



**UNANNO INSIEME**  
F O R M A Z I O N E • E C M • F A D

2° CORSO FAD

**27 CREDITI ECM**

**Le infezioni  
nel paziente  
diabetico**

ONLINE

DALL'8 SETTEMBRE 2021

AL 7 SETTEMBRE 2022

**50**

**CREDITI ECM  
TOTALI**

[www.unannoinsieme.it](http://www.unannoinsieme.it)

## Informazioni generali sul corso

Il Corso FAD è fruibile sul sito [www.unannoinsieme.it](http://www.unannoinsieme.it)  
Fino al 7 settembre 2022.

È stato accreditato per la categoria di **Medico Chirurgo (tutte le specializzazioni)** e **Farmacista** e sono stati attribuiti 27 crediti ECM. Una volta visionati online i moduli formativi il discente, per ricevere i crediti ECM, dovrà compilare i questionari direttamente sul sito e successivamente potrà scaricare l'attestato ECM. Il materiale didattico del Corso è disponibile in versione PDF.



# UNANNOINSIEME

F O R M A Z I O N E • E C M • F A D

L'esperienza del COVID-19 ha messo ancor più in evidenza come la gestione del Territorio sia la chiave di volta dell'assistenza sanitaria per la prevenzione e la cura rivolta a tutta la popolazione. Nello specifico, è emerso come solo operando sul Territorio si potrebbe agire a 360 gradi su tutta la popolazione, intervenendo tempestivamente nella gestione del paziente fragile/cronico in modo tale da evitare situazioni d'urgenza e di emergenza.

Mai come ora si sente una forte esigenza di un cambiamento della governance clinica: la gestione del paziente fragile/cronico obbliga il sistema ad un'inversione di tendenza culturale, con un ruolo centrale giocato dalla medicina del territorio e in particolare dai medici di Medicina Generale che rappresentano i garanti della salute dei cittadini.

Affrontare i bisogni correlati alla cronicità, che spesso si associa a complessità e fragilità, è una priorità per la quale è indispensabile avere una classe medica preparata e orientata a mettere in atto strategie non solo di medicina reattiva, ma anche proattiva, promuovendo iniziative di prevenzione e di cura delle più impattanti malattie come quelle cardiovascolari e la gestione delle comorbidità ad esse associate, come possono essere le infezioni nel paziente diabetico.

Il progetto formativo **Un anno insieme** si muove proprio nel solco di una diffusione della conoscenza medica in ambiti di primaria importanza per la medicina generale e si compone di due Corsi FAD sui temi "**Nuovi scenari nella prevenzione cardiovascolare**" e "**Le infezioni nel paziente diabetico**".

**Nuovi scenari  
nella prevenzione  
cardiovascolare**

**24 CREDITI ECM**

Online dal 5 maggio 2021  
al 4 maggio 2022

**2°**  
CORSO  
FAD

**Le infezioni  
nel paziente  
diabetico**

**27 CREDITI ECM**

Online dall'8 settembre 2021  
al 7 settembre 2022

FIGURE PROFESSIONALI ACCREDITATE:

**Medico chirurgo (tutte le specializzazioni)  
e Farmacista**

## Le infezioni nel paziente diabetico

**A**lla lista dei rischi di morte nei pazienti diabetici si aggiungono le malattie infettive. I pazienti diabetici presentano, infatti, un aumentato rischio di mortalità per infezioni, le quali si presentano decisamente più severe e spesso tendono a complicarsi rispetto a quelle della popolazione generale. Le basi fisiopatologiche di questa associazione sono molteplici, tra le principali si annoverano le alterazioni dell'immunità dovute al diabete e le alterazioni microvascolari. Inoltre, l'emergere di batteri comuni multiresistenti rende lo scenario più inquietante. Tra le condizioni più severe e frequenti che si associano al diabete la più temibile è quella rappresentata dalla sindrome del piede diabetico, che può iniziare come un'infezione di cute e dei tessuti molli ed evolvere verso l'osteomielite fino a necessitare di amputazione nei casi più gravi. Si verifica nel 15-25% di tutti i pazienti con diabete e circa 1/4 delle persone con piede diabetico sviluppa una complicanza che va dalla semplice infezione cutanea, all'osteomielite fino all'amputazione. La neuropatia e l'angiopatia determinano anche un maggiore rischio di infezioni cutanee sia batteriche che fungine, anche a carico delle mucose, in cui la *Candida albicans* sembra essere il patogeno con maggior prevalenza. In tali pazienti sono comuni anche le infezioni a carico dei tegumenti, causate da dermatofiti come la dermatofitosi cutanea e l'onicomicosi, nonché la *Tinea pedis*. Nel caso delle vie urinarie, i pazienti diabetici risultano avere un rischio più elevato per infezioni più gravi e complicate, come pielonefrite, ascessi renali, necrosi papillare e sepsi. Scopo del presente manoscritto è quello di fornire una disamina approfondita del legame tra infezioni e patologia diabetica in modo tale da poter dare spunti utili per intervenire in maniera efficace e tempestiva nella gestione di qualsiasi tipo di infezione.

## PROGRAMMA DEL CORSO



Autore: **Ada Maffettone**  
Responsabile Unità Metabolica,  
Dipartimento di Medicina  
Cardiovascolare e Dismetabolica,  
AORN Ospedali dei Colli, Napoli

- **Introduzione**
- **Etiopatogenesi**
- **Infezioni del cavo orale**
- **Infezioni della cute e tessuti molli**
- **Infezioni cutanee**
- **Infezioni del tratto ORL**
- **Infezioni delle vie urinarie**
- **Infezioni delle vie respiratorie**
- **Infezioni del sito chirurgico**
- **Osteomielite enfisematosa**
- **Conclusioni**

# Le infezioni nel paziente diabetico

## Introduzione

Dalla letteratura è noto da tempo che il diabete espone ad un rischio aumentato di infezioni in diversi organi e apparati. I meccanismi responsabili sono molteplici e non ancora del tutto conosciuti. Il diabete spesso rappresenta la comorbidità più frequentemente riscontrata nelle infezioni più comuni, rendendo il decorso clinico delle stesse spesso più lungo e complicato.

L'esordio del Diabete Tipo 2 spesso avviene con un'infezione urinaria o una micosi genitale o con una piorrea. Tali dati evidenziano come elevati livelli di glicemia favoriscano una maggiore insorgenza di infezioni batteriche e micotiche. I pazienti diabetici in scarso controllo metabolico sono particolarmente suscettibili a infezioni gravi delle vie respiratorie e urinarie, del cavo orale, del tubo digerente, della pelle e dei tessuti molli e sono più frequentemente ospedalizzati per queste condizioni, con *outcome* indubbiamente peggiori.

Il diabete mellito è un disordine metabolico ad eziologia multipla, caratterizzato da iperglicemia cronica con alterazioni del metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine, derivanti da difetti associati sia alla secrezione che all'azione insulinica. L'iperglicemia determina a lungo andare lo sviluppo delle temute complicanze tipiche della malattia; esse interessano sia il microcircolo (danni a reni, occhi, sistema nervoso) che il macrocircolo (cuore e grandi vasi) determinando, oltre a quadri clinici progressivamente ingravescenti, anche un elevato costo economico e sociale.

Nella popolazione generale le forme di diabete maggiormente diffuse sono il diabete mellito di tipo 1 e quello di tipo 2, quest'ultima frequentemente associata all'obesità.

Si stima che circa il 5% della popolazione

mondiale sia affetta da diabete, mentre il 90% della popolazione diabetica manifesta diabete mellito di tipo 2. L'incidenza del diabete di tipo 1 in Italia è in media di 10 casi ogni centomila abitanti/anno (ad eccezione della Sardegna dove si arriva a 40 nuovi casi/anno), mentre la prevalenza del diabete di tipo 2 nella popolazione italiana è del 5,3%.

La differenza tra le due forme principali di diabete risiede nell'eziologia, nella presentazione clinica e negli approcci terapeutici.

Il diabete di tipo 1 è caratterizzato dalla distruzione delle cellule  $\beta$  presenti nelle isole di Langerhans con conseguente assenza parziale o totale di secrezione insulinica. Tale processo riconosce una genesi autoimmune caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi contro le cellule  $\beta$  del pancreas, provocandone la distruzione, anche se concorrono al danno sia fattori genetici che ambientali. Generalmente il diabete di tipo 1 insorge durante l'infanzia e l'adolescenza. La manifestazione clinica è generalmente drammatica, caratterizzata da elevati valori glicemici associati a chetosi, che possono condurre anche ad emergenze metaboliche quali il coma chetoacidotico.

Nel diabete di tipo 2 l'eziologia è multifattoriale ed include fattori genetici associati a stili di vita errati (dieta erronea e ridotta attività fisica), che determinano una progressiva riduzione della funzione  $\beta$ -cellulare ed un'insulino-resistenza localizzata a livello dell'apparato muscolo scheletrico, fegato, tessuto adiposo associata ad una ridotta attività del sistema incretinico (ridotta produzione di ormoni entero-insulari quali il GLP-1).

I sintomi iniziali della malattia spesso sono assenti. Raramente si manifestano con polidipsia, poliuria e perdita di peso, che possono portare i clinici ad indagare circa la presenza del diabete, anche se è molto comune che la diagnosi avvenga in modo

casuale, sulla base di esami ematochimici eseguiti per altre ragioni.

La storia naturale del diabete di tipo 2 è molto più sfumata rispetto al diabete di tipo 1, con decorso silenzioso anche di anni. La terapia ovviamente risulta differente nelle due forme principali di diabete: per i diabetici di tipo 1, l'assunzione quotidiana di insulina è fondamentale. Anche i pazienti con diabete di tipo 2 possono necessitare della terapia insulinica, ma nel loro caso il trattamento è più centrato a migliorare l'insulino-resistenza e la conseguente iperglicemia presente nei vari organi bersaglio quali muscoli, fegato e tessuto adiposo, utilizzando, appunto, farmaci che agiscono su tali distretti.

Il diabete è una patologia cronica a prognosi infausta che manifesta la sua aggressività ed ineluttabilità nel corso degli anni, con la comparsa delle complicanze micro e macro vascolari. La popolazione diabetica, altresì, presenta anche un'aumentata incidenza di infezioni.

Nel diabete, infatti, alcune infezioni sono più frequenti e tenaci rispetto ad altre condizioni. Prima della scoperta dell'insulina, ad esempio, il più grande nemico dei diabetici, dopo la chetoacidosi, era rappresentato dalle infezioni. Tutti gli stati infettivi, in particolar modo la tubercolosi, erano molto frequenti tra i pazienti diabetici ed erano caratterizzati da una condizione molto severa.

Nei villaggi sanatoriali, infatti, interi padiglioni erano dedicati alla cura dei diabetici ammalatisi di tubercolosi. Grazie all'avvento dell'insulina e dei preziosi antibiotici oggi è possibile contrastare infezioni che un tempo erano difficili da curare.

Rispetto alla popolazione generale, i pazienti diabetici manifestano con maggior frequenza una serie di infezioni che risultano anche più severe e che causano diverse complicanze. Tra queste ricordiamo le cistiti, le infezioni a livello dei genitali esterni (vulviti e vaginiti nella donna e

infiammazioni del glande e del prepuzio nell'uomo), infezioni del cavo orale e infezioni cutanee. Inoltre, tra le condizioni più severe e frequenti che si associano a questa malattia vi è la sindrome del piede diabetico, che può manifestarsi inizialmente come un'infezione della cute e dei tessuti molli ed evolversi successivamente in osteomielite. Il 15-25% dei pazienti diabetici riporta questa condizione e circa 1/4 delle persone con piede diabetico sviluppa una complicanza che va dalla semplice infezione cutanea all'osteomielite fino all'amputazione. Si è visto che di questi pazienti circa il 50% muore entro i primi 3 anni successivi all'amputazione.

### Etiopatogenesi

Sono diversi i fattori che nel paziente diabetico sembrerebbero favorire il rischio di infezione: l'iperglicemia determina un aumento della virulenza e della crescita di diversi microrganismi, favorendone la colonizzazione, soprattutto a livello epiteliale. Inoltre, in questi pazienti vi è una disfunzione del sistema immunitario, in particolare dell'immunità cellulo-mediata, della chemiotassi, dell'aderenza dei neutrofili all'endotelio vascolare e della funzione fagocitaria che ne facilitano la proliferazione di alcuni microrganismi.

Nei soggetti diabetici si riscontrano alterazioni sia dell'immunità umorale che dell'immunità cellulo-mediata. È stata descritta una riduzione delle concentrazioni plasmatiche della componente C4 del complemento. Una riduzione significativa della chemiotassi è stata osservata a livello dei polimorfonucleati (PMN) di pazienti diabetici. La glicazione delle immunoglobuline è stata osservata nei diabetici contestualmente all'aumento della HbA1c e questo potrebbe compromettere la normale attività anticorpale.

In sintesi, sono presenti molteplici meccanismi implicati nell'aumentata suscettibilità del paziente diabetico verso le infezioni, tutti secondari all'iperglicemia cronica. Questi comprendono:

- deficit della funzione neutrofila (riduzione della chemiotassi e dell'attività fagocitaria);
- aumentata apoptosi dei neutrofili;
- ridotto rilascio di citochine infiammatorie;
- disordini della risposta umorale e di quella mediata dai linfociti T;

- ridotta attività dei meccanismi anti-ossidanti.
- Durante un episodio acuto di sepsi, sia il sistema immunitario innato che adattativo si attivano per rispondere alla presenza del patogeno e allo stesso tempo tentano

di ristabilire l'omeostasi una volta eliminato il microrganismo. Questa instabilità immunitaria si associa ad uno stato di infiammazione cronica che contribuisce all'insorgenza di un danno d'organo e a complicanze infettive. Ecco perché nel

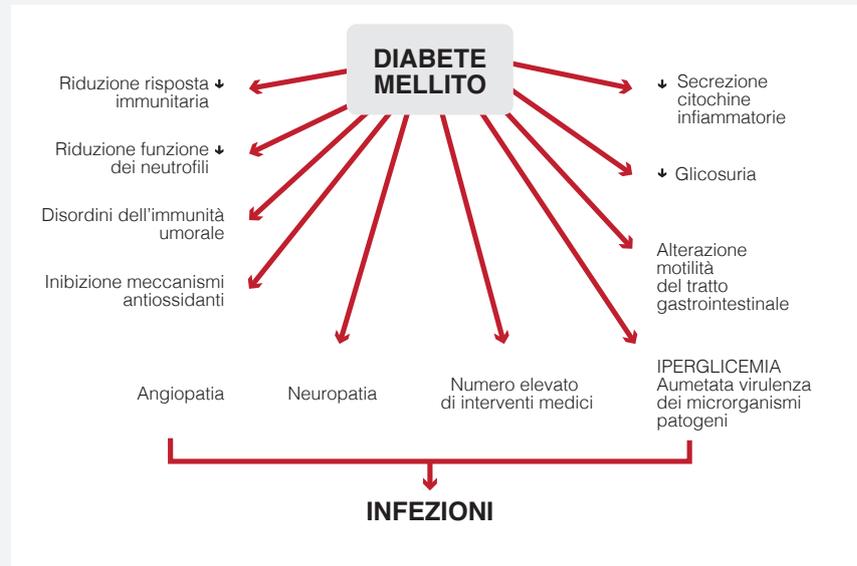


Figura 1. Diabete e infezioni: possibili meccanismi patogenetici. Casqueiro J. et. al. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / 2012 / Vol 16 / Supplement 1



Figura 2. Meccanismo di fisiopatogenesi delle infezioni nel diabete mellito adattata da [https://www.uptodate.com/contents/susceptibility-to-infections-in-persons-with-diabetes-mellitus?](https://www.uptodate.com/contents/susceptibility-to-infections-in-persons-with-diabetes-mellitus?last-update=11-july-2018) (last update 11 July 2018)

paziente diabetico si osserva un aumentato rischio di mortalità e di morbidità in condizioni di sepsi.

Passiamo ora in rassegna alcune delle più comuni manifestazioni cliniche del binomio infezioni e diabete.

## Infezioni del cavo orale

Le persone con diabete hanno una quantità di glucosio nella saliva quattro volte superiore rispetto ai non diabetici. È proprio questo eccesso di glucosio che fornisce terreno fertile per la crescita batterica, aumentando il rischio di disturbi gengivali e di carie dentaria. Diabete e parodontite sono, inoltre, collegati tra loro in maniera bidirezionale: le tossine prodotte dall'infiammazione del parodonto possono introdursi nel sangue e intaccare i naturali sistemi di difesa dell'organismo, influenzando così il controllo glicemico. La parodontite è una patologia caratterizzata dall'alterazione/perdita dei tessuti parodontali: gengiva, osso alveolare, cemento radicolare e legamento parodontale. È una patologia a carattere progressivo: se non trattata, infatti, può determinare la perdita del dente e della dentatura. Eziologicamente è una malattia infettiva che si riconosce in molteplici batteri saprofiti del cavo orale, definiti parodontopatogeni. I batteri parodontopatogeni costituiscono una parte integrante del biofilm che ricopre tutti i tessuti dentali e orali: la placca dentaria.

Il soggetto con diabete ha una tendenza a sviluppare parodontite e, di converso, la persona con parodontite ha una tendenza a sviluppare diabete. La maggiore suscettibilità alla parodontite nelle persone affette da diabete, è dovuta ad una risposta alterata in seguito a danno provocato dai batteri parodonto-patogeni che è associata a disbiosi del biofilm sottogengivale.

La parodontite può rimanere a lungo asintomatica. Il sanguinamento gengivale è il primo segno di malattia. È possibile sospettare la malattia parodontale qualora il paziente abbia un'anamnesi positiva per i seguenti sintomi: sanguinamento gengivale, recessione gengivale, alitosi o alterazioni dell'alito, gonfiore o fastidio gengivale, ipersensibilità dentinale parodontale. Durante la visita diabetologica è importante che si valuti la presenza di questi sintomi.

L'ispezione del cavo orale, con particolare attenzione alla situazione gengivale, dovrebbe far parte della valutazione iniziale e delle visite successive, da effettuarsi con cadenza annuale se non è presente parodontite.

La letteratura ha evidenziato che il soggetto diabetico affetto da parodontite mostra un risparmio annuo significativo delle spese mediche qualora la parodontite venga trattata (2,840 \$/anno pari al 40,2% in media delle spese mediche). Il costo delle cure per la parodontite aumenta con il progredire della malattia. Con una diagnosi precoce il costo è limitato, mentre quando la diagnosi è tardiva i costi possono moltiplicarsi anche di venti volte.

## Infezioni della cute e tessuti molli

Si ritiene che almeno il 30% dei pazienti con diabete mellito presenti nel corso della loro vita patologie cutanee che possono porsi in relazione diretta o indiretta al decorso cronico della malattia. Generalmente tali manifestazioni seguono lo sviluppo del diabete, ma alcune volte possono comparire prima ancora che si manifesti il diabete, assumendo quindi un valore particolare nella diagnosi precoce di questa insidiosa malattia.

Le manifestazioni cutanee nel diabete mellito (DM) possono essere raggruppate in 4 categorie:

1. *Malattie cutanee associate al DM*
2. *Infezioni cutanee*
3. *Piede diabetico*
4. *Lesioni dovute a terapia antiiperglicemizzante*

### Malattie cutanee associate al DM

Tra le manifestazioni cutanee più frequentemente associate al diabete mellito vi sono:

- *Necrobiosi lipidica diabetorum (NLD);*
- *Ispessimento della cute diabetica;*
- *Dermopatia diabetica (sindrome della gamba macchiata);*
- *Dermatosi bollosa;*
- *Acanthosis nigricans.*

### *Necrobiosi lipidica diabetorum (NLD)*

È una malattia degenerativa del collagene che risulta associata al diabete nell'80-90% dei casi. Pertanto, è da considerarsi

un segno cutaneo del diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2 che predilige il sesso femminile (80% dei casi). L'età media d'insorgenza è di circa 30-40 anni, con un inizio più precoce (attorno a 22 anni) nei soggetti con DMT1.

Si localizza preferenzialmente a livello delle regioni tibiali anteriori e dell'area malleolare mediana; occasionalmente si manifesta su cosce, regioni poplitee e piedi. Nel 15% dei casi le lesioni appaiono a livello di addome, mani, avambracci, cuoio capelluto (dove può causare alopecia) e viso.

La NLD inizia con papule o noduli di 1-3 mm ben circoscritti, di colore rosso-marrone, su entrambe le gambe che si estendono allargandosi, conflueno e formando placche infiltrate, eritematose. La sensibilità a livello della placca di NLD è assente nel 75% dei casi a seguito della compromissione dei nervi cutanei locali, oppure estremamente dolorosa nel restante 25%.

Nelle forme più durature, può presentare ulcerazione e sovrainfezione: il bordo però mantiene il caratteristico colore rosso-violaceo e la durezza, che permette di riconoscere la malattia. Le lesioni di NLD talvolta si risolvono spontaneamente.



**Figura 3.** *Necrobiosi lipidica diabetorum*

### *Ispessimento della cute diabetica*

Le persone affette da diabete tendono ad avere una pelle più spessa rispetto alla popolazione generale. Spesso tale incremento di spessore non è associato ad alcun sintomo ed è sconosciuto al paziente e al medico. Clinicamente apparente è l'ispessimento della cute delle dita e delle mani.

Nel soggetto diabetico si riconoscono 4 tipi di ispessimento cutaneo:

1. *ispessimento cutaneo generalizzato;*
2. *sindrome della mano diabetica [sindro-*

me della limitata mobilità articolare (LJM), sindrome di Rosenbloom o cheiroartropatia, *waxy skin and stiff joints*, sindrome simil-sclerodermica (SLS)];

3. dita ad acciottolato;

4. sclerodermia dei diabetici (*scleredema diutinum*).



**Figura 4.** Dermoangiopatia pretibiale

#### *Dermopatia diabetica*

Detta anche "sindrome della gamba macchiata" o dermoangiopatia pretibiale. È considerata la manifestazione cutanea più comune nel diabete pur non essendo esclusiva tra i pazienti diabetici.

La dermopatia diabetica si manifesta con papule o placche rosse, multiple, asimmetriche, localizzate nella regione tibiale anteriore, su entrambe le gambe. La localizzazione al di sopra delle eminenze ossee suggerirebbe il traumatismo come possibile causa. Tuttavia, si ritiene che esse possano essere l'espressione cutanea della sofferenza del microcircolo, solitamente diffusa anche ad altri tessuti nei soggetti portatori della suddetta dermatite.

#### *Dermatosi bollosa, bolle diabetiche o bullosis diabeticorum*

Le bolle diabetiche sono una rara ma caratteristica eruzione spontanea del diabete, che colpisce la cute dei piedi e delle gambe di uomini e donne di età compresa tra i 40 e i 75 anni. Nella maggioranza dei casi si tratta di pazienti anziani con un diabete di vecchia data complicato da micro e macroangiopatia. Le lesioni bollose compaiono spontaneamente.

L'eziopatogenesi non è chiara. Per la particolare localizzazione acrale si è ipotizzato un ruolo del traumatismo su una cute caratterizzata da aumentata fragilità, ma la spontaneità nello sviluppo di lesioni multiple in svariate zone sembrerebbe non giustificabile. Le bolle sono più co-

muni a livello del dorso dei piedi e della parte inferiore delle gambe, e talvolta sono associate a lesioni simili a livello di mani e di avambracci. Hanno tendenza a recidivare, ma in maniera imprevedibile; sono solitamente asintomatiche, con l'eccezione di una lieve sensazione di fastidio o bruciore. La diagnosi è di esclusione.



**Figura 5.** Bullosis diabeticorum

#### *Acanthosis nigricans*

Alcune forme di *acanthosis nigricans* sono a carattere familiare, altre volte possono essere idiopatiche. Si possono manifestare in associazione a obesità, malattie endocrine o a neoplasie.

Si caratterizza per un ispessimento della cute che presenta un aspetto vellutato, di colorito che varia dal bruno chiaro al bruno scuro, con superficie irregolare, localizzato a livello della superficie laterale e posteriore del collo, delle ascelle e delle pieghe inguinali. La terapia si basa sul trattamento della malattia di fondo.



**Figura 6.** Acanthosis nigricans

#### **Infezioni cutanee**

Si pensa che la neuropatia e l'angiopatia tipiche del diabete siano la causa del maggior rischio di infezioni cutanee, presenti nella popolazione diabetica. Esse, infatti, sembrerebbero essere alla base dell'aumentata insensibilità del paziente diabetico rispetto ai microtraumi, causando l'interruzione della barriera cutanea e

di conseguenza l'entrata dei microrganismi. Inoltre, il pH cutaneo sembrerebbe aumentare tra i pazienti diabetici e questo promuoverebbe la colonizzazione batterica.

Le principali infezioni batteriche sono:

- follicoliti;
- foruncolosi;
- ascessi sottocutanei.

Queste infezioni possono comparire nel corso della malattia diabetica oppure essere il primo segnale indicativo di diabete.

#### *Follicoliti*

Per follicolite si intende un processo infettivo dei follicoli piliferi. Sono presenti su tutto il corpo ad eccezione delle regioni palmo-plantari e delle mucose. La causa più frequente di follicolite è lo *Staphylococcus aureus*. L'infezione può essere superficiale o profonda. La follicolite è caratterizzata da piccole pustole a livello dei follicoli piliferi e nella maggior parte dei casi un antibiotico topico è sufficiente per la guarigione.



**Figura 7.** Follicolite

#### *Foruncolosi*

È un processo infettivo che interessa il follicolo pilifero e la cute perifollicolare. Si manifesta come una papula arrossata e purulenta.



**Figura 8.** Foruncolosi

#### *Ascessi sottocutanei*

La penetrazione di un processo infettivo nella profondità della pelle determina la formazione di una raccolta di pus nel derma e nei tessuti più profondi della cute. Quest'area diventa arrossata, dolorosa, spesso caratterizzata dalla presenza di

una pustola sovrastante. Solitamente si osserva la fuoriuscita spontanea di pus. Possono essere presenti linfadenopatia regionale e, occasionalmente, febbre.

Lo *S. Aureus* è un organismo Gram positivo che si trova normalmente sulla cute, ed è il principale responsabile di infezioni quali follicolite, ascessi cutanei e impetigine. Le infezioni cutanee piogeniche ricorrenti devono porre il sospetto riguardo ad una condizione diabetica sottostante.

**L'impetigine** è una patologia comune, causata dallo *S. Aureus* o meno frequentemente dallo *Streptococcus b-emolitico*.

È caratterizzata da piccole bolle a cluster che si evolvono in croste giallastre di color miele (mieliceriche), localizzate prevalentemente a livello degli orifizi, dove è più frequente trovare lo *S. Aureus*, a livello del tronco e degli arti (nella forma streptococcica). Mentre per le forme lievi è sufficiente utilizzare un disinfettante topico, nelle forme più severe è opportuno che vengano somministrati antibiotici sistemici, a base di amoxicillina-amoxicillina/clavulanato o cotrimossazolo, in caso di resistenza alle penicilline.

Nel paziente diabetico, lo Streptococco b-emolitico di gruppo A è responsabile anche di altre infezioni cutanee più frequenti, quali l'erisipela e la cellulite.

**L'erisipela** è un'infezione superficiale che interessa la cute con coinvolgimento del derma, caratterizzata da eritema dolente, rosso brillante con chiara demarcazione dalla cute sana (segno dello scalino), che si manifesta più frequentemente a livello degli arti inferiori.

È frequente nei pazienti anziani con multiple comorbidità, specialmente diabete mellito e insufficienza renale, ed è strettamente correlata al linfedema. La terapia è a base di beta-lattamici sistemici.

Inoltre, anche la terapia insulinica può, in un certo senso, predisporre ad infezioni cutanee locali. Il rischio di infezioni batteriche sembra infatti essere correlato al numero di iniezioni giornaliere, riducendosi nei pazienti portatori di microinfusore.

Per le infezioni cutanee e dei tessuti molli è necessario considerare come prima linea terapeutica sia nafcillina, dicloxacillina che i fluorochinoloni per via endovenosa. In alternativa, possono essere utilizzate cefazolina, clindamicina o vancomicina in endovena (Tabella 3).

Tra le infezioni cutanee, una ad elevato rischio *quoad vitam* per il paziente diabetico è la **fascite necrotizzante**, patologia caratterizzata da necrosi di derma, ipoderma e di fasci muscolari. È una condizione con una rapida progressione che per essere gestita in maniera appropriata richiede l'interazione di diverse figure specialistiche. In particolare, è necessario che venga iniziata prontamente una terapia antibiotica, inizialmente empirica ad ampio spettro, che copra sia i batteri Gram negativi che quelli Gram positivi, a base di piperacillina/tazobactam (o meropenem) e vancomicina +/- gentamicina (se si sospetta la presenza di un germe produttore tossine). Spesso è necessario l'intervento del chirurgo per eseguire tempestivamente un *debridement* dei tessuti necrotici, i quali a loro volta verranno messi in coltura per poter stabilire una terapia antibiotica mirata. Esistono diversi tipi di fascite necrotizzante, ma la forma più frequente risulta decisamente essere quella di tipo polimicrobico (definita di tipo 1) che vede la presenza sia di batteri Gram + che Gram -, aerobi ed anaerobi. Questo tipo di fascite è tipica tra i pazienti con comorbidità multiple, in particolar modo tra i soggetti con diabete mellito, e coinvolge il tronco, le zone sacrali e gli arti.

La forma che coinvolge il perineo prende il nome di **gangrena di Fournier** e si verifica soprattutto come una complicanza del diabete mellito scompensato in pazienti maschi, ma anche in alcolisti, in individui malnutriti e più in generale negli immunodepressi. Spesso l'eziologia è da ascrivere a germi aerobi ed anaerobi, con un'importante prevalenza degli anaerobi, responsabili del tipico odore penetrante che esala dai tessuti infetti.

#### Infezioni micotiche

Oltre alle infezioni cutanee di origine batterica, il paziente diabetico presenta un rischio maggiore di sviluppare **infezioni fungine**, sia a livello della cute che delle mucose. Tra le infezioni fungine, quelle derivanti da *Candida albicans* sono le più frequenti. *Candida albicans* è un fungo lievito che causa aree pruriginose, arrossate localizzate nelle pieghe della pelle, espressioni di un terreno umido: pieghe mammarie, tra le dita delle mani e dei piedi, gli angoli della bocca, sotto il prepuzio

(soggetti non circoncisi), dietro alle orecchie, alle ascelle e all'inguine.

La **candidiasi** è un'infezione comune nei pazienti diabetici. Clinicamente si manifesta come un rash pruriginoso che può evolvere verso vescicole-pustole, seguite da macerazione e poi fissurazione cutanea. Le infezioni della mucosa invece si manifestano come papule biancastre e placche che possono evolvere fino a divenire erosioni eritematose.

Nei pazienti diabetici sono comuni anche le **infezioni a carico dei tegumenti**, causate da dermatofiti come la dermatofitosi cutanea e l'onicomicosi, nonché la *Tinea pedis* (o piede d'atleta) causata da *Trichophyton rubrum*, la quale, determinando fissurazione della cute, può predisporre anche a infezioni batteriche secondarie, in particolare l'erisipela e la cellulite. Pertanto, anche questo genere di infezioni deve essere diagnosticato e trattato accuratamente in questi pazienti.



Figura 9. Candidosi orale

#### Infezioni del piede diabetico

È la minaccia più grave per l'arto inferiore ed è la principale causa di un'amputazione immediata nel 25-50% dei casi. **Deve essere trattata in maniera aggressiva.**

La maggiore suscettibilità alle infezioni è dovuta alla struttura anatomica a compartimenti che è unica del piede, che permette all'infezione di diffondersi prossimalmente con estrema facilità. I segni e i sintomi d'infezione (febbre, aumento dei leucociti, elevata PCR) possono essere assenti.

L'infezione superficiale del piede diabetico, solitamente, è causata da batteri Gram +, mentre le infezioni profonde sono spesso polimicrobiche ed implicano batteri Gram - ed anaerobi.

L'infezione del piede diabetico presenta un'eziopatogenesi multifattoriale. La neuropatia motoria determina alterazioni osteoarticolari che, associate all'atrofia

muscolare, possono culminare nel piede di Charcot, piede deforme tipico della fase finale di tale sindrome.

Il paziente diabetico a causa della compromissione della circolazione periferica (macro e microangiopatia), associata spesso alla mancanza della sensibilità cutanea (neuropatia periferica), è predisposto ad infezioni del piede. Queste variano da una semplice forma di cellulite (infezione batterica che interessa il derma ed il sottocute), caratterizzata da area arrossata e gonfia, sino ad una grave osteomielite cronica. Le infezioni possono essere causate da un solo batterio (monomicrobiche) o da più di un batterio (plurimicrobiche). Lo *Stafilococco aureo* (Gram positivo aerobico) è il più comune. Ad esso si aggiungono *Streptococchi*, *Enterococchi*, enterobatteri e batteri anaerobi.

La neuropatia autonoma è responsabile di una ridotta sudorazione e conseguente secchezza cutanea dei pazienti diabetici. Questi meccanismi possono portare alla formazione di un callo che, esposto a microtraumi continui, va incontro a piccole emorragie subcutanee. La concomitante angiopatia e lo scarso compenso glicometabolico determinano l'alterata guarigione della ferita che può successivamente sfociare in ulcera. Se a tali fenomeni si associa anche la neuropatia sensoriale, ciò determinerà una ridotta capacità nel percepire il dolore. Il paziente diabetico spesso avverte il dolore quando si è già instaurata un'infezione.

Per questo motivo è essenziale che il diabetico venga periodicamente sottoposto ad una valutazione specialistica utilizzando fin da subito calzature adatte alla ridistribuzione della pressione sul piede, in modo da evitare la formazione di ulcera e di eventuali complicanze.

Le infezioni del piede diabetico non sono facili da trattare poiché l'alterazione del mi-

crocircolo limita l'arrivo dei fagociti (cellule deputate ad inglobare e uccidere agenti patogeni) nella zona infetta, determinando una scarsa concentrazione dell'antibiotico nel tessuto infetto. Da ciò si deduce quanto attenta deve essere la cura preventiva del piede nel soggetto diabetico per evitare, o cogliere nelle sue prime manifestazioni, ogni alterazione cutanea.

La prima cosa che lo specialista deve considerare è la presenza d'infezione a livello dell'ulcera.

Si definisce infetta, infatti, un'ulcera che presenta segni locali quali eritema, edema, secrezioni purulente, febbre e indici di flogosi alterati. In base all'estensione e alla profondità, nonché alla presenza di sintomi di infezione sistemica, la gravità delle ulcere infette si classificano in lieve, moderata e severa.

Dopo aver valutato la presenza di un'ulcera infetta, è essenziale effettuare una diagnosi microbiologica per una terapia antibiotica mirata, prelevando un campione di tessuto profondo, tramite *curettage* della ferita. Se si sospetta osteomielite sottostante è necessario effettuare anche la biopsia ossea.

Non bisogna mai praticare tamponi cutanei superficiali, poiché inducono facilmente ad una diagnosi errata. Infatti, la pelle presenta una flora saprofitica normale e tramite il tampone si rischia di isolare batteri commensali e contaminanti, piuttosto che il reale agente eziologico dell'infezione.

Un altro passo fondamentale nell'algoritmo diagnostico in caso di ulcera infetta, è l'esecuzione di esami strumentali quali RX e RMN, importanti per valutare la presenza di osteomielite.

La prevenzione del piede diabetico si basa essenzialmente su uno screening adeguato:

**1.** identificazione del piede a rischio;

**2.** ispezione periodica ed esame del piede a rischio;

**3.** educazione dei pazienti, familiari e personale sanitario;

**4.** indossare calzature adeguate;

**5.** trattamento delle lesioni pre-ulcerative.

Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che lo *screening* per il piede diabetico è in grado di ridurre il rischio di amputazioni maggiori.

La raccomandazione che al momento dello *screening* debbano essere individuati i fattori di rischio per il piede diabetico e che il controllo successivo possa essere programmato in base al rischio e alla presenza di lesioni è forte ed è ribadita dalle principali Linee Guida nazionali ed internazionali (Tabella 1).

#### *Piede infetto*

Le ulcere del piede sono classificate in base alla causa patogenetica prevalente che ha determinato la comparsa delle lesioni. Questa classificazione patogenetica è riconosciuta internazionalmente e comprende lesioni prevalentemente di origine neuropatica e lesioni di origine prevalentemente vascolare. Inevitabilmente deve essere considerata una terza classe, dove le due cause principali coesistono senza che se ne possa escludere con certezza la predominanza di una delle due.

Per ogni lesione si devono valutare: posizione, dimensioni, colore, bordi, cute perilesionale, temperatura, presenza di segni di infezione e odore. La stadiazione delle lesioni è indispensabile per garantire un approccio scientificamente corretto e consentire un linguaggio comune a tutti gli operatori del team multidisciplinare, per impostare interventi terapeutici, determinare una corretta prognosi e poter definire un piano di intervento per questa condizione.

Categoria	Caratteristiche	Frequenza
0	Assenza di neuropatia periferica	1 volta l'anno
1	Neuropatia periferica	Ogni 6 mesi
2	Neuropatia periferica con PAD con o senza deformità distali	Ogni 3-6 mesi
3	Neuropatia periferica e storia di ulcere distali o progressiva amputazione d'arto	Ogni 1-3 mesi

**Tabella 1.** Stratificazione dei livelli di rischio per l'insorgenza di piede diabetico (IWGDF 2015)

La classificazione più frequentemente adottata, sia per semplicità che per la correlazione con il rischio di amputazione, è la *Texas Wound Classification* del 1996. In essa il grado (0, I, II, III) è indicativo dell'estensione e profondità dell'ulcera, mentre lo stadio (A, B, C, D) si riferisce alla gravità correlata alla presenza aggiuntiva di infezione, ischemia o infezione e ischemia.

L'educazione del paziente e la formazione del personale sanitario è parte integrante della strategia di prevenzione del piede diabetico. I pazienti diabetici ad alto rischio di ulcerazione dovrebbero ricevere un'educazione finalizzata alla corretta gestione dei fattori di rischio, alla cura complessiva quotidiana del piede e alla sorveglianza della comparsa di alterazioni del trofismo e dell'integrità del piede. Un esame del piede incompleto è riportato in oltre il 50% dei pazienti che subiscono un'amputazione. Obiettivo dell'intervento dovrebbe essere l'autogestione delle persone con diabete, la correzione dei comportamenti scorretti e l'aumento

dell'aderenza alle prescrizioni.

L'osteomielite del piede diabetico può presentare al clinico sfide diagnostiche e terapeutiche formidabili. È presente nel 50-60% dei pazienti ospedalizzati per DFI (*diabetic foot infection*) e nel 10-20% dei soggetti con infezioni apparentemente meno gravi che si presentano in ambulatorio. L'infezione ossea, in genere, interessa l'avampiede e si sviluppa per diffusione contigua da tessuti molli sovrastanti, penetrazione attraverso l'osso corticale nella cavità midollare. La distruzione ossea relativa alla Neuro-Osteoartropatia di Charcot (NOA) può essere difficile da distinguere dall'osteomielite. Questa è meno frequente, generalmente si verifica in pazienti con neuropatia periferica profonda e solitamente colpisce il mesopiede. La diagnosi di **osteomielite cronica** risulta particolarmente difficile nei pazienti diabetici, poiché, a causa della presenza di ulcere cutanee, questi soggetti possono sviluppare un'infezione ossea prima che l'osso risulti chiaramente visibile. Una diagnosi definitiva di osteomielite neces-

sita di esami istologici coerenti con l'infezione ossea (cellule infiammatorie acute o croniche, necrosi) e l'isolamento di batteri da un campione osseo ottenuto in modo asettico. Poiché il campionamento dell'osso e la sua analisi non sono spesso esami diagnostici di *routine*, i medici devono usare marcatori diagnostici surrogate, tra cui indagini cliniche, di imaging e di laboratorio.

Se l'ulcera è profonda ed estesa, con diametro maggiore di 2 cm<sup>2</sup>, e fatica a guarire dopo diverse settimane, o se l'osso risulta visibile, è verosimile che si sia già instaurata un'osteomielite.

L'osteomielite è infatti una complicanza frequente del piede diabetico, dovuta alla diffusione dell'infezione nell'osso dal tessuto molle adiacente.

Tra i fattori di rischio per l'osteomielite non ematogena, oltre al diabete di per sé, ritroviamo anche la malattia vascolare periferica e la scarsa guarigione delle ferite, tipiche di questi pazienti.

In generale, questo tipo di osteomielite risulta più frequentemente di origine po-

Gravità	Grado	Segni e sintomi
Lieve	I II	Assenza di segni o sintomi Interessamento limitato alla cute con almeno due dei seguenti segni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• calore locale</li> <li>• eritema 0,5-2 cm intorno all'ulcera</li> <li>• iperestesia locale o dolore</li> <li>• edema o induratio</li> <li>• secrezione purulenta</li> <li>• assenza di altre cause di infiammazione cutanea (traumi, gotta, piede di Charcot acuto, trombosi o tromboflebite)</li> </ul>
Moderata ( <i>limb threatening</i> )	III	Infezione coinvolgente le strutture profonde (sottofasciali) come ascessi, flemmoni linfangite, osteomielite o fascite <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema &gt; 2 cm più uno dei segni di G.2</li> <li>• Assenza di segni o sintomi di risposta infiammatoria sistemica</li> </ul>
Grave ( <i>life threatening</i> )	IV	Qualsiasi segno locale in presenza di almeno due segni di risposta infiammatoria sistemica seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• temperatura cutanea &lt; 36°C o &gt; 38°C</li> <li>• frequenza cardiaca &gt; 90 bpm</li> <li>• frequenza respiratoria &gt; 20 cpm</li> <li>• TpCO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg</li> <li>• leucocitosi &gt; 12.000 o Leucopenia &lt; 4.000</li> <li>• 10% di forme leucocitarie immature</li> </ul>

**Tabella 2.** Classificazione e diagnosi delle lesioni infette (G. Saldamacchia et al. *GIORNALE ITALIANO DI DIABETOLOGIA E METABOLISMO* 2018;38:12-24).

limicrobica e comprende lo *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) (incluso quello meticillino resistente), *Staphylococcus coagulans* negativi e i *Bacilli Gram negativi* come principali agenti eziologici. Lo *S. Aureus* rappresenta il patogeno più comunemente isolato (in circa il 50% dei casi), mentre stafilococchi coagulans-negativi (25%), streptococchi aerobici (30%) e *Enterobacteriaceae* (40%) sono alcuni tra i germi più frequenti.

Si può presentare come un'infezione acuta, con l'insorgenza di sintomi nell'arco di giorni, manifestandosi con dolore sordo associato o meno al movimento dell'arto coinvolto, che può presentarsi caldo, eritematoso e gonfio e associarsi a sintomi sistemici come febbre, leucocitosi e indici di flogosi alterati.

Nel caso del paziente diabetico è più frequente la forma cronica, la quale si manifesta, invece, con dolore, eritema o gonfiore spesso associati alla presenza di una fistola drenante pus verso l'esterno, segno patognomonico di osteomielite cronica.

I sintomi sistemici possono essere più sfumati, associandosi più spesso a febbre piuttosto che a febbre.

Anche in questo caso, per un corretto *management*, è essenziale che si pratichi un esame colturale tramite biopsia ossea o aspirato di secrezioni purulente (dalla ferita o dalla fistola). Questo approccio risulta fondamentale, poiché, essendo la terapia nella maggior parte dei casi di lunga durata (da 6 a 8 settimane almeno), si rischierebbe di non risolvere l'infezione, utilizzando un farmaco inefficace. In alcuni casi, si può ridurre la durata della terapia a 1-2 settimane, quando ad esempio il materiale infetto venga asportato chirurgicamente.

La difficoltà nel valutare il rischio di infezione nel diabetico è dovuta al fatto che questa malattia non è solamente un disturbo della glicemia, ma una patologia complessa, in cui un'infiammazione cronica viene correlata a diverse alterazioni del profilo lipidico, del sistema nervoso periferico e autonomo, alla malattia cardiovascolare e renale, in cui ognuna di queste condizioni interagisce in maniera diversa con la risposta ai patogeni.

Le infezioni lievi possono essere trattate conservativamente con *debridement* e antibioticoterapia domiciliare. Le infezio-

ni di grado moderato dovrebbero essere sottoposte a *debridement* o drenaggio in urgenza o a urgenza differibile in associazione ad antibioticoterapia e monitoraggio metabolico, possibilmente in regime di ricovero. Le infezioni gravi devono essere trattate in urgenza in quanto potenzialmente letali.

Gli antibiotici utilizzati sono:

- cefalosporine (cefalexina orale; cefoxitina, ceftizoxime, ceftibiprole, ceftaroline per via parenterale);
- combinazioni di inibitori della penicillina/B-lattamasi (amoxicillina/ac. clavulanico per via orale, ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam, ticarcillina/ac.clavulanico per via parenterale);
- carbapenemi (imipenem)/cilastatina ed ertapenem, per via parenterale);
- fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina), che possono essere somministrati per via orale o parenterale e associati nelle infezioni severe a clindamicina, vancomicina (MRSA), ampicillina-sulbactam, piperacillina-tazobactam ev.

In merito ai fluorochinoloni, questi rappresentano un valido presidio terapeutico alternativo nell'ampio spettro di gravità delle infezioni del piede diabetico dalla forma lieve a quella severa (Tabella 3). Tuttavia, nella scelta terapeutica bisogna considerare i possibili effetti disglicemici correlati a questa classe di farmaci, che come riportato da diversi studi clinici risultano differenti tra le singole molecole appartenenti a questa categoria.

Uno studio pubblicato su NEJM nel 2006, utilizzando i dati elettronici delle cartelle cliniche sanitarie relative a più di 1,4 milioni di residenti in Ontario di età  $\geq 66$  anni, ha evidenziato un aumento delle alterazioni glicemiche (sia iper- che ipoglicemia) nei pazienti diabetici trattati con fluorochinoloni e macrolidi. Tale effetto, però, risulta differente tra le singole molecole appartenenti alle classe dei fluorochinoloni, con una significativa ma più debole associazione tra ipoglicemia e levofloxacina (OR aggiustato pari a 1,5; IC al 95%: 1,2–2,0). Al contrario, non è stato riscontrato un aumento del rischio di ipoglicemia in seguito a trattamento con ciprofloxacina o moxifloxacina.

Sempre in questo studio è stato registrato un aumento del rischio di iperglicemia

(odds ratio aggiustato pari a 16,7; IC al 95%: 10,4 - 26,8) nei pazienti in trattamento con gatifloxacina rispetto ai macrolidi. Contrariamente, non sono state riscontrate evidenze di un aumento del rischio di iperglicemia con qualsiasi altro fluorochinolone o con cefalosporine di seconda generazione.

Inoltre, un recente studio pubblicato nel febbraio 2021 ha evidenziato come tra i fluorochinoloni, la levofloxacina sembra prolungare l'intervallo QT di 4 volte nei pazienti diabetici e di 1,5 volte nei non diabetici rispetto alla ciprofloxacina (Figura 10). Tale differenza è risultata già significativa dopo 72 h dall'inizio del trattamento tra pazienti diabetici (Figura 11).

In merito agli effetti iperglicemizzanti, lo studio di Saad NA et al. 2021, ha dimostrato che la levofloxacina presenta un effetto iperglicemizzante maggiore nei 200 pazienti arruolati, rispetto alla ciprofloxacina sia nei soggetti diabetici che non diabetici.

Ciò rappresenta un aspetto importante per il personale sanitario che cura la popolazione diabetica e che deve destreggiarsi tra l'efficacia e la sicurezza dei farmaci. Infatti l'iperglicemia è stata sistematicamente identificata come un indicatore indipendente di prognosi peggiore tra i pazienti diabetici ospedalizzati in qualsiasi setting assistenziale; mentre l'HbA1c registrata al momento del ricovero rappresenta un fattore prognostico predittivo indipendente nel paziente diabetico con sepsi.

È auspicabile, quindi, che lo specialista consideri anche tale aspetto di sicurezza durante la prescrizione di questa categoria di farmaci.

### Lesioni dovute a terapia antiiperglicemizzante

Le più comuni sono quelle determinate dalla terapia insulinica. Prima dell'introduzione dell'insulina ricombinante umana, le reazioni allergiche all'insulina erano le più frequenti.

La lipodistrofia è caratterizzata dalla perdita di tessuto sottocutaneo nella sede di iniezione dell'insulina. Si verifica generalmente dopo mesi dall'inizio delle iniezioni se il paziente non è stato adeguatamente addestrato e/o se non è stato utilizzato un ago di dimensioni adeguate.

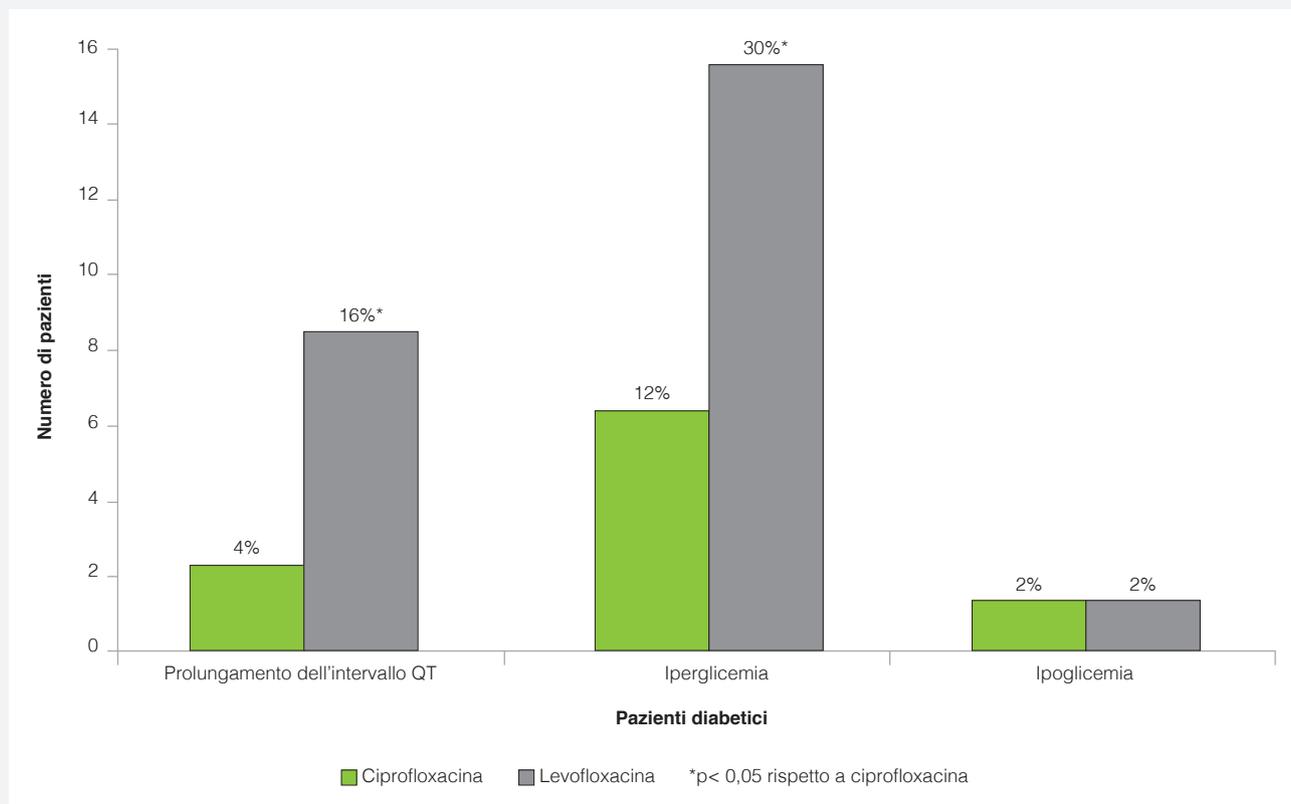


Figura 10. Rischio relativo di prolungamento dell'intervallo QT, iperglicemia e ipoglicemia in pazienti diabetici dopo somministrazione di ciprofloxacina e levofloxacina. (Saad NA et al. Int J Clin Pract. 2021;75:e14072).

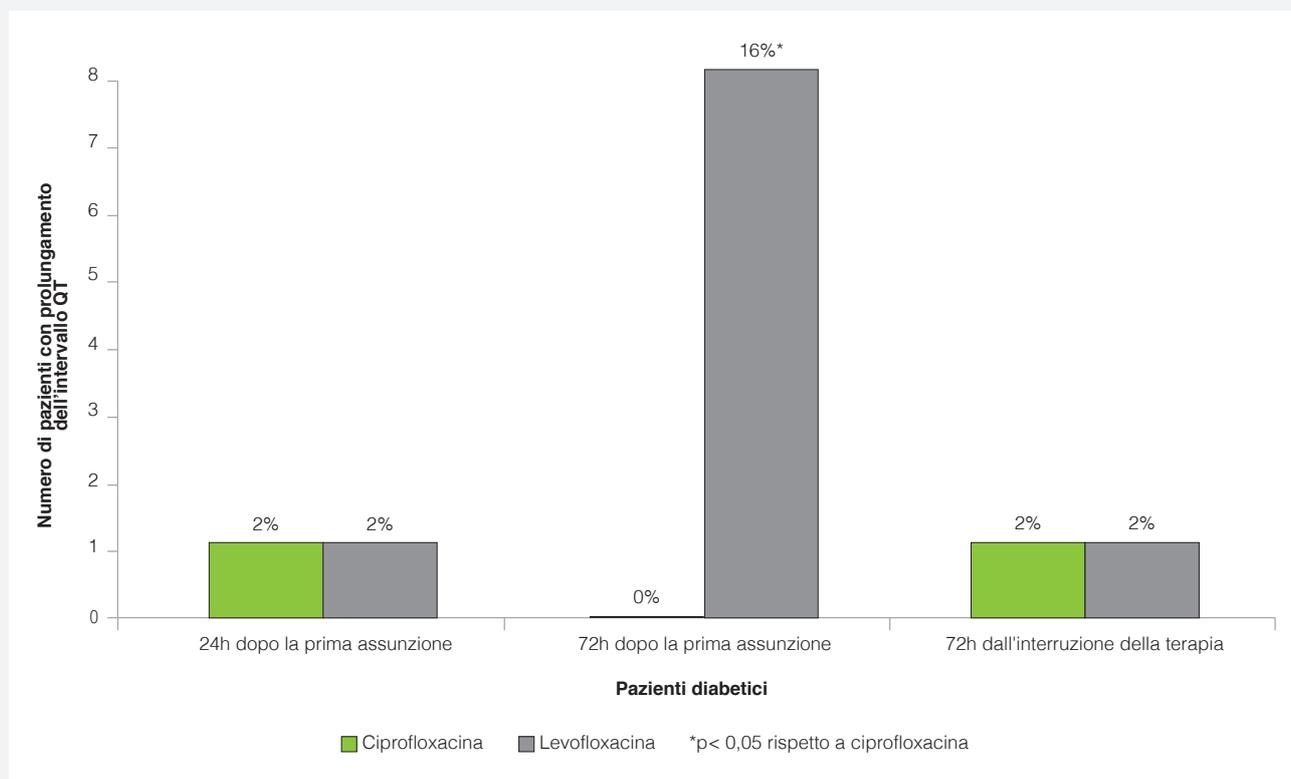


Figura 11. Effetto della somministrazione di ciprofloxacina e levofloxacina sul prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti diabetici. (Saad NA et al. Int J Clin Pract. 2021;75:e14072).

## Infezioni del tratto ORL

Anche la cute del tratto otorinolaringoiatrico sembra essere più a rischio di infezioni batteriche nei pazienti affetti da diabete.

**L'otite esterna maligna** è un'infezione severa che colpisce principalmente pazienti anziani con diabete o pazienti immunodepressi, e nella maggior parte dei casi è causata da *Pseudomonas aeruginosa*. Raramente vede il coinvolgimento anche dello *S. Aureus* resistente alla meticillina (MRSA).

È caratterizzata da otalgia severa e persistente e otorrea purulenta maleodorante e, nei casi più gravi, dal coinvolgimento dei nervi cranici (particolarmente dal V al VII) e dell'osso. È infatti conosciuta anche come osteomielite della base cranica e l'osso più frequentemente coinvolto è quello temporale.

La diagnosi prevede pertanto l'esecuzione di un'indagine TC in questa sede, ma anche e soprattutto la biopsia ossea, sia per ragioni microbiologiche, affinché venga praticata una terapia antibiotica mirata, sia per escludere una neoplasia maligna, con la quale la patologia è spesso in diagnosi differenziale.

La terapia prevede un approccio sia di tipo chirurgico con *debridement* osseo, che medico con terapia antibiotica. Solitamente il trattamento antibiotico è a base di fluorochinoloni e/o un'associazione aminoglicoside/penicillina semisintetica sia per via sistemica che topica e deve essere somministrato per almeno sei settimane.

La **mucormicosi** è un'infezione fungina del massiccio facciale che colpisce i soggetti diabetici nel 50% dei casi. Si manifesta attraverso sinusite, oftalmoplegia con cecità o proptosi unilaterale con cellulite. Se non adeguatamente trattata può causare lesioni destruenti del massiccio facciale.

## Infezioni delle vie urinarie

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano una risposta infiammatoria dell'apparato uro-genitale all'invasione batterica. Nella popolazione diabetica il rischio di contrarre un'infezione urinaria au-

menta moltissimo a causa della presenza in tale patologia di anomalie metaboliche e di complicanze a lungo termine quali nefropatia e neuropatia.

Oltre ad un aumento della frequenza, nella popolazione diabetica, si assiste anche ad una maggiore severità rispetto ai soggetti non diabetici, con un decorso spesso più complicato: infatti i batteri coinvolti non comprendono solo l'*Escherichia coli*, ma anche altri patogeni ancora più aggressivi quali *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas*.

La sintomatologia delle IVU nei pazienti diabetici è spesso simile a quella della popolazione non diabetica (disuria, frequenza e urgenza, con o senza febbre) ma spesso l'infezione si complica anche a causa di un alterato controllo metabolico (ipoglicemia/iperglicemia) che può compromettere ulteriormente la capacità di difesa dell'organismo nei confronti dell'infezione. Le Linee Guida internazionali dell'*European Association of Urology* classificano come complicata l'infezione urinaria nei pazienti con diabete mellito, accertata da urinocoltura.

È stato dimostrato che il diabete mellito è associato ad un aumento di circa 3-4 volte del rischio di batteriuria asintomatica (ASB), in particolare nelle donne in insulino-terapia e in quelle con una durata della malattia superiore ai 10 anni. Tali pazienti risultano avere un rischio più elevato per le infezioni più severe e complicate, come pielonefrite, accessi renali, necrosi papillare e sepsi.

Le **infezioni vie urinarie (IVU)** sono molto frequenti nei pazienti diabetici e possono essere caratterizzate da un'importante severità clinica nonché da una serie di complicanze. *In vitro* la crescita batterica aumenta in presenza di glucosio nel medium di coltura, ma *in vivo* non è stato possibile dimostrare che la glicosuria sia un fattore di rischio per ASB o di sviluppare IVU.

I fattori che favoriscono lo sviluppo di IVU sono:

- glicosuria (che facilita la proliferazione batterica urinaria);
- immunodeficienza;
- alterazione uroteliale (che favorisce l'adesione batterica);
- frequente disfunzione neurologica vescicale.

In Italia le IVU sono frequenti sia a livello comunitario che ospedaliero. La diagnosi di infezione delle vie urinarie è una diagnosi clinica che si basa sul rilievo di segni e sintomi e non sulla ricerca di batteriuria o leucocituria. L'esame colturale delle urine non è di regola necessario per la gestione delle infezioni non complicate delle vie urinarie.

Nelle donne che riportano almeno 3 infezioni delle vie urinarie/anno si raccomandano le seguenti misure comportamentali:

- aumentare l'assunzione di liquidi;
- evitare l'uso di spermicidi e del diaframma;
- evitare di ritardare la minzione;
- asciugarsi dopo la defecazione evitando irrigazioni;
- urinare subito dopo il rapporto sessuale.

Negli ultimi anni si è data conferma scientifica che l'utilizzo di succo di mirtilli rossi inibisce l'aderenza dei batteri alle cellule uroepiteliali. Attualmente sono in corso studi sulla popolazione diabetica che stanno sperimentando la somministrazione sia orale che vaginale di lattobacilli come misura preventiva delle IVU. Inoltre, in letteratura sono presenti una serie di studi sempre più numerosi sull'utilizzo di probiotici nella prevenzione da IVU.

A causa dell'aumentato rischio di complicanze infettive tra i pazienti diabetici, diventa fondamentale intervenire tempestivamente per evitare un peggioramento del quadro clinico, mediante l'utilizzo di antibiotici in grado di raggiungere alte concentrazioni sia nelle urine che nei tessuti. Dal punto di vista terapeutico, la strategia non differisce tra diabetici e non diabetici per quanto riguarda la scelta dei farmaci.

Pur in assenza di *trial* randomizzati, si consiglia di considerare sempre i diabetici come affetti da IVU complicate e protrarre il trattamento per 7-14 giorni.

Per il trattamento empirico iniziale delle IVU complicate, le ultime Linee Guida internazionali (NICE, Sanford e EAU) indicano, tra le principali opzioni terapeutiche, il trattamento con i fluorochinoloni.

Questa classe di antibiotici, oltre a possedere un ampio spettro d'azione, comprendendo la maggior parte dei patogeni coinvolti, ha anche la capacità di raggiun-

gere concentrazioni elevate sia urinarie che tissutali. Solitamente, la durata di trattamento suggerita dalle Linee Guida è di 7-14 giorni a seconda del grado di severità dell'infezione, anche se è preferibile, ove è opportuno, il periodo di somministrazione di più breve durata. Infatti, prolungare il periodo di somministrazione di breve durata potrebbe comportare un fallimento terapeutico.

Un recente studio norvegese del 2020 ha analizzato i dati provenienti dal registro nazionale di circa 700.000 prescrizioni farmaceutiche per sospette IVU in pazienti di sesso maschile (quindi IVU complicate), ed ha evidenziato come i fluorochinoloni e la cefalexina erano associati a tassi di switch di antibiotico-terapia inferiori rispetto alle classi di antibiotici raccomandate quali pivmecillinam, nitrofurantoina e trimetoprim.

Da questo studio emerge come sia importante effettuare una scelta terapeutica adeguata al fine di prevenire e/o ridurre il fallimento terapeutico.

Di conseguenza, una rapida ed efficace risoluzione dell'IVU nel paziente diabetico diventa fondamentale nell'evitare le complicanze renali, come nel caso della pielonefrite, la cui incidenza è nettamente superiore tra i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici.

Infatti, come precedentemente riportato, i pazienti diabetici presentano un rischio più elevato di infezioni gravi e complicate quali: ascessi renali, pielonefrite enfisematosa, necrosi papillare e sepsi.

La **pielonefrite enfisematosa**, una grave e rara infezione necrotizzante del rene e dello spazio perirenale dovuta a batteri gasogeni, in cui la terapia antibiotica sistemica spesso è poco efficace, è frequente tra soggetti diabetici. Colpisce soprattutto le donne e la presenza di diabete mellito risulta essere il fattore di rischio principale. Infatti, il 70-90% dei pazienti con pielonefrite enfisematosa sono diabetici. La terapia empirica prevede l'utilizzo di antibiotici per 14 gg, quali ampicillina o fluorochinoloni come prima scelta così come viene riportato dalla [tabella 3](#).

Le Linee Guida internazionali (EAU, Sanford, NICE) indicano i fluorochinoloni, in particolare la ciprofloxacina, come trattamento di prima linea per il trattamento della pielonefrite.

## Infezioni delle vie respiratorie

L'aumento dei tassi di ospedalizzazione della popolazione diabetica è spesso causata dalle infezioni del tratto respiratorio. Tali infezioni presentano eziologia batterica, virale e fungina. Numerosi studi di coorte hanno osservato come il diabete rappresenti un fattore di rischio per **polmonite** con un RR compreso tra 1,3 e 1,75. Uno studio di popolazione caso-controllo condotto in Danimarca ha incluso circa 600 soggetti ospedalizzati per la prima volta per batteriemia pneumococcica comunitaria tra il 1992 e il 2001. Lo studio ha evidenziato un aumento di 1,5 volte del rischio per batteriemia pneumococcica in soggetti con diabete. La batteriemia pneumococcica è molto frequente nella polmonite pneumococcica, ma la sua individuazione dipende dalla tempestività di ricovero e dal timing dell'esame colturale.

Le polmoniti acquisite in comunità (CAP) nel paziente diabetico hanno, all'esordio, quadri di maggiore gravità, ma la mortalità tra i due gruppi in esame (soggetti con o senza diabete) non differisce in maniera significativa. Lo spettro di patogeni coinvolti è simile per le due popolazioni con lo *Pneumococco* che rappresenta la causa più frequente di questa condizione.

La diagnosi di CAP nel paziente diabetico non differisce in modo sostanziale da quella del paziente non diabetico. Bisogna considerare che nel paziente affetto da polmoniti moderate o lievi gli accertamenti microbiologici non sempre sono necessari, ma lo diventano nel paziente con polmonite severa, che necessita di ospedalizzazione. In questi soggetti è sempre necessaria l'emocoltura. Viene sempre indicata l'esecuzione degli antigeni urinari per *Legionella pneumophila* (i kit in commercio rilevano il sierogruppo 1) e, soprattutto, per *Streptococcus pneumoniae*.

In caso di polmoniti gravi, la legionellosi può essere sospetta, specialmente dopo recenti viaggi (trasmissione attraverso impianti di condizionamento dell'aria).

La polmonite acquisita in ospedale (HAP) è un'infezione polmonare che si sviluppa

nei soggetti ricoverati, in genere dopo almeno 2 giorni dal ricovero. Essa è solitamente più grave della polmonite acquisita in comunità, in quanto gli organismi infettivi tendono ad essere più aggressivi e più resistenti alla terapia antibiotica. Inoltre, le condizioni dei pazienti ricoverati sono peggiori rispetto a quelle dei soggetti che vivono in comunità; questo impedisce loro di contrastare adeguatamente l'infezione. L'incidenza è di 5-10 casi su 1000 pazienti nei Paesi europei con un tasso di mortalità che va dal 30 al 50%.

I microorganismi responsabili di tali infezioni differiscono nella popolazione diabetica da quella non diabetica; infatti nei diabetici gli agenti eziologici responsabili sono da ascrivere a *K. Pneumoniae*, *S. Aureus*, *S. Pneumoniae* e virus dell'influenza. Nei diabetici, inoltre, si è osservata la presenza di infezioni fungine da *Mucorales*, seguita da *Aspergillus*.

È stato riscontrato, inoltre, che nei primi 4 giorni di ospedalizzazione gli agenti patogeni più presenti sono da ascrivere alle categorie di *S. pneumoniae*, *Enterobacter*, *K. pneumoniae*, *Serratia*, *E. coli*, *S. Aureus* (meticillino-sensibile), *Proteus* e *Haemophilus influenzae*. Dal 5° giorno in poi, invece, sono presenti agenti patogeni quali *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *E. coli*, *L. pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae*. Nei paesi europei e negli USA, comunque, lo *S. Aureus* è il batterio più isolato associato alle polmoniti acquisite in ospedale.

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione tra diabete e sviluppo di **tubercolosi**. Una recente revisione sistematica di studi di coorte ha evidenziato un rischio di sviluppare tubercolosi di circa tre volte superiore in caso di diabete. L'aumento più significativo del rischio si è osservato nei soggetti più giovani, nei paesi ad elevata incidenza di tubercolosi e nella popolazione non nord-americana. Gli studi presenti in letteratura sottolineano la necessità di un approccio diagnostico-terapeutico aggressivo per il paziente diabetico affetto da infezione tubercolare. Uno studio giapponese del 1996 ha evidenziato come il 13,2% dei pazienti ospedalizzati per tubercolosi riportava diabete mellito.

Tipo di infezione	Patogeno	Trattamento antibiotico empirico		Altri trattamenti
		In prima linea	Terapia alternativa	
<b>Infezioni cutanee e dei tessuti molli</b>				
Cellulite	<i>S. Aureus</i> , <i>S. Pyogenes</i> , meno comuni batteri aerobi e anerobi Gram -	Nafcillina/flucloxacillina/dicloxacillina 1-2 g/EV 4-6 h	Cefazolina 1 g EV 8 h o clindamicina 600 mg EV 8 h o 300-450 mg PO 8 h o vancomicina 1 g IV 12 h	N/A
Piede diabetico	<i>S. Aureus</i> , <i>S. Pyogenes</i> , aerobi Gram - incluso <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , anaerobi spesso polimicrobici	<b>Lieve-moderato</b> Di solito un regime orale per le infezioni da Gram + e i Gram -, ad es. Amoxicillina clavulanato 875/125 mg PO 12 h o ampicillina/sulbactam 3 g EV 6 h	Cefalexina 500 mg PO 6 h più metronidazolo 400 mg PO 8-12 h, fluorochinolone ad ampio spettro o ciprofloxacina 500 mg PO 12 h più Clindamicina 600 mg EV 8 h o 300-450 mg PO 8 h	Revisione chirurgica, valutare la necessità di rivascularizzazione, debridement e prevenire l'ischemia indotta da pressione con dispositivi plantari
		<b>Grave</b> Ticarcillina-clavulanato 3,0-0,1 g EV 6 h o piperacillina-tazobactam 3,375 g EV 8 h o Mero/imipenem-cilastatina 500 mg-1g 8/6 h Meropenem 1 g EV 8 h più clindamicina 600 mg EV 8 h o lincomicina 600 mg EV 8 h	Ciprofloxacina 750 mg PO 12 h più clindamicina 600 mg EV 8 h o lincomicina 600 mg EV 8 h. Aggiungere vancomicina 1 g EV 12 h se MRSA isolato	N/A
Fascite necrotizzante	<i>S. Pyogenes</i> o <i>Clostridium spp.</i> o polimicrobico	Meropenem 1 g EV 8 h più clindamicina 600 mg EV 8 h o lincomicina 600 mg EV 8 h	Ampicillina-sulbactam 1,5-3 g 6-8 h o piperacillina-tazobactam 3,375 g 6-8 h, più ciprofloxacina 400 mg EV 12 h più clindamicina 600-900 mg EV 8 h	La rimozione chirurgica del tessuto devitalizzato è la base del trattamento
Polmonite acquisita in comunità	<i>S. Pneumoniae</i> , <i>M. Pneumoniae</i> , <i>C. Pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>S. Aureus</i> , <i>K. Pneumoniae</i> , <i>M. Tuberculosis</i>	<b>Lieve</b> Macrolide di ultima generazione o amoxicillina 1 g PO 8 h più doxiciclina 200 mg PO per la prima dose e poi 100 mg PO al giorno	Fluorochinolone	N/A
		<b>Moderata</b> Un macrolide, un β-lattamico (benzil penicillina 1,2 g IV 6 h o ampicillina 1 g IV 6 h o cefotaxime/ceftriaxone 1 g IV al giorno o ampicillina-sulbactam)	Fluorochinolone	N/A

		<b>Grave</b> Ceftriaxone 1 g EV al giorno o cefotaxime 1 g EV 8 h più un macrolide o un fluorochinolone	Un beta-lattamico antipseudomonas più un macrolide di ultima generazione o un fluorochinolone	Il trattamento anti-pseudomonas dipenderà dai fattori di rischio. I tassi di prevalenza locali di MRSA acquisiti in comunità dovrebbero guidare il trattamento empirico e possono includere vancomicina 1 g EV 12 h o linezolid 600 mg EV 12 h
<b>Infezioni delle vie urinarie</b>				
Batteriuria asintomatica	Vari, più frequentemente <i>Enterobacteriaceae</i>	Nessun trattamento	N/A	N/A
Cistiti	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , raramente <i>Candida spp.</i>	Trattamento antibiotico orale di 3 giorni sulla base del pattern di sensibilità antibiotica locale, ad es. trimetoprim-sulfametossazolo per via orale giornalmente	Trimetoprim 300 mg o norfloxacina 400 mg PO 12 h o ciprofloxacina 500 mg PO 12 h	N/A
Pielonefrite		14 giorni di trattamento antibiotico orale/IV sulla base del pattern di sensibilità antibiotica locale. Ciprofloxacina 500/400 mg PO/IV 12 h o ampicillina 2 g EV 6 h più gentamicina (vedere le linee guida locali sul dosaggio e il monitoraggio) o ampicillina/sulbactam 1,5 g EV 6 h	Ceftriaxone 1 g EV al giorno o cefotaxime 1 g EV 8 h o ticarcillina clavulanato 3,0-0,1 g EV 6 h o piperacillina-tazobactam 4,0-0,5 g EV 8 h	La pielonefrite enfisematosa è una complicanza rara ma grave che richiede un intervento chirurgico precoce. Sono raccomandate analisi di microscopia e delle colture delle urine post-trattamento
<b>Altre infezioni dei tessuti molli</b>				
Otite necrotizzante esterna	<i>P. Aeruginosa</i>	Ciprofloxacina 400 mg EV 12 h o ticarcillina-clavulanato 3,0-0,1 g EV 6 h o cefepime 2 g EV 12 h o ceftazidime 2 g EV 8 h più gentamicina 4-6 mg/kg EV al giorno	Imipenem-cilistatina/meropenem 1 g IV 6/8 h	Nuova visita dall'otorinolaringoiatra
Mucormicosi rinocerebrale	<i>Funghi Mucor, Rhizopus, Absidia</i>	Amfotericina B 0,8-1,5 mg/kg EV al giorno	Amfotericina B a base di lipidi in caso di insufficienza renale o posaconazolo 800 mg PO al giorno in 2-4 dosi divise	Controllare la chetoacidosi diabetica se presente. Indicato <i>debridement</i> chirurgico

**Tabella 3.** Strategie terapeutiche delle più comuni infezioni batteriche nel diabete (Tratta da Akash MSH et al. 2020).

Le terapie per le polmoniti nella popolazione diabetica sono riportate nella [tabella 3](#). Tra i farmaci da utilizzare vanno ricordati i macrolidi, ceftriaxone e i fluorochinoloni, come seconda scelta, in tutto lo spettro di gravità della patologia da lieve a severa.

## Infezioni del sito chirurgico

L'iperglicemia postoperatoria nel paziente diabetico sembra essere fortemente associata alle infezioni del sito chirurgico

(SSIs) e sembrerebbe che il rischio aumenti con alti valori di glicemia superiori a 200 mg/dl. È pertanto essenziale mantenere un buon controllo dei valori glicemici pre-, intra- e postoperatori. È probabile che l'associazione tra il diabete e le SSIs sia correlata all'effetto

dannoso dell'iperglicemia sulla chemiotassi, fagocitosi e aderenza dei granulociti all'endotelio. Il diabete mellito è stato infatti associato anche ad *outcome* peggiori con infezioni come batteriemie ed endocarditi.

Oltre che alle SSI, l'iperglicemia sembra essere associata ad altre infezioni tipiche del paziente diabetico, in particolare quelle dovute a germi gasogeni, dove gli elevati livelli di glucosio sembrano creare un microambiente favorevole per questo genere di microbi. Sono numerose le segnalazioni in letteratura di aumento di **infezioni nel peri-operatorio** in diversi ambiti chirurgici, dall'ortopedia, alla chirurgia vascolare alla cardiochirurgia, con infezioni dello sterno e a carico dei tessuti molli, nei diabetici sottoposti ad interventi di cardiochirurgia non controllati dal punto di vista metabolico.

L'iperglicemia peri-operatoria è associata con un aumento significativo delle infezioni dopo by-pass aorto-coronarico.

## Osteomielite enfisematosa

È una rara forma di osteomielite ematogena caratterizzata dalla presenza di gas intraosseo, che coinvolge soprattutto le ossa dello scheletro extra-assiale (es. pelvi, sacro e arti inferiori) o vertebrali. Tra i fattori di rischio principali bisogna considerare, la presenza di comorbidità sottostanti, in particolare il diabete mellito e le neoplasie maligne. Può essere monomicrobica o polimicrobica ma nella maggior parte dei casi vede il coinvolgimento di germi quali *Enterobacteriaceae* e *Fusobacterium necrophorum*.

## Conclusioni

Il rischio infettivo è aumentato nelle persone con diabete ed è particolarmente elevato per infezioni tipiche come osteomielite e pielonefrite (favorito dalla presenza di comorbidità). Alcune infezioni

rare sono tipiche del paziente diabetico, come la mucormicosi, l'otite esterna maligna e la cellulite necrotizzante. Nonostante sia nota da tempo la maggior predisposizione alle infezioni delle persone con diabete, confermata, anche, dagli studi più recenti, le attuali Linee Guida internazionali non forniscono raccomandazioni specifiche per ridurre la prevalenza di infezioni nei soggetti con diabete.

### *Che cosa fare?*

Sicuramente tenere sotto stretto controllo il diabete (un buon controllo e una buona aderenza alla terapia riducono il rischio di infezioni, rallentano l'evolversi delle complicanze diabetiche e migliorano lo stato di salute generale e la qualità di vita); inoltre, reagire in modo tempestivo al primo accenno di un'infezione di qualsiasi tipo (come possono essere le infezioni delle vie urinarie), non trascurarla o considerarla banale ma adottare strategie tempestive ed efficaci.

**Bibliografia**

- Critchley JA et al. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care* 2018;dc180287.
- Documento Congiunto AMD-SID-SIdP: Diabete e parodontite
- Graziani F. et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review *Journal of clinical periodontology*, 2017, <https://doi.org/10.1111/jcpe.12837>
- Behm B et al. Skin signs in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1203-11.
- Karrer S. Diabetic foot syndrome. *Hautarzt* 2011;62:493-503.
- Blakytyn R and Jude EB. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extremity Wounds* 2009;8:95-104.
- Lipsky BA et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:e132.
- Lima AL et al. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: a review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:541-53.
- Yosipovitch G et al. Skin surface pH in intertriginous areas in NIDDM patients. Possible correlation to candidal intertrigo. *Diabetes Care* 1993;16:560-3.
- Ahmed I and Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol* 2006;24:237-46.
- Suaya JA et al. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0-64 years with and without diabetes in the US. *PLoS One* 2013;8:e60057.
- Gilbert DN et al. *The Sanford Guide to antimicrobial therapy*, 49th Ed., 2019.
- European Association of Urology (EAU). Guidelines on urological infections, 2017.
- Larsen J et al. Emphysematous osteomyelitis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:486.
- Frydrych LM et al. Diabetes and sepsis: risk, recurrence, and ruination. *Front Endocrinol* 2017;8:271.
- Rizzi M et al. Genitourinary infections in diabetic patients in the new era of diabetes therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2016;26:963-70.
- Zhang Y et al. Diabetes mellitus is associated with increased risk of surgical site infections: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Infect Control* 2015;43:810-5.
- Powers AC. Diabetes mellitus. In: Longo DL, Fauci A, Kasper D, et al. *Harrison's principles of internal medicine*, 18th Ed. New York, NY: Mc Graw Hill Education 2011, pp. 2987-8.
- Jeon CY and Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008;5:e152.
- <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/piede-diabetico/1057-the-presence-of-biofilm-structures-in-atherosclerotic-plaques-of-arteries-from-legs-amputated-as-a-complication-of-diabetic-foot-ulcers>
- <https://www.pennmedicine.org/news/news-releases/2019/april/certain-strains-of-bacteria-associated-with-diabetic-wounds-that-do-not-heal>
- <https://grdspublishing.org/index.php/life/article/view/1895>
- Chillelli NC et al. Lower urinary tract symptoms (LUTS) in males with type 2 diabetes recently treated with SGLT2 inhibitors -overlooked and overwhelming? A retrospective case series. *Endocrine* doi 10.1007/s12020-017-1301.
- Delamaire M et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic Med* 14: 29-34, 1997.
- Balasoiu D et al. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care* 20: 392-395, 1997.
- Bagdade JD et al. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 27: 677-681, 1978.
- Andersen B et al. Neutrophil adhesive dysfunction in diabetes mellitus; the role of cellular and plasma factors. *J Lab Clin Med* 111: 275-285, 1988.
- Marhojer W et al. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 15: 256-260, 1992.
- Thomsen RW et al. Risk of community-acquired pneumococcal bacteremia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 27: 1143-1147, 2004.
- Thomsen RW et al. Diabetes and outcome of community-acquired pneumococcal bacteremia a 10- year population-based cohort study. *Diabetes Care* 27: 70-76, 2004.
- Dooley KE and Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 9: 737-746, 2009.
- Jeon CY and Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 5: e152, 2008.
- Baker MA et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine* 9: 81, 2011.

- Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents* 31S: S54-S57, 2008.
- Casquero J et al. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16: S27-S36, 2012.
- Papamichael K et al. Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: Is there a link? *World J Gastroenterol* 15(22): 2701-2707, 2009.
- Quadri R et al. Helicobacter pylori infection in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 10: 263-266, 2000.
- Sargyn M et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol* 9: 1126-1128, 2003.
- Jadoon NA et al. Seroprevalence of hepatitis C in type 2 diabetes: evidence for a positive association. *Virology Journal* 7: 304-310, 2010.
- Serhat A et al. Impaired IRS-1/PI3-Kinase Signaling in Patients With HCV: A Mechanism for Increased Prevalence of Type 2 Diabetes. *Hepatology* 28: 1384-1392, 2003.
- Karla S et al. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr* 3: 2, 2011.
- Karla S and Agrawal N. Diabetes and HIV: Current Understanding and Future Perspectives. *Curr Diabet Rep* 13(3): 419-427, 2013.
- Annette M Esper1, Marc Moss. and Greg S Martin. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. *Crit Care Med* 13: R 18, 2008.
- Naeem A. A. MD, James M. O'Brien Jr, MD, MSc, Kathleen Dungan, MD, Gary Phillips, MAS, Clay B. Marsh, MD, Stanley Lemeshow, PhD, Alfred F. Connors Jr, MD, and Jean-Charles Preiser, MD, PhD. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 36(8): 2316-2321, 2008.
- A. Scalzini, E. Chiari Rassegna: diabete e Infezioni, G. *It Diabetol Metab* 2015;35:73-7
- Van Hauwermeiren E et al. Parainfo G et al. Reducing surgical site infection in lumbar surgery? What is the comparative effectiveness data? *J Neurosurg Sci* 2014;58 (suppl. 1):91-6.
- Leone S et al. Epidemiology of diabetic foot. *Infez Med* 2012;20 (suppl. 1):8-13.
- Berbari EF et al. Osteomyelitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MY. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, eighth edition. Elsevier Saunders 2015, pp. 1323-4.
- Noviello S et al. Le infezioni del piede diabetico: aspetti microbiologici. *Le Infezioni in Medicina* 2012;20(suppl. 1):20-7
- MC Ponziani Il punto sul rischio infettivo nel diabete, *Il Giornale di AMD* 2013;16:239-244
- V. Gentile e S. Spiezia Infezioni nel soggetto diabetico. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo*
- Malone J.M et al. Prevention of amputation by diabetic education, *Amer. J. Surg.* 1989; 158:520-523.
- McCabe CJ et al. Evaluation of a Diabetic Foot Screening and Protection Program, *Diabetic Medicine* 1998; 15: 80-84
- V. Manicardi Diabete e infezioni *Il Giornale di AMD* 2013;16:231-233.
- Skow MAH et al. Antibiotic switch after treatment with UTI antibiotics in male patients *Infectious Diseases*, 2020; VOL. 0, N 0, 1-8
- Parma M et al. Probiotics in the prevention of recurrences of bacterial vaginosis. *Altern Ther Health Med* 2014; 20(Suppl 1):52-57
- Malmartel A and Ghasarossian C. Bacterial resistance in urinary tract infections in patients with diabetes matched with patients without diabetes. *J Diabetes Complicat* 2016; 30:705-709.
- Martin ET et al. Diabetes and risk of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37:88-99.
- Hoepelman AI et al. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:35-43
- Clayton W, Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clin Diabetes* 2009; 27:52-58.
- Cook DJ et al. Emphysematous pyelonephritis: complicated urinary tract infection in diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12:229-232
- Joshi N et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:1906-1912.
- Kalin M et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in five countries. *J Infect Dis* 2000; 182:840-847
- Kameda K et al. Follow-up study of short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus. *Kekkaku* 1990; 65:791-803
- Kao LS et al. The impact of diabetes in patients with necrotizing soft tissue infections. *Surg Infect* 2005; 6:427-438.
- Muller L et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005; 41:281-288
- Nicolle LE et al. Asymptomatic bacteriuria in diabetic women. *Diabetes Care* 2000; 23:722-723

- Nicolle LE et al. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. *Drugs Aging* 2001; 18:243–254.
- Zhang X et al. Different microbiological and clinical aspects of lower respiratory tract infections between China and European/American countries. *J Thorac Dis* 2014; 6:134–142.
- Akash MSH et al. Diabetes associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies *Archives of Microbiology* published online February 3, 2020, <https://doi.org/10.1007/s00203-020-01818-x>
- NA Saad, AA Elberry, HS Matar, RRS Hussein: Effect of ciprofloxacin vs levofloxacin on QTc-interval and dysglycemia in diabetic and non-diabetic patients *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14072
- Park-Wyllie LY et al. Outpatient Gatifloxacin Therapy and Dysglycemia in Older Adults. *N Engl J Med* 2006; 354 (13): 1352-1361.
- G. Saldamacchia et al. Il piede diabetico: prevenzione, diagnosi e terapia. *Giornale Italiano Di Diabetologia E Metabolismo* 2018;38:12-24.
- Henry F. et al., *The Sanford Guide*, latest digital content update: March 02, 2021

# Questionario ECM

Per ottenere i crediti ECM il questionario dovrà essere compilato direttamente online collegandosi al sito **unannoinsieme.it** e dopo aver visionato i moduli formativi obbligatori

## Il diabete mellito è un disordine:

- del metabolismo del glucosio
- del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi
- del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi con complicanze croniche
- nessuna delle risposte

## Nell'arco di 10 anni (2000-2010), la prevalenza del diabete in Italia:

- è aumentata dallo 3,7% a 4,9%
- è rimasta stabile
- si è ridotta
- nessuna delle risposte

## Le malattie cardiovascolari sono presenti all'insorgenza del diabete mellito tipo 2 nel:

- 50% dei casi
- 88% dei casi
- 18% dei casi
- 25% dei casi

## I pazienti diabetici, rispetto ai non diabetici presentano:

- solo un tasso di ospedalizzazione per infezioni maggiore
- un maggior numero d'infezioni che possono essere gestite tranquillamente a domicilio
- tassi di ospedalizzazione e di mortalità superiori per infezioni
- nessuna delle risposte

## Spesso l'esordio del diabete di tipo 2 avviene:

- esclusivamente in concomitanza ad infezioni urinarie
- esclusivamente in concomitanza a micosi genitale
- esclusivamente in concomitanza ad infezioni delle vie respiratorie
- in concomitanza ad infezioni urinarie, ad una micosi genitale o ad una piorrea

## Qual è il tasso di decessi per infezioni ascrivibile al diabete?

- 12%
- 6%
- 20%
- 18%

## I diabetici in scarso controllo metabolico sono

## particolarmente suscettibili a:

- infezioni gravi delle vie respiratorie e urinarie
- infezioni cutanee e dei tessuti molli
- infezioni del tratto ORL
- tutte le risposte

## Diabete e iperglicemia:

- sono frequenti tra i pazienti che vanno incontro a sepsi
- non sono frequenti tra i pazienti che vanno incontro a sepsi
- sono maggiormente associate alle infezioni delle vie respiratorie
- nessuna delle risposte

## Indicare quali tra questi rappresentano i fattori di prognosi negativi in presenza di sepsi:

- ipoglicemia
- iperglicemia
- sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia
- nessuna delle risposte

## Nel paziente diabetico, la glicemia è uno dei parametri vitali da monitorare assieme a:

- procalcitonina
- clearance dei lattati
- temperatura corporea
- tutte le risposte

## Dal punto di vista patogenetico nel diabetico sono presenti alterazioni

- dell'immunità cellulo-mediata
- della chemiotassi
- dell'aderenza dei neutrofili all'endotelio vascolare
- tutte le risposte

## L'iperglicemia

- non rappresenta uno dei principali meccanismi patogenetici d'infezione nel paziente diabetico
- favorisce la colonizzazione e la crescita, soprattutto a livello epiteliale, di diversi microrganismi
- non provoca glicosuria
- nessuna delle risposte

## L'iperglicemia:

- determina a lungo andare lo sviluppo di complicanze, che

interessano sia il microcircolo (danni a reni, occhi, sistema nervoso) che il macrocircolo (cuore e grandi vasi)

- determina a lungo andare lo sviluppo di complicanze che interessano solo il microcircolo
- determina a lungo andare lo sviluppo di complicanze che interessano solo il macrocircolo
- nessuna delle risposte

#### **La neuropatia nel paziente diabetico:**

- aumenta l'incidenza delle infezioni
- è una complicanza di questa condizione
- può essere sia periferica che autonoma
- tutte le risposte

#### **Nei soggetti diabetici**

- è stato riscontrato una riduzione delle concentrazioni plasmatiche della componente C4 del complemento
- non è stata riportata una riduzione della chemiotassi da parte dei PMN
- vi è una un'alterazione dell'aderenza a livello della parete endoteliale da parte dei neutrofili
- nessuna delle risposte

#### **Le malattie infettive nel paziente diabetico possono portare a**

- coma
- disturbi metabolici
- chetoacidosi
- tutte le risposte

#### **Contestualmente all'aumento della HbA1c, nei pazienti diabetici si osserva:**

- una maggiore glicazione delle immunoglobuline
- maggior deficit cognitivo
- livelli ridotti di trigliceridi
- nessuna delle risposte

#### **Nei polimorfonucleati (PMN) dei pazienti diabetici si osserva:**

- una riduzione della chemiotassi
- un aumento della chemiotassi
- nessuna alterazione della loro funzionalità
- nessuna delle risposte

#### **Il paziente diabetico, in particolare quello sottoposto a terapia insulinica:**

- presenta lo stesso tasso di infezioni rispetto ai non diabetici
- rispetto ai non diabetici, risulta spesso colonizzato a livello cutaneo e nasale da batteri come *Staphylococcus Aureus* con una prevalenza maggiore di meticillino-resistenti
- è più suscettibile ad infezioni Gram + rispetto ai non diabetici
- nessuna delle risposte

#### **I disordini della risposta umorale e di quella mediata da linfociti T:**

- rappresentano uno dei meccanismi associati all'aumento di suscettibilità alle infezioni nel paziente diabetico, secondari all'iperglicemia cronica
- rappresentano l'unico meccanismo di maggior rischio infettivo nel paziente diabetico
- sono tipiche del paziente diabetico ma non impattano sul rischio infettivo
- nessuna delle risposte

#### **Lo sviluppo delle infezioni nel paziente diabetico:**

- è associato ad un'alterazione del microcircolo e una ridotta vascolarizzazione
- è associato ad un'alterata funzionalità immunitaria
- può ostacolare l'azione dei processi infiammatori locali
- tutte le risposte

#### **Nel paziente diabetico, la variabilità glicemica:**

- è associata ad una peggiore prognosi infettiva
- non incide sul peggioramento del quadro infettivo
- riflette le alterazioni qualitative del compenso glicemico
- nessuna delle risposte

#### **La neuropatia motoria e autonoma:**

- favoriscono la stasi urinaria e si associano ad alterata motilità gastrointestinale
- non favoriscono la stasi urinaria
- non sono associate a mobilità gastrointestinale alterata
- nessuna delle risposte

#### **Le infezioni dei soggetti diabetici sono associate a**

- alterazioni della sola immunità innata
- alterazioni sia dell'immunità innata che cellula-mediata
- alterazioni della sola immunità adattativa
- nessuna delle risposte

#### **Uno studio olandese del 2005 ha dimostrato che le persone affette da diabete mellito:**

- presentano un aumentato rischio di infezione solo delle vie respiratorie superiori
- presentano un aumentato rischio di infezione delle vie respiratorie inferiori, delle vie urinarie, di quelle cutanee e delle mucose
- presentano un ridotto rischio di infezioni
- muoiono di meno per infezioni delle vie urinarie

#### **Rispetto ai soggetti non diabetici, i diabetici presentano una maggiore possibilità di sviluppare:**

- polmoniti
- infezioni delle vie urinarie
- infezioni della pelle e dei tessuti molli

- tutte le risposte

**La melioidosi è un'infezione causata da:**

- *Burkholderia pseudomallei*
- *E. coli*
- *Aspergillum*
- nessuna delle risposte

**È stato dimostrato che la batteriuria asintomatica (ASB) nei pazienti diabetici:**

- è 3-4 volte superiore rispetto ai non diabetici
- presenta la stessa incidenza che si registra tra i non diabetici
- incide soprattutto tra la popolazione maschile non-insulino trattata
- nessuna delle risposte

**La batteriuria asintomatica, di norma, non viene trattata ad eccezione**

- delle donne in gravidanza
- di pazienti che devono andare incontro a operazioni urologiche che prevedono sanguinamento della mucosa
- di pazienti affetti da una condizione che rende l'infezione delle vie urinarie (IVU) particolarmente rischiosa
- tutte le risposte

**Nelle IVU, i fattori favorenti sono:**

- glicosuria e immunodeficienza
- alterazione uroteliale
- frequente disfunzione neurologica vescicale
- tutte le risposte

**Tra i pazienti in trattamento con SGLT-2i:**

- vi è un aumento dell'incidenza di infezioni genitali
- vi è una ridotta incidenza di infezioni cutanee e dei tessuti molli
- vi è un rischio minore di sviluppare IVU
- nessuna delle risposte

**Rispetto ai non diabetici, la pielonefrite acuta tra i soggetti diabetici:**

- è 4-5 volte più frequente
- presenta un coinvolgimento bilaterale più frequente
- è associata ad una maggiore frequenza di complicanze quali ascessi renali o perinefrici, PN enfisematosa, necrosi papillare
- tutte le risposte

**Indicare quali tra queste rappresentano le IVU più severe maggiormente riportate tra i soggetti diabetici:**

- pielonefrite enfisematosa
- cistite
- otite esterna maligna
- uretrite

**La pielonefrite enfisematosa:**

- è una grave e rara infezione necrotizzante del rene e dello spazio perirenale
- colpisce soprattutto le donne
- è presente tra i soggetti diabetici con un'incidenza del 70-90%
- tutte le risposte

**L'osteomielite enfisematosa:**

- è di origine monomicrobica
- è di origine polimicrobica
- può essere sia monomicrobica che polimicrobica
- nessuna delle risposte

**Le mucormicosi rientrano tra le infezioni:**

- di batteri Gram -
- di batteri Gram +
- fungine
- di batteri anaerobi

**La mucormicosi rinocerebrale:**

- viene riportata nel 50% dei casi dei pazienti diabetici
- è una rara e opportunistica infezione invasiva
- è causata da funghi della classe degli Zigomiceti
- tutte le risposte

**La classica TRIADE CLINICA della mucormicosi rinocerebrale è costituita da:**

- oftalmoplegia, sinusite dei seni paranasali, proptosi unilaterale con cellulite
- cefalea, proptosi, oftalmoplegia
- febbre, cefalea, dolori gastrointestinali
- nessuna delle risposte

**La neuropatia e l'angiopatia determinano:**

- un maggiore rischio di infezioni cutanee sia batteriche che fungine
- un maggiore rischio di infezioni cutanee di origine esclusivamente batterica
- un maggiore rischio di infezioni delle vie urinarie
- nessuna delle risposte

**Staphylococcus Aureus è un batterio Gram positivo ed è il principale responsabile di:**

- follicolite
- ascessi cutanei
- impetigine
- tutte le risposte

**Nel paziente diabetico, lo Streptococco b-emolitico di gruppo A:**

- è responsabile di erisipela e cellulite

- è il fattore scatenante candidiasi
- è coinvolto nell'insorgenza di mucormicosi
- nessuna delle risposte

#### **Le infezioni cutanee locali, nel paziente diabetico:**

- possono essere causate anche dalla terapia insulinica
- presentano la stessa incidenza rispetto ai non diabetici
- sono tutte facili da trattare
- nessuna delle risposte

#### **Tra le infezioni cutanee una a elevato rischio *quod vitam* per il paziente diabetico è:**

- l'impetigine
- la follicolite
- la fascite necrotizzante
- nessuna delle risposte

#### **La dermatofitosi cutanea e l'onicomicosi:**

- sono caratterizzate da fissurazione della cute
- possono portare a infezioni batteriche secondarie come erisipela e cellulite
- devono essere diagnosticate e trattate accuratamente
- tutte le risposte

#### **L'otite esterna maligna:**

- colpisce principalmente pazienti anziani con diabete o pazienti immunodepressi
- è causata nella maggior parte dei casi da *Pseudomonas Aeruginosa*
- è caratterizzata da otalgia severa e persistente con otorrea purulenta
- tutte le risposte

#### **Il trattamento antibiotico nell'otite esterna maligna:**

- è spesso a base di fluorochinoloni
- non prevede un'associazione aminoglicoside/penicillina
- è esclusivamente topico
- nessuna delle risposte

#### **Tra i fattori di rischio per l'osteomielite non ematogena, oltre al diabete ritroviamo:**

- l'ipertensione
- la psoriasi
- anche la malattia vascolare periferica
- nessuna delle risposte

#### **I pazienti diabetici, presentano un rischio di sviluppare turbecolosi:**

- di 3 volte superiore rispetto ai non diabetici
- di 1,5 volte superiore rispetto ai non diabetici
- paragonabile rispetto ai non diabetici
- nessuna delle risposte

#### **Indicare tra queste la risposta corretta:**

- i diabetici sono maggiormente soggetti a polmoniti nosocomiali
- il tasso di mortalità tra i pazienti diabetici affetti da polmoniti nosocomiali è del 50%
- le polmoniti nosocomiali spesso vengono trattate con ventilazione non invasiva e prevedono un approccio multidisciplinare
- tutte le risposte

#### **L'infezione del piede diabetico:**

- è la minaccia più grave per l'arto inferiore ed è la causa immediata di amputazione nel 25-50% dei casi
- deve essere trattata in maniera aggressiva
- è un'infezione superficiale abitualmente causata da batteri Gram +, mentre le infezioni profonde sono spesso polimicrobiche ed implicano batteri Gram – ed anaerobi
- tutte le risposte

#### **La gestione dell'infezione del piede diabetico necessita di un approccio multidisciplinare che prevede:**

- esame colturale dei tessuti profondi e dell'osso
- trattamento antibiotico
- cura meticolosa della lesione
- tutte le risposte

#### **Le persone con diabete sviluppano infezioni più spesso dei non diabetici e il decorso stesso delle infezioni è anche più complicato:**

- falso
- vero solo per il diabete mellito tipo 1
- vero
- vero solo nei diabetici cardiopatici

#### **Nelle infezioni cutanee nel diabetico lo Streptococco b-emolitico di gruppo A è responsabile di:**

- erisipela e cellulite
- follicoliti, ascessi cutanei e impetigine
- solo infezioni del piede
- sia di erisipela e cellulite che di follicoliti, ascessi cutanei e impetigine

#### **Nelle otiti, la scelta dell'antibiotico:**

- non si discosta dai criteri generali che orientano tanto la terapia antibiotica empirica quanto la profilassi peri-operatoria
- deve essere fatta solo sulla base dell'antibiogramma
- necessita sempre del consulto dell'infettivologo
- viene fatta sempre in urgenza

#### **Le infezioni delle vie urinarie (IVU) non rappresentano una risposta infiammatoria dell'apparato uro-genitale all'invasione batterica**

- vero

- falso
- vero solo nei bambini
- vero solo negli anziani

**Nell'otite esterna maligna il cardine della terapia antibiotica è rappresentato da:**

- molecole con elevata attività intrinseca verso *Pseudomonas* ed altri Enterobatteri
- molecole attive contro il *Mycobacterium Tuberculosis*
- molecole attive verso la *Klebsiella*
- nessuna delle risposte

**La scelta dell'antibiotico in caso di sinusite batterica acuta o di otite media acuta dovrà cadere su molecole:**

- che agiscono anche su miceti
- con spettro di azione relativamente ampio
- che non sono nefrotossiche
- somministrate sempre per via orale

**Si definiscono *complicated skin soft-tissue infection* (cSSTI), le infezioni di cute e tessuti molli che presentano:**

- coinvolgimento profondo (derma profondo-ipoderma)
- necessità di un drenaggio chirurgico
- presenza di segni di SIRS
- tutte le risposte

**Le cavità nasali, il rinofaringe e le cavità pneumatizzate dei seni para-nasali**

- sono normalmente colonizzati da flora batterica residente
- possono essere colonizzati anche da germi acquisiti dall'ambiente esterno
- spesso sono colonizzati tramite *droplets*
- tutte le risposte

**Nella popolazione diabetica il rischio di contrarre un'infezione urinaria:**

- è più basso della popolazione non diabetica
- è più alto nelle donne con età inferiore ai 25 anni
- aumenta moltissimo a causa della presenza in tale patologia di anomalie metaboliche
- nessuna delle risposte

**Le infezioni del tratto urinario si verificano più frequentemente:**

- nelle donne soprattutto diabetiche (3-4 volte più frequenti)
- nelle persone anziane, ricoverate
- nelle portatrici di catetere
- tutte le risposte

**Per il trattamento empirico iniziale di IVU complicate, le recenti linee guida internazionali (NICE, Sanford e EAU)**

**indicano, tra le principali opzioni terapeutiche:**

- solo la terapia endovenosa
- solo la terapia intramuscolare
- il trattamento con i fluorochinoloni
- nessuna delle risposte

**La durata di trattamento suggerita dalle Linee Guida nelle IVU è di:**

- 1 mese
- 7-14 giorni
- 17 giorni
- nessuna delle risposte

**Uno studio pubblicato su NEJM del 2006 ha evidenziato un rischio aumentato di alterazioni della glicemia (sia iper che ipoglicemia) nei pazienti diabetici:**

- in trattamento con alcune molecole appartenenti alla classe dei fluorochinoloni
- in trattamento con macrolidi
- in trattamento con alcune molecole appartenenti alla classe dei fluorochinoloni e macrolidi
- nessuna delle risposte

**Tale effetto però si mostra diverso nella categoria dei fluorochinoloni con:**

- una significativa ma più debole associazione tra ipoglicemia e levofloxacina
- nessuna associazione con la levofloxacina
- una debole associazione solo con la moxifloxacina
- nessuna delle risposte

**Nello stesso studio pubblicato su NEJM del 2006:**

- non è riscontrato un aumento del rischio di ipoglicemia dopo trattamento con ciprofloxacina o moxifloxacina
- il rischio di ipoglicemia si aveva solo nei pazienti immunodepressi
- l'ipoglicemia si verificava solo con le formulazioni endovenose
- tutte le risposte

**Sempre lo studio pubblicato su NEJM del 2006 ha mostrato:**

- un aumento del rischio di iperglicemia nei pazienti in trattamento con gatifloxacina rispetto ai macrolidi
- nessun rischio aumentato di iperglicemia con qualsiasi altro fluorochinolone, eccetto gatifloxacina, rispetto ai macrolidi
- nessun rischio aumentato di iperglicemia con cefalosporine di seconda generazione rispetto ai macrolidi
- tutte le risposte

**Un recente studio norvegese del 2020 ha analizzato i dati provenienti dal registro nazionale su prescrizioni farmaceutiche per sospette IVU, ed ha evidenziato come:**

- i fluorochinoloni e la cefalexina erano associati a tassi di *switch*

di antibioticoterapia inferiori rispetto alle altre categorie di antibiotici

- i fluorochinoloni presentavano maggiori tassi di *switch* di antibioticoterapia rispetto alle cefalosporine
- la cefalosporina di terza generazione mostravano tassi di *switch* più bassi rispetto agli altri antibiotici
- nessuna delle risposte

#### **Un recente studio pubblicato nel febbraio 2021 ha evidenziato come tra i fluorochinoloni:**

- la levofloxacina sembra solo prolungare l'intervallo QT di 4 volte nei diabetici rispetto alla ciprofloxacina
- la levofloxacina sembra solo prolungare l'intervallo QT di 1,5 volte nei non diabetici rispetto alla ciprofloxacina
- la levofloxacina, rispetto alla ciprofloxacina, sembra prolungare l'intervallo QT di 4 volte nei diabetici e di 1,5 volte nei non diabetici
- nessuna delle risposte

#### **Tale effetto di un maggiore prolungamento dell'intervallo QT significativo di levofloxacina rispetto a ciprofloxacina, tra i pazienti diabetici lo si riscontra già dopo:**

- 72 h dall'inizio della terapia
- 72 h dall'interruzione della terapia
- 24 h dall'inizio della terapia
- nessuna delle risposte

#### **Rispetto alla ciprofloxacina, la levofloxacina:**

- sembra avere un effetto iperglicemizzante maggiore solo nei pazienti non diabetici
- riporta lo stesso effetto iperglicemizzante tra la popolazione diabetica
- sembra avere un effetto iperglicemizzante maggiore sia nei soggetti diabetici che non diabetici
- nessuna delle risposte

#### **Tra le donne che soffrono di $\geq 3$ infezioni delle vie urinarie/anno, sono raccomandate alcune misure comportamentali, come:**

- aumentare l'assunzione di liquidi
- evitare di ritardare la minzione
- utilizzare fermenti lattici

- tutte le risposte

#### **Pielonefrite enfisematosa:**

- è una grave e rara infezione necrotizzante del rene e dello spazio perirenale dovuta a batteri gasogeni
- colpisce soprattutto le donne e il diabete mellito risulta essere il fattore di rischio principale, presente dal 70 al 90% dei pazienti
- prevede come terapia empirica l'utilizzo di antibiotici per 14 gg e i fluorochinoloni sono indicati tra le molecole di prima scelta
- tutte le risposte

#### **Nel piede diabetico:**

- la diagnosi eziologica si basa solo sul prelievo profondo, effettuato prima di iniziare qualsiasi terapia antibiotica, di tessuto infetto
- la diagnosi necessita sempre di una biopsia ossea nel caso di osteomielite, o attraverso curettage della ferita, previa adeguata pulizia della ferita stessa
- la diagnosi eziologica si basa sul prelievo profondo, effettuato prima di iniziare qualsiasi terapia antibiotica, di tessuto infetto e a volte necessita di una biopsia ossea nel caso di osteomielite, o attraverso curettage della ferita, previa adeguata pulizia della ferita stessa
- nessuna delle risposte

#### **In caso di osteomielite la durata del trattamento varia:**

- da 1-3 settimane in presenza residua di tessuti molli (no osso)
- dalle 4-6 settimane in presenza di revisione estesa con residui ossei
- oltre i 3 mesi se in opzione chirurgica
- tutte le risposte

#### **Nel trattamento dell'otite esterna maligna:**

- i fluorochinoloni per via venosa a dosaggio elevato permettono di ottenere una risposta favorevole nel 90% dei casi, grazie anche all'ottima penetrazione nelle strutture ossee
- non è utile associare una Penicillina anti *Pseudomonas*
- sono utili gli antibiotici topici
- nessuna delle risposte





## Come ottenere i crediti ECM

Il corso FAD è fruibile sul sito [www.unannoinsieme.it](http://www.unannoinsieme.it).

Una volta visionati i moduli formativi il discente, per ricevere i crediti ECM, dovrà compilare i questionari di valutazione e gradimento direttamente sul sito e scaricare poi l'attestato ECM.

Per eventuali informazioni contattare Axenso, il provider ECM, al n. 02 36692 890

Progetto realizzato con il  
contributo non condizionante di

