

## Comparison of salivary cortisol level in patients with controlled type II diabetes and healthy subjects

M. Shirzaii\*

F. Heidari\*\*

V. Moradi\*\*\*

\*Assistant Professor of Oral Medicine, Oral and Dental Disease Research Center, School of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

\*\*Assistant Professor of Pathology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

\*\*\*Student of Dentistry, School of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

### \*Abstract

**Background:** Salivary gland dysfunction has commonly been mentioned by patients with diabetes.

**Objective:** The aim of this study was to compare the salivary cortisol level between patients with controlled type 2 diabetes and healthy subjects.

**Methods:** In this case-control study (2014-15), the unstimulated salivary samples were collected from 60 patients with controlled type 2 diabetes above 30 years old (case group) and 60 healthy subjects (control group) matched for age and gender. The samples were transferred to the laboratory and salivary cortisol levels were measured using ELIZA. Data were analyzed using independent sample T-Test.

**Findings:** The mean salivary cortisol level in patients with type 2 diabetes ( $1.73 \pm 1.017$  mmol/ dL) was significantly different from healthy controls ( $1.08 \pm 0.643$  mmol/ dL). The mean salivary cortisol levels in men ( $1.73 \pm 1.05$  mmol/ dL) and women ( $1.73 \pm 1.01$  mmol/ dL) with type 2 diabetes were significantly higher than healthy men ( $0.74 \pm 0.44$  mmol/ dL) and women ( $1.26 \pm 0.66$  mmol/ dL).

**Conclusion:** With regards to the results, it seems that salivary cortisol level considerably increases in patients with controlled type 2 diabetes in comparison with healthy subjects.

**Keywords:** Saliva, Type 2 Diabetes Mellitus, Hydrocortisone

**Citation:** Shirzaii M, Heidari F, Moradi V. Comparison of salivary cortisol level between patients with controlled type II diabetes and healthy subjects. J Qazvin Univ Med Sci. 2016; 20 (2): 34-40.

**Corresponding Address:** Fatemeh Heidari, Department of Pathology, School of Medicine, Hesabi Square, Zahedan, Iran

**Email:** ma\_sarani2000@yahoo.com

**Tel:** +98-915-3498265

**Received:** 15 Sep 2015

**Accepted:** 10 Jan 2016

## مقایسه سطح کورتیزول بزاق بیماران مبتلا به دیابت کنترل شده نوع دو با افراد سالم

دکتر معصومه شیرزایی\*

دکتر فاطمه حیدری\*\*

ولی مرادی\*\*\*

\* استادیار بیماری‌های دهان مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان و دندان دانشکده دندان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران  
\*\* استادیار آسیب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران  
\*\*\* دانشجوی دندان‌پزشکی دانشکده دندان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

آدرس نویسنده مسؤو: زاهدان، میدان دکتر حسابی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه آسیب‌شناسی، تلفن ۰۹۱۵۳۴۹۸۲۶۵

Email: ma\_sarani2000@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۲۰

تاریخ دریافت: ۹۴/۶/۲۴

### \* چکیده

زمینه: اختلال در عملکرد غدد بزاقی به طور شایع توسط بیماران مبتلا به دیابت ذکر می‌شود.

هدف: مطالعه به منظور مقایسه سطح کورتیزول بزاق در مبتلایان به دیابت کنترل شده نوع دو با افراد سالم انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی (۹۴-۱۳۹۳) نمونه بزاق غیرتحریکی ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو کنترل شده بالای ۳۰ سال (گروه مورد) و ۶۰ فرد سالم (گروه شاهد) که از لحاظ سن و جنس همسان شده بودند، جمع‌آوری و به آزمایشگاه انتقال داده شد. سطح کورتیزول بزاق این افراد به روش الایزا محاسبه و داده‌ها با آزمون آماری تی مستقل تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین سطح کورتیزول بزاق در افراد مبتلا به دیابت نوع دو ( $1/017 \pm 1/73$  میلی‌مول/دسی‌لیتر) تفاوت معنی‌داری با افراد سالم ( $1/0643 \pm 1/08$  میلی‌مول/دسی‌لیتر) داشت. میانگین کورتیزول بزاق در مردان ( $1/05 \pm 1/73$  میلی‌مول/دسی‌لیتر) و زنان دیابتی ( $1/01 \pm 1/73$  میلی‌مول/دسی‌لیتر) به طور مشخص بیش‌تر از مردان ( $0/44 \pm 0/74$  میلی‌مول/دسی‌لیتر) و زنان سالم ( $0/66 \pm 1/26$  میلی‌مول/دسی‌لیتر) بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، به نظر می‌رسد سطح کورتیزول بزاق در افراد مبتلا به دیابت کنترل شده نوع دو به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به افراد سالم افزایش می‌یابد.

کلیدواژه‌ها: بزاق، دیابت ملیتوس نوع ۲، هیدروکورتیزون

### \* مقدمه

همچون آسیب عصب، کلیه، شبکه چشم و بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است.<sup>(۸,۹)</sup> تظاهرات‌های دهانی دیابت متغیر هستند و در بیماران با کنترل قند خون ضعیف، به صورت گسترده بروز می‌کنند. برخی از عوارض دهانی دیابت عبارتند از: خشکی دهان، التهاب لثه، التهاب بافت نگاه‌دارنده دندان، آبسه‌های دندانی و ضایعه‌های بافت نرم زبان و مخاط دهان.<sup>(۱۰,۹)</sup>

اختلال در عملکرد غدد بزاقی یکی از مشکلاتی است که به طور شایع توسط بیماران دیابتی ذکر می‌شود. این مسأله می‌تواند نتیجه مستقیم وضعیت پزشکی بیمار و عدم کنترل قند خون وی باشد.<sup>(۱۱)</sup> از این‌رو بسیاری از ترکیب‌های بزاقی از جمله آنزیم‌ها می‌توانند به طور قابل

دیابت شیرین بیماری متابولیک چندعاملی است که با افزایش گلوکز خون و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی و پروتئین مشخص می‌شود.<sup>(۱)</sup> افزایش گلوکز خون از اختلال در ترشح انسولین و گلوکونئوژنز کبدی ناشی می‌شود.<sup>(۳,۲)</sup> دو نوع عمده دیابت شامل دیابت نوع یک (وابسته به انسولین) و دیابت نوع دو (غیروابسته به انسولین) است. شیوع جهانی دیابت در حال افزایش است و پیش‌بینی می‌شود میزان آن از ۱۸۰ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به ۳۲۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۵ برسد.<sup>(۵,۴)</sup> شیوع دیابت در کشور ایران نیز به مقدار جهانی آن یعنی حدود ۵/۵ درصد جمعیت نزدیک است.<sup>(۶)</sup> دیابت نمای بالینی بسیار پیچیده‌ای دارد و با عوارضی

علی‌اصغر (ع) زاهدان انجام شد. ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت کنترل شده نوع دو (براساس شواهد بالینی و اطلاعات موجود در پرونده پزشکی بیمار و با تأیید پزشک معالج) به عنوان گروه مورد و ۶۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد با روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. از بیماران جهت شرکت در مطالعه، رضایت‌نامه کتبی گرفته شد.

تمامی افراد مبتلا به دیابت نوع دو پرونده و سوابق پزشکی کامل و حداقل ۵ سال سابقه ابتلا به دیابت داشتند، بیماری سیستمیک دیگری نداشتند و به جز داروی کنترل‌کننده گلوکز خون، داروی دیگری استفاده نمی‌کردند. این افراد قند خون ناشتای بیش از ۱۲۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر داشتند. معیار کنترل دیابت شامل قند خون ناشتای مساوی یا بیش‌تر از ۱۲۰ و کمتر یا مساوی ۱۵۰ و هموگلوبین گلیکوزیله بیش‌تر یا مساوی ۷ درصد و کمتر یا مساوی ۷/۹ درصد بود.<sup>(۲۱)</sup>

گروه شاهد شامل افراد سالم فاقد علائم مستعدکننده دیابت (چاقی و سابقه فامیلی دیابت) یا سابقه مصرف دارو در ۳ ماه اخیر بودند و از لحاظ سن و جنس با گروه مورد همسان شدند.

معیارهای خروج از مطالعه برای گروه مورد و شاهد عبارت بودند از: شاخص توده بدنی بیش از ۲۵، بارداری، مصرف دخانیات، مواد مخدر و الکل، بیماری سیستمیک (به جز دیابت برای گروه مورد) سابقه ضربه و جراحی در چهار هفته گذشته، تاریخچه بدخیمی، مصرف کورتیکواستروئیدها یا هورمون درمانی و وجود اختلال‌های روانی و خواب.<sup>(۲۱-۲۳)</sup>

پس از ثبت اطلاعات جمعیتی و بالینی افراد در برگه جمع‌آوری اطلاعات، جهت تعیین سطح کورتیزول بزاق، از آن‌ها درخواست شد ۹۰ دقیقه قبل از نمونه‌گیری از خوردن و آشامیدن و مسواک زدن اجتناب کنند. نمونه بزاق کامل غیرتحریکی افراد (با روش تف کردن) ساعت ۱۰ تا ۱۲ صبح (نزدیک اوج سطح کورتیزول سرم)<sup>(۲۳و۲۳)</sup> در محیطی آرام و در حالی که فرد روی صندلی به حالت عمودی نشسته و سر اندکی به سمت جلو خم شده بود،

اعتمادی جهت تشخیص و پیش‌آگهی بیماری مورد توجه قرار گیرند؛ زیرا بزاق به آسانی در دسترس است.<sup>(۱۵-۱۲)</sup>

مطالعه‌ها نشان داده‌اند اختلال در میزان جریان و ترکیب بزاق بر علائم و شدت عوارض دهانی دیابت تأثیرگذار است. همچنین تعیین ترکیب‌های بزاق در افراد دیابتی می‌تواند در کشف و کنترل عوارض دهانی دیابت سودمند باشد.<sup>(۱۶-۱۸)</sup> یکی از ترکیب‌های موجود در بزاق، کورتیزول است. کورتیزول هورمون گلوکوکورتیکوئیدی است که از قشر آدرنال ترشح می‌شود و در تنظیم مینرالوکورتیکوئیدها، عملکرد سیستم ایمنی، فشارخون و متابولیسم نقش دارد. وضعیت‌هایی همچون پُرفشاری خون، افزایش کلسترول خون، چاقی مرکزی و عدم تحمل گلوکز با افزایش کورتیزول همراه است. به دنبال تغییر در سطح کورتیزول خون، میزان این هورمون در بزاق نیز تغییر می‌کند. کورتیزول بزاق شاخصی از کورتیزول آزاد خون یا کورتیزول فعال زیستی است. اندازه‌گیری کورتیزول بزاق نسبت به اندازه‌گیری آن در سرم یا پلاسما، مزایای بیش‌تری دارد؛ چرا که نمونه‌گیری بزاق، ارزان‌تر و غیرتهاجمی است.<sup>(۱۹و۲۰)</sup>

مطالعه‌های انسانی نشان داده‌اند کورتیزول بالا موجب مقاومت به انسولین می‌شود و احتمالاً در ایجاد دیابت نوع دو نقش دارد. اختلال سطح کورتیزول در افراد مقاوم به انسولین، مستعد دیابت (قند خون ناشتای بین ۱۰۰ تا ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و دیابت نوع دو گزارش شده است.<sup>(۲۰)</sup> گزارش‌های ضد و نقیضی در مورد نقش کورتیزول در سبب‌شناسی بیماری دیابت وجود دارد و مطالعه‌های اندکی در زمینه ارزیابی کورتیزول بزاق انجام شده است. بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطح کورتیزول بزاق در افراد مبتلا به دیابت کنترل شده نوع دو با افراد سالم انجام شد.

### مواد و روش‌ها:

این مطالعه مورد-شاهدی طی سال‌های ۱۳۹۳ و ۱۳۹۴ بر روی مراجعین به مرکز دیابت بیمارستان

### \* بحث و نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد، میانگین سطح کورتیزول بزاق در افراد مبتلا به دیابت کنترل شده نوع دو به طور معنی داری بیش تر از افراد سالم بود. احمدی راد و همکاران نیز به طور مشابه دریافتند، میزان ترشح کورتیزول در مبتلایان به دیابت شیرین، به طور بارز افزایش می یابد و تأثیر بیماری دیابت بر میزان ترشح کورتیزول، بیش تر از تأثیر تنش روانی است. در واقع دیابت شیرین یک محرک قوی برای سیستم فیزیولوژیک بدن محسوب می شود.<sup>(۲۲)</sup>

مطالعه های متعددی در مورد ترکیب های بزاقی بیماران مبتلا به دیابت وجود دارد که هر کدام نتایج متفاوتی دارند.<sup>(۲۴)</sup> متا و همکاران گزارش کردند، تغییرات زیستی بزاق کامل در بیماران مبتلا به دیابت شیرین در مطالعه های مختلف یکسان نیست و این امر می تواند ناشی از تفاوت در جمع آوری نمونه و روش مطالعه باشد.<sup>(۲۵)</sup> نصیری رینه و همکاران دریافتند غلظت کورتیزول سرم با سطح قند خون ناشتا، ارتباط معنی داری دارد. گلوکز در متابولیسم کربوهیدرات ها، از طریق تحریک گلوکوکورتیکوئید (تبدیل مواد غیرقندی و پروتئین به گلوکز) و کاهش مصرف گلوکز سلولی موجب افزایش سطح گلوکز خون می شود.<sup>(۲۳)</sup>

در مطالعه چپودینی و همکاران با هدف بررسی میزان ترشح کورتیزول در مبتلایان به دیابت نوع دو نیز به طور مشابه مشخص شد، فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال و ترشح کورتیزول در افراد دیابتی به طور بارز افزایش می یابد و میزان آن به میزان عوارض بیماری دیابت وابسته است.<sup>(۲۶)</sup>

در سایر مطالعه ها نیز میزان ترشح گلوکوکورتیکوئید و کورتیزول در مبتلایان به دیابت نوع دو با مقاومت به انسولین و بروز سندرم متابولیک (پرفشاری خون، افزایش چربی خون، چاقی و بیماری عروق کرونر) بیش تر بوده است. به نظر می رسد افزایش ترشح کورتیزول موجب بروز دیابت می شود و کنترل متابولیسمی را مشکل می کند.<sup>(۲۷)</sup>

جمع آوری شد. نمونه های جمع آوری شده بلافاصله در لوله های آزمایش شماره گذاری و به آزمایشگاه آسیب شناسی الزهرا منتقل شدند. در آزمایشگاه، نمونه های بزاق در دستگاه سانتریفیوژ کلمنت با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه برای جداسازی باقی مانده های سلولی سانتریفیوژ شدند و در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد تا زمان آزمایش منجمد گردیدند. سطح کورتیزول بزاق (برحسب میلی مول بر دسی لیتر) با روش الایزا و با استفاده از کیت های تجاری در دسترس (شرکت رادیم ایتالیا) اندازه گیری شد. داده ها با نرم افزار SPSS ۱۹ و آزمون آماری تی مستقل تحلیل شدند.

### \* یافته ها:

از ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو، ۲۰ نفر (۳۳/۳ درصد) مرد و ۴۰ نفر (۶۶/۷ درصد) زن با میانگین سنی ۵۶/۳±۹/۷ سال بودند. ۶۰ فرد سالم نیز شامل ۲۰ نفر (۳۳/۳ درصد) مرد و ۴۰ نفر (۶۶/۷ درصد) زن با میانگین سنی ۵۵/۷±۹/۳ سال بودند.

میانگین سطح کورتیزول بزاق در افراد مبتلا به دیابت کنترل شده نوع دو (۱/۷۳±۱/۰۱۷ میلی مول بر دسی لیتر) به طور معنی داری بیش تر از افراد سالم (۱/۰۸±۰/۶۴۳ میلی مول بر دسی لیتر) بود (P<۰/۰۰۱). همچنین میانگین سطح کورتیزول بزاق در مردان و زنان دیابتی به طور معنی داری بیش تر از مردان و زنان غیردیابتی بود (جدول شماره ۱).

جدول ۱- میانگین سطح کورتیزول بزاق در افراد مورد مطالعه بر حسب جنسیت

جنسیت	گروه مورد مطالعه	میانگین سطح کورتیزول (میلی مول بر دسی لیتر)	سطح معنی داری
مرد	دیابت کنترل شده نوع دو	۱/۷۳±۱/۰۵	p<۰/۰۰۱
	سالم	۰/۷۴±۰/۴۴	
زن	دیابت کنترل شده نوع دو	۱/۷۳±۱/۰۱	p=۰/۰۱۶
	سالم	۱/۲۶±۰/۶۶	

در مطالعه کنونی، سطح کورتیزول بزاق در هر دو جنس (زنان و مردان) دیابتی به طور بارزی بیش‌تر از زنان و مردان سالم بود، ولی در زنان و مردان دیابتی تفاوت چندانی نداشت. در سایر مطالعه‌ها، ارتباط میان این دو عامل (جنس و ترشح کورتیزول) ارزیابی نشده بود. (۲۶ و ۲۸ و ۳۱)

نمونه خونی، مهم‌ترین مایع زیستی است که برای شناسایی و کنترل بیماری‌ها به طور رایج استفاده می‌شود. لیکن بزاق می‌تواند جای‌گزین تشخیصی مناسبی برای خون باشد. یکی از مزایای جمع‌آوری بزاق، غیرتهاجمی و آسان بودن آن است. (۳۲) در واقع با توجه به نتایج مطالعه حاضر و سایر مطالعه‌ها، می‌توان گفت، کورتیزول بزاق می‌تواند شاخص مناسبی جهت ارزیابی کورتیزول سرم باشد. هرچند مطالعه‌های اندکی در زمینه محاسبه کورتیزول بزاقی انجام شده، با این وجود افزایش سطح کورتیزول بزاق در افراد دیابتی همانند کورتیزول سرم به وضوح آشکار است. مطالعه‌ها نشان داده‌اند افزایش سطح کورتیزول می‌تواند موجب افزایش گلوکز خون شود و افزایش گلوکز و مقاومت به انسولین نیز متعاقباً موجب افزایش ترشح کورتیزول می‌گردد. (۲۶ و ۲۹ و ۳۱)

به طور کلی مطالعه حاضر نشان داد افراد مبتلا به دیابت نوع دو کنترل شده و فاقد عوارض بیماری دیابت، سطح کورتیزول بالاتری نسبت به افراد سالم داشتند و علی‌رغم افزایش سطح کورتیزول در مردان و زنان دیابتی نسبت به مردان و زنان سالم، میزان کورتیزول بزاق در مردان و زنان دیابتی تفاوت چندانی نداشت. مطالعه‌های جامع در این زمینه و مقایسه نشان‌گرهای بزاقی از جمله کورتیزول در بیماران دیابتی دارای عوارض ناشی از دیابت (آسیب شبکیه، کلیه و ...) و فاقد عوارض بیماری دیابت، می‌تواند راه‌گشای مؤثری در درک و تفهیم سبب‌شناسی دقیق بیماری دیابت باشد.

#### \*سپاس‌گزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان در تأمین هزینه‌های این طرح تحقیقاتی قدردانی می‌شود.

نتایج سایر مطالعه‌ها در زمینه فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در دیابت نوع دو به طور مشابه مؤید این مطلب است که فعالیت محور و سطح کورتیزول بزاق در افراد دیابتی افزایش می‌یابد. (۲۸) لیکن برخی محققین چنین اختلالی را گزارش نکرده‌اند. (۲۹)

نتایج مطالعه حاضر مشابه یافته‌های لیو و همکاران مبنی بر افزایش سطح کورتیزول بزاق در افراد مبتلا به دیابت نوع دو بود. لیکن لیو و همکاران گزارش کردند افزایش کورتیزول، یک یافته بارز به ویژه در افراد چاق و مسن مبتلا به دیابت نوع دو است. در حالی که در مطالعه حاضر که اکثر افراد دیابتی، میان‌سال و با شاخص توده بدنی کم‌تر از ۲۵ بودند نیز کورتیزول بزاق افزایش معنی‌داری داشت و با مطالعه لیو در تضاد بود. (۲۸) به نظر می‌رسد، عامل متغیر سن تأثیر چندانی بر شاخص کورتیزول بزاق نداشته باشد.

روی و همکاران به طور مشابهی دریافتند بیماران دیابتی مبتلا به آسیب شبکیه و عوارض قلبی-عروقی، سطح کورتیزول بالاتری دارند. (۳۰) هرچند آن‌ها به افزایش سطح ترشح کورتیزول در افراد دیابتی اشاره کرده‌اند، با این وجود نتایج مطالعه حاضر بیان‌گر این مطلب است که در صورت عدم بروز عوارض جانبی دیابت و کنترل مناسب قند خون نیز ممکن است افزایش سطح کورتیزول بزاق رخ دهد. چپودینی و همکاران نیز نشان دادند که میزان ترشح کورتیزول با شدت عوارض بیماری دیابت ارتباط بارزی دارد. (۲۶)

هکت و همکاران، در تحقیقی مشابه به این نتیجه رسیدند که میزان کورتیزول بزاق در مبتلایان به دیابت نوع دو تنها در هنگام خواب افزایش می‌یابد و در طول روز تغییر چندانی ندارد. (۳۱) لیکن مطالعه حاضر نشان داد سطح کورتیزول بزاق در صبح‌گاه نیز افزایش قابل توجهی نسبت به افراد غیردیابتی دارد. اندازه‌گیری کورتیزول بزاق به دفعات در یک روز می‌تواند توجیه‌کننده این اختلاف باشد.

## \*مراجع:

1. Vaziri PB, Vahedi M, Abdollahzadeh SH, Abdolsamadi HR, Hajilooi M, Kasraee SH. Evaluation of salivary albumin in diabetic patients. *Iran J Public Health* 2009; 38 (3): 54-9.
2. Conget I. Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2002 May; 55 (5): 528-35.
3. Alberti S, Spadella CT, Francischone TR, Assis GF, Cestari TM, Taveira LA. Exfoliative cytology of the oral mucosa in type II diabetic patients: morphology and cytomorphometry. *J Oral Pathol Med* 2003 Oct; 32 (9): 538-43.
4. Schneider H, Shaw J, Zimmet P. Guidelines for the detection of diabetes mellitus - diagnostic criteria and rationale for screening. *Clin Biochem Rev* 2003 Aug; 24 (3): 77-80.
5. Vernillo AT. Diabetes mellitus: Relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001 Mar; 91 (3): 263-70.
6. Azimi-Nezhad M, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh MR, Safarian M, Esmaceli H, Parizadeh SM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanization, education, marital status and occupation. *Singapore Med J* 2008 Jul; 49 (7): 571-6.
7. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot J. *Oral and maxillofacial pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2009. 842-5.
8. Batbayar B, Somogyi J, Zelles T, Feher E. Immunohistochemical analysis of substance P containing nerve fibers and their contacts with mast cells in the diabetic rat's tongue. *Acta Biol Hung* 2003; 54 (3-4): 275-83.
9. Madden TE, Herriges B, Boyd LD, Laughlin G, Chiodo G, Rosenstein D. Alterations in HbA1c following minimal or enhanced non-surgical, non-antibiotic treatment of gingivitis or mild periodontitis in type 2 diabetic patients: a pilot trial. *J Contemp Dent Pract* 2008 Jul; 9 (5): 9-16.
10. Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, Goland R, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. *Diabetes Care* 2006 Feb; 29 (2): 295-9.
11. 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.
12. Lawrence HP. Salivary markers of systemic diseases: noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. *J Can Dent Assoc* 2002 Mar; 68 (3): 170-4.
13. Streckfus CF, Bigler LR. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis* 2002 Mar; 8 (2): 69-76.
14. Smith M, Whitehead E, O'Sullivan G, Reynolds F. A comparison of serum and saliva paracetamol concentrations. *Br J Clin pharmacol* 1991 May; 31 (5): 553-5.
15. Tabak LA. A revolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics. *J Dent Educ* 2001 Dec; 65 (12): 1335-9.
16. Yavuzylmaz E, Yumak O, Akdoğanlı T, Yamalik N, Ozer N, Ersoy F, et al. The alterations of whole saliva constituents in patients with diabetes mellitus. *Aust Dent J* 1996 Jun; 41 (3): 193-7.
17. Dodds MW, Dodds AP. Effects of glycemic control on saliva flow rates and protein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997 Apr; 83 (4): 465-70.

18. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 Jan; 26 Suppl 1: S5-20.
19. Ghalyani Esfahani P, Tavangar A. Evaluation of anxiety and salivary cortisol level in patients with oral lichen planus. *MAJALLAH - I - DANDANPIZISHKI* 2010 Spring; 22 (1): 23-9. [In Persian]
20. Poorsoltan N, Mehrabi Y, Shadman Zh , Akhoundan M, Rashidi A, Khoshniat Nikoo M. The association of dietary patterns with serum cortisol in type 2 diabetic patients. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2014; 14 (1): 27-36. [In Persian]
21. Shirzaiy M, Heidari F, Dalirsani Z, Dehghan J. Estimation of salivary sodium, potassium, calcium, phosphorus and urea in type II diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr* 2015 Oct-Dec; 9 (4): 332-6.
22. Radahmadi M, Shadan T, Sadr S, Karimian M. The effect of psychical stress on cause and exacerbation of diabetes mellitus, serum glucose and cortisol levels, and body weight in rates. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2004; 6 (1): 14-25. [In Persian]
23. Nasiri Rineh H, Khanpoor F. Investigate the relationship between cortisol and testosterone hormones and anthropometric parameters and liver enzymes and blood glucose in men. *J Urmia Univ Med Sci* 2012; 23 (5): 549-55. [In Persian]
24. Kimura I, Sasamoto H, Sasamura T, Sugihara Y, Ohgaku S, Kobayashi M. Reduction oincretin-like salivatin in saliva from patients with type 2 diabetes and in parotid glands of streptozotocindabetic BALB/c mice. *Diabetes Obes Metab* 2001 Aug; 3 (4): 254-8.
25. Mata AD, Marques D, Rocha S, Francisco H, Santos C, Mesquita MF, et al. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. *Mol Cell Biochem* 2004 Jun; 261 (1- 2): 137-42.
26. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coletti F, Morelli V, Di Lembo S, et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes relationship with chronic complications. *J Diabetes Care* 2007 Jan; 30 (1): 83-8.
27. Roy M, Collier B, Roy A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation among diabetic outpatients. *Psychiatric Res* 1990 Jan; 31 (1): 31-7.
28. Liu H, Bravata DM, Cabaccan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 Dec; 63 (6): 642-9.
29. Chinnock JA, Zwikey HL, Connelly E, Calabrese C. Cortisol patterns and DHEA levels of patients with obesity, prediabetes, and type 2 diabetes. *Int JNM* 2009; 4 (1): 5-11.
30. Roy MS, Roy A, Brown S. Increased urinary free cortisol outputs in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1998 Jan-Feb; 12 (1): 24-7.
31. Hackett RA, Steptoe A, Kumari M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with type 2 diabetes in the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec; 99 (12): 4625-31.
32. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva-a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13 (2): 197-212.