο περιστασιακά, ο ασθενής παρουσιάζεται με συμπτώματα που υποδηλώνουν οξεία πυελονεφρίτιδα. Τα πιο κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, λαγόνιο ή κοιλιακό άλγος, ρίγη, δυσουρία, απώλεια βάρους, λήθαργο και γαστρεντερικά συμπτώματα. Μία μάζα στα πλευρά είναι προφανής, αν το απόστημα είναι μεγάλο ή βρίσκεται στον κάτω πόλο των νεφρών. Οι συνήθεις οργανισμοί περιλαμβάνουν το *E.coli*, τη *Klebsiella* και στελέχη *Proteus*. Το νεφρικό/περινεφρικό απόστημα είναι συχνά παθολογικό, αλλά ο υπέρηχος ή/και η αξονική τομογραφία είναι τα καλύτερα μέσα για τη διάγνωσή του. Στη συνέχεια μπορεί να ακολουθήσει καθοδηγούμενη αναρρόφηση του αποστήματος μέσω υπερήχου ή αξονικής τομογραφίας.¹¹⁰

Νέκρωση των νεφρικών θηλών

Η νέκρωση των νεφρικών θηλών έχει ποικίλη κλινική πορεία, που κυμαίνεται από μία χρόνια παρατεταμένη και υποτροπιάζουσα μορφή έως μία οξεία, ταχέως εξελισσόμενη μορφή. Η οξεία προοδευτική μορφή είναι ιδιαίτερα σπάνια, αλλά τα αποτελέσματα οδηγούν σε θάνατο από σηψαιμία και νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με την πιο συχνή χρόνια μορφή μπορεί να παραμένουν ασυμπτωματικοί ή συμπτωματικοί. Τα πιο συνηθισμένα αρχικά συμπτώματα στους συμπτωματικούς ασθενείς περιλαμβάνουν πυρετό και ρίγη, λαγόνιο ή/και κοιλιακό άλγος και αιματουρία. Σε αυτή την κατάσταση πρέπει να υπάρχουν υπόνοιες για διαβητικά άτομα που αναπτύσσουν υποτροπιάζοντα επεισόδια ουρολοίμωξης, κολικό του νεφρού, αιματουρία, αποφρακτική ουροπάθεια ή ανεξήγητη νεφρική ανεπάρκεια.¹¹¹ Η ουρογραφία είναι η πιο ευαίσθητη εξέταση για τη νέκρωση των νεφρικών θηλών, αλλά σπάνια χρησιμοποιείται σήμερα, λόγω της αρνητικής επίδρασης του σκιαγραφικού στη νεφρική λειτουργία των διαβητικών ασθενών. Στους ασθενείς με κακή νεφρική λειτουργία, η αξονική τομογραφία μπορεί να αποδείξει νεκρωτικές θηλές και επιτρέπει τη διάγνωση της νέκρωσης των νεφρικών θηλών.¹¹¹

2.7.3. Αντιμετώπιση επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων

Η αρχική αντιμετώπιση ενός ασθενή με εμφυσηματώδη πυελονεφρίτιδα είναι η ανάνηψη. Θα πρέπει να γίνει μία τριπλή προσέγγιση για την αντιμετώπιση της αιμοδυναμικής κατάστασης, το γλυκαιμικό έλεγχο και τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής. Στη συνέχεια πρέπει να ληφθεί απόφαση για το αν η φαρμακευτική αγωγή αρκεί από μόνη της ή απαιτείται διαδερμική παροχέτευση ή νεφρεκτομή.¹⁰¹ Προηγούμενες μελέτες έχουν τονίσει την ανάγκη για επείγουσα νεφρεκτομή. Με την αξονική τομογραφία, τη διάθεση πλέον πιο ισχυρών αντιβιοτικών και την καλύτερη προσέγγιση στην υποστήριξη της ζωής, έχει προκύψει μία εναλλακτική συντηρητική προσέγγιση που στηρίζεται στα κατάλληλα αντιβιοτικά και τη διαδερμική παροχέτευση.¹⁰¹

Η νεφρεκτομή περιορίζεται πλέον σε μια επίλεκτη ομάδα των ασθενών με εμφυσηματώδη πυελονεφρίτιδα που είναι κατάλληλη για χειρουργική επέμβαση και πληρεί ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- Απουσία λειτουργίας ενός νεφρού
- Καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος
- Ύπαρξη δύο ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου (διαταραχές συνείδησης, θρομβοκυτταροπενία, σοκ και οξεία νεφρική ανεπάρκεια) .

Μελέτες έχουν εφαρμόσει την παρεντερική και διαδερμική χορήγηση αντιβιοτικών σε κατηγορίες σε απουσία παραγόντων κινδύνου.^{93,101} Η θεραπεία της εμφυσηματικής πυελίτιδας και της εμφυσηματικής κυστίτιδας περιλαμβάνει τη χορήγηση ευρέως φάσματος αντιμικροβιακής θεραπείας, τον έλεγχο του σακχάρου του αίματος καθώς και επαρκή παροχέτευση ούρων, με διόρθωση τυχόν απόφραξης της εξόδου του ουρητήρα. Οι ασθενείς με νεκρωτικές λοιμώξεις θα χρειαστούν πιο επιθετική θεραπεία που περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση.¹⁰⁸

Η θεραπεία-χρυσό πρότυπο για τη ξανθοκοκκιωματώδη πυελονεφρίτιδα είναι η νεφρεκτομή, η οποία συνήθως είναι ολική στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η νεφροστομία πριν τη νεφρεκτομή μπορεί να θεωρηθεί μια μέθοδος που διευκολύνει τη χειρουργική επέμβαση, επειδή επιτρέπει τη μείωση της νεφρικής μάζας. Προεγχειρητική και μετεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος και αντιμετώπιση των

συμπτωμάτων είναι επίσης παράγοντες καθοριστικής σημασίας για την επιτυχή αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης.⁹⁷

Η ανάπτυξη των αντιβιοτικών, η πρόοδος στις διαγνωστικές μεθόδους και η εισαγωγή των μη χειρουργικών μεθόδων αντιμετώπισης, όπως η διαδερμική παροχέτευση και αναρρόφηση συνέβαλαν στη βελτίωση της έκβασης του νεφρικού και περινεφρικού αποστήματος. Με αυτές τις αλλαγές, το ποσοστό της πλήρους ανάκτησης από νεφρικό και περινεφρικό απόστημα χωρίς χειρουργική επέμβαση έχει αυξηθεί, ενώ σε πολλές μελέτες έχει αναφερθεί μείωση της θνησιμότητας.¹¹⁰

Η θεραπεία της νέκρωσης των νεφρικών θηλών περιλαμβάνει επιθετική αντιβιοτική θεραπεία σε παρουσία λοίμωξης. Ενδέχεται επίσης να γίνει απόφραξη, ενώ η πρόγνωση για την κατάσταση αυτή δεν είναι σαφώς καθορισμένη.¹¹¹

Κεφάλαιο 3. Αντιβιοτικά

3.1. Ορισμοί

3.1.1. Αντιβιοτικά, Αντιμικροβιακοί παράγοντες και χημειοθεραπεία

Η λέξη αντιβιοτικό προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις αντι (κατά) και βίος (ζωή) και σημαίνει, κατ' αρχήν, μια ουσία, η οποία σκοτώνει κάθε ζωντανό οργανισμό. Ωστόσο, στην ιατρική πράξη σημαίνει μία ουσία, η οποία παράγεται από ένα ζωντανό οργανισμό και η οποία σκοτώνει ή αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό ενός βακτηρίου. Το κλασικό παράδειγμα είναι η πενικιλίνη η οποία σκοτώνει τα βακτήρια και η οποία παράγεται με φυσικό τρόπο φυσικά από το *Penicillium chrysogenum* και το *Penicillium notatum*. Η λέξη αντιμικροβιακό προέρχεται από τις Ελληνικές λέξεις αντί (κατά), μικρό και βίος (ζωή) και σημαίνει μια ουσία, η οποία σκοτώνει ή αναστέλλει τα μικρόβια. Χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο σε ουσίες που εξουδετερώνουν τα βακτήρια (αντιβακτηριακά), αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν και σε ιούς (αντιικά), μύκητες (αντιμυκητιασικά) και παράσιτα (αντιπαρασιτικές ουσίες). Οι αντιμικροβιακές ουσίες περιλαμβάνουν τα αντιβιοτικά που παράγονται από άλλους οργανισμούς (π.χ. πενικιλίνη, τετρακυκλίνη, ερυθρομυκίνη), χημικώς τροποποιημένα αντιβιοτικά (π.χ. δοξυκυκλίνη) καθώς και αντιβιοτικά που παράγονται από χημικές ουσίες (π.χ. φθοριοκινολόνες).

Η λέξη κυτταροστατικά προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις κύτταρο και στατικό (προκαλεί να σταματήσει). Τα κυτταροστατικά φάρμακα σχετίζονται με τα αντιβιοτικά, με την έννοια ότι είναι μια ουσία, η οποία σκοτώνει τα ζωντανά κύτταρα. Ωστόσο, στην ιατρική πρακτική χρησιμοποιούνται για να αναστείλουν ή σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα, ενώ ορισμένα φάρμακα χρησιμοποιούνται για την αναστολή των ανοσοποιητικών διαδικασιών που εμπλέκονται σε αυτοάνοσες νόσους και στην απόρριψη των μεταμοσχευμένων οργάνων. Ο όρος χημειοθεραπεία προέρχεται από την ελληνική λέξη θεραπεία και την αραβικά *al-Kimya* (αλχημεία), η οποία πιστεύεται ότι προέρχεται είτε από τις ελληνικές λέξεις *Khymós* (σφρίγος, χυμό) ή *Khemia* (αρχαίο όνομα για την Αίγυπτο). Η λέξη χημειοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Paul Ehrlich και σημαίνει τη θεραπεία των λοιμωδών νόσων με χημικές ουσίες.¹¹²

3.1.2. Αντίσταση, Αντοχή και Ευαισθησία

Ο όρος Αντίσταση προέρχεται από τις λατινικές λέξεις κατά και sistere (αντέχει). Στη μικροβιολογία, ο όρος αντιμικροβιακή αντοχή χρησιμοποιείται για να περιγράψει το φαινόμενο κατά το οποίο ένα μικρόβιο μπορεί να αναπτυχθεί και να πολλαπλασιαστεί παρά την παρουσία ενός αντιμικροβιακού παράγοντα. Ανάλογα με το μικρόβιο που εμπλέκεται χρησιμοποιούνται οι όροι αντιβακτηριακή, αντι-ική, αντιμυκητιασική ή αντιπαρασιτική αντοχή. Αν και οι όροι αντοχή και ευαισθησία χρησιμοποιούνται και οι δύο για να δηλώσουν το αντίθετο της αντίστασης, έχουν ελαφρώς διαφορετικές σημασίες. Η λέξη αντοχή προέρχεται από τη λατινική φράση sub (από κάτω) και capere (λαμβάνω), ενώ η λέξη ευαισθησία προέρχεται από τη λατινική λέξη sentire (αισθάνομαι). Στη μικροβιολογία η αντοχή γίνεται αντιληπτή ως μία συνεχής μεταβλητή. Για παράδειγμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για να περιγράψει αν ένα μικρόβιο είναι ευαίσθητο ή ανθεκτικό σε ένα αντιμικροβιακό, αλλά και για να ποσοτικοποιήσει το βαθμό στον οποίο είναι ανθεκτικό ή ευαίσθητο. Η ευαισθησία, από την άλλη μεριά, είναι μια κατηγορική μεταβλητή που χρησιμοποιείται για να εκφράσει το τελικό αποτέλεσμα των δοκιμασιών ευαισθησίας. Ερμηνεύεται με τρεις όρους: ευαίσθητα (S), ενδιάμεσα ευαίσθητα (I) και ανθεκτικά (R) .

3.2. Κυριότερες Ομάδες Αντιβιοτικών

Οι κυριότερες ομάδες αντιβιοτικών είναι οι εξής:

- β – λακτάμες
- Τετρακυκλίνες
- Μακρολίδες
- Αμινογλυκοσίδες
- Κινολόνες
- Γλυκοπεπίδια
- Λινκοζαμίδες
- Σουλφοναμίδες

B – λακτάμες

Τα αντιβιοτικά που ανήκουν στις β-λακτάμες περιέχουν στο μόριό τους τον πυρήνα της β – λακτάμης. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και οι σεφαμυκίνες. Οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά παγκοσμίως, μιας και αποτελούν το 50% των συνολικών χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών.¹¹³

Τετρακυκλίνες

Οι τετρακυκλίνες είναι τα πρώτα αντιβιοτικά ευρέους φάσματος που χρησιμοποιήθηκαν σε ασθενείς. Το μειονέκτημά τους είναι η ανάπτυξη αντοχής σε κοινά βακτήρια περιορίζοντας από τους ιατρούς σημαντικά τη χρήση τους. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται ευρέως στην κτηνιατρική. Επίσης, χρησιμοποιούνται ως συμπληρώματα διατροφής σε ορνιθοτροφεία και χοιροτροφεία. Η εκτεταμένη χρήση κλινικά σημαντικών αντιβιοτικών σε μη ιατρικές εφαρμογές είχε ως συνέπεια την ανάπτυξη πολλών στελεχών που εμφανίζουν αντοχή στα εν λόγω αντιβιοτικά. Έτσι η χρήση τους σήμερα αποθαρρύνεται σε τέτοιες εφαρμογές. Τα κυριότερα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η δοξοκυκλίμη, η μινοκυκλίμη, η οξυτετρακυκλίμη, η υδροχλωρική τετρακυκλίμη και η υδροχλωρική δεμεκλοκυκλίμη.¹¹³

Μακρολίδες

Είναι βακτηριοστατικά φάρμακα ευρέως φάσματος, δηλαδή αναστέλλουν την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό ενός μεγάλου φάσματος βακτηρίων. Ο τρόπος δράσης τους αφορά την πρωτεϊνσύνθεση της κυτταρικής μεμβράνης των βακτηρίων εμποδίζοντας την μεταφορά ή και την μετάθεση των πεπτιδίων. Τα γνωστότερα και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μακρολιδικά αντιβιοτικά είναι η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη.¹¹³

Αμινογλυκοσίδες

Είναι βακτηριοκτόνα φάρμακα, δηλαδή δρουν εναντίον των βακτηρίων και τα καταστρέφουν. Το φάσμα δράσης τους είναι τα αερόβια βακτήρια, ενώ μερικές αμινογλυκοσίδες έχουν αντιφυματική δράση. Οι κυριότερες αμινογλυκοσίδες είναι η στρεπτομυκίνη, καναμυκίνη, η γενταμυκίνη και η νεομυκίνη.¹¹³

Κινολόνες

Είναι συνθετικά αντιβιοτικά και χρησιμοποιούνται στις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Οι κινολόνες που έχουν ανακαλυφθεί πρόσφατα είναι πολύ δραστικές σε συστηματικές λοιμώξεις. Διακρίνονται σε δύο γενεές. Στις πρώτης γενεάς κινολόνες ανήκουν η λεβοφλοξασίνη, το ναλιδιξικό οξύ, το πιπεμιδικό οξύ και η σινοξασίνη, ενώ οι δεύτερης γενεάς η μοξιφλοξασίνη, η νορφλοξασίνη, η οφλοξασίνη, η πεφλοξασίνη και η σιπροφλοξασίνη.¹¹³

Γλυκοπεπίδια

Είναι βακτηριοκτόνα και βακτηριοστατικά σε εντερόκοκκους. Τα γλυκοπεπίδια αποτελούνται από μεγάλα κυκλικά μόρια με αμινοξέα ενωμένα με σάκχαρα. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι η αδυναμία σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος μέσω αναστολής της χιαστής σύνδεσης των αλύσεων της πεπτιδογλυκάνης. Δρουν ενάντια σε σταφυλόκοκκους, εντερόκοκκους, στρεπτόκοκκους, Gram-θετικά βακτηρίδια και κλωστηρίδια. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι η βανκομυκίνη και η τεικοπλανίνη.¹¹³

Λινκοζαμίδες

Οι λινκοζαμίδες είναι βακτηριοστατικά φάρμακα εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων, μέσω της αναστολής της πρωτεινοσύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η κλινδαμυκίνη και η λινκομυκίνη.¹¹³

Σουλφοναμίδες

Είναι βακτηριοστατικά αντιβιοτικά και αναστέλλουν τη σύνθεση του φυλλικού οξέος των μικροβίων. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά είναι η σουλφαδιαζίνη και ο συνδυασμός σουλφομεθοξαζόλης και τριμεθοπρίμης.¹¹³

3.3. Αντοχή σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες

3.3.1. Ιστορική Αναδρομή

Η πενικιλίνη μπορεί να ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1928,¹¹⁴ αλλά ο πρώτος ασθενής που θεραπεύτηκε από λοίμωξη με πενικιλίνη ήταν στις 14 Μαρτίου 1942 από τους ιατρούς Bumstead και Hess. Το φάρμακο αυτό «έσωσε» πολλές ζωές κατά τη

διάρκεια του Δεύτερου Παγκοσμίου Πολέμου. Η επιτυχία με την πενικιλίνη, τα αντιφυματικά φάρμακα και άλλα αντιμικροβιακά είχε δραματική επίδραση στη θεραπεία των λοιμωδών νόσων και προκάλεσε μεγάλη αισιοδοξία. Το 1969, η US Surgeon General μετέφεραν αυτόν τον ενθουσιασμό στο Κογκρέσο με τα ακόλουθα ιστορικά λόγια «έχει έρθει η ώρα να κλείσει το βιβλίο των μολυσματικών ασθενειών». Ενώ η πρόταση αυτή αποτέλεσε όραμα για πολλούς, στην πραγματικότητα τα λοιμώδη νοσήματα πήραν μια απροσδόκητη και εντελώς διαφορετική πορεία στην επόμενη περίοδο.

Πριν ξεκινήσει η κλινική χρήση της πενικιλίνης, οι Αβραάμ και οι συνεργάτες του είχαν ανακαλύψει ένα ένζυμο ικανό να καταστρέψει την πενικιλίνη.¹¹⁵ Μέχρι το 1950, τα μισά στελέχη του *S. aureus* ήταν ανθεκτικά στην πενικιλίνη.¹¹⁶ Η αντίσταση στην πενικιλίνη ξεκίνησε μεταξύ του ενδονοσοκομειακού σταφυλόκοκκου¹¹⁷ και από τα τέλη της δεκαετίας του 1960 και στις λοιμώξεις της κοινότητας.¹¹⁸ Ωστόσο, οι συνέπειες της μικροβιακής αντοχής υποτιμήθηκαν σημαντικά γιατί υπήρχε η πεποίθηση ότι η επιστήμη θα βρει νέες λύσεις για το πρόβλημα αυτό. Η μεθικιλίνη, η οποία εισήχθη το 1959, προσέφερε μία λύση για τη θεραπεία του σταφυλόκοκκου που ήταν ανθεκτικός στην πενικιλίνη. Το 1961 ο Jevons περιέγραψε την πρώτη περίπτωση ανθεκτικότητας του *S. aureus* (MRSA) στη μεθικιλίνη.¹¹⁹ Η βανκομυκίνη εγκρίθηκε για κλινική χρήση το 1958 και ήταν κατάλληλη για τη θεραπεία του MRSA, και αργότερα και άλλων προβληματικών οργανισμών, όπως οι εντερόκοκκοι, διάφοροι στρεπτόκοκκοι και το *Clostridium difficile*.¹²⁰ Το 1986, εμφανίστηκαν στην Ευρώπη οι πρώτοι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι.¹²¹ Οι λοιμωξιολόγοι τότε φοβήθηκαν την ανάπτυξη αντοχής στη βανκομυκίνη του ισχυρού *S. aureus*. Το 1997, ανακαλύφθηκε στην Ιαπωνία στελέχη *S. aureus* (VISA) με ενδιάμεση αντοχή στη βανκομυκίνη¹²² και το 2002 στο Μίσιγκαν των ΗΠΑ απομονώθηκε το πρώτο πλήρως ανθεκτικό στέλεχος *S. aureus* (VRSA) στη βανκομυκίνη.¹²³

Παρόμοιες εξελίξεις αναδυόμενης αντίστασης συνέβησαν και σε άλλους οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των Gram-αρνητικών βακτηριδίων. Το 1948, ο Guiseppe Brotzu ανακάλυψε ότι μια ουσία που παράγεται από το *Cephalosporium acremonium* σκότωσε αποτελεσματικά το *Salmonella typhi*, θεσπίζοντας μία εντελώς νέα ομάδα αντιβιοτικών της β-λακτάμης, τις κεφαλοσπορίνες. Η χρήση τους ξεκίνησε με τη κεφαλοτίνη το 1964, ενώ μετά τις κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς ανακαλύφθηκαν οι κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς όπως το cefuroxime και αργότερα οι τρίτης γενεάς οξιμινο-κεφαλοσπορίνες, όπως η κεφοταξίμη και η κεφτριαξόνη, οι οποίες ήταν

θεμελιώδεις στη θεραπεία των Gram-αρνητικών βακτηρίων και η κεφαζιδίμη, η οποία είχε επιπλέον επίδραση στην αντι-ψευδομονάδα. Η αμπικιλίνη, η πρώτη πενικιλίνη ευρέως φάσματος με δραστηριότητα έναντι των Gram-αρνητικών βακτηριδίων, εισήχθη στις αρχές του 1960. Λίγο αργότερα, οι Datta et al., στην Ελλάδα περιέγραψαν μέσα σε ένα στέλεχος του *E.coli* ένα πλασμίδιο που μεσολαβούσε στην υδρόλυση της αμπικιλίνης στις βήτα-λακταμάσες, το οποίο ονομάστηκε TEM-1 από το όνομα του ασθενή, που ονομαζόταν Temoniera.¹²⁴ Μία άλλη β-λακταμάση, η SHV-1, η οποία είναι χρωμοσωμική σε πολλά στελέχη της *Klebsiella spp.*, εξαπλώθηκε μέσω πλασμιδίων στο *E. coli* και σε άλλα εντεροβακτηρίδια. Η αμπικιλίνη επιλέχθηκε για την εξάπλωση του TEM-1 και άλλων β-λακταμασών. Το 1985, οι Kliebe et al., ανακάλυψαν τη SHV-2, την πρώτη διευρυμένου φάσματος β-λακταμάση (ESBL) ικανή να υδρολύει κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς σε απομονωμένο στέλεχος *Klebsiella ozaenae*.¹²⁵ Τα επόμενα χρόνια, οι μεταλλάξεις οδήγησαν στην εμφάνιση ενός μεγάλου αριθμού ενζύμων ESBL, μετρώντας σήμερα πάνω από 100 στην οικογένεια TEM και πάνω από 50 στην οικογένεια SHV. Ένας άλλος τύπος ESBL, η ομάδα CTX-M, εξελίχθηκε πιθανότατα από τις χρωμοσωμικές β-λακταμάσες σε *Kluyvera spp.*, και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην υδρόλυση της κεφοταξίνης. Η ομάδα CTX-M της ESBL αριθμεί σήμερα πάνω από 40, χωρίζεται σε 5 υπο-κατηγορίες και εξαπλώνεται γρήγορα, συμπεριλαμβανομένης της κοινότητας. Άλλες β-λακταμάσες που υπολογίζονται μεταξύ των ESBLs είναι οι VEB, PER, GES και OXA.¹²⁶

Η αντοχή στις οξιμινο-κεφαλοσπορίνες εμφανίστηκε επίσης στο *Enterobacter spp.* και σε άλλα Gram-αρνητικά, από μεταλλάξεις στην επαγωγίμη χρωμοσωμική κατηγορία C (AmpC) των β-λακταμασών, με αποτέλεσμα να «καταστέλλεται» η μετάλλαξη που δημιουργεί τις β-λακταμάσες σε αφθονία. Οι ampC β-λακταμάσες έχουν επίσης μεταναστεύσει από χρωμοσωμικές περιοχές σε πλασμίδια και έχουν εξαπλωθεί σε *E. coli* και *Klebsiella spp.*

Όταν η ιατρική κοινότητα ξεκίνησε να συνειδητοποιεί το μέγεθος του προβλήματος της αντοχής, εμφανίστηκε στις αρχές του 1980 η επιδημία του HIV. Σύμφωνα με την UNAIDS, υπάρχουν σήμερα περίπου 40 εκατομμύρια άνθρωποι που έχουν μολυνθεί με HIV και 3 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν από την ασθένεια αυτή κάθε χρόνο.¹²⁷ Καθώς εξελίσσεται η HIV λοίμωξη, το άτομο καθίσταται ευαίσθητο σε βακτηριακές και άλλες μολύνσεις που χρειάζονται θεραπεία με αντιμικροβιακές ουσίες. Άτομα που έχουν μολυνθεί με τον ιό HIV αντιμετωπίζουν επίσης επεισόδια πυρετού για

λόγους διαφορετικούς από τις βακτηριακές λοιμώξεις και καταναλώνουν περισσότερα αντιμικροβιακά σε σχέση με άλλους ανθρώπους. Η χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων, ιδιαίτερα οι ευρέως φάσματος παράγοντες όπως κεφαλοσπορίνες, είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για λοίμωξη με ανθεκτικά βακτήρια. Υπάρχουν αποδείξεις ότι υπάρχει συσχετισμός μεταξύ της λοίμωξης HIV και της βακτηριακής αντίστασης και αυτό έχει συνδεθεί με την κοτριμοξαζόλη που χορηγείται για προφύλαξη έναντι της πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii*.¹²⁸ Έτσι, η επιδημία HIV μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στο πρόβλημα αντοχής.

Η αισιοδοξία στη «χρυσή εποχή» των αντιβιοτικών, είναι αντιμετώπιση πλέον με μία ιδιαίτερη πρόκληση γιατί τα βακτήρια έχουν δημιουργήσει αντίσταση έναντι σχεδόν οποιουδήποτε αντιμικροβιακού παράγοντα που έχει αναπτυχθεί από τον άνθρωπο. Ενώ η φαρμακευτική βιομηχανία έχει γίνει σε μεγάλο βαθμό παθητική στην ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών ουσιών τις τελευταίες δεκαετίες, η εμφάνιση του VRSA,¹²³ το ενδιάμεσο-πλασμίδιο AmpC και οι καρβαπενεμάσες, φαίνεται να προαναγγέλλουν ότι μάλλον έφτασε η μετα-αντιβιοτική εποχή που έλεγε ο Cohen.

3.3.2. Συνέπειες της Μικροβιακής Αντοχής

Η μικροβιακή αντοχή οδηγεί σε αναποτελεσματική χημειοθεραπεία, η οποία στη συνέχεια, οδηγεί σε αποτυχία της θεραπείας, αυξημένη νοσηρότητα, αυξημένο κόστος και, τελικά, αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, οι λοιμώξεις από ανθεκτικούς οργανισμούς είναι πιο συχνά θανατηφόροι και οδηγούν σε παρατεταμένη ασθένεια.¹²⁹ Λόγω της παρατεταμένης ασθένειας, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εξάπλωσης της μόλυνσης σε άλλους ανθρώπους. Τα κόστη αυξάνονται, όχι μόνο λόγω της χρήσης των πιο ακριβών αντιμικροβιακών, αλλά επίσης και λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλείας των ασθενών. Η έγκαιρη θεραπεία με κατάλληλα αντιβιοτικά είναι απαραίτητη για την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών και θανάτων, ιδίως σε σοβαρές λοιμώξεις όπως λοιμώξεις του αίματος. Αν και αυτός ο συλλογισμός είναι προφανής, δεν υπάρχει εκτενής επιστημονική απόδειξη της εν λόγω συσχέτισης, ενώ οι μελέτες της αξιολόγησης της συσχέτισης της αντίστασης στα αντιβιοτικά και της δυσμενής έκβασης είναι πρόκληση για μια σειρά από λόγους.¹³⁰ Πρώτον, παράγοντες σύγχυσης μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφορες υποκείμενες συνθήκες. Είναι δύσκολο να ειπωθεί μερικές φορές εάν το δυσμενές αποτέλεσμα είναι το αποτέλεσμα μιας

υποκείμενης νόσου ή της μικροβιακής αντοχής στα βακτήρια που προκαλούν τη λοίμωξη. Επιπλέον, ο σχεδιασμός της μελέτης, συγκεκριμένα, η επιλογή της ομάδας αναφοράς, έχει μεγάλο αντίκτυπο στα συμπεράσματα. Είτε συγκρίνοντας ασθενείς με λοιμώξεις που προκαλούνται από ανθεκτικούς οργανισμούς με ασθενείς με λοιμώξεις με παρόμοια αλλά μη ανθεκτικά βακτηρίδια, είτε συγκρίνοντας εκείνους που δεν έχουν μόλυνση, υπάρχει μια μεγάλη διαφορά. Ο πρώτος σχεδιασμός θα αξιολογήσει την επίδραση του ανθεκτικού μικροβίου έναντι του ευαίσθητου μικροβίου, ενώ το τελευταίο θα μετρήσει το συνδυασμένο αποτέλεσμα της ύπαρξης λοίμωξης και της λοίμωξης με ανθεκτικά βακτήρια. Έτσι, η επιλογή της ομάδας αναφοράς γίνεται όλο και πιο σημαντική όσο πιο ισχυρά ή/και ανθεκτικά είναι τα βακτήρια που μελετώνται.¹³¹ Πολλές δημοσιευμένες μελέτες είναι αναδρομικές, ενώ οι πιο αξιόπιστες πληροφορίες μπορούν να ληφθούν από προοπτικές μελέτες. Επιπλέον, το μέγεθος του δείγματος των μελετών περιορίζει επίσης την ικανότητα να ανιχνεύει συσχετίσεις. Εάν ο αριθμός των παρατηρήσεων είναι πάρα πολύ μικρός, μία βιολογική διαφορά δεν μπορεί να ανιχνευθεί. Έτσι, η μετα-ανάλυση των δεδομένων που λαμβάνονται από διάφορες μελέτες χρησιμοποιείται μερικές φορές για την αύξηση του συνόλου των δεδομένων και ως εκ τούτου αυξάνουν την πιθανότητα να εντοπίσουν τις διαφορές. Η πρόκληση με τις μετα-αναλύσεις είναι ότι οι μελέτες στις οποίες βασίζονται ίσως να μην έχουν σχεδιαστεί με τον ίδιο τρόπο, οπότε δεν μπορούν να είναι άμεσα συγκρίσιμες. Τέλος, ο τύπος της έκβασης της μελέτης θα επηρεάσει την πιθανότητα μέτρησης της πραγματικής διαφοράς. Στις αναπτυγμένες οικονομικά χώρες, το κόστος και η νοσηρότητα είναι πιο ευαίσθητα μέτρα της αντίστασης από τις επιπτώσεις της στη θνησιμότητα.¹³⁰ Σε πολλές χώρες χαμηλού εισοδήματος, η αύξηση της μικροβιακής αντοχής θεωρείται δυνητικά καταστροφική λόγω της έλλειψης πόρων για την αγορά ακριβών φαρμάκων δεύτερης γραμμής. Ωστόσο, ενώ η αντοχή ως έννοια φαίνεται κατανοητή, υπάρχει έλλειψη στοιχείων όσον αφορά τη συσχέτιση της μικροβιακής αντοχής και της δυσμενής έκβασης στις αναπτυσσόμενες χώρες.¹³⁰

Επίδραση της μικροβιακής αντοχής στη νοσηρότητα

Συχνά, η διάρκεια νοσηλείας χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο της νοσηρότητας. Η ακατάλληλη χημειοθεραπεία οδηγεί σε μεγαλύτερη ταλαιπωρία για τον ασθενή. Διάφορες μελέτες έχουν τεκμηριώσει τη σχέση μεταξύ της αυξημένης διάρκειας νοσηλείας στο νοσοκομείο και των λοιμώξεων από ανθεκτικά βακτήρια. Η διάρκεια νοσηλείας στο

νοσοκομείο αυξάνει σημαντικά ($p < 0,001$) εάν οι λοιμώξεις των χειρουργικών τραυμάτων από *S. aureus* προκαλούνται από στελέχη ανθεκτικά στη μεθικιλίνη.¹³² Ομοίως, οι ασθενείς με λοιμώξεις που προκαλούνται από πνευμονιόκοκκους ανθεκτικούς στη πενικιλίνη παραμένουν περισσότερο στο νοσοκομείο σε σχέση με εκείνους που έχουν πνευμονιόκοκκο ευαίσθητο στην πενικιλίνη.¹³³ Μόλυνση με ESBL που παράγουν τα *E. coli* και η *Klebsiella spp.*, σχετίζεται επίσης με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο.¹³⁴

Επίδραση της μικροβιακής αντοχής στο κόστος

Το κόστος της θεραπείας των ασθενών με λοιμώξεις που προκαλούνται από ανθεκτικά βακτήρια αυξάνεται λόγω του υψηλότερου κόστους των φαρμάκων δεύτερης γραμμής και της μεγαλύτερης διάρκειας στο νοσοκομείο. Σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης με ανθεκτικό μικρόβιο και υψηλότερου κόστους έχει αποδειχθεί για τον πνευμονιόκοκκο ανθεκτικό στην πενικιλίνη,¹³³ την *S. aureus* βακτηριαμία ανθεκτική στη μεθικιλίνη¹³⁵ και την ESBL που παράγεται από το *E. coli* και την *Klebsiella spp.*¹³⁴

Επίδραση της μικροβιακής αντοχής στη θνησιμότητα

Πολλά πολύ ανθεκτικά βακτήρια, όπως οι εντερόκοκκοι, έχουν σχετικά μικρή μολυσματικότητα και είναι το κύριο αίτιο ασθένειας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες νόσους και / ή ανοσοκαταστολή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μπορεί να είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εάν το δυσμενές αποτέλεσμα σχετίζεται με την αντίσταση ή με τις υποκείμενες συνθήκες. Τόσο προοπτικές όσο και αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο θανάτου από λοιμώξεις εντερόκοκκων όταν προκαλούνται από VRE, αν και οι δύο από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν ασθενείς χωρίς εντεροκοκκική λοιμώξεις ως μάρτυρες.¹³⁶

Μετα-αναλύσεις των διαθέσιμων μελετών για βακτηριαμία από *S. aureus* διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με MRSA είχαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε σύγκριση με εκείνους με ευαίσθητο στη μεθικιλίνη *S. aureus*.¹³⁷ Μια προοπτική μελέτη ασθενών με *S. aureus* βακτηριαμία που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση έδειξε αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με λοίμωξη από MRSA σε σύγκριση με εκείνους με MSSA. Ομοίως,

χειρουργικές λοιμώξεις με MRSA έχουν σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε προοπτικές μελέτες.¹³²

Σε λοιμώξεις που προκαλούνται από πνευμονιόκοκκους δεν έχει αποδειχθεί οποιαδήποτε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αντίστασης στην πενικιλίνη και αυξημένων ποσοστών θνητότητας.¹³⁸ Πιθανές εξηγήσεις για αυτή την παρατήρηση θα μπορούσε να είναι ότι οι ανθεκτικοί στην πενικιλίνη πνευμονόκοκκοι μπορεί να είναι λιγότερο λοιμογόνοι, ότι οι ασθενείς αποκτούν τη λοίμωξη από πνευμονιόκοκκο στην κοινότητα και ως εκ τούτου μπορεί να έχουν λιγότερο υποκείμενη νόσο, ή ότι η εμπειρική χρήση των κατάλληλων αντιμικροβιακών παραγόντων, όπως η βανκομυκίνη, είναι υψηλή σε περιοχές όπου οι ανθεκτικοί στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκοι είναι διαδεδομένοι.

Ένας αριθμός μελετών έχει αξιολογήσει την επίδραση της αντίστασης στην έκβαση των λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram-αρνητικά βακτήρια. Τόσο για το *Pseudomonas aeruginosa*¹³⁹ όσο και για το *Enterobacter spp.*, η εμφάνιση της αντίστασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας έχει σχετιστεί με αυξημένα ποσοστά θνητότητας. Μια πρόσφατη ανασκόπηση από τους Cosgrove et al.,¹³⁰ ανέφερε ότι καμία μελέτη δεν έχει δείξει σημαντικά αυξημένη θνητότητα στις περιπτώσεις λοιμώξεων με ESBL που παράγεται από Gram-αρνητικά βακτήρια, αναφερόμενοι σε μία αναδρομική μελέτη κοόρτης των Lautenbach et al.¹³⁴ Μία αναδρομική μελέτη από τη Νότια Κορέα ωστόσο, έχει αναφέρει αυξημένα ποσοστά θανατηφόρων περιπτώσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς με βακτηριαιμία που προκαλείται από ESBL λόγω *E. coli* και *Klebsiella spp.* σε σύγκριση με τη βακτηριαιμία που προκαλείται από μη-ESBL.¹⁴⁰ Μια μικροβιολογική μελέτη ασθενών-μαρτύρων από το Σικάγο,¹⁴¹ αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με βακτηριαιμία που προκαλείται από ανθεκτικά στην κεφταζιδίμη *E. coli* και *Klebsiella spp.* είχαν περισσότερες πιθανότητες να επιβιώσουν, εφόσον λάβουν την κατάλληλη θεραπεία εντός 3 ημερών από την έναρξη της βακτηριαιμίας.

3.3.3. Μηχανισμοί Αντοχής

Οι μηχανισμοί της μικροβιακής αντοχής στα βακτήρια μπορεί να χωριστούν σε τρεις ευρείες κατηγορίες:

1. Ενζυματική απενεργοποίηση του αντιμικροβιακού παράγοντα

2. Υποκαταστάσεις, επιμηκύνσεις ή τροποποιήσεις του στόχου του φαρμάκου μειώνοντας την συγγένεια του φαρμάκου προς το στόχο
3. Μειωμένη πρόσβαση των αντιμικροβιακών παραγόντων στο στόχο μέσω φραγμών διαπερατότητας ή αντλιών εκροής.¹⁴²

Ενζυματική αδρανοποίηση του αντιμικροβιακού παράγοντα

Το τυπικό παράδειγμα των ενζύμων, τα οποία απενεργοποιούν τον αντιμικροβιακό παράγοντα, είναι οι β-λακταμάσες. Οι β-λακταμάσες είναι ένζυμα, τα οποία καταστρέφουν τις β-λακτάμες. Είναι χρωμοσωμικοί ή μεσολαβητές του πλασμιδίου και εμπλέκονται στην ανοχή σε *S. aureus*, Gram-αρνητικά βακτήρια, γονόκοκκους και τον *Haemophilus influenzae*. Διαφέρουν ως προς το αντιμικροβιακό φάσμα από τις απλές πενικιλινάσες. Μπορούν να υδρολύσουν τις βενζυλπενικιλίνες σε πιο ευρέος φάσματος β-λακταμάσες, όπως η TEM-1, η οποία υδρολύει την αμπικιλίνη σε ευρέος φάσματος-β-λακταμάσες, οι οποίες με τη σειρά τους υδρολύουν τις οξιμινο-κεφαλοσπορίνες σε AmpC β-λακταμάσες, οι οποίες είναι επίσης ανθεκτικοί-αναστολείς, και τις καρβαπενεμάσες που εξουδετερώνουν ακόμα και τις καρβαπενέμες.

Επιπλέον, ενζυματική τροποποίηση μιας ποικιλίας αντιμικροβιακών ουσιών μπορεί να συμβεί με μέσα κυτταροπλασματικών τροποποιητικών ενζύμων. Η ενζυματική αποικοδόμηση από τα τροποποιητικά ένζυμα της αμινογλυκοσίδης (φωσφοτρανσφεράσες της αμινογλυκοσίδης APH, ακετυλοτρανσφεράσες AAC και νουκλεοτιδυλτρανσφεράσες ANT) αποτελεί σημαντικό μηχανισμό για την ανοχή στις αμινογλυκοσίδες στα Gram-αρνητικά βακτήρια και στους εντερόκοκκους. Η ενζυματική τροποποίηση ή απενεργοποίηση μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στη χλωραμφαινικόλη (τρανσφεράση της ακετυλοχλωραμφενικόλης), μακρολιδική αντίσταση στο *Enterobacteriaceae* και στο σταφυλόκοκκοι (Erea, Ereb) και αντίσταση στη στρεπτογραμίνη A (ακετυλοτρανσφεράση) και στη στρεπτογραμίνη β (υδρολυτικά ένζυμα, vgb, vgbB). Το γονίδιο tetX κωδικοποιεί ένα ένζυμο αδρανοποίησης της τετρακυκλίνης, αλλά η κλινική σημασία του δεν είναι ακόμη γνωστή.¹⁴²

β-λακτάμες

Τροποποίηση του στόχου του αντιμικροβιακού παράγοντα

Οι β-λακτάμες ασκούν την αντιμικροβιακή τους δράση αναστέλλοντας τις δραστηριότητες της τρανσπεπτιδάση και της καρβοξυπεπτιδάσης των ενζύμων που συνθέτουν το

κυτταρικό τοίχωμα, τις λεγόμενες δεσμευτικές πρωτεΐνες της πενικιλίνης (PBP). Ο μηχανισμός για την αντοχή στη μεθικιλίνη σε *S. aureus* είναι αλλοίωση του PBP. Το γονίδιο *mecA* κωδικοποιεί ένα μεταλλαγμένο PBP, που ονομάζεται PBP2a ή PBP2, το οποίο έχει μειωμένη συγγένεια για τις β-λακτάμες. Έτσι, τα φάρμακα που προσομοιάζουν τη μεθικιλίνη, όπως η κλοξακιλλίνη δεν θα είναι σε θέση να παρεμβαίνουν στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος. Οι πνευμονιόκοκκοι που έχουν αντοχή στην πενικιλίνη προκαλούνται επίσης από αλλοιωμένη PBP. Οι πνευμονιόκοκκοι συνήθως έχουν 6 PBP, PBP1a, PBP1b, PBP2a, PBP2b, PBP2x και PBP3. Η αντίσταση είναι το αποτέλεσμα αλλαγμένων *pbp1a*, *pbp2b* και *pbp2x* χαμηλής συνάφειας, τα οποία κωδικοποιούνται από μωσαϊκά γονίδια που πιστεύεται ότι περιέχουν γονιδιακό υλικό που αποκτάται από άλλα είδη, όπως ο *Streptococcus mitis*.¹⁴² Τα γλυκοπεπτίδια, η βανκομυκίνη και η τεϊκοπλανίνη, ασκούν τη δράση τους δια συνδέσεως με τις D-αλανυλ-D-αλανίνης πλευρικές αλυσίδες της πεπτιδογλυκάνης, εμποδίζοντας έτσι τη διασταυρούμενη σύνδεση της αλυσίδας της πεπτιδογλυκάνης και διακόπτοντας έτσι τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος. Η αντίσταση στη βανκομυκίνη και την τεϊκοπλανίνη είναι το αποτέλεσμα της παραγωγής μίας διαφορετικής λιγκάσης, της VanA, που κωδικοποιείται από το γονίδιο *vanA*, το οποίο παράγει την πλευρική αλυσίδα (πεπτιδογλυκάνη) με μικρότερη συγγένεια για τα αντιμικροβιακά γλυκοπεπτίδια. Τα *vanB1-3* γονίδια προσδίδουν ανθεκτικότητα μόνο στη βανκομυκίνη, όχι στην τεϊκοπλανίνη. Ενώ οι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι είναι σημαντικά παθογόνοι σε νοσοκομειακές λοιμώξεις και ανοσοκατασταλμένους ξενιστές, η αντοχή στη βανκομυκίνη είναι πλέον γεγονός και είναι πολύ πιο ισχυρή από το *S. aureus* (VRSA).¹²³

Η πρωτεϊνοσύνθεση στα ριβοσώματα είναι ο κύριος στόχος ενός αριθμού αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων τις αμινογλυκοσίδες (γενταμικίνη, τομπραμυκίνη, στρεπτομυκίνη), τις τετρακυκλίνες και την ομάδα MLS των αντιμικροβιακών μακρολιδών, τις lincosamins και τις στρεπτογραμμίνες. Οι αλλαγές στους ριβοσωματικούς στόχους μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση σε αυτά τα φάρμακα. Τα MLS αντιμικροβιακά έχουν πολλούς μηχανισμούς αντοχής. Στα Gram-θετικά βακτήρια, η αλλοίωση στο 23S rRNA που προκαλείται από τα *erm* γονίδια προκαλεί αντίσταση στις μακρολίδες, τις λινκοσαμίνες και τη στρεπτογραμίνη B, αλλά δεν επηρεάζει τη στρεπτογραμίνη.¹⁴² Ενώ τα τροποποιημένα ένζυμα της αμινογλυκοσίδης είναι ποσοτικά πιο σημαντικά, το «αλλαγμένο» rRNA μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αντίσταση σε αμινογλυκοσίδες. Ο διαφορετικός ριβοσωμικός στόχος (TetM) προκαλεί αντίσταση στην τετρακυκλίνη σε γονόκοκκους και *S. aureus*.

Οι κινολόνες ασκούν την αντιμικροβιακή τους δράση αναστέλλοντας τη γυράση του DNA, η οποία είναι σημαντική για τη συσπείρωση του DNA. Ο πρωταρχικός μηχανισμός που ευθύνεται για την αντίσταση στις φθοροκινολόνες σε Gram-αρνητικά βακτήρια-ραβδία είναι η αλλοίωση της γυράσης του DNA, ιδιαίτερα της υπομονάδας GyrA που κωδικοποιείται από το γονίδιο *gyrA*. Στους Gram-θετικούς οργανισμούς, η αλλοίωση της τοποϊσομεράσης IV προσδίδει ανθεκτικότητα.

Οι αναστολείς του φυλλικού οξέος, η τριμεθοπρίμη και οι σουλφοναμίδες, ασκούν την αντιμικροβιακή τους δράση αναστέλλοντας τη σύνθεση του φολικού οξέος στον οργανισμό-στόχο. Η αντοχή στους ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος προκαλείται από αλλαγή στα ένζυμα-στόχους, το DHFR για την τριμεθοπρίμη και το DHPS για τις σουλφοναμίδες.

Μειωμένη πρόσβαση του αντιμικροβιακού παράγοντα

Τα βακτήρια μπορούν να μειώσουν την πρόσβαση των αντιμικροβιακών ουσιών με δύο βασικούς τρόπους, μειωμένη διαπερατότητα για το φάρμακο ή αντλίες εκροής που αφαιρούν τα φάρμακα από το κύτταρο. Η μειωμένη διαπερατότητα καθιστά τα Gram-αρνητικά βακτήρια εγγενώς ανθεκτικά σε μακρολίδες, λινκοσαμίνες και στρεπτογραμίνες, και προκαλεί αντίσταση των *Pseudomonas aeruginosa* και *E. cloacae* στις αντιμικροβιακές ουσίες της β-λακτάμης και τις αμινογλυκοσίδες.¹⁴² Οι μακρολιδικές αντλίες εκροής προκαλούν αντοχή του σταφυλόκοκκου στις μακρολίδες και οι αντλίες εκροής της τετρακυκλίνης προκαλούν ανθεκτικότητα στις τετρακυκλίνες τόσο στα Gram-αρνητικά όσο και στα Gram-θετικά (Teta-E και TetG-H). Οι αντλίες εκροής (NorA) προκαλούν, επίσης, αντίσταση των Gram-αρνητικών βακτηρίων-ραβδίων και του *S. Aureus* στις φθοροκινολόνες.

3.3.4 Πώς προκύπτει και πως εξαπλώνεται η αντοχή

Επιλεκτική πίεση και παράγοντες κινδύνου

Το βακτήρια καλλιεργούνται σε πλάκες άγαρ του Fleming.¹¹⁴ Στα πλαίσια της αντοχής των βακτηρίων πιθανώς αναπτύχθηκε η βακτηριοκτόνος ουσία, πενικιλίνη, ως μέσο για να επιβιώσουν τα βακτήρια σε ένα φυσικό περιβάλλον σε ανταγωνισμό με πολλούς άλλους οργανισμούς. Κατά παρόμοιο τρόπο, τα βακτήρια αναπτύσσουν μηχανισμούς ανθεκτικότητας στα αντιμικροβιακά ως άμυνα κατά οποιωνδήποτε τοξικών ουσιών, είτε προέρχονται από τη φύση ή από τον άνθρωπο. Έτσι, η αντιμικροβιακή αντίσταση είναι ένα φυσικό φαινόμενο, το οποίο βοηθά τα μικρόβια να επιβιώνουν σε ένα περιβάλλον με

τοξικές ουσίες. Σε ένα περιβάλλον απαλλαγμένο από τη συγκεκριμένη τοξική ουσία ή τον αντιμικροβιακό παράγοντα, η παρουσία των μηχανισμών της μικροβιακής αντοχής μπορεί να έχουν κόστος για το βακτήριο. Ωστόσο, σε ένα περιβάλλον όπου υπάρχουν αντιμικροβιακά, όπως οι χώροι του νοσοκομείου, τα βακτήρια που έχουν αναπτύξει μηχανισμούς αντίστασης έχουν το πλεονέκτημα της επιβίωσης (θεωρία Δαρβίνου).¹⁴³ Κατά συνέπεια, οποιαδήποτε χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων, είτε κατάλληλη ή όχι, έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει σε ανθεκτικότητα των βακτηρίων.¹⁴⁴ Η κατανάλωση αντιβιοτικών και τα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά στη Βόρεια Ευρώπη είναι μεγαλύτερα από τα αντίστοιχα της Νότιας Ευρώπης.¹⁴⁵

Ενώ ακόμη και η κατάλληλη αντιμικροβιακή χρήση μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία των ανθεκτικών βακτηρίων, αυτό το πρόβλημα είναι βέβαιο ότι θα είναι μεγαλύτερο με την υπερβολική και αλόγιστη χρήση των φαρμάκων. Η χρήση στενού φάσματος αντιμικροβιακών σε επαρκή δόση, σωστή διάρκεια, σκοτώνει τα βακτήρια στόχους, επηρεάζοντας όσο το δυνατό λιγότερο τη φυσική χλωρίδα του οργανισμού υποδοχής. Αντιστρόφως, η άσκοπη χρήση των αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος οδηγεί σε υψηλότερου βαθμού «παράπλευρες απώλειες» από την άποψη των ανεπιθύμητων οικολογικών επιπτώσεων, της ανάπτυξης αντοχής στα βακτήρια ή στην εμφάνιση λοίμωξης με ανθεκτικά βακτήρια.¹⁴⁶ Η κεφαλοσπορίνη και οι φθοριοκινολόνες χρησιμοποιούνται ευρέως από τους κλινικούς ιατρούς λόγω των βακτηριοκτόνων ιδιοτήτων τους έναντι ενός ευρέως φάσματος σχετικών κλινικών παθογόνων και των σχετικά σπάνιων παρενεργειών τους. Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που σχετίζουν τη χρήση της κεφαλοσπορίνης σε λοίμωξη σε ESBL παραγόμενη από *Klebsiella pneumoniae*, σε εντερόκοκκους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη και σε διάρροια σχετιζόμενη με τα αντιβιοτικά που προκαλείται από το *Clostridium difficile*. Ομοίως, η χρήση των φθοριοκινολονών σχετίζεται με λοιμώξεις από MRSA και αυξάνει τα ποσοστά αντοχής στις φθοριοκινολόνες των Gram-αρνητικών βακίλλων, συμπεριλαμβανομένης της *Pseudomonas aeruginosa*.

Η ακατάλληλη χρήση της αντιμικροβιακής θεραπείας μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο της αντοχής των βακτηρίων, αφού τα υπο-θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου μπορεί να καταστείλουν τα βακτήρια, αλλά όχι να τα εξαλείψουν, αυξάνοντας έτσι τον αριθμό των βακτηρίων που εκτίθενται στο φάρμακο και το χρόνο έκθεσης και επιτρέπει την επιβίωση και πολλαπλασιασμό των μερικά «επεξεργασμένων» μικροβίων. Η ακατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών είναι συνηθισμένη και μπορεί να προκαλείται από εσφαλμένη συνταγή και από την ευρεία διαθεσιμότητα των αντιβιοτικών στο κοινό χωρίς

συνταγή.¹⁴⁷ Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η χρήση κακής ποιότητας και απομίμησης φαρμακευτικών προϊόντων είναι ένα εξαιρετικά σοβαρό πρόβλημα, το οποίο φαίνεται να εξαπλώνεται ανησυχητικά.¹⁴⁸ Εάν τα διαθέσιμα φάρμακα είναι κακής ποιότητας, ακόμα και η καλύτερη προσπάθεια ορθολογικής θεραπείας να γίνει, δε θα υπάρξει αποτέλεσμα.

Πέρα από την χρήση αντιμικροβιακών, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για την απόκτηση λοίμωξης με ανθεκτικά βακτήρια. Οι παράγοντες κινδύνου για ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις με ESBL που παράγεται από βακτήρια είναι η εισαγωγή σε μονάδες εντατικής θεραπείας, η χορήγηση παρεντερικής διατροφής, η τοποθέτηση μόνιμων καθετήρων, η νεφρική ανεπάρκεια και τα εγκαύματα.¹⁴⁹ Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη λοίμωξης εκτός νοσοκομείου με ESBL είναι η αντιμικροβιακή θεραπεία κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, ιδίως με κεφαλοσπορίνες, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, με υποκείμενο διαβήτη και ιστορικό πρόσφατης νοσηλείας. Τέλος, η επιδημία HIV μπορεί επίσης να συμβάλει στην τρέχουσα παγκόσμια αύξηση της μικροβιακής αντοχής στα φάρμακα.¹²⁸

Απόκτηση και Διάδοση των Χαρακτηριστικών Αντοχής

Ορισμένα χαρακτηριστικά αντίστασης είναι εγγενή σε συγκεκριμένα βακτήρια, όπως η ανθεκτικότητα της *Kl.pneumoniae* στην αμπικιλίνη, των εντερόκοκκων στην κεφαλοσπορίνη και των περισσότερων Gram-αρνητικών βακτηρίων στην ερυθρομυκίνη. Τα βακτήρια μπορούν να αποκτήσουν χαρακτηριστικά αντοχής με τρεις κυρίως τρόπους:¹⁵⁰

1. συσσώρευση μεταλλάξεων στο βακτηριακό χρωμόσωμα
2. απόκτηση ενός νέου γονιδίου
3. διαγονιδιακός ανασυνδυασμός των γονιδίων για να σχηματίσουν μωσαϊκό γονιδίωμα το οποίο κωδικοποιεί τα χαρακτηριστικά της αντοχής.

Παραδείγματα μεταλλάξεων που οδηγούν σε μικροβιακή αντοχή είναι οι μεταλλάξεις στο *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*, τα γονίδια που οδηγούν σε αντοχή στις φθοριοκινολόνες και η μετάλλαξη στο γονίδιο *groB*. Η φυματίωση οδηγεί σε αντίσταση στη ριφαμπικίνη. Η νέα κωδικοποίηση των γονιδίων για τα χαρακτηριστικά ανθεκτικότητας μπορεί να γίνει με διάφορους μηχανισμούς, όπως με μεταφορά πλασμιδίου και σύζευξη, η οποία εμφανίζεται και στα Gram-θετικά και στα Gram-αρνητικά βακτήρια, και με μετασχηματισμό και μεταγωγή σε Gram-θετικά βακτήρια. Ο διαγονιδιακός

ανασυνδυασμός των γονιδίων είναι η αιτία της εμφάνισης της αντίστασης στην πενικιλίνη που έχουν οι πνευμονιόκοκκοι.¹⁵⁰

Τα χαρακτηριστικά αντοχής μπορεί να μεταδοθούν από τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων που φιλοξενούν αυτά τα χαρακτηριστικά, την επονομαζόμενη κατακόρυφη μεταφορά, πράγμα που σημαίνει ότι τα ανθεκτικά βακτήρια πολλαπλασιάζονται και οι απόγονοί τους κληρονομούν παρόμοια χαρακτηριστικά αντοχής. Η κακή υγιεινή επιτρέπει τη διάδοση των ανθεκτικών βακτηρίων να γίνει πιο εύκολα. Στα νοσοκομεία όπου υπάρχει υψηλή κατανάλωση αντιμικροβιακών, τα ανθεκτικά βακτήρια υπερτερούν σε αριθμό σε σχέση με τα μη ανθεκτικά. Επιπλέον, η γονιδιακή αντοχή μπορεί να εξαπλωθεί οριζόντια μεταξύ των βακτηρίων, π.χ. μέσω πλασμιδίων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα κολοβακτηρίδια μπορούν να ανταλλάξουν πλασμίδια στο έντερο με τα βακτήρια εκείνα που έχουν αντοχή.¹⁵¹

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Σκοπός

Η εργασία αυτή έχει ως σκοπό την ταυτοποίηση θετικών ουροκαλλιεργειών, την εύρεση ανθεκτικών στελεχών και τη διερεύνηση αντοχής βακτηρίων σε ουρολοιμώξεις ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II.

Ερευνητικά Ερωτήματα

1. Σε ποιες αντιβιώσεις αναπτύσσουν αντοχή οι διαβητικοί ασθενείς;
2. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του υπεύθυνου για τη λοίμωξη μικροβίου και του αντιβιοτικού παράγοντα;
3. Επηρεάζει η αγωγή για το ΣΔ (από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα έναντι ινσουλίνη) την εμφάνιση αντοχής;
4. Επηρεάζουν τα έτη που ένας ασθενής έχει ΣΔ την εμφάνιση αντοχής;
5. Επηρεάζει η ηλικία του ασθενή την εμφάνιση αντοχής;
6. Επηρεάζει το φύλο του ασθενή την εμφάνιση αντοχής;

Κεφάλαιο 2. Υλικό και Μέθοδος

Δείγμα

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 172 ασθενείς που έπασχαν από ΣΔ τύπου II και είχαν ουρολοίμωξη. Από το σύνολο του δείγματος, οι 50 ήταν άνδρες και οι 122 γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν 64 έτη. Τα κριτήρια επιλογής ήταν οι ασθενείς να έχουν τεκμηριωμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και να πάσχουν από λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν όλοι εκείνοι οι ασθενείς που δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη ή αν είχαν δεν ήταν διαγνωσμένος και εκείνοι οι ασθενείς που δεν είχαν ουρολοίμωξη.

Εργαλεία μέτρησης

Η συλλογή των δεδομένων της μελέτης έγινε με μία φόρμα καταγραφής, η οποία σχεδιάστηκε από τον ερευνητή μετά από προσεκτική μελέτη της σχετικής βιβλιογραφίας. Συγκεκριμένα καταγράφονταν το φύλο (άντρας, γυναίκα) και η ηλικία των ασθενών, τα έτη που οι ασθενείς είχαν διαγνωσμένο ΣΔ, τα φάρμακα που ελάμβαναν για το ΣΔ (από του στόματος glucophage ή ινσουλίνη υποδόρια), το μικρόβιο που ήταν υπεύθυνο για την ουρολοίμωξη (*Proteus mirabilis*, *E. Colli*, *Enterobacter spp* και *Kl. pneumonia*), η πορεία του ασθενή μετά από τα εξωτερικά ιατρεία (εισαγωγή στο νοσοκομείο, έξοδος από το νοσοκομείο), η αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο, οι αντιβιώσεις που χορηγήθηκαν στους ασθενείς για την αντιμετώπιση της ουρολοίμωξης και το αποτέλεσμα του αντιβιογράμματος (αντοχή ή ευαισθησία).

Η ταυτοποίηση της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος των ασθενών έγινε με καλλιέργεια του δείγματος ούρων σε Mac-Conkey No2 και αιματούχο άγαρ. Στη συνέχεια γινόταν ταυτοποίηση των θετικών ουροκαλλιεργειών και αντιβιογράμμα. Τα λεπτομερή χαρακτηριστικά των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών καθώς και η μελέτη των αντιβιογραμμάτων στις θετικές καλλιέργειες θα μας δείξουν το είδος των αναπτυσσόμενων βακτηρίων και την αντοχή τους στα χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά.

Διαδικασία συλλογής δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων έγινε από τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων Σερρών, Δράμας, Καβάλας και ένα ιδιωτικό μικροβιολογικό εργαστήριο της περιοχής. Οι ασθενείς νοσηλεύθηκαν σε διάφορες κλινικές ή προσήλθαν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων με συμπτώματα ουρολοίμωξης κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2012 έως και τον Απρίλιο του 2014. Τα κλινικά δείγματα από τα οποία έγινε η απομόνωση των στελεχών ήταν ούρα στα οποία ακολούθησε καλλιέργεια και αντιβιογράμμα για να βρεθεί το είδος των βακτηρίων και η ανθεκτικότητα των στελεχών. Αφού ολοκληρωνόταν η εξέταση του ασθενή από τους ιατρούς, καταγραφόντουσαν αν έκανε εισαγωγή στο νοσοκομείο ή όχι.

Προκειμένου να διασφαλιστεί το ιατρικό απόρρητο και η προστασία των προσωπικών δεδομένων δεν καταγραφόντουσαν το όνομα και το επίθετο των ασθενών ή ο αριθμός μητρώου τους ή οποιοδήποτε άλλο στοιχείο από το οποίο θα μπορούσαν να ταυτοποιηθούν οι ασθενείς σε δεύτερο χρόνο.

Ανάλυση των δεδομένων

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS for Windows (version 19) statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL).

Το πρώτο μέρος της ανάλυσης περιελάμβανε τα περιγραφικά αποτελέσματα όπου υπολογίστηκαν τα ποσοστά σε κάθε κατηγορία που αντιστοιχούσαν σε ποιοτική μεταβλητή. Συγκεκριμένα υπολογίστηκε το ποσοστό αντρών και γυναικών, το ποσοστό των ετών που έπασχαν οι ασθενείς από σακχαρώδη διαβήτη, το ποσοστό των ασθενών που έκαναν εισαγωγή στο νοσοκομείο, το ποσοστό της αιτίας εισόδου, το ποσοστό των μικροβίων που ήταν υπεύθυνα για τη λοίμωξη, το ποσοστό των αντιβιώσεων στις οποίες οι μικροοργανισμοί εμφάνισαν αντοχή ή ευαισθησία.

Επίσης υπολογίστηκαν οι μέσοι και οι τυπικές αποκλίσεις για τα χαρακτηριστικά εκείνα που αντιστοιχούσαν σε ποσοτικές μεταβλητές (mean±standard deviation), όπως είναι η ηλικία.

Το δεύτερο μέρος της ανάλυσης περιελάμβανε τα αποτελέσματα των απλών συσχετίσεων (διμεταβλητή ανάλυση). Ως παράδειγμα αναφέρεται η συσχέτιση της

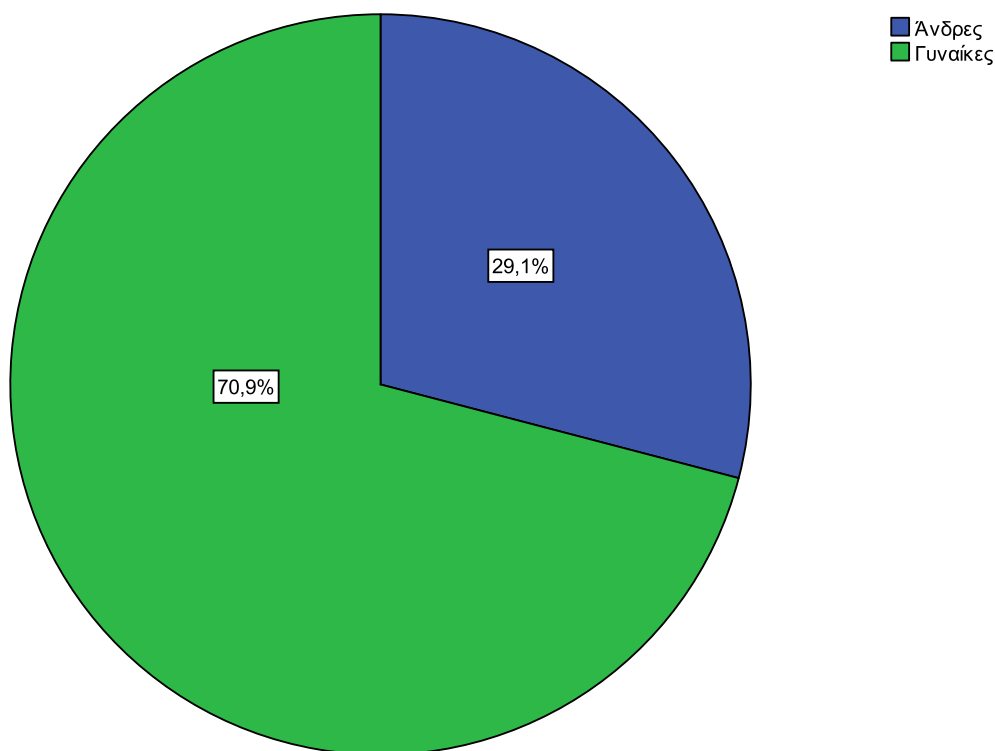
αντοχής των αντιβιοτικών με τα έτη διαγνωσμένου σακχαρώδη διαβήτη. Μεταξύ δύο μεταβλητών που ακολουθούσαν κανονική κατανομή έγινε t-test, ενώ αν δύο συνεχείς μεταβλητές δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή γινόταν Man Whitney test. Όταν επρόκειτο να συγκριθούν περισσότερες από δύο μεταβλητές, εάν ακολουθούσαν κανονική κατανομή γινόταν ANOVA ανάλυση και εάν οι συνεχείς μεταβλητές δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή γινόταν έλεγχος Kruskal Wallis. Σε όλους τους ελέγχους που πραγματοποιήθηκαν, το επίπεδο σημαντικότητας (P) ορίστηκε στο 0.05. Έτσι όλες οι τιμές που ήταν μικρότερες ή ίσες με 0.05 ($P \leq 0.05$) θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Ο έλεγχος κανονικότητας έγινε με τη στατιστική δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov.

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

Το δείγμα αποτελείται από 172 ασθενείς ηλικίας 64.4 ± 8.2 έτη, εκ των οποίων 50 (29.1%) είναι άνδρες ηλικίας 70.8 ± 7.1 ετών και 122 (70.9%) γυναίκες ηλικίας 61.8 ± 7.1 ετών. Οι άνδρες ήταν σημαντικά λιγότεροι και μεγαλύτεροι σε ηλικία σε σχέση με τις γυναίκες ($p=0$). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 2, ενώ στο σχήμα 2 απεικονίζεται η κατανομή του φύλου.

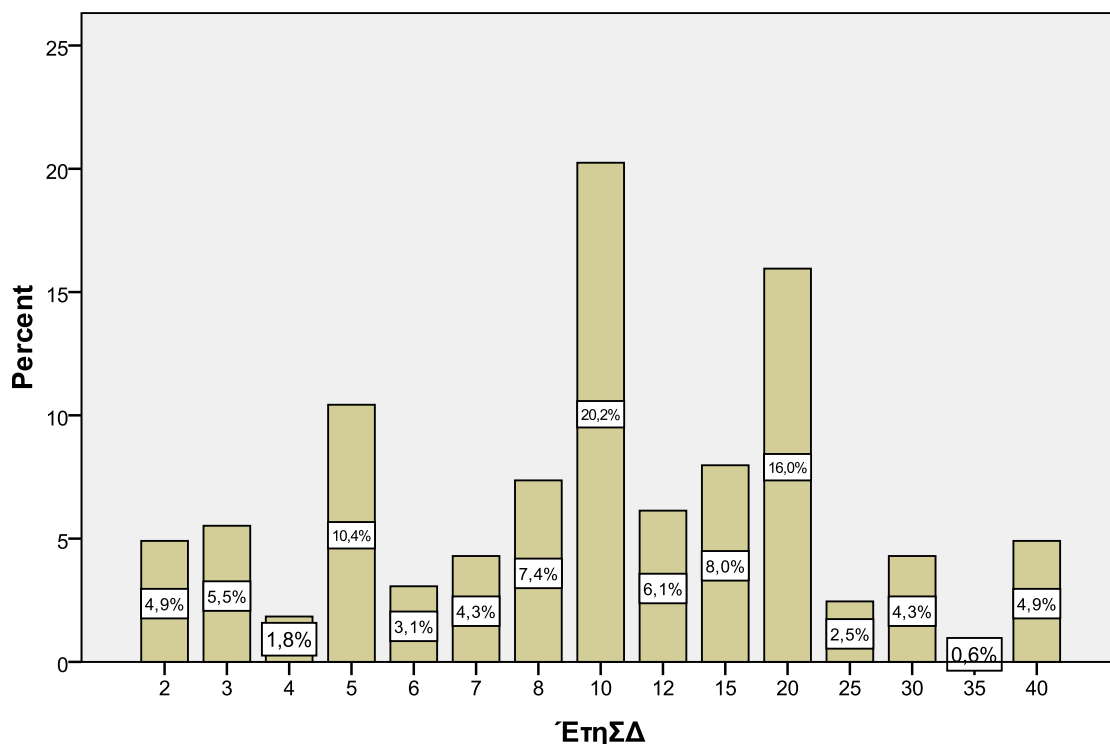
Πίνακας 2. Ηλικία και φύλο συμμετεχόντων

	Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	P
n (%)	172	50 (29.1)	122 (70.9)	0
Ηλικία	64.4 ± 8.2	70.8 ± 7.1	61.8 ± 7.1	0



Σχήμα 2. Κατανομή φύλου

Ο μέσος χρόνος που οι ασθενείς είχαν ΣΔ ήταν 13.2 ± 9.5 έτη με ελάχιστο 2 έτη και μέγιστο 40 έτη. Σύμφωνα με το σχήμα 3, οι περισσότεροι ασθενείς (n=33) έπασχαν από ΣΔ για 10 έτη.

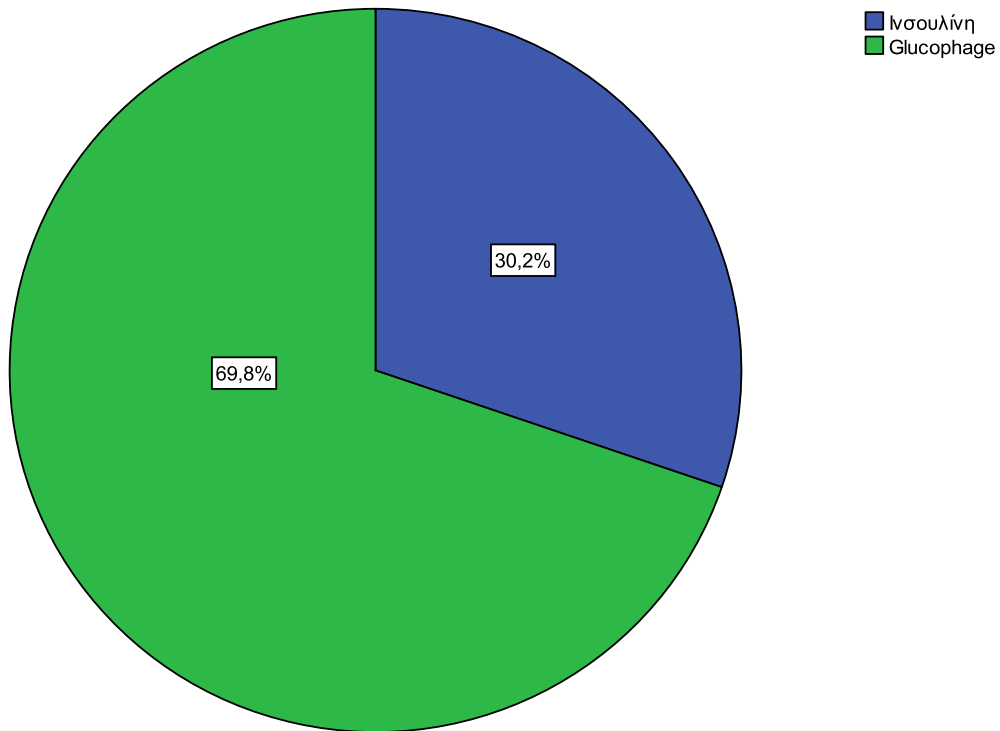


Σχήμα 3. Έτη που οι ασθενείς έχουν διαγνωσμένο ΣΔ

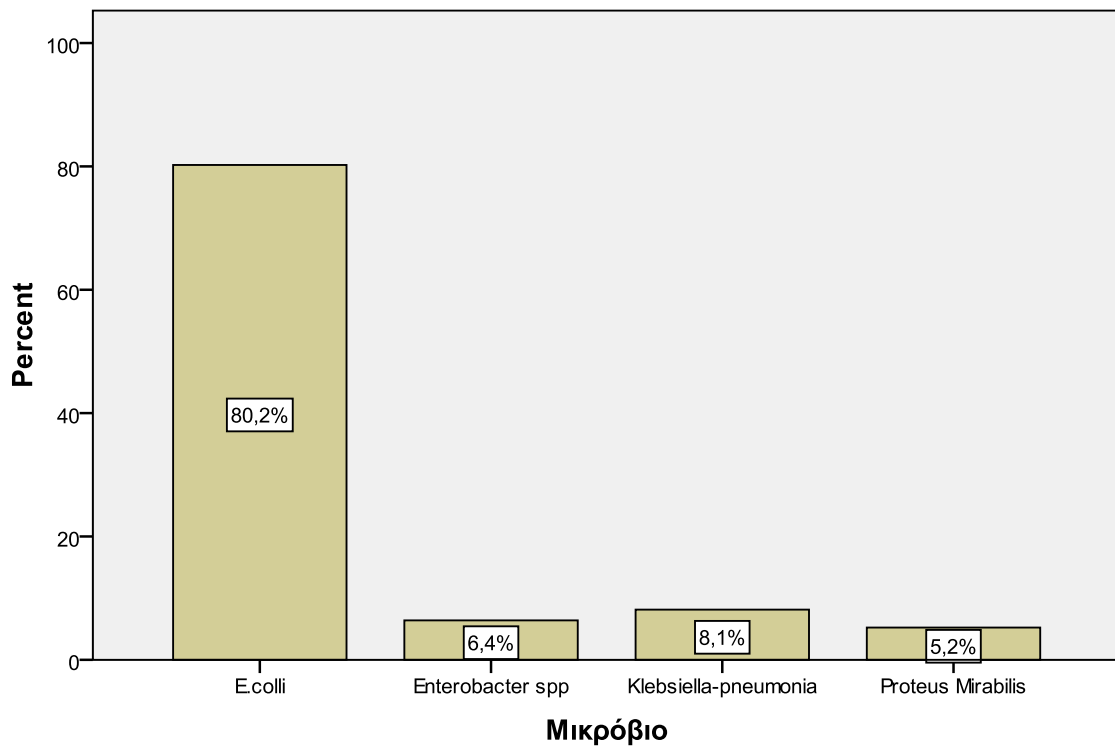
Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν φάρμακα για να ρυθμίσουν τα επίπεδα γλυκαιμίας στο αίμα τους. Οι περισσότεροι ελάμβαναν από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα (n=120) και οι υπόλοιποι ασθενείς έπαιρναν ινσουλίνη (n=52). Η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς απεικονίζεται στο σχήμα 4.

Από το σύνολο των καλλιιεργειών που ελήφθησαν από τους ασθενείς, 138 (80.2%) έδειξαν ότι το υπεύθυνο μικρόβιο της λοίμωξης ήταν το *E.coli*, 14 (8.1%) η *Kl.pneumoniae*, 11 (6.4%) το *Enterobacter spp* και 9 (5.2%) ο *Proteus mirabillis* (βλέπε σχήμα 5).

ΦάρμακοΣΔ

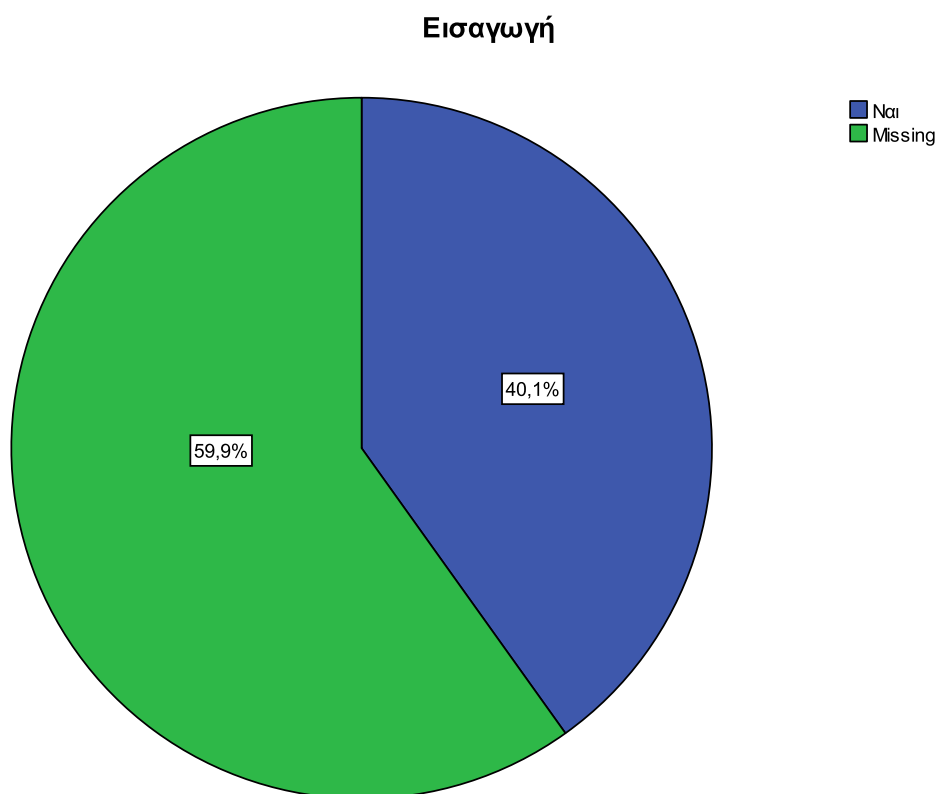


Σχήμα 4. Φαρμακευτική αγωγή ασθενών.



Σχήμα 5. Μικρόβιο πρόκλησης ουρολοίμωξης

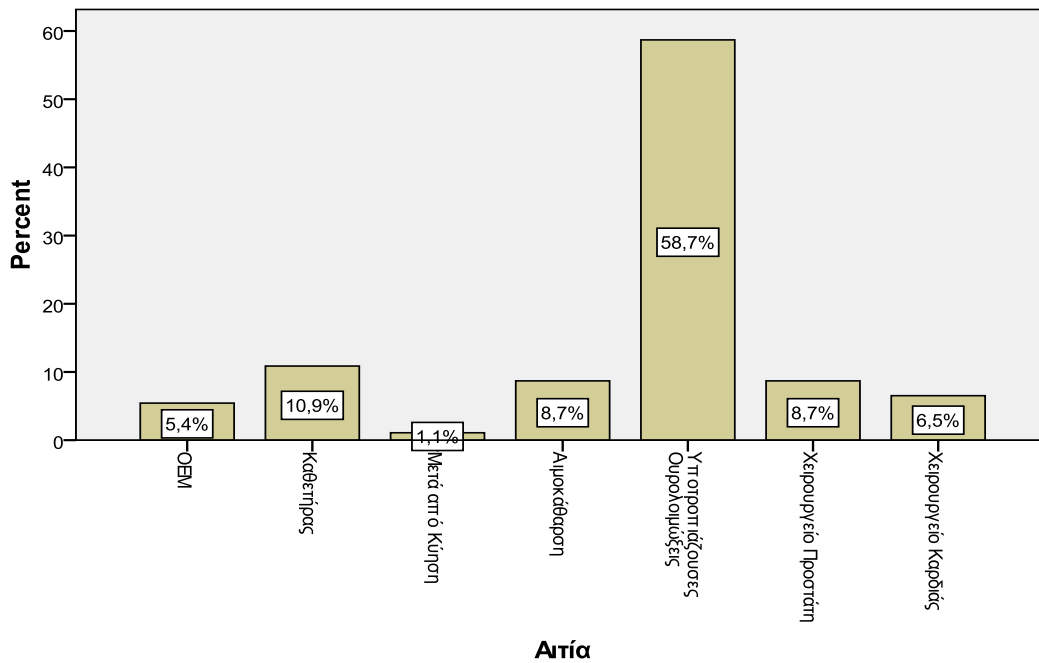
Από το σύνολο του δείγματος που εξετάστηκε στα εξωτερικά ιατρεία, 110 ασθενείς εισήχθησαν στο νοσοκομείο. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στο σχήμα 6.



Σχήμα 6. Εισαγωγές ασθενών

Από τους ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο, 54 (58.7%) εισήχθησαν για υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, 10 (10.9%) για αλλαγή καθετήρα ουροδόχου κύστεως, 8 (8.7%) για αιμοκάθαρση, 8 (8.7%) για χειρουργείο προστάτη, 6 (6.5%) για χειρουργείο καρδιάς, 5 (5.4%) για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ένας (1.1%) μετά από κύηση βλέπε σχήμα 7).

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των αντιβιογραμμάτων συνοπτικά. Μεγαλύτερη αντοχή είχαν οι ασθενείς στην Ampicillin (91.3%), στη cephalthin (82%) και στις γ γενεάς Κεφαλοσπορίνες (72.1%), ενώ μεγαλύτερη ευαισθησία στην Norfloxacin (91%), στην Imipenem (87.2%), στην Nalidixic Acid (85.5%) και στη Gentamycin (84.9%).



Σχήμα 7. Αίτια εισαγωγής των ασθενών στο νοσοκομείο

Ο επιπολασμός της αντοχής σε αντιβιοτικά των ασθενών με ΣΔ ήταν 91.3% για την Ampicillin, 82% για την Cephalothin, 22.7% για την Augmentin, 22.7% για τη Cefoxitin, 72.1% για τις γ γενεάς Κεφαλοσπορίνες, 12.8% για την Imipenem, 15.1% για τη Gentamycin, 44.8% για τη Tobramycin, 34.3% για την Amikacin, 34% για την Netilmycin, 20.3% για τη Cotrimoxazole, 14.5% για το Nalidixic acid και 9% για τη Norfloxacin. Τα αποτελέσματα των αντιβιογραμμάτων παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Οι διαβητικές γυναίκες που έπασχαν από ουρολοιμώξη ήταν σημαντικά περισσότερες από τους άνδρες. Ακόμη, οι άνδρες είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τις γυναίκες (70.8 ± 7.1 έναντι 61.8 ± 7.1 , $p < 0.05$). Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε, επίσης, και στα χορηγούμενα φάρμακα για τη ρύθμιση της γλυκαιμίας των ασθενών. Οι περισσότεροι άνδρες ελάμβαναν ινσουλίνη, ενώ οι περισσότερες γυναίκες ελάμβαναν από του στόματος φαρμακευτική αγωγή ($p < 0.05$). Όσον αφορά στον υπεύθυνο μικροοργανισμό, σημαντικά περισσότεροι άντρες έναντι των γυναικών είχαν *E.coli* (98% έναντι 72.9%, $p < 0.05$), ενώ σημαντικά περισσότερες γυναίκες έναντι των ανδρών είχαν *Proteus mirabilis* (6.6% έναντι 2%, $p < 0.05$). Μόνο σε γυναίκες απομονώθηκαν *Enterobacter spp* και *Kl.pneumoniae*.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα αντιβιογραμμάτων

Αντιβιοτικό	Αντοχή n (%)	Ευαισθησία n (%)
Ampicillin	157 (91.3)	15 (8.7)
Cephalothin	141 (82)	31 (18)
Augmentin	39 (22.7)	133 (77.3)
Cefoxitin	39 (22.7)	133 (77.3)
Κεφαλοσπορίνες γ γενεάς	124 (72.1)	48 (27.9)
Imipenem	22 (12.8)	150 (87.2)
Gentamycin	26 (15.1)	146 (84.9)
Tobramycin	77 (44.8)	95 (55.2)
Amikacin	59 (34.3)	113 (65.7)
Netilmycin	59 (34.3)	113 (65.7)
Cotrimoxazole	35 (20.3)	137 (79.7)
Nalidixic acid	25 (14.5)	147 (85.5)
Norfloxacin	15 (9)	151 (91)

Επιπλέον, οι γυναίκες ήταν σημαντικά περισσότερο πιθανό να εισαχθούν στο νοσοκομείο σε σχέση με τους άνδρες (65.2% έναντι 34.8%, $p < 0.05$). Στην αιτία εισαγωγής, μόνο οι άνδρες εισήχθησαν για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, για χειρουργείο προστάτη και χειρουργείο καρδιάς, ενώ μόνο οι γυναίκες εισήχθησαν μετά από κύηση και για αιμοκάθαρση. Οι άνδρες ήταν σημαντικά περισσότερο πιθανό να εισαχθούν στο νοσοκομείο λόγω επιπλοκών ή λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος από τον καθετήρα κύστεως σε σχέση με τις γυναίκες (12% έναντι 3.3%, $p < 0.05$). Όσον αφορά τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις δε βρέθηκε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Διαφορά σημειώθηκε, επίσης, και στην αντοχή/ευαισθησία στα αντιβιοτικά (βλέπε πίνακα 5). Οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν σε άντρες είχαν σημαντικά περισσότερη αντοχή σε σχέση με τις γυναίκες στην Ampicillin (98% έναντι 88.5%, $p < 0.05$), στην Cephalothin (98% έναντι 75.4%, $p < 0.05$), στις Κεφαλοσπορίνες γ γενεάς (98% έναντι 61.5%, $p < 0.05$), στη Gentamycin (26% έναντι 10.7%, $p < 0.05$) και στη Tobramycin (62% έναντι 37.7%, $p < 0.05$). Αντιθέτως, οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν στις γυναίκες είχαν σημαντικά περισσότερη αντοχή σε σχέση με τους άνδρες στην Augmentin (29.5% έναντι 6%, $p < 0.05$), στην Cefoxitin (29.5% έναντι 6%, $p < 0.05$), στην Imipenem (18% έναντι 0%, $p < 0.05$), στην Cotrimoxazole (24.6% έναντι 10%, $p < 0.05$), στο Nalidixic Acid (18% έναντι 6%, $p < 0.05$) και στη Norfloxacin (12.3% έναντι 0%, $p < 0.05$). Η αντοχή/ευαισθησία στην Amikacin και Netilmycin δε βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων. Για την Aztreonam, όσον αφορά τους άνδρες δεν υπήρχαν καθόλου δεδομένα, ενώ για τις γυναίκες υπήρχαν δεδομένα μόνο για 22

(18%) από αυτές και συνεπώς το αποτέλεσμα δεν είναι αξιόπιστο και τα δεδομένα χαρακτηρίστηκαν ως ανεπαρκή.

Πίνακας 4. Συσχέτιση παραγόντων ανά φύλο.

Μεταβλητή	Άνδρες	Γυναίκες	P
Ηλικία	70.8±7.1	61.8±7.1	0
Έτη ΣΔ	22.9±10.9	9.7±5.8	0
Φάρμακο για ΣΔ n(%)			
Ινσουλίνη	48 (96)	4 (3.3)	0
Glucophage	2 (4)	118 (96.7)	0
Υπεύθυνος Μικροοργανισμός n(%)			
<i>E. Colli</i>	49 (98)	89 (72.9)	0
<i>Enterobacter spp</i>	-	11 (9)	-
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-	14 (11.5)	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1(2)	8 (6.6)	0.003
Εισαγωγή (1=Ναι, 2=Όχι)	34.8%	65.2%	0
Αιτία Εισαγωγής n(%)			
OEM	5 (10)	-	-
Καθετήρας κύστεως	6 (12)	4 (3.3)	0.007
Μετά από κύηση	-	1 (0.8)	-
Αιμοκάθαρση	-	8 (6.6)	-
Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις	17 (34)	37 (30.3)	0.316
Χειρουργείο προστάτη	8 (16)	-	-
Χειρουργείο καρδιάς	6 (12)	-	-

Πίνακας 5. Αντοχή στα αντιβιοτικά ανά φύλο

Μεταβλητή	Άνδρες n(%)	Γυναίκεςn(%)	P
Ampicillin			
Αντοχή	49 (98)	108 (88.5)	0.046
Ευαισθησία	1 (2)	14 (11.5)	
Cephalothin			
Αντοχή	49 (98)	92 (75.4)	0
Ευαισθησία	1 (2)	30 (24.6)	
Augmentin			
Αντοχή	3 (6)	36 (29.5)	0.001
Ευαισθησία	47 (94)	86 (70.5)	
Cefoxitin			
Αντοχή	3 (6)	36 (29.5)	0.001
Ευαισθησία	47 (94)	86 (70.5)	
Κεφαλοσπορίνες γ γενεάς			
Αντοχή	49 (98)	75 (61.5)	0
Ευαισθησία	1 (2)	47 (38.5)	
Imipenem			
Αντοχή	0 (0)	22 (18)	0.001
Ευαισθησία	50 (100)	100 (82)	
Gentamycin			
Αντοχή	13 (26)	13 (10.7)	0.011
Ευαισθησία	37 (74)	109 (79.3)	
Tobramycin			
Αντοχή	31 (62)	46 (37.7)	0.003
Ευαισθησία	19 (38)	76 (62.3)	

Μεταβλητή	Ανδρες n(%)	Γυναίκεςn(%)	P
Amikacin Αντοχή Ευαισθησία	20 (40) 30 (60)	39 (31.9) 83 (68.1)	0.316
Netilmycin Αντοχή Ευαισθησία	20 (40) 30 (60)	39 (31.9) 83 (68.1)	0.316
Cotrimoxazole Αντοχή Ευαισθησία	5 (10) 45 (90)	30 (24.6) 92 (75.4)	0.031
Nalidixic Acid Αντοχή Ευαισθησία	3 (6) 47 (94)	22 (18) 100 (82)	0.042
Norfloxacin Αντοχή Ευαισθησία	0 (0) 50 (100)	15 (12.3) 107 (87.7)	0.007
Aztreonam Αντοχή Ευαισθησία	Καθόλου δεδομένα	Όχι επαρκή δεδομένα	-

Η ηλικία δε φάνηκε να παίζει ιδιαίτερο ρόλο στην αντοχή των ασθενών στα αντιβιοτικά. Με εξαίρεση την Cephalothin και τις γ' Κεφαλοσπορίνες που είχαν σημαντικά μεγαλύτερη αντοχή στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (65.3±8.1 έναντι 60.4±7.6 έτη και 65.8±8.2 έναντι 60.8±7.1 έτη, p<0.05 αντίστοιχα) και τη Gentamycin που είχε σημαντικά μεγαλύτερη αντοχή στους ασθενείς μικρότερης ηλικίας (59.8±8.9 έναντι 65.3±7.8 έτη, p<0.05), η αντοχή στα υπόλοιπα αντιβιοτικά δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών ανάλογα με την ηλικία τους (πίνακας 6).

Πίνακας 6. Αντοχή στα αντιβιοτικά ανά ηλικία

Αντιβιοτικό	Ηλικία (έτη)		P
	Αντοχή	Ευαισθησία	
Ampicillin	64.8±8.2	60.9±6.8	0.077
Cephalothin	65.3±8.1	60.4±7.6	0.002
Augmentin	65.4±4.1	64.2±9.1	0.415
Cefoxitin	65.4±4.1	64.2±9.1	0.415
γ' Κεφαλοσπορίνες	65.8±8.2	60.8±7.1	0
Imipenem	66.2±2.5	64.2±8.7	0.287
Gentamycin	59.8±8.9	65.3±7.8	0.002
Tobramycin	63.4±7.6	65.3±8.6	0.135
Amikacin	63.7±7.9	64.8±8.3	0.389
Netilmycin	63.7±7.9	64.8±8.3	0.389
Cotrimoxazole	65.5±6.5	64.2±8.6	0.400
Nalidixic Acid	65.7±4.9	64.2±8.6	0.400
Norfloxacin	65.7±2.5	64.6±8.4	0.619
Aztreonam	Καθόλου δεδομένα	Όχι επαρκή δεδομένα	-

Η ανοχή σε μερικά αντιβιοτικά επηρεάζονταν από τα έτη που ένας ασθενής είχε σακχαρώδη διαβήτη (βλέπε πίνακα 7). Τα αντιβιοτικά που η ανοχή τους επηρεαζόταν από τα έτη που οι ασθενείς έπασχαν από ΣΔ ήταν η Ampicillin (13.9±9.6 έναντι 6.1±3.6 έτη, p<0.05), η Cephalothin (14.7±9.7 έναντι 6.7±4.1 έτη, p<0.05) και οι γ' Κεφαλοσπορίνες (15.6±10.1 έναντι 7.3±3.6 έτη, p<0.05).

Πίνακας 7. Ανοχή στα αντιβιοτικά ανά έτη διαγνωσμένου Σακχαρώδη Διαβήτη

Αντιβιοτικό	Έτη ΣΔ		P
	Ανοχή	Ευαισθησία	
Ampicillin	13.9±9.6	6.1±3.6	0.002
Cephalothin	14.7±9.7	6.7±4.1	0
Augmentin	11.7±5.6	13.6±10.3	0.274
Cefoxitin	11.7±5.6	13.6±10.3	0.274
γ' Κεφαλοσπορίνες	15.6±10.1	7.3±3.6	0
Imipenem	13±5.7	13.2±9.9	0.934
Gentamycin	10.4±9.9	13.5±9.4	0.173
Tobramycin	12.9±7	13.4±10.9	0.752
Amikacin	12.9±6.7	13.3±10.7	0.781
Netilmycin	12.9±6.7	13.3±10.7	0.781
Cotrimoxazole	13.4±5.6	13.1±10.3	0.878
Nalidixic Acid	13.3±4.9	13.1±10.1	0.945
Norfloxacin	14.2±4.7	13.4±9.8	0.770
Aztreonam	Καθόλου δεδομένα	Όχι επαρκή δεδομένα	-

Ανοχή στα αντιβιοτικά βρέθηκε ανάλογα με τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή (βλέπε πίνακα 8). Στην Ampicillin βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ανοχή όταν οι ασθενείς ελάμβαναν Glucophage (87.5% έναντι 12.5%, p<0.05). Στην Cephalothin βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ανοχή όταν οι ασθενείς ελάμβαναν και ινσουλίνη και Glucophage (98.1% έναντι 1.9% και 75% έναντι 25%, p<0.05). Στις γ' Κεφαλοσπορίνες βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ανοχή όταν οι ασθενείς ελάμβαναν και ινσουλίνη και Glucophage (94.2% έναντι 5.8% και 62.5% έναντι 37.5%, p<0.05).

Πίνακας 8. Αντοχή στα αντιβιοτικά ανά φαρμακευτική αγωγή

Αντιβιοτικό	Φαρμακευτική Αγωγή n (%)		P
	Αντοχή	Ευαισθησία	
Ampicillin			
Ινσουλίνη	52 (100)	0(0)	-
Glucophage	105 (87.5)	15 (12.5)	0.017
Cephalothin			
Ινσουλίνη	51 (98.1)	1 (1.9)	0.001
Glucophage	90 (75)	30 (25)	0.002
Augmentin			
Ινσουλίνη	3 (5.8)	49 (94.2)	0
Glucophage	36 (30)	84 (70)	0
Cefoxitin			
Ινσουλίνη	3 (5.8)	49 (94.2)	0
Glucophage	36 (30)	84 (70)	0
γ' Κεφαλοσπορίνες			
Ινσουλίνη	49 (94.2)	3 (5.8)	0
Glucophage	75 (62.5)	45 (37.5)	0
Imipenem			
Ινσουλίνη	0 (0)	52 (100)	-
Glucophage	22 (18.3)	98 (81.7)	0.010
Gentamycin			
Ινσουλίνη	13 (25)	39 (75)	0.024
Glucophage	13 (10.8)	107 (89.2)	0.002
Tobramycin			
Ινσουλίνη	30 (57.7)	22 (42.3)	0.018
Glucophage	47 (39.2)	73 (60.8)	0.031
Amikacin			
Ινσουλίνη	19 (36.5)	33 (63.5)	0.686
Glucophage	40 (33.3)	80 (66.7)	0.658
Netilmycin			
Ινσουλίνη	19 (36.5)	33 (63.5)	0.686
Glucophage	40 (33.3)	80 (66.7)	0.658
Cotrimoxazole			
Ινσουλίνη	4 (7.7)	48 (92.3)	0.002
Glucophage	31 (25.8)	89 (74.2)	0.010
Nalidixic Acid			
Ινσουλίνη	2 (3.8)	50 (96.2)	0.002
Glucophage	23 (19.2)	97 (80.8)	0.014
Norfloracin			
Ινσουλίνη	0 (0)	52 (100)	-
Glucophage	15 (13.2)	99 (86.8)	0.012
Aztreonam	Καθόλου δεδομένα	Όχι επαρκή δεδομένα	-

Σύμφωνα με τον πίνακα 8, στην Augmentin και Cefoxitin βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία όταν οι ασθενείς ελάμβαναν και ινσουλίνη και Glucophage (94.2% έναντι 5.8% και 70% έναντι 30%, $p < 0.05$). Στην Imipenem βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία όταν οι ασθενείς ελάμβαναν Glucophage (81.7% έναντι 18.3%, $p < 0.05$). Στη Gentamycin βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία όταν οι ασθενείς

ελάμβαναν και ινσουλίνη και Glucophage (75% έναντι 25% και 89.2% έναντι 10.8%, $p<0.05$). Στην Amikacin και Netilmicin δεν βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία όταν οι ασθενείς ελάμβαναν ινσουλίνη ή Glucophage (63.5% έναντι 36.5% και 66.7% έναντι 33.3%, $p>0.05$). Στη Cotrimoxazole βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία όταν οι ασθενείς ελάμβαναν και ινσουλίνη και Glucophage (92.3% έναντι 7.7% και 74.2% έναντι 25.8%, $p<0.05$). Στη Nalidixic Acid βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία όταν οι ασθενείς ελάμβαναν και ινσουλίνη και Glucophage (96.2% έναντι 3.8% και 80.8% έναντι 19.2%, $p<0.05$). Στη Norfloxacin βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία όταν οι ασθενείς ελάμβαναν Glucophage (86.8% έναντι 13.2%, $p<0.05$).

Στην Tobramycin βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη αντοχή όταν οι ασθενείς ελάμβαναν ινσουλίνη (57.7% έναντι 42.3%, $p<0.05$) και σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία όταν ελάμβαναν Glucophage (60.8% έναντι 39.2%, $p<0.05$).

Σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσης μελέτης που παρουσιάζονται στους πίνακες 9 και 10, το *E.Coli* είχε αυξημένη αντοχή στην ampicillin (94.2%), στην Cephalothin (87.7%) και στις γ' Κεφαλοσπορίνες (83.3%) μέσω αντοχή στην Tobramycin (51.4%), στην Amikacin (41.3%) και στην Netilmicin (41.3%) και αυξημένη ευαισθησία στην Augmentin (81.2%), στη Cefoxitin (81.2%), στην Imipenem (84.1%), στη Gentamycin (84.1%), στη Cotrimoxazole (75.4%), στο Nalidixic Acid (81.9%) και στη Norfloxacin (89.1%).

Πίνακας 9. Αντοχή μικροβίων στα χορηγούμενα αντιβιοτικά

Αντιβιοτικά	<i>E.coli</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
Ampicillin	94.2	100	100	22.2
Cephalothin	87.7	100	50	22.2
Augmentin	18.8	100	7.1	11.1
Cefoxitin	18.8	100	7.1	11.1
γ' Κεφαλοσπορίνες	83.3	0	50	22.2
Imipenem	15.9	0	0	0
Gentamycin	15.9	0	28.6	0
Tobramycin	51.4	0	42.8	0
Amikacin	41.3	0	14.3	0
Netilmicin	41.3	0	14.3	0
Cotrimoxazole	24.6	0	7.1	0
Nalidixic Acid	18.1	0	0	0
Norfloxacin	10.9	0	0	0

Το *Enterobacter spp* είχε απόλυτη αντοχή (100%) στην ampicillin, στη cephalothin, στην augmentin και στη cefoxitin και απόλυτη ευαισθησία (100%) στις γ' Κεφαλοσπορίνες, στην Imipenem, στη Gentamycin, στη Tobramycin, στην Amikacin, στη Netilmycin, στην Cotrimoxazole, στο Nalidixic Acid και στη Norfloxacin.

Το *Klebsiella pneumoniae* είχε απόλυτη αντοχή (100%) στην Ampicillin, μέση αντοχή στη Cephalothin (50%), στις γ' Κεφαλοσπορίνες (50%) και στην Tobramycin (42.8%), μέση προς αυξημένη ευαισθησία στη Gentamycin (71.4%), αυξημένη ευαισθησία στην Amikacin (85.7%), Netilmicin (85.7%), στην Augmentin (92.9%) και στη Cefoxitin (92.9%) και απόλυτη ευαισθησία (100%) στην Imipenem.

Το *Proteus mirabilis* είχε απόλυτη ευαισθησία (100%) στην Imipenem, στη Gentamycin, στη Tobramycin, στην Amikacin, στη Netilmycin, στην Cotrimoxazole, στο Nalidixic Acid και στη Norfloxacin και αυξημένη ευαισθησία στην Ampicillin (77.8%), στη Cephalothin (77.8%), στην Augmentin (88.9%), στη Cefoxitin (88.9%) και στις γ' Κεφαλοσπορίνες (77.8%).

Πίνακας 10. Ευαισθησία μικροβίων στα χορηγούμενα αντιβιοτικά

Αντιβιοτικά	<i>E.coli</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
Ampicillin	5.8	0	0	77.8
Cephalothin	12.3	0	50	77.8
Augmentin	81.2	0	92.9	88.9
Cefoxitin	81.2	0	92.9	88.9
γ' Κεφαλοσπορίνες	16.7	100	50	77.8
Imipenem	84.1	100	100	100
Gentamycin	84.1	100	71.4	100
Tobramycin	48.6	100	57.2	100
Amikacin	58.7	100	85.7	100
Netilmycin	58.7	100	85.7	100
Cotrimoxazole	75.4	100	92.9	100
Nalidixic Acid	81.9	100	100	100
Norfloxacin	79.1	100	100	100

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Η συγκεκριμένη μελέτη διερεύνησε την αντοχή των βακτηρίων σε ουρολοιμώξεις σε ασθενείς με διαγνωσμένο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II. Περιελάμβανε 172 ασθενείς μέσης ηλικίας 64 ετών, 50 άνδρες και 122 γυναίκες. Οι ασθενείς έπασχαν από Σ.Δ κατά μέσο όρο 13 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν από το στόμα υπογλυκαιμικά φάρμακα για τη ρύθμιση της γλυκαιμίας τους και οι υπόλοιποι ινσουλίνη. Τα μικρόβια που ανιχνεύθηκαν στις καλλιέργειες ούρων των ασθενών ήταν το *E.coli*, η *Kl.pneumoniae*, το *Enterobacter spp* και ο *Proteus mirabilis*.

Αρκετοί ασθενείς παρόλο που προσήλθαν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία του Σ.Δ προς εξέταση, εισήχθησαν στη συνέχεια στο νοσοκομείο για υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, αλλαγή καθετήρα ουροδόχου κύστεως, αιμοκάθαρση, χειρουργείο προστάτη, χειρουργείο καρδιάς, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Κατά την εξέταση των ασθενών λήφθηκε δείγμα ούρων για καλλιέργεια, έγινε ταυτοποίηση των θετικών καλλιεργειών και αντιβιογράμμα το οποίο και αποτέλεσε κριτήριο για το δείγμα της μελέτης μας. Τα βακτήρια που ήταν υπεύθυνα για την ουρολοίμωξη ανέπτυξαν αντοχή στην Ampicillin, στη Cephalothin και στις Κεφαλοσπορίνες γ γενεάς, ενώ είχαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην Norfloxacin, στην Imipenem, στο Nalidixic Acid και στη Gentamycin.

Οι διαβητικές γυναίκες που έπασχαν από ουρολοίμωξη ήταν στατιστικά σημαντικά περισσότερες από τους άνδρες. Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε και η μελέτη των McDonald et al.⁹² Παρόμοια και άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι γυναίκες με ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν ουρολοίμωξη σε σχέση με τους άνδρες.^{3,152,153,154}

Οι άνδρες ήταν μεγαλύτεροι κατά μέσο όρο σε ηλικία από τις γυναίκες (71 έτη έναντι 62 έτη). Μία μελέτη άντλησε στοιχεία από μία μεγάλη βάση δεδομένων στο Ηνωμένο Βασίλειο, διερευνώντας 218.805 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η υγεία των οποίων παρακολουθούνταν για 7 χρόνια. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 71 έτη.⁹² Σε όλες τις μελέτες, η ηλικία των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν άνω των 60 ετών. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι η επίπτωση των λοιμώξεων αυξανόταν με την ηλικία των ασθενών.^{88,92,153} Μία μελέτη που διεξήχθη στο Καμερούν, περιέλαβε 265 ασθενείς, εκ των οποίων 154 είχαν σακχαρώδη διαβήτη. Η ηλικία δε φάνηκε να παίζει ρόλο. Ο παράγοντας

που έπαιξε ρόλο ήταν το φύλο και συγκεκριμένα το γυναικείο, αφού οι γυναίκες εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά ουρολοιμώξεων.²

Στη μελέτη τους οι Sanden et al.,⁸⁷ οι παράγοντες που βρέθηκαν να επηρεάζουν την εμφάνιση των ουρολοιμώξεων των ασθενών με ΣΔ ήταν το γυναικείο φύλο, η ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών, η υψηλή συνοσηρότητα, το ιστορικό ουρολοιμώξεων και η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών.

Στη μελέτη μας, οι περισσότεροι ελάμβαναν από το στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα (69.8%) και λιγότεροι ήταν εκείνοι που έκαναν υποδόρια ινσουλίνη (30.2%). Ινσουλίνη χορηγούταν σε σημαντικά περισσότερους άνδρες και από το στόματος φαρμακευτική αγωγή σε σημαντικά περισσότερες γυναίκες. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σύμφωνο με άλλη μελέτη, όπου και εκεί οι περισσότεροι ασθενείς ελάμβαναν από το στόματος αντιγλυκαιμικά φάρμακα (64%) και λιγότεροι ινσουλίνη (49.1%).⁸⁶ Σε μία μελέτη που διεξήχθη στο Καρνατάκα και συμπεριέλαβε 181 διαβητικούς και 124 μη διαβητικούς ασθενείς, έδειξε ότι το 46% των ασθενών ήταν υπό υπογλυκαιμικούς παράγοντες από το στόμα, το 38% ήταν υπό ινσουλίνη και το 16% υπό ινσουλίνη και από το στόμα μαζί.¹⁵⁵ Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξαν και οι Horikawa et al.,⁸⁸ όπου οι περισσότεροι διαβητικοί ασθενείς ελάμβαναν από το στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα. Στη μελέτη τους, οι Gorter et al.,⁹³ έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΣΔ είχαν σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς. Από το σύνολο των ασθενών, το 21% ελάμβανε ινσουλίνη με ή χωρίς από το στόματος φαρμακευτικά σκευάσματα, το 53% ελάμβανε μόνο από το στόματος φαρμακευτικά σκευάσματα και το 26% δεν ελάμβανε κανένα φάρμακο, αλλά ακολουθούσε συγκεκριμένη διατροφή. Σε άλλη μελέτη, το 7.5% (3.8% για τους άνδρες και 3.7% για τις γυναίκες) των ασθενών ελάμβαναν ινσουλίνη, το 72.3% υπογλυκαιμικά φάρμακα από το στόμα (37.3% για τους άνδρες και 35% για τις γυναίκες) και 11.5% έπαιρναν και ινσουλίνη και από το στόμα υπογλυκαιμικά φάρμακα (5.9% για τους άνδρες και 5.6% για τις γυναίκες).⁹² Αυτή είναι η μοναδική που βρέθηκε στη βιβλιογραφία και τα αποτελέσματά της έρχονται σε αντίθεση με τα αντίστοιχα της δικής μας μελέτης μιας και στην αναφερόμενη μελέτη η χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή δε διέφερε με το φύλο των ασθενών, όπως συνέβη στη δική μας μελέτη.

Στη μελέτη μας, οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν είχαν μέσο όρο ΣΔ 13 έτη, ενώ οι περισσότεροι έπασχαν από ΣΔ για 10 έτη. Μία μελέτη που συμπεριέλαβε 1157 ασθενείς

με ΣΔ τύπου II έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και της διάρκειας του διαβήτη (ως όριο τέθηκαν τα 10 έτη).³ Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε και άλλη μελέτη που διεξήχθη το 2013 από την Simkhada. Είναι σημαντικό τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη να είναι σύμφωνα με εκείνα των ασθενών άλλων μελετών γιατί αυξάνει την εγκυρότητά της, μιας και οι πληθυσμοί που συγκρίνονται είναι παρόμοιοι.

Η μελέτη μας βρήκε ότι ο υπεύθυνος μικροοργανισμός για την ουρολοίμωξη των ασθενών ήταν κυρίως το *E.coli* (80.2%), ενώ από τις καλλιέργειες απομονώθηκε σε πολύ μικρότερο ποσοστό *Kl.pneumoniae* (8.1%), *Enterobacter spp* (6.4%) και *Proteus mirabilis* (5.2%). Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε μία μελέτη που διεξήχθη από τη Simkhada και έδειξε ότι το *E.coli* ήταν ο πιο συχνά υπεύθυνος μικροοργανισμός για την ανάπτυξη ουρολοίμωξης και σε μικρότερα ποσοστά ήταν η *Klebsiella*, ο *Proteus* and η *Pseudomonas*.¹⁵² Η διαφορά με αυτή τη μελέτη είναι ότι στη δική μας δεν απομονώθηκε *Pseudomonas*. Σε άλλη μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ΣΔ, τα μικρόβια που βρέθηκαν να είναι υπεύθυνα για την ουρολοίμωξη των ασθενών ήταν το *E.coli* σε ποσοστό 6% και η *Kl.pneumoniae* σε ποσοστό 28%.¹⁵⁶ Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής συμφωνούν με το είδος των μικροβίων, αλλά διαφωνούν με τον επιπολασμό τους. Στη μελέτη τους οι Jha et al.,¹⁵⁷ βρήκαν ότι το *E.coli* ήταν ο πιο επικρατής μικροοργανισμός που απομονώθηκε από τις καλλιέργειες ούρων των ασθενών, αποτέλεσμα το οποίο είναι σύμφωνο με της δικής μας μελέτης. Σε πρόσφατη μελέτη, το συχνότερο ουροπαθογόνο σε διαβητικούς και σε μη διαβητικούς ασθενείς ήταν το *E.Coli* (60.2% στους άνδρες και 65.3% στις γυναίκες).¹⁵⁵

Σε αντίθεση με τα δικά μας αποτελέσματα βρέθηκε ότι στη Νιγηρία οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί για τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος των διαβητικών ασθενών ήταν οι *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella sp*, *E.coli* και *Enterococcus faecalis*, με μεγαλύτερη επικράτηση του *Staphylococcus aureus*.¹⁵⁴ Η διαφορά που προκύπτει στα αποτελέσματα οφείλεται πιθανό στη διαφορετική κουλτούρα των λαών, στις διαφορετικές συνθήκες επιβίωσης και διαφορετικές συνθήκες υγιεινής των ασθενών, μιας και είναι γνωστό ότι στη Νιγηρία το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο του λαού είναι πολύ χαμηλότερο από το αντίστοιχο της Ελλάδας. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι οι μικροοργανισμοί που ήταν υπεύθυνοι για τις λοιμώξεις ήταν το coagulase-negative *Staphylococci* (36.3%), η *Klebsiella sp* (15.9%), το *E. coli* (10.8 %), η *Candida sp* (13.7%) και το *Serratia sp* (10.8%).²

Μελέτη που διεξήχθη σε Ελληνικό νοσοκομείο έδειξε ότι τα πιο κοινά παθογόνα που ήταν υπεύθυνα για την πρόκληση λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος στους ασθενείς με ΣΔ ήταν το *E. coli* (34.4%), το *Candida spp.* (17.2%), το *Enterococcus spp.* (10.9%), η *Pseudomonas spp.* (10.4%), η *Klebsiella spp.* (8.8%), ο *Proteus mirabilis* (7.3%) και ο *Staphylococcus spp.* (5.2%).⁹¹ Το σχήμα των μικροοργανισμών συμφωνεί με το αντίστοιχο της δικής μελέτης, δείχνοντας ότι από το 2009 μέχρι σήμερα, το φάσμα των μικροοργανισμών που είναι υπεύθυνοι για την ουρολοίμωξη των διαβητικών ασθενών είναι περιορισμένο.

Στη μελέτη μας βρήκαμε ότι η αντοχή σε αντιβιοτικά των ουροπαθολογώνων που απομονώθηκαν από ασθενείς με ΣΔ ήταν 91.3% για την Ampicillin, 82% για την Cephalothin, 22.7% για την Augmentin, 22.7% για τη Cefoxitin, 72.1% για τις γ γενεάς Κεφαλοσπορίνες, 12.8% για την Imipenem, 15.1% για τη Gentamycin, 44.8% για τη Tobramycin, 34.3% για την Amikacin, 34% για την Netilmycin, 20.3% για τη Cotrimoxazole, 14.5% για το Nalidixic acid και 9% για τη Norfloxacin. Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε η Simkhada που βρήκε ότι τα ουροπαθολογία που απομονώθηκαν σε ασθενείς με ΣΔ είχαν αντοχή στην Ampicillin και ήταν ευαίσθητα στη Ciprofloxacin, Cotrimoxazole and Ceftriaxone.¹⁵² Σε άλλη μελέτη βρέθηκε μεγάλη ευαισθησία σε Nitrofurantoin, Cefotaxime και Chloramphenicol, αποτέλεσμα το οποίο συμφωνεί με τη δική μας μελέτη.¹⁵⁷

Σε διαβητικούς ασθενείς, όμως, έχει βρεθεί αντοχή στη Cotrimoxazole και στη Gentamicin και ευαισθησία στη Nitrofurantoin.¹⁵⁴ Στη μελέτη των Bissong et al.,² το αντιβιογράμμα δεν έδειξε σημαντικά στατιστική διαφορά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Η νυστατίνη, η γενταμυκίνη και η σιπροφλοξασίνη ήταν τα πιο αποτελεσματικά αντιβιοτικά εναντίον των μικροοργανισμών που ήταν υπεύθυνα για τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος των διαβητικών ασθενών με ΣΔ τύπου II. Γενικά, υψηλή αντοχή υπήρχε στην οξακιλλίνη (52.8%), στην κοτριμοξαζόλη (64.7%), στη νιτροφουραντοΐνη (46.5%), στην ερυθρομυκίνη (48.8%) και στη γενταμυκίνη (59.3%). Τα αποτελέσματα αυτά δε συμφωνούν με τα αντίστοιχα της παρούσης μελέτης, γιατί βρέθηκε ευαισθησία και όχι αντοχή στη Cotrimoxazole και στη Gentamicin. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο διαφορετικό φάσμα μικροοργανισμών που απομονώθηκαν από τις καλλιέργειες των ούρων.

Σε παρόμοια μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της αντοχής σε αντιβιοτικά των ασθενών με ΣΔ ήταν 75.8% για την αμπικιλίνη, 28.8% για την κοτριμοξαζόλη και 22.7% για τη σιπροφλοξασίνη.⁹¹ Στην παρούσα μελέτη η αντοχή στην αμπικιλίνη ήταν αρκετά πιο αυξημένη. Η διαφορά αυτή στο αποτέλεσμα πιθανό να οφείλεται στο ότι η έρευνα που αναφέρεται διεξήχθη το 2008, 6 χρόνια δηλαδή πριν, με αποτέλεσμα η αντοχή στα αντιβιοτικά να επιβεβαιώνει την ανοδική πορεία που έχει σημειώσει.

Στην παρούσα μελέτη, το *E.Coli* είχε αυξημένη αντοχή στην Ampicillin, στην Cephalothin και στις γ γενεάς Κεφαλοσπορίνες, μέση αντοχή στην Tobramycin, στην Amikacin και στην Netilmicin και αυξημένη ευαισθησία στην Augmentin, στη Cefoxitin, στην Imipenem, στη Gentamycin, στη Cotrimoxazole, στο Nalidixic Acid και στη Norfloxacin. Στην Αιθιοπία ο πιο συχνά απομονωμένος μικροοργανισμός ήταν το *E.coli*, το οποίο ήταν ευαίσθητο στη Ciprofloxacin, στην Amoxicillin-clavulanic acid, στη Ceftazidime, στη Nitrofurantol, στη Ceftriaxone, στη Norfloxacin και στη Gentamycin.¹⁵⁶ Στην Ελλάδα το *E.coli* ήταν ευαίσθητο σε λιγότερα αντιβιοτικά από ότι στην Αιθιοπία. Η διαφορά αυτή πιθανό οφείλεται στην ευρεία χρήση των αντιβιοτικών που γίνεται στην Ελλάδα, μιας και τα διαθέσιμα φάρμακα στην Αιθιοπία είναι περιορισμένα λόγω του χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου του λαού.

Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι οι ασθενείς με λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος λόγω *E.coli* είχαν αυξημένη αντίσταση στη κεφαζολίνη, στις δεύτερης και τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνες και στις φλουοροκινολόνες. Τα στελέχη *E. coli* έδειξαν αντοχή σε πολλά φάρμακα και κυρίως στη γενταμικίνη, το ναλιδιξικό οξύ, τη δοξκυκλίνη, τη κεφουροξίμη και την ερυθρομυκίνη. Η αντοχή γενικά του *E. coli* σε πολλά αντιβιοτικά είναι ένα συνηθισμένο γεγονός. Οι πιο ανθεκτικοί Gram θετικοί οργανισμοί ήταν του σταφυλόκοκκου. Αυτά τα βακτήρια έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζουν υψηλή αντίσταση σε πολλά αντιβιοτικά. Η αντίσταση του σταφυλόκοκκου στη γενταμυκίνη ήταν 15% και στη βανκομυκίνη 22.5%.²

Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα στελέχη του *E.coli* είχαν αντοχή στην αμπικιλίνη, την κοτριμοξαζόλη, τη νορφλοξασίνη και τις κεφαλοσπορίνες. Ενώ, τα στελέχη έδειξαν ευαισθησία στις καρβαπάμες (93.8%) και στην αμπικιλίνη (16.7%), αποτέλεσμα το οποίο συμφωνεί με αυτό που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη.¹⁵⁵

Αντίστοιχα με το *E.coli*, το *Enterobacter spp* είχε απόλυτη αντοχή στην Ampicillin, στη Cephalothin, στην Augmentin και στη Cefoxitin και απόλυτη ευαισθησία στις γ γενεάς Κεφαλοσπορίνες, στην Imipenem, στη Gentamycin, στη Tobramycin, στην Amikacin, στη Netilmycin, στην Cotrimoxazole, στο Nalidixic Acid και στη Norfloxacin.

Η *Kl.pneumoniae* είχε απόλυτη αντοχή στην Ampicillin, μέση αντοχή στη Cephalothin, στις γ' Κεφαλοσπορίνες και στην Tobramycin, μέση προς αυξημένη ευαισθησία στη Gentamycin, αυξημένη ευαισθησία στην Amikacin, στη Netilmicin, στην Augmentin και στη Cefoxitin και απόλυτη ευαισθησία στην Imipenem. Στην Αιθιοπία η *Kl.pneumoniae* ήταν 100% ευαίσθητη στη Ciprofloxacin, στη Cefazidime και στη Ceftriaxone.¹⁵⁶ Η διαφορά με τη δική μας μελέτη οφείλεται πιθανό στους ίδιους λόγους που υπάρχει η διαφορά με το *E. coli*.

Επιπλέον, το *Proteus mirabilis* είχε απόλυτη ευαισθησία στην Imipenem, στη Gentamycin, στη Tobramycin, στην Amikacin, στη Netilmycin, στην Cotrimoxazole, στο Nalidixic Acid και στη Norfloxacin και αυξημένη ευαισθησία στην Ampicillin, στη Cephalothin, στην Augmentin, στη Cefoxitin και στις γ γενεάς Κεφαλοσπορίνες. Σε μία μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα, αναφέρθηκε ότι δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στην αντοχή των αντιβιοτικών μεταξύ της *Klebsiella spp.* και του *Proteus mirabilis*.⁹¹ Αυτό δε συμφωνεί με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης, γιατί στην παρούσα μελέτη βρέθηκε διαφορά στην αντοχή μεταξύ της *Klebsiella spp.* και του *Proteus mirabilis*.

Στη δική μας μελέτη βρήκαμε ότι οι άντρες εμφάνισαν διαφορετική αντοχή στα αντιβιοτικά σε σχέση με τις γυναίκες. Αυτό πιθανόν να οφείλεται ότι λόγω της ανατομίας της γυναίκας, η πιθανότητα να νοσήσει από ουρολοίμωξη είναι μεγαλύτερη, άρα έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να καταναλώσει περισσότερα αντιβιοτικά σε σχέση με τους άντρες με αποτέλεσμα να αναπτύξουν αντοχή στα πιο «αθώα» αντιβιοτικά.

Παρόμοιος μηχανισμός πιθανολογείται ότι ισχύει και για την αντοχή των αντιβιοτικών σε σχέση με έτη διαγνωσμένου διαβήτη, μιας και αναφέρθηκε προηγουμένως ότι οι ασθενείς με ΣΔ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν λοιμώξεις του αναπνευστικού και ουροποιητικού συστήματος, άρα να λάβουν αντιβιοτικά. Έτσι, όσα πιο πολλά χρόνια έχει ένας άνθρωπος ΣΔ, αυξάνονται οι πιθανότητες να αναπτύξουν λοιμώξεις, άρα και να λάβουν αντιβιοτικά με αποτέλεσμα να αναπτύξουν αντοχή σε αυτά. Στη βιβλιογραφία δε βρέθηκαν αντίστοιχες μελέτες που να συσχετίζουν την αντοχή των

αντιβιοτικών στις ουρολοιμώξεις των ασθενών με ΣΔ και το φύλο των ασθενών ή/και τα έτη που έχουν διαβήτη.

Περιορισμοί της Μελέτης

Το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό με αποτέλεσμα να περιορίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας. Επίσης, δεν συλλέχθηκαν δεδομένα από μη διαβητικούς ασθενείς, για να μπορέσει να γίνει σύγκριση με τους διαβητικούς ασθενείς, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να αναδειχθεί η διαφορά στην αντοχή των αντιβιοτικών μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών και μέσω αυτού να τονιστεί η σημασία της αντιμετώπισης του σακχαρώδη διαβήτη και η ρύθμιση της γλυκαιμίας των ασθενών.

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα – Προτάσεις

Οι διαβητικές γυναίκες που έπασχαν από ουρολοίμωξη ήταν σημαντικά περισσότερες από τους άνδρες. Ο πιο κοινός μικροοργανισμός που ήταν υπεύθυνος για τις ουρολοιμώξεις ήταν το *E.coli*. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου II εμφάνισαν αντοχή στην Ampicillin, στη Cephalothin και στις γ γενεάς Κεφαλοσπορίνες, ενώ είχαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην Norfloxacin, στην Imipenem, στο Nalidixic Acid και στη Gentamycin. Η αντοχή στα αντιβιοτικά ήταν διαφορετική ανάλογα με το φύλο και τα έτη που οι ασθενείς έπασχαν από ΣΔ.

Είναι απαραίτητη η διεξαγωγή μίας πολυκεντρικής μελέτης που θα περιλαμβάνει ασθενείς με ΣΔ τύπου II από όλες τις περιοχές (πόλεις και επαρχίες) της Ελλάδας, με σκοπό να δειχθεί η αντοχή στα αντιβιοτικά. Με τον τρόπο αυτό θα μπορέσουν να συνταχθούν κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων των ελλήνων ασθενών με ΣΔ τύπου II, μετά το διαθέσιμο αντιβιογράμμα. Έτσι, θα μειωθεί το κόστος θεραπείας των ασθενών αυτών, αφού θα λαμβάνουν λιγότερες αντιβιώσεις σε ποσότητα και σε διάρκεια και με την πάροδο των ετών θα μειωθεί η αντοχή στα αντιβιοτικά.

Βιβλιογραφία

1. Al-Rubeaan KA, Moharram O, Al-Naqeb D, Hassan A, Rafiullah MR. Prevalence of urinary tract infection and risk factors among Saudi patients with diabetes. *World J Urol.* 2013, 31:573-8.
2. Bissong ME, Fon PN, Tabe-Besong FO, Akenji TN. Asymptomatic bacteriuria in diabetes mellitus patients in Southwest Cameroon. *Afr Health Sci.* 2013, 13:661-6.
3. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014, 103:373-81.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998, 15:539-553.
5. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. World Health Organization, 2006.
6. Bloomgarden ZT. The epidemiology of complications. *Diabetes Care* 2002, 25:924-932.
7. Levene S, Donnely R. Diabetes Mellitus type 2. Challenge in clinical practice. Katsilambros N., editor. BETA Medical Arts; 2011.
8. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association.* World Health Organization; 1999 p. 49.
9. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002, 25:5S–20.
10. Wroe CD. A report from the 57th annual meeting and scientific sessions of the American Diabetes Association, Boston, Massachusetts, 21–24 June, 1997. *Practical Diabetes International* 1997, 14:141–7.
11. Giuffrida FMA, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes, obesity & metabolism* 2005, 7:318–26.
12. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Journal of medical genetics* 1997, 34:838–41.
13. Tidy C. Diabetes Mellitus | Doctor | Patient.co.uk [Internet]. EMIS. 2011. Available from: <http://www.patient.co.uk/doctor/Diabetes-Mellitus.htm#ref-1>

14. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:146-154.
15. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007, 28:88-136.
16. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003, 26:S5-S20.
17. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27:1047-53.
18. Erkelens W. Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001, 88(suppl):38J-42J.
19. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas: Prevalence. <http://www.eatlas.idf.org/Prevalence/>. Accessed February 2014.
20. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998, 21:518-24.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998, 352:854-865.
22. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994, 331:1428-1436.
23. Zoupas Ch. Diabetes mellitus: A synchrony epidemic. *Ιατρικά Ανάλεκτα* 2007, 14:332-335.
24. Florez JC. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2007, 10:391-396.
25. Florez JC. Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:4633-4642.
26. Accili D. A kinase in the life of the b-cell. *J Clin Invest* 2001, 108:1575-1576.
27. Prenki M, Nolan C. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006, 116:1802-12.
28. Song Y, Manson J, Tinker L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in multiethnic cohort of women:

- the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care* 2007, 30:1747-1752.
29. Chandalia M, Abate N. Metabolic complications of obesity: inflated or inflamed? *J Diabetes Complications* 2007, 21:128-36.
 30. Van Gaal L.F, Mertens I.L, De Block C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006, 444:875-880.
 31. Wilding J. The importance of free fatty acids in the development of type 2 diabetes. *Diab Med* 2007, 24:934-45.
 32. Hajel GR, Van Haedter T.W, Visseten F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular disease. *Eur Heart J* 2008, 29:2959-2971.
 33. Gopaul N, Manraj M, Hebe A. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001, 44:706-712.
 34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352:837-853.
 35. Paniagua J, Lopez-Miranda J, Escrinabo A. Cerivastatin improves insulin sensitivity and insulin secretion in early-stage obese type 2 diabetes. *Diabetes* 2002, 51:2596-2603.
 36. Cox EM, Elelman D. Test for screening and diagnosis of type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2009, 4132-138.
 37. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992, 15:815-819.
 38. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002, 346:393-403.
 39. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002, 359:2072-7.
 40. DeFronzo RA, Banerji M, Bray GA, et al. Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocr Disord* 2009, 9:17.
 41. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999, 281:2005-12.
 42. Boffetta P, McLerran D, Chan Y, Manami I, Sinha R, Gupta PC, et al. Body mass index and diabetes mellitus in Asia. A cross sectional pooled analysis of 900,000 individuals in the Asia cohort consortium 2011. *PloS One* 2011, 6:e19930.

43. Chiniwala N, Jabbour S. Management of diabetes mellitus in the elderly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011, 18:148-152.
44. Zoupas Ch. New in therapy of diabetes mellitus type II. *Ιατρικά Ανάλεκτα* 2007, 14:336-343.
45. Mayfield JA, White RD. Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function. *Am Fam Physician* 2004, 70:489-500.
46. Riddle MC, Rosen stock J, Gerich J. The treat to target trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003, 26:3080-86.
47. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. For the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006, 355:2427-43.
48. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA* 2002, 287:360-372.
49. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al.: The University Group Diabetes Program: a study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970, 19(Suppl. 1):789–830.
50. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358:2560–72.
51. DeFronzo RA, Goodman AM. Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995, 333:541-49.
52. Kim YD, Park KG, Lee YS, Park YY, Kim DK, Nedumaran B, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes* 2008, 57:306-314.
53. Bosi E. Metformin- the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diab Obes Metab* 2009, 11(suppl 2):3-8.
54. Hou X, Song J, Li XN, Zhang L, Wang X, Chen L, Shen YH. Metformin reduces intracellular reactive oxygen species levels by upregulating expression of the antioxidant thioredoxin via the AMPK-FOXO3 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, 396:199-205.
55. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res* 2008, 5:157-67.

56. Skrha J, Prázný M, Hilgertová J, Kvasnicka J, Kalousová M, Zima T. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2007, 63:1107-14.
57. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones. *Diabetes Care* 2008, 31:173-75.
58. Chiasson J, Josse R, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003, 290:486-94.
59. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004, 351:1106-18.
60. Krentz A. Thiazolidinediones: effects on the development and progression of type 2 diabetes and associated vascular complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2009, 25:112-26.
61. Goldberg RB. The new clinical trials with thiazolidinediones: DREAM, ADOPT, and CHICAGO: promises fulfilled? *Curr Opin Lipidol* 2007, 18:435-42.
62. Dormandy JA, Charbonnel B, Ecklund DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone clinical trial in macroVascular Events): a randomized, controlled trial. *Lancet* 2005, 366:1279-89.
63. Duan SZ, Usher MG, Mortensen RM. PPARs: the vasculature, inflammation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009, 18:128-33.
64. Erdmann E, Wilcox RG. Weighing up the cardiovascular benefits of thiazolidinedione therapy: the impact of increased risk of heart failure. *Eur Heart J* 2008, 29:12-20.
65. Anselmino M. Cardiovascular prevention in type 2 diabetes mellitus patients: the role of oral glucose-lowering agents. *J Diabetes Complications* 2009, 23:427-33.
66. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*. 2007, 30:1335-43.
67. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986, 29:46-52.
68. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005, 28:1083-91.
69. Bunck MC, Diamant M, Cornér A, Eliasson B, Malloy JL, Shaginian RM et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin

- glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2009, 32:762-8.
70. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol* 2008, 158:773-84.
71. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29:2632-7.
72. Ahrén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. *Diabetes Care* 2007, 30:1344-50.
73. Syvanne M, Taskinen MR. Lipid and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997, 350(Suppl 1):S120-S123.
74. Kreisberg R. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998, 82:67U-73U.
75. Spanheimer R. Reducing cardiovascular risk in diabetes: which factors to modify first? *Postgrad Med* 2001, 109:26-36.
76. Steiner G. Diabetes and Atherosclerosis- a lipoprotein perspective. *Diabetic Med* 1997, 14(Suppl 3):S38-S44.
77. Reusch J. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002, 90(suppl):19G-26G.
78. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008, 31:811-822.
79. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005, 45:473-84.
80. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004, 291:2821-2827.
81. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia

- associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch InternMed* 2002, 162:1568–1576.
82. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, 362:1563–1574.
 83. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2008, 31 Suppl 1:S54-7.
 84. Venmans LM, Gorter KJ, Hak E, Grypdonck MH, de Bruijn O, Rutten GE. Management of infections in type 2 diabetes from the patient's perspective: a qualitative approach. *Prim Care Diabetes*. 2011, 5:33-7.
 85. Oberbach A, Schlichting N, Blüher M, Kovacs P, Till H, Stolzenburg JU, et al. Palmitate induced IL-6 and MCP-1 expression in human bladder smooth muscle cells provides a link between diabetes and urinary tract infections. *PLoS One*. 2010;28;5:e10882.
 86. Schneeberger C, Stolk RP, Devries JH, Schneeberger PM, Herings RM, Geerlings SE. Differences in the Pattern of Antibiotic Prescription Profile and Recurrence Rate for Possible Urinary Tract Infections in Women With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2008, 31:1380-5.
 87. Sanden AK, Johansen MB, Pedersen L, Lervang HH, Schönheyder HC, Thomsen RW. Change from oral antidiabetic therapy to insulin and risk of urinary tract infections in Type 2 diabetic patients: a population-based prescription study. *J Diabetes Complications*. 2010, 24:375-81.
 88. Horikawa S, Kajitani S, Kawakami K, Tadasa N Ito A. Causes of Emergency Hospitalization of Elderly Diabetic Patients. *Yakugaku Zasshi*. 2013, 133:473-478.
 89. Kim MJ, Park JS, Lim HJ, Jung J, Shin DG, Lee KD, et al. Emphysematous Pyelonephritis Caused by *Citrobacter freundii* in a Patient with Type 2 Diabetes and Neurogenic Bladder. *Infect Chemother*. 2013, 45:331-4.
 90. Kasyan G, Berketova T, Rogozin A, Pushkar D. Asymptomatic bacteriuria in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Cent Eur J Urol*. 2013, 66:320-326.
 91. Papazafiropoulou A, Daniil I, Sotiropoulos A, Petropoulou D, Konstantopoulou S, Peppas T, et al. Urinary tract infection, uropathogens and antimicrobial resistance in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009, 85:e12-3.
 92. McDonald HI, Nitsch D, Millett ER, Sinclair A, Thomas SL. New estimates of the burden of acute community-acquired infections among older people with diabetes

- mellitus: a retrospective cohort study using linked electronic health records. *Diabet Med.* 2014, 31:606-14.
93. Gorter KJ, Hak E, Zuithoff NP, Hoepelman AI, Rutten GE. Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam Pract.* 2010, 27:379-85.
 94. Yinghua L, Hongjiang J, Jin W, Rongxin Z, Yuehong Z, Yong Z, Qing X, et al. Micronutrients decrease incidence of common infections in type 2 diabetes outpatients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011, 20:375-382.
 95. Hakeem L, Bhattacharyya D, Lafong C, Janjua K, Serhan J, Campbell I. Diversity and complexity of urinary tract infection in diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2009, 9:119–25.
 96. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: Clinico-radiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000, 160:797–805.
 97. Li L, Parwani AV. Xanthogranulomatous pyelonephritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2011, 135:671–4.
 98. Fowler JE, Jr, Perkins T. Presentation, diagnosis and treatment of renal abscesses: 1972-1988. *J Urol.* 1994, 151:847–51.
 99. Griffin MD, Bergstahn EJ, Larson TS. Renal papillary necrosis: A sixteen year clinical experience. *J Am Soc Nephrol.* 1995, 6:248–56.
 100. Eid YM, Salam MM. Diabetic ketoacidosis presenting with emphysematous pyelonephritis. *J Diabetes Complications.* 2010, 24:214–6.
 101. Pontin AR, Barnes RD. Current management of emphysematous pyelonephritis. *Nat Rev Urol.* 2009, 6:272–9.
 102. Best CD, Terris MK, Tacker JR, Reese JH. Clinical and radiological findings in patients with gas forming renal abscess treated conservatively. *J Urol.* 1999, 162:1273–6.
 103. Soteropoulos C, Kawashima E, Gilmore JH. Cystitis and ureteritis emphysematosa. *Radiology.* 1957, 68:866–8.
 104. Rosenberg JW, Quader A, Browen JS. Renal emphysema. *Urology.* 1973, 1:237–9.
 105. Roy C, Pflieger DD, Tuchmann CM, Lang HH, Saussine CC, Jacqmin D. Emphysematous pyelitis: Findings in five patients. *Radiology.* 2001, 218:647–50.
 106. Bailey H. Cystitis emphysematosa: 19 cases with intraluminal and interstitial collections of gas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1961, 86:850–62.

107. Bobba RK, Arsura EL, Sarna PS, Sawh AK. Emphysematous cystitis: An unusual disease of the Genito-Urinary system suspected on imaging. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2004, 3:20.
108. Thomas AA, Lane BR, Thomas AZ, Remer EM, Campbell SC, Shoskes DA. Emphysematous cystitis: A review of 135 cases. *BJU Int.* 2007, 100:17–20.
109. Grayson DE, Abbott RM, Levy AD, Sherman PM. Emphysematous infections of the abdomen and pelvis: A pictorial review. *Radiographics.* 2002, 22:543–61.
110. Thorley JD, Jones SR, Sandford JY. Perinephric abscess. *Medicine.* 1974, 53:441–51.
111. Saifuddin A, Bark M. Case report: Computed tomography demonstration of renal papillary necrosis. *Clin Radiol.* 1991, 44:275–6.
112. Βικιπαίδεια, Η ελεύθερη εγκυκλοπαίδεια, 2013. Αντιβιοτικό [online]. Διαθέσιμο από:
<http://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CE%BD%CF%84%CE%B9%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C> [προσβάσιμο στις 11 Ιουλίου 2014]
113. Φασουλάκης Γ. (2007). Μεταπτυχιακή εργασία ειδίκευσης, Ανασκόπηση της παρουσίας του γίνεσθαι και των επιδράσεων των αντιβιοτικών στο περιβάλλον, τμήμα Χημείας, Σχολή Θετικών και Τεχνολογικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Κρήτης [online]. Διαθέσιμο από: <http://elocus.lib.uoc.gr/dlib/f/b/c/metadata-dlib-2005fasoulakis.tkl> [προσβάσιμο στις 11 Ιουλίου 2014]
114. Fleming A: On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol* 1929, 10:226-236.
115. Kirby WMM: Extraction of highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science* 1944, 99:452-453.
116. Livermore DM: Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2000, 16 Suppl 1:S3-10.
117. Barber M: Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1948, 14:385-393.
118. Jessen O, Rosendal K, Bulow P, Faber V, Eriksen KR: Changing staphylococci and staphylococcal infections. A ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. *N Engl J Med* 1969, 281:627-635.
119. Jevons MP: Celbenin-resistant staphylococci. *Br Med J* 1961, 1:124-125.

120. Kirby WM, Perry DM, Bauer AW: Treatment of staphylococcal septicemia with vancomycin: report of thirty-three cases. *N Engl J Med* 1960, 262:49-55.
121. Levine DP: Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis* 2006, 42 Suppl 1:S5-12.
122. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997, 40(1):135-136.
123. Bartley J: First case of VRSA identified in Michigan. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, 23:480.
124. Datta N, Kontomichalou P: Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature* 1965, 208:239-241.
125. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B: Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1985, 28:302-307.
126. Bradford PA: Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001, 14(4):933-951.
127. UNAIDS: AIDS epidemic update December 2006. UNAIDS/05.19E. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), World Health Organization (WHO), Geneva; 2006. Bjørn Blomberg
128. Wininger DA, Fass RJ. Impact of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on etiology and susceptibilities of pathogens causing human immunodeficiency virus-associated bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002,46:594-597.45
129. Overcoming Antimicrobial Resistance: World Health Organization Report on Infectious Diseases 2000. World Health Organization, Geneva; 2000.
130. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006, 42 Suppl 2:S82-89.
131. Kaye KS, Engemann JJ, Mozaffari E, Carmeli Y: Reference group choice and antibiotic resistance outcomes. *Emerg Infect Dis* 2004,10:1125-1128.52
132. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, Briggs JP, Sexton DJ, Kaye KS: Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003, 36:592-598.

133. Rowland KE, Turnidge JD: The impact of penicillin resistance on the outcome of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in children. *Aust N Z J Med* 2000, 30:441-449.
134. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001, 32:1162-1171.
135. Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, Griffiths RI, Anstrom KJ, Kaye KS, et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005, 26:175-183.59
136. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M: Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2002, 162:2223-2228.
137. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y: Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003, 36:53-59.
138. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, Baddour LM, Luna CM, Snyderman DR, Ip M et al: An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003, 37:230-237.
139. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH: Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999, 159:1127-1132.
140. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH, Kim EC: Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:1481-1491.
141. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY, Miyashiro D, Quinn JP, Weinstein RA, Trenholme GM: Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1996, 174:529-536.
142. Fluit AC, Visser MR, Schmitz FJ: Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev* 2001, 14:836-871.

143. Darwin C. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. London: John Murray, Albemarle Street; 1859.
144. Livermore DM: Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005, 5:450-459.
145. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005, 365:579-587.
146. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 38 Suppl 4:S341-345.
147. van der Meer JW, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *Clin Microbiol Infect* 2001, 7 Suppl 6:12-15.
148. Newton PN, Green MD, Fernandez FM, Day NP, White NJ: Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infect Dis* 2006, 6:602-613.
149. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004, 140:26-32.
150. Maiden MC. Horizontal genetic exchange, evolution, and spread of antibiotic resistance in bacteria. *Clin Infect Dis* 1998, 27 Suppl 1:S12-20.
151. Marchandin H, Carriere C, Sirot D, Pierre HJ, Darbas H. TEM-24 produced by four different species of Enterobacteriaceae, including *Providencia rettgeri*, in a single patient. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:2069-2073.
152. Simkhada R. Urinary tract infection and antibiotic sensitivity pattern among diabetics. *Nepal Med Coll J*. 2013, 15:1-4.
153. Hammar N, Farahmand B, Gran M, Joelson S, Andersson SW. Incidence of urinary tract infection in patients with type 2 diabetes. Experience from adverse event reporting in clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010, 19:1287-92.
154. Odetoyin WB, Aboderin AO, Ikem RT, Kolawole BA, Oyelese AO. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus in Ile-Ife, South-West, Nigeria. *East Afr Med J*. 2008, 85:18-23.
155. Aswani SM, Chandrashekar U, Shivashankara K, Pruthvi B. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. *Australas Med J*. 2014, 7:29-34.

156. Yeshitela B, Gebre-Selassie S, Feleke Y. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections (UTI) in patients with diabetes mellitus in Tikur Anbessa Specialized University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2012, 50:239-49.
157. Jha BK, Singh YI, Khanal LK, Yadab VC, Sanjana RK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria among elderly diabetic patients residing in Chitwan. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2009, 7:157-61.