

مقایسه میزان آلفا آمیلاز و جریان بزاق در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو با افراد سالم

دکتر حمیدرضا عبدالصمدی^۱، دکتر حامد مرتضوی^{۲#}، دکتر فاطمه احمدی متمایل^۳، دکتر محمود حسینی^۴

- ۱- دانشیار بخش بیماریهای دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
 ۲- استادیار بخش بیماریهای دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی
 ۳- استادیار بخش بیماریهای دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
 ۴- دانشجو دندانپزشکی عمومی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

خلاصه:

سابقه و هدف: دیابت قندی یک اختلال متابولیکی پیچیده است. تعیین ترکیبات بزاق در این بیماران ممکن است در پیش بینی و شناخت یافته های دهانی در این بیماران مؤثر باشد. لذا هدف از این مطالعه بررسی آلفا آمیلاز بزاق در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد شاهدی، ۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو و ۴۰ فرد سالم انتخاب گردیدند و افراد از نظر سن و جنس بایکدیگر مشابه سازی شدند. وضعیت دهانی و دندانی تمام افراد مورد ارزیابی قرار گرفت. نمونه بزاق غیر تحریکی طی مدت ۵ دقیقه از تمام افراد به منظور بررسی میزان جریان بزاق و غلظت آلفا آمیلاز جمع آوری شد و برای آنالیز داده ها از آزمون t استفاده گردید.

یافته ها: میزان آلفا آمیلاز بزاق در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بالاتر از افراد سالم بود. ($106217/5 \pm 77661/24$) در مقابل ($68257/5 \pm 29276/12$) (واحد بین المللی بر دسی لیتر)، ($P=0/05$). میزان جریان بزاق در بیماران مبتلا کمتر از افراد سالم بود. ($0/32 \pm 0/14$) در مقابل ($0/39 \pm 0/17$) (میلی لیتر بر دقیقه)، ($P=0/001$). احساس سوزش دهان، احساس خشکی دهان و شاخص DMFT در بیماران مبتلا به دیابت به طور معنی داری بیشتر از افراد سالم بود. نتیجه گیری: میزان آلفا آمیلاز بزاق در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نسبت به افراد سالم بالاتر بود.

کلید واژه ها: آلفا آمیلاز، بزاقی، اسیدوز دیابتیک

وصول مقاله: ۹۰/۱۱/۲۸ اصلاح نهایی: ۹۱/۱/۲۷ پذیرش مقاله: ۹۱/۲/۴

مقدمه:

تری دارند بصورت گسترده تری مشاهده می گردد. اختلال در عملکرد غدد بزاقی یکی از مشکلاتی است که بطور شایع توسط بیماران مبتلا به دیابت ذکر می شود که این مسئله می تواند نتیجه مستقیم وضعیت پزشکی فرد و عدم کنترل قند خون آنها باشد.^(۴) از این جهت بسیاری از ترکیبات بزاقی از جمله آنزیم ها می توانند بطور قابل اعتمادی در بزاق بیماران در جهت تشخیص و پیش آگهی بیماری مورد توجه قرار گیرد.^(۵،۶) چرا که بزاق یک مایع بیولوژیک غیر تهاجمی است که به آسانی قابل دسترس می باشد.^(۷،۸)

از جمله ترکیبات موجود در بزاق، آلفا آمیلاز است. این آنزیم

دیابت شایع ترین اختلال متابولیکی آندوکراین است و در حال حاضر درمان قطعی برای آن وجود ندارد.^(۱) در آمریکا دیابت سومین علت مرگ می باشد و ۱۸٪ مرگ و میر افراد بالای ۲۵ سال را بخود اختصاص می دهد.^(۱،۲) در کشور ایران هم شیوع دیابت نزدیک به مقدار جهانی آن یعنی ۵/۵٪ جمعیت می باشد.^(۳) تظاهرات دهانی بیماران مبتلا به دیابت می تواند متغیر باشد و گاهی بطور آشکار بر بافت های دهانی تأثیر می گذارد و این مسئله بخصوص در بیمارانی که کنترل قند خون ضعیف

این مرکز صورت می گرفت و فاقد هرگونه بیماری سیستمیک دیگری بودند و بزج داروهای کنترل کننده قند خون از هیچ داروی دیگری طی ۳ ماه اخیر استفاده نمی کردند.

بیماران مبتلا به دیابت در این مطالعه شامل افرادی بودند که دارای قند خون ناشتای بیش از ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر بوده و تحت کنترل قند خون بودند.^(۱۱)

و گروه کنترل شامل افراد سالمی بودند که فاقد هرگونه علائم مستعدکننده دیابت شامل چاقی و سابقه فامیلی دیابت بودند و طی ۳ ماه اخیر از هیچ داروئی استفاده نمی کردند. از جمله معیارهای خروج از مطالعه، شاخص توده بدنی بیش از ۲۵، وجود حاملگی، مصرف سیگار و الکل و سابقه بیماری های مزمن بود. ثبت تمامی اطلاعات افراد از جمله خصوصیات دموگرافیک، وزن، قد، میزان DMFT نیز طبق توصیه های WHO، انجام شد.^(۱۴) در این مطالعه وضعیت خشکی دهان بر اساس پرسشنامه Fox و همکاران^(۱۵) مورد بررسی قرار گرفت و سوزش دهان که به صورت یک بیماری با عوامل ایجاد کننده مختلف است و به صورت احساس سوزش در قسمت قدامی زبان، ناحیه قدامی کام سخت و مخاط لب پایین احساس می شود بعد از پرسش از بیمار مشخص گردید.^(۱۶)

پس از اخذ رضایت نامه کتبی از بیماران و تصویب موضوع در کمیته اخلاق نمونه بزاق در هر دو گروه براساس روش Navazesh جمع آوری گردید.^(۱۷) به افراد دو گروه توصیه شد یک ساعت قبل از جمع آوری بزاق از خوردن هرگونه مواد غذایی و آشامیدنی خودداری نمایند. زمان جمع آوری بزاق بین ساعات ۱۰-۸ صبح بود و بزاق کامل غیر تحریکی طی مدت ۵ دقیقه و به میزان ۵ سی سی در حالی که فرد در یک محیط آرام و بحالت عمودی روی صندلی نشسته و سر خود را اندکی به سمت جلو خم کرده بود درون لوله های شیشه ای مدرج ریخته شد، میزان جریان بزاق بر حسب میلی لیتر در دقیقه اندازه گیری شد و سپس تمامی لوله ها در یخ قرار داده شد و در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد جهت تعیین میزان آلفا آمیلاز بزاق منجمد شدند.

وابسته به کلسیم بوده و قادر است ترکیبات نشاسته را به قند تبدیل کند. پاروتید، پانکراس و باکتری ها و قارچ ها قادر به تولید این آنزیم هستند.^(۹) امروزه نتایج ضد و نقیضی در مورد تغییرات این آنزیم در بزاق بیماران مبتلا به دیابت وجود دارد. بطوریکه Varletzidis در یک مطالعه بیان داشت که میزان آلفا آمیلاز بزاق در افراد مبتلا به دیابت افزایش می یابد^(۱۰) Kim نیز در یک مطالعه بیان داشت که میزان این آنزیم در بزاق موش های آزمایشگاهی مبتلا به دیابت کاهش می یابد^(۱۱) و Newrick نیز در سال ۱۹۹۱ اظهار داشت که میزان آلفا آمیلاز بزاق در بیماران مبتلا هیچ تغییری نداشته است.^(۱۲) امروزه مطالعات جدیدی در مورد استفاده از مهار کننده های آلفا آمیلاز (Alpha-Amylase Inhibitors (AAI) بعنوان مکمل درمان در بیماران مبتلا به دیابت مطرح می باشد این ترکیبات از برگ گیاهان توت، لیمو، رزماری، پوست لوبیای قرمز و بخصوص برگ چای سبز تهیه می شود که می تواند باعث کاهش قند خون بیماران مبتلا به دیابت گردد. البته مکانیزم دقیق اثر این ترکیبات دقیقاً روشن نمی باشد ولی بیان می شود این ترکیبات حاوی ترکیبات پلی فنولیک هستند که دارای خاصیت آنتی اکسیدانت می باشد^(۱۳) لذا با توجه به رابطه بین این ترکیبات و آلفا آمیلاز بزاق بر آن شدیم که ابتدا در این تحقیق میزان این آنزیم را در افراد مبتلا به دیابت و مقایسه آن با افراد سالم مورد بررسی قرار دهیم. تا شاید در آینده بتوان به راهکارهایی در جهت کنترل این بیماری دست یافت.

مواد و روش ها:

در این مطالعه مورد شاهدهی، که در مرکز تحقیقات دیابت شهرستان همدان طی سال تحصیلی ۹۰-۱۳۸۹ صورت پذیرفت، ۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو (۱۵ مرد و ۲۵ زن) با میانگین سنی ۵۵/۶ سال و ۴۰ فرد سالم (۲۰ مرد و ۲۰ زن)، با میانگین سنی ۵۶/۸ سال انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل افراد مبتلا به دیابت نوع دو بود که همگی دارای پرونده و سوابق کامل پزشکی بودند و کلیه مراحل تشخیصی و درمانی آنها در

مبتلا به دیابت نوع دو بیشتر از گروه افراد سالم بود. ($P=0/006$)
 نتایج این مطالعه نشان داد که DMFT در بیماران مبتلا به
 دیابت نوع دو در مقایسه با افراد سالم دارای تفاوت معنی دار
 بود ($P=0/003$) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه احساس سوزش، خشکی دهان، میزان جریان بزاق
 و DMFT در بیماران مبتلا به دیابت با افراد سالم

متغییر	بیماریابی	افراد سالم	p.value
احساس سوزش در دهان	۱۷/۵٪	۰	۰/۰۰۶
احساس خشکی دهان	۵۲/۵٪	۰	۰/۰۰۰
میزان جریان بزاق	۰/۳۲±۰/۱۴	۰/۳۹±۰/۱۷	۰/۰۰۱
DMFT	۱۳/۴۲±۵/۰۹	۱۰/۵۵±۲/۵۹	۰/۰۰۳

بحث:

مطالعات مختلفی در مورد ترکیبات بزاق بیماران مبتلا به
 دیابت با توجه به نوع بزاق (بصورت تحریکی و غیر تحریکی)،
 انواع مختلف دیابت و تفاوت در کنترل متابولیسی دیابت و سایر
 عوامل وجود دارد که هر کدام نتایج متفاوتی بدنبال داشته
 است. (۲۱-۱۸)

در این مطالعه از بزاق کامل غیر تحریکی بعنوان نمونه آزمایش
 استفاده گردید که البته جمع‌آوری آن جهت بررسی در
 آزمایشگاه نسبت به بزاق تحریک نشده مشکل‌تر است و یکی از
 مهمترین عوامل در تهیه بزاق به منظور کارهای تشخیصی این
 است که جمع‌آوری نمونه‌ها تحت شرایط کاملا کنترل شده و
 در یک فاصله زمانی معین باشد. در این مطالعه میزان آلفا
 آمیلاز بزاق در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به افراد
 سالم بالاتر بود که این یافته با نتایج مطالعات Lopez
 Rezinc، Aydin و Dodds و همکاران همخوانی
 داشت. (۲۳-۲۵) با این حال با توجه به افزایش میزان آلفا آمیلاز
 در این مطالعه نتایج مطالعات Carda، Panchbhai و
 Newrick و همکاران تفاوتی را در میزان آلفا آمیلاز بزاق
 بیماران مبتلا به دیابت و افراد سالم مشاهده نکرده بودند و از
 این جهت با نتایج مطالعه ما همخوانی نداشت. (۱۹، ۲۶، ۱۲)

Yavuzilmaze و همکاران نیز آلفا آمیلاز بزاق در بیماران
 مبتلا به دیابت را نسبت به گروه کنترل کاهش یافته گزارش

جهت ارزیابی آلفا آمیلاز بزاق از کیت پارس آزمون ساخت
 کشور ایران شرکت پارس آزمون و با روش EPS- G7
 استفاده گردید.

سپس تمامی داده‌ها تحت برنامه آماری SPSS ویرایش ۱۸
 وارد کامپیوتر گردید و آنالیز اطلاعات با استفاده از آزمون آماری
 t-test انجام گرفت.

یافته‌ها:

در گروه بیماران دیابتی (۱۵ مرد و ۲۵ زن) و در گروه افراد
 سالم (۲۰ نفر مرد و ۲۰ نفر زن) حضور داشتند. محدوده سنی
 افراد مورد مطالعه در بیماران مبتلا به دیابت بین ۷۰-۴۲ سال
 و در گروه کنترل ۷۰-۴۹ سال بود و محدوده وزنی در بیماران
 مبتلا بین ۹۶-۵۹ کیلوگرم و با میانگین وزنی ۷۲/۳۲ کیلوگرم
 و در گروه کنترل بین ۱۱۰-۵۷ کیلوگرم و با میانگین وزنی
 ۷۳/۰۲ کیلوگرم بود و افراد دو گروه از لحاظ سن و جنس و
 وزن تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. میزان آلفا آمیلاز بزاق در
 بیماران مبتلا به دیابت نوع دو به طور معنی‌داری بالاتر از گروه
 کنترل بود ($P=0/001$) و $1062217/5 \pm 77661/24$ در
 مقابل $68257/5 \pm 2976/12$ واحد بین المللی بر دسی‌لیتر
 ($P=0/05$). میزان جریان بزاق در بیماران مبتلا کمتر از
 گروه کنترل بود ($P=0/014$) در مقابل $0/39 \pm 0/17$
 میلی لیتر بر دقیقه ($P=0/001$). (جدول ۱)

جدول ۱- مقایسه آلفا آمیلاز بزاق در بیماران مبتلا به دیابت
 نوع ۲ با افراد سالم

گروه‌های مقایسه	تعداد	غلظت آلفا آمیلاز (mean ± SD) (واحد بین المللی بر دسی‌لیتر)	t	p.value
بیماران دیابتی	۴۰	$1062217/5 \pm 77661/24$		
افراد سالم	۴۰	$68257/5 \pm 2976/12$	۲/۸۹۳	P=0.05

تفاوت آماری معنی‌داری همچنین در میزان جریان بزاق نیز
 بین دو گروه تحت مطالعه وجود داشت ($P=0/001$) ناراحتی از
 احساس سوزش و خشکی دهان بطور چشم‌گیری در بیماران

نموده بود.^(۲۷) وجود این اختلاف‌ها می‌تواند ناشی از تفاوت در نحوه نمونه‌گیری بزاق (مثلاً بزاق تحریکی توسط پارافین) و همچنین روش‌های مختلف بررسی آزمایشگاهی نمونه‌های بزاق و میانگین سنی متفاوت بیماران در مطالعات باشد. البته از دلایل وجود تفاوت در نتایج مطالعات شاید بتوان به عواملی مثل مدت زمان ابتلا به بیماری دیابت و کنترل متابولیکی متفاوت در بین بیماران اشاره نمود.^(۱۱)

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که افزایش نفوذ پذیری غشا پایه در غدد بزاقی بویژه پاروتید در بیماران دیابتیک باعث نفوذ بیشتر پروتئین‌ها از جمله آمیلاز در بزاق می‌گردد.^(۲۸) همچنین Piras نشان داد که میزان بیان گیرنده‌های حلقوی مربوط به آمیلاز در بیماران دیابتیک افزایش می‌یابد.^(۲۹) موارد فوق می‌توانند به عنوان علل احتمالی افزایش آمیلاز بزاق در دیابتیکها مطرح باشند.

در این مطالعه، بررسی وضعیت خشکی دهان و سوزش دهان و DMFT از اهداف اصلی مطالعه نبود ولی چون در این مطالعه میزان جریان بزاق کلیه افراد مورد بررسی قرار گرفته بود و این عامل روی موارد ذکر شده تأثیر مستقیم دارد، لذا با بررسی آنها اینگونه نتیجه گرفته شد که ۵/۵۲٪ بیماران دیابتیک از خشکی دهان و ۵/۱۷٪ از سوزش دهان رنج می‌برند. نتایج این مطالعه با مطالعه Chavez و همکارانش کاملاً مطابقت دارد.^(۳۰)

از علل کاهش عملکرد غدد بزاقی در بیماران مبتلا به دیابت، اختلالاتی است که در سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک در غالب نوروپاتی دیابتی ایجاد می‌شود که همین امر می‌تواند منجر به کاهش جریان بزاق و خشکی دهان گردد.^(۱۶) دفع مقادیر زیاد آب در کلیه‌ها به دنبال دفع گلوکز فرد را مستعد دهیدراته شدن و در نتیجه اختلال در ساخت و ترشح بزاق می‌نماید.^(۱) همچنین یکی از شایعترین عوارض جانبی مطرح شده در ارتباط با داروهای ضد دیابت اختلال در ترشح بزاق و خشکی دهان می‌باشد.^(۱۶،۲۱) با این حال شایان ذکر است که تحقیقات انجام شده در مورد اختلال عملکرد غدد بزاقی در بیماران مبتلا به دیابت دارای نتایج ضد و نقیضی می‌باشد.^(۱۲،۲۳،۲۴،۱۹) بطوریکه نتایج مطالعه ما با نتایج مطالعات

دیگر Chavez و همکارانش که کاهش جریان بزاق را در افراد مبتلا به دیابت گزارش نموده است مغایرت دارد.^(۳۱) در پاسخ به این تفاوت می‌توان گفت احتمالاً افراد مورد مطالعه ایشان راه‌های مختلفی برای جبران کاهش عملکرد بزاق از جمله خوردن غذا با مایعات فراوان را تجربه کرده‌اند. در این مطالعه سوزش دهان در افراد مبتلا به دیابت ۵/۱۷٪ بود که توسط تعدادی از مطالعات دیگر نیز بیان شده است.^(۲۶،۲۷)

در مورد وضعیت دندان‌ها در بیماران مبتلا به دیابت نتایج متناقضی وجود دارد.^(۳۲-۳۵) بطوریکه در مطالعه ما میانگین DMFT در افراد دیابتیک بیشتر از افراد سالم بود. در مطالعه Norlen نیز تمام بیماران مبتلا به دیابت دندان‌های باقیمانده کمتری داشتند که مشابه با مطالعه ماست.^(۳۲) اما در مطالعه Eklund رابطه‌ای بین دیابت و افزایش DMFT یافت نشد.^(۳۷) که این اختلاف می‌تواند ناشی از نوع و میزان مراقبت‌های دندانی و وضعیت سیستمیک و متابولیک متفاوت بیماران و نوع تغذیه بیماران باشد. بطور کلی مشخص شده است که محدود کردن مصرف مواد قندی پوسیدگی‌های سطح ریشه را در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می‌دهد اما با توجه به اینکه افزایش میزان آلفا آمیلاز در بیماران مبتلا باعث تبدیل شدن نشاسته بیشتر به مواد قندی می‌گردد، لذا سطح بالای قند در بزاق می‌تواند خطر پوسیدگی دندانی را افزایش دهد.^(۳۷)

نتیجه‌گیری:

بطور کلی یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که میزان آلفا آمیلاز بزاق در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نسبت به افراد سالم افزایش معنی‌داری دارد و این یافته می‌تواند در تشخیص یا کنترل و درمان دیابت نوع دو در آینده مورد توجه پژوهشگران قرار گیرد.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان جهت تصویب طرح تحقیقاتی و تأمین بودجه آن و همچنین مرکز تحقیقات دانشکده دندانپزشکی همدان تقدیر و سپاسگزاری می‌گردد.

References:

- 1- Harrison J, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Houser S, Jameson JL, et al. HARRISON'S Principle of Internal Medicine. 17nd ed. U.S.A: McGraw-Hill Professional ;2008.p: 2152-80.
- 2- Wang Y, Tan M, Huang Z, Sheng L, Ge Y, Zhang H, et al. Elemental Contents in Serum of Pregnant Women With Gestational Diabetes Mellitus . Biol Trace Elem Res .2002Aug; 88(2): 113-18.
- 3- Aziminezhad M, Ghayour Mobarhan M, Parizadeh MR, Safarian M, Esmaeli H, Parizadeh SM, et al. Prevalence of type 2 Diabetes Mellitus in Iran and its Relationship With Gender, Urbinzation, Education, Marital Status and Occupation. Singapore Med J. 2008Jul; 49 (7): 571-76.
- 4- Manfredi M, Mccullough MJ, Vescovi P, Al-kaarawi ZM, Porter SR . Update on Diabetes Mellitus and Related Oral Disease. Oral Dis. 2004 Jul;10(4):187-200
- 5- Lawrence HP. Salivary Markers of Systemic diseases. Noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. J of Can Dent Assoc .2002Mar; 68 (3): 170-4.
- 6- Streckfus CF, Bigler LR. Salivary glands and Saliva Number 3: Saliva as a diagnostic fluid. Oral Dis .2002Mar; 8(2): 69-76.
- 7- Smith M, Whitehead E, O'Sullivan G, Reynolds F. A comparison of serum and saliva paracetamol concentrations. Br J Clin pharmacol .1991May;31(5):553-5.
- 8- Tabak LA. A revolution in biomedical assessment : the development of salivary diagnostics. J Dent Educ .2001Dec;65(12):1335-9.
- 9- Fried M, Abramson S, Meyer JH. Passage of salivary amylase through the stomach in humans. Dig Dis Sci .1987Oct;32(10):1097-1103 .
- 10- Varletzidis E, Zkkos D, Pantazopoulos P, Miras K, Adamopoulos G. Salivary amylase activities in diabetes mellitus . Panminerva Med. 1987Oct;20(4):255-62.
- 11- Kim SK, Cuzzort LM, Mekean Rk, Allen ED. Effect of Diabetic and insulin on alpha-amylase meffenyar Ran Levels in rat parotid glands. J dentRey .1990Aug;69(8):1500-4.
- 12- Newrick PG, Bowman C, Green D, Obrien IA, Porter SR, Scully C, et al .Parotid Salivary Secretion in Diabetic Automatic Neuropathy .J Diabet Complications.1991Jan-mar;5(1):35-37.
- 13- Melzig MF, Funke I. Inhibitors of alpha- amylase from plants - a possibility to treat diabetes mellitus type II by phytotherapy? Wien Med Wochenschr. 2007; 157 (13-14): 320-4.
- 14- World Health Organization Department (WHO) of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999: 1-49.
- 15- Fox PC, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. J AM Dent Assoc .1987Oct;115(4):581-4.
- 16- Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. J AM Dent Assoc. 2002Jan;133(1):73-81.
- 17- Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. J Am Dent Assoc. 2008May; 139: 35S-40S.
- 18- Bakianian Vaziri P, Vahedi M, Mortazavi H, Abdollahzadeh SH, Hajilooi M. Evaluation of salivary glucose, IgA and flow rate in diabetic patients: a case-control study. J Dent (Tehran) .2010 Winter; 7(1): 13-8.
- 19- Carda C, Mosquera lloreda N, Salom L, Gomez de ferraes ME, peydo A. Structural and functional salivary disorders

in type2 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal* 2006 Jul;11(4):309-14.

- 20- Bakianian Vaziri P, Vahedi M, Abdollahzadeh SH, Abdolsamadi HR, Hajiloei M, Kasraee SH. Evaluation of Salivary Albumin in Diabetic Patients. *Iranian J Publ Health*. 2009; 38 (3): 54-9.
- 21- Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patients*. 8th ed, St.Louis 2013: 219-240.
- 22- Lopez ME, Collaca ME, Paez RG, Schallmach JN, Koss MA, Chervonagura A.J. Salivary Characteristics of Diabetic Children. *Braz dent J*. 2003;14(1):26-31.
- 23- Aydin S.A Comparison of ghrelin , Glucose, Alpha – Amylase An Protein Levels in Saliva From Diabetics. *J Biochem Mol Biol* .2007Jan31;40(1):29-35.
- 24- Rezinck AZ, Shehadeh N, Shafir Y, Nagler RM. Free Radicals Related Effects and Antioxidants in Saliva and Serum of Adolscents With Type 1 Diabetes mellitus. *Arch Oral Biol*. 2006Aug;51(8):640-648.
- 25- Dodds MW, Dodds Ap. Effect s of Glycemic Control on Saliva Flow Rates and Protein Composition in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* .1997Apr;83(4):465-70.
- 26- Panchbhai AS, Degwekar SS, Bhowte RR. Estimation of Salivary Glucose, Salivary Amylase, Salivary Total Protein and Salivary Flow Rate in Diabetics in India. *J Oral Sci*. 2010Sep ;52(3): 359-68 .
- 27- Yavuzyilmaze E, Yumak O, Akdoganli T, Yamaliks N, Ozer N, Erosy F, et al. The alterations of whole saliva constituents in patients with diabetic mellitus. *Aust Dent J*. 1996Jun;41(3):193-8.
- 28- Border MB, Schwartz S, Carlson J, Dibble CF, Kohltfarber H, Offenbacher S, et al. Exploring Salivary Proteomes in Edentulous Patients with Type 2 diabetes. *Mol Biosyst*. 2012Apr;8(4): 1304-10.
- 29- Piras M, Hand AR, Mednieks MI, Piludu M. Amylase and Cyclic Amp Receptor Protein Expression in Human Diabetic Parotid Glands. *J Oral Pathol Med* .2010 Oct; 39(9): 715-21.
- 30- Chavez EM, Taylor GW , Borrell LN, Ship JA. Salivary Function and Glycemic Control in Older Persons With Diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000Mar;89(3):305-11.
- 31- Chavez EM ,Borrel LN, Taylor Gw ,Ship JA. A Longitudinal Analysis of Salivary Flow in Control Subjects and Older Adults Wirh type2 Diabetes. . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* .2001Feb;91(2):166-73.
- 32- Norlén P, Steen B, Birkhed D, Björn AL. Relations Between Dietary Habits, Nutrients, and Oral Health in Women at the Age of Retirement. *Acta Odontol Scand*. 1993Oct;51(5):277-84.
- 33- Murrah VA. Diabetes Mellitus and Associated Oral Manifestations: A Review. *J Oral Pathology* 1985Apr;14(4):271-81.
- 34- Collin HL, Uusi tupa M, Toyry J, Collin P, koivisto AM, Viinamaki H, et al. Oral Symptoms and Sign in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral pathol Oral Radiol Endod* .2000Sep;90(3):563-9.
- 35- Ben-Aryeh H, Serouya R, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Oral Health in Salivary Ccomposition in Diabetic Patients. *J Diabetes Complications* .1993Jan-Mar; 7(1): 57-62.
- 36- Eklund SA, Burt BA. Risk Factors for Total Tooth Loss in the United States; Longitudinal Analysis of National Data. *J Public Health Dent*. 1994Winter;54(1):5-14.
- 37- Collin H-L, Usitupa M, Niskanen L, Koivisto AM, Markkanen H, Meurman JH. Caries in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabtetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral phatol Oral Radiol Endod*. 1998Jun;85(6):680-85