

**Universidade da Beira Interior  
Faculdade Ciências da Saúde**



**Variação da glicémia após a administração  
sublingual de sacarose: Implicações para o  
tratamento pré-hospitalar da hipoglicémia**

**- Dissertação de Mestrado -**

**Patrícia Maria Ramos Correia**

**Maio de 2009**

**Universidade da Beira Interior  
Faculdade Ciências da Saúde**



**Variação da glicémia após a administração  
sublingual de sacarose: Implicações para o  
tratamento pré-hospitalar da hipoglicémia**

**- Dissertação de Mestrado -**

**Dissertação realizada para obtenção do Grau de Mestre em Medicina,  
sob orientação do Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos**

**Patrícia Maria Ramos Correia**

**Maio de 2009**

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, professor Manuel Lemos, por toda a sua atenção, dedicação e disponibilidade ao longo da elaboração desta dissertação.

À Dra. Rosa Saraiva, coordenadora do núcleo de documentação do Centro Hospitalar da Cova da Beira, pela colaboração no acesso a determinados artigos. Ao Dr. Luís Vinagre, representante da empresa Lifescan, pelos materiais disponibilizados para as determinações das glicémias capilares.

A todos aqueles que colaboraram e deram um bocadinho de si para conseguir concretizar este estudo.

Aos meus pais que permitiram a concretização deste sonho e que sem eles nada disto seria possível.

Aos meus irmãos pelo apoio incondicional e pela força ao longo de todo o percurso da minha vida.

A todos os meus amigos que tiveram sempre presentes e que me permitiram ultrapassar todos os obstáculos.

Ao Duarte, pela paciência, dinamismo e optimismo que sempre me inspirou.

## Resumo

**Introdução:** A utilização de sacarose sublingual tem sido proposta por vários autores para o tratamento do coma hipoglicémico. No entanto não existem estudos consensuais sobre a eficácia desta medida. O objectivo deste trabalho foi o de avaliar o efeito da utilização de sacarose e glicose sublingual na glicémia capilar.

**Material e Métodos:** Foram estudados 33 voluntários em cinco dias diferentes, sendo submetidos, em cada dia, a um dos quatro métodos de administração de açúcares: 6-8 g de sacarose sublingual; 6-8 g de glicose sublingual; 6-8 g de sacarose ingerida; 6-8 g de glicose ingerida e a uma prova controlo, com utilização de água sublingual. Em cada prova determinaram-se as glicémias capilares aos 0, 5, 10, 20 e 30 minutos. As médias das glicémias de cada grupo foram comparadas com as do grupo controlo através do teste de ANOVA.

**Resultados:** A comparação com o grupo de controlo revelou um aumento estatisticamente significativo da glicémia após 5 minutos da ingestão de glicose ( $p < 0,01$ ) e após 10 minutos da ingestão de sacarose ( $p < 0,05$ ). A administração sublingual de glicose ou de sacarose não resultou em qualquer aumento estatisticamente significativo da glicémia durante o período de estudo.

**Discussão e Conclusões:** Perante a revisão da literatura existente e dos resultados obtidos, este estudo sugere que a utilização de hidratos de carbono sublinguais não tem efeito significativo nos níveis de glicose plasmáticos, não sendo aconselhado para o tratamento da hipoglicémia.

**Palavras-Chave:** sacarose sublingual, glicose sublingual, tratamento da hipoglicémia, absorção da mucosa oral, coma hipoglicémico, glicémia.

## **Abstract**

**Introduction:** The use of sublingual sucrose has been proposed by several authors for the treatment of hypoglycemic coma. However there are no studies about the effectiveness of this measure. The aim of this study was to evaluate the effect of sublingual sucrose and glucose on the glycaemia.

**Methods:** 33 volunteers were studied on five different days. In each day, they were submitted to one of four methods of sugar administration: 6-8 g of sublingual sucrose; 6-8 g of sublingual glucose; 6-8 g of swallowed sucrose; 6-8 g of swallowed glucose and a test control, using sublingual water. In each test the capillary glycaemia was determined at 0, 5, 10, 20 and 30 minutes. The average glycaemia of each group were compared with the control group by ANOVA test.

**Results:** The comparison with the control group showed a statistically significant increase of glycaemia after 5 minutes of glucose oral administration ( $p < 0.01$ ) and after 10 minutes of sucrose oral administration ( $p < 0.05$ ). The sublingual administration of glucose or sucrose did not result in any statistically significant increase of glycaemia during the study period.

**Discussion and Conclusions:** According to the literature review and these results, this study suggests that the use of sublingual carbohydrates has no significant effect on plasma glucose levels and therefore is not recommended for the treatment of hypoglycemia.

**Keywords:** sublingual sucrose, sublingual glucose, hypoglycemia treatment, oral mucosa absorption, hypoglycemia coma, glycaemia.

## Índice

|   | Pág. |
|---|------|
| Agradecimentos .....                      | i    |
| Resumo.....                               | ii   |
| Abstract.....                             | iii  |
| Introdução .....                          | 1    |
| Material e Métodos .....                  | 5    |
| Estrutura do estudo e participantes ..... | 5    |
| Métodos laboratoriais .....               | 6    |
| Análise estatística.....                  | 7    |
| Resultados.....                           | 8    |
| Discussão e Conclusões.....               | 11   |
| Bibliografia .....                        | 20   |

## Introdução

A hipoglicémia é uma das emergências endócrinas mais frequentes, sendo a complicação mais comum do tratamento da Diabetes Mellitus (DM) e a principal limitação para o controlo adequado da glicémia nesta síndrome [1,2].

O valor plasmático de glicose em jejum, num indivíduo saudável, encontra-se habitualmente entre 70 e 110 mg/dL [3], sendo que a hipoglicémia é arbitrariamente definida por alguns autores por glicémia inferior a 50 mg/dL associada a sintomas neuroglicopénicos ou glicémia inferior a 40 mg/dL na ausência de sintomas [1]. No entanto a definição mais consensual de hipoglicémia baseia-se na tríade de Whipple: a) sintomas compatíveis com hipoglicémia, b) concentração plasmática de glicose baixa, c) alívio dos sintomas após elevação da glicémia [3,4].

A hipoglicémia é a complicação com maior impacto nos doentes insulino-tratados [5], causando importante morbidade e mortalidade (estima-se que 2-4% das mortes dos diabéticos tipo 1 estão relacionadas com hipoglicémia [3,6]). Os níveis plasmáticos de glicose nestes doentes, quando submetidos a um controlo de glicémia apertado, podem ser inferiores a 50-60 mg/dL até 10% das vezes [3,4], sofrendo em média dois episódios de hipoglicémia sintomática por semana e 10-30% tem pelo menos um episódio de hipoglicémia grave por ano [1,6]. Outros estudos no norte da Europa determinaram que, por ano, ocorrem 100-160 episódios de hipoglicémia severa por 100 doentes com DM tipo 1 [7].

A diminuição dos níveis plasmáticos de glicose, numa situação

fisiológica, desencadeia mecanismos de contra-regulação, essencialmente hormonais, que permitem o rápido retorno da glicémia aos níveis basais [7,8]. A diminuição da secreção de insulina é o primeiro mecanismo a ser despoletado quando a glicémia é inferior a 80-85 mg/dL; quando os valores diminuem abaixo de 65-70 mg/dL ocorre libertação de glucagon e adrenalina; o cortisol e a hormona de crescimento são libertados quando a glicémia atinge valores inferiores a 65-70 mg/dL [3,8].

Os sintomas da hipoglicémia dividem-se essencialmente em autonómicos e neuroglicopénicos [7]. Os primeiros surgem na hipoglicémia leve a moderada e subdividem-se em sintomas adrenérgicos (p. ex. palpitações, tremor e ansiedade) e colinérgicos (p. ex. fome, sudorese e parestesias) [4]. Os sintomas neuroglicopénicos (p. ex. sensação de fadiga, confusão, alteração do comportamento ou coma) estão associados à privação neuronal de glicose, surgindo na hipoglicémia mais grave [4,6]. Os doentes diabéticos, especialmente na DM tipo 1, apresentam disfunção nos três mecanismos principais de contra-regulação. Por um lado, estes doentes não conseguem diminuir a insulina plasmática e por outro, a secreção de glucagon fica comprometida ou ausente em 3-5 anos após o diagnóstico de DM tipo 1 [1,6,7]. A Síndrome hipoglicémia assintomática surge nos doentes diabéticos tipo 1 de longa duração porque, para além da falha destes dois mecanismos, a resposta autonómica, principalmente adrenérgica, passa a ser desencadeada apenas perante valores de glicémia mais baixos e a concentração máxima de adrenalina libertada diminui [6,7]. Este processo está relacionado com hipoglicémias repetidas e é mais frequente nos indivíduos com um controlo adequado de glicémia [2,6,9,10]. Pensa-se que este processo se deve, em

parte, à própria adaptação cerebral a níveis de glicémia mais baixos [11] e à diminuição da sensibilidade destes doentes a  $\beta$ -adrenérgicos [4]. Estima-se que cerca de 14-35% dos doentes tratados com insulina apresentam hipoglicémias assintomáticas frequentes [2,6,7,12], o que aumenta seis vezes o risco de hipoglicémias severas nestes [3,6]. Esta síndrome pode habitualmente ser revertida, ao evitar a hipoglicémia por várias semanas [6,7].

De forma geral, a hipoglicémia tem vindo a ser classificada, de acordo com a sua gravidade, em leve a moderada e severa, dependendo da possibilidade, ou não, do doente tratar-se a si próprio [1,6,7]. Deste modo o tratamento da hipoglicémia depende da sua gravidade. As hipoglicémias assintomáticas e a maioria das hipoglicémias sintomáticas podem ser tratadas pelo próprio doente através da ingestão de hidratos de carbono sob a forma de diferentes alimentos ricos em açúcar [4]. Quando a hipoglicémia é severa, impossibilitando a ingestão oral, é necessário tratamento parenteral com glicose intravenosa (I.V.) [4,13-18] ou, na impossibilidade de tal, administração de glucagon por via intramuscular (I.M.) [4,13-18] ou subcutânea [13,14,16,17]. Outra via proposta por alguns autores, em doentes inconscientes, quando não foi possível recorrer aos tratamentos de primeira linha, é a administração rectal de xarope ou mel (30 mL por 500 mL em água quente) [15,18]. Apesar de ter sido comprovada a absorção de glicose pela mucosa rectal em ratos hipoglicémicos [19], o aumento da glicémia poderá ser insuficiente para melhorar a sintomatologia do doente e a tentativa de administração rectal de glicose em adultos saudáveis e crianças diabéticas não teve sucesso [20, 21].

Na impossibilidade de utilização de glicose I.V. ou glucagon nos doentes inconscientes, a utilização de açúcar, mel, xarope ou gel de glicose oral

continua a ser recomendada por alguns autores [15,18]. Em Portugal, estas recomendações estão incluídas no protocolo de actuação do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) [13]. De acordo com esta entidade, a utilização de pasta de açúcar na face interna da “bochecha” é recomendada quando, perante um doente inconsciente com hipoglicémia, com ausência de acesso venoso, não é possível utilizar glucagon ou colocar sonda naso-gástrica [13].

Apesar da utilização de açúcar de uso comum (sacarose), para absorção na mucosa oral, ter sido proposta por vários autores e fazer parte de protocolos de actuação em emergência pré-hospitalar, não existem estudos sobre a eficácia desta medida em casos de coma hipoglicémico. Na verdade, a segurança desta medida é questionável dado o risco de aspiração [22,23]. Num doente em coma hipoglicémico poderá existir compromisso do mecanismo de deglutição [24], tornando esta actuação não só perigosa, como também ineficaz. Por outro lado, a eficácia desta medida pode também ser questionável uma vez que a sacarose é um dissacarídeo composto por glucose e frutose, necessitando de ser deglutida e sujeita à acção de enzimas intestinais (i.e. dissacaridases), para que seja degradada nos seus constituintes [25]. Mesmo ocorrendo degradação de sacarose na cavidade oral, a glucose resultante teria que atravessar a mucosa e entrar na corrente sanguínea, num processo que já tem sido demonstrado como sendo pouco eficaz [24].

Face a estas questões e contradições decidi desenvolver esta tese, com o objectivo de rever a literatura nesta área e de determinar o efeito da utilização de sacarose e glucose sublinguais na glicémia, num grupo de voluntários.

## **Material e Métodos**

### **Estrutura do estudo e participantes**

Neste estudo foram seleccionadas 33 pessoas voluntárias, dez do sexo masculino e vinte e três do sexo feminino, com média ( $\pm$  desvio padrão) de idades de  $30,6 \pm 14,6$  anos e índice de massa corporal ( $\pm$  desvio padrão) de  $22,8 \pm 2,4$  Kg/m<sup>2</sup>. Foram excluídos indivíduos que pudessem apresentar dificuldades em entender o procedimento, doentes que tivessem conhecimento de padecer de patologia das glândulas salivares ou distúrbios da absorção. Excluíram-se também voluntários com o diagnóstico de anemia ou policitémia e doentes sob oxigenoterapia, dado que estas situações podem influenciar a correcta determinação da glicémia capilar pelo método utilizado. Do total de 33 voluntários, dois indivíduos tinham o diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2 e três apresentavam pré-diabetes, sendo os restantes 28 aparentemente saudáveis. Foi obtido o consentimento informado de cada um dos participantes.

Cada indivíduo foi estudado em cinco dias diferentes, após um período de pelo menos 8 horas de jejum. Cada participante foi submetido a 5-10 minutos de repouso, em posição sentada, antes da determinação da glicémia basal inicial, sendo submetido, em cada dia, a um dos quatro métodos de administração de açúcares. Os produtos administrados consistiram em 6-8 g de sacarose sublingual (pacote de açúcar granulado, DELTA, Campo Maior, Portugal); 6-8 g de glicose D (+) sublingual (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA); 25 cL de solução açucarada ingerida (6-8 g de sacarose dissolvidos em água),

25 cL de solução glicosada ingerida (6-8 g de glicose em água) e a uma prova controlo, com utilização de 10 mL de água sublingual. Durante toda a prova foi proporcionado um ambiente calmo e confortável aos voluntários, que permaneceram sempre na posição sentada. No caso da administração dos produtos por via sublingual, cada indivíduo era incentivado a não deglutir. Nos casos em que ocorreu deglutição antes do final da prova, não foram utilizados os registos efectuados subsequentemente.

## **Métodos laboratoriais**

Cada uma das cinco provas teve a duração de 30 minutos, efectuando-se as determinações da glicémia capilar aos 0, 5, 10, 20 e 30 minutos (cinco registos).

Foram recolhidos cerca de 5  $\mu$ L de sangue capilar, utilizando lancetas descartáveis Unistick 2 (Lifescan, Milpitas CA, USA). A glicémia foi determinada recorrendo aos glucómetros OneTouch Ultra 2 e Ultraeasy (Lifescan, Milpitas CA, USA), sendo registada em mg/dL. A quantificação da glicémia por este método baseia-se numa reacção enzimática da glucose-oxidase, que na presença de glicose produz uma pequena corrente eléctrica, cuja força depende da quantidade de glicose no sangue. Essa corrente é medida pelo glucómetro, sendo convertida num valor de glicémia. O intervalo de medição do sistema OneTouch Ultra é de 20 a 600 mg/dL e o coeficiente de relação com instrumento laboratorial (analisador de glicose YSI modelo 3200) é de 0.984, apresentando uma variação de tira para tira de 3,2% ou menos.

## **Análise estatística**

Foi analisado o efeito da administração de glicose e sacarose, ingerida e por via sublingual, sobre a glicémia capilar. As diferenças entre as médias, em cada tempo, foram analisadas por ANOVA (análise de variância) de amostras emparelhadas, seguida do teste de Dunnett para comparação com o grupo de controlo. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de p inferior a 0,05.

O tratamento estatístico dos dados foi realizado através do Software Graphpad Prism (Graphpad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

## Resultados

Dada a dificuldade da maioria dos voluntários em manter a sacarose ou glicose sublingual nos 30 minutos pré-estabelecidos, utilizaram-se apenas quatro registos da glicémia nessas duas provas: aos 0 min, 5 min, 10 min e 20 min.

Durante a prova com sacarose sublingual, dois voluntários reconheceram ter deglutido saliva entre os 10 e 15 minutos, pelo que não foram utilizadas as determinações da glicémia após estes tempos.

Os resultados obtidos estão representados na figura 1. A comparação com o grupo de controlo revelou um aumento estatisticamente significativo da glicémia após 5 minutos da ingestão de glicose ( $p < 0,01$ ) e após 10 minutos da ingestão de sacarose ( $p < 0,05$ ). A administração sublingual de glicose ou de sacarose não resultou em qualquer aumento estatisticamente significativo da glicémia durante o período de estudo.

Os dados antropométricos de cada participante e respectivos registos da glicémia, recolhidos ao longo do estudo, estão apresentados na tabela 1.

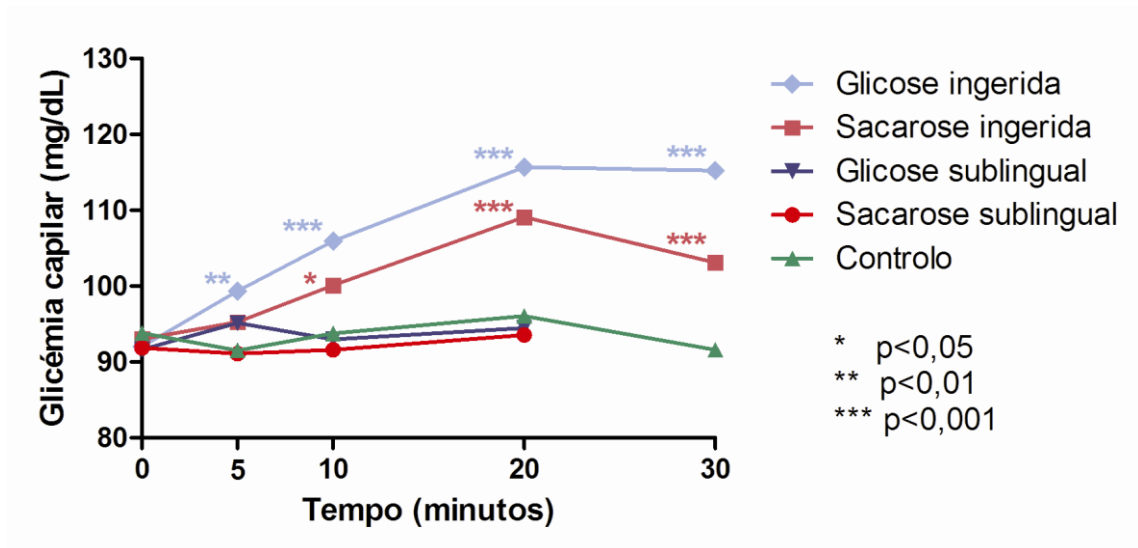


Figura 1: Efeito da administração de glicose e sacarose, ingerida e sublingual, sobre a glicémia capilar. A ingestão de glicose e de sacarose resultou num aumento significativo de glicémia, quando comparado com o grupo de controlo, aos 5 min ( $p < 0,01$ ) e 10 min ( $p < 0,05$ ), respectivamente. Este aumento de glicémia prolongou-se durante todo o período da prova. A administração sublingual de glicose e de sacarose não resultou em qualquer aumento significativo da glicémia quando comparada com o grupo de controlo.

**Tabela 1: Dados antropométricos e glicêmias (mg/dL) aos 0, 5, 10, 20 e 30 minutos após a administração de glicose e sacarose, ingerida e sublingual.**

| INDIVÍDUOS | SEXO | IDADE (anos) | IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) | CONTROLO |     |     |     |     | SACAROSE SL |     |     |     |    | GLICOSE SL |     |     |     |    | SACAROSE INGERIDA |     |     |     |     | GLICOSE INGERIDA |     |     |     |     |
|------------|------|--------------|--------------------------|----------|-----|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|----|------------|-----|-----|-----|----|-------------------|-----|-----|-----|-----|------------------|-----|-----|-----|-----|
|            |      |              |                          | 0        | 5   | 10  | 20  | 30  | 0           | 5   | 10  | 20  | 30 | 0          | 5   | 10  | 20  | 30 | 0                 | 5   | 10  | 20  | 30  | 0                | 5   | 10  | 20  | 30  |
| 1          | M    | 48           | 27,7                     | 161      | 155 | 152 | 169 | 144 | 139         | 154 | 142 | 150 | ND | 144        | 162 | 140 | 146 | ND | 153               | 136 | 146 | 178 | 162 | 121              | 131 | 154 | 170 | 162 |
| 2          | F    | 48           | 21,6                     | 124      | 112 | 111 | 118 | 112 | 121         | 105 | 107 | 104 | ND | 101        | 105 | 104 | 106 | ND | 106               | 125 | 123 | 114 | 144 | 106              | 120 | 127 | 134 | 143 |
| 3          | F    | 69           | 26,0                     | 96       | 94  | 91  | 99  | 104 | 107         | 95  | 93  | 93  | ND | 87         | 89  | 106 | 93  | ND | 94                | 101 | 113 | 118 | 130 | 94               | 102 | 120 | 126 | 141 |
| 4          | M    | 73           | 26,0                     | 193      | 199 | 199 | 198 | 163 | 158         | 168 | 173 | 169 | ND | 137        | 146 | 131 | 142 | ND | 163               | 191 | 171 | 182 | 196 | 169              | 179 | 223 | 191 | 209 |
| 5          | F    | 23           | 22,6                     | 82       | 59  | 95  | 92  | 71  | 90          | 82  | 86  | 87  | ND | 75         | 85  | 92  | 81  | ND | 79                | 88  | 95  | 95  | 88  | 78               | 88  | 102 | 114 | 110 |
| 6          | F    | 21           | 21,9                     | 102      | 92  | 102 | 88  | 86  | 82          | 87  | 90  | 88  | ND | 90         | 85  | 110 | 108 | ND | 96                | 93  | 105 | 104 | 98  | 91               | 106 | 111 | 127 | 122 |
| 7          | F    | 20           | 21,4                     | 76       | 78  | 80  | 77  | 76  | 82          | 83  | 85  | 82  | ND | 81         | 137 | 98  | 93  | ND | 82                | 84  | 94  | 98  | 79  | 82               | 84  | 97  | 114 | 109 |
| 8          | M    | 17           | 24,7                     | 81       | 86  | 81  | 85  | 78  | 85          | 87  | 96  | 88  | ND | 87         | 92  | 89  | 91  | ND | 80                | 92  | 88  | 106 | 95  | 84               | 93  | 97  | 107 | 104 |
| 9          | F    | 23           | 23,1                     | 78       | 72  | 74  | 77  | 80  | 77          | 83  | 82  | 83  | ND | 89         | 93  | 93  | 87  | ND | 87                | 85  | 82  | 100 | 100 | 92               | 91  | 100 | 113 | 108 |
| 10         | F    | 23           | 19,7                     | 78       | 88  | 81  | 87  | 81  | 74          | 79  | 81  | 92  | ND | 92         | 79  | 77  | 79  | ND | 69                | 76  | 78  | 83  | 85  | 82               | 107 | 111 | 116 | 97  |
| 11         | F    | 23           | 25,5                     | 103      | 93  | 99  | 100 | 97  | 96          | 93  | 103 | 95  | ND | 100        | 96  | 96  | 92  | ND | 91                | 98  | 98  | 122 | 102 | 98               | 100 | 96  | 121 | 117 |
| 12         | F    | 59           | 27,9                     | 116      | 108 | 106 | 87  | 94  | 120         | 119 | 108 | 112 | ND | 110        | 104 | 98  | 108 | ND | 106               | 103 | 123 | 123 | 115 | 110              | 142 | 104 | 128 | 134 |
| 13         | F    | 24           | 24,7                     | 72       | 74  | 75  | 77  | 76  | 72          | 77  | 97  | 126 | ND | 82         | 86  | 84  | 83  | ND | 86                | 86  | 97  | 103 | 90  | 83               | 78  | 100 | 107 | 103 |
| 14         | F    | 23           | 20,6                     | 91       | 75  | 83  | 87  | 85  | 91          | 98  | 95  | 91  | ND | 77         | 95  | 95  | 78  | ND | 83                | 86  | 81  | 96  | 95  | 87               | 82  | 95  | 107 | 103 |
| 15         | F    | 49           | 22,1                     | 93       | 99  | 102 | 96  | 91  | 95          | 90  | 85  | 91  | ND | 89         | 84  | 83  | 104 | ND | 91                | 106 | 104 | 126 | 101 | 90               | 102 | 94  | 101 | 100 |
| 16         | M    | 49           | 26,0                     | 100      | 95  | 102 | 94  | 105 | 88          | 94  | 91  | 96  | ND | 88         | 99  | 87  | 95  | ND | 105               | 96  | 97  | 101 | 104 | 95               | 98  | 116 | 118 | 130 |
| 17         | F    | 23           | 20,0                     | 85       | 77  | 85  | 74  | 82  | 86          | 87  | 90  | 69  | ND | 86         | 89  | 79  | 80  | ND | 91                | 84  | 91  | 102 | 86  | 82               | 77  | 79  | 92  | 93  |
| 18         | F    | 23           | 19,2                     | 78       | 74  | 75  | 78  | 86  | 76          | 82  | 76  | 75  | ND | 77         | 74  | 71  | 78  | ND | 81                | 85  | 106 | 91  | 91  | 86               | 90  | 113 | 113 | 106 |
| 19         | F    | 23           | 19,0                     | 86       | 85  | 86  | 92  | 92  | 77          | 70  | 73  | ND  | ND | 87         | 89  | 86  | 93  | ND | 90                | 96  | 118 | 110 | 98  | 92               | 113 | 112 | 125 | 109 |
| 20         | M    | 24           | 23,6                     | 77       | 74  | 85  | 85  | 87  | 68          | 74  | 68  | 66  | ND | 89         | 79  | 89  | 94  | ND | 80                | 83  | 73  | 91  | 93  | 87               | 86  | 86  | 98  | 85  |
| 21         | M    | 28           | 24,5                     | 84       | 93  | 91  | 93  | 88  | 78          | 76  | 85  | 81  | ND | 85         | 89  | 87  | 85  | ND | 82                | 93  | 92  | 102 | 99  | 88               | 97  | 95  | 100 | 100 |
| 22         | F    | 24           | 23,4                     | 74       | 87  | 98  | 91  | 83  | 83          | 83  | 89  | ND  | ND | 91         | 95  | 81  | 86  | ND | 93                | 92  | 94  | 96  | 89  | 83               | 94  | 92  | 107 | 116 |
| 23         | F    | 23           | 22,1                     | 98       | 88  | 83  | 92  | 87  | 107         | 84  | 80  | 75  | ND | 86         | 76  | 72  | 85  | ND | 76                | 76  | 86  | 93  | 91  | 87               | 93  | 104 | 107 | 113 |
| 24         | F    | 25           | 22,1                     | 75       | 78  | 73  | 85  | 83  | 78          | 78  | 75  | 82  | ND | 90         | 91  | 94  | 89  | ND | 89                | 74  | 92  | 99  | 91  | 83               | 84  | 93  | 117 | 91  |
| 25         | M    | 23           | 20,5                     | 78       | 80  | 76  | 98  | 86  | 83          | 76  | 77  | 82  | ND | 81         | 88  | 88  | 90  | ND | 73                | 79  | 98  | 103 | 85  | 86               | 90  | 100 | 104 | 80  |
| 26         | F    | 26           | 19,5                     | 81       | 81  | 77  | 77  | 82  | 82          | 75  | 81  | 83  | ND | 92         | 104 | 95  | 86  | ND | 91                | 89  | 90  | 102 | 100 | 82               | 82  | 80  | 92  | 120 |
| 27         | M    | 23           | 22,5                     | 95       | 77  | 85  | 74  | 82  | 77          | 84  | 88  | 97  | ND | 83         | 82  | 81  | 84  | ND | 97                | 88  | 87  | 110 | 90  | 81               | 89  | 85  | 92  | 90  |
| 28         | M    | 24           | 23,2                     | 84       | 81  | 91  | 124 | 86  | 91          | 86  | 85  | 88  | ND | 79         | 92  | 88  | 96  | ND | 86                | 84  | 84  | 132 | 83  | 96               | 91  | 107 | 130 | 143 |
| 29         | F    | 23           | 21,6                     | 77       | 86  | 72  | 81  | 83  | 93          | 84  | 85  | 88  | ND | 94         | 80  | 80  | 80  | ND | 80                | 103 | 91  | 104 | 107 | 83               | 110 | 87  | 99  | 107 |
| 30         | F    | 28           | 19,6                     | 88       | 86  | 77  | 87  | 82  | 87          | 89  | 95  | 98  | ND | 85         | 90  | 98  | 93  | ND | 92                | 99  | 100 | 98  | 104 | 82               | 98  | 101 | 111 | 107 |
| 31         | F    | 26           | 22,5                     | 79       | 86  | 98  | 105 | 86  | 91          | 94  | 81  | 88  | ND | 91         | 85  | 105 | 113 | ND | 85                | 85  | 88  | 112 | 94  | 85               | 87  | 104 | 91  | 108 |
| 32         | M    | 22           | 25,4                     | 103      | 117 | 116 | 106 | 100 | 114         | 101 | 93  | 91  | ND | 100        | 103 | 95  | 107 | ND | 126               | 106 | 100 | 95  | 114 | 103              | 100 | 113 | 127 | 126 |
| 33         | F    | 29           | 22,6                     | 108      | 91  | 93  | 97  | 100 | 83          | 90  | 88  | 91  | ND | 100        | 97  | 96  | 93  | ND | 87                | 82  | 119 | 112 | 104 | 88               | 94  | 98  | 119 | 116 |

M: masculino, F: feminino, IMC: índice de massa corporal; SL: sublingual; ND: não determinado.

## Discussão e Conclusões

O tratamento da hipoglicémia depende da sua gravidade. As hipoglicémias não severas podem ser auto-tratadas através da ingestão de hidratos de carbono sob a forma de pastilhas de glicose, refrigerantes, sumos, leite ou outros alimentos ricos em açúcar [1,4,7]. Um estudo sobre o tratamento adequado destes casos [5] revelou que a utilização de 15 g de sacarose ou glicose, na forma de pastilhas ou solução, foi eficaz no tratamento da hipoglicémia moderada. Deste modo, as recomendações apontam para a utilização de uma dose inicial de 15 g [5,7], 20 g [1,4] ou 25 g [26] de hidratos de carbono, devendo a dose ser repetida após 15-20 minutos caso não haja melhoria dos sintomas ou a glicémia permaneça abaixo dos valores normais. Após a elevação adequada dos níveis de glicose plasmática, é aconselhável a ingestão de uma pequena refeição para assegurar a manutenção desta [4].

Quando a hipoglicémia causa neuroglicopenia e impossibilita a ingestão oral de hidratos de carbono (hipoglicémia severa), é necessário o tratamento parenteral com glicose I.V., sendo proposta a utilização de 25-50 mL de solução glicosada a 50% [15,17]. Um estudo mais recente [27] demonstrou que a utilização de glicose a 10% em 50 mL é mais adequado do que glicose a 50% em 10 mL, por ter a mesma eficácia no tratamento e resultar em níveis de glicémia pós-tratamento mais baixos (o que implica menor risco de morbidade e melhor controlo glicémico pós-hipoglicémia). Quando não há possibilidade de colocação de cateter (p. ex. na falta de técnico qualificado ou na ausência de acesso venoso), é proposta a administração de glucagon por via I.M. [4,13-18]

ou subcutânea [13,14,16,17] na dose de 1 mg [4,13,15] ou de 1-2 mg [14,17].

A eficácia da utilização de hidratos de carbono orais nos doentes comatosos vai depender do estado dos mecanismos da deglutição. A deglutição divide-se em três fases: a primeira fase, ou voluntária, que consiste na mastigação e passagem do bolo alimentar da boca para a orofaringe (reflexo faríngeo), na fase faríngea e na fase esofágica (fases involuntárias) [28,29]. Apesar da primeira fase ser habitualmente voluntária, poderá ser desencadeada pela estimulação da saliva nos receptores sensoriais orofaríngeos [30], que é o que se passa durante o sono. O centro da deglutição, que inibe a respiração durante todo este processo, está localizado ao longo do bulbo raquidiano e parte inferior da protuberância, sendo responsável pelo reflexo faríngeo [29]. Os ramos sensitivos do nervo trigémio e glossofaríngeo permitem o desencadear do processo, em comunicação com o tronco cerebral [29]. A hipoglicémia severa afecta essencialmente o hipocampo, córtex cerebral e gânglios basais [31- 33]. Assim, aparentemente a deglutição poderia ser mantida na hipoglicémia, no entanto os distúrbios dos gânglios da base podem causar disfagia orofaríngea [28]. Apesar dos reflexos de deglutição da hipofaringe posterior poderem estar preservados no coma existem, deste modo, anomalias no reflexo faríngeo que potenciam a aspiração [24]. Por essa razão, a utilização de água com açúcar não está, de forma consensual, indicada nestes doentes, dado o risco de complicações respiratórias, nomeadamente aspiração e edema pulmonar [22,23].

No entanto, quando não é possível recorrer aos tratamentos de primeira linha (por ausência de glucagon, de profissionais de saúde e/ou meios para

colocação de cateter com soro glicosilado), alguns autores propõem a utilização de hidratos de carbono orais [13,15,18]. Ora, como o reflexo da deglutição está alterado nestes doentes, estes autores sugerem que, como último recurso, poderá recorrer-se a uma hipotética absorção oral de hidratos de carbono no tratamento da hipoglicémia severa.

Perante a aparente contradição entre algumas recomendações para o tratamento da hipoglicémia com sacarose sublingual e os mecanismos fisiológicos conhecidos para a digestão e absorção dos hidratos de carbono, foi desenvolvido este trabalho de investigação. Os resultados obtidos neste estudo revelaram que a administração de sacarose e glicose sublinguais é ineficaz no aumento da glicémia. Na verdade, existe uma disparidade de resultados na literatura acerca da absorção de hidratos de carbono a nível da mucosa oral. Se por um lado alguns estudos demonstram a elevação da glicémia com glicose ou sacarose sublingual em crianças com hipoglicémia [34,35], outros estudos concluíram não haver alteração da glicémia, em adultos saudáveis, com a utilização de “glicose instantânea” (xarope comercial constituído por, aproximadamente, 14,9% de glicose, 11% de maltose e elevadas quantidades de oligossacarídeos e dextrina) [24]. No primeiro caso foram efectuados dois estudos: crianças do 1 aos 15 anos com glicémia entre 50 mg/L e 80 mg/L, sem sintomas de hipoglicémia severa, foram distribuídas por quatro grupos principais com administrações diferentes de hidratos de carbono (2,5 g de glicose sublingual, 8 mL de glicose I.V. a 30%, 2,5 g de glicose para deglutir, uma colher de sopa e meia de água) [34]; o segundo estudo vem na continuidade do primeiro, tendo sido seleccionadas crianças dos 6 meses aos

15 anos, com malária severa e com glicémia inferior a 60 mg/dL, que foram distribuídas aleatoriamente por dois grupos, umas receberam glicose a 10% I.V., outras receberam uma colher de chá de açúcar granulado humedecido, colocado sob a língua [35]. Ambos os estudos demonstraram haver absorção sublingual de hidratos de carbono (glicose e sacarose), referindo mesmo ter maior impacto na glicémia do que a glicose deglutida [34]. Em contraste, outro estudo [24] utilizou sete homens adultos saudáveis para avaliar o efeito na glicémia de 15 g de “glicose instantânea” colocada entre os dentes e a bochecha, durante 30 minutos. Quer os níveis de glicose sanguíneos, quer os níveis de insulina serológica, determinados ao longo do estudo, não sofreram variações significativas. Neste estudo [24], dos 15 g de glicose instantânea utilizados (com cerca de 2,15 g de glicose livre), a quantidade total de glicose absorvida determinada seria de  $24,6 \pm 6,8$  mg. Assumindo uma distribuição uniforme de glicose por toda a água corporal, essa absorção poderia aumentar a glicémia em apenas 1 mg/dL [24].

Enquanto que este último trabalho [24] obteve resultados equiparáveis aos observados no presente estudo, sugerindo que a utilização de hidratos de carbono sublinguais não é eficaz no tratamento da hipoglicémia, os trabalhos previamente referidos [34,35] obtiveram precisamente os resultados inversos. O estudo que evidencia a absorção oral de açúcar granulado em crianças hipoglicémicas [35] sustenta-se em estudos que demonstram a chamada actividade sucrase (sinónimo de toda a actividade de clivagem da sacarose em glicose e frutose) [36-40] e na presença de mecanismos de transporte [41-44], na mucosa oral.

Existe um conjunto de bactérias que fazem parte da microflora oral como *Lactobacilli*, *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, *S. salivarius*, *Actinomyces viscosus*, *A. naeslundii* [36,38], que desempenham actividade sucrase por apresentarem enzimas como invertases ( $\beta$ -D-fructofuranoside fructohidrolases), fructosil transferases, glucosil transferases e  $\alpha$ -D-glucoside glucohidrolases [36-38]. Estas apresentam actividade maioritariamente intracelular ou “tightly membrane bound” e apenas 20% é extracelular [36]. Essa actividade sucrase é parcialmente constitutiva (relacionada com o nível de actividade enzimática e número de bactérias) e parcialmente induzida pela presença de sacarose [37], aumentando com o consumo individual de sacarose e com a diminuição da clearance oral (relacionada com a taxa de fluxo salivar) [36]. Nestes estudos avaliou-se a actividade sucrase em saliva centrifugada e não centrifugada, para determinar a actividade extracelular e a actividade associada às células (intracelular e “tightly membrane bound”), respectivamente [36-38]. Considerou-se que apresentavam uma actividade sucrase elevada, os voluntários com uma actividade maior ou igual a 10 nmol/min/mL na saliva centrifugada e maior ou igual a 50 nmol/min/mL na saliva não centrifugada [36]. Mesmo em casos de lavagens orais com sacarose [37], em que se verificou um aumento da actividade sucrase, o valor máximo atingido para a actividade extracelular foi de 20 nmol/min/mL e não se verificou aumento da concentração da glicose na saliva. Adaptando os resultados às condições do meu estudo, em 20 minutos a actividade sucrase clivaria cerca de  $3,6 \times 10^{-4}$ g de sacarose, por cada 5 mL de saliva, considerando a actividade sucrase extracelular máxima obtida. Assim, pode verificar-se que a degradação da sacarose pelas enzimas bacterianas,

mesmo nos indivíduos com actividade mais elevada, é muito reduzida e dificilmente sustenta a absorção significativa de sacarose na mucosa oral.

A absorção da glicose na cavidade oral, por mecanismos de transporte especializados, foi demonstrada em 1976 por Manning e Evered [41]. Estudos mais recentes estabeleceram a variação regional da absorção da glicose e o tipo de transporte existente na mucosa oral [42-44]. A taxa de absorção é mais elevada no dorso da língua e constatou-se que a absorção da glicose-D, cuja taxa de absorção é bastante superior à da glicose-L, ocorria, não só por difusão passiva, mas também por mecanismos de transporte especializados, em parte dependentes de sódio [42]. Estudos posteriores identificaram os transportadores SGLT1, GLUT1, GLUT2 e GLUT3 nas células epiteliais da mucosa oral, como responsáveis quer pela absorção da glicose pela mucosa [43], quer pela sua passagem através do epitélio estratificado [44]. A partir dos resultados obtidos num destes estudos [42] determinei que, por cada 5 minutos, a taxa de absorção máxima de glicose seria de 4,28 mg. Deste modo, em 20 minutos poderiam ser absorvidos cerca de 17,2 mg de glicose. No entanto, tendo em conta a distribuição corporal e desconhecendo se toda a glicose absorvida na mucosa oral entra na corrente sanguínea, este processo não alteraria a glicémia de forma significativa no período de 20 minutos. Dado que a hipoglicémia é uma emergência médica que deve ser tratada rapidamente, estas taxas de absorção revelam que a utilização de glicose sublingual é ineficaz no tratamento atempado da hipoglicémia.

De facto estes dados parecem contradizer os resultados obtidos nos estudos [34,35] que defendem a utilização de glicose ou sacarose sublinguais

no tratamento da hipoglicémia. No entanto, esses estudos apresentavam determinadas variáveis que poderão estar na base da diferença dos seus resultados: o facto de o estudo ser em crianças, que poderão apresentar uma constituição da mucosa oral diferente e, conseqüentemente, poderão ter taxas de absorção superiores, o facto de as crianças estarem em hipoglicémia e padecerem de malária. Por outro lado, as características da população estudada (com idades a partir dos seis meses), poderão levantar algumas dúvidas acerca da metodologia utilizada, dado que será difícil assegurar que os compostos tenham sido administrados por via sublingual em vez de deglutidos, com conseqüente enviesamento dos resultados.

Em relação aos resultados obtidos na utilização de hidratos de carbono ingeridos no presente estudo, verificou-se que tanto a glicose como a sacarose se revelaram eficazes no aumento da glicémia, sendo que esse aumento significativo é mais precoce com a administração oral de glicose (5 minutos) do que com a administração oral de sacarose (10 minutos). Este aumento de glicémia prolongou-se durante todo o período da prova em ambas as administrações orais. De facto, estes resultados estão de acordo com outros estudos [5,45] e sustentam a eficácia da utilização de hidratos de carbono ingeridos no auto-tratamento da hipoglicémia não severa.

Os resultados do presente estudo devem ser interpretados com alguma cautela, dado que existem algumas limitações metodológicas. Dois voluntários reconheceram ter deglutido sacarose 10-15 minutos após o início da prova, pelo que apenas se utilizaram os dados recolhidos até esse momento. Não foi possível avaliar o efeito da glicose e sacarose sublingual na glicémia durante

os 30 minutos inicialmente propostos, dada a dificuldade dos voluntários em não deglutirem esses hidratos de carbono por mais de 20 minutos. No entanto, perante os resultados, esta limitação não parece interferir nas conclusões do estudo, uma vez que a glicémia não sofreu qualquer variação significativa até ao momento da suspensão da prova. Outra possível limitação relaciona-se com o facto da glicose sublingual ter-se agregado e ficado compactada na maioria dos voluntários, o que reduz a área de superfície em contacto com a mucosa oral e poderá interferir numa hipotética absorção pela mucosa.

O facto de ter como voluntários indivíduos não hipoglicémicos poderá influenciar os resultados obtidos. No entanto, um estudo anterior [46] demonstrou que a hipoglicémia não parece afectar a absorção intestinal de glicose, ao comparar a absorção de glicose intestinal num grupo de voluntários euglicémicos e no mesmo grupo com hipoglicémia.

Não é possível extrapolar de forma directa os resultados obtidos na absorção a nível intestinal para a população diabética, pois estes podem possuir alteração da absorção gastrointestinal.

Idealmente este estudo poderia ser realizado recorrendo a voluntários diabéticos com hipoglicémia, pois estes factores poderão desempenhar um papel importante neste processo. Para isso, seria necessário dispor de um conjunto de meios e condições que permitissem uma monitorização apertada, quer da glicémia, quer dos níveis plasmáticos de hormonas como insulina, cortisol, hormona do crescimento e glucagon, quer dos sintomas dos voluntários, para assegurar sempre o bem-estar do voluntário e minimizar o risco de complicações. Seria igualmente útil utilizar glicose e sacarose

marcadas radioativamente, para determinar se as alterações de glicémia se deveriam a esses hidratos de carbono exógenos, ou a glicose endógena. A indução de um episódio de hipoglicémia severa para tratamento com hidratos de carbono sublinguais levantaria questões éticas importantes, pelo que não foi contemplada neste estudo.

Em conclusão, este estudo sugere que a utilização de hidratos de carbono sublinguais não tem efeito significativo nos níveis de glicose plasmáticos, não sendo aconselhado para o tratamento da hipoglicémia. Em contraste, a ingestão de solução glicosada e açucarada provocou uma subida na glicémia significativa aos 5 e 10 minutos, respectivamente, confirmando a sua eficácia no tratamento da hipoglicémia não severa.

## Bibliografia

- [1] Carroll MF, Burge MR, Schade DS. Severe hypoglycemia in adults. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 149-57.
- [2] Jones TW, Davis EA. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes: current issues and controversies. *Pediatr Diabetes* 2003; 4: 143-50.
- [3] Cryer PE. Hypoglycemia. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17<sup>a</sup> ed. New York (NY): McGraw Hill, 2008. p. 2305-10.
- [4] Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902-11.
- [5] Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia – carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Inter Med* 1990; 150: 589-93.
- [6] Frier BM. Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65 Suppl 1: S47-52.
- [7] Gabriely I, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 335-42.
- [8] Boyle PJ, Zrebiec J. Physiological and behavioral aspects of glycemic control and hypoglycemia in diabetes. *South Med J* 2007; 100: 175-82.
- [9] The Diabetes Control and Complications Trial research group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term

complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-88.

[10] Reichard P, Pihl M, Rosenqvist U, Sule J. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia* 1996; 39: 1483-8.

[11] Boyle PJ, Nagy RJ, O'Conner AM, Kempers SF, Yeo RA, Qualls C. Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9352-6.

[12] Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2004; 21: 487-90.

[13] Instituto Nacional de Emergência Médica. Manual VMER – protocolos de actuação: Hipoglicémia. 3ªed. INEM, 2000. p. 83-4.

[14] Cydulka RK, Pennington J. Diabetes Mellitus and disorders of glucose homeostasis. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, et al, editors. *Rosen's emergency medicine - concepts and clinical practice*. 6ª ed. Philadelphia (PA): Marx Hockberger Walls, 2006. p. 1960-1.

[15] Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 8ªed. New York (NY): McGraw-Hill, 2007. p. 715-6.

[16] André O, Gonçalves J. Hipoglicémia. In: Duarte R, André O, Caldeira J, Lisboa PE, editors. *Diabetologia clínica*. 3ª ed. Lisboa: Lidel, 2002. p. 224-5.

- [17] Schaidler J, Hayden SR, Wolfe R, Barkin RM, Rosen P, editors. Rosen & Barkin's 5-minute emergency medicine consult. 2<sup>a</sup>ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 574-5.
- [18] Masharani U. Diabetes Mellitus and Hypoglycemia. In: Lawrence MT, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. Current, medical diagnosis treatment. 45<sup>a</sup> ed. New York (NY): McGraw-Hill, 2006. p. 1220.
- [19] McGee D, Chen A, Garavilla L. Dextrose is absorbed by rectum in hypoglycemic rats. *J Emerg Med* 2003; 24: 253-7.
- [20] Attvall S, Lager I, Smith U. Rectal glucose administration cannot be used to treat hypoglycemia. *Diabetes Care* 1985; 8: 412-3.
- [21] Aman J, Wranne L. Treatment of hypoglycemia in diabetes: failure of absorption of glucose through rectal mucosa. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 560-1.
- [22] Kaneki T, Kubo K, Sone S, Kawashima A. Acute pulmonary edema caused by accidental aspiration of sweetened water in two cases of diabetes mellitus. *Intern Med* 1998; 37: 969-72.
- [23] Ortega E, Wagner A, Caixàs A, Barcons M, Corcoy R. Hypoglycemia and pulmonary edema, a forgotten association. *Diabetes Care* 2000; 23: 1023-4.
- [24] Gunning RR, Garber AJ. Bioactivity of instant glucose – failure of absorption through oral mucosa. *JAMA* 1978; 240: 1611-2.
- [25] Guyton AC, Hall JE. Digestion and absorption in the gastrointestinal tract. In: *Textbook of medical physiology*. 10<sup>a</sup>ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company, 2000. p. 754-5.

- [26] Boyle PJ, Zrebiec J. Management of diabetes-related hypoglycemia. *South Med J* 2007; 100: 183-93.
- [27] Moore C, Woollard M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med* 2005; 22: 512-5.
- [28] Rosenfield DB, Barroso AO. Difficulties with speech and swallowing. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice – principles of diagnosis and management*. 3<sup>a</sup> ed. Boston (MA): Butterword-Heinemann, 2000. p. 180-4.
- [29] Guyton AC, Hall JE. Propulsion and mixing of food in the alimentary tract. In: *Textbook of medical physiology*. 10<sup>a</sup>ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company, 2000. p. 728-30.
- [30] Kellow JE. Mastication and swallowing. In: Greger R, Windhorst U, editors. *Comprehensive human physiology*. Berlin: Springer, 1996. vol 2.
- [31] Aminoff MJ. Neurological complications of systemic disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice – principles of diagnosis and management*. 3<sup>a</sup> ed. Boston (MA): Butterword-Heinemann, 2000. p. 1034.
- [32] Auer RN, Sutherland GR. Hypoxia and related conditions. In: Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfields's neuropathology*. 7<sup>a</sup> ed. London: Arnold, 2002. p. 260-2.

- [33] Young GB, Rubeis DA. Metabolic encephalopathies. In: Young GB, Ropper AH, Bolton CF, editors. Coma and impaired consciousness – a clinical perspective. New York (NY): McGraw Hill, 1998. p. 333-8.
- [34] Barennes H, Valea I, Nagot N, Van de Perre P, Pussard E. Sublingual sugar administration as an alternative to intravenous dextrose administration to correct hypoglycemia among children in the tropics. *Pediatrics* 2005; 116: e648-53.
- [35] Graz B, Dicko M, Willcox ML, et al. Sublingual sugar for hypoglycaemia in children with severe malaria: a pilot clinical study. *Malar J* 2008; 7: 242.
- [36] Karjalainen S, Karjalainen M, Forrester D. Physiologic variation of sucrase activity and microbial counts in human saliva. *Scand J Dent Res* 1992; 100: 111-6.
- [37] Karjalainen S, Karjalainen M, Söderling E. Effect of sucrose rinses on the oral microflora and on salivary sucrase activity. *Caries Res* 1993; 27: 38-42.
- [38] Karjalainen S, Hämäläinen M, Karhuvaara L, Söderling E. Effect of variations in sucrose consumption on salivary lactobacillus count and sucrase activity in man. *Acta Odontol Scan* 1987; 45: 289-96.
- [39] Karjalainen S, Hannula P, Söderling E, Hämäläinen M, Mäkinen K, Scheinin A. Sucrose consumption and salivary sucrase activity in a 2-year longitudinal study. *Scan J Dent Res* 1987; 97: 401-4.
- [40] Hämäläinen M, Karjalainen S, Söderling E. A simple test for the determination of salivary sucrase activity. *Caries Res* 1988; 22: 174-6.

- [41] Manning AS, Evered DF. The absorption of sugars from the human buccal cavity. *Clin Sci Mol Med* 1976; 51: 127-32.
- [42] Kurosaki Y, Yano K, Kimura T. Perfusion cells for studying regional variation in oral mucosal permeability in humans - 2. A specialized transport mechanism in D-glucose absorption exists in dorsum of tongue. *J Pharm Sci* 1998; 87: 613-5.
- [43] Oyama Y, Yamano H, Ohkuma A, Ogawara K, Higaki K, Kimura T. Carrier-mediated transport systems of glucose in mucosal cells of the human oral cavity. *J Pharm Sci* 1999; 88: 830-4.
- [44] Kimura T, Yamano H, Tanaka A, et al. Transport of D-glucose across cultured stratified cell layer of human oral mucosal cells. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 213-9.
- [45] Poulsen PL, Orskov L, Grøfte T, et al. Effects of oral glucose on systemic glucose metabolism during hyperinsulinemic hypoglycemia in normal man. *Metabolism* 2000; 49: 1598-603.
- [46] Møller J, Laker MF, Gillespie SM, et al. Lack of effects of hypoglycemia on glucose absorption in healthy men. *Diabetes Care* 1992; 15: 1264-6.

