

Λοιμώξεις στο διαβητικό πόδι

Οι λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού κατά κανόνα επιπλέκουν νευροτροφικά ή νευροϊσχαιμικά έλκη και αποτελούν συχνή αιτία ακρωτηριασμών στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Λόγω της συνυπάρχουσας νευροπάθειας, ο πόνος που συνοδεύει τη λοίμωξη μπορεί να ελλείπει και η διάγνωση της λοίμωξης να γίνει καθυστερημένα, με καταστρεπτικές συνέπειες για το πόδι ή και τη ζωή του ασθενούς. Ήπιες αρχικά λοιμώξεις μπορεί γρήγορα να μετατραπούν σε σοβαρές, ειδικά σε πάσχοντες από σοβαρού βαθμού περιφερική αρτηριοπάθεια. Η διάγνωση της λοίμωξης είναι κατά βάση κλινική. Ο παρακλινικός έλεγχος βοηθάει στην αποκάλυψη συμμετοχής των εν τω βάθει ιστών. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της λοίμωξης και των υπεύθυνων παθογόνων. Λοιμώξεις ήπιες ή μέτριας βαρύτητας προκαλούνται από Gram-θετικά αερόβια παθογόνα, με προεξάρχουσα την επικράτηση των σταφυλοκόκκων και των στρεπτοκόκκων. Οι σοβαρές λοιμώξεις έχουν πολυμικροβιολογική αιτιολογία και συχνά απομονώνονται 3 ή και περισσότερα παθογόνα με συμμετοχή Gram-θετικών, Gram-αρνητικών και υποχρεωτικά αναερόβιων. Η καλλιέργεια από τη βάση του έλκους μετά από την αφαίρεση των νεκρωμένων ιστών και του εξιδρώματος είναι απαραίτητη, με εξαίρεση ίσως τις ήπιες λοιμώξεις, σε έλκη με στοιχεία λοίμωξης, για την απομόνωση των υπεύθυνων παθογόνων και την εξειδίκευση της αντιμικροβιακής αγωγής. Δεν συνιστάται η λήψη καλλιέργειών από έλκη που δεν έχουν λοίμωξη, πολύ περισσότερο η χορήγηση αντιμικροβιακών. Η άσκοπη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων οδηγεί στην ανάπτυξη αντοχής και στην επικράτηση στελεχών που μπορεί να είναι περισσότερο λοιμογόνα. Για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας χρησιμοποιούνται, εκτός από την κλινική εξέταση, απεικονιστικές μέθοδοι, η ΤΚΕ και ο προσδιορισμός της C-αντιδρώσης πρωτεΐνης του ορού, η καλλιέργεια, καθώς και η βιοψία του οστού. Η αποκατάσταση της αιμάτωσης του άκρου είναι ζωτικής σημασίας για την αντιμετώπιση της λοίμωξης. Συμπληρωματικά θεραπευτικά μέτρα στη θεραπεία των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι αποτελούν το υπερβαρικό οξυγόνο και η χορήγηση του αυξητικού παράγοντα των ουδετεροφίλων. Η χρήση ειδικών επιθεμάτων που περιέχουν ουσίες με αντιμικροβιακές ιδιότητες συνιστάται σε έλκη με άφθονο εξίδρωμα, για την πρόληψη των λοιμώξεων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι λοιμώξεις στα κάτω άκρα των διαβητικών ασθενών ή «λοιμώξεις στο διαβητικό πόδι» είναι ένα από τα συχνότερα και σοβαρότερα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.¹ Αυτές κατά κανόνα επιπλέκουν έλκη των κάτω άκρων ασθενών με διαβήτη και αποτελούν συχνή αιτία ακρωτηριασμών.² Οι λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού μπορεί να είναι ήπιες (ουχία, εντοπισμένη κυτταρίτιδα, μυκητιασικές λοιμώξεις των μεσοδακτυλίων πτυχών) ή βαρύτερες (εκτεταμένη κυτταρίτιδα, μυοσίτιδα, αποστήματα, νεκρωτική πε-

ριτονίτιδα, σπητική αρθρίτιδα, τενοντίτιδα ή οστεομυελίτιδα). Ήπιες λοιμώξεις στα άτομα με διαβήτη μπορεί να εξελιχθούν ταχύτατα σε σοβαρές, απειλητικές για το άκρο και τη ζωή λοιμώξεις, ιδιαίτερα σε πάσχοντες από σοβαρού βαθμού περιφερική αρτηριοπάθεια.³

2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

2.1. Παράγοντες που προδιαθέτουν σε λοιμώξεις

Η συχνότερη λοίμωξη στο διαβητικό πόδι είναι το επιμολυνθέν νευροπαθητικό έλκος.⁴ Η διαβητική πολυ-

Α. Νικολόπουλος,
Ν. Τεντολούρης,
Μ. Κωστάκη,
Ν. Κατσιλάμπρος

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών
και Διαβητολογικό Κέντρο,
ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

Infections in the diabetic foot

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντιμικροβιακά
Διαβήτης
Διαβητικό πόδι
Λοιμώξεις

Υποβλήθηκε 7.6.2005

Εγκρίθηκε 13.6.2005

νευροπάθεια των κάτω άκρων είναι η γενεσιουργός αιτία του έλκους. Η βλάβη των περιφερικών κινητικών νευρώνων προκαλεί δομικές ανωμαλίες στον άκρο πόδα. Παρατηρούνται παραμορφώσεις των δακτύλων, συνήθως γαμψοδακτυλία, αύξηση του ύψους του τόξου της ποδικής καμάρας, υπεξαρθρήματα των μεταταρσοφαλαγγικών αρθρώσεων και προβάλλουσες μετατάρσιες κεφαλές. Δημιουργούνται έτσι σημεία αυξημένης φόρτισης στην περιοχή των μεταταρσίων κεφαλών, με αποτέλεσμα το σχηματισμό υπερκερατώσεων, τύλων και στη συνέχεια εξελκώσεων. Η κατάργηση της αισθητικότητας οδηγεί στην πρόκληση βλαβών, που οφείλονται σε υπερβολική φόρτιση, θερμική ή μηχανική βλάβη. Η νευροπάθεια του περιφερικού αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλεί ανιδρωσία, με συνέπεια το δέρμα να γίνεται ξηρό και να δημιουργούνται εύκολα ρωγμές και λύση της συνέχειάς του. Οι νευρο-οστεο-αρθροπαθητικές αλλοιώσεις (νόσος του Charcot) προκαλούν δομικές ανωμαλίες του άκρου πόδα και υπερβολική φόρτιση, κυρίως στη μεσότητα του πέλματος. Η οφειλόμενη στην περιφερική αρτηριοπάθεια ισχαιμία παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή της και στην επέκταση μιας λοίμωξης. Επιπλέον, οι διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω του διαβήτη διαδραματίζουν επίσης σημαντικό, αν και δευτερεύοντα ρόλο.⁵ Η ισχαιμία προκαλεί μείωση της βιωσιμότητας των ιστών και παρεμποδίζει την απελευθέρωση ουδετερόφιλων πολυμορφοκυττάρων, καθώς και την ομαλή επούλωση. Η υπεργλυκαιμία καθώς και άλλες μεταβολικές διαταραχές προκαλούν διαταραχές της κινητικότητας και εν γένει της λειτουργίας των ουδετερόφιλων πολυμορφοκυττάρων, λευκοκυττάρων, αλλοιώσεις της δομής του κολλαγόνου και καθυστερημένη επούλωση.

Η επιφάνεια του έλκους αποικίζεται με μικρόβια της χλωρίδας του δέρματος, συνήθως κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους και διφθεροειδή. Η παρουσία μικροβίων στην επιφάνεια του έλκους δεν σημαίνει αναγκαστικά την ύπαρξη λοίμωξης. Συχνά όμως μετά από τον αποικισμό του έλκους με μικρόβια παρατηρείται προσβολή των ιστών, δηλαδή ενεργός λοίμωξη, η οποία μπορεί να επεκταθεί κατά συνέχεια ιστού σε βαθύτερα στρώματα. Η αλληλουχία αυτών των συμβάντων μπορεί να είναι ταχεία και η λοίμωξη να εμφανιστεί μέσα σε ημέρες ή και ώρες, ειδικά σε ένα ισχαιμο πόδι.

2.2. Μικροβιολογία

Η επιφάνεια του έλκους αποικίζεται αρχικά με μικρόβια της χλωρίδας του δέρματος, κυρίως κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους και διφθεροειδή.⁶ Τα μι-

κρόβια αυτά πολλαπλασιάζονται στη βάση του έλκους, αλλά ελλείπουν όλα τα σημεία και τα συμπτώματα της λοίμωξης.⁷ Η εκρίζωσή τους είναι αδύνατη αλλά και άσκοπη, ενώ η παρουσία τους στην επιφάνεια του έλκους είναι ίσως προστατευτική, γιατί εμποδίζει τον αποικισμό του έλκους με άλλα περισσότερο παθογόνα μικρόβια.⁸ Η δυσλειτουργία των αμυντικών μηχανισμών γύρω από τους νεκρωμένους ιστούς ή μέσα στα οστά επιτρέπει σε αυτά τα χαμηλής λοιμογόνου δύναμης μικρόβια να συμπεριφέρονται ως παθογόνα.⁹ Οι αερόβιοι Gram-θετικοί κόκκοι είναι οι μικροοργανισμοί που κυρίως απομονώνονται από πρόσφατα έλκη και στη συνέχεια προκαλούν οξείες λοίμωξεις. Συνηθέστερα παθογόνα σε τέτοια έλκη είναι ο *Staphylococcus aureus* και οι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι (ομάδας A, C και G, αλλά κυρίως της ομάδας B).¹⁰ Τα χρόνια έλκη αποικίζονται με μια περισσότερο σύνθετη χλωρίδα, αποτελούμενη από εντερόκοκκους, εντεροβακτηριακά, αναερόβια, ψευδομονάδα και άλλα Gram-αρνητικά μικρόβια.^{11,12} Η πρόσφατη νοσηλεία, οι χειρουργικοί χειρισμοί και κυρίως η λήψη αντιμικροβιακών ουσιών είναι παράγοντες που ευνοούν τον αποικισμό του έλκους με ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά μικρόβια (π.χ. ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκους, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, και ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη εντερόκοκκους, vancomycin-resistant *Enterococci*, VRE).¹³ Στελέχη MRSA απομονώνονται πλέον και σε ασθενείς της κοινότητας και συνδέονται με ανάγκη για λήψη αντιμικροβιακών για μεγαλύτερο διάστημα, νοσηλεία και βραδύτερη επούλωση των ελκών.¹⁴ Οι οξείες λοιμώξεις είναι συνήθως μονομικροβιακές και οφείλονται σε Gram-θετικούς κόκκους, ενώ από τα χρόνια έλκη απομονώνονται περισσότερα παθογόνα (κατά μέσο όρο 3-5 στελέχη Gram-θετικών κόκκων, Gram-αρνητικών μικροβίων και ενίοτε αναερόβιων μικροβίων).¹⁰

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

3.1. Κριτήρια για τη διάγνωση

Η διάγνωση της λοίμωξης είναι κατά βάση κλινική.¹⁵ Για τη διάγνωση είναι απαραίτητη η ύπαρξη τουλάχιστον δύο σημείων λοίμωξης από τα παρακάτω: (α) οίδημα ή σκλήρυνση, (β) ερυθρότητα διαμέτρου >2 cm γύρω από το έλκος, (γ) πόνος ή ευαισθησία, (δ) αυξημένη θερμότητα και (ε) πυώδες έκκριμα. Για τη διάγνωση της λοίμωξης των εν τω βάθει ιστών απαιτείται συμπληρωματικός παρακλινικός έλεγχος με ακτινογραφία, υπερηχοτομογράφημα, σπινθηρογράφημα, υπολογιστική τομογραφία ή και μαγνητική τομογραφία.

3.2. Ταξινόμηση των λοιμώξεων ανάλογα με τη βαρύτητα

Οι λοιμώξεις στο διαβητικό πόδι ταξινομούνται με βάση τη βαρύτητά τους. Η ύπαρξη ενός ευρέως αποδεκτού τρόπου κατάταξης είναι επιθυμητή τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Σε κλινικό επίπεδο, γιατί η θεραπευτική αντιμετώπιση μιας λοίμωξης εξαρτάται από τη βαρύτητά της και σε ερευνητικό, γιατί σε απουσία ενός αποδεκτού συστήματος κατάταξης οι συγκρίσεις της αποτελεσματικότητας διαφόρων θεραπευτικών μέτρων καθίστανται δυσχερείς.

Πρόσφατα, προτάθηκε από τη διεθνή συμφωνία για το διαβητικό πόδι (international consensus on the diabetic foot) ένα σύστημα ταξινόμησης των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι, που είναι χρήσιμο τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην έρευνα. Αυτή η ταξινόμηση παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

3.3. Μη επιμολυνθέντα έλκη

Πολλές φορές διατυπώθηκε η άποψη ότι σε αρκετά έλκη, τα οποία κλινικά δεν έχουν λοίμωξη, υπάρχει υποκλινική λοίμωξη.¹⁶ Η ισχαιμία, η νευροπάθεια και η οφειλόμενη στο σακχαρώδη διαβήτη συνυπάρχουσα ανοσοκαταστολή πιθανόν να ευθύνονται για την απουσία των σημείων της φλεγμονής. Υποστηρίζεται ότι όταν ο αριθμός μικροβίων είναι $>10^5$ CFU/g ιστού, καθυστερεί η επούλωση του έλκους.¹⁷ Σύμφωνα με αυτή την άποψη, ο αριθμός αυτός είναι χρήσιμος για τη διάκριση μεταξύ του αποικισμού και της λοίμωξης. Όμως, οι ποσοτικές και οι ημιποσοτικές καλλιέργειες είναι μέθοδοι για τις οποίες δεν έχουν ακόμα καθοριστεί πρότυπες συνθήκες για την πραγματοποίησή τους και, επιπλέον, απαιτείται λήψη βιοψίας ιστού, η οποία δεν είναι πάντα απαραίτητη, συνοδεύεται ενίοτε από επιπλοκές και απαιτεί εμπειρία και ειδικό εξοπλισμό από το εργαστήριο. Σήμερα, ποσοτικές καλλιέργειες γίνονται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς.

Η εκδήλωση της λοίμωξης εξαρτάται όχι μόνο από τον αριθμό αλλά και από το είδος του μικροβίου, καθώς δεν είναι όλοι οι μικροοργανισμοί εξίσου λοιμογόνοι. Ειδικά για τους κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους και τα διφθεροειδή, που αποτελούν κατά βάση τη φυσιολογική χλωρίδα του δέρματος και αποικίζουν συχνά το διαβητικό έλκος, η προσπάθεια εκρίζωσής τους με αντιμικροβιακά είναι όχι μόνο αδύνατη αλλά και επιζήμια, γιατί η παρουσία τους στην επιφάνεια του έλκους εμποδίζει την ανάπτυξη άλλων, περισσότερο παθογόνων μικροοργανισμών.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν συνηγορούν υπέρ της χορήγησης αντιμικροβιακών σε ασθενείς με μη επιμο-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι.

Ταξινόμηση	Ορισμός
Βαθμός 1	Απουσία συμπτωμάτων και ευρημάτων λοίμωξης
Βαθμός 2	Λοίμωξη εντοπισμένη μόνο στο δέρμα και τον υποδόριο ιστό, χωρίς επέκταση σε βαθύτερους ιστούς. Απουσία συστηματικών συμπτωμάτων και ευρημάτων λοίμωξης. Απουσία άλλων αιτίων φλεγμονώδους αντίδρασης (ουρική αρθρίτιδα, τραυματισμός, οξεία νευροοστεοαρθροπάθεια, κάταγμα, θρόμβωση, φλεβική στάση). Υπάρχουν τουλάχιστον δύο εκδηλώσεις από τις παρακάτω: <ul style="list-style-type: none"> • Εντοπισμένο οίδημα ή σκληρία • Ερύθημα διαμέτρου 0,5–2 cm γύρω από το έλκος • Εντοπισμένη ευαισθησία ή πόνος • Αυξημένη θερμότητα • Πυώδης έκκριση
Βαθμός 3	<ul style="list-style-type: none"> • Προσβολή από τη λοίμωξη ιστών που βρίσκονται βαθύτερα από το δέρμα και τον υποδόριο ιστό (αποστήματα, οστεομυελίτιδα, σπικτική αρθρίτιδα, νεκρωτική περιτονίτιδα) • Ερύθημα (κυτταρίτιδα) που εκτείνεται σε έκταση >2 cm γύρω από την εξέλκωση και, επιπλέον, ένα από τα παρακάτω κριτήρια: <ul style="list-style-type: none"> – Οίδημα – Ευαισθησία – Αυξημένη θερμοκρασία – Πυώδης έκκριση – Απουσία συστηματικών συμπτωμάτων και ευρημάτων λοίμωξης
Βαθμός 4	<p>Οποιαδήποτε λοίμωξη διαβητικού ποδιού με σημεία συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Ύπαρξη δύο από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Θερμοκρασία στόματος >38 °C ή <36 °C • Ταχυκαρδία (>90 σφύξεις/min) • Ταχύπνοια (>24 αναπνοές/min) ή $PCO_2 <32$ mmHg • Λευκοκυττάρωση (λευκά $>12.000/mm^3$) ή λευκοπενία (λευκά <4000 mm^3) ή παρουσία άωρων μορφών πολυμορφοπυρήνων σε ποσοστό $>10\%$

λυθέντα έλκη.¹⁸ Τα αντιμικροβιακά δεν επιταχύνουν την επούλωση ούτε προφυλάσσουν από ενδεχόμενη λοίμωξη. Αντίθετα, η αλόγιστη χορήγησή τους αυξάνει το κόστος της θεραπείας, την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά κυρίως ευνοεί τη δημιουργία και τη διασπορά ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά μικροβιακών στελεχών. Παράλληλα, η εισαγωγή στη θεραπευτική νέων, περισσότερο δραστικών αντιμικροβιακών τα επόμενα χρόνια δεν θεωρείται πιθανή. Επομένως, η λήψη επιχρίσματος ή τεμαχίου ιστού για καλλιέργεια δεν συνιστάται για έλκη που δεν έχουν σημεία λοίμωξης. Συχνά, μια θετική καλλιέργεια που οφείλεται στην παρουσία των μικροβίων που αποικίζουν το τραύμα ωθεί το γιατρό στην άσκοπη χορήγηση αντιμικροβιακών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δύσκολο να ληφθεί απόφαση για το αν ένα έλκος έχει επιμολυνθεί ή όχι. Σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει σοβαρή ισχαιμία του άκρου, όταν το χρώμα του δέρματος γύρω από το έλκος δεν είναι φυσιολογικό, όταν το έλκος είναι δύσοσμο ή ο ιστός στη βάση του είναι εύθρυπτος, όταν υπάρχει ευαισθησία ή άλγος πέραν του αναμενομένου από την εξέλκωση αυτή καθεαυτή ή όταν το έλκος παρά την αποφόρτιση δεν επουλώνεται, ενδείκνυται ίσως η χορήγηση αντιμικροβιακών για βραχύ χρονικό διάστημα βάσει των αποτελεσμάτων της καλλιέργειας. Οι περιπτώσεις όμως αυτές αποτελούν εξαιρέσεις.

3.4. Λήψη καλλιέργειών

Πριν από τη χορήγηση αντιμικροβιακών είναι απαραίτητη η λήψη κατάλληλων δειγμάτων και η αποστολή τους στο μικροβιολογικό εργαστήριο. Εξαιρέση αποτελούν οι ήπιες λοιμώξεις σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει πρόσφατα αντιμικροβιακά. Η λήψη και η καλλιέργεια επιχρίσματος με στείλεο από την επιφάνεια του έλκους δεν θεωρείται αξιόπιστη μέθοδος, καθώς συχνά δεν απομονώνεται το υπεύθυνο παθογόνο αλλά μικρόβια που αποικίζουν το τραύμα.¹⁹ Περισσότερο αξιόπιστη μέθοδος είναι η λήψη και η καλλιέργεια ξέσματος ιστού ή τμήματος ιστού που λαμβάνεται με βιοψία.²⁰ Πριν από τη λήψη της καλλιέργειας πρέπει να αφαιρούνται οι υπερκερατώσεις και τα νεκρώματα και το έλκος να καθαρίζεται με φυσιολογικό ορό. Σε περιπτώσεις οστεομυελίτιδας, η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για την απομόνωση του υπεύθυνου παθογόνου είναι η λήψη οστού με βελόνη που δεν διέρχεται από την επιφάνεια του έλκους, για να μην υπάρξει επιμόλυνση του δείγματος με μικρόβια που αποικίζουν το έλκος.²¹ Η ιστολογική εξέταση του δείγματος επιβεβαιώνει την ύπαρξη φλεγμονής.²² Σε ασθενείς με πυρετό πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος.

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.1. Αντιμικροβιακά

Η επιλογή αντιμικροβιακών για τη θεραπεία της λοίμωξης στο διαβητικό πόδι, τουλάχιστον αρχικά, είναι εμπειρική. Οι ήπιες λοιμώξεις και οι μέσης βαρύτητας πρόσφατης έναρξης σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως αντιμικροβιακά οφείλονται κατά κανόνα σε Gram-θετικούς κόκκους και, συγκεκριμένα, στο χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και σε στρεπτόκοκκους.²³ Για την αντιμετώπισή τους επιλέγονται αντιμικροβιακά με στενό αντιμικροβιακό φάσμα, δηλαδή δραστικά έναντι των Gram-θετικών κόκκων.²⁴

Για τις λοιμώξεις ήπιας βαρύτητας δεν θεωρείται απαραίτητη η λήψη καλλιέργειας πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 1–2 εβδομάδες, μπορεί όμως κατά περίπτωση να παραταθεί κατά 1–2 εβδομάδες (συνολικά μέχρι 4 εβδομάδες), αν η λοίμωξη υποχωρεί βραδέως.²⁵ Για τις πολύ ήπιες λοιμώξεις, δηλαδή τις λοιμώξεις που χαρακτηρίζονται από μόλις υποσημαινόμενη κυτταρίτιδα γύρω από το έλκος, έχει δοκιμαστεί με επιτυχία η τοπική χορήγηση αντιμικροβιακών.²⁶

Οι περισσότεροι ασθενείς με λοιμώξεις μέσης βαρύτητας ανταποκρίνονται στην από του στόματος χορήγηση αντιμικροβιακών δραστικών έναντι των Gram-θετικών κόκκων. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 2–4 εβδομάδες.²⁵ Σε ανταπόκριση, συνεχίζεται η ίδια αγωγή ακόμη και στην περίπτωση όπου στις καλλιέργειες απομονωθεί μικροοργανισμός που δεν είναι ευαίσθητος στο χορηγούμενο αντιβιοτικό. Για τις βαρύτερες και τις χρονίζουσες λοιμώξεις επιλέγεται αντιβιοτικό ή συνδυασμός αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος, δηλαδή δραστικός κατά Gram-θετικών κόκκων, Gram-αρνητικών εντεροβακτηριακών, αλλά και των υποχρεωτικών αναερόβιων μικροοργανισμών. Με εξαίρεση την οστεομυελίτιδα, που εξετάζεται χωριστά, η διάρκεια της αγωγής είναι 2–4 εβδομάδες.²⁵ Σε μη ανταπόκριση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ισχαιμίας του άκρου, ανάγκης χειρουργικού καθαρισμού και αφαίρεσης των νεκρωμένων ιστών, συμμετοχής των οστών και της ύπαρξης μικροβίου που δεν περιέχεται στο αντιμικροβιακό φάσμα του χορηγούμενου σχήματος. Στην περίπτωση αυτή, διακόπεται η χορήγηση των αντιμικροβιακών για λίγες ημέρες και λαμβάνεται εκ νέου υλικό για καλλιέργεια, εφόσον το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς. Σημειώνεται ότι η θεραπεία με αντιμικροβιακά στοχεύει στην υποχώρηση της λοίμωξης και όχι στη σύγκλειση του έλκους.

Η αποτελεσματικότητα διαφόρων αντιμικροβιακών σχημάτων εκτιμήθηκε σε διάφορες κλινικές μελέτες. Στη σύγκριση όμως της αποτελεσματικότητας των διαφόρων αντιμικροβιακών παραγόντων πρέπει να ληφθούν υπόψη η βαρύτητα της λοίμωξης, ο βαθμός ισχαιμίας του άκρου, ο μεταβολικός έλεγχος, η αποφόρτιση του έλκους, η συμμόρφωση του ασθενούς και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Τα αντιμικροβιακά που κυρίως έχουν μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί είναι τα β-λακταμικά^{27–35} και οι κινολόνες.^{36–38} Η γνώση του φάσματος των αντιμικροβιακών που χορηγούνται για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι είναι απαραίτητη, γιατί η χορήγηση των φαρμάκων αυτών είναι κατά κανόνα εμπειρική. Οι β-λακτάμες είναι αντιμικροβιακά δραστικά έναντι των

περισσότερων μικροοργανισμών που συνήθως προκαλούν λοιμώξεις στο διαβητικό πόδι. Οι συνδυασμοί αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού και αμπικιλίνης-σουλμπακτάμης είναι δραστικοί έναντι των Gram-θετικών κόκκων, συμπεριλαμβανομένου και του εντεροκόκκου, έναντι ορισμένων Gram-αρνητικών όπως η *Escherichia coli* και έναντι των περισσότερων αναερόβιων. Οι συνδυασμοί τικαρκιλίνης-κλαβουλανικού και πιπερακιλίνης-ταζομπακτάμης είναι δραστικοί έναντι των Gram-αρνητικών μικροβίων που παράγουν επαγόμενες χρωμοσωμιακές λακταμάσες (*Providencia* spp, *Acinetobacter* spp, *Serratia* spp, *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Morganella* spp, *Bacteroides* spp και *Pseudomonas* spp).

Η αζτρεονάμη³⁹ είναι αντιβιοτικό δραστικό έναντι Gram-αρνητικών μικροβίων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδοφλεβίως. Αν και ανήκει στα β-λακταμικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς αλλεργικούς σε άλλα αντιβιοτικά αυτής της ομάδας.

Οι πενέμες, ιμιπενέμη και μεροπενέμη, είναι αντιμικροβιακά δραστικά έναντι Gram-θετικών, Gram-αρνητικών, συμπεριλαμβανομένων και των παθογόνων που παράγουν χρωμοσωμιακά επαγόμενες β-λακταμάσες, και έναντι αναερόβιων. Η χρήση τους όμως θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με σήψη, οι οποίοι είναι πιθανό να έχουν μολυνθεί από ανθεκτικά μικροβιακά στελέχη, όχι μόνο λόγω του κόστους και της πιθανότητας εμφάνισης σπασμών, αλλά κυρίως για να προφυλαχθούν αυτά τα αντιμικροβιακά από την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Η ερταπενέμη είναι μια νέα πενέμη με φάσμα δράσης έναντι Gram-θετικών παθογόνων. Δεν υπάρχει όμως ακόμα επαρκής εμπειρία από τη χρήση της στις λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού.⁴⁰ Οι ευρέως φάσματος β-λακτάμες χορηγούνται μόνο ενδοφλεβίως και είναι κατάλληλες μόνο για ενδοοσκομειακή χρήση.

Οι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες είναι δραστικές έναντι των σταφυλοκόκκων και λιγότερο δραστικές έναντι του στρεπτοκόκκου. Στο φάσμα τους δεν περιλαμβάνονται ο εντερόκοκκος και τα αναερόβια. Επίσης, λόγω της φαρμακοκινητικής τους δεν είναι κατάλληλες για τη θεραπεία της χρόνιας οστεομυελίτιδας. Οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι που εκφράζουν το γονίδιο *mecA* είναι ανθεκτικοί σε όλα τα β-λακταμικά.

Οι μακρολίδες είναι χρήσιμες για τους ασθενείς που είναι αλλεργικοί στα β-λακταμικά. Είναι δραστικές έναντι των Gram-θετικών κόκκων, αλλά είναι βακτηριοστατικά φάρμακα. Πρόσφατα, παρατηρήθηκε ανοχή των β-αιμολυτικών στρεπτοκόκκων στις μακρολίδες. Γι' αυτούς τους λόγους, τα φάρμακα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για τη θεραπεία ήπιων ή μέσης βαρύτητας λοιμώξεων.

Η κλινδαμυκίνη είναι δραστική έναντι των Gram-θετικών κόκκων και ορισμένων αναερόβιων. Πρόσφατα, περιγράφηκε εμφάνιση αναερόβιων ανθεκτικών στην κλινδαμυκίνη. Αυτή δεν είναι δραστική έναντι των Gram-αρνητικών. Ένα πλεονέκτημα της κλινδαμυκίνης είναι ότι επιτυγχάνει ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στα οστά. Ασθενείς που λαμβάνουν κλινδαμυκίνη επί μακρόν είναι δυνατόν να εμφανίσουν ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα από *Clostridium difficile*.

Οι αμινογλυκοσίδες είναι φάρμακα χρήσιμα σε περιπτώσεις σήψης. Είναι βακτηριοκτόνα, δρουν γρήγορα, η δράση τους δεν επηρεάζεται από τον αριθμό των μικροβίων στο αίμα και έχουν παρατεταμένο «μετα-αντιβιοτικό» αποτέλεσμα, εξακολουθούν δηλαδή να αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων για μεγάλο χρονικό διάστημα, παρά το ότι τα επίπεδά τους στο αίμα έχουν μειωθεί περισσότερο από τα ελάχιστα βακτηριοστατικά επίπεδά τους. Οι αμινογλυκοσίδες έχουν συνεργική δράση με τις β-λακτάμες και τις κινολόνες. Λόγω των πτωχών συγκεντρώσεων στα υγρά του σώματος με την ενδομυϊκή ή την ενδοφλέβια χορήγησή τους, αλλά και λόγω της νεφροτοξικότητάς τους, η χορήγηση των αμινογλυκοσιδών πρέπει να διακόπτεται αμέσως μόλις ο ασθενής βελτιωθεί. Όταν η χορήγησή τους παραταθεί >3 ημέρες, πρέπει να προσδιορίζονται τα ελάχιστα και μέγιστα επίπεδά τους στον ορό για την πρόληψη τοξικότητας, ενώ εξασφαλίζεται η μέγιστη δράση τους. Η χορήγησή τους μία φορά την ημέρα θεωρείται εξίσου αποτελεσματική και λιγότερο τοξική. Η γενταμικίνη πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με λοιμώξεις από Gram-θετικά μικρόβια, ενώ η αμικασίνη σε λοιμώξεις από Gram-αρνητικά.

Οι κινολόνες είναι επίσης χρήσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι. Αυτά είναι βακτηριοκτόνα, χορηγούνται τόσο από το στόμα όσο και ενδοφλέβια, είναι ασφαλή για μακροχρόνια χρήση και επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των οστών και των αρθρώσεων. Οι σταφυλόκοκκοι και οι στρεπτόκοκκοι πλέον είναι συχνά ανθεκτικοί στις φθοριοκινολόνες που χρησιμοποιήθηκαν αρχικά στη θεραπευτική (πεφλοξασίνη, οφλοξασίνη, σιπροφλοξασίνη), ενώ περιγράφονται με αυξημένη συχνότητα ανθεκτικά Gram-αρνητικά μικροβιακά στελέχη, κυρίως *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* και *Acinetobacter* spp. Προς το παρόν, δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία από τη χρήση των νεότερων κινολονών (λεβοφλοξασίνη, τροβαφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη και γκατιφλοξασίνη) στο διαβητικό πόδι.

Τα γλυκοπεπίδια (βανκομυκίνη και τεϊκοπλανίνη) είναι αντιμικροβιακά δραστικά έναντι των Gram-θετικών

κόκκων, συμπεριλαμβανομένων των εντεροκόκκων και των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων. Η βακτηριοκτόνος δράση τους είναι περισσότερο αργή, συγκριτικά με τις β-λακτάμες. Η μεγάλη τους συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος εξηγεί τη δυσκολία επίτευξης υψηλών επιπέδων στον ορό, καθώς και τις χαμηλές συγκεντρώσεις τους στους ιστούς. Η βανκομυκίνη χορηγείται αραιωμένη βραδέως ενδοφλεβίως, για να αποφευχθεί η καταπληξία και το σύνδρομο της ερυθροδερμίας (red man syndrome). Η χρήση της συνδέεται επίσης με νεφροτοξικότητα και φαρμακευτικό πυρετό. Η τεϊκοπλανίνη μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να αραιωθεί γρήγορα ενδοφλέβια, αλλά και ενδομυϊκά και είναι λιγότερο νεφροτοξική. Έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και μπορεί να χορηγηθεί εφάπαξ ημερησίως. Η χρήση της σχετίζεται με θρομβοπενία και είναι λιγότερο δραστική έναντι των κοαγκουλάση-αρνητικών σταφυλοκόκκων. Η βανκομυκίνη και η τεϊκοπλανίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι. Πρόσφατα, απομονώθηκαν σταφυλόκοκκοι με μέτρια ευαισθησία στη βανκομυκίνη^{13,41} (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA). Τα νεότερα αντιμικροβιακά δαπτομυκίνη (λιποπεπτιδίο) και δαλμπαβανσίνη (λιπογλυκοπεπτιδίο) ίσως αποτελέσουν επιπλέον επιλογές για τους MRSA. Αυτά όμως τα φάρμακα δεν κυκλοφορούν προς το παρόν στη χώρα μας και δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χρήση τους στο διαβητικό πόδι.

Ο συνδυασμός δαλφοπριστίνης-κινουπριστίνης είναι δραστικός έναντι των MRSA και των VRSA.⁴² Τα αντιμικροβιακά αυτά ανήκουν σε μια νέα κατηγορία αντιμικροβιακών, που ονομάζονται στρεπτογραμίνες. Χορηγούνται μόνο βαθιά ενδοφλέβια, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοφλεβίτιδας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, το κόστος και η έλλειψη εμπειρίας περιορίζουν τη χρήση αυτού του συνδυασμού. Μια ακόμη επιλογή έναντι των MRSA είναι η λινεζολίδη, μια συνθετική ουσία που ανήκει στις οξαζολιδινούνες.⁴³ Αυτή μπορεί να χορηγηθεί τόσο από το στόμα όσο και ενδοφλέβια. Μειονέκτημα και εδώ είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες και το κόστος.

Αντιμικροβιακά με αντισταφυλοκοκκική δράση είναι επίσης η ριφαμπικίνη και το φουσιδικό οξύ. Η ριφαμπικίνη δημιουργεί υψηλά επίπεδα στους ιστούς και είναι κατάλληλη για τη θεραπεία της οστεομυελίτιδας. Το γεγονός ότι δρα και ενδοκυττάρια της δίνει ένα πλεονέκτημα, αφού μπορεί να είναι δραστική έναντι μικροοργανισμών που είναι μεταβολικά ανενεργείς, δεν βρίσκονται δηλαδή σε φάση ενεργού πολλαπλασιασμού. Ένα άλλο πλεονέκτημα της ριφαμπικίνης είναι ότι παραμένει δραστική στο όξινο pH και σε χαμηλή μερική πίεση οξυγόνου στους ιστούς, όπως συμβαίνει στη χρο-

νία οστεομυελίτιδα. Η ριφαμπικίνη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλο αντιβιοτικό, διαφορετικά τα παθογόνα αναπτύσσουν γρήγορα αντοχή.

Ο συνδυασμός τριμεθοπρίμης-σουλφομεθοξαζόλης είναι ένας βακτηριοστατικός συνδυασμός που δημιουργεί υψηλές συγκεντρώσεις στα οστά και είναι χρήσιμος για τη θεραπεία της οστεομυελίτιδας.

Η μετρονιδαζόλη είναι αντιβιοτικό δραστικό έναντι των αναερόβιων μικροβίων. Λόγω της αυξανόμενης συχνότητας των αναερόβιων που είναι ανθεκτικά στην κλινδαμυκίνη, η μετρονιδαζόλη αποτελεί εναλλακτική επιλογή σε συμμετοχή αναερόβιων στη λοίμωξη.

Οι μυκητιάσεις των μεσοδακτυλίων πτυχών προκαλούν λύση της συνέχειας του δέρματος και αποτελούν συχνά πύλη εισόδου μικροβίων και πρέπει να θεραπεύονται. Η χορήγηση φλουκοναζόλης στη δόση των 200 mg μία φορά την ημέρα ή ιτρακοναζόλης στη δόση των 100 mg μία φορά την ημέρα για χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων είναι επαρκής, αλλά οι υποτροπές είναι συχνές. Η ουχομυκητίαση αποτελεί επίσης συχνή λοίμωξη σε άτομα με διαβήτη. Για τη θεραπεία απαιτείται η χορήγηση από το στόμα αντιμυκητιασικών φαρμάκων για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα (π.χ. ιτρακοναζόλης σε δόση 200 mg την ημέρα για 3 μήνες) σε συνδυασμό με τοπική αντιμυκητιασική αγωγή.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αντιμικροβιακά που χορηγούνται συχνά στη θεραπεία των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού και στον πίνακα 3 οι δόσεις των συνηθέστερα χρησιμοποιούμενων αντιμικροβιακών φαρμάκων.

4.2. Ενδονοσοκομειακή θεραπεία

Ασθενείς με γενικά συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης (πυρετός, ιδίως όταν εισβάλλει με ρίγος, υπόταση, ταχυκαρδία, σύγχυση, πτώση του επιπέδου συνείδησης) πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο και να λαμβάνουν αντιμικροβιακά ενδοφλέβια. Στο νοσοκομείο πρέπει να εισάγονται και οι αφυδατωμένοι ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές και έκδηλη υπεργλυκαιμία. Η αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας συμβάλλει και στον καλύτερο έλεγχο της λοίμωξης καθώς και στη σύγκλιση του έλκους, ενώ, αντίθετα, η θεραπεία της λοίμωξης καθιστά ευκολότερη την αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας. Η ανάγκη επείγουσας χειρουργικής επέμβασης (π.χ. γάγγραινα, επεμβάσεις επαναιμάτωσης σε κρίσιμη ισχαιμία του άκρου) αποτελούν επίσης ένδειξη εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο. Λιγότερο ισχυρές ενδείξεις αποτελούν η ανάγκη χορήγησης αντιμικροβιακών ενδοφλεβίως, αλλά και κοινωνικοί λόγοι (έλλειψη περιβάλλοντος, αδυναμία του ασθενούς να αυτοεξυπηρετηθεί).

Πίνακας 2. Προτεινόμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή στις λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού.

Βαρύτητα λοίμωξης	Συνήθη παθογόνα	Αντιμικροβιακό
<i>Ήπια ή μέτρια</i> (η απαιτούμενη θεραπεία μπορεί να δοθεί PO)		
Χωρίς πρόσφατη χρήση αντιμικροβιακών και χωρίς νέκρωση	Gram (+)	Ημισυνθετικές πενικιλίνες ή κεφαλοσπορίνες α' γενιάς
Πρόσφατη χρήση αντιμικροβιακών	Gram (+) με ή χωρίς Gram (-)	Φθοριοκινολόνες ή β-λακταμικά αντιμικροβιακά με αναστολείς των β-λακταμασών
Αλλεργία στις πενικιλίνες/κεφαλοσπορίνες		Κλινδαμυκίνη ή φθοριοκινολόνες ή TSM
<i>Σοβαρή*</i> (συνιστάται η IV χορήγηση αντιμικροβιακών μέχρις ότου σταθεροποιηθεί ο ασθενής)		
Χωρίς πρόσφατη χρήση αντιμικροβιακών και χωρίς νέκρωση	Gram (+) με ή χωρίς Gram (-)	β-λακταμικά αντιμικροβιακά με αναστολείς των β-λακταμασών ή κεφαλοσπορίνες β' γενιάς ή κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς
Πρόσφατη χρήση αντιμικροβιακών/σημεία νέκρωσης	Gram (+) και Gram (-)/αναερόβια	Κεφαλοσπορίνες γ' ή δ' γενιάς ή φθοριοκινολόνες + κλινδαμυκίνη
<i>Λοίμωξη απειλητική για τη ζωή</i> (παρατεταμένη χορήγηση αντιμικροβιακών IV)		
Μικρή πιθανότητα MRSA	Gram (+) και Gram (-) και αναερόβια	Καρβαπενέμες ή αμινογλυκοσίδη + κλινδαμυκίνη
Μεγάλη πιθανότητα MRSA		Κεφαλοσπορίνη γ' ή δ' γενιάς + γλυκοπεπτιδίο ή λινεζολίδη ή φθοριοκινολόνη + μετρονιδαζόλη + γλυκοπεπτιδίο ή λινεζολίδη

* Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει πιθανότητα MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) ενδείκνυται η προσθήκη λινεζολίδης ή γλυκοπεπτιδίου

PO: Από του στόματος, IV: Ενδοφλεβίως

Ημισυνθετικές πενικιλίνες: Οξακιλίνη, δικλοξακιλίνη. Κεφαλοσπορίνες α' γενιάς: Κεφαλεξίνη, κεφαζολίνη, κεφαπρίνη. Κεφαλοσπορίνες β'/γ'/δ' γενιάς: Κεφακλόρη, κεφουροξίμη, κεφορανίδη, κεφοξιτίνη/κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη, κεφταζιδίμη/κεφιπίμη. Β-λακταμικά αντιμικροβιακά με αναστολείς των β-λακταμασών: Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό, αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη, τικακιλίνη/κλαβουλανικό, πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη. Γλυκοπεπτιδία: Τεϊκοπλανίνη, βανκομυκίνη. Φθοριοκινολόνες: Σiproφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη. TSM: Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη. Αμινογλυκοσίδες: Γενταμικίνη, αμικασίνη, τομπραμυκίνη, νετιλμικίνη. Γλυκοπεπτιδία: Τεϊκοπλανίνη, βανκομυκίνη. Καρβαπενέμες: Ιμιπενέμη/σιλαστίνη, μεροπενέμη, ερταπενέμη

Αναμένεται στην αγορά η κυκλοφορία και άλλων φαρμάκων κατά των MRSA (π.χ. πριστιναμυκίνη)

4.3. Η χειρουργική στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι

Όταν η ραχιαία του ποδός και η οπισθία κνημιαία ψηλαφώνται, η αιμάτωση του άκρου θεωρείται επαρκής. Οι αθηροσκληρωτικές βλάβες έχουν την ίδια εντόπιση στις μεγάλες αρτηρίες τόσο στα διαβητικά όσο και στα μη διαβητικά άτομα. Στα διαβητικά όμως άτομα παρατηρούνται συχνά στενώσεις των αρτηριών που βρίσκονται μεταξύ των αρθρώσεων του γόνατος και της ποδοκνημικής. Η ισχαιμία του άκρου εμποδίζει τη διάχυση του αντιβιοτικού στους φλεγμάνοντες ιστούς, τη λειτουργία των πολυμορφοκυττάρων και των μακροφάγων και μειώνει τη βιωσιμότητα των ιστών. Όταν υπάρχει ισχαιμία σοβαρού βαθμού, οι επεμβάσεις επαναιμάτωσης συμβάλλουν στον καλύτερο έλεγχο και τη θεραπεία της λοίμωξης, είναι δε επιβεβλημένες όταν η λοίμωξη δεν ελέγχεται παρά την ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών.^{44,45}

Επεμβάσεις παροχέτευσης αποστημάτων, αφαίρεσης νεκρωμάτων, χρονίως μολυνθέντων οστών, κάλυψης των νεκρών χώρων και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ακρωτη-

ριασμού του άκρου, είναι συχνά αναγκαίες για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι. Δυστυχώς, η επιλογή του χρόνου και του τύπου της επέμβασης βασίζεται περισσότερο στην εμπειρία, καθώς οι ενδείξεις για την πραγματοποίησή τους –με εξαίρεση ακραίες περιπτώσεις, π.χ. τη γάγγραινα– δεν είναι σαφείς.⁴⁶

4.4. Παρακολούθηση

Εξέταση του ασθενούς κάθε 2–5 ημέρες κρίνεται απαραίτητη, για να ελέγχεται η ανταπόκριση ή μη στην αγωγή, η ορθή εφαρμογή συμπληρωματικών μέτρων, όπως για παράδειγμα η αποφόρτιση του άκρου, και ο γλυκαιμικός έλεγχος.²⁵ Οι υπερκερατώσεις και οι νεκρωμένοι ιστοί πρέπει να αφαιρούνται σε κάθε επίσκεψη.

5. ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

Η οστεομυελίτιδα αποτελεί μια λοίμωξη, που τόσο η διάγνωση όσο και η αντιμετώπισή της παρουσιάζει συχνά πρόσθετες δυσκολίες. Η οστεομυελίτιδα σε μη διαβη-

Πίνακας 3. Οι δόσεις ορισμένων αντιμικροβιακών παραγόντων που χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού.

Αντιμικροβιακό	Δόση
Οξακιλίνη	100 mg/kg/ημέρα σε 3 δόσεις. Ακατάλληλο για PO χορήγηση
Κεφαλεξίνη	100 mg/kg/ημέρα PO
Φουσιδικό οξύ	500 mg κάθε 8 ώρες PO ή IV
Ριφαμπικίνη	600 mg/ημέρα PO ή IV
TMP/SMX	160/800 mg δύο φορές την ημέρα
Αμοξικιλίνη/ κλαβουλανικό	625 mg κάθε 8 ώρες ή 1 g κάθε 12 ώρες PO ή 1,2 g κάθε 6 ώρες IV
Ιμπενέμ/σιλαστίνη	50 mg/kg/ημέρα σε 2 δόσεις. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι <4 g
Πριστιναμυκίνη	1 g κάθε 8 ώρες PO
Κλινδαμυκίνη	600-900 mg κάθε 8 ώρες PO ή IV
Λεβοφλοξασίνη	750 mg/ημέρα PO ή IV
Σπρωφλοξασίνη	750 mg κάθε 12 ώρες PO ή IV
Βανκομυκίνη	1 g κάθε 12 ώρες
Τεϊκοπλανίνη	600 mg/ημέρα IV ή IM
Λινεζολίδη	600 mg κάθε 12 ώρες PO ή IV. Δεν χρειάζεται τροποποίηση σε νεφρική ανεπάρκεια ή ηπατική νόσο. Να μη δίνεται πέραν των 28 ημερών.

TMP/SMX: τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη, PO: Από του στόματος, IV: Ενδοφλεβίως, IM: Ενδομυϊκός

τικά άτομα προκαλεί πόνο και χαρακτηριστικές ακτινολογικές αλλοιώσεις στα οστά, όπως περιοστική αντίδραση, καταστροφή του οστού και παθολογική παραγωγή οστού. Η νευροπάθεια όμως που συνυπάρχει στο διαβήτη μειώνει τον πόνο, ενώ η νευρο-οστεοαρθροπάθεια προκαλεί οστικές αλλοιώσεις, οι οποίες συχνά προσομοιάζουν με εκείνες της οστεομυελίτιδας. Η συμμετοχή των οστών στη λοίμωξη αυξάνει την πιθανότητα πραγματοποίησης χειρουργικής επέμβασης, συμπεριλαμβανομένου του ακρωτηριασμού, και παρατείνει τη διάρκεια της αγωγής με αντιμικροβιακά.

Η διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι πρωτίστως κλινική. Η διάγνωση θα πρέπει να θεωρείται πολύ πιθανή όταν το οστό είναι ορατό ή ψηλαφητό στη βάση του έλκους ή όταν ο μεταλλικός σπειλέος που χρησιμοποιείται για τη λήψη καλλιέργειας ή ένα άλλο μεταλλικό χειρουργικό εργαλείο αγγίζει το οστό.⁴⁷ Επίσης, η ύπαρξη οστεομυελίτιδας είναι πιθανή όταν ένα έλκος σε πόδι χωρίς ισχαιμία δεν επουλώνεται παρά την κατάλληλη αποφόρτιση ή όταν ένα δάκτυλο εμφανίζει ερυθρότητα και οίδημα αποκτώντας αλαντοειδή διαμόρφωση.⁴⁸

Η λευκοκυττάρωση,⁴⁹ η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης⁵⁰ και οι υψηλές συγκεντρώσεις της CRP στον ορό

είναι ευρήματα που ενισχύουν τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, με την τελευταία να είναι περισσότερο ειδική.⁵¹

Η ακτινογραφία μπορεί να είναι αρνητική σε πρώιμα στάδια της νόσου ή τα ευρήματά της να συγχέονται με εκείνα συνυπάρχουσας νευρο-οστεο-αρθροπάθειας. Περισσότερο χρήσιμες είναι οι διαδοχικές λήψεις με διαφορά δύο εβδομάδων.⁵²

Το σπινθηρογράφημα τριών φάσεων με τεχνήτιο και γάλλιο ή με σήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων ή των ανοσοσφαιρινών απαιτεί χρόνο, οι πληροφορίες που προσθέτει δεν είναι πάντα διαγνωστικές και πραγματοποιείται λιγότερο συχνά.⁵³

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) θεωρείται η πλέον αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος. Σε ασθενείς όμως με νευρο-οστεοαρθροπάθεια τα ευρήματά της είναι δύσκολο να αξιολογηθούν.⁵⁴

Η βιοψία διά βελόνης και η λήψη υλικού για καλλιέργεια και ιστολογική εξέταση είναι η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για την απομόνωση του υπεύθυνου παθογόνου και την επιβεβαίωση της ύπαρξης φλεγμονής του οστού. Η βελόνη, όπως προαναφέρθηκε, δεν πρέπει να διέρχεται από την επιφάνεια του έλκους, για την αποφυγή επιμολύνσεων με μικρόβια που αποικίζουν το τραύμα. Η πιθανότητα επιπλοκών, αλλά και η λήψη ανεπαρκούς ποσότητας ιστού είναι τα μειονεκτήματα της μεθόδου. Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αντιμικροβιακά, αυξάνει η πιθανότητα μη απομόνωσης του υπεύθυνου παθογόνου.

Η διάρκεια της θεραπείας της οξείας οστεομυελίτιδας είναι 4-6 εβδομάδες, ενώ της χρόνιας τουλάχιστον 3 μήνες. Σε περίπτωση που πραγματοποιηθεί επέμβαση για τη θεραπεία της λοίμωξης, η θεραπεία εφαρμόζεται για 2-4 εβδομάδες αν απομακρυνθεί το μολυνθέν οστόν αλλά παραμένουν φλεγμαίνοντα μαλακά μόρια, ενώ όταν αφαιρεθούν όλοι οι φλεγμαίνοντες ιστοί (ακρωτηριασμός) κρίνεται επαρκής διάρκεια θεραπείας 2-5 ημερών.²⁵

6. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Τα σημαντικότερα από αυτά είναι η υποδόρια χορήγηση του αυξητικού παράγοντα των ουδετεροφίλων (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF), η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο και η εφαρμογή επιθεμάτων με αντιμικροβιακές ιδιότητες.

Ο G-CSF ενισχύει τη λειτουργία των ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων.^{55,56} Το υπερβαρικό οξυγόνο βοηθά στην αύξηση της οξυγόνωσης των ισχαιμιών ιστών και με αυτόν τον τρόπο ευνοεί τη δράση των ουδετεροφίλων,

των πολυμορφοφυρήνων και των ινοβλαστών, αλλά απαιτείται ειδικός εξοπλισμός.³³ Η χρήση τόσο του G-CSF όσο και του υπερβαρικού οξυγόνου δεν μειώνει τη διάρκεια της θεραπείας, το χρόνο νοσηλείας, το χρόνο που απαιτείται για την ενδοφλέβια χορήγηση των αντιμικροβιακών ή την πιθανότητα ίασης. Αυτά τα συμπληρωματικά μέτρα μειώνουν ίσως τον αριθμό ακρωτηριασμών.

Πολλά ειδικά επιθέματα είναι καλυμμένα με ουσίες που έχουν αντιμικροβιακές ιδιότητες (άργυρος, υδροϊνώδη, αλγινικό). Η χρήση τους ενδείκνυται στην πρόληψη μάλλον παρά στη θεραπεία των εξελκώσεων με λοίμωξη. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη των λοιμώξεων δεν είναι επί του παρόντος ισχυρά, ενώ το κόστος είναι μεγάλο. Η χρήση τους ενδείκνυται σε έλκη με άφθονο εξίδρωμα.

7. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης της νευροπάθειας των κάτω άκρων ή

επιβραδύνει την εξέλιξή της. Η διάγνωση των ασθενών που πάσχουν από σοβαρού βαθμού απώλεια της αισθητικότητας και αρτηριοπάθεια και η κατάλληλη εκπαίδευσή τους αποτελούν, μαζί με τον καλό μεταβολικό έλεγχο, τα αποτελεσματικότερα μέτρα πρόληψης των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά τη μεγάλη πρόοδο που σημειώθηκε τις τελευταίες δύο δεκαετίες στην παθοφυσιολογία, τις διαγνωστικές μεθόδους και στη θεραπεία των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι με την ανακάλυψη αντιμικροβιακών φαρμάκων, χρειάζονται περισσότερες μελέτες, ειδικότερα σε ό,τι αφορά τη χρήση των επιθεμάτων και των νεότερων αντιμικροβιακών. Οι λοιμώξεις στο διαβητικό πόδι πρέπει να αντιμετωπίζονται από ομάδα ειδικών (διαβητολόγος, ποδίατρος, ορθοπαιδικός). Η ομάδα πρέπει να συνεργάζεται με αγγειοχειρουργό και λοιμωξιολόγο με εμπειρία στο διαβητικό πόδι.

ABSTRACT

Infections in the diabetic foot

A. NIKOLOPOULOS, N. TENTOLOURIS, M. KOSTAKIS, N. KATSIAMBROS

First Department of Propedeutic Medicine and Diabetes Centre, Medical School, University of Athens, "Laiko" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(3):222-232

Infection of the diabetic foot is usually a complication of neuropathic or neuroischemic ulcers and is a common cause of amputation in patients with diabetes. Patients with severe loss of sensation as a result of neuropathy do not feel pain and the diagnosis of the infected diabetic foot is delayed with devastating consequences for the foot or even for life. Mild infections may rapidly evolve into more severe infections within hours in patients with critical limb ischemia. Diagnosis of the infection is clinical. Paraclinical evaluation may be useful if deeper tissues are affected. There is a relationship between the severity of the infection and the kind as well as the number of the pathogens isolated from the infected wounds. In mild infections or in infections of moderate severity, Gram-positive bacteria are common responsible pathogens, among which staphylococci and streptococci species predominate. In more severe infections, additional pathogens, including Gram-positive, Gram-negative and anaerobic organisms, are often isolated. Culture of the base of the ulcer after debridement is necessary before initiation of treatment with antimicrobial agents. In ulcers that are not infected, cultures are not indicated; most importantly in such ulcers treatment with antimicrobials should not be initiated, as such treatments result in the development and predominance of resistant strains, which may be more virulent. Clinical examination, imaging studies and measurement of ESR and serum C-reactive protein as well as bone culture and biopsy are used for the diagnosis of osteomyelitis. Restoration of blood supply to the periphery is of crucial importance to the outcome of the infected foot ulcers. Adjuvant treatments include hyperbaric oxygen and colony-stimulating growth factor. The use of dressings with antimicrobial properties is recommended for the prevention of infections in ulcers with profuse exudate.

Key words: Antibiotics, Diabetes, Diabetic foot, Infections

Βιβλιογραφία

1. JEFFCOATE WJ, HARDING KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003, 361:1545–1551
2. PECORARO RE, REIBER GE, BURGESS EM. Pathways to diabetic limb amputations: Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990, 13:513–521
3. REIBER GE, VILEIKYTE L, BOYKO EJ, DEL AGUILA M, SMITH DG, LAVERY LA ET AL. Casual pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999, 22:157–162
4. FRYKBERG RG. Diabetic foot ulcers: Current concepts. *J Foot Ankle Surg* 1998, 37:440–446
5. GEERLINGS SE, HOEPELMAN AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999, 26:259–265
6. ROBSON MC, MANNARI RG, SMITH PD, PAYNE WG. Maintenance of wound bacterial balance. *Am J Surg* 1999, 178:399–402
7. LIPSKY BA, BERENDT AR. Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2000, 16(Suppl 1):S42–S46
8. DE HAAN BB, ELLIS H, WILKS M. The role of infection on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1974, 138:693–700
9. BESSMAN AN, GEIGER PJ, CANAWATI H. Prevalence of *Corynebacteria* in diabetic foot infections. *Diabetes Care* 1992, 15:1531–1553
10. LIPSKY BA, PECORARO RE, WHEAT LJ. The diabetic foot: Soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin North Am* 1990, 4:409–432
11. GERDING DN. Foot infections in diabetic patients: The role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995, 20(Suppl 2):S283–S288
12. HUNT JA. Foot infections in diabetes are rarely due to a single microorganism. *Diabet Med* 1992, 9:749–752
13. HARTEMANN-HEURTIER A, ROBERT J, JACQUEMINET S, HA VAN G, GOLMARD JL, JARLIER V ET AL. Diabetic foot ulcer and multidrug resistant organisms: Risk factors and impact. *Diabet Med* 2004, 21:710–715
14. TENTOLOURIS N, JUDE EB, SMIRNOF I, KNOWLES EA, BOULTON AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. An increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999, 16:767–771
15. INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT. *International consensus on the diabetic foot* [CD-ROM]. Brussels, International Diabetes Foundation, 2003
16. BOWLER PG, DUERDEN BI, ARMSTRONG DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001, 14:244–269
17. BOWLER PG. The 10⁵ bacterial growth guideline: Reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2003, 49:44–53
18. CHANTELAU E, TANUDJAJA T, ALTENHOFER F, ERSANLI Z, LACICOVA S, METZGER C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: A controlled trial. *Diabet Med* 1996, 13:156–159
19. SAPICO FL, WITTE JL, CANAWATI HN, MONTGOMERIE JZ, BESSMAN AN. The infected foot of the diabetic patient: Quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Rev Infect Dis* 1984, 6(Suppl 1):S171–S176
20. SAPICO FL, CANAWATI HN, WITTE JL, MONTGOMERIE JZ, WAGNER FW Jr, BESSMAN AN. Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. *Clin Microbiol* 1980, 12:423–420
21. ZULUAGA AF, GALVIS W, JAIMES F, VESGA O. Lack of microbiological concordance between bone and non bone specimens in chronic osteomyelitis: An observational study. *BMC Infect Dis* 2002, 2:8
22. HOWARD CB, EINHORN M, DAGAN R, YOGUPSKI P, PORAT S. Fine needle bone biopsy to diagnose osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1994, 76:311–314
23. URBANIC-ROVAN V, GUBINA M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2000, 17:814–815
24. LIPSKY BA, PECORARO RE, LARSON SA, HANLEY ME, AHRONI JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990, 150:790–797
25. LIPSKY BA, BERENDT AR, DEERY HG, EMBIL SM, JOSEPH WS, KARCHMER AW ET AL. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004, 39:885–919
26. LIPSKY BA, McDONALD D, LITKA P. Treatment of infected diabetic foot ulcers: Topical MSI-78 vs oral ofloxacin. *Diabetologia* 1997, 40(Suppl):A482
27. HUGHES CE, JOHNSON CC, BAMBERGER DM, REINHARDI JJ, PETERSON LR, MULLIGAN ME ET AL. Treatment and long-term follow-up of foot infections in patients with diabetes or ischemia: A randomized, prospective, double-blind comparison of cefoxitin and ceftizoxime. *Clin Ther* 1987, 10(Suppl A):36–49
28. BOUTER KP, VISSEREN FLJ, VAN LOENHOUR RMM, BARTELINK AKM, ERKELENS DW, DIEPERSLOOT RJA. Treatment of diabetic foot infection: An open randomized comparison of imipenem/cilastatin and piperacillin/clindamycin combination therapy. *Int J Antimicrob Agents* 1996, 7:143–147
29. ERSTAD BL, McINTYRE KE. Prospective, randomized comparison of ampicillin/sulbactam and cefoxitin for diabetic foot infections. *Vasc Surg* 1997, 31:419–426
30. FILE TM Jr, TAN JS. Amdinocillin plus cefoxitin versus cefoxitin alone in therapy of mixed soft tissue infections (including diabetic foot infections). *Am J Med* 1983, 75:100–105
31. ANANIA WC, CHINKES SL, ROSEN RC, TURNER PR, HELFAND RE. A selective clinical trial of ceftizoxime. *J Am Podiatr Med Assoc* 1987, 77:648–52
32. GRAYSON ML, GIBBONS GW, HABERSHAW GM, FREEMAN DV, POMPOSELLI FB, ROSENBLIM BI ET AL. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994, 18:683–693

33. AKOVA M, OZCEBE O, GULLU I, UNAL S, GUR D, AKALIN S ET AL. Efficacy of sulbactam-ampicillin for the treatment of severe diabetic foot infections. *J Chemother* 1996, 8:284–249
34. FILE TM Jr, TAN JS. Ticarcillin-clavulanate therapy for bacterial skin and soft tissue infections. *Rev Infect Dis* 1991, 13(Suppl 9):S733–S736
35. ZEILLEMAKER AM, VELDKAMP KE, VAN KRAAIJ MG, HOEKSTRA JB, HOYNCK VAN PAPENDRECHT AA, DIEPERSLOOT RJ. Piperacillin/tazobactam therapy for diabetic foot infection. *Foot Ankle Int* 1998, 19:169–172
36. PETERSON LR, LISSACK LM, CANTER K, FASCHING CE, CLABOTS C, GERDING DN. Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease, or both. *Am J Med* 1989, 86:801–808
37. BEAM TR Jr, GUTIERREZ I, POWELL S, HEWITT R, HOCKO M, BRACKETT M. Prospective study of the efficacy and safety of oral and intravenous ciprofloxacin in the treatment of diabetic foot infections. *Rev Infect Dis* 1989, 11(Suppl 5):S163
38. DANIEL R, GROUP TS. Once-daily oral trovafloxacin in the treatment of diabetic foot infections: Results of an open-label, non-comparative, multicentre trial. *Drugs* 1999, 58:291–292
39. TORRES A, RAMIRES-RONDA CH. Aztreonam in the treatment of soft tissue infections including diabetic foot infections. *Bol Asoc Med P R* 1985, 77:191–194
40. GESSER R, McCARROLL K, WOODS G. Efficacy of ertapenem for treatment of diabetic lower extremity infections: Results of a comparative trial versus piperacillin-tazobactam [abstract 321]. In: Program and abstracts of the 41st annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Diego, CA, Infectious Diseases Society of America, 2003:88
41. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002, 51:902
42. LIPSKY BA. Daptomycin for treating diabetic ulcer infections. In: Program and abstracts of the annual scientific meeting of the American College of Foot and Ankle Surgery, Chicago, American College of Foot and Ankle Surgery, 2004, Abstract B-115
43. LIPSKY BA, ITANI K, NORDEN C. Treating foot infections in diabetic patients: A randomized, multicentre, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004, 38:17–24
44. GIBBONS GW. Lower extremity bypass in patients with diabetic foot ulcers. *Surg Clin North Am* 2003, 83:659–669
45. AKBARI CM, POMPOSELLI FB Jr, GIBBONS GW, CAMPBELL DR, PULLING MC, MYDLAZZ D ET AL. Lower extremity revascularization in diabetes: Late observations. *Arch Surg* 2000, 135:452–456
46. ARMSTRONG DG, FRYKBERK RG. Classifying diabetic foot surgery: Toward a rational definition. *Diabet Med* 2003, 20:329–331
47. GRAYSON ML, GIBBONS GW, BALOGH K, LEVIN E, KARCHMER AW. Probing to bone in infected pedal ulcers: A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995, 273:721–723
48. RAJBHANDARI SM, SUTTON M, DAVIES C, TESFAYE S, WARD JD. “Sausage toe”: A reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med* 2000, 17:74–77
49. ARMSTRONG DG, LAVERY LA, SARIAVA M, ASHRY H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg* 1996, 35:280–283
50. KALETA JL, FLEISCHLI JW, REILLY CH. The diagnosis of osteomyelitis in diabetes using erythrocyte sedimentation rate: A pilot study. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001, 91:445–450
51. UPCHURCH GR Jr, KEAGY BA, JOHNSON G Jr. An acute phase reaction in diabetic patients with foot ulcers. *Cardiovasc Surg* 1997, 5:32–36
52. TAN JS, FILE TM Jr. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999, 13:149–161
53. SAMMAK B, ABD EL BAGI M, AL SHAHED M, HAMILTON D, AL NABULSI J, YOUSSEF B ET AL. Osteomyelitis: A review of currently used imaging techniques. *Eur Radiol* 1999, 9:894–900
54. CROLL SD, NICHOLAS GG, OSBORNE MA, WASSER TE, JONES S. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Vasc Surg* 1996, 24:266–270
55. SATO N, KASHIMA K, TANAKA Y, SHIMIZU H, MORI M. Effect of granulocyte-colony stimulating factor on generation of oxygen-derived free radicals and myeloperoxidase activity in neutrophils from poorly controlled NIDDM patients. *Diabetes* 1997, 46:133–137
56. PECK KR, SON DW, SONG JH, KIM S, OH MD, CHOE KW. Enhanced neutrophil functions by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in diabetic patients with foot infections *in vitro*. *J Korean Med Sci* 2001, 16:39–44
57. KALANI M, JORNESKOG G, NADERI N, LIND F, BRISMAR K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications* 2002, 16:153–158
58. WUNDERLICH RP, PETERS EJ, LAVERI LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy: Lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care* 2000, 23:1551–1555

Corresponding author:

N. Tentolouris, 33 Lakonias street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: ntentol@med.uoa.gr