

Στοματική μονιλίαση σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς

Περίληψη

Ν. Σάιλερ
Ι. Μπουκοβίνας
Αλκ. Σκεντέρη
Αικ. Μπόνη
Αλ. Αρματάς
Κλ. Βολιώτης

Πιστεύεται ότι η στοματική μονιλίαση ανευρίσκεται συχνότερα στους διαβητικούς και μάλιστα πολλές φορές είναι ασυμπτωματική^{2,4}. Για να εκτιμήσουμε αυτό, συγκρίναμε την συχνότητα ασυμπτωματικής στοματικής μονιλιάσεως σε 87 μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς (NIDDM) και σε 20 υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας. Εξαιρέθησαν από την μελέτη άτομα που έπαιρναν κορτικοστεροειδή ή ανοκατασταλτικά φάρμακα ή με ιστορικό κακοήθειας ή προσφάτου λήψεως αντιβιοτικών. Ελήφθησαν επιχρίσματα από την γλώσσα και την στοματική κοιλότητα, τα οποία εξετάστησαν κυτταρολογικώς, λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζει η μέθοδος έναντι των συνήθων καλλιέργειών. Συνολικά, βρέθηκε σημαντική διαφορά σταματικής μονιλιάσεως μεταξύ διαβητικών (21,84%) και μαρτύρων (0%) ($p < 0,001$). Στην ομάδα των διαβητικών δεν βρέθηκε καμία σχέση μεταξύ μονιλιάσεως και γλυκόζης πλάσματος ή αμφιβληστροειδοπάθειας. Συμπερασματικώς στον NIDDM υπάρχει προδιάθεση για στοματική μονιλίαση και η προδιάθεση αυτή είναι ανεξάρτητη από την ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη.

Η μονιλίαση είναι φλεγμονή που οφείλεται σε κάποιο από τα είδη του μύκητα *Candida*. Ο μύκης αυτός αποτελεί μέρος της φυσιολογικής στοματικής χλωρίδος σε ποσοστό 44-55%¹ όπως αποδεικνύεται με καλλιέργεια. Αν και πολυάριθμα στελέχη του μύκητα μπορούν ν' απομονωθούν από την στοματική κοιλότητα, το επικρατών στέλεχος σε νοσοκομειακούς ασθενείς είναι η *Candida Albicans*^{2,3}. Η κλινική διάγνωση της στοματικής μονιλιάσεως στηρίζεται στην αναγνώριση των κοκκιωδών, διαβρωτικών και ψευδομεμβρανωδών μορφών της λοίμωξης μαζί με τις εύκολα απομακρυνόμενες λευκωπές πλάκες⁴. Όμως μπορεί να υπάρχει εποικισμός με απουσία κλινικών βλαβών⁵. Αν και οι καλλιέργειες προτιμώνται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης, η κυτταρολογική εξέταση κατά PAP επιχρισμάτων είναι μία μέθοδος που έχει αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα κυρίως επειδή υπερτερεί σε ταχύτητα και κόστος. Ακόμη προσφέρει το πλεονέκτημα της διάκρισης, με κυτταρολογικούς όρους, φορείς από ενεργό λοίμωξη. Μ' αυτήν ανευρίσκονται τόσο τα βλαστοσπόρια όσο και οι διαβρωτικές μορφές του μύκητα, το δε υψηλό πο-

σοστό φορέων *Candida* στον γενικό πληθυσμό μεγενθύνει το νέκτημα της κυτταρολογίας καθ' ότι μόνον οι θετικές καλλιέργειες είναι ανεπαρκείς για την διάγνωση της στοματικής μονιλιόσεως⁶.

Ομάδες πληθυσμού που θεωρούνται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μονιλιασικές λοιμώξεις είναι οι καρκινοπαθείς, οι λαμβάνοντες κορτικοστεροειδή και/ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα καθώς και αυτοί που λαμβάνουν αντιβιοτικά. Επιπροσθέτως πιστεύεται ότι οι μονιλιασικές λοιμώξεις είναι περισσότερο συχνές σε ασθενείς με διαβήτη. Προτάθηκε μάλιστα ότι υψηλότερος βαθμός εποικισμού συμβαίνει σε διαβητικούς ασθενείς με φτωχή ρύθμιση σακχάρου¹⁰, αν κι ελλείπουν οι αποδείξεις για το τελευταίο^{7,8}.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να προσδιορίσουμε την συχνότητα του εποικισμού της στοματικής κοιλότητας από *Candida* σε ασθενείς με NIDDM έναντι υγιών ατόμων και να αποκαλύψουμε τυχόν υπάρχουσα σχέση μεταξύ μονιλιόσεως - ρύθμισης διαβήτου - αμφιβληστροειδοπάθειας (έκφραση μικροαγγειοπάθειας). Οι παράμετροι που εκτιμήθηκαν είναι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και ο τύπος, η γλυκόζη ορού, η *HbA1* και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Ασθενείς - Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 87 μη ινσουλινοθεραπευόμενοι διαβητικοί ασθενείς και 20 υγιείς αντιστοίχου ηλικίας. Από τους διαβητικούς 63 ήσαν άνδρες και 24 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 63,4 έτη (40 ως 85 ετών). Εξαιρέθησαν από την μελέτη άτομα που είχαν ιστορικό κακοήθειας ή ελάμβαναν κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά ή είχαν ιστορικό προσφάτου λήψεως αντιβιοτικών.

Έγινε κυτταρολογική εξέταση κατά PAP επιχρισμάτων που ελήφθησαν από την γλώσσα και την στοματική κοιλότητα και αφού μονιμοποιήθηκαν με cytospray εξετάστηκαν μικροσκοπικά από δύο έμπειρους κυτταρολόγους για ύπαρξη *Candida*. Τα μικροσκοπικά ευρήματα ομαδοποιήθηκαν στις παρακάτω κατηγορίες^{1,11,12}.

0: αρνητικά, αρκετά επιθηλιακά κύτταρα χωρίς μύκητες.

+ C: μη διηθητικός εποικισμός, διάσπαρτες αποικίες μυκήτων σε συνδυασμό με επιθηλιακά κύτταρα.

+ 1: διηθητικός εποικισμός, ποικίλος αριθμός ψευδομυκηλιακών μορφών.

Εξετάστηκαν επισκοπικώς για την ύπαρξη κλινικής μονιλιόσεως και κατόπιν οι ασθενείς βυθοσκοπήθηκαν για την ύπαρξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας²⁴. Από κάθε ασθενή ελήφθησαν τουλάχιστον τρία σάκχαρα νηστείας εντός ενός μηνός και προσδιορίστησαν η *HbA1* και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και ο τύπος των κατά την υποδοχή τους στα E.I. Η *HbA1*, δείκτης καλής ρυθμίσεως του σακχάρου, μετρήθηκε με την μέθοδο της ιοντοανταλλακτικής χρωματογραφίας (μέθοδος μικροστηλών-Pierce) με φυσιολογικές τιμές 6,2-8,4%.

Στην ομάδα των υγιών μαρτύρων ελήφθη ένα πλήρες ιστορικό και έγινε στοματική εξέταση. Η συχνότης εποικισμού, η γλυκόζη αίματος, η *HbA1* και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια εκτιμήθηκαν με την χ^2 - κατανομή. Χωρίσαμε τους ασθενείς αναλόγως των σακχάρων αίματος νηστείας και *HbA1* σε τρεις ομάδες:

ΟΜΑΣ Α: Σάκχαρα νηστείας μέχρι 150 και *HbA1* < 8,4%

ΟΜΑΣ Β: Σάκχαρα νηστείας 151-200 και *HbA1* 8,5-10,5%

και ΟΜΑΣ Γ: Σάκχαρα νηστείας > 200 και *HbA1* > 1 10,5%

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα φαίνονται στους παρακάτω πίνακες 1 και 2.

Σε κανένα μάρτυρα δεν βρέθηκαν αποικίες *Candida*. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ μαρτύρων και διαβητικών στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Από τους διαβητικούς οι 68 (78%) ήταν αρνητικοί για μονίλια και 19 (22%) ήταν θετικοί (10 κατηγορία + C και 9 κατηγορία + 1). Από τους αρνητικούς για μονίλια οι 21 (31%) είχαν σάκχαρα νηστείας < 150 και *HbA* < 8,4% (Ομάδα Α), οι 24 (35%) σάκχαρα νηστείας 151-200 και *HbA1* 8,5-10,5% (Ομάδα Β) και οι 23 (34%) σάκχαρα νηστείας > 200 και

Πίνακας 1. Σύγκριση αρνητικού, μη διηθητικού και διηθητικού εποικισμού

	Διαβητικοί (n=87)	Μάρτυρες (n=20)
Αρνητικοί (0)	68 (78%)	20 (100%)
Μη διηθητικοί (+C)	10 (11%)	0 (0%)
Διηθητικοί (+1)	9 (11%)	0 (0%)

Πίνακας 2. Συσχέτιση σακχάρου αίματος - HbA1 - Διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και συχνότητας εποικισμού από *Candida*

	Σάκχαρο Ομάδα Α	αίματος Ομάδα Β	νηστείας Ομάδα Γ	Αμφιβληστρο- ειδοπάθεια
HbA1	100-150 mg% <8,4%	151-200 mg% 8,5-10,5%	>200 mg% >10,5%	
Αρνητικοί για μονίλια (n=68)	21 (31%)	24 (35%)	23 (34%)	15 (22%)
Θετικοί για μονίλια (είτε ομάδα + C είτε + 1 (n=19)	4 (21%)	8 (42%)	7 (36%)	4 (21%)
P < 0,001		0,5 < 0,1		P > 0,5

HbA1 > 10,5% (Ομάδα Γ), ενώ 15 άτομα είχαν αμφιβληστροειδοπάθεια.

Από τους θετικούς οι 4 (21%) ανήκουν στην Ομάδα Α, οι 8 (42%) ανήκαν στην Ομάδα Β και οι 7 (36%) ανήκαν στην Ομάδα Γ, ενώ 4 (21%) είχαν αμφιβληστροειδοπάθεια. Συνολικά λοιπόν βρέθηκε σημαντική διαφορά στοματικής μονοκλιμάσεως μεταξύ διαβητικών και μαρτύρων (P < 0,001), ενώ δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ σακχάρου νηστείας - HbA1 (0,5 < 0,001), ενώ δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ σακχάρου νηστείας - HbA1 (0,5 < P < 0,1), αμφιβληστροειδοπάθειας (P > 0,5) και στοματικής μονοκλιμάσεως.

Συζήτηση

Πολλά έχουν γραφεί και ειπωθεί^{21,22,23,24} για την μονοκλιμάση στους διαβητικούς ασθενείς, αφορώντας κυρίως την αιδοιοκολπική λοίμωξη. Οι κλινικές παρατηρήσεις (χωρίς όμως τεκμηριωμένες μελέτες) μας ώθησαν να ερευνήσουμε την στοματική κοιλότητα ως τόπο εποικισμού από *Candida*.

Χρησιμοποιώντας την κυτταρολογική εξέταση επιχρισμάτων ως ένα απλό, διαγνωστικό, με αναπαραγωγίμα αποτελέσματα μέσο, βρήκαμε μία στατιστικώς σημαντική αύξηση της στοματικής μονοκλιμάσεως μεταξύ των διαβητικών, συγκρινόμενη με υγιείς μάρτυρες αναλόγου ηλικίας. Με τα καλώς καθορισμένα μικροσκοπικά κριτήρια η τεχνική αυτή καταδεικνύει τον πραγματικό εποικισμό από *Candida*.

Για να καθορίσουμε τυχόν προδιαθεσικούς

παράγοντες γι' αυτόν τον αυξημένο εποικισμό προσδιορίσαμε διαφόρους παραμέτρους. Αν και η εξέταση των λευκών αιμοσφαιρίων δεν έδειξε συσχέτιση με το βαθμό εποικισμού, η ίδια η φύση των αμυντικών μηχανισμών κατά της *Candida* μας κατευθύνει στην σκέψη ότι πιθανές λειτουργικές διαταραχές των πολυμορφοκυττάρων^{13,18} ή της κυτταρικής ανοσίας^{19,20} μπορούν να παίζουν σημαντικό ρόλο σ' αυτόν τον εποικισμό. Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο αριθμός των T-κυττάρων αυξάνεται στην κυκλοφορία σε πρόσφατα διαγνωσμένο διαβήτη τύπου Ι και ότι αυτό συμβαίνει με την ταυτόχρονη παρουσία άλλων ανοσολογικών φαινομένων, π.χ. αντινησιδιακών αντισωμάτων. Πιστεύεται ότι συμβαίνουν πολλές μεταβολικές διαταραχές και στα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα²⁵. Μειωμένη κινητικότητα των ουδετεροφίλων έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με διαβήτη, ακόμη και στους μη διαβητικούς, πρώτου βαθμού, συγγενείς τους^{26,27}. Το βιοχημικό μόριο που φαίνεται να ενοχοποιείται περισσότερο για την εξασθένηση της λευκοκυτταρικής λειτουργίας είναι η ίδια η γλυκόζη, ενδεχομένως μέσω της οδού της αναγωγής της αλδόξης (μετατροπή της περίσσειας γλυκόξης σε σορβιτόλη, ανταγωνισμός για το NADPH, επαγωγή της οδού των πολυολών, αναστολή ενδοκυττάρων οξειδωτικών διεργασιών που επιδεινώνεται με την υπεργλυκαιμία).

Η προδιάθεση του διαβητικού ασθενούς σε λοίμωξη από παθογόνα στελέχη μυκήτων εξηγήθηκε από τα αυξημένα επίπεδα γλυκόξης στους ιστούς που συνοδεύονται και από αυξημένο αριθμό αποικιών²¹. Επιπροσθέτως έχει δειχθεί μία ου-

σιώδης συσχέτιση μεταξύ γλυκόζης σιάλου και αναπτύξεως *Candida*²². Έτσι φαίνεται πιθανόν ότι θα αναμένεται μία ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ ρυθμίσεως σακχάρου αίματος και αναπτύξεως στοματικού εποικισμού. Μετρώντας τρεις τουλάχιστον τιμές σακχάρου νηστείας σε ένα μήνα καθώς και HbA1 κατά την υποδοχή των ασθενών δεν βρήκαμε κάποια σχέση μεταξύ της ρύθμισης του σακχάρου και της συχνότητας εποικισμού, όπως δείχνουν ορισμένες μελέτες²³, τα αποτελέσματά μας όμως συμφωνούν με αυτά άλλων ερευνητών²⁴.

Οι αγγειακές βλάβες έχουν επίσης συσχετισθεί με την συχνότητα και την βαρύτητα ορισμένων λοιμώξεων σε διαβητικούς ασθενείς⁹. Δερματική σταφυλοκοκκίαση, μυκητιάσεις βλεννογόνων, βακτηριουρίες είναι συχνότερες στους διαβητικούς και κυρίως στους αρρυθμιστούς. Ακόμη οι διαβητικοί βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν σταφυλοκοκκική ή από GRAM (-) βακτήρια πνευμονία, ειδικά όταν συνυπάρχει κετοξέωση. Η φυματίωση είναι συχνότερη στον διαβητικό πληθυσμό, ενώ όταν υπάρχει λοίμωξη δέρματος ενοχοποιούνται μικτοί, αερόβιοι και αναερόβιοι, πληθυσμοί που μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση. Αυτός ειδικά ο συνδυασμός ενδέχεται να ευνοείται από την ιστική υποξία, απόρροια της μακρο-και μικροαγγειοπάθειας που επιπλέκουν τον διαβήτη. Ορισμένες λοιμώξεις συμβαίνουν αποκλειστικά στους διαβητικούς, όπως κακοήθης εξωτερική οτίτις, εμφυσηματώδης πνευμονοφρίτης και χολοκυστίτις, ρινεγκεφαλική μυκορμύκωση (οφειλόμενη σε μύκητες του γένους *Mucor*). Τα παραπάνω μπορεί να οφείλονται σε επιβάρυνση των ανοσολογικών διαταραχών από τις υπερπλαστικές αλλοιώσεις στη βασική μεμβράνη του επιθηλίου των τριχοειδών που προκαλούν ελαττωμένη κινητικότητα των λευκοκυττάρων και διάχυση των ουσιωδών ιχνοστοιχείων στους ιστούς. Ως δείκτης αυτών των αγγειακών βλαβών έχει προταθεί η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια⁴. Στην δική μας μελέτη δεν βρέθηκε να έχει όμως σχέση ο βαθμός εποικισμού από *Candida* με την παρουσία αμφιβληστροειδοπάθειας και τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με την μελέτη των Bartholomew G, Rodu B, Bell D²⁴.

Συμπερασματικώς, στους NIDDM ασθενείς υπάρχει προδιάθεση για στοματική μονιλίαση που φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την ρύθμιση του διαβήτη και την αμφιβληστροειδοπάθεια.

Summary

Sailer N, Boukovinas I, Skenteri A, Boni C, Armatas A, Voliotis KI. Oral Candidiasis in NIDDM patients. Hellen Diabetol Chron 1995; 2: 149-153.

In order to study the frequency of asymptomatic oral candidiasis in NIDDM patients we examined the cytological smears taken from the tongue and buccal mucosa in 87 patients with NIDDM and with those in 20 age and sex matched controls. Overall, a significant difference in *Candida* species colonization was found between patients with diabetes and controls ($p < 0,001$). We conclude that in NIDDM there is a predisposition to oral candidiasis and that this predisposition is independent of glyucose control or diabetic retinopathy.

Βιβλιογραφία

1. *Arendorf IM, Walker DM.* The prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol* 1980; 25: 1-10.
2. *Shipman B.* Clinical evaluation of oral candida in cancer chemotherapy patients. *J Prosthet Dent* 1979; 41: 63-67.
3. *Odds FC, Evans E.* Distribution of pathogenic yeasts and humoral antibodies to *Candida* among hospital patients. *J Clin Pathol* 1980; 33: 750-56.
4. *Bennett JE.* Candidiasis. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 9th ed. Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD, Eds New York. McGraw-Hill. 1980: 741-42.
5. *Hoffman H.* Mycology. In *Oral Microbiology*. 2nd ed. Nottle WL. Ed St Louis, MO, Mosby, 1973: 206.
6. *Kobayashi GS.* Fungi. In *Microbiology* 3rd ed. Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS, Eds Philadelphia. PA. Harper & Row. 1980: 818-50.
7. *Wheat JL.* Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3: 187-97.
8. *Bagdade JD.* Infection in diabetes. *Postgrad Med* 1976; 59: 160-64.
9. *Edwards JE, Tilman DB, Miller ME, Pitchon HE.* Infection in diabetes mellitus. *West J Med* 1979; 130: 515-21.
10. *Rayfield EJ, Auli MJ, Kensch GT, Brothers MT, Nechemias C, Smith A.* Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982; 72: 439-450.
11. *Budtz-Jorgensen E, Stenderup A, Grabovicki M.* An epidemiologic study of yeasts in elderly denture wearers. *Community Dent Oral Epidemiol* 1975; 3: 115-19.
12. *Davenport JC.* The oral distribution of *Candida* in denture stomatitis. *Br Dent J* 1970; 129: 151-56.
13. *Jackson RA, Bryan CS, Weeks BA.* Pharyngitis of Can-

- didia albicans by polymorphonuclear leukocytes from normal and diabetic subjects. *Adv Exp Med Biol* 1979; 121: 33-37.
14. *Bybee MD, Rogers DE.* The phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes obtained from patients with diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1964; 64: 1-13.
 15. *Miller ME, Baker I.* Leukocyte function in juvenile diabetes mellitus: hormonal and cellular aspects. *J Pediatr* 1972; 81: 979-82.
 16. *Bagdade JD, Mielson KL, Bulger RJ.* Reversible abnormalities in phagocyte function in poorly controlled diabetic patients. *Am J Med* 1972; 263: 452-56.
 17. *Mowat AG, Baum J.* Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284: 621-27.
 18. *Hill HR, Sauls HS, Dettloff JL, Quie PG.* Impaired leukotactic responsiveness in patients with juvenile diabetes mellitus. *Clin Immunol Immunopathol* 1974; 2: 395-403.
 19. *Brody JI, Merlie K.* Metabolic and biosynthetic features of lymphocytes from patients with diabetes mellitus: similarities to lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 1970; 19: 193-201.
 20. *Delespesse G, Duchateau J, Bastien PA.* Cell mediated immunity in diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol* 1974; 18: 461-67.
 21. *Knight L, Fletcher J.* Growth of *Candida albicans* in saliva: stimulation of glucose associated with antibiotics, corticosteroids and diabetes mellitus. *J Infect Dis* 1971; 123: 371-77.
 22. *Odds FC, Evans EGV, Taylor MAR, Wales JK.* Prevalence of pathogenic yeasts and humoral antibodies to *Candida* in diabetic patients. *J Clin Pathol* 1978; 31: 840-44.
 23. *Tapper-Jones LM, Aldred MJ, Walker DM, Hayes TM.* Candidal infections and populations of *Candida albicans* in mouths of diabetics. *J Clin Pathol* 1981; 34: 706-11.
 24. *Bartholomew G, Rodu B, Bell D.* Oral Candidiasis in Patients with Diabetes Mellitus: A Thorough Analysis. *Diabetes Care* 1987; 5: 607-612.
 25. *Reeves W, Wilson R.* Infection, Immunity and Diabetes. *International Textbook of Diabetes Mellitus* by Alberti, 1992.
 26. *Mowat AG, Baum J.* Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with Diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1971; 284: 621-627.
 27. *Molenaar DM, Palumbo PJ, Wilson WR, Ritts RE.* Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their non-diabetic first-degree relatives. *Diabetes* 1970; 25 (suppl. 2): 880-883.
-