

Marco Rangel Gomes Nielsen



Diabetes mellitus e a sua relação com doenças da cavidade oral - Revisão Narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2021

Marco Rangel Gomes Nielsen



Diabetes mellitus e a sua relação com doenças da cavidade oral - Revisão Narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde
Porto, 2021

Marco Rangel Gomes Nielsen

Diabetes mellitus e a sua relação com doenças da cavidade oral - Revisão Narrativa

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa, como parte integrante para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária sob orientação da Professora Doutora Inês Lopes Cardoso e co-orientação da Professora Doutora Fernanda Leal

Marco Rangel Gomes Nielsen

RESUMO

Introdução: A diabetes mellitus (DM) pertence ao grupo das doenças metabólicas, com diversos sintomas tais como polidipsia e sinais como hiperglicemia e cetoacidose. Segundo a OMS, o número de diabéticos está a aumentar a um ritmo considerável, sendo por isso uma patologia de carácter acrescidamente importante na área médica.

Objetivo: Avaliar a relação entre os diferentes tipos de diabetes e as doenças orais, dando importância ao papel do médico dentista, tanto no seu diagnóstico como no acompanhamento a nível do consultório de Medicina Dentária.

Materiais e Métodos: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica recorrendo às bases de dados da PubMed, ScienceDirect, JCDA e B-on. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, publicados entre 1987 e 2021 em língua inglesa.

Resultados/Conclusões: A diabetes mellitus é uma doença sistémica com graves e múltiplas manifestações orais, em que a literatura científica fornece bastante informação, contribuindo para o tratamento destes pacientes na área da Medicina Dentária.

Palavras-Chave: “*Diabetes mellitus*”, “*Doenças da cavidade oral*”.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) belongs to the group of metabolic diseases, with diverse symptoms such as polydipsia and signs such as hyperglycemia and ketoacidosis. According to OMS, the number of diabetic patients is rising at a considerable rhythm, being therefore a pathology of added importance in the medical field.

Objective: Evaluate the relationship between the different types of diabetes and oral diseases, giving significance to the role of the Dentist not only in its diagnosis but also in the follow-up at the dentistry clinic.

Materials and Methods: A bibliographic search was done using data websites such as PubMed, ScienceDirect, JCDA and B-on. Random clinical trials published between 1987 and 2021 and written in English were included.

Results/Conclusions: Diabetes mellitus is a systemic disease with severe and multiple oral manifestations. The scientific literature gives a considerable amount of information about this pathology, making a remarkable contribution to the treatment of these patients in the Dental Medicine field.

Keywords: “*Diabetes mellitus*”, “*Oral cavity diseases*”.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Medicina Dentária e à sua contribuição na vida quotidiana dos seus pacientes, em especial a dos diabéticos.

“Segue o teu destino...

Rega as tuas plantas;

Ama as tuas rosas.

O resto é a sombra

De árvores alheias”

Fernando Pessoa, in Odes de Ricardo Reis

AGRADECIMENTOS

Obrigado a toda a comunidade académica que faz parte desta grande família que constitui a Universidade Fernando Pessoa começando pelos professores, com especial destaque à Professora Doutora Inês Lopes Cardoso, por tornarem sonhos como este, possíveis.

Estou igualmente grato por todos os colegas que participaram na minha vida estes últimos cinco anos, alguns deles que felizmente farão parte dela.

Um obrigado gigante à minha mãe e ao meu pai, os meus melhores amigos, que souberam sempre acompanhar-me neste trajeto.

Obrigado a todos aqueles com quem partilhei os melhores momentos durante este percurso académico. Sem dúvida que os conhecimentos adquiridos foram muitos ao longo deste percurso, tanto a nível profissional como pessoal. Reinventei-me. Hoje e sempre viverão em mim as memórias de um tempo muito feliz. Se voltasse atrás faria tudo igual porque realmente valeu a pena.

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
DEDICATÓRIA.....	vii
AGRADECIMENTOS	viii
ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xi
I. INTRODUÇÃO	1
1. Materiais e métodos.....	2
II. DESENVOLVIMENTO	2
1. Diabetes mellitus.....	2
i Conceitos gerais e prevalência.....	2
ii Etiologia e patogênese.....	2
iii Diagnóstico de diabetes mellitus.....	3
iv Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.....	3
v Sintomas e manifestações sistêmicas de diabetes mellitus.....	4
vi Classificação.....	4
vii Fatores de risco.....	5
viii Tratamento.....	6
ix Prognóstico.....	7
x Prevenção.....	7
2. Diabetes mellitus e doenças da cavidade oral.....	8
i Doença periodontal.....	8
ii Cárie.....	10
iii Xerostomia, hipossalivação e alteração da qualidade salivar.....	10
iv Síndrome da boca ardente.....	11

v	Líquen plano.....	12
vi	Candidíase oral.....	12
vii	Cuidados médicos dentários.....	13
III.	DISCUSSÃO.....	13
IV.	CONCLUSÃO.....	14
	BIBLIOGRAFIA.....	15

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DMT1: Diabetes mellitus tipo 1

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2

OMS: Organização Mundial de Saúde

DP: Doença periodontal

AVC: Acidente vascular cerebral

IMC: Índice de massa corporal

ADA: American Diabetes Association

LP: Líquen plano

I. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma das patologias mais prevalentes a nível mundial sendo caracterizada por níveis aumentados de glucose no sangue (hiperglicemia), resultantes da alteração de secreção ou de ação da hormona insulina, responsável por promover a entrada de glucose nas células que respondem à sua presença (Paurobally et al., 2020).

Essencialmente, esta doença endócrina e crónica com alteração no metabolismo da glucose pode ser dividida em tipo 1 (DMT1) e tipo 2 (DMT2), sendo o primeiro menos frequente, contabilizando apenas 5% dos casos de DM (López-Pintor et al., 2016). Não obstante, a DMT1, tendo início em idades jovens, é a segunda patologia autoimune mais comum em crianças tendo o número de portadores desta patologia triplicado nos últimos 30 anos (De Groot, 2017).

Para além destas duas formas, existe ainda diabetes gestacional, em que as grávidas portadoras desta doença reversível apresentam maior probabilidade de desenvolvimento de DMT2 ao longo da sua vida e após o parto (Paurobally et al., 2020).

Em 2014, o número de diabéticos a nível mundial já ascendia a 285 milhões. Atualmente é considerada uma epidemia, pois o número de pacientes com este distúrbio está em constante crescimento e segundo alguns estudos prevê-se a sua subida em 50% até 2030 (Leite et al., 2014) e 700 milhões em 2045 (Paurobally et al., 2020).

A nível sistémico os sintomas resultantes da hiperglicemia e das lesões a nível macro e microvascular causadas pela DM, incluem dificuldade de cicatrização e suscetibilidade a infeções (González-Serrano, 2016), retinopatia, neuropatia, nefropatia e complicações cardiovasculares tais como doença arterial coronária, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica (Leite et al., 2014).

Para além de tudo isto, a DM tem inúmeras consequências a nível oral, que serão abordadas mais em detalhe posteriormente. Assim sendo são exemplos de manifestações desta patologia a candidíase oral, cáries, perda dentária, xerostomia, gengivite, líquen plano, distúrbios neurosensoriais (como o síndrome da boca ardente), periodontite, disfunção salivar e xerostomia e deficiência do paladar (Leite et al., 2014). Há ainda uma forte associação entre DM e doença periodontal (Gurav e Jadhav, 2011).

A escolha deste tema baseou-se no facto de haver frequentemente pacientes diabéticos na clínica dentária que necessitam de cuidados especiais, tendo por isso despertado o interesse e curiosidade sobre a relação entre estas duas condições patológicas.

1. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho de revisão teve como objetivo avaliar a relação entre a DM e patologias orais. Assim, realizou-se uma pesquisa bibliográfica recorrendo às bases de dados PubMed, B-on, JCDA e ScienceDirect, tendo sido utilizadas diferentes conjugações das seguintes palavras-chave: “diabetes”, “oral diseases” e “oral cavity”. Apenas foram considerados artigos em inglês, dos últimos dez anos. Inicialmente, foram recolhidos centenas de artigos através das três plataformas. Desta multitude de literatura científica, após a leitura do título dos artigos, excluíram-se aqueles que não se referissem ao tema, obtendo-se uma amostra bastante mais reduzida e adequada à pesquisa. Após a sua leitura na íntegra foram utilizados 44 artigos, que realmente apresentavam pertinência relacionada com esta revisão narrativa.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Diabetes mellitus

i. Conceitos gerais e prevalência

A DM é uma doença crónica complexa com vários graus de complicações tanto a nível sistémico como oral. Trata-se de uma patologia caracterizada por um défice na produção de insulina, ou falta de resposta a esta hormona, com consequências a nível da assimilação, metabolismo e concentração da glucose no sangue (glicemia) (González-Serrano et al., 2016).

Nas últimas décadas a incidência de DM na população tem vindo a aumentar a um ritmo constante em diversos países, tendo sido recentemente estimada uma prevalência de cerca de 415 milhões a nível mundial (Harding et al., 2018). Já em 2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que 8,5% da população mundial apresenta diabetes, tendo a sua percentagem duplicado em 34 anos. Estima-se ainda que cerca de metade da população diabética desconhece que padece desta patologia, uma vez que mais de três quartos dos diabéticos provém de países de classe baixa ou média, com limitados recursos a cuidados de saúde (Kocher et al., 2018). A Índia, China e Estados Unidos são os países que apresentam uma previsão de maior prevalência de DM em 2025 (Wu et al., 2015).

ii. Etiologia e patogénese

A DM desenvolve-se quando o pâncreas não produz insulina como quando o organismo não consegue utilizar eficientemente a insulina produzida (Kocher et al., 2018).

A DMT1 é uma doença autoimune de início em idades jovens, caracterizada pela destruição das células β do pâncreas. Após a desregulação autoimune, há um aumento dos linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ e também produção de autoanticorpos de linfócitos B, com consequente ativação do sistema imune. Todo este processo leva à destruição das células pancreáticas que são responsáveis pela secreção de insulina.

A DMT2 caracteriza-se pela presença de hiperglicemia e alteração no metabolismo de lípidos. Neste tipo de diabetes as células desenvolvem resistência à ação da insulina, que resulta na ativação de um mecanismo compensatório de secreção de maior quantidade desta hormona pelas células β . Assim sendo, são identificadas múltiplas causas para esta desregulação sendo a principal um aporte calórico excessivo de carácter crónico assim como a inatividade ou obesidade (Wu et al., 2015).

iii. Diagnóstico de pré-diabetes

Para que possa ser estabelecido o diagnóstico de pré-diabetes, o paciente tem que apresentar uma situação de hiperglicemia, mas com valores que, apesar de serem mais elevados do que o que é considerado fisiologicamente normal, ainda não são suficientemente altos para que possa haver um diagnóstico definitivo de DM. Assim sendo, valores de glicemia em jejum entre 100 e 125 mg/dL são considerados como critério para a existência de pré-diabetes. Mesmo assim, este diagnóstico pode ser feito se estiver presente uma glicemia entre 140 e 199 mg/dL após a ingestão de 75 g de glucose (ADA, 2018). Consequentemente, para valores abaixo dos mencionados, o paciente é classificado como saudável pois não se verifica nenhuma alteração na glicemia.

iv. Diagnóstico de diabetes mellitus

O diagnóstico desta patologia crónica pode ser feito em pacientes com valores de glicemia em jejum iguais ou superiores a 126 mg/dL. Por jejum entende-se a não-ingestão calórica durante 8 horas consecutivas. Pode também ser estabelecido este diagnóstico num paciente que apresente sinais de hiperglicemia ou mesmo uma crise hiperglicémica em que os valores de glucose no sangue sejam iguais ou superiores a 200 mg/dL. Por último, pode ainda ser feito um teste com ingestão de 75 g de glucose oral e caso se verifique uma glicemia superior a 200 mg/dL o paciente é então considerado diabético (ADA, 2018).

v. **Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional**

Segundo a Associação Americana da Diabetes, o diagnóstico de **diabetes mellitus gestacional** (DMG) pode ser feito em grávidas com gestação entre as 24 e 28 semanas e que não foram previamente diagnosticadas com diabetes. Nestes casos em que há suspeita de hiperglicemia durante a gravidez, é feita a medição da glicemia em jejum, que não deve exceder 92 mg/dL. Para além deste critério, é também feito um teste com a ingestão de 75 g de glucose oral em que, para haver diagnóstico de DMG, a glicemia deve atingir ou exceder 180 mg/dL após 1 hora, e após 2 horas os valores de glucose no sangue devem ser perto de 153 mg/dL. Em resumo, se estes 3 critérios se verificarem é estabelecido o diagnóstico de DMG (American Diabetes Association, 2018).

vi. **Sintomas e manifestações sistêmicas da diabetes mellitus**

Os sintomas clássicos desta patologia incluem poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso inexplicável, fadiga frequente, irritabilidade, infeções recorrentes, xerostomia, visão turva, formigueiro nos pés e impotência ou disfunção erétil. Na DM1, poliúria, polidipsia e polifagia são sintomas frequentes pelo rápido desenvolvimento de um quadro de hiperglicemia (Ramachandran, 2014).

A DM apresenta complicações a nível macro e microvascular (González-Serrano, 2016). As complicações macrovasculares incluem doença arterial coronária, AVC e também doença vascular periférica, sendo todas elas causa de mortalidade e de incapacidade em diabéticos. Já os distúrbios provocados por esta patologia a nível microvascular incluem doença renal em estadio terminal, retinopatia (presente num terço dos diabéticos, sendo a principal causa de cegueira) e também neuropatia. Por fim, a amputação de membros é frequente e subsequente aos problemas microvasculares decorrentes da diabetes. Complicações agudas, tais como a hiperglicemia, hipoglicemia, cetoacidose diabética e acidose láctica são evitáveis mas podem contudo surgir comprometendo a vida do paciente. Além disso, pacientes diabéticos têm também maior incidência de cancro, infeções, doença hepática, demência, depressão e doenças da cavidade oral (Harding et al., 2018).

Os sintomas mais frequentes são poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia, visão turva e deficiência de crescimento (American Diabetes Association, 2012).

vii. **Classificação**

Devido à sua gravidade, a diabetes causa grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Esta patologia é dividida em tipo 1 (DMT1) e tipo 2 (DMT2). Na DMT1 há uma produção nula de insulina normalmente resultante da destruição autoimune das células β pancreáticas. Esta destruição é rápida em crianças e jovens e lenta em adultos. A DMT1 contabiliza cerca de 5% dos casos de DM, sendo a forma desta patologia mais comum em jovens (85% dos casos de diabetes em idades inferiores a 20 anos). No entanto pode ocorrer na 8^a e 9^a década de vida. Este tipo de diabetes também pode ter causa idiopática, em que não se observa resposta autoimune nos pacientes, surgindo normalmente em pessoas de origem africana ou asiática (American Diabetes Association, 2012).

Na DMT2 as células do organismo tornam-se resistentes à ação da insulina, criando um sistema de compensação que leva a ainda maior secreção de insulina até que esta produção já não é suficiente para manter os níveis de glicemia normais (Wu et al., 2015). Por esta razão, a DMT2 pode ser assintomática por longos períodos de tempo, havendo um nível de hiperglicemia suficientemente elevado para causar dano tecidual, mas sem causar sintomas clínicos. Não sendo insulino-dependentes como no tipo 1, estes pacientes têm normalmente uma deficiência de insulina relativa ou absoluta, resultante da obesidade ou do excesso de peso que, por si só, leva a algum nível de resistência à insulina.

Há ainda outros tipos de diabetes que não se incluem nestes dois grandes grupos, como a forma congénita, resultante de defeitos genéticos nas células β do pâncreas ou na ação da insulina, de doenças resultantes de lesões no pâncreas exócrino, de endocrinopatias resultantes do impedimento da ação da insulina por parte de outras hormonas, de infeções que destroem as células β do pâncreas, ou diabetes induzidas por fármacos.

Por fim, pode ainda existir a DMG, caracterizada por intolerância a lactose. Este tipo de diabetes é diagnosticado durante a gravidez, podendo persistir ou não após o parto (American Diabetes Association, 2012).

viii. Fatores de risco

A pré-diabetes é um estado prévio ao diagnóstico de diabetes, em que os valores de glicemia estão mais elevados do que o que é considerado normal, mas não suficientemente altos para haver diagnóstico de DM. É assim um grande fator de risco para o desenvolvimento desta patologia, uma vez que cerca de 5 a 10% dos casos de pré-diabetes acabam por passar a diabetes (Tabák et al., 2012).

Cerca de 90% dos casos diagnosticados de DM são do tipo 2, em que as principais causas estão relacionadas com o estilo de vida, sendo, portanto, modificáveis, como por exemplo a escolha de uma dieta alimentar saudável (Olfert e Wattick, 2018).

Contudo, para além dos fatores ambientais, foram também identificados fatores genéticos que predisõem para o desenvolvimento de DMT1 ou DMT2. Estes dois tipos de fatores de risco estão envolvidos na perda de quantidade e/ou função das células β (American Diabetes Association, 2018). Assim sendo, trata-se de uma patologia em que a existência de historial familiar desta doença, expõe o paciente saudável a um risco acrescido de ser diagnosticado com esta doença crónica (Fletcher et al., 2002).

Esta predisposição genética em parentes de primeiro grau diagnosticados com DMT2 parece ter uma componente mais forte para o desenvolvimento da DMT2, comparativamente com a DMT1 (American Diabetes Association, 2018).

Relativamente à DMG, embora esta seja uma condição ligada à gestação e, portanto, de carácter reversível, as grávidas diagnosticadas com esta patologia têm um risco entre 20 e 60% de desenvolver DM, 5 a 10 anos após a gravidez (Tabak et al., 2012). Assim sendo, ter DMG constitui igualmente um fator de risco para o desenvolvimento desta patologia.

No que diz respeito à influência de fatores ambientais, a adoção de um estilo de vida não saudável com inatividade, obesidade e aporte calórico excessivo estão entre os fatores associados a uma maior incidência de DM (Wu et al., 2015). Mais especificamente a nível da dieta, a ingestão de carne está associada a um aumento da incidência de DM (Olfert e wattick, 2018).

Mais ainda, o risco de ser diagnosticado com DMT2 aumenta com o avançar da idade, com a presença de obesidade e sedentarismo. Pacientes com DMG prévia, com hipertensão ou dislipidemia e pertencentes a certos grupos étnicos como afroamericano, ameríndios, hispânico e américo-asiático mostram um risco aumentado de desenvolvimento de DMT2 (American Diabetes Association, 2018).

ix. Tratamento

A DMT1 é caracterizada por um início precoce, em que o paciente é insulino dependente. Porém, mudanças hormonais e o aumento de massa característico do crescimento durante a puberdade, podem constituir um entrave ao controlo da glicemia. Pode então ser necessário recorrer a uma terapia coadjuvante entre esta hormona e a metformina (Sikorskaya et al., 2021).

A Associação Americana de Diabetes e a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes assim como a Federação Internacional da Diabetes recomendam o uso de metformina como antidiabético oral de eleição, na primeira linha de tratamento de DMT2 devido tanto à sua eficácia e segurança como à

existência de poucos efeitos colaterais. Assim sendo, a dose recomendada é de 500 mg duas vezes por dia ou 850 mg em toma única diária, com incrementos de 500 mg semanalmente ou 850 mg a cada duas semanas (Mahabaleshwarkar e DeSantis, 2021).

Uma dieta alimentar equilibrada e a prática de exercício físico regular são também hábitos indispensáveis ao bom controlo desta patologia. Deve ser controlada a ingestão de sal que, tal como para a população geral, deve ser inferior a 2,3 mg/dia (idealmente 1,5 mg diárias para o controlo da pressão arterial) (American Diabetes Association, 2018). A perda de peso está associada ao melhor controlo da DMT2, sendo por isso recomendada (American Diabetes Association, 2018).

x. Prognóstico

Os pacientes com DMT1 têm uma esperança média de vida reduzida. Um estudo com pacientes diabéticos escoceses com 20 anos, previu uma perda de 11 anos para homens e 13 anos para mulheres na esperança média de vida, quando comparados com a população sem a patologia (Livingstone et al., 2015). Isto deve-se sobretudo ao desenvolvimento de doença coronária isquémica e morte por coma diabético ou cetoacidose. Apenas menos de 5% dos jovens do género masculino e 14% de jovens do género feminino morrerão com idade igual ou superior a 75 anos (Livingstone et al., 2015). Já a DMT2 apresenta tipicamente um diagnóstico mais tardio, por se dever fundamentalmente a um estilo de vida não saudável, com uma idade média de diagnóstico de 65 anos. Os pacientes com este tipo de diabetes apresentam uma esperança média de vida superior à dos pacientes com DTM1. Já comparando o número de anos espectável de vida de um paciente com DTM2 e a população sem esta patologia, chegou-se à conclusão de que as suas esperanças médias de vida são semelhantes (Tachkov et al., 2020).

No geral, a diabetes não controlada e consequentemente a presença de valores de glicemia elevados aceleram o processo de envelhecimento, expondo os pacientes a complicações decorrentes de lesões micro e macrovasculares. Contudo, a metmorfina, um dos antidiabéticos orais mais usados, tem dado evidência de reverter alguns destes efeitos não desejados, não só por ajudar a restabelecer os níveis de glicemia normais, mas também pelas suas propriedades anticancerígenas (Anisimov, 2010).

xi. Prevenção

Na maior parte dos casos, a DMT2 deriva da adoção de estilos de vida pouco saudáveis por parte do paciente, que são classificados como prejudiciais à sua saúde.

Cinco fatores de proteção relacionados com o estilo de vida que contribuem para o não desenvolvimento da diabetes foram identificados, sendo eles: ausência de hábitos tabágicos, índice de massa corporal (IMC) normal (entre 18.5 e 24.9), atividade física moderada a intensa pelo menos 30 minutos por dia, consumo de álcool moderado (mulheres até 15 g/dia e homens 30 g/dia) e alimentação saudável (Li et al., 2020). Um estudo mostrou que indivíduos que, aos 50 anos, tinham 4 ou mais destes hábitos apresentavam um acréscimo de 12,3 anos no caso de mulher livre de DM e 10,3 anos no caso de homens, comparativamente com indivíduos sem qualquer um destes hábitos (Li et al., 2020).

O conhecimento dos fatores de risco associados a DM, triagens frequentes, detecção precoce e tratamento de populações de alto risco, são medidas que visam diminuir as complicações micro e macrovasculares decorrentes desta patologia (Fletcher et al., 2002).

Um estudo que decorreu durante 17 anos numa amostra de mais de oito mil pessoas, mostrou que a adoção de uma dieta vegetariana diminui em 74% o risco de desenvolvimento de diabetes (Olfert e Wattick, 2018). A ingestão de carne fresca ou processada uma vez por semana foi associada a um risco acrescido de respetivamente 29% e 38% de desenvolvimento de DM (Olfert e Wattick, 2018).

Nos casos dos pacientes com pré-diabetes, uma considerável perda de peso consegue adiar a sua progressão para DTM2 (American Diabetes Association, 2018). Também a mudança de estilo de vida nestes pacientes pode reduzir o risco de desenvolvimento de DM entre 40 e 70% (Tabák et al., 2012).

2. Diabetes mellitus e doenças da cavidade oral

i. Doença periodontal

A DM é uma das doenças crónicas mais prevalentes na atualidade, sendo considerada uma epidemia. Uma das suas múltiplas complicações, considerada também a sexta maior complicação resultante desta patologia é a doença periodontal (DP) (Leite et al., 2014).

Esta doença crónica que afeta o periodonto caracteriza-se como uma doença inflamatória, de origem multifatorial, iniciada pela presença de bactérias que induzem inflamação gengival. Esta inflamação pode culminar na destruição do ligamento periodontal e do osso de suporte adjacente, podendo consequentemente levar à perda dentária. A DP é sempre precedida de gengivite, caracterizada pela inflamação das gengivas, mas ainda sem perda de suporte ósseo. Assim sendo, a gengivite é a forma mais leve de doença periodontal sendo ainda reversível. Está frequentemente associada a uma higiene oral inadequada que leva à acumulação de bactérias na margem, que, se não tratada, poderão progredir para o osso, tornando-se na doença irreversível que é a DP (Negrato e Tarzia, 2010).

A DP trata-se de uma patologia oral bastante frequente, apresentando-se em cerca de metade da população adulta americana (Negrato e Tarzia, 2010). Nalgumas populações observou-se que os diabéticos têm até três vezes maior incidência de DP em estado avançado do que a população geral (Parbhakar et al., 2020).

Clinicamente, a DP caracteriza-se por gengivas inflamadas, sangramento na escovagem, aumento do espaçamento entre os dentes, halitose e mau sabor. Contudo, e apesar da DP ser uma doença de etiologia bacteriana, não se observou diferenças na flora oral dos pacientes diabéticos comparativamente com a população saudável. Então, a causa do risco acrescido de desenvolvimento de DP nos pacientes diabéticos pode ser atribuída tanto às alterações micro e macrovasculares como à disfunção das células inflamatórias (neutrófilos, macrófagos e monócitos) decorrentes da diabetes (Gurav e Jadhav, 2011). Assim sendo, estas são as causas principais que levam à perda óssea na cavidade oral dos diabéticos.

Ainda em relação à periodontite, vários mecanismos têm sido propostos para explicar o aumento da suscetibilidade dos pacientes diabéticos não controlados a esta patologia, sendo que estes apresentam um risco pelo menos 2 vezes superior ao normal (Papapanou, 1996). Portanto, os mecanismos envolvidos são alterações tanto na resposta do hospedeiro como no metabolismo do colagénio e por fim na vascularização. Sabe-se que cerca de 35% da população de países ocidentais tem DP, dos quais 10 a 15% tem a forma severa. Também se verificou neste estudo que numa população diabética afro-americana 70,6% dos pacientes tinham periodontite moderada e 28,5% tinha periodontite severa. Em comparação, a população de controlo, ou seja, a população afro-americana não diabética tinha uma prevalência de DP de apenas 10,6% (Fernandes et al., 2009).

Ainda em relação à saúde periodontal e DM, um estudo espanhol com 90 pacientes com idades entre os 19-50 anos com diagnóstico de DMT1, verificou que estes tinham maior índice de hemorragia, profundidade de bolsas periodontais e perda de inserção, comparativamente com o grupo controlo da mesma faixa etária e com as mesmas condições em termos de estilo de vida (Silvestre et al., 2009).

O médico dentista assume assim um papel crucial na prevenção da DP, sendo recomendada aos pacientes diabéticos uma frequência de higienização da boca e passagem do fio dentário na ordem das 2 a 3 vezes por dia. Também é recomendada a remoção profilática de tártaro e cálculo na região periodontal a cada 3 a 6 meses, assim como a cessação tabágica (Negrato e Tarzia, 2010).

Já no tratamento e acompanhamento da DP, o profissional de saúde oral deve elucidar o paciente sobre as complicações sistémicas resultantes da própria patologia, tais como ataque cardíaco (Mattila et al., 1989), AVC e problemas respiratórios. Além do mais, a DP não tratada complica o controlo glicémico e a hiperglicemia agrava a periodontite, levando a um ciclo vicioso. Por esta razão, vários

tratamentos para a DP, cirúrgicos e não-cirúrgicos, como raspagem e alisamento radicular ou profilaxia, uso antibióticos entre outros, estão disponíveis (Negrato e Tarzia, 2010).

A maior parte das perdas dentárias devem-se a DP, sobretudo para idades superiores a 35 anos. Como mencionado anteriormente trata-se de uma patologia oral frequente em diabéticos. Assim sendo, um estudo com 1775 pacientes mostrou que a perda dentária resultante de periodontite é 2,64 vezes maior em diabéticos. Curiosamente, a patologia sistémica mais frequente nesta amostra era também a DM (19,2% do total), seguida de hipertensão (13,6%) (Al-Khabbaz et al., 2005).

ii. Cárie

A maior parte das perdas dentárias devem-se a DP, sobretudo para idades superiores a 35 anos. Como mencionado anteriormente trata-se de uma patologia oral frequente em diabéticos. Assim sendo, um estudo com 1775 pacientes mostrou que a perda dentária resultante de periodontite é 2,64 vezes maior em diabéticos. Curiosamente, a patologia sistémica mais frequente nesta amostra era também a DM (19,2% do total), seguida de hipertensão (13,6%) (Al-Khabbaz et al., 2005).

Também a cárie, de etiologia multifatorial, apresenta fatores de risco primários associados (tais como consumo de hidratos de carbono e presença de bactérias cariogénias) e secundários (hábitos de higiene oral). Numa revisão sistemática concluiu-se que esta é mais frequente em pacientes com DTM1. Quanto a DTM2 existe evidência que mostra uma maior incidência de cárie a nível radicular pela perda de inserção do periodonto resultante da periodontite (Coelho et al., 2020). É, assim, importante saber que pacientes com DM são mais suscetíveis a certas patologias orais, como a DP e desregulações salivares que podem aumentar o risco de cárie. Entre outros fatores identificados para o desenvolvimento de cárie em pacientes diabéticos está o aumento de determinadas bactérias, tais como a *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* na cavidade oral que poderão ser responsáveis pelo aumento da incidência de cáries (Leite et al., 2013).

iii. Xerostomia, hipossalivação e alterações na qualidade salivar

A xerostomia surge como uma complicação, descrita como uma sensação subjetiva de boca seca. A revisão sistemática de López-Pintor et al. (2016) que usou informação biomédica de bases de dados desde 1970, mostrou que a prevalência de xerostomia é maior em pacientes com DM, oscilando entre 12,5 e 53,5%, comparativamente com o grupo controlo que apresenta uma variação entre 0 e 30%. A sensação de boca seca é uma das questões frequentemente usadas na anamnese em Medicina Dentária,

visando a detecção precoce de DM, pois estima-se que, a nível mundial, metade dos pacientes diabéticos não saibam que o são.

Já a hipossalivação é caracterizada pelo decréscimo de volume de saliva. Este fluido corporal, composto maioritariamente por água e 1% de moléculas orgânicas e inorgânicas, é segregado pelas glândulas salivares major e minor. A sua secreção diária varia entre 0,5 e 1,0 L e são diversos os fatores fisiológicos que podem influenciar a produção, tais como idade, género, peso e número de dentes presentes na cavidade oral. Outros fatores que podem diminuir a secreção salivar são o uso de certas drogas, radioterapia da cabeça e do pescoço para tratamento de patologia oncológica, doenças reumáticas crónicas como a síndrome de Sjogren, e também a DM (Mese, H. e Matsuo, R., 2007). No caso desta última patologia, a característica hiperglicemia pode alterar não só a função das glândulas salivares, mas também a composição e volume de saliva secretado. A hipofunção das glândulas salivares pode levar posteriormente a outras complicações que são comuns em pacientes com DM, tais como cárie ou candidíase (Carramolino-Cuéllar et al., 2018). O aumento de volume não só das parótidas como de outras glândulas salivares, sem qualquer sintomatologia, é frequente na DM. Também conhecida como sialose, esta hipossalivação, nos pacientes diabéticos, deve-se a uma alteração na regulação do sistema nervoso autónomo, que leva a um decréscimo na produção salivar (Negrato e Tarzia, 2010).

Em relação à alteração da qualidade da saliva, Carda et al. (2006) observaram que os níveis plasmáticos de ureia e de proteínas total aumentam, enquanto os níveis de albumina diminuem nos pacientes diabéticos. Elevada concentração de glucose na saliva só estava presente em pacientes cujos níveis de glicemia estavam acima de 180 mg/dL e a hemoglobina glicada (HbA1c) igual ou superior a 8,0% (Carda et al., 2006).

Um outro estudo com 30 pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 controlados revelou que a DMT1 leva a alterações nos níveis de fósforo e a tipo 2 para além de alterações no fluxo salivar também está associada a concentração de cálcio alterada. Tudo isto para concluir que mesmo havendo um bom controlo glicémico, existem alterações a nível da função salivar (Pacheco et al., 2005).

iv. Síndrome de boca ardente

A síndrome da boca ardente está frequentemente presente em pacientes do sexo feminino com idade superior a 60 anos. Esta sensação de ardência que começa bilateralmente na língua e gradualmente se espalha pela cavidade oral pode durar desde semanas a anos. Outros sintomas como parestesia ou formigueiro poderão ainda estar presentes, para além da dor. Na maioria dos casos a origem desta síndrome é multifatorial, sendo os fatores de risco associados a presença de doenças sistémicas, como

a DM, medicação ou deficiências nutricionais (Negrato e Tarzia, 2010). A relação direta entre a síndrome da boca ardente e a DM ainda não se encontra estabelecida (Scala et al., 2003), pois é uma patologia cuja etiopatogenia é difícil de estabelecer. No entanto há evidência de que entre 46 e 67% dos pacientes com esta síndrome sofrem também de xerostomia (Gorsky et al., 1987; Gruska, 1987; Bergdahl e Bergdahl, 1999), um dos sintomas comuns à DM. Também na DM se verifica uma suscetibilidade para o desenvolvimento de infecções orais, tais como a candidíase que poderá ser a causa da sintomatologia da síndrome de boca ardente (Tourne e Friction, 1992). Além disso, não pode ser excluída a possibilidade de presença de neuropatia em pacientes com DM, frequentemente do tipo II, em fase avançada, que poderá também estar relacionada com esta síndrome de difícil tratamento (Carrington et al., 2001). A gestão da síndrome de boca ardente deve envolver um trabalho interdisciplinar para melhorar a qualidade de vida do paciente, sendo frequentemente usado o mesmo protocolo de tratamento para a xerostomia. A neuropatia, que é uma disfunção sensorial associada à síndrome da boca ardente, pode impedir a manutenção de uma dieta equilibrada que por si só dificulta o controlo glicémico. É, por isso, importante a manutenção de uma higiene oral rigorosa nestes pacientes para a manutenção da saúde da cavidade oral, podendo-se recorrer a escovas elétricas e métodos de higiene alternativos recomendados pelo médico dentista (Leite, 2013).

v. Líquen plano

O líquen plano (LP) é uma doença crónica inflamatória mucocutânea com uma prevalência relativamente baixa (1,27%) (McCartan e Healey, 2008), sendo duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens e em faixas etárias de meia-idade (Wang e Van der Waal, 2015). Trata-se de uma patologia de etiologia desconhecida, no entanto é universalmente aceite como uma doença autoimune cujo diagnóstico é clínico e histológico. Numa revisão sistemática Otero Rey et al. (2018) visavam estabelecer a relação entre LP e DM. Em 10 dos 22 artigos estudados, a prevalência de LP em pacientes com DM era de 0,5 a 6,1% sendo o risco relativo de 1.4. Curiosamente, os restantes 12 artigos revelaram que o risco relativo para DM em pacientes com LP era de 2.432. Pode assim concluir-se que há uma associação entre estas duas patologias, apesar da oscilação de resultados.

vi. Candidíase oral

Os pacientes diabéticos são mais suscetíveis a infecções orais (Tourne e Friction, 1992), como é o caso da candidíase oral, infecção fúngica por *Candida albicans*. Deste modo, a candidíase apresenta uma grande importância pela sua maior incidência em diabéticos tipo 1 e 2 do que em não diabéticos

(Lamey et al., 1992; Vazquez e Sobel, 1995; Bai et al., 1995; Guggenheimer et al., 2000; Kadir et al., 2002). Para além desta incidência, a severidade da infeção é também mais elevada em pacientes com DM (Guggenheimer et al., 2000). Estes pacientes apresentam maior carga e densidade de *C. albicans*, especialmente se a glicemia não estiver controlada (Zomorodian et al., 2016). A presença deste fator isolado é suficiente para o desenvolvimento deste tipo de infeção fúngica. Também o mau controlo metabólico, hiperglicemia e também glucose elevada na saliva, decréscimo do fluxo salivar e abaixamento do pH da saliva, assim como alterações na qualidade da saliva, são fatores que contribuem para o aparecimento desta infeção. Pacientes diabéticos com maus hábitos de higiene oral, portadores de prótese e/ou fumadores têm igualmente maior suscetibilidade para a candidíase oral (Pedersen, 2004).

vii. Cuidados médicos dentários

Os pacientes diabéticos devem ser preferencialmente atendidos de manhã não devendo as consultas exceder os 30 minutos. O médico dentista pode ter dificuldade em distinguir uma crise hipoglicémica e uma crise hiperglicémica pela semelhança de sintomas, devendo sempre atuar assumindo que se trata de uma situação de hipoglicemia. Assim sendo, nestas crises de glicemia o paciente pode exibir sintomas que incluem fadiga, náusea e sudorese. Nestes casos o médico dentista deve administrar 15 g de hidratos de carbono orais se o paciente estiver consciente. Caso já não esteja consciente ou cooperativo, devem ser administradas 20-50 mL de 50% de solução de dextrose intravenosa e chamar assistência médica. Caso se trate de uma crise hiperglicémica, uma vez que a administração de hidratos de carbono é baixa, não terá impacto no agravamento de uma eventual situação de hiperglicemia. Por fim, dependendo do tratamento a executar, a cobertura antibiótica deve ser ponderada dada a dificuldade de cicatrização destes pacientes (Miller e Ouanounou, 2020).

III. DISCUSSÃO

Evidência científica tem demonstrado que a DM tem múltiplas manifestações orais e que estes pacientes devem desde o seu diagnóstico ser encaminhados para um especialista de saúde oral, como é o caso dos médicos dentistas. Deve haver assim uma colaboração entre o médico e o especialista em Medicina Dentária.

As complicações orais resultantes da DM incluem candidíase, cáries dentárias, perda dentária, gengivite, líquen plano, síndrome da boca ardente, periodontite, disfunção salivar, xerostomia, e alteração do paladar, entre outras (Leite et al., 2013).

Assim sendo, a DM é uma doença metabólica em que os pacientes apresentam maior probabilidade de desenvolvimento de DP, nomeadamente gengivite e periodontite. Este grupo de doenças que afeta os tecidos de suporte do dente, apresenta claramente maior incidência nos diabéticos do que na população não-diabética. Curiosamente, a manifestação desta patologia deve-se às alterações vasculares decorrentes da DM, não sendo assim de etiologia bacteriana como na maioria dos casos de DP na população não-diabética.

De seguida, a xerostomia é um dos sintomas mais comuns na população diabética. A sensação de boca seca pode revelar a existência de uma situação de hipossalivação, que pode ter, por sua vez, diferentes etiologias. A diminuição do fluxo salivar, para além de ser incomodativa para o paciente, torna-se um fator de risco para o desenvolvimento de cárie, pois a saliva tem a capacidade de tamponamento do meio oral. Deste modo, recomenda-se o uso de saliva artificial e a utilização de pastilhas elásticas à base de xilitol para reverter os efeitos adversos desta complicação.

Consequentemente, o menor suporte dentário por perda de inserção do periodonto e também perda de estrutura dentária resultante de carie, levará a uma maior probabilidade de perda de dentes.

Outro dos sintomas frequentes nestes pacientes é a síndrome de boca ardente. A relação direta entre DM e esta síndrome não está clara na literatura, no entanto, é um sintoma presente frequentemente na população diabética. Poder-se-á, assim, inferir que a DM leva a xerostomia e também a uma maior probabilidade de candidíase, que são por si só fatores de risco para o desenvolvimento desta síndrome dolorosa de etiologia multifatorial.

Já o líquen plano parece ter maior incidência nos diabéticos do que na população geral, ainda que não seja uma patologia tão comum nos diabéticos como a DP. Mais estudos deveriam ser realizados para estabelecer mais claramente a relação entre DM e LP.

Por fim a hiperglicemia leva a uma alteração na resposta imunitária, o que, em conjunto com outros fatores de risco resultantes da DM, leva a uma maior probabilidade de desenvolvimento de candidíase oral. Esta relação encontra-se bastante clara na literatura científica.

IV. CONCLUSÃO

A relação entre a DM e a DP encontra-se bem descrita na literatura científica, pois é bastante comum nos pacientes com hiperglicemia. A DP surge assim como a sexta maior complicação associada à DM (Leite et al., 2019). No entanto, as doenças orais que têm uma associação com a DM são múltiplas, tal como a cárie ou a candidíase oral. É, portanto, importante informar o paciente diabético sobre as complicações que poderão surgir na cavidade oral, sobretudo se houver um insuficiente controlo glicémico.

Devido a todas as complicações que podem surgir na cavidade oral, o médico dentista deve acompanhar estes pacientes, tratando a boca como um todo, não se concentrando apenas num determinado tratamento. Este profissional de saúde deve também ter um papel ativo no diagnóstico da diabetes através das suas múltiplas manifestações orais.

Por fim, com um trabalho de cooperação entre médico dentista e médico assistente haverá uma maior consciencialização e noção por parte dos pacientes relativamente às patologias orais de que poderão padecer. A prevenção tem um papel muito importante no aparecimento das patologias orais, como a manutenção de uma higiene oral adequada ou a inexistência de hábitos tabágicos.

BIBLIOGRAFIA

- American Dental Association. (2013). *Diagnosis and classification of Diabetes mellitus*. Diabetes Care, 36(Suppl. 1), pp. S67-S74.
- American Diabetes Association. (2018). *Classification and diagnosis of Diabetes: standards of medical care in Diabetes*. Diabetes Care, 41(Supplement 1), pp. S13-S27.
- Anisimov V. N. (2010). *Metformin for aging and cancer prevention*. Aging, 2(11), pp. 760-774.
- Bai, K. Y., Reddy, C. D., Abu-Talib, S. H. (1995). *Oral candidal carriage in young insulin dependent diabetics*. Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 13(1), pp. 20-23.
- Bergdahl, M., Bergdahl, J. (1999). *Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 28, pp. 350-354.
- Carda, C. et al. (2006). *Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients*. Medicina Oral, Patologia Oral & Cirurgia Bucal, 11(4), pp. 309-314.
- Carramolino-Cuellar, E. et al. (2018). *Salivary flow and Xerostomia in patients with type 2 diabetes*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 47(5), pp. 526-530.
- Carrington, J., Getter, L., Brown, R. S. (2001). *Diabetic neuropathy masquerading as glossodynia*. Journal of the American Dental Association, 132, pp. 1549-1551.
- Coelho, A. S. et al. (2020). *Dental caries, diabetes mellitus, metabolic control and diabetes duration: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry, 32(3), pp. 291-309.
- Fernandes, J. K. et al. (2009). *Periodontal disease status in gullah african americans with type 2 diabetes living in South Carolina*. Journal of Periodontology, 80(7), pp. 1062-1068.
- Fletcher, B., Gulanick, M., Lamendola, C. (2002). *Risk factors for type 2 diabetes mellitus*. The Journal of Cardiovascular Nursing, 16(2), pp. 17-23.
- Guggenheimer, J. et al. (2000). *Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies*. II. Prevalence and characteristics of Candida and candidal lesions. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics, 89, pp. 570-576.
- Gorsky, M., Silverman, S. Jr, Chinn, H. (1987). *Burning mouth syndrome: a review of 98 cases*. Journal of Oral Medicine, 42, pp. 7-9.
- Grushka, M. (1987). *Clinical features of burning mouth syndrome*. Oral Surgery, Oral Medicine & Oral Pathology, 63, pp. 30-36.
- Harding, J.L. et al. (2019). *Global trends in diabetes complications: a review of current evidence*. Diabetologia, 62, pp. 3-16.
- Kocher, T. et al. (2018). *Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge*. Periodontology 2000, 78(1), pp. 59-97.
- Lamey, P. J., Darwazeh, A. M., Frier, B. M. (1992). *Oral disorders associated with diabetes mellitus*. Diabetic Medicine, 9(5), pp. 410-416.
- Leite, R. S., et al. (2013). *Oral Health and Type 2 Diabetes*. The American Journal of the Medical Sciences, 345(4), pp. 271-273.

- Li, Y. et al. (2020). *Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study*. British Medical Journal, 368, pp. 16669.
- Livingstone, S.J. et al. (2015). *Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010*. JAMA, 313(1), pp. 37-44.
- López-Pintor, R. et al. (2016). *Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary flow in diabetes patients*.
- Mattila, K. J. et al. (1989). *Association between dental health and acute myocardial infarction*. British Medical Journal, 298(6676), pp. 779-781.
- Mahabaleshwarkar, R., DeSantis, A. (2021). *Metformin dosage patterns in type 2 diabetes patients in a real-world setting in the United States*. Diabetes Research and Clinical Practice, 172, pp. 108531.
- McCartan, B. E., & Healy, C. M. (2008). *The reported prevalence of oral lichen planus: A review and critique*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 37(8), pp. 447-453.
- Mese, H., Matsuo, R. (2007). *Salivary secretion, taste and hyposalivation*. Journal of Oral Rehabilitation, 34(10), pp. 711-723.
- Miller, A., Oaounounou, A. (2020). *Diagnosis, management and dental considerations for the diabetic patient*. Journal of the Canadian Dental Association, 86, pp. k8.
- Negrato, C. A., Tarzia, O. (2010). *Buccal alterations in diabetes mellitus*. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2(1), pp. 3.
- Olfert, M. D., Wattick, R. A. (2018). *Vegetarian diets and the risk of Diabetes*. Current Diabetes Reports, 18(11), pp. 101.
- Otero, Rey, E. M. et al. (2019). *Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis*. Oral Diseases, 25(5), pp. 1253-1264.
- Pacheco, E. C. M. et al. (2005). *Effects of the Diabetes mellitus types 1 and 2 on the saliva secretion and composition in humans*. Brazilian Journal of Oral Sciences, 4, pp. 854.
- Papapanou P. N. (1996). *Periodontal diseases: epidemiology*. Annals of periodontology, 1(1), pp. 1-36.
- Paurobally, N., Kruger, E., Tennant, M. (2021). *Awareness about the oral and systemic complications of Diabetes among a cohort of diabetic patients of the Republic of Mauritius*. International Dental Journal, doi: 10.1016/j.identj.2020.12.019.
- Pedersen, A. M. L. (2004). *Diabetes mellitus and related oral manifestations*. Journal of Oral Biosciences, 1(4), pp. 229-248.
- Ramachandran A. (2014). *Know the signs and symptoms of diabetes*. The Indian Journal of Medical Research, 140(5), pp. 579-581.
- Scala, A. et al. (2003). *Update on Burning Mouth Syndrome: overview and patient management*. Critical Review of Oral Biological Medicine, 14(4), pp. 275-291.
- Sikorskaya, K. et al. (2021). *The use of metformin as an add-on therapy to insulin in the treatment of poorly controlled type 1 diabetes mellitus in adolescents*. Metabolism Open, 9, pp. 100080.
- Silvestre, F. J. et al. (2009). *Type 1 diabetes mellitus and periodontal disease: relationship to different clinical variables*. Medicina Oral, Patologia Oral y Cirurgia Bucal, 14(4), pp. E175-E179.
- Tabák, A. G. et al. (2012). *Prediabetes: a high-risk state for diabetes development*. Lancet, 379(9833), pp. 2279-2290.

- Tachkov, K. et al. (2020). *Life expectancy and survival analysis of patients with diabetes compared to the non-diabetic population in Bulgaria*. PLoS One, 15(5), pp. e0232815.
- Tourne, L. P., Fricton, J. R. (1992). *Burning mouth syndrome. Critical review and proposed clinical management*. Oral Surgery, Oral Medicine & Oral Pathology, 74, pp. 158-167.
- Vazquez, J. A., Sobel, J. D. (1995). *Fungal infections in diabetes*. Infectious Disease Clinics North America, 9(1), pp. 97-116.
- Wang, J., Van der Waal, I. (2015). *Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal*. Medicina Oral, Patologia Oral y Cirurgia Bucal, 20(2), pp. e199-e204.
- Wu, Y.-Y., Xiao, E., Graves, D.T. (2015). *Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease*. International Journal of Oral Sciences, 7(2), pp. 63-72.
- Zomorodian, K. et al. (2016). *Prevalence of oral Candida colonization in patients with diabetes mellitus*. Journal de Mycologie Médicale, 26(2), pp. 103-110.