



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ALTERAÇÕES SALIVARES NA DIABETES**

Trabalho submetido por  
**Francisca Torrão Monteiro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Setembro de 2020**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ALTERAÇÕES SALIVARES NA DIABETES**

Trabalho submetido por  
**Francisca Torrão Monteiro**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Maria Alzira Cavacas**

e coorientado por  
**Mestre Gonçalo Pereira**

**Setembro de 2020**



## **Agradecimentos**

Aos meus orientadores Prof. Doutora Maria Alzira Cavacas e ao Mestre Gonçalo Pereira por toda a dedicação, tempo, paciência e ensinamentos que dedicaram ao longo deste trabalho. São, sem dúvida, dois exemplos de profissionalismo a seguir.

À minha mãe, por estar sempre lá, ser o meu maior apoio, e me ter dado uma educação cheia de valores que me tornaram na mulher que sou. Nunca terei palavras suficientes para agradecer tudo o que me deu. A minha melhor ouvinte, conselheira e exemplo de força.

Ao meu pai, por todo o apoio, carinho e por nunca ter deixado que me faltasse nada. Sempre me incentivou a dar o meu melhor e a não desistir. Sem ele não estaria onde estou hoje e estarei eternamente grata.

Às minhas irmãs, Mariana, Leonor e Inês por toda a paciência e amor que nos une. São a alegria da minha vida e as minhas maiores companheiras.

Aos meus avós, Ana, José, Lina e Raul, que são um alicerce na minha vida, participaram ativamente na minha educação e estiveram sempre presentes. Por todo o carinho e compreensão.

Às minhas amigas, que sempre me ouviram e apoiaram.

Às minhas colegas de box que tornaram estes anos numa experiência única.

Aos meus colegas e amigos que o MIMD me deu e um agradecimento especial ao meu amigo João Gonçalves que foi incansável ao longo destes cinco anos.



## **Resumo**

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica de origem endócrina que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo o resultado de uma deficiência na secreção de insulina e/ou na sua ação. O aumento da prevalência da DM ao longo dos anos, assim como das suas morbidades, tornou-se um importante problema de saúde pública a nível mundial.

A saliva é um fluido de extrema importância para a manutenção da homeostasia do corpo humano, e alterações quantitativas e/ou qualitativas podem levar a severas complicações na saúde do indivíduo. A saliva para além das funções protetoras e digestivas, ainda tem um papel na própria fonação do indivíduo. O diagnóstico salivar oferece uma abordagem fácil, barata, segura e não-invasiva para a deteção precoce de doenças orais, assim como sistémicas.

A principal característica da DM é a hiperglicemia (elevados níveis de glicose no sangue), a qual está associada a complicações macro e microvasculares, com conseqüente compromisso da função das glândulas salivares, levando à redução da excreção de saliva e a alterações na sua composição. Estas alterações detetáveis na saliva tornam-na numa fonte de biomarcadores na deteção de inúmeras doenças.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; saliva; alterações salivares



## **Abstact**

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic endocrine disease that affects millions of people around the world and is the result of a deficiency in insulin secretion and/or its action. The increased prevalence of DM over the years, as well as its morbidities, has become an important public worldwide health problem.

Saliva is a fluid of extreme importance for the maintenance of human body homeostasis, and quantitative and/or qualitative changes can lead to severe complications in the individual's health. Saliva, besides the protective and digestive functions, still has a role in the individual's own phonation. The salivary diagnosis offers an easy, non-expensive, safe and non-invasive approach to the early detection of oral as well as systemic diseases.

The main characteristic of DM is hyperglycemia (high blood glucose levels), which is associated with macro and microvascular complications, with a consequent commitment of salivary gland function, leading to reduced excretion of saliva and changes in its composition. These detectable changes in saliva make it a source of biomarkers in detecting numerous diseases.

Keywords: Diabetes Mellitus; saliva; salivar changes



<b>I. INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>II. DESENVOLVIMENTO</b>	<b>11</b>
<b>1. Diabetes Mellitus</b>	<b>11</b>
1.1. Conceito e epidemiologia	11
1.2. Classificação	13
1.2.1. Diabetes Mellitus tipo 1	13
1.2.2. Diabetes Mellitus tipo 2	18
1.2.3. Diabetes Mellitus Gestacional	21
1.2.4. Outros tipos de Diabetes Mellitus	23
1.3. Diagnóstico	24
1.4. Complicações sistêmicas	26
1.4.1. Complicações microvasculares	26
1.4.2. Doença cardiovascular	30
1.5. Complicações orais	32
1.5.1. Doença Periodontal	32
1.5.2. Xerostomia	33
1.5.3. Halitose	34
1.5.4. Cárie	35
1.5.5. Síndrome da Boca Ardente	37
1.5.6. Alterações das glândulas salivares	37
<b>2. Saliva</b>	<b>39</b>
2.1. Glândulas salivares	40
2.2. Constituintes da saliva	42
2.3. Funções da Saliva	43
<b>3. Diabetes Mellitus e alterações salivares</b>	<b>45</b>
<b>III. CONCLUSÃO</b>	<b>53</b>
<b>IV. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>55</b>



## **Lista de abreviaturas**

ADA - American Diabetes Association

AVC - Acidente vascular cerebral

cAMP - Adenosina monofosfato cíclico

CSV - Compostos sulfurados voláteis

DCV - Doença cardiovascular

DM - Diabetes Mellitus

DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

DMG - Diabetes mellitus gestacional

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

FC - Fatores de crescimento

FPG - Glicose plasmática em jejum

HbA<sub>1C</sub> - Hemoglobina glicosilada

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HLA - Antígeno leucocitário humano

IFG - Glicose em jejum comprometida isolada

Ig - Imunoglobulina

IGT - Hiperglicemia intermédia

IL - Interleucinas

IRC - Insuficiência respiratória crónica

K<sup>+</sup> - Potássio

LADA – Diabetes autoimune latente em adultos

MMP - Metaloproteinases da matriz

MODY - Maturity Onset Diabetes of the Young

Na<sup>+</sup> - Sódio

OMS - Organização Mundial da Saúde

PG - Glicose plasmática

ROS - Espécies reativas de oxigénio

SBA - Síndrome da Boca Ardente

SLPI - Inibidor de protease secretora de leucócitos

SNP - Sistema nervoso periférico

TFG - Taxa de filtração molecular

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral- $\alpha$

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

$\alpha$  – Alfa

$\beta$  – Beta

## I. Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas que envolvem o metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas. É caracterizada por um estado de hiperglicemia persistente o qual resulta em defeitos na secreção de insulina, na sua ação ou em ambos (Karamanou, 2016).

A DM é conhecida desde a antiguidade. Foram encontrados registos desta doença em papiros egípcios, na antiga literatura médica indiana e chinesa, assim como no trabalho de antigos médicos gregos e árabes. No século II dC, Aretaeus da Capadócia forneceu a primeira descrição precisa da diabetes, usando o termo diabetes, sendo o termo mellitus adicionado mais tarde, no século XVII, por Thomas Willis na tentativa de descrever o sabor extremamente doce da urina. Importantes trabalhos de outros cientistas permitiram perceber melhor esta doença e até mesmo conseguir tratá-la (Karamanou, 2016).

A DM é um problema de saúde pública, uma vez que para além de ter importantes repercussões sociais, é uma doença crónica que afeta um número crescente de indivíduos de diferentes países que se encontram em diferentes estágios de desenvolvimento tanto económico como social. A DM é classificada em quatro tipos clínicos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que resulta da destruição das células  $\beta$  e geralmente leva à deficiência absoluta de insulina; diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que resulta num progressivo defeito na secreção de insulina associado à resistência à insulina; diabetes mellitus gestacional (DMG) e outros tipos específicos de diabetes devido a outras causas (Lima-Aragão *et al.*, 2016).

Doenças sistémicas como a diabetes comprometem a função da glândula salivar e consequentemente influenciam a quantidade e a qualidade da saliva produzida. Alterações nas propriedades físicas e nos componentes químicos da saliva podem servir como parâmetros de diagnóstico e, dessa forma, os testes de saliva podem ser usados como testes complementares na deteção de diversas doenças como a diabetes. A saliva tem vantagens sobre o soro, incluindo a sua simples colheita e não invasiva, o seu fácil transporte, armazenamento e manuseamento. A grande variedade de componentes encontrados na saliva permite o seu uso no diagnóstico, prognóstico e monitorização de doenças, como doenças congénitas ou hereditárias,

doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, cancro, infeções, diabetes, cárie dentária, doença periodontal, entre outras (Lima-Aragão *et al.*, 2016).

As diferenças na composição e produção de saliva foram observadas anteriormente entre indivíduos diabéticos e não diabéticos e percebeu-se que esta parece ser útil e importante para avaliar alterações fisiológicas (Lima-Aragão *et al.*, 2016).

A DM destaca-se, atualmente, como uma importante causa de morbidade e mortalidade. Estimativas globais indicam que cerca de 400 milhões de pessoas vivem com DM, a qual corresponde a 8,3% da população mundial, e este número poderá chegar a 592 milhões em 2035. Pensa-se, ainda, que aproximadamente 50% dos pacientes diabéticos desconhecem que têm a doença. No que se refere à mortalidade, estima-se que 5,1 milhões de pessoas com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos morreram no decorrer da diabetes em 2013. Até 2030, a DM pode passar de nona para sétima nas causas mais importantes de morte mundialmente (Flor & Campos, 2017; Forouhi & Wareham, 2014).

O envelhecimento da população, a crescente taxa de sedentarismo e obesidade são considerados os principais fatores responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência da diabetes em todo o mundo. Este cenário tem gerado elevados custos tanto a nível financeiro como a nível social ao paciente e a todo o sistema de saúde (Flor & Campos, 2017).

## II. Desenvolvimento

### 1. Diabetes Mellitus

#### 1.1. Conceito e epidemiologia

O termo Diabetes Mellitus refere-se a um grupo de doenças metabólicas crónicas, cuja principal característica é a hiperglicemia (Novotna *et al.*, 2015).

Atualmente, é utilizada a classificação da diabetes pela ADA (American Diabetes Association), que realça a etiologia da doença (Novotna *et al.*, 2015).

A classificação anteriormente utilizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1985 era baseada no tratamento da doença e distinguiu DM, DMG e hiperglicemia intermédia. A diabetes tipo 1, segundo esta classificação, pertence ao subgrupo diabetes mellitus dependente de insulina (Novotna *et al.*, 2015).

A diabetes é um problema de saúde global, uma vez que o número de doentes em 2015 foi de 415 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo 90% dos casos DM2, que corresponde a 8,3% da população adulta (Abd-Elraheem *et al.*, 2017).

Em Portugal, observa-se anualmente um crescimento do número de novos casos diagnosticados com DM, como se pode observar na tabela 1 (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016).

Tabela 1- Incidência da diabetes em Portugal (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016).

	2000	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	% tcma 2006-2015
<b>N.º de novos casos por 100 000 indivíduos</b>	377,4	460,8	511,1	581,9	571,1	623,5	651,8	500,9	557,1	522,1	<b>591,5</b>	<b>2,8%</b>
<b>N.º Total de Novos Casos Estimados</b>	38 988	48 534	53 938	61 466	60 385	65 921	68 715	52 531	58 090	54 167	<b>61 169</b>	<b>584 916</b>

A prevalência da DM na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos foi de 13,3% em 2015, a qual corresponde a mais de 1 milhão de

portugueses. Destes, a DM1 em crianças e jovens com idades compreendidas entre os 0 e os 19 anos representa apenas 0,16% da população (3 327 indivíduos) (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016).

Atualmente, continua a existir uma significativa percentagem de indivíduos com DM não diagnosticada (Diagrama 1) (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016).

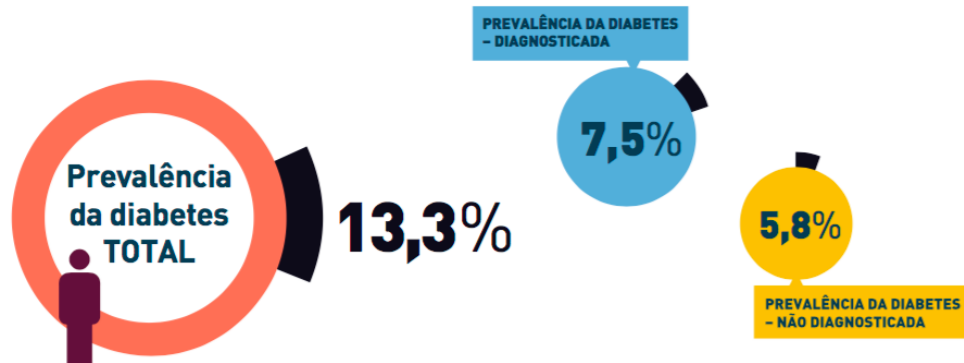


Diagrama 1- Prevalência da diabetes em Portugal (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016).

## 1.2. Classificação

A DM pode ser classificada em 3 tipos principais: Diabetes Mellitus tipo 1, Diabetes Mellitus tipo 2 e Diabetes Mellitus Gestacional (Yi *et al.*, 2016).

Historicamente, a distinção entre a DM1 e DM2 dependia principalmente do aspeto clínico, como a idade em que a doença se manifestou inicialmente, a presença de cetose e a dependência de insulina (Yi *et al.*, 2016).

No entanto, na prática clínica, foi possível verificar que pacientes diabéticos apresentavam características de DM1 e DM2 que facilmente podiam gerar confusão (Yi *et al.*, 2016).

Existem ainda outros tipos de diabetes que resultam de síndromes de doenças monogénicas (como a diabetes neonatal e Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)), doenças do pâncreas exócrino (como a fibrose quística e pancreatite) e diabetes induzida por drogas ou produtos químicos (como o uso de glicocorticóides, o tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou após transplante de órgãos) (Care & Suppl, 2020c).

### 1.2.1. Diabetes Mellitus tipo 1

A Diabetes Mellitus tipo 1 é uma doença crónica autoimune caracterizada pela destruição das células beta ( $\beta$ ) pancreáticas secretoras de insulina. Desta, resulta a incapacidade na produção de insulina sendo necessária a administração de insulina exógena (Rak & Bronkowska, 2019).

A destruição autoimune das células ocorre de forma irreversível e a doença é incurável (Wu *et al.*, 2013).

### Etiologia

A causa desta doença permanece desconhecida, contudo, existem fatores genéticos que aumentam a suscetibilidade à doença, assim como fatores ambientais (Rak & Bronkowska, 2019).

### Incidência

A DM1 aparece de forma repentina e pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum na infância (Rak & Bronkowska, 2019). Idades compreendidas entre os 5-7 anos e perto da puberdade são as mais suscetíveis para desenvolver a DM1 e existe uma prevalência maior no sexo masculino, contrariamente ao que se verifica na maioria das doenças autoimunes, as quais afetam preferencialmente o sexo feminino (Atkinson *et al.*, 2014).

A incidência da DM1 varia de acordo com a época sazonal e com o mês de nascimento. São diagnosticados mais casos no outono e inverno e nascer na primavera está associado a uma maior probabilidade de ter DM1. O desenvolvimento da autoimunidade associada à diabetes nos meses ou anos antes do início da sintomatologia também demonstra alguma sincronização sazonal. Estes conceitos sustentam a teoria que um fator ambiental pode iniciar ou conduzir o processo patogénico desta doença (Atkinson *et al.*, 2014).

### Fatores de risco genéticos e ambientais

Estudos demonstram que fatores genéticos estão intimamente relacionados com o desenvolvimento da DM1. Filhos de pais portadores da doença são os mais suscetíveis (Novotna et al, 2015). Na DM1, a influência genética mais forte é conferida aos genes do complexo antigénio leucocitário humano (HLA), responsáveis por aproximadamente metade da suscetibilidade genética (Carlsson, 2019).

Os fatores ambientais relacionados com o aumento do número de novos casos de DM1 estão associados a infeções por enterovírus (coxsackievirus tipo B), fatores nutricionais (exposição precoce às proteínas do leite de vaca, alta ingestão de produtos lácteos na infância, duração da amamentação, efeito de nitratos e nitritos e deficiência de

vitamina D) e fatores perinatais e da primeira infância (idade avançada da mãe, prematuridade à nascença e contacto limitado com outras crianças) (Novotna *et al.*, 2015).

Apesar de ainda não ter sido demonstrado inequivocamente qual o fator (ou fatores) envolvidos, sugere-se que os fatores ambientais possam ser os principais responsáveis pelo aumento substancial da incidência da diabetes tipo 1 que se tem vindo a observar nos últimos anos (Novotna *et al.*, 2015).

### Prevenção

Sabendo que a patogénese da diabetes ainda não está totalmente esclarecida, não existem medidas preventivas eficazes (Novotna *et al.*, 2015).

### Subtipos

Apesar da maioria dos casos de DM1 representar um distúrbio autoimune, nem todos os pacientes demonstram essa característica, subclassificando-a como diabetes tipo 1A (autoimune), correspondente a 70-90% dos pacientes e tipo 1B (idiopática), cuja patogénese específica permanece incerta (Atkinson *et al.*, 2014).

Podem ser identificados três estágios distintos da DM1, os quais poderão servir para futuras pesquisas e tomada de decisões na prática clínica (Tabela 2). Debate-se sobre a diabetes autoimune de progressão lenta com início em idade adulta se esta deve ser denominada por diabetes autoimune latente em adultos (LADA) ou se é uma prioridade clínica a consciencialização que a destruição autoimune lenta das células  $\beta$  significa que pode haver uma capacidade secretória de insulina marginal de longa duração (Care & Suppl, 2020c).

	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
<b>Características</b>	Autoimunidade Normoglicemia Pré-sintomática	Autoimunidade Disglicemia Pré-sintomática	Hiperglicemia de início recente  Sintomático
<b>CrITÉrios de Diagnóstico</b>	Múltiplos autoanticorpos  Sem IGT ou IFG	Múltiplos autoanticorpos  Disglicemia: IFG e/ ou IGT  FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)  2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L)  A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) ou $\geq$ aumento de 10% de A1C	Sintomas clínicos  Diabetes por critério padrão

Tabela 2 - Estágios da DM1: IGT - Hiperglicemia intermédia, IFG - Glicose em jejum comprometida isolada, FPG - Glicose plasmática em jejum, PG - Glicose plasmática. (Care & Suppl, 2020c).

### Sintomas

Pacientes com DM1 apresentam polidipsia, polifagia, perda de peso e poliúria, os quatro sintomas associados à doença, assim como hiperglicemia (Atkinson *et al.*, 2014).

### Complicações

O mau controlo glicémico pode causar complicações graves em diversos órgãos alterando a qualidade de vida das pessoas, podendo inclusive colocar em risco a própria vida do paciente, uma vez que a glicemia elevada no sangue pode gerar enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), lesões neuronais, cegueira, insuficiência respiratória crónica (IRC) e até mesmo amputação de membros (Rak & Bronkowska, 2019).

### 1.2.2. Diabetes Mellitus tipo 2

A Diabetes Mellitus tipo 2 ocorre quando os ciclos entre a ação e a secreção da insulina não funcionam adequadamente, sendo a sua ação em tecidos sensíveis à mesma, como fígado, músculo e tecido adiposo e a secreção pelas células  $\beta$  dos ilhéus pancreáticos afetada, o que resulta em níveis anormais de glicose no sangue (Zheng *et al.*, 2018).

#### Incidência

Esta aparece na sua maioria em idade adulta e é o resultado da combinação da resistência à ação da insulina e da resposta secretora inadequada de insulina compensatória (Yi *et al.*, 2016).

A resistência à insulina contribui para o aumento da produção de glicose no fígado e diminuição da captação de glicose no músculo e tecido adiposo. Além disso, a disfunção das células  $\beta$  resulta na redução da liberação de insulina, insuficiente para manter os níveis normais de glicose (Zheng *et al.*, 2018).

A DM2 é um importante problema de saúde pública devido às elevadas taxas de morbidade, mortalidade, incapacidade e elevados custos médicos, assim como representa um fator de risco para doenças microvasculares e macrovasculares (Dong *et al.*, 2020).

#### Fatores de risco genéticos e ambientais

A DM2 resulta de uma interação entre fatores genéticos e ambientais. Destacam-se as rápidas transformações no padrão de alimentação, como a introdução de alimentos ricos em gorduras e hidratos de carbono simples, além da redução nos níveis de atividade física, resultando no acelerado aumento de peso e obesidade (Malta *et al.*, 2017). A hereditariedade, idade igual ou superior a 45 anos, hipertensão arterial, doença coronária, lipoproteína de alta densidade (HDL) baixo ou triglicéridos elevados, excesso de peso, uso de medicamentos hiperglicemiantes (corticóides, betabloqueantes) e DMG prévio são também fatores contribuintes para o desenvolvimento da doença. Relativamente às condições crónicas, destacam-se a prevalência de doenças neurodegenerativas e depressão (Trevizani *et al.*, 2019).

A influência genética no risco de DM2 parece ser poligénica, existindo um grande número de variantes genéticas comuns, cada uma contribuindo em pequena quantidade para a hereditariedade da doença (Carlsson, 2019).

Esta doença possui uma forte componente hereditária, poligénica, no entanto os seus principais genes predisponentes ainda não foram identificados (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016). Indivíduos com antecedentes familiares de DM2 apresentam um risco maior entre 40% e 70% de desenvolverem a doença em comparação com outros sem antecedentes. Esta associação entre história familiar e DM2 pode variar dependendo da presença de outros fatores de risco, como a etnia e o sexo. A probabilidade de desenvolver a doença é superior no sexo feminino quando comparado com o masculino e indivíduos hispânicos têm também maior risco em comparação com outras populações (Petermann *et al.*, 2018).

Contrariamente à DM1, os indivíduos com DM2 não são dependentes de insulina, no entanto podem necessitar da mesma para controlar a hiperglicemia caso não consigam fazer através da dieta em conjunto com antidiabéticos não insulínicos (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016).

A maioria das pessoas com DM2 sofre de obesidade ou apresenta excesso de peso. O excesso de peso em si causa algum grau de resistência à insulina. Indivíduos que não apresentem nenhuma destas condições podem ter um aumento percentual de gordura corporal distribuída predominantemente na região abdominal (Care & Suppl, 2020c).

O aumento contínuo da prevalência desta doença está relacionado com todos estes fatores de risco comportamentais acima enumerados assim como as rápidas mudanças culturais e sociais, o envelhecimento da população, e a crescente urbanização (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016).

### Prevenção

Para prevenir a DM2, é fundamental a implementação de medidas com o intuito de modificar comportamentos, como o aumento de ingestão de café, grãos integrais, frutas e nozes, redução da ingestão de gordura saturada, grãos refinados, carne

vermelha ou processada e bebidas açucaradas, evitar o consumo de álcool, praticar exercício físico regularmente, manutenção do peso e redução dos hábitos tabágicos (Malta *et al.*, 2017).

### Sintomas

Pacientes com DM2 apresentam sintomas clássicos e outros menos comuns. Os sintomas clássicos da DM2 incluem poliúria, polidipsia e polifagia. Anorexia, fadiga, cansaço fácil, boca seca e nictúria também se encontram entre os sintomas clássicos. Os sintomas menos comuns incluem visão turva, perda súbita de peso, infecções persistentes, infecções fúngicas recorrentes e prurido. Além destes sintomas, os pacientes também podem sentir dormência, formigamento ou sensação de queimadura nos pés, infecções do trato urinário, pele seca e fraqueza. No entanto, estas últimas manifestações são menos comuns (Şahin & Birgili, 2019).

### Complicações

Níveis elevados de glicose constituem um grande problema na DM2. A hiperglicemia não controlada leva a complicações microvasculares, incluindo a retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica. Também pode resultar no aparecimento mais precoce de doença arterial coronária, periférica e cerebrovascular, as quais não são específicas para a DM2 (Şahin & Birgili, 2019).

### 1.2.3. Diabetes Mellitus Gestacional

A DMG define-se como uma intolerância à glicose, a qual resulta num estado de hiperglicemia de intensidade variável, com início ou observada pela primeira vez na gravidez que pode ou não persistir após o parto (Tavares *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de DMG ocorre quando o pâncreas de uma mulher não secreta insulina suficiente para acompanhar o stress metabólico da resistência à insulina (Alfadhli, 2015).

#### Incidência

A incidência desta doença tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos e é uma das complicações médicas mais frequentes da gravidez (Tavares *et al.*, 2019).

#### Fatores de risco

Vários são os fatores de risco associados ao desenvolvimento da DMG, entre os quais a obesidade, a falta de exercício físico, idade materna avançada, história pregressa de DMG, antecedentes familiares de diabetes, etnia com alta prevalência de DM2, síndrome dos ovários poliquísticos e glicosúria persistente. Histórico de parto de bebés grandes (peso ao nascer  $\geq 4.000$  g), histórico de abortos recorrentes, histórico de nadosmortos inexplicáveis e histórico de hipertensão essencial ou hipertensão relacionada com a gravidez são outros fatores de risco para DMG (Alfadhli, 2015).

#### Prevenção

Podem ser usados métodos tanto farmacológicos como não farmacológicos na prevenção desta doença, através da alteração do estilo de vida como a prática de exercício físico e a própria dieta. Para mulheres que apresentem alterações na curva de tolerância à glicose, a farmacoterapia com acarbose, metformina ou tiazolidinedionas pode ser utilizada, como adjuvante à dieta e exercício. Embora o tratamento para a glicemia diminuída em jejum seja inconclusivo, o seu acompanhamento é justificado, uma vez que existe o risco de desenvolver mais alterações na curva de tolerância à glicose ou DM2 (Ferreira *et al.*, 2018; Valerio, 2018).

### Complicações

Quanto mais precoce for o diagnóstico em mulheres com disfunção metabólica mais rápida poderá ser a atuação, prevenindo o aparecimento de complicações associadas à DMG. Numa fase inicial, são fundamentais medidas como a sensibilização das mulheres para esta patologia e a instituição de uma terapêutica nutricional adequada assim como o controlo da glicemia capilar (Massa *et al.*, 2015).

A DMG está associada a um elevado risco de morbilidade e mortalidade perinatal, cuja principal complicação é macrossomia ou fetos grandes para a idade gestacional (Tavares *et al.*, 2019; Ferreira *et al.* 2018). As consequências do crescimento fetal excessivo incluem trauma no nascimento, morbilidade materna por cesariana, distócia do ombro e hipoglicemia neonatal (Massa *et al.*, 2015).

Mulheres com DMG têm uma incidência aumentada de distúrbios hipertensivos durante a gravidez, incluindo hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Têm também um risco aumentado de trabalho de parto prematuro. Outras morbilidades neonatais que ocorrem com maior frequência em bebés de mulheres com DMG incluem hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, policitemia, eritema e síndrome de dificuldade respiratória (Thomas *et al.*, 2020).

As complicações a longo prazo da DMG incluem diabetes e doenças cardiovasculares nas mães e obesidade e diabetes na descendência. Não existe uma probabilidade elevada de anomalias congénitas em pacientes com diabetes gestacional, dado que esta geralmente ocorre no final do segundo trimestre quando a embriogénese já se encontra concluída (Alfadhli, 2015).

#### 1.2.4. Outros tipos de Diabetes Mellitus

##### Síndrome de doenças monogénicas

São defeitos monogénicos que causam uma disfunção das células  $\beta$ , sendo exemplos a diabetes neonatal e a MODY, que representam apenas 0,5% dos pacientes com diabetes (Care & Suppl, 2020c).

A diabetes neonatal ou congénita é a diabetes que ocorre em bebés com menos de 6 meses de idade e cerca de 80 a 85% dos casos têm uma causa monogénica subjacente. Este subtipo da diabetes pode ser transitório ou permanente (Care & Suppl, 2020c).

A MODY é frequentemente caracterizada pela presença de hiperglicemia em idade precoce (antes dos 25 anos, embora o diagnóstico possa ocorrer em idades mais avançadas). É definida por uma secreção diminuída de insulina sem defeitos ou com defeitos mínimos na ação da insulina (na ausência de obesidade) (Care & Suppl, 2020c).

##### Diabetes decorrente de doenças do pâncreas exócrino

Este subtipo da diabetes inclui a perda estrutural e funcional da secreção de insulina que normaliza a glicose no contexto de disfunção pancreática exócrina e é geralmente mal diagnosticada como DM2. As diversas etiologias incluem a pancreatite (aguda e crónica), trauma ou pancreatectomia, neoplasia, fibrose quística, hemocromatose, distúrbios genéticos raros e formas idiopáticas (Care & Suppl, 2020c).

### 1.3. Diagnóstico

O diagnóstico preciso deste distúrbio é crucial para otimizar os cuidados e evitar complicações, assim como observar corretamente a cetoacidose diabética no diagnóstico da DM1, a qual representa uma janela importante para a sobrevivência (Atkinson *et al.*, 2014).

Por vezes a diabetes pode ser assintomática, como é o caso da DM2, levando a que o diagnóstico seja efetuado no seguimento de manifestações de complicações associadas ou acidentalmente, através de um resultado anormal dos valores de glicose no sangue ou na urina em análises de rotina (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016).

Tradicionalmente, o diagnóstico da DM incluía glicose no sangue em jejum superior a 126 mg / dL, glicose no sangue de 200 mg / dL ou superior com sintomas de hiperglicemia ou uma alteração anormal no teste de tolerância à glicose oral. Em 2009, a American Diabetes Association (ADA) modificou as suas diretrizes no diagnóstico da diabetes de forma a incluir a hemoglobina glicosilada (HbA1C), um teste que calcula a média das concentrações de glicose no sangue em três meses, de 6,5% ou mais (Atkinson *et al.*, 2014).

Atualmente, os critérios de diagnóstico da DM são os mencionados na tabela

3.

Tabela 3 Critérios para o diagnóstico de diabetes (Care &amp; Suppl, 2020c).

Glicemia em jejum $\geq 126$ mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l). O jejum é definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 h
ou
Sintomas clássicos de descompensação (hiperglicemia ou crise hiperglicêmica) + Glicemia ocasional $\geq 200$ mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l)
ou
Glicemia $\geq 200$ mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral usando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvida em água
ou
HbA1C $\geq 6,5$ % (48 mmol / mol)

Particularmente na DMG as mulheres são instruídas a realizar uma auto monitorização da glicose no sangue quatro vezes por dia, glicemia em jejum (ao acordar) e uma ou duas horas após as refeições. A monitorização da glicemia após as refeições é preferível ao teste pré- refeição uma vez que o risco de macrossomia aumenta com o aumento da hiperglicemia pós-prandial (Alfadhli, 2015).

Os valores da HbA1C tendem a ser menores em mulheres grávidas do que em mulheres não grávidas, e isto ocorre porque a concentração média de glicose no sangue tende a ser menor em mulheres grávidas. Além disso, o aumento da massa de glóbulos vermelhos e o aumento da renovação dos glóbulos vermelhos durante a gravidez contribui para uma menor HbA1C. Por essa razão, a monitorização frequente de HbA1C para avaliar a glicemia durante a gravidez em mulheres com DMG pode não ser útil nas que apresentam baixos níveis de HbA1C na consulta inicial. No entanto, a sua medição pode ser útil nas mulheres diabéticas com HbA1C > 6,5% (Alfadhli, 2015).

Os valores para o diagnóstico da DMG também variam ligeiramente como se verifica na tabela 4.

Tabela 4 – Critérios para o diagnóstico de DMG (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016).

Glicemia em jejum $\geq 92$ mg/dl (5,1 mmol/l) e $< 126$ mg/dl (7,0 mmol/l) na primeira consulta da grávida
ou
Pelo menos um valor $\geq 92$ mg/dl (5,1 mmol/l)
ou
180 mg/dl (10 mmol/l) ou 153 mg/dl (8,5 mmol/l) em jejum, 1 hora ou 2 horas, respetivamente, na prova de tolerância à glicose oral com 75 gr de glicose realizada entre as 24 e as 28 semanas de gestação

#### 1.4. Complicações sistémicas

As complicações da diabetes contribuem muito para o aumento da mortalidade e morbidade associadas a esta doença. As complicações diabéticas são habitualmente divididas em duas categorias principais: complicações macrovasculares, incluindo as doenças cardíacas e AVCs, e complicações microvasculares, que incluem a retinopatia, nefropatia e neuropatia (Cheema *et al.*, 2018).

##### 1.4.1. Complicações microvasculares

A nefropatia, neuropatia e retinopatia diabéticas são as principais complicações microvasculares induzidas pela hiperglicemia crónica (Papatheodorou *et al.*, 2017).

Estas complicações têm origem a nível microvascular e estão associadas a vários fatores condicionantes que provém do estilo de vida do indivíduo, como inadequados hábitos alimentares, insuficiente atividade física, consumo de tabaco e álcool, assim como de comorbidades (Cecilio *et al.*, 2015).

### Retinopatia diabética

A retinopatia diabética é uma complicação vascular altamente específica da DM1 e DM2, com prevalência de aproximadamente 35%. Tanto a prevalência como a gravidade estão fortemente relacionadas com a idade do diagnóstico, duração da diabetes, níveis de HbA1C, nível de controlo glicémico, uso de insulina, pressão arterial e presença de proteinúria. A retinopatia diabética é a causa mais frequente de novos casos de cegueira entre adultos com idades compreendidas entre os 20 e os 74 anos nos países desenvolvidos, tendo uma elevada variação entre grupos étnicos e populações. Tanto o glaucoma, como a catarata e outros distúrbios oculares ocorrem mais cedo e com maior frequência em pessoas com diabetes (Care & Suppl, 2020b; Cole & Florez, 2020).

Os fatores que aumentam o risco ou estão associados à retinopatia incluem a hiperglicemia crónica, nefropatia, hipertensão e dislipidemia (Care & Suppl, 2020b).

A hiperglicemia pode induzir a destruição progressiva dos vasos sanguíneos da retina, o que, por sua vez, pode levar ao descolamento de retina, hemorragia e até mesmo cegueira. A retinopatia diabética pode ser classificada em dois estádios, a retinopatia diabética não proliferativa e a proliferativa. A forma não proliferativa é a fase mais precoce e mais comum desta complicação e é caracterizada pela presença de vasos sanguíneos enfraquecidos, a forma proliferativa é a fase mais grave e tardia, sendo caracterizada pelo crescimento de novos vasos sanguíneos frágeis ao longo da retina em direção ao humor vítreo podendo ocorrer a rotura destes vasos e hemorragia. Existe ainda uma forma diferente de retinopatia diabética que envolve uma lesão direta na mácula, definida como edema macular clinicamente significativo (Cole & Florez, 2020).

O tratamento da diabetes com o intuito de tentar alcançar a normoglicemia foi demonstrado em vários estudos como útil para prevenir e / ou retardar o início e a progressão da retinopatia diabética e melhorar potencialmente a função visual relatada pelo paciente (Care & Suppl, 2020b).

### Neuropatia diabética

A neuropatia diabética é um grupo heterogéneo de distúrbios com diversas manifestações clínicas. O seu reconhecimento precoce e tratamento adequado no paciente

com diabetes são importantes, podem melhorar os sintomas, reduzir as sequelas e melhorar a qualidade de vida (Care & Suppl, 2020b).

A DM pode produzir vários danos irreversíveis no sistema nervoso periférico (SNP). O tipo mais comum de lesão do nervo é o dano bilateral, simétrico e distal nos nervos dos membros. Como este padrão de lesão nervosa é tão comum, esta neuropatia é denominada de neuropatia diabética (Feldman *et al.*, 2017; Pop-Busui *et al.*, 2017).

A neuropatia diabética, como grupo heterogêneo, pode ser dividida em vários subtipos. Inclui-se a forma mais comum anteriormente mencionada, a polineuropatia simétrica distal, neuropatias autônomas, neuropatias atípicas e neuropatias não diabéticas, estas últimas também comuns na diabetes (Cole & Florez, 2020; Pop-Busui *et al.*, 2017).

Esta complicação pode ser assintomática até 50% dos casos. Quando sintomática, para além do excesso de dor e da diminuição da qualidade de vida associada à mesma, os diabéticos têm um risco de 15 a 25% de ulcerações nos pés ao longo da vida e um risco aumentado em 15 vezes de amputação dos membros inferiores comparativamente a indivíduos sem diabetes. A neuropatia diabética tem o maior risco de complicações ao longo da vida, podendo afetar cerca de 30% dos indivíduos com DM e mais de 50% dos indivíduos diabéticos com idade superior a 50 anos (Cole & Florez, 2020; Pop-Busui *et al.*, 2017).

Apesar da sua patogénese ser complexa, sabe-se que a polineuropatia é um distúrbio neurodegenerativo único do SNP que leva à retração dos axónios no seu alvo. Tem como alvo preferencial os axónios sensoriais, os axónios autônomos e em menor extensão, os axónios motores. A forma como a DM atinge os neurónios sensoriais ainda está em estudo. A neuropatia diabética envolve a retração dos axónios sensoriais terminais na periferia, com uma relativa preservação dos pericários. Parece obedecer a um padrão em que envolve primeiramente a lesão dos axónios sensoriais mais longos, em zonas mais distais do corpo e só depois atinge as zonas mais proximais, sendo, por essa razão, considerada uma neuropatia dependente do comprimento (Cheng *et al.*, 2015; Feldman *et al.*, 2019).

Estudos apoiam a ideia de que todo o neurónio, desde o pericário até às suas terminações, é alvo da diabetes. No entanto, é discutido se essa destruição atinge primeiro

os axónios e as suas células Schwann ou o pericário que reside nos gânglios da raiz dorsal (Feldman *et al.*, 2019).

Os sintomas iniciais mais comuns são induzidos pelo envolvimento de pequenas fibras e incluem dor e disestesia. O envolvimento de fibras grandes pode causar dormência e perda da sensação protetora. Esta indica a presença de polineuropatia sensitivomotora e é um fator de risco para a ulceração do pé diabético (Care & Suppl, 2020b).

Atualmente, o tratamento específico para os problemas nervosos subjacentes, para além de um apropriado controlo glicémico, não está disponível. O controlo glicémico pode prevenir efetivamente a neuropatia na DM1 e pode retardar a sua progressão na DM2, mas não reverte a perda neuronal. Estratégias terapêuticas (farmacológicas e não farmacológicas) para o alívio dor podem potencialmente reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida (Care & Suppl, 2020b).

### Nefropatia diabética

A nefropatia diabética é um diagnóstico que se refere a alterações estruturais e funcionais patológicas específicas observadas nos rins em pacientes com DM1 ou DM2 os quais resultam de efeitos da DM nos rins. Estas alterações resultam numa apresentação clínica caracterizada por proteinúria, hipertensão e diminuição progressiva da função renal (Umanath & Lewis, 2018).

Esta complicação ocorre em pacientes diabéticos em cerca de 20 - 40% dos casos e é atualmente a principal causa de doença renal crónica a nível mundial. A nefropatia diabética é considerada um estado pró-inflamatório e pró-coagulante, uma vez que os estes são os principais processos ativos no desenvolvimento desta condição. Estes mesmos processos contribuem para o elevado risco de pacientes com nefropatia diabética e doença cardiovascular (DCV) (Uil *et al.*, 2019).

No que respeita ao diagnóstico, 95% dos pacientes com DM1 e nefropatia diabética também apresentam retinopatia diabética, portanto, a ausência de retinopatia poderá implicar um diagnóstico diferente da nefropatia diabética (Umanath & Lewis,

2018). O diagnóstico é geralmente clínico e feito com base na presença de albuminúria e /ou taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida, na ausência de sinais ou sintomas de outras causas primárias de lesão renal (Care & Suppl, 2020b).

Na nefropatia diabética, ocorre uma alteração da energia mitocondrial, que leva a um aumento das espécies reativas de oxigênio, causando uma diminuição na produção de ATP e, por sua vez, um aumento da apoptose (Gordin *et al.*, 2019).

A albuminúria é classificada em três diferentes estágios definidos pela ADA: normal (<30 mg / 24 h), microalbuminúria (30–299 mg / 24 h) e macroalbuminúria ou proteinúria clínica (300 mg / 24 h). As lesões primárias desta complicação ocorrem nos glomérulos, as quais afetam as três camadas da barreira de filtração glomerular: as células endoteliais glomerulares como o glicocálice, a membrana basal glomerular e os podócitos. O procedimento que a diabetes induz para a lesão glomerular é complexo, visto que todos os tipos de células glomerulares interagem entre si, e a perturbação numa dessas interações pode perturbar globalmente a saúde glomerular. No entanto, os podócitos são normalmente considerados o ponto mais fraco da nefropatia diabética uma vez que estes não possuem capacidade regenerativa. Desta forma, pela incapacidade de se regenerarem, os restantes podócitos ficam mais suscetíveis ao stress e lesões (Uil *et al.*, 2019).

O tratamento específico de pacientes com nefropatia diabética pode ser dividido em quatro áreas principais, são elas a redução do risco cardiovascular, o controlo glicémico, o controlo da pressão arterial e a inibição do sistema renina-angiotensina (Umanath & Lewis, 2018). Otimizar o controlo da glicose assim como da pressão arterial, em conjugação com a correta ingestão de proteínas na dieta permitem reduzir o risco ou retardar a progressão da doença renal crónica (Care & Suppl, 2020b).

#### 1.4.2. Doença cardiovascular

A diabetes predispõe os pacientes ao desenvolvimento de complicações macrovasculares, por meio de vias moleculares complexas diretamente relacionadas com a hiperglicemia e a resistência à insulina (Huang *et al.*, 2017).

A forte associação entre diabetes e a DCV foi observada em vários estudos, independentemente de outros fatores de risco cardiovascular tradicionais. Existem fatores de risco comuns às duas doenças, relativamente à DM2, como a hipertensão e

dislipidemia e a própria diabetes independentemente confere um risco. Sendo a causa mais comum de mortalidade em pacientes diabéticos, a mortalidade por DCV é responsável por 52% das mortes em pacientes com DM2 e 44% com DM1 (Care & Suppl, 2020a; Huang *et al.*, 2017).

A doença cardiovascular aterosclerótica, definida como doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica presumida como de origem aterosclerótica, é a principal causa de mortalidade e mortalidade em indivíduos com DM (Care & Suppl, 2020a). A aterosclerose é mais comum em pessoas com DM comparativamente a pessoas sem a doença. Sabe-se que a DM aumenta mais de 5 vezes o risco de AVC em indivíduos entre os 20 e os 65 anos (Papatheodorou *et al.*, 2017).

Embora o controle glicêmico intensivo por si só possa não reduzir a mortalidade e os principais eventos cardiovasculares, uma abordagem global que consiste em modificações no estilo de vida, na diminuição da hiperglicemia e no tratamento de fatores de risco cardiovascular associados à DM é benéfica para o perfil de risco cardiovascular desses pacientes. Além disso, são observados bastantes benefícios quando os vários fatores de risco cardiovascular são abordados em simultâneo e inclusive, existem evidências que demonstram que a modificação dos fatores de risco da DCV em adultos americanos diabéticos melhoraram significativamente nos últimos dez anos e que a morbidade e mortalidade da doença cardiovascular aterosclerótica diminuíram (Care & Suppl, 2020a; Huang *et al.*, 2017).

## 1.5. Complicações orais

A diabetes mal controlada resulta em numerosas complicações médicas sistêmicas, como já foi referido anteriormente, assim como complicações orais, que incluem a xerostomia, uma maior vulnerabilidade a infeções bacterianas e fúngicas, processos de cicatrização atrasados, cárie, perda prematura de dentes, alterações de sabor, síndrome da boca ardente (SBA), reabsorção óssea alveolar, gengivite, halitose, disfunção da glândula salivar e periodontite (Javaid *et al.*, 2019).

Estas complicações orais podem afetar a dieta e a saúde geral do indivíduo, uma vez que a cavidade oral constitui o início do sistema digestivo e essas complicações orais podem piorar o status glicémico do paciente diabético (Elsayed & Awooda, 2017).

### 1.5.1. Doença Periodontal

A doença periodontal é uma doença inflamatória crónica das gengivas e das estruturas que sustentam o dente (periodonto e osso alveolar), geralmente iniciada pela acumulação de biofilme que se adere aos dentes e forma a placa bacteriana. Esta acumulação bacteriana leva a uma resposta inflamatória crónica não resolvida e destrutiva. É uma doença extremamente frequente, com variações muito acentuadas de um país para outro (Puşcu *et al.*, 2016; Sanz *et al.*, 2018).

A doença periodontal é uma das patologias mais prevalentes em todo o mundo, sendo a principal causa de perda dentária em adultos. Durante muito tempo, considerou-se que a doença periodontal era a sexta complicação da DM, mas estudos recentes mostraram que entre as duas condições existe uma relação bidirecional influenciando-se negativamente (Neves *et al.*, 2019; Puşcu *et al.*, 2016).

Observou-se que a prevalência e gravidade da doença periodontal em pacientes diabéticos é até três vezes superior em comparação com a população em geral. Além disso, bastantes estudos demonstraram que tecidos periodontais comprometidos também podem piorar o controlo da glicemia em pacientes diabéticos (Elsayed & Awooda, 2017; Neves *et al.*, 2019)

Alguns estudos consideram que a hiperglicemia causa uma resposta exagerada à agressão de bactérias patogênicas periodontais, em pacientes diabéticos e com doença periodontal em comparação com doentes periodontais, mas não diabéticos, resultando em danos mais rápidos e graves nos tecidos periodontais (Neves *et al.*, 2019; Puşcu *et al.*, 2016).

Há fortes evidências de uma associação entre a periodontite e status glicêmico. Indivíduos com periodontite têm níveis mais elevados de HbA1C, quando comparadas com indivíduos com melhor saúde periodontal, apresentando maior probabilidade de desenvolver diabetes (Sanz *et al.*, 2018).

Relativamente às complicações da diabetes, acima mencionadas, verificou-se que pessoas com DM1 ou DM2 e doença periodontal têm significativamente uma maior associação/ risco de as desenvolver e que a sua taxa de mortalidade é também mais elevada (Sanz *et al.*, 2018).

### 1.5.2. Xerostomia

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, o que é um sintoma e não uma doença. Esta definição é baseada na presença ou ausência de sensação individual de boca seca e não com base em medidas reais da taxa de fluxo salivar, enquanto que a hipossalivação é definida como a redução objetiva da taxa de fluxo salivar reduzida (Molania *et al.*, 2017; Pappa *et al.*, 2020).

As queixas de boca seca nem sempre devem ser consideradas como um distúrbio das glândulas salivares (danos no parênquima ou na microcirculação), pois a xerostomia também pode ocorrer como resultado de desidratação, distúrbios sensoriais orais, controlo glicêmico, medicação, condições psicológicas e alterações cognitivas centrais (Lima *et al.*, 2017; López-pintor *et al.*, 2016).

Alterações na composição salivar ao invés de alterações na quantidade salivar podem também produzir xerostomia (Molania *et al.*, 2017).

A maioria dos estudos feitos demonstraram que a taxa de fluxo salivar

diminui em pacientes com DM1 e DM2 em comparação com indivíduos saudáveis, e que pacientes diabéticos experimentam xerostomia mais grave (Lima *et al.*, 2017; López-pintor *et al.*, 2016).

A xerostomia contribui para a má qualidade de vida, afeta os hábitos alimentares e o estado nutricional. O estado nutricional, por sua vez, pode afetar a fala e a tolerância às próteses dentárias. Isto leva a um aumento do risco de cárie e infecção oral se se verificar um inadequado controlo de glicose no sangue (Shah *et al.*, 2019).

A qualidade de vida relacionada com a saúde oral é prejudicada em pessoas com diabetes em conjunto com a xerostomia, uma vez que os pacientes experimentam dor e desconforto oral, assim como limitação e impacto psicossocial (Shah *et al.*, 2019).

### 1.5.3. Halitose

A halitose, também conhecida como "mau hálito", é uma preocupação de muitos pacientes que procuram ajuda nos profissionais de saúde (Kapoor *et al.*, 2016). A halitose é gerada por bactérias que colonizam a boca (Zellmer *et al.*, 2016).

Os fatores etiológicos estão relacionados principalmente com a degradação bacteriana das proteínas, as quais criam elevadas concentrações de compostos voláteis de enxofre. A halitose também pode ser originada devido a condições patológicas, como infeções na faringe, amigdalite e doenças pulmonares. Atualmente, métodos subjetivos e objetivos estão disponíveis para avaliar os compostos sulfurados voláteis (CSV) no ar expirado (Johannsen *et al.*, 2019).

No caso da diabetes existe um défice de insulina, pelo que a glicose deixa de ser uma fonte de energia. Como alternativa, ocorre a lipólise da gordura periférica com a produção de ácidos gordos livres que se convertem em corpos cetónicos. Para além do ácido acetoacético e do ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, a acetona é um dos principais corpos cetónicos formado neste processo, sendo esta o responsável pelo odor frutado característico da diabetes descontrolada (Reinhart, 2019).

O tratamento da halitose é focado na higiene oral, em especial na escovagem dentária e na limpeza da língua. Os colutórios orais e dentífricos contendo vários ingredientes ativos, como sais metálicos, óleos essenciais e clorexidina, também demonstraram ser eficazes na redução dos níveis de CSV (Johannsen *et al.*, 2019).

A halitose com um odor cetónico é um dos primeiros sintomas da diabetes. Atualmente, os odores orais estão a ser cuidadosamente investigados para fins de diagnóstico. Há um odor específico no hálito de pacientes com DM1 que pode ser indiretamente utilizado para verificar os níveis de glicose no sangue (Ahmad *et al.*, 2019).

Assim, para prevenir ou reduzir a halitose, é essencial manter uma boa saúde oral e as melhores condições de higiene (Zellmer *et al.*, 2016).

#### 1.5.4. Cárie

A cárie dentária é a doença infecciosa crónica mais comum em todo o mundo e representa um desafio internacional para a saúde pública. Tornou-se uma grande preocupação, pois pode aparecer em idade precoce, progredir rapidamente em indivíduos de alto risco e que frequentemente não são tratados. Como consequência, as lesões de cárie podem dificultar a ingestão de alimentos, levar ao mau desempenho escolar, no caso de crianças, ou no trabalho, no caso de adultos, e a problemas de saúde mental, que podem afetar a qualidade de vida da pessoa assim como da sua vida social e económica (Y. Wang *et al.*, 2019).

O sistema de deteção de cárie proposto pela OMS continua a ser o mais amplamente utilizado em estudos epidemiológicos, com o objetivo de avaliar a prevalência de cárie nas diferentes populações e idades. O índice CPO é o número total de dentes permanentes ou superfícies que estão cariados (C), perdidos (P) ou obturados (O) devido a cárie (Coelho *et al.*, 2020).

Existe uma elevada prevalência global de cárie dentária em pacientes com DM1. Assim, os profissionais de saúde e os médicos dentistas devem ser capazes de rastrear e fornecer tratamentos preventivos durante a prática clínica de rotina. É necessário estar consciente de todos os fatores de risco para a cárie dentária que possam

estar associados a estes pacientes, tornando possível incluir o paciente num programa de controlo e prevenção adequado e individualizado, tendo em consideração seu perfil de risco (Coelho *et al.*, 2020; Y. Wang *et al.*, 2019).

Embora não tenha sido encontrada nos diversos estudos efetuados a correlação entre o controlo metabólico, a duração da diabetes e a cárie dentária, a importância dos fatores de risco e as complicações sistémicas associadas não podem ser subestimadas, como é o caso de alterações do fluxo salivar, alterações na microflora oral, o mau controlo glicémico e níveis de higiene oral insuficientes (Coelho *et al.*, 2020).

O maior risco de cárie dentária relatado em doentes com DM1 pode, assim, ser explicado pelo sinergismo da doença com o mau controlo glicémico do doente, o que resulta em concentrações elevadas de glicose salivar, como resultado do estado de hiperglicemia e de distúrbios no mecanismo de regulação das glândulas salivares (Garcia *et al.*, 2016).

Por outro lado, a diminuição de lesões de cárie em doentes com DM1 que se tem vindo a observar ao longo dos anos, pode estar associada à redução dos níveis de glicose salivar, resultantes do melhor controlo glicémico assim como da diminuição da ingestão de sacarose (Garcia *et al.*, 2016).

### 1.5.5. Síndrome da Boca Ardente

A SBA pode ser definida como um distúrbio de dor crónica idiopática, na ausência de causas orgânicas que podem causar um sintoma semelhante com uma causa óbvia. Esta doença pode ser considerada complexa e é descrita como uma sensação de queimadura na cavidade oral sem alterações fisicamente óbvias (Ali *et al.*, 2018; Bender, 2018).

A correlação entre DM e SBA ainda é controversa. Ponderou-se que a DM2 desempenhasse um papel no desenvolvimento da SBA. Em contraste, outros estudos relataram uma falta de associação entre estas duas condições (Ali *et al.*, 2018; Mauri-Obradors *et al.*, 2017).

A SBA é provavelmente uma condição de origem multifatorial de etiologia desconhecida. A neuropatia periférica é uma complicação da DM que resulta na SBA secundário devido à sinalização inadequada ao longo dos nervos sensoriais e / ou devido à desepitelização resultante da boca seca induzida pela DM (Ali *et al.*, 2018; Mahmoud *et al.*, 2020).

A SBA em pacientes com neuropatia diabética é também um complexo objeto de estudo. Os fatores orais contribuintes para o seu desenvolvimento estão associados a um deficiente controlo metabólico. Um bom controlo metabólico deve ser atingido de forma a evitar os efeitos da hiperglicemia na mucosa oral, impedindo de igual forma uma maior deterioração do mecanismo neuropático (Ali *et al.*, 2018).

### 1.5.6. Alterações das glândulas salivares

Também as glândulas salivares são alvo de alterações devido à DM. A diabetes perturba a hemostasia da cavidade oral alterando a composição e a função salivar, mesmo em pacientes com um bom controlo. A disfunção das glândulas salivares é um fenómeno comum nesta doença. Estudos relataram que a saliva em pacientes diabéticos contém uma maior concentração de proteínas do que em grupos de controlo. Da mesma forma, níveis de glicose significativamente altos assim como elevadas concentrações de potássio são encontradas em pacientes com diabetes. A disfunção

salivar altera a sensação do paladar e seu efeito é mais pronunciado especialmente em pacientes com DM mal controlada (*Nazir et al.*, 2018).

## 2. Saliva

A saliva é um líquido biológico que pode refletir alterações locais e sistêmicas uma vez que a composição da saliva é influenciada pelo estado hormonal, imunológico, neurológico, nutricional e metabólico do indivíduo (B. Wang *et al.*, 2017).

A saliva, como plasma ou soro, é um líquido único e complexo, e a adequada produção de saliva é essencial para manter a saúde oral. Habitualmente, são produzidos diariamente cerca de 1000 a 1500 ml de saliva. Estudos descreveram a utilidade da saliva no diagnóstico de doenças orais e sistêmicas, como doenças periodontais, carcinoma epidermoide oral e infecção por VIH. Os avanços nas tecnologias de diagnóstico são promissores tendo como objetivo desenvolver testes clinicamente fiáveis e baseados em saliva para a vigilância da saúde e deteção precoce de doenças orais e outras condições sistêmicas (B. Wang *et al.*, 2017).

A colheita de saliva não é invasiva, é fácil, barata e requer pouco treino ou experiência. A saliva pode ser obtida em condições não estimuladas (em repouso) ou estimuladas (após a mastigação de uma pastilha de parafina ou aplicação de ácido cítrico na língua). A saliva total (contém saliva, fluido crevicular gengival e exsudado epitelial) pode ser facilmente colhida pelo método da baba, método de cuspir, método do esfregaço e método de sucção. A saliva também pode ser colhida diretamente das glândulas individualmente através da canulação de ductos glandulares ou usando dispositivos de colheita especializados. Esta última abordagem tem como inconvenientes ser complexa, invasiva e cara, e requerer pessoal experiente, tendo, portanto, uso limitado. A medição da taxa de fluxo salivar (sialometria) normalmente é realizada pela colheita de toda a saliva não estimulada (Hassona & Scully, 2016).

A composição e a quantidade exata de saliva secretada dependem do tipo e tamanho da glândula salivar e de outros fatores como o ritmo circadiano, a taxa de fluxo, dieta, duração e natureza do estímulo, medicamentos, sexo, idade, tipo sanguíneo, status fisiológico e doenças sistêmicas. A taxa de fluxo de saliva total não estimulada (em repouso) é de 0,3 ml / min, diminui para 0,1 ml / min durante o sono e aumenta para 4,0-5,0 ml / min durante as refeições ou mastigação (Hassona & Scully, 2016).

Em muitos casos, as alterações proteolíticas e metabólicas verificadas na saliva (particularmente na saliva proveniente da parótida) são semelhantes às alterações da mesma natureza observadas no sangue. Isto ocorre uma vez que muitos dos componentes são transpostos do sangue para a saliva por vias intracelulares, transcelulares, extracelulares ou paracelulares por meio da difusão passiva ou transporte ativo nas glândulas salivares ou através do sulco gengival. Precisamente pelo facto da saliva fornecer importantes informações não só sobre a cavidade oral mas como o resto do corpo levou os profissionais de saúde a recorrerem à utilização da mesma em diagnósticos clínicos (Dame *et al.*, 2015).

## 2.1. Glândulas salivares

A saliva é produzida pelas glândulas salivares *major* e *minor*. A glândula submandibular (localizada abaixo da mandíbula) produz 60-70% do volume total de saliva total não estimulada no ser humano, enquanto que a glândula parótida (localizada à frente e por baixo de cada orelha) e sublingual (localizada por baixo da língua) produzem 20-30% e 5%, respetivamente. As glândulas salivares *minor*, entre 800-1000, são responsáveis pelos restantes 5%. A estimulação salivar durante a mastigação e devido ao paladar resulta na saliva total estimulada, aumentando a secreção da glândula parótida para 50% (Vila *et al.*, 2019; Villa *et al.*, 2015).

Cada glândula salivar contém duas regiões diferentes, a região acinar e a região ductal. Todo o fluido salivar é produzido a partir da base vascular na região acinar e é transportado através do sistema de ductos, onde o excesso de sódio (Na<sup>+</sup>) e cloro são reabsorvidos e algumas proteínas adicionais são secretadas e o fluido final é libertado na cavidade oral. A saliva é estéril quando sai das glândulas salivares. A saliva é composta pelo líquido intersticial dos capilares sanguíneos que entra pelos ductos da glândula salivar, onde é modificado passando de isotónico para líquido hipotónico (Motamayel *et al.*, 2018).

Cada tipo de glândula salivar secreta um tipo característico de saliva. Estas secreções salivares podem ser do tipo seroso, mucoso ou misto. As secreções serosas são produzidas principalmente pelas glândulas parótidas, ricas em iões e enzimas. As

secreções mucosas são ricas em mucinas e podem ou não ter uma pequena atividade enzimática, estas são produzidas principalmente pelas glândulas salivares *minor*. As glândulas submandibular e sublingual são consideradas glândulas mistas (Kepian, 2017).

A secreção normal de saliva é controlada pelo sistema nervoso autónomo, tanto pelo sistema simpático como pelo parassimpático. O estímulo para a secreção de fluidos ocorre principalmente via recetores colinérgicos muscarínicos, particularmente os recetores M1 e M3, por ativação do parassimpático enquanto que o estímulo para a libertação de proteínas ocorre através de recetores  $\beta$ -adrenérgicos, por estimulação do simpático (Ittichaicharoen *et al.*, 2016; Pappa *et al.*, 2020). Ao que tudo indica, nenhuma hormona sob condições psicológicas é capaz de produzir a secreção salivar, sendo o fluxo caracterizado por uma secreção basal contínua à qual os aumentos são condicionados por estímulos. À medida que a atividade nervosa aumenta, a quantidade de saliva aumenta nas mesmas proporções (Hassona & Scully, 2016; Kepian, 2017).

Estudos demonstraram que os níveis de alfa ( $\alpha$ )-amilase na saliva representam a atividade simpática das glândulas salivares. A ativação dos nervos parassimpáticos resulta numa elevada taxa de fluxo salivar com quantidades reduzidas de proteínas salivares. No entanto, a ativação simpática leva à secreção de um elevado nível de proteínas salivares sem que ocorra a redução da taxa de fluxo salivar. Logo, verificou-se que a taxa de fluxo salivar é o resultado direto da função parassimpática (Ittichaicharoen *et al.*, 2016).

## 2.2. Constituintes da saliva

O fluido salivar é uma secreção exócrina composta por aproximadamente 99% de água, contendo uma variedade de eletrólitos (sódio, potássio (K<sup>+</sup>), cálcio, cloro, magnésio, bicarbonato, fosfato) e proteínas, representadas por enzimas, imunoglobulinas e outros fatores antimicrobianos da mucosa, glicoproteínas, vestígios de albumina e alguns oligopeptídeos e polipeptídeos importantes para a saúde oral. Estão também incorporadas glicose e produtos nitrogenados, como ureia e amônia. Estes componentes ao interagirem são os responsáveis pelas várias funções atribuídas à saliva (Abd-Elraheem *et al.*, 2017).

A saliva é uma solução hipotônica formada pela solução produzida pelos ácinos salivares, juntamente com o líquido crevicular gengival e exsudado da mucosa oral. Aproximadamente 90% da saliva é secretada pelas glândulas salivares e as principais glândulas são as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, como já foram mencionadas. As glândulas salivares apresentam elevada permeabilidade, encontram-se cercadas por abundantes capilares, sangue e ácinos e podem intercambiar moléculas. Assim, os biomarcadores da circulação sanguínea podem infiltrar-se nos ácinos e, eventualmente, serem secretados na saliva. A saliva é incolor, inodora e tem uma densidade relativa de 1,004 a 1,009 e um pH entre 6,6 e 7,1 (Zhang *et al.*, 2016).

### 2.3. Funções da Saliva

A saliva exerce funções digestivas e protetoras devido a diversos processos. Protege os dentes e a mucosa oral através da sua capacidade tampão, remineralização e ação antimicrobiana. Proteínas como as defensinas, cistatinas, lactoferrina e imunoglobulinas são importantes para essa ação antimicrobiana. Alterações na função e / ou composição da saliva, resultam na diminuição dos mecanismos de defesa salivar, podendo afetar a saúde oral / mucosa (van Leeuwen *et al.*, 2019).

As imunoglobulinas (Ig) secretoras IgA, IgG, IgM são secretadas na saliva. Estes anticorpos neutralizam vírus, toxinas bacterianas e enzimáticas, da mesma forma que agregam bactérias, inibindo a sua adesão aos tecidos orais (Abd-Elraheem *et al.*, 2017).

As funções digestivas incluem o processamento mecânico dos alimentos como a mastigação, formação de bolo alimentar e deglutição. A saliva também contém enzimas como a lisozima, lactoferrina e peroxidase, além de glicoproteínas mucinas, aglutininas e histatinas. A  $\alpha$ -amilase salivar tem um papel importante na cavidade oral. Decompõe os hidratos de carbono complexos em açúcares simples, como a glicose ou maltose e também se pode ligar a bactérias como os estreptococos orais resultando na remoção destas bactérias da cavidade oral e auxiliando na limpeza da cavidade oral (Abd-Elraheem *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2016).

A saliva mantém a integridade dos tecidos orais, fornece proteção imunológica contra infeções bacterianas, fúngicas e virais e controla o equilíbrio entre a desmineralização e remineralização perante um ambiente cariogénico. A sua capacidade de tamponamento permite estabilizar o pH da placa, impedindo a desmineralização do esmalte (Ferizi *et al.*, 2018).

A saliva está igualmente envolvida na perceção do sabor e da textura dos alimentos. A mistura de saliva com os alimentos pode influenciar a libertação do sabor (Muñoz-González *et al.*, 2018). As proteínas grandes, como as mucinas, podem influenciar a lubrificação das estruturas orais e a diluição de alimentos e outras, juntamente com fatores de crescimento auxiliam nos processos de cicatrização de feridas (Kepian, 2017).

Além disso, a saliva é necessária para que se articule um discurso através da fala, assim como para interações sociais, como o beijo (Diagrama 2) (Ekström *et al.*, 2012).

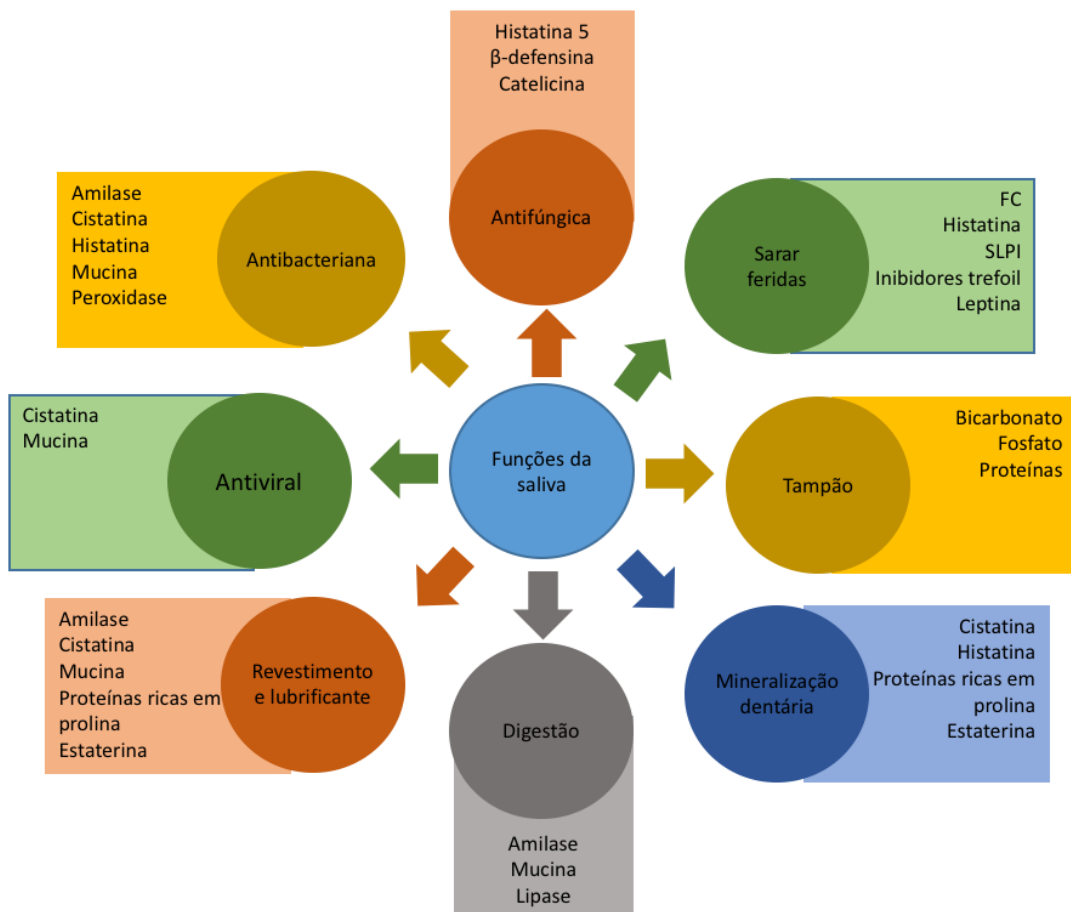


Diagrama 2- Composição e funções salivares: FC - Fatores de crescimento, SLPI - Inibidor de protease secretora de leucócitos (Vila et al., 2019).

### 3. Diabetes Mellitus e alterações salivares

A diabetes sempre foi considerada um desafio para os profissionais de saúde, uma vez que requer uma constante monitorização. A análise sanguínea até então é considerada o único método convencional para a avaliação biológica do paciente. No entanto, a colheita de sangue é invasiva, o que pode causar stress psicológico a alguns pacientes (Kadashetti *et al.*, 2015; Mrag *et al.*, 2019).

Atualmente, as pesquisas concentram-se em estabelecer técnicas não invasivas. É importante salientar novamente que a saliva oferece mais vantagens por ser barata, de fácil colheita, transporte, armazenamento e o processo de recolha ser não-invasivo (Mrag *et al.*, 2019).

Estudos provaram que a composição e a função salivar são afetadas por mudanças tanto locais como sistémicas. Desta forma, as moléculas incorporadas na saliva podem ser fortes indicadores para prever, monitorizar e diagnosticar distúrbios sistémicos e locais (Mrag *et al.*, 2019).

Em pacientes com DM ocorre uma alteração na taxa de fluxo salivar e na sua composição, a qual é causada por múltiplos fatores, como alterações no parênquima das glândulas salivares, glicosúria causada pela hiperglicemia e pelas complicações da diabetes como a neuropatia, angiopatia e descontrolo metabólico. Como consequência a atividade das enzimas localizadas nas glândulas salivares fica diminuída e, portanto, é afetada a sua função (Lima *et al.*, 2017).

O envolvimento do parênquima das glândulas salivares de pacientes com DM, incluindo alterações na densidade de grânulos secretores, leva a redução da secreção salivar, verificando-se um acentuado aumento acinar e atrofia ductal e ainda uma diminuição no número de tubos granulares (Xiang *et al.*, 2020).

Sabe-se que a secreção da saliva depende intimamente da capacidade respiratória mitocondrial e da concentração adequada de ATP. Nos pacientes diabéticos uma elevada percentagem de mitocôndrias apresenta alterações nas cristas e também se observa um aumento do volume mitocondrial. A hiperglicemia pode causar a rutura mitocondrial e reduzir o seu conteúdo em diferentes tipos de células, O próprio potencial da membrana e o conteúdo de ATP encontram-se diminuídos na ordem dos 50%,

sustentando a hipótese que tal disfunção mitocondrial será induzida pela DM (Xiang *et al.*, 2020).

Os mecanismos subjacentes à disfunção das glândulas salivares podem ser devidos à hiperglicemia, hiperinsulinemia e dislipidemia em pacientes com DM, os quais resultam num aumento do stress oxidativo, inflamação, atividade simpática e sinalização inadequada de insulina na glândula salivar. Estas alterações podem levar à degradação da glândula salivar (Ittichaicharoen *et al.*, 2016).

Considerando estes aspetos, a diminuição na produção salivar, assim como alterações nas suas propriedades qualitativas podem afetar a qualidade de vida e aumentar o risco para o desenvolvimento de outras patologias orais, como a cárie, doença periodontal, quelite angular, candidíase e infeções bacterianas (Aitken-Saavedra *et al.*, 2015; Ferizi *et al.*, 2018).

Entre os parâmetros salivares alterados descritos em pacientes com DM2 estão a taxa de fluxo salivar, a concentração de proteínas salivares, o pH e a xerostomia. Qualquer um destes parâmetros, isoladamente ou em conjunto, podem refletir-se em anomalias das glândulas salivares (Aitken-Saavedra *et al.*, 2015).

Em indivíduos com DM1 e DM2 verifica-se uma redução significativa da taxa de fluxo salivar em repouso com ou sem o uso concomitante de medicação com atividade parassimpaticolítica. Nos diversos estudos realizados, tanto a redução do fluxo como a xerostomia foram mais frequentemente relatados em pacientes com diabetes em comparação com não diabéticos, especialmente em pacientes que desenvolveram neuropatia diabética. Demonstrou-se ainda que pacientes com DM2 mal controlados apresentam uma menor taxa de fluxo da glândula parótida estimulada comparativamente com pacientes bem controlados e pacientes sem diabetes (Sakr *et al.*, 2018).

Os fatores que influenciam a taxa de fluxo salivar no doente diabético podem depender da gravidade da condição diabética, do uso de medicamentos xerostomizantes e das glândulas salivares (Ittichaicharoen *et al.*, 2016).

Os níveis de glicose salivar e de ureia encontram-se em níveis mais elevados em diabéticos. Este fenómeno poderá ser explicado pelo facto do estado de hiperglicemia persistente levar a alterações microvasculares nos vasos sanguíneos e na permeabilidade

da membrana basal das glândulas salivares e nos tecidos moles, levando a um aumento da percolação de glicose, assim como de outras moléculas pequenas como a ureia. Estas moléculas, ao serem difundidas pelas células ductais da glândula salivar do sangue para a cavidade oral, aumentam o conteúdo de glicose e ureia na saliva (Mrag *et al.*, 2019).

Outras justificações para o aumento significativo da concentração de proteínas na saliva em indivíduos com DM poderão ser devidas à redução da secreção de líquido salivar descrita em diabéticos ou então por processos inflamatórios orais, como a periodontite. Neste caso, a origem das proteínas na composição total da saliva seria principalmente a partir do fluido crevicular. É possível que um aumento da gravidade da periodontite em pacientes com DM2 descompensado possa influenciar o parâmetro de composição proteica (Aitken-Saavedra *et al.*, 2015).

A determinação da ureia salivar oferece uma vantagem por poder ser realizada a qualquer hora do dia, por ser uma molécula estável. É importante salientar que a avaliação da ureia salivar pode evitar uma análise sanguínea que pode causar algum desconforto. Em adição, é considerado um preditor de nefropatia por revelar a taxa de filtração glomerular (Mrag *et al.*, 2019).

Tais alterações fisiológicas comprovadas, poderiam explicar a correlação existente entre os níveis de glicose no sangue e na composição da saliva. Verifica-se em pacientes com DM2 que quanto mais alto for o nível de HbA1C, mais elevado será o seu índice na composição salivar (Mascarenhas *et al.*, 2014). Foi referida ainda uma associação entre o aumento da glicemia salivar e a diminuição da taxa de fluxo salivar na sua implicação na xerostomia em pacientes diabéticos (Kadashetti *et al.*, 2015).

Por outro lado, nos estudos em que se verificou uma fraca correlação entre as concentrações de glicose no sangue e na saliva em indivíduos com DM pode ser resultado da retenção oral de hidratos de carbono dos alimentos, liberação de hidratos de carbono de glicoproteínas salivares, utilização da glicose por bactérias orais e contaminação da saliva por uma grande quantidade de fluido crevicular em pacientes com um fraco estado gengival (Abd-Elraheem *et al.*, 2017).

Sabe-se que muitos medicamentos, como anti-hipertensores, anti-histamínicos e diuréticos têm como efeito secundário adverso a redução do volume de

saliva. Os indivíduos com DM podem tomar mais medicamentos, o que pode resultar numa redução do volume de saliva. No entanto, analisando pacientes que não tomaram medicamentos, a DM continua associado à baixa taxa de secreção de IgA (Oikawa *et al.*, 2015).

Dado o importante papel da IgA na defesa imune das mucosas e a frequência com que as infecções são iniciadas nas mesmas, na presença de elevados níveis de glicose no plasma, a IgA pode aumentar a suscetibilidade a doenças infecciosas em pacientes com DM (Oikawa *et al.*, 2015).

Sendo a primeira linha de defesa contra agentes patogénicos, a IgA salivar desempenha um papel protetor em pacientes diabéticos com periodontite. A redução de IgA pode ser devido a uma perturbação imune humoral local afetada pela DM e agravada pela periodontite (Mrag *et al.*, 2019).

Os diabéticos apresentam alterações no recetor adenosina monofosfato cíclico (cAMP) das glândulas parótidas, o que pode levar a alterações na produção de proteínas secretadas pelas glândulas salivares. Isto pode contribuir para o nível alterado de amilase salivar associado à diabetes. Estudos demonstraram que a atividade da amilase salivar encontra-se aumentada nas glândulas salivares em indivíduos com DM1 e DM2. Em pacientes diabéticos, com elevados níveis de glicemia em jejum, observa-se uma alteração no fluxo salivar, como já foi referido anteriormente. Também esta alteração ao nível da permeabilidade basal das glândulas salivares pode levar ao excesso de secreção de analitos como a amilase para a saliva (Tiongco *et al.*, 2019).

É possível afirmar-se que tanto os níveis salivares de IgA como de amilase estão associados à diabetes e às suas consequências. Assim, verifica-se que os níveis de IgA estão associados à DM2 em pacientes com manifestações de placas brancas, candidíase oral, xerostomia ou abscessos, enquanto que os níveis de amilase estão associados à DM2 em pacientes com manifestações de candidíase oral ou candidíase eritematosa (Kheirmand Parizi *et al.*, 2019).

Da mesma forma, são também observáveis níveis mais altos de resistina salivar e sérica e de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos adipócitos e macrófagos. Dentro deste último grupo, incluem-se as interleucinas (IL)-1b, -6 e -8, o fator de necrose tumoral- $\alpha$

(TNF-  $\alpha$ ) e metaloproteinases da matriz (MMP) - 8 e -9 (Ittichaicharoen *et al.*, 2016).

Outro estudo demonstrou uma elevada quantidade de  $\alpha$ -2-macroglobulina em indivíduos com DM1 e DM2. Este aumento pode ser explicado pela passagem através da exocitose desta proteína do plasma para a saliva, quando se encontra em elevadas concentrações no sangue. Verificou-se o elevado nível de  $\alpha$ -2-macroglobulina no sangue em diabéticos, especialmente nos quais apresentavam outras complicações concomitantes devido à DM, como síndrome nefrótica e insuficiência renal crónica. Concluiu-se que existe uma associação positiva entre o controlo glicémico e a concentração de proteínas na saliva, em que quando menor for o controlo, mais elevados são os níveis de proteínas detetados na saliva. Este estudo também permitiu reconhecer que pelo menos 30% da produção de  $\alpha$ -2-macroglobulina esta ao encargo das glândulas parótida e sublingual (Aitken *et al.*, 2015; Bernardi *et al.*, 2018).

Níveis invulgarmente altos de peroxidação lipídica e o simultâneo declínio de mecanismos de defesa antioxidante podem levar a lesões nos organelos celulares e ao stress oxidativo. O status antioxidante dos indivíduos pode determinar se estes desenvolvem complicações macrovasculares ou microvasculares. Diversos estudos descobriram que a diminuição de antioxidantes pode aumentar o risco de complicações de DM (Madi *et al.*, 2016).

A superóxido dismutase é uma enzima antioxidante envolvida na conversão de superóxido, uma espécie reativa de oxigénio (ROS), em peróxido de hidrogénio e oxigénio. Os níveis de superóxido dismutase, em pacientes com DM2 encontram-se em concentrações mais baixas (cerca de metade) do que a que se constata em pacientes saudáveis. Em pacientes diabéticos, a autooxidação da glicose resulta na formação de peróxido de hidrogénio, a qual inativa a superóxido dismutase. Assim, o acumular de peróxido de hidrogénio pode ser uma das explicações para a diminuição da atividade de superóxido dismutase nesses pacientes. No caso da DM, ocorre a produção de ROS, mas o corpo não está adaptado para a formação antioxidante necessária. Portanto, verifica-se uma diminuição do nível de superóxido dismutase (Madi *et al.*, 2016).

Em pacientes diabéticos verifica-se um aumento significativo nos níveis de todos os eletrólitos salivares, incluindo o cálcio, cloreto, potássio e fósforo. Os eletrólitos desempenham um importante papel na saúde oral, principalmente o cálcio e o fósforo no

processo de remineralização do esmalte mantendo o equilíbrio entre a mineralização e desmineralização ou dissolução do mesmo na cavidade oral e atuam como potenciais biomarcadores de certas doenças (Mrag *et al.*, 2019; Tiongco *et al.*, 2019).

Os elevados níveis de potássio podem ser explicados pelo transporte modificado do eletrólito na glândula salivar causada pela disfunção da atividade  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  em diabéticos (Mrag *et al.*, 2019).

Embora o cálcio e o fósforo se encontrem em níveis mais elevados na saliva, o mesmo não se verifica a nível sérico, que se encontra mais baixo. A explicação para este acontecimento poderá ser devido à diminuição de insulina, que leva à estimulação dos osteoblastos e à perda da homeostase do cálcio. A ação da insulina é estimulada pela vitamina D, aumentando diretamente a expressão dos recetores de insulina, aumentando proporcionalmente a capacidade de resposta da insulina no transporte de glicose, ou indiretamente, regulando os níveis extracelulares de cálcio citoplasmático. O processo de secreção de insulina está dependente do cálcio que faz com que os pacientes com DM2 apresentem baixos níveis de insulina, diminuindo assim os níveis séricos de cálcio (Tiongco *et al.*, 2019).

Sabe-se ainda que o aumento de glicose aumenta a excreção urinária de cálcio e fósforo, o que é proporcional ao grau de glicosúria. Estudos provaram que o aumento de cálcio salivar em indivíduos com DM pode ser devido a dois fatores, ou se deve à redução da taxa de fluxo salivar ou pode ser devido ao aumento da concentração de proteínas que fazem uma ligação específica com o fosfato de cálcio (Tiongco *et al.*, 2019).

O aumento salivar dos níveis de fósforo pode ser esclarecido devido à libertação deste eletrólito na saliva por proteínas periodontais danificadas em pacientes com DM2 e pela diminuição da taxa de fluxo salivar. (Tiongco *et al.*, 2019).

Na literatura foi relatado um pH mais baixo em diabéticos, principalmente nos indivíduos com mau controlo glicémico, comparativamente com indivíduos saudáveis. Ou seja, concluiu-se que o pH se torna mais ácido à medida que aumenta a descompensação diabética. Em alguns estudos estas alterações no pH foram atribuídas à diminuição de bicarbonato em diabéticos, o que pode ser mais evidente à medida que a doença progride. Embora uma queda no pH possa ser um fator de risco para doenças da

cavidade oral, como periodontite ou cárie, os valores detetados, independentemente do grau de controlo metabólico, continuam a ser considerados como normais ou neutros e de baixo risco em relação à etiologia dessas patologias orais (Aitken-Saavedra *et al.*, 2015; Pappa *et al.*, 2020).

A saliva apresenta um sistema de tamponamento capaz de resistir a alterações do pH e neutralizar os ácidos produzidos por microrganismos acidogénicos. A capacidade de tamponamento salivar é promovida pelo sistema bicarbonato, pelo fosfato e por proteínas. O sistema bicarbonato é o responsável por aproximadamente 85% da capacidade de tamponamento salivar na faixa de pH de 7,2 a 6,8. À medida que o fluxo salivar aumenta, a concentração de iões bicarbonato também aumenta (Pappa *et al.*, 2020).

Finalmente, também se verifica um aumento da viscosidade da saliva não estimulada em diabéticos, particularmente nos diabéticos com um mau controlo metabólico. Este aumento na viscosidade salivar está relacionado com o aumento da concentração de proteínas salivares, entre as quais, a lactoferrina, a lisozima, e a albumina em condições de hiperglicemia e outros fatores inflamatórios, que podem estar associados à elevada incidência de gengivite em pacientes com DM. O aumento da viscosidade da saliva causa inflamação, irritação da mucosa e diminui a capacidade de limpeza, propriedade da saliva, que está associada a outros problemas orais à medida que a DM progride (Mohiti *et al.*, 2017; Pappa *et al.*, 2020).



### III. Conclusão

A Diabetes Mellitus é uma doença cuja incidência e prevalência têm vindo a aumentar em larga escala nos últimos anos.

O diagnóstico precoce é condição fundamental para que sejam tomadas as medidas necessárias de forma a evitar o agravamento da doença e das suas complicações associadas.

A composição e a função salivar são afetadas por alterações tanto locais como sistémicas. Desta forma, as moléculas incorporadas na saliva podem ser fortes indicadores para predizer, monitorizar e diagnosticar distúrbios sistémicos e locais.

Particularmente, na DM, existe uma diminuição da secreção salivar, dos níveis de IgA e superóxido dismutase. Por outro lado, verifica-se um aumento da viscosidade da saliva não estimulada, da concentração de glicose e ureia na saliva, da resistina, citocinas pró- inflamatórias,  $\alpha$ -2-macroglobulina, eletrólitos salivares e da atividade da amilase salivar. O pH também é mais ácido em pacientes diabéticos.

Como consequências diretas, existe uma alteração da qualidade de vida do indivíduo e o risco aumentado de desenvolver patologias orais, como cárie, doença periodontal, quelite angular, infeções bacterianas e candidíase.

Existem, portanto, diversas alterações salivares em pacientes diabéticos e essas alterações são maiores quanto menor for o controlo glicémico do paciente.

É extremamente importante o conhecimento da doença e das suas características para que possa ser executado um correto diagnóstico, tratamento e controlo, tanto do médico, como do paciente.



**IV. Bibliografia**

Abd-Elraheem, S. E., EL saeed, A. mohammed, & Mansour, H. H. (2017). Salivary changes in type 2 diabetic patients. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 11(April 2017), S637–S641. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.04.018>

Ahmad, P., Akhtar, U., Chaudhry, A., Rahid, U., Saif, S., & Asif, J. A. (2019). Repercussions of diabetes mellitus on the oral cavity. *European Journal of General Dentistry*, 8(3), 55–62. <https://doi.org/10.4103/ejgd.ejgd-28-19>

Aitken-Saavedra, J., Rojas-Alcayaga, G., Maturana-Ramírez, A., Escobar-álvarez, A., Cortes-Coloma, A., Reyes-Rojas, M., Viera-Sapiain, V., Villablanca-Martínez, C., & Morales-Bozo, I. (2015). Salivary gland dysfunction markers in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 7(4), e501–e505. <https://doi.org/10.4317/jced.52329>

Aitken, J. P., Ortiz, C., Morales-Bozo, I., Rojas-Alcayaga, G., Baeza, M., Beltran, C., & Escobar, A. (2015). A-2-Macroglobulin in Saliva Is Associated With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Disease Markers*, 2015, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2015/128653>

Alfadhli, E. M. (2015). Gestational diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, 36(4), 399–406. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.4.10307>

Ali, M. M., Aswad, F. D., & Mahmood, A. S. (2018). The Effect of Carrageenan on Burning Mouth Syndrome in Diabetes Patient Type 2, IL-1 and Candida Species Studies. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 7(9), 149–157.

Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7).Type

Bender, S. D. (2018). Burning Mouth Syndrome. *Dental Clinics of North America*, 62(4), 585–596. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.05.006>

Bernardi, L., de Souza, B. C., Sonda, N. C., Visioli, F., Rados, P. V., & Lamers, M. L. (2018). Effects of diabetes and hypertension on oral mucosa and TGF $\beta$ 1 salivary levels. *Brazilian Dental Journal*, 29(3), 309–315. <https://doi.org/10.1590/0103-644020181868>

Care, D., & Suppl, S. S. (2020a). 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(January), S111–S134. <https://doi.org/10.2337/dc20-S010>

Care, D., & Suppl, S. S. (2020b). 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabete-2020. *Diabetes Care*, 43(January), S135–S151. <https://doi.org/10.2337/dc20-S011>

Care, D., & Suppl, S. S. (2020c). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(January), S14–S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>

Carlsson, S. (2019). Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to type 2 diabetes. *Frontiers in Physiology*, 10(MAR). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>

Cecilio, H. P. M., De Arruda, G. O., Teston, E. F., Santos, A. L., & Marcon, S. S. (2015). Comportamentos e comorbidades associados às complicações microvasculares do diabetes. *ACTA Paulista de Enfermagem*, 28(2), 113–119. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201500020>

Cheema, S., Maisonneuve, P., Zirie, M., Jayyousi, A., Alrouh, H., Abraham, A., Al-Samraye, S., Mahfoud, Z., Al-Janahi, I. M., Ibrahim, B., Lowenfels, A. B., & Mamtani, R. (2018). Risk factors for microvascular complications of diabetes in a high-risk middle east population. *Journal of Diabetes Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8964027>

Cheng, C., Kobayashi, M., Martinez, J. A., Ng, H., Moser, J. J., Wang, X., Singh, V., Fritzler, M. J., & Zochodne, D. W. (2015). Evidence for Epigenetic Regulation of Gene Expression and Function in Chronic Experimental Diabetic Neuropathy. *Journal*

of Neuropathology and Experimental Neurology, 74(8), 804–817.  
<https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000219>

Coelho, A. S., Amaro, I. F., Caramelo, F., Paula, A., Marto, C. M., Ferreira, M. M., Botelho, M. F., & Carrilho, E. V. (2020). Dental caries, diabetes mellitus, metabolic control and diabetes duration: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 32(3), 291–309. <https://doi.org/10.1111/jerd.12562>

Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>

Dame, Z. T., Aziat, F., Mandal, R., Krishnamurthy, R., Bouatra, S., Borzouie, S., Guo, A. C., Sajed, T., Deng, L., Lin, H., Liu, P., Dong, E., & Wishart, D. S. (2015). The human saliva metabolome. *Metabolomics*, 11(6), 1864–1883. <https://doi.org/10.1007/s11306-015-0840-5>

Dong, M., Guo, F., Zhou, T., & Wei, Q. (2020). Association of diabetic nephropathy with the severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal*, 67(5), 515–522. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0324>

Ekström, J., Khosravani, N., Castagnola, M., & Messana, I. (2012). Saliva and the Control of Its Secretion. In *Medical Radiology, Dysphagia Diagnosis and Treatment* (O. Ekberg, pp. 19–47). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/174\\_2011\\_481](https://doi.org/10.1007/174_2011_481)

Elsayed, M., & Awooda, E. (2017). Knowledge and Attitude of Diabetic Patients towards the Oral Complications of Diabetes Mellitus and Factors Associated with Their Knowledge in Khartoum State, Sudan. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 21(4), 1–13. <https://doi.org/10.9734/bjmmr/2017/32035>

Feldman, E. L., Bennett, D. L. H., Nave, K.-A., & Jensen, T. S. (2017). New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*, 93(6), 1296–1313. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005>

Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russell, J. W., & Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>

Ferizi, L., Dragidella, F., Spahiu, L., Begzati, A., & Kotori, V. (2018). The Influence of Type 1 Diabetes Mellitus on Dental Caries and Salivary Composition. *International Journal of Dentistry*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5780916>

Ferreira, A. F., Silva, C. M., Antunes, D., Sousa, F., Lobo, A. C., & Moura, P. (2018). Diabetes Gestacional: Serão os Atuais Critérios de Diagnóstico Mais Vantajosos? Gestational Diabetes Mellitus: Is There an Advantage in Using the Current Diagnostic Criteria? *Acta Med Port*, 31(7), 416–424. <https://doi.org/10.20344/amp.10135>

Flor, L. S., & Campos, M. R. (2017). Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: Evidências de um inquérito de base populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 20(1), 16–29. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010002>

Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2014). Epidemiology of diabetes. *Medicine (United Kingdom)*, 42(12), 698–702. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.09.007>

Garcia, R., Coelho, A., Paula, A., Ferreira, M. M., Caramelo, F., Barros, L., Batista, C., Melo, M., Silva, M. J., & Carrilho, E. (2016). Prevalência da Cárie Dentária de Doentes Diabéticos Tipo 1 Tratados com Bomba Infusora de Insulina. *Acta Médica Portuguesa*, 29(7–8), 461. <https://doi.org/10.20344/amp.6796>

Gordin, D., Shah, H., Shinjo, T., St-Louis, R., Qi, W., Park, K., Paniagua, S. M., Pober, D. M., Wu, I. H., Bahnam, V., Brissett, M. J., Tinsley, L. J., Dreyfuss, J. M., Pan, H., Dong, Y., Niewczas, M. A., Amenta, P., Sadowski, T., Kannt, A., ... King, G. L. (2019). Characterization of glycolytic enzymes and pyruvate kinase M2 in type 1 and 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 42(7), 1263–1273. <https://doi.org/10.2337/dc18-2585>

Hassona, Y., & Scully, C. (2016). Salivary changes in oral mucosal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 111–127. <https://doi.org/10.1111/prd.12102>

Huang, D., Refaat, M., Mohammedi, K., Jayyousi, A., Al Suwaidi, J., & Abi Khalil, C. (2017). Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7839101>

Ittichaicharoen, J., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2016). Is salivary gland function altered in noninsulin-dependent diabetes mellitus and obesity-insulin resistance? *Archives of Oral Biology*, 64, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.01.002>

Javaid, N., Rahman, M. U., Azam, N., Pervaiz, F., Tariq, K., Younis, F., & Mahmood, H. (2019). Oral health behavior and knowledge of adult diabetic patients regarding oral complications of diabetes mellitus; A descriptive cross sectional study in tertiary care hospital of Rawalpindi. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 69, 235–241.

Johannsen, A., Emilson, C. G., Johannsen, G., Konradsson, K., Lingström, P., & Ramberg, P. (2019). Effects of stabilized stannous fluoride dentifrice on dental calculus, dental plaque, gingivitis, halitosis and stain: A systematic review. *Heliyon*, 5(12). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02850>

Kadashetti, V., Baad, R., Malik, N., Shivakumar, K. M., Vibhute, N., Belgaumi, U., Gugawad, S., & Pramod, R. C. (2015). Glucose Level Estimation in Diabetes Mellitus By Saliva: A Bloodless Revolution. *Romanian Journal of Internal Medicine = Revue Roumaine de Médecine Interne*, 53(3), 248–252. <https://doi.org/10.1515/rjim-2015-0032>

Kapoor, U., Sharma, G., Juneja, M., & Nagpal, A. (2016). Halitosis: Current concepts on etiology, diagnosis and management. *European Journal of Dentistry*, 10(2), 292–300. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.178294>

Karamanou, M. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World Journal of Diabetes*, 7(1), 1. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i1.1>

Kepian, M. H. (2017). La Función de la Saliva en la Retención de las Dentaduras Totales. *Revista Odontológica de Los Andes*, 12(1), 37–45.

Kheirmand Parizi, M., Akbari, H., Malek-Mohamadi, M., Kheirmand Parizi, M., & Kakoei, S. (2019). Association of salivary levels of immunoglobulin-a and amylase with oral-dental manifestations in patients with controlled and non-controlled type 2 diabetes. *BMC Oral Health*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0868-4>

Lima-Aragão, M. V. V., De Oliveira-Junior, J. D. J., Maciel, M. C. G., Silva, L. A., Do Nascimento, F. R. F., & Guerra, R. N. M. (2016). Salivary profile in diabetic patients: Biochemical and immunological evaluation. *BMC Research Notes*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-1881-1>

Lima, D. L. F., Carneiro, S. D. R. M., Barbosa, F. T. de S., Saintrain, M. V. de L., Moizan, J. A. H., & Doucet, J. (2017). Salivary flow and xerostomia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 12(8), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180891>

López-pintor, R. M., Casañas, E., González-serrano, J., Serrano, J., Ramírez, L., Arriba, L. De, & Hernández, G. (2016). Flow in Diabetes Patients. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Diabetes Research Volume 2016*. <Http://Dx.Doi.Org/10.1155/2016/4372852> Review, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4372852>

Madi, M., Babu, S., Kumari, S., Shetty, S., Achalli, S., Madiyal, A., & Bhat, M. (2016). Status of Serum and Salivary Levels of Superoxide Dismutase in Type 2 Diabetes Mellitus with Oral Manifestations: A Case Control Study. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 26(6), 523–532. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v26i6.4>

Mahmoud, A., Moneim, W. A., Fakhr, M., & Sawy, hereen El. (2020). Prevalence of Burning Mouth Syndrome in A sample of Egyptian Patients with Diabetic Neuropathy: A Cross Sectional Hospital-Based Study. *Advanced Dental Journal*, 2(2), 34–42. <https://doi.org/10.21608/adjc.2020.23213.1050>

Malta, D. C., Bernal, R. T. I., Iser, B. P. M., Szwarcwald, C. L., Duncan, B. B., & Schmidt, M. I. (2017). Fatores associados ao diabetes autorreferido segundo a Pesquisa Nacional de Saúde , 2013. *Revista de Saude Publica*, 51(Supl 1:12s3), 1–11.

Mascarenhas, P., Fatela, B., & Barahona, I. (2014). Effect of diabetes mellitus type 2 on salivary glucose - A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*, 9(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101706>

Massa, C, A., Rangel, R, Cardoso, M, & Campos, A. (2015). Gestational diabetes and the new screening test's impact [Diabetes gestacional e o impacto do actual rastreio]. *Acta Medica Portuguesa*, 28(1), 29–34.

Mauri-Obradors, E., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E., Viñas, M., & López-López, J. (2017). Oral manifestations of diabetes mellitus. A systematic review. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 22(5), e586–e594. <https://doi.org/10.4317/medoral.21655>

Mohiti, A., Ghadiri-anari, A., & Entezary, F. (2017). Comparison of pH and Viscosity of Unstimulated Saliva in Type 2 Diabetes Patients and Control Group. *Journal of Dental School Shahid Beheshti University of Medical Science*, 35(3), 179–186. <https://doi.org/10.22037/jds.v35i3.24589>

Molania, T., Alimohammadi, M., Akha, O., Mousavi, J., Razvini, R., & Salehi, M. (2017). The effect of xerostomia and hyposalivation on the quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Electronic Physician*, 9(11), 5814–5819. <https://doi.org/10.19082/5814>

Motamayel, F. A., Davoodi, P., Dalband, M., & Hendi, S. S. (2018). Saliva as a Mirror of the Body Health. *Avicenna Journal of Dental Research*, 1(2), 41–55.

Mrag, M., Kassab, A., Omezzine, A., Chebil, R. B., Ismail, F. B. F., Douki, N., Kechrid, C. L., Bouslema, A., & Amor, F. Ben. (2019). Saliva diagnostic utility in patients with type 2 diabetes: Future standard method. *Journal of Medical Biochemistry*, 0(0), 1–9. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0019>

Muñoz-González, C., Feron, G., & Canon, F. (2018). Main effects of human saliva on flavour perception and the potential contribution to food consumption. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(4), 423–431. <https://doi.org/10.1017/S0029665118000113>

Nazir, M. A., Alghamdi, L., Alkadi, M., Albeajan, N., Alrashoudi, L., & Alhussan, M. (2018). The burden of diabetes, its oral complications and their prevention and management. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(8), 1545–1553. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.294>

Neves, M. C., Neves, J. S., Gouveia, M., Estevinho, F., Subtil, P., & Leite-Moreira, J. (2019). Diabetes Mellitus e doença periodontal. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 14(2), 63–70.

Novotna, M., Podzimek, S., Broukal, Z., Lencova, E., & Duskova, J. (2015). Periodontal Diseases and Dental Caries in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Mediators of Inflammation*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/379626>

Oikawa, J., Ukawa, S., Ohira, H., Kawamura, T., Wakai, K., Ando, M., Hata, A., & Tamakoshi, A. (2015). Diabetes mellitus is associated with low secretion rates of immunoglobulin a in saliva. *Journal of Epidemiology*, 25(7), 470–474. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140088>

Papatheodorou, K., Papanas, N., Banach, M., Papazoglou, D., & Edmonds, M. (2017). Complications of Diabetes 2016. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 341–363. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-64010-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-319-64010-5_15)

Pappa, E., Vastardis, H., & Rahiotis, C. (2020). Chair-side saliva diagnostic tests: An evaluation tool for xerostomia and caries risk assessment in children with type 1 diabetes. *Journal of Dentistry*, 93, 103224. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.103224>

Petermann, F., Díaz-Martínez, X., Garrido-Méndez, Á., Leiva, A. M., Martínez, M. A., Salas, C., Poblete-Valderrama, F., & Celis-Morales, C. (2018). Association between type 2 diabetes and physical activity in individuals with family history of diabetes. *Gaceta Sanitaria*, 32(3), 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.008>

Pop-Busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., Sosenko, J. M., & Ziegler, D. (2017). Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*, 40(1), 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>

Pușcu, D. C., Ciuluvică, R. C., Anghel, A., Dan Mălăescu, G., Ciursaș, A. N., Popa, G. V., Forna, D. A., Busuioc, C. J., & Siloși, I. (2016). Periodontal disease in diabetic patients - clinical and histopathological aspects. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 57(4), 1323–1329.

Rak, K., & Bronkowska, M. (2019). Immunomodulatory effect of Vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus-A narrative review. *Molecules*, 24(1), 1–25. <https://doi.org/10.3390/molecules24010053>

Reinhart, J. (2019). Early detection of diabetic ketoacidosis by breathalyzer in a sailor reporting for duty. *Military Medicine*, 184(11–12), e951–e952. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz127>

Şahin, N., & Birgili, F. (2019). Control of Diabetes Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Anatolia Academic Online Journal/Journal of Health Science*, 5(2), 66–85. <https://dergipark.org.tr/en/pub/iaaojh/issue/43801/504686>

Sakr, S. S., Elba, G. A., Omar, S. S., & Karam, S. S. (2018). Effect of Neostigmine Administration on the Ultrastructure of the Parotid Salivary Gland in Rats With Induced Diabetes. *Alexandria Dental Journal*, 43(1), 22–26. <https://doi.org/10.21608/adjalexu.2018.57597>

Sanz, M., Ceriello, A., Buyschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., Herrera, D., Jepsen, S., Lione, L., Madianos, P., Mathur, M., Montanya, E., Shapira, L., Tonetti, M., & Vegh, D. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 138–149. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12808>

Shah, S., Shah, M., Kafil, N., Shah, M., & Abid, S. S. (2019). Journal of Muhammad Medical College Prevalence of Xerostomia in Diabetes Mellitus at lower Sindh . Abstract : Introduction : 10(April), 14–17.

Sociedade Portuguesa de Diabetologia. (2016). Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2016. In *Letra Soluvel - Publicidade e Marketing, Lda* (Vol. 1, Issue 1). [http://www.clinicadadiabetes.pt/assets/docs/relatorio\\_anual\\_Diabetes\\_2016/](http://www.clinicadadiabetes.pt/assets/docs/relatorio_anual_Diabetes_2016/)

Tavares, M. da G. R., Lopes, É. S., Barros, R. A. de J. P. A., Azulay, R. S. de S., & Faria, M. dos S. (2019). Profile of Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus at Increased Risk for Large for Gestational Age Newborns TT - Perfil de gestantes com Diabetes Mellitus Gestacional com maior risco para recém-nascidos grandes para a idade gestacional. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, 41(5), 298–305. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032019000500298](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032019000500298)

Thomas, S., Pienyu, R., & Rajan, S. K. (2020). Awareness and knowledge about gestational diabetes mellitus among antenatal women. *Psychology, Community & Health*, 8(1), 237–248. <https://doi.org/10.5964/pch.v8i1.287>

Tiongco, R. E. G., Arceo, E. S., Rivera, N. S., Flake, C. C. D., & Policarpio, A. R. (2019). Estimation of salivary glucose, amylase, calcium, and phosphorus among non-diabetics and diabetics: Potential identification of non-invasive diagnostic markers. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(4), 2601–2605. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.037>

Trevizani, F. A., Doreto, D. T., Lima, G. S., & Marques, S. (2019). Self-care activities, sociodemographic variables, treatment and depressive symptoms among older adults with Diabetes Mellitus. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 72(Suppl 2), 22–29. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0579>

Uil, M., Hau, C. M., Ahdi, M., Mills, J. D., Kers, J., Saleem, M. A., Florquin, S., Gerdes, V. E. A., Nieuwland, R., & Roelofs, J. J. T. H. (2019). Cellular origin and microRNA profiles of circulating extracellular vesicles in different stages of diabetic nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, 1–8. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz145>

Umanath, K., & Lewis, J. B. (2018). Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 71(6), 884–895. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>

Valerio, L. V. (2018). Diabetes mellitus gestacional. *Revista Médica Sinergia*, 2(2), 6–9. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/63>

van Leeuwen, S. J. M., Potting, C. M. J., Huysmans, M. C. D. N. J. M., & Blijlevens, N. M. A. (2019). Salivary Changes before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(6), 1055–1061. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.01.026>

Vila, T., Rizk, A. M., Sultan, A. S., & Jabra-Rizk, M. A. (2019). The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathogens*, 15(11), 10–16. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008058>

Villa, A., Wolff, A., Aframian, D., Vissink, A., Ekström, J., Proctor, G., McGowan, R., Narayana, N., Aliko, A., Sia, Y. W., Joshi, R. K., Jensen, S. B., Kerr, A. R., Dawes, C., & Pedersen, A. M. L. (2015). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clinical Oral Investigations*, 19(7), 1563–1580. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1488-2>

Wang, B., Du, J., Zhu, Z., Ma, Z., Wang, S., & Shan, Z. (2017). Evaluation of parotid salivary glucose level for clinical diagnosis and monitoring type 2 diabetes mellitus patients. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2569707>

Wang, Y., Xing, L., Yu, H., & Zhao, L. (2019). Prevalence of dental caries in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0903-5>

Wu, Y. L., Ding, Y. P., Gao, J., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2013). Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, 9(6), 666–679. <https://doi.org/10.7150/ijbs.6610>

Xiang, R. L., Huang, Y., Zhang, Y., Cong, X., Zhang, Z. J., Wu, L. L., & Yu, G. Y. (2020). Type 2 diabetes-induced hyposalivation of the submandibular gland through PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *Journal of Cellular Physiology*, 235(1), 232–244. <https://doi.org/10.1002/jcp.28962>

Yi, B., Huang, G., & Zhou, Z. (2016). Different role of zinc transporter 8 between type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(4), 459–465. <https://doi.org/10.1111/jdi.12441>

Zellmer, M., Gahnberg, L., & Ramberg, P. (2016). Prevalence of halitosis in elderly living in nursing homes. *International Journal of Dental Hygiene*, 14(4), 295–300. <https://doi.org/10.1111/idh.12236>

Zhang, C. Z., Cheng, X. Q., Li, J. Y., Zhang, P., Yi, P., Xu, X., & Zhou, X. D. (2016). Saliva in the diagnosis of diseases. *International Journal of Oral Science*, 8(3), 133–137. <https://doi.org/10.1038/ijos.2016.38>

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>