

Influência da suplementação com extrato metanólico de *Allium cepa* L. e S-Metil-Cisteína em alterações provocadas pela diabetes mellitus tipo 1 em glândulas parótidas de ratos Wistars**Influence of upplementation with methanolic extract of *Allium cepa* L. and S-Methyl-Cysteine on alterations caused by type 1 diabetes mellitus in parotid glands of Wistars rats**

DOI:10.34117/bjdv6n7-679

Recebimento dos originais: 18/06/2020

Aceitação para publicação: 24/07/2020

Rita Santana dos Reis

Mestre em Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE, Brasil
E-mail: rita.santanareis@hotmail.com

Licyanne Ingrid Carvalho de Lemos

Mestre em Nutrição
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Natal - RN, Brasil
E-mail: licyannelemos@outlook.com

Lúcia de Fátima Campos Pedrosa

Professora titular do Departamento de Nutrição
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Natal - RN, Brasil
E-mail: lfcpedrosa@gmail.com

Karina Carla de Paula Medeiros

Professora adjunta do Departamento de Morfologia
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Natal - RN, Brasil
E-mail: karinapm@yahoo.com

Bento João Abreu

Professor associado II do Departamento de Morfologia
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Natal - RN, Brasil
E-mail: abreubj@gmail.com

Carolina Peixoto Magalhães

Professora Associada I do Centro Acadêmico de Vitória
Universidade Federal de Pernambuco
Vitória de Santo Antão - PE, Brasil
E-mail: peixotocarolte@hotmail.com

Francisco Carlos Amanajás de Aguiar Júnior

Professor associado II do Centro Acadêmico de Vitória
Universidade Federal de Pernambuco
Vitória de Santo Antão - PE, Brasil.
E-mail: famanajas@yahoo.com.br

Naisandra Bezerra da Silva Farias

Professora associada II do Departamento de Morfologia
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Natal - RN, Brasil.
E-mail: naisandra@hotmail.com

Juliana Pinto de Medeiros

Professora associada I do Departamento de Histologia e Embriologia
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE, Brasil
E-mail: jupinto2@bol.com.br

RESUMO

A diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) é uma doença metabólica, caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas, e conseqüentemente, hiperglicemia crônica. Nas glândulas salivares, leva a malformação, danos teciduais e prejuízo na produção de saliva. Assim, o trabalho visa avaliar através de histomorfometria o efeito da suplementação com o extrato de *Allium cepa L.* e S-Metil-Cisteína nas glândulas parótidas de ratos Wistars frente a diabetes mellitus tipo 1. Para tal, 35 ratos Wistars machos foram divididos em quatro grupos: Grupo controle (GC, n = 8), grupo diabético sem tratamento (GDST, n = 9), grupo diabético tratado com S-Metil-Cisteína (GDTS, n = 9) e grupo diabético tratado com extrato de *Allium cepa L.* (GDTE, n = 9). Os animais passaram por indução a diabetes mellitus tipo 1 por aplicação de streptozotocina, em dosagem única de 60 mg/kg de peso do animal. Os animais GDTE e GDTS foram tratados durante 30 dias com o extrato de *Allium cepa L.* na dosagem de 400 mg/kg e S-Metil-Cisteína na dosagem de 200 mg/kg, respectivamente. Finalizado o experimento, foram anestesiados e eutanasiados e as glândulas parótidas foram removidas para análise morfológica e histomorfométrica. Os resultados foram analisados estatisticamente, considerando-se $p \leq 0,05$. A análise histomorfométrica mostrou que os grupos diabéticos tratados e não tratados sofrem com os efeitos degradantes gerados pela diabetes, tanto nos ácinos quanto nos ductos. Nos ácinos dos grupos GDST, GDTS e GDTE em relação ao GC, houveram diferenças estatísticas perceptíveis para quase todas as variáveis observadas ($p \leq 0,001$). Excetuando-se apenas o número de ácinos e o número de núcleos. Para os ductos estriados e intercalares, a área total do ducto estriado foi maior e o epitélio apresentou maior espessura no GDST em relação ao GC ($p \leq 0,001$). Já o GDTE teve menor altura epitelial em comparação ao epitélio do GC ($p: 0,034$). Quanto aos ductos intercalares, o grupo GDTE apresentou uma menor área total e epitélio e GDTS diminuição da luz do tubo em relação ao GC. Porém, os tratamentos demonstram resposta a esses efeitos e ação protetora para as células acinares e ductais. O tratamento com a substância S-Metil-Cisteína e o extrato metanólico de *Allium cepa L.* mostram-se eficazes na diminuição dos efeitos progressivos da doença. Destes, o que possui maior atividade foi o extrato. Porém, a substância isolada também demonstra importância na configuração celular.

Palavras-chave: Glândula salivar, Diabetes mellitus, Tratamento

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (DMT1) is a metabolic disease, characterized by the destruction of pancreatic beta cells, and consequently, chronic hyperglycemia. In the salivary glands, it leads to malformation, tissue damage, and impaired saliva production. Thus, the work aims to evaluate, through histomorphometry, the effect of supplementation with the extract of *Allium cepa* L. and S-Methyl-Cysteine on the parotid glands of Wistar rats against type 1 diabetes mellitus. For this purpose, 35 male Wistar rats were divided into four groups: Control group (GC, n = 8), a diabetic group without treatment (GDST, n = 9), a diabetic group treated with S-Methyl-Cysteine (GDTS, n = 9) and a diabetic group treated with *Allium cepa* extract L. (GDTE, n = 9). The animals underwent type 1 diabetes mellitus by streptozotocin, in a single dosage of 60 mg/kg of the animal's weight. The animals GDTE and GDTS were treated for 30 days with the extract of *Allium cepa* L. at a dosage of 400 mg/kg and S-Methyl-Cysteine at a dosage of 200 mg/kg, respectively. At the end of the experiment, they were anesthetized and euthanized and the parotid glands were removed for morphological and histomorphometric analysis. The results were analyzed statistically, considering $p \leq 0.05$. Histomorphometric analysis showed that treated and untreated diabetic groups suffer from the degrading effects generated by diabetes, both in the acini and in the ducts. In the acini of the GDST, GDTS, and GDTE groups in relation to the CG, there were noticeable statistical differences for almost all observed variables ($p \leq 0.001$). Except for only the number of acini and the number of nuclei. For striated and intercalated ducts, the total area of the striated duct was larger and the epithelium presented greater thickness in the GDST compared to the CG ($p \leq 0.001$). The GDTE had a lower epithelial height compared to the epithelium of the CG ($p: 0.034$). As for the intercalated ducts, the GDTE group had a smaller total area, and epithelium and GDTS decreased light from the tube compared to the CG. However, the treatments demonstrate a response to these effects and a protective action for the acinar and ductal cells. Treatment with the substance S-Methyl-Cysteine and the methanolic extract of *Allium cepa* L. is effective in reducing the progressive effects of the disease. Of these, the most active in the extract. However, the isolated substance also shows the importance in the cellular configuration.

Keywords: Salivary gland, Diabetes mellitus, Treatment

1 INTRODUÇÃO

As glândulas salivares parótidas são duas glândulas pares, localizadas anteriormente ao primeiros molares superiores (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001). Sua secreção, caracteristicamente exócrina, é um importante constituinte da saúde oral e permite o umedecimento e lubrificação da cavidade oral, ajuda na proteção dentária, auxilia na deglutição, digestão de alimentos, identificação do paladar e previne contra infecções (AFZELIUS et al., 2014; CHOI et al., 2013; DELPORTE, 2014). O comando da produção glandular é proveniente dos sistemas nervosos parassimpático e simpático autônomos e sua manutenção requer uma elevada taxa metabólica e um fluxo sanguíneo apropriado (HAKAMI, 2017; JESUS et al, 2015).

A Diabetes Mellitus tipo I é um dos mais comuns subtipos de diabetes, tem uma frequência de cerca de 5% na população mundial e acomete crianças, adolescentes e adultos em uma menor escala (LI; HUANG; GAO, 2017; MATULEVICIENE-ANÄNGEN et al., 2017; ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2015). É um distúrbio metabólico derivado da destruição imune das

células β pancreáticas, que gera disfunção na produção de insulina e conseqüentemente, leva o organismo a uma hiperglicemia crônica. Seus sintomas mais característicos para diagnóstico, são: polidipsia, polifagia, poliúria e a própria hiperglicemia (ZALEWSKA et al., 2015; ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2015; WANG et al., 2017). A glicose disponível em excesso na corrente sanguínea associa-se a radicais livres formando os produtos finais de glicação avançada (AGES). Os AGES apresentam estrutura heterogênea e seus subprodutos comprometem os processos vitais, leva ao aumento do estresse celular e de processos inflamatórios, gerando complicações a curto e longo prazo (MADHAVAN et al., 2018; MONTEIRO et al., 2016)

Nas glândulas salivares a diabetes mellitus está associada a má distribuição das células acinares e modificações nos receptores de glicose, levando a uma baixa produção de saliva (ALJERF; ALHAFFAR, 2017; ZALEWSKA et al., 2015; MONTEIRO et al., 2016). Indivíduos pré-diabéticos e indivíduos obesos e com resistência à insulina também apresentam diminuição dos níveis salivares e maiores taxas de estresse oxidativo (ITTICHAICHAROEN; APAIJAI; TANAJAK, 2018). Em ratos *Wistars*, a diabetes mellitus é responsável pela diminuição da área dos ductos granulares e modificações na deposição laminar das glândulas parótidas e submandibulares, sendo a evolução do quadro progressivo ao avanço da doença (MONTEIRO et al., 2016). Devido as mudanças geradas nas glândulas salivares devido a diabetes mellitus, a saliva é utilizada como parâmetro de reflexo local e sistêmico dos efeitos da doença (WANG et al., 2017).

Buscando-se novas alternativas de tratamento tem-se investido em pesquisas com fitoterápicos e substâncias isoladas, pois estes possuem menores taxas de toxicidade, efeitos colaterais e custo de mercado em relação as drogas sintéticas. Além disso, alguns estudos apontam o poder medicinal de algumas plantas no controle da glicemia sanguínea e prevenção de danos nos tecidos dos órgãos (BEHROUJ et al., 2018; SAJID et al., 2014). Uma dessas plantas é a cebola comum (*Allium cepa L.*), planta de ampla distribuição e consumo, que faz parte da alimentação da maior parte da população humana. Sua utilização é vantajosa, pois possui vários nutrientes importantes para a alimentação e princípios ativos com características de agentes antioxidante, anti-asmático, anti-hiperglicêmico e anti-hipertensivo (SAJID et al., 2014). Dentre os componentes encontrados na cebola está a S-Metil-Cisteína, um aminoácido que contém enxofre e tem atividade antilipidêmica, antioxidante e anti-hiperglicêmica (THOMAS et al, 2015; YOSHINARI; SHIOJIMA; IGARASHI, 2012). Assim, esse estudo objetivou avaliar através de histomorfometria o efeito de um tratamento com o extrato metanólico de *Allium cepa L.* e a substância isolada S-Metil-Cisteína nas alterações estruturais das glândulas parótidas de ratos *wistars* acometidos com a Diabetes Mellitus tipo I.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 MODELO EXPERIMENTAL

O desenvolvimento do projeto teve aprovação da comissão de ética no uso de animais da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – CEUA/UFRN, através do protocolo N. 012.018/2017. Para a realização do estudo foram utilizados 35 ratos *Wistar* machos, com idade de 30 dias e peso entre 250 – 300g. Os animais foram mantidos em condições laboratoriais padronizadas, mantendo-se o ciclo biológico de 12h de claro e 12h de escuro e ração e água *ad libitum*. Após o período de aclimação e adaptação os animais foram separados em quatro grupos: 8 no grupo controle (GC), 9 no grupo diabético sem tratamento (GDST), 9 no grupo diabético tratados com extrato de *Allium cepa* (GDTE) e 9 no grupo diabético tratado com S-Metil-Cisteína (GDTS). Os animais passaram jejum sólido por 12 horas antes de receber a dose de streptozotocina (Sigma Chemical Co., USA), em dosagem única de 60 mg/kg de peso do animal por via intraperitoneal. Cinco dias após a indução foi realizada a avaliação da glicemia com auxílio do glicosímetro comercial OneTouch Ultra (Johnson & Johnson®), onde foi retirada uma amostra de sangue da cauda de cada animal para a determinação da glicose. Aqueles que obtiverem glicemia superior a 200 mg/dL foram considerados diabéticos. Passada uma semana da indução os animais dos grupos GDTE e GDTS foram tratados durante 30 dias com o extrato metanólico de *Allium cepa L.* na dosagem de 400 mg/kg e S-Metil-Cisteína na dosagem de 200 mg/kg, respectivamente (SAJID et al., 2014). A administração do tratamento foi realizada por via oral (gavagem) utilizando uma sonda endoesofágica. Ao longo do experimento vieram a óbito um animal do GDTS e dois do GDTE, tornando o n = 8 e n = 7, respectivamente. Finalizado o experimento, os animais foram anestesiados com isoflurano e eutanasiados por aprofundamento anestésico. As glândulas parótidas de cada animal foram então coletadas para análise histomorfométrica.

2.2 ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA

As glândulas foram fixadas em paraformaldeído tamponado a 10%, depois desidratadas em álcool etílico em concentrações crescentes, diafanizadas pelo xilol, impregnadas e incluídas em blocos de parafina. Em seguida, os blocos foram cortados em micrótomo (Leica RM 2125) ajustado para 4µm. Os cortes semi-seriados foram fixados em lâminas histológicas e corados em Hematoxilina e Eosina (H&E). Para a leitura dos resultados foi utilizado um microscópio óptico (NIKON Eclipse 80i) acoplado a um sistema computadorizado de imagens (NTSis). Foram escolhidos de forma aleatória, 20 campos em cada lâmina sob o aumento de 400X para realizar a mensuração (em número - n e em área em µm²) do: número de ácinos, a área dos ácinos, número de células acinares, área das células, número de núcleos e a área dos núcleos, área total dos ductos estriados e intercalares, área da

luz dos ductos estriados e intercalares e a espessura do epitélio de ambos com o auxílio do software ImageJ versão 1.44 (JESUS; BEANES; RODRIGUEZ, 2015; KRISHNAN et al., 2017).

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov e conferida sua distribuição anormal, foram submetidos ao teste de Mann-Whitney, tendo como parâmetro de comparação o grupo controle. Todo valor considerado significativo foi aquele $p \leq 0,05$.

3 RESULTADOS

3.1 HISTOMORFOMETRIA GLANDULAR

O estudo realizado demonstra o efeito degradante da DMT1 nas estruturas das glândulas salivares. Os ácinos e ductos são fortemente agredidos pela doença. Contudo, as análises realizadas apontam respostas efetivas aos tratamentos efetuados gerando uma ação protetora aos efeitos gerados pela DMT1.

A análise morfológica dos ácinos e ductos salivares das glândulas parótidas dos grupos GC, GDST, GDTS e GDTE, realizada nesse estudo, é demonstrada na Tabela 01. Em relação aos ácinos dos grupos tratados e não tratados em comparação ao GC, houveram diferenças estatísticas perceptíveis para quase todas as variáveis observadas ($p \leq 0,001$, Tabela 01) (Fig. 1). Excetuando-se apenas o número de ácinos, que não apresentou diferença estatística significativa entre nenhum dos grupos, e o número de núcleos, que apresentou significância apenas no GDTE. Para esse último, é importante ressaltar que a diferença consiste em um aumento do número dos núcleos, quando comparado ao GC. Porém, mesmo havendo tais diferenças, os valores de média e desvio padrão apresentados nos grupos tratados com a substância isolada (S-Metil-Cisteína) e o extrato metanólico de *Allium cepa L.* sugerem uma atividade desses compostos sobre os componentes acinares.

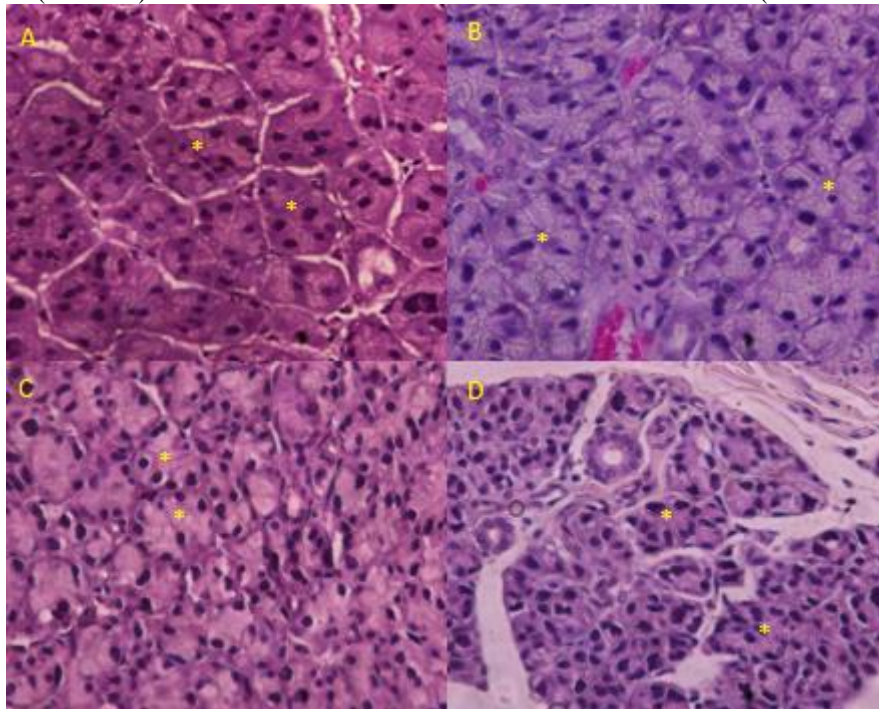
Tabela 1 - Histomorfometria dos ácinos e ductos estriados e intercalares das glândulas parótidas

Variáveis		Grupos			
		GC (Média ± Desvio-Padrão)	GDST (Média ± Desvio-Padrão)	GDTS (Média ± Desvio-Padrão)	GDTE (Média ± Desvio-Padrão)
Ácino	Número de ácinos (n)	3,91 ± 1,68	4,07 ± 1,7	4,94 ± 3,8	4,08 ± 1,84
	Área total do ácino (μ ²)	2149,2 ± 754,37	1232,96 ± 512,08 ^a	1288 ± 595,6 ^a	1632,38 ± 653,83 ^a
	Número de células (n)	4,23 ± 1,57	6,63 ± 2,07 ^a	6,4 ± 2,41 ^a	5,58 ± 2,07 ^a
	Área total da célula (μ ²)	230,68 ± 64,6	189,7 ± 68,36 ^a	113,88 ± 71,58 ^a	159,07 ± 64,6 ^a
	Número de núcleos (n)	5,06 ± 1,82	6,58 ± 3,071	5,74 ± 2,51	7,28 ± 1,82 ^a
	Área dos núcleos (μ ²)	34,99 ± 12,32	33,56 ± 14,56 ^a	23,43 ± 16,38 ^a	31,08 ± 14,46 ^a
Ducto Estriado	Área total (μ ²)	533,49 ± 205,81	1275,54 ± 576,29 ^a	743,60 ± 552,76	368,11 ± 99,05
	Luz (μ ²)	134,47 ± 87,56	273,96 ± 239,75	144,22 ± 113,95	76,98 ± 51,88
	Epitélio (μ ²)	399,02 ± 132,10	1001,58 ± 457,10 ^a	599,38 ± 460,49	291,13 ± 56,96 ^b
Ducto Intercalar	Área total (μ ²)	211,50 ± 75,59	301,75 ± 214,02	210,15 ± 137,88	166,82 ± 49,34 ^c
	Luz (μ ²)	44,64 ± 28,39	38,83 ± 35,61	31,67 ± 22,36 ^d	31,64 ± 20,56
	Epitélio (μ ²)	166,86 ± 53,24	262,92 ± 188,35	178,48 ± 120,16	135,17 ± 36,57 ^e

Comparações realizadas entre os grupos tratados e não tratados em relação ao GC. Valores representados por ^a representam significância semelhante na mesma linha (p ≤ 0,001). Valores representados por ^b, ^c, ^d e ^e representam os demais valores de significâncias encontrados (p: 0,034, p: 0,016, p: 0,041 e p: 0,019, respectivamente).

Em relação aos ductos estriados e intercalares também houve diferenças estatisticamente significantes entre alguns grupos e variáveis observadas. A área total do ducto estriado foi maior e o epitélio no GDST apresentava maior espessura considerável em relação ao GC ($p \leq 0,001$, Tabela 1). Ainda sobre o ducto estriado, o GDTE teve menor altura epitelial em relação ao epitélio do GC ($p: 0,034$, Tabela 1). Quanto aos ductos intercalares, o grupo GDTE apresenta uma menor área total e epitélio e GDTS diminuição da luz do tubo em relação ao GC (Tabela 1). Assim, percebe-se que os ductos que fazem parte da glândula parótida também sofrem mudanças morfológicas decorrentes da doença e tratamentos empregados no experimento, porém essas alterações são bem menos frequentes e acentuadas que nos ácinos.

Figura 1 - Diferença morfológica dos ácinos nos grupos estudados. (A) GC, (B) GDST, (C) GDTS e (D) GDTE. Para cada grupo os ácinos (asterisco) são identificados. As amostras foram coradas com H&E (Aumento de 400 X)



4 DISCUSSÃO

A diabetes mellitus tem grande impacto sobre a saúde dos indivíduos que portam a doença. Na saúde oral, leva a alterações morfológicas das glândulas salivares, altera o metabolismo lipídico, aumenta o estresse oxidativo e interfere diretamente no fluxo salivar e na composição da saliva, levando os indivíduos portadores da doença a apresentarem um quadro de xerostomia (GARBOWSKA et al., 2017; JA, 2012; BUSATO et al., 2009; MONTEIRO et al., 2016). Ainda, mesmo quando os pacientes são tratados com a insulina há perda da qualidade de vida, pois há um forte impacto físico e emocional sobre os mesmos (FRIER; JENSEN; CHUBB, 2015).

A diminuição de áreas e número das estruturas acinares encontradas nesse estudo corrobora com as informações dada pelos estudos anteriores sobre a degradação gerada pela Diabetes Mellitus tipo I. Porém, o estudo também demonstra um potencial de melhora dado pela utilização do extrato e da substância isolada. Percebe-se também que para as estruturas acinares (Tabela 01) o tratamento mais relevante é o que utiliza o extrato, pois mostra uma similaridade estrutural com o GC dos animais saudáveis. Possivelmente, essa resposta deve-se aos compostos existentes no extrato de *Allium cepa L.* Diversos estudos apontam que a utilização do extrato da cebola consegue diminuir o nível de glicose sanguínea, reverter efeitos danosos gerados pelo excesso lipídico e diminuir os níveis de estresse oxidativo, formação de AGES e espécies reativas de oxigênio, que são os principais agentes envolvidos na propagação da doença (PRADEEP; SRINIVASAN, 2018; SAJID et al., 2014; YOSHINARI; SHIOJIMA; IGARASHI, 2012). Assim, postulamos que para as glândulas parótidas, a atividade do extrato possa ter uma ação cito protetora das estruturas acinares.

Estudos apontam que animais diabéticos tendem a aumentar a quantidade de ductos estriados em relação a animais saudáveis, além de diminuir o volume de secreção salivar (ANDERSON et al., 1993; MATSUI-INOHARA et al., 2009; SATOH et al., 2013). Estes dados coincidem com o encontrado em nosso estudo, onde houve aumento da área total e epitélio dos ductos estriados do GDST. Podendo, o aumento de área está associado a uma relação compensatória a atividade dos ácinos. Como a degradação acinar prejudica a formação de saliva, os ductos iriam exibir uma maior atividade secretora. O problema consiste no fato de que os ductos não liberam enzimas necessárias e auxiliam apenas no aumento da quantidade de água (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001). Propriedades hipoglicemiantes, hiperlipidêmicas e anti-inflamatórias já foram encontradas na S-Metil-Cisteína e no extrato de *Allium cepa L.* e descritas em trabalhos anteriores (HUANG; HORNG; YIN, 2004; YIN et al., 2007). Nosso estudo ressalta essas ações a partir da diminuição de epitélio e luz encontrados nos grupos GDTE e GDTS, pois, como há um condicionamento melhor dos ácinos destes grupos não há necessidade de os ductos sofrerem tantas alterações como no caso do GDST. Além disso, deve-se ressaltar a maior resposta dada pelo GDTE visto que, este além de conter a S-Metil-Cisteína possui outras substâncias, flavonóides e antocianina, tais como a quercetina e glucosídeo de peonidina, que ajudam a manter as propriedades anteriormente descritas (FREDOTOVIĆ et al., 2017).

5 CONCLUSÃO

A diabetes mellitus afeta a morfologia da glândula parótida de ratos. Contudo, o tratamento com a substância S-Metil-Cisteína e o extrato metanólico de *Allium cepa L.* mostram-se eficazes na diminuição dos efeitos progressivos da doença. Destes, o tratamento que promove melhores

resultados na manutenção estrutural das glândulas parótidas em animais diabéticos é a administração do extrato. Porém, a substância isolada também demonstra importância na preservação celular.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pesquisadores colaboradores da UFPE e da UFRN envolvidos nesta pesquisa, nas etapas de revisão, coleta e análise de dados, deixando claro que todos tem participação considerável e concordam com a versão final do artigo. Ao órgão de pesquisa CAPES pelo investimento na pesquisa em nosso país. Também agradecemos ao Laboratório de Pesquisa em Matéria Médica (LAPEMM) do Departamento de Medicamentos da Faculdade de Farmácia da UFBA, de onde o extrato metanólico do *Allium cepa L.* a 99,8% foi cordialmente cedido ao Departamento de Morfologia (DEMOR) da UFRN pela pesquisadora Tatiane Oliveira.

REFERÊNCIAS

- AFZELIUS, P. et al. Imaging of the major salivary glands. **Clin Physiol Funct Imaging**, p. 1–10, 2014.
- ALJERF, L.; ALHAFFAR, I. Salivary Distinctiveness and Modifications in Males with Diabetes and Behçet's Disease. **Biochemistry Research International**, v. 2017, p. 1-12, 2017.
- ANDERSON, L. C. et al. In vivo secretory responses of submandibular glands in streptozotocin-diabetic rats to sympathetic and parasympathetic nerve stimulation. **Cell Tissue Res**, v.274, p. 559–566, 1993.
- ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. Type 1 diabetes. HHS Public Access. **Lancet. Author manuscript**, v. 383, n. 9911, p. 69–82, 2015.
- BEHROUJ, H. et al. Hypoglycemic and antioxidant effects of oral administration of garlic extract in the livers of type 1 diabetic rats. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, v. 2018, p. 1–6, 2018.
- BUSATO, I. M. S. et al. Impact of xerostomia on the quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 108, n. 3, p. 376–382, 2009.
- BUSATO, I. M.S. et al. Impact of clinical status and salivary conditions on xerostomia and oral health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 40, n. 7, p. 62–69, 2012.
- CHOI, J. et al. Analysis of age-related changes in the functional morphologies of salivary glands in mice. **Archives of Oral Biology**, v. 58, n. 11, p. 1635–1642, 2013.
- DELPORTE, C. Biochimica et Biophysica Acta Aquaporins in salivary glands and pancreas ☆. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1840, n. 5, p. 1524–1532, 2014.

FONG, X. S. et al. Computational modeling of epithelial fluid and ion transport in the parotid duct after transfection of human aquaporin-1. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 312, n. 31, p. 153–163, 2017.

FREDOTOVIĆ, Z. et al. Chemical composition and biological activity of *Allium cepa L.* and *Allium X cornutum* (Clementi ex Visiani 1842). **Molecules**, v. 22, p.448, 2017.

FRIER, B. M.; JENSEN, M. M.; CHUBB, B. D. Research : Complications Hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes in the UK : self-reported frequency and effects. **Diabetic Medicine**, p. 1125–1132, 2015.

GARBOWSKA, M. et al. Sphingolipids metabolism in the salivary glands of rats with obesity and streptozotocin induced diabetes. **Journal of Cellular Physiology**, v. 232, n. February, p. 2766–2775, 2017.

HAKAMI, Z. Distribution of nerve fibers during the development of palatine glands in rats. **Acta Histochemica**, n. September, p. 0–7, 2017.

HUANG, C. H.; HORNG, J. S.; YIN, M. C. Antioxidative and Antiglycative Effects of Six Organosulfur Compounds in Low-Density Lipoprotein and Plasma. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, p. 3674–3678, 2004.

HUMPHREY, S. P.; WILLIAMSON, R. T. A review of saliva : Normal composition , flow , and function. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 85, n. 2, 2001.

ITTICHAICHAROEN, J.; APAIJAI, N.; TANAJAK, P. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor enhances restoration of salivary glands impaired by obese-insulin resistance. **Archives of Oral Biology**, v. 85, n. October 2017, p. 148–153, 2018.

JESUS, V. C. DE et al. Influence of laser photobiomodulation (GaAlAs) on salivary flow rate and histomorphometry of the submandibular glands of hypothyroid rats. **Lasers Med Sci** 2015.

KRISHNAN, M. et al. Acute Radiation-Induced Changes in Sprague-Dawley Rat Submandibular Glands : A Histomorphometric Analysis. **World Journal of Oncology**, v. 8, n. 2, p. 45–52, 2017.

LI, W.; HUANG, E.; GAO, S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. **Journal of Alzheimer's Disease**, 2017.

MADHAVAN, A. A. et al. Gold Nanoparticle-Based Detection of Low Molecular Weight AGEs from In Vitro Glycated Haemoglobin A0 Samples. **Nanoscale Research Letters**, 2018.

MATULEVICIENE-ANÄNGEN, V. et al. Glycaemic control and excess risk of major coronary events in persons with type 1 diabetes. **Cardiac Risk Factors and Prevention**, v. 2, p. 1687–1695, 2017.

MATSUI-INOHARA, H. et al. E2F-1-Deficient NOD/SCID Mice Developed Showing Decreased Saliva Production. **Experimental Biology and Medicine**, v. 234, n. 2, p. 1525–1536, 2009.

MONTEIRO, M. M. et al. Long- and short-term diabetes Mellitus type 1 modify young and elder rat salivary glands morphology. **Archives of Oral Biology**, V. 73, P. 40-47, 2016.

PRADEEP, S. R.; SRINIVASAN, K. Alleviation of oxidative stress-mediated nephropathy by dietary fenugreek. **Food and Fuction**, p. 134–148, 2018.

SAJID, M. et al. Spice plant *Allium cepa*: Dietary supplement for treatment of type 2 diabetes mellitus. **Nutrition**, v. 30, n. 10, p. 1128–1137, 2014.

SATOH, K. et al. E2f1-deficient NOD / SCID mice have dry mouth due to a change of acinar / duct structure and the down-regulation of AQP5 in the salivary gland. **Pflugers Arch - Eur J Physiol**, v. 465, p. 271–281, 2013.

THOMAS, S. et al. Effect of S-Methyl-L-Cysteine on Oxidative Stress , Inflammation and Insulin Resistance in Male Wistar Rats Fed with High Fructose Diet. **Iran J Med Sci**, v. 40, n. 1, 2015.

WANG, B. et al. Evaluation of Parotid Salivary Glucose Level for Clinical Diagnosis and Monitoring Type 2 Diabetes Mellitus Patients. **Biomed Research International**, v. 2017, 2017.

YIN, M. et al. Antiinflammatory and antifibrogenic effects of s -ethyl cysteine and s -methyl cysteine in the kidney of diabetic mice. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 51, p. 572–579, 2007.

YOSHINARI, O.; SHIOJIMA, Y.; IGARASHI, K. Anti-Obesity Effects of Onion Extract in Zucker Diabetic Fatty Rats. **Nutrients**, v. 4 p. 1518–1526, 2012.

ZALEWSKA, A. et al. Antioxidant profile, carbonyl and lipid oxidation markers in the parotid and submandibular glands of rats in different periods of streptozotocin induced diabetes. **Archives of Oral Biology**, v. 60, p. 1375-1386, 2015.