



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

rpp@spsp.org.br

Sociedade de Pediatria de São Paulo
Brasil

Araújo, Jacqueline; Alves P. da Silva, Gisélia

Doença celíaca e diabetes melito tipo 1: explorando as causas dessa associação

Revista Paulista de Pediatria, vol. 24, núm. 3, septiembre, 2006, pp. 262-269

Sociedade de Pediatria de São Paulo

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406038917012>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Doença celíaca e diabetes melito tipo 1: explorando as causas dessa associação

Celiac disease and type 1 diabetes: exploring the reasons for this association

Jacqueline Araújo¹, Gisélia Alves P. da Silva²

RESUMO

Objetivo: Revisão da literatura sobre as bases genéticas, imunológicas e ambientais da associação entre doença celíaca e diabetes melito tipo 1.

Fontes de dados: A revisão foi realizada a partir das bases de dados do *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs* e *SciELO*, no período de abril de 1964 a janeiro de 2006, com os descritores diabetes melito e doença celíaca.

Síntese dos dados: A doença celíaca é uma desordem intestinal crônica imune-mediada, que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, causada por intolerância ao glúten. Até recentemente era considerada rara, com prevalência de 1/6.000, mas hoje se sabe que é muito mais prevalente, com variação de 1/150 a 1/300. Diversos estudos têm demonstrado prevalência elevada da doença celíaca em pacientes com diabetes melito tipo 1. Essa associação é mais comumente observada na Argélia, Líbia e Dinamarca e menos freqüente na Alemanha e Áustria. A maioria dos pacientes com doença celíaca é assintomática e diagnosticada em programas de triagem. Ambas são doenças imune-mediadas e de etiologia multifatorial e uma possível explicação para essa associação é o envolvimento de uma base biológica comum no complexo de antígenos leucocitários humanos (HLA). Alterações na regulação imunológica ou incapacidade de desenvolver tolerância a auto-antígenos podem ser outras possíveis explicações. Ainda há controvérsias se um programa de triagem deve ser instituído de forma rotineira e se a implementação da dieta sem glúten trará benefícios para esses pacientes.

Conclusões: A prevalência da doença celíaca é elevada em pacientes com diabetes melito tipo 1 e a explicação para essa associação pode estar em fatores genéticos, imunológicos e ambientais.

ABSTRACT

Objective: Literature review of genetic, immunological and environmental basis for the association of type 1 diabetes and celiac disease.

Data sources: The review was done with data retrieved from *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs* and *SciELO* from April/1964 to January/2006 using the following key-words: diabetes melito and celiac disease.

Data Synthesis: Celiac disease is a chronic intestinal autoimmune disease that occurs in genetically predisposed individuals and it is caused by sensitivity to gluten. Until recently was considered uncommon, with an estimated prevalence of 1/6,000. Now it is recognized as a much more common condition, affecting 1/150 to 1/300 individuals. Several studies have proven the association of celiac disease and type 1 diabetes melito. The highest prevalence was reported in Algeria, Libya and Denmark and the lowest ones in Germany and Austria. Most patients with celiac disease is asymptomatic, and diagnosed by screening programs. Both are multifactorial and immune-mediated diseases, and a possible explanation for this association could be the involvement of a common susceptibility gene in the human leucocyte antigens (HLA). Defective immunoregulation or a poor ability to develop tolerance to auto antigens could be other explanation. It remains controversial whether a screening program should be implemented in order to detect clinically unrecognized celiac disease, and whether the implementation of a gluten free diet is worthwhile in asymptomatic patients.

Conclusions: The prevalence of celiac disease is elevated in patients with type 1 diabetes. A possible explanation for this association could be related to genetic, immunological and environmental basis.

Palavras-chave: Diabetes melito tipo 1, doença celíaca.

Key-words: Diabetes, type 1; celiac disease.

¹Endocrinologista pediátrica do Hospital das Clínicas e Instituto Materno Infantil de Pernambuco, Recife (PE) e mestre em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

²Professora adjunta Pediatria da UFPE e doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)
Endereço para correspondência:
Jacqueline Araújo

Rua Dhália, 304, apto. 902 – Boa Viagem
CEP 51020-290 – Recife/PE
E-mail: araujoj@hotmail.com.br

Recebido em: 10/2/2006
Aprovado em: 20/6/2006

Introdução

A associação de diabetes melito tipo 1 (DM1) e doença celíaca (DC) foi inicialmente descrita há cerca de 50 anos e estudos posteriores comprovaram a maior prevalência da DC em pacientes com DM1^(1,2). Ainda não está claro se a ocorrência simultânea das duas doenças está ligada a uma base genética comum ou se uma doença predispõe à outra. Atualmente, a primeira hipótese é a mais aceita.

Neste artigo faremos uma revisão sobre os conceitos básicos, aspectos epidemiológicos e diagnósticos, com ênfase especial às bases genéticas e aos aspectos imunológicos e ambientais da associação de DM1 e DC. A revisão foi feita por meio das bases de dados do *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs* e *SciELO*, no período de abril de 1964 a janeiro de 2006, com os descritores diabetes melito tipo 1 e doença celíaca, com os qualificadores: genética, imunologia, história, epidemiologia e diagnóstico.

A doença celíaca

A DC é uma desordem intestinal crônica imune-mediada, causada por hipersensibilidade e intolerância permanente ao glúten, que se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos. A inflamação do intestino delgado leva a uma síndrome de má-absorção de intensidade variada, que resulta em amplo espectro clínico da doença celíaca⁽³⁾.

A forma clássica da DC geralmente se inicia nos primeiros anos de vida e se manifesta com diarreia crônica, distensão abdominal, anorexia, perda de peso e crescimento deficiente. As formas atípicas apresentam quadro pouco sintomático, no qual as manifestações digestivas estão ausentes ou ocupam segundo plano. Tendem a se manifestar mais tardiamente na infância e podem apresentar manifestações isoladas, como baixa estatura, anemia, dermatite herpetiforme e artralgia, dentre outras⁽⁴⁻⁶⁾.

A melhor descrição da apresentação da DC nos dias atuais foi feita por Richard Logan em 1991. O autor comparou a distribuição das várias formas da DC a um *iceberg*, no qual a pequena parte visível corresponderia aos casos com manifestações clínicas evidentes e a maior parte, submersa, aos casos silenciosos ou assintomáticos que abrangem as formas atípica, silenciosa e potencial^(4,5).

A forma silenciosa se caracteriza por enteropatia inflamatória típica em indivíduo aparentemente saudável. O termo DC potencial foi proposto para os indivíduos que apresentam arquitetura da mucosa intestinal normal ou pouco alterada, mas que mostram anormalidades imunológicas e genótipo similar àqueles encontrados nos pacientes com DC, consti-

tuindo um grupo de risco para o desenvolvimento da forma típica no futuro⁽⁶⁾.

Até bem recentemente, a DC era considerada pouco comum em todo o mundo, com prevalência estimada de um caso para 6.000 pessoas⁽⁷⁾. Hoje se sabe que é muito mais prevalente do que se supunha: varia, na população geral, de um caso para cada 150 a 300 pessoas, tanto na Europa⁽⁸⁾ como nos Estados Unidos⁽⁹⁾ e América do Sul⁽¹⁰⁾, e afeta crianças e adultos de todas as idades.

Os primeiros estudos de triagem em DC no Brasil e na América Latina foram realizados por Gandolfi *et al*⁽¹⁰⁾, que, em 1999, avaliaram 2.045 adultos e encontraram prevalência de 1:681 e, em 2000, um novo estudo com crianças e adolescentes demonstrou prevalência de 1:281⁽¹¹⁾.

A DC não-diagnosticada e não-tratada é motivo de preocupação, pois em longo prazo está associada a maior risco de mortalidade e morbidade. As complicações mais temidas são as doenças malignas⁽¹²⁾. Várias complicações extra-intestinais podem ocorrer, como baixa estatura, hipogonadismo, infertilidade e osteoporose, entre outras^(3,6). Além disso, observa-se maior prevalência de outras doenças auto-imunes^(3,4).

Como identificar os portadores da DC

O surgimento de testes sorológicos de maior sensibilidade contribuiu para a identificação de mais casos da DC, e não somente das formas clássicas. Os testes sorológicos atualmente disponíveis são, por ordem de surgimento, os anticorpos anti-reticulina (ARA), antigliadina (AGA), anticorpo antien-domísio (AAE) e antitransglutaminase (anti-tTG *guinea pig* e anti-tTG humana).

O AAE e anti-tTG humana apresentam elevado grau de sensibilidade e especificidade, por isso são superiores aos demais⁽¹³⁻²²⁾. (Tabela 1). A Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição recomenda o anti-tTG humana como teste de escolha para a triagem inicial em grupos de risco⁽²⁰⁾.

Apesar da evolução dos testes sorológicos, os critérios histológicos permanecem como padrão-ouro no diagnóstico da DC. Em pacientes sintomáticos, a Sociedade Européia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica (ESPGAN) considera indispensável a presença de anormalidades características na mucosa do intestino delgado em, no mínimo, um espécime de biópsia, associado à remissão clínica evidente quando da exclusão do glúten da dieta. Nos assintomáticos, recomenda a realização de três biópsias: a primeira no momento do diagnóstico com alterações compatíveis com DC e a segunda após dois anos em dieta sem glúten, o que prova clara recuperação da mucosa.

Nesse momento, o glúten seria reintroduzido na dieta até o surgimento de sintomas ou por período de três a seis meses, quando seria realizada a terceira biópsia, que demonstraria deterioração da mucosa⁽²¹⁾.

Apesar de característico, o aspecto histológico da mucosa não é específico. As lesões são indistinguíveis das que ocorrem em alguns pacientes com sobrecrecimento bacteriano intestinal, enteropatia ambiental, gastroenterite viral ou linfoma do intestino delgado⁽²³⁾.

DM1 E DC: bases biológicas

A diabetes melito tipo 1 e a doença celíaca são processos auto-imunes resultantes da interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais⁽³⁾. Algumas semelhanças no mecanismo fisiopatológico sugerem que a etiologia de ambas pode envolver mecanismos genéticos semelhantes^(1,2).

A DM1 ocorre em indivíduos geneticamente predispostos e estudos em gêmeos têm demonstrado que 70-75% do risco da doença está relacionado ao efeito genético, enquanto 25-30% a fatores ambientais⁽²³⁾. A frequência é maior em parentes de primeiro e segundo grau de pacientes com DM1: aproximadamente 6% dos irmãos também desenvolvem a doença, enquanto a prevalência da população geral é de apenas 0,4%⁽²⁴⁾. A DC é também precipitada em indivíduos geneticamente suscetíveis. Diversos estudos têm demonstrado que a prevalência em parentes de primeiro grau é em média de 8% a 12%⁽²⁵⁾. Estudos em gêmeos monozigóticos demonstram um índice de concordância de 70% a 80%⁽²⁶⁾.

Os genes do sistema HLA são os mais importantes na gênese do DM1 e os responsáveis por aproximadamente 45% da suscetibilidade genética à doença⁽²⁷⁾. Existe uma associação bem estabelecida de DM1 com HLA-DR3 e HLA-DR4⁽²⁸⁾, porém a suscetibilidade codificada pelo HLA no DM1 corresponde a menos da metade dos casos e muitos outros genes não-HLA podem contribuir para o desenvolvimento da doença. Até o momento, apenas dois foram confirmados: o gene da insulina, localizado no cromossomo 11p5⁽²⁹⁾, e o gene que codifica citocinas e receptores de células T (CTLA-4), localizado no cromossomo 2q33⁽³⁰⁾.

A base genética da DC está apoiada em diversas observações. Estudos demonstram que genes do MHC (*major histocompati-*

bility complex) contribuem com 40% a 50% da suscetibilidade genética na DC. Existe forte associação entre a DC e o antígeno de histocompatibilidade da classe II, HLA-DR3 e HLA-DQ2 (DQB1*0201 e DQA1*0501). A região DQ do HLA tem sido definida como *locus* CELIAC1⁽³¹⁾. Aproximadamente 95% dos pacientes com DC apresentam o heterodímero DQ2 e a maior parte dos 5% restantes apresenta o heterodímero DQ8⁽³²⁾. A prevalência do HLA DQ2 é 20-30% na população geral e apenas uma minoria desenvolverá DC⁽³³⁾, o que implica o envolvimento adicional de outros genes na patogênese da doença.

Acredita-se que a região mais consistentemente associada com a DC é a 5q31-33 (CELIAC2)⁽³⁴⁾. Diversos outros trabalhos têm sugerido também o papel do gene codificador do CTLA-4, localizado no cromossomo 2q33 (CELIAC3)⁽³⁵⁾. Parece haver ainda genes que conferem proteção. No estudo de Lie *et al*⁽³⁶⁾, um alelo encontrado no *locus* D6S2223 foi menos freqüente entre os celíacos homozigotos HLADR3-DQ2 do que nos controles não-celíacos.

Evidências e base genética da associação DM1 E DC

A doença celíaca compartilha muitos fatores com as doenças auto-imunes em geral, como o modo de herança poligênica, forte associação com antígenos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, a produção local de resposta inflamatória, a presença de auto-anticorpos na circulação e associação com outras doenças auto-imunes^(37,38). A associação entre essas duas doenças pode ser explicada, pelo menos em parte, por ambas compartilharem mecanismo genético comum no sistema HLA. Shanahan *et al*⁽¹⁾ verificaram que a frequência de HLA DR3 é de 88% em pacientes com a associação DM1 e DC, 88% em pacientes com DC isolada e 69% naqueles somente com DM1, o que é significativamente maior do que na população geral (44%). Tem sido também demonstrada prevalência elevada de HLA B8 em pacientes com ambas as doenças^(2,3,38): seis em cada sete pacientes com a associação DM1 e DC apresentam a combinação HLA-B8 e HLA-DR3, comparados com apenas 41% dos pacientes com DM1 isolado⁽³³⁾.

Estudos adicionais em DM1 e DC sugerem a presença de outro *locus* de suscetibilidade na região telomérica do

Tabela 1 – Sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para DC

Teste	Sensibilidade	Especificidade	Referências
AGA IgG	57 a 100%	47 a 94%	(13,14)
AGA IgA	52 a 100%	71 a 100%	(13-15)
AAE	87 a 100%	90 a 100%	(16,17)
Anti-tTG humana	84 a 100%	91 a 100%	(16-22)

HLA⁽³⁶⁾. Mais recentemente, isolou-se o MICA (MHC *class I chain-related protein A*), membro da família da proteína MHC não-clássica, localizado entre HLA-B e TNFA⁽³⁹⁾.

A boa correlação entre a positividade de auto-anticorpos na DC e a presença de haplótipos HLA específicos HLA-DQ2 ou DQ8 tem despertado interesse na tipagem do HLA como método de triagem em grupos de risco para DC. Apesar da baixa especificidade, o valor preditivo negativo do HLA na DC é elevado. Além disso, pode apresentar boa relação custo-benefício, pois seria realizado uma única vez na vida e, se negativo, praticamente exclui a possibilidade de o paciente ter ou vir a desenvolver a DC. Nesse modelo, a sorologia seria efetuada somente nos indivíduos com HLA-DQ2 e DQ8 positivos, o que permitiria a exclusão de 70% das sorologias desnecessárias. A possibilidade de falso-negativo da biópsia associada à difícil aceitação dos pacientes se submeterem a um procedimento invasivo têm levado alguns autores a sugerir uma nova definição para o diagnóstico da DC, baseada na presença de anticorpos positivos (anti-tTG ou AAE) associada à de alelos HLA-DR3-DQ2 ou HLA-DR4-DR8⁽⁴⁰⁾.

DM1 E DC: a mediação imunológica e ambiental

A associação entre a DM1 e a DC tem base genética. Entretanto, um desencadeante externo (o glúten), um auto-antígeno (a enzima transglutaminase tecidual – tTG) e a presença de reações imunológicas são necessários para que as alterações patológicas se desenvolvam e a doença se torne clinicamente manifesta ou seja detectada por avaliação sorológica. Ainda não se conhece a patogênese da DC em toda a sua extensão, mas diversos avanços têm ocorrido e, atualmente, acredita-se que mecanismos imunológicos estão implicados no desenvolvimento da lesão mucosa exposta ao glúten⁽⁴¹⁾.

Recentemente, Dieterich et al⁽⁴²⁾ identificaram a enzima presente no endomísio, tTG, como o alvo específico contra o qual seriam produzidos os auto-anticorpos, o que o torna, portanto, o auto-antígeno da DC. A tTG é uma enzima intracelular, liberada pelas células durante mecanismos de estresse ou lesão tecidual, com papel importante no controle da homeostase celular e na regulação do ciclo celular por meio de seu envolvimento na proliferação, diferenciação e apoptose.

Do ponto de vista imunológico, a coexistência de DM1 e DC pode ser explicada pelo mecanismo de mimetismo molecular, no qual a gliadina ou tTG ativam as células T, que fazem reação cruzada com vários auto-antígenos. Essa resposta inflamatória pode persistir em hospedeiros geneticamente

predispostos e levar à doença crônica auto-imune, via difusão do epitopo⁽⁴³⁾. É possível também que, além da gliadina, a tTG possa modificar outros antígenos próprios ou externos por meio de ligação cruzada e gerar novos antígenos. Essa produção de antígenos e anticorpos pode induzir vários fenômenos auto-imunes fora do intestino⁽⁴⁴⁾.

Há evidências de que, no desenvolvimento da auto-imunidade da DM1, a falha de adquirir tolerância a auto-antígenos possa vir do intestino. Sugere-se que o aumento da permeabilidade intestinal em pacientes celíacos não-tratados predispõe a outras doenças por facilitar que antígenos externos adicionais, como proteínas alimentares, produtos derivados de bactérias e endotoxinas, penetrem a lâmina própria do intestino e levem à ativação do fenômeno auto-imune⁽⁴⁵⁾.

Estudos em humanos têm demonstrado que anticorpos relacionados à DM1 podem estar presentes em 7-25% dos pacientes com DC, porém ainda não se sabe se tais anticorpos são preditivos do desenvolvimento de DM1 em pacientes celíacos ou somente indicativos de distúrbio imunológico generalizado⁽⁴⁶⁾. Além disso, anticorpos relacionados à DC podem estar presentes como fenômeno transitório no início da diabetes em pacientes com biópsia de intestino normal⁽⁴⁷⁾.

Alguns autores especulam que a DC ocorre antes da DM1 e que a mucosa intestinal anormal intensifica a absorção de antígenos externos, induzindo uma resposta imune em pacientes geneticamente predispostos à DM1. Ventura, Magazzu e Greco⁽⁴⁶⁾ demonstraram que, em 11 pacientes com DC não-tratada e com pelo menos um anticorpo relacionado ao DM1, houve desaparecimento completo desses anticorpos após 12 meses de dieta livre de glúten.

Para que ocorra o desencadeamento da reação imunológica, é necessária, além da suscetibilidade genética, a presença de um fator ambiental. O principal fator ambiental envolvido na gênese da DC é o glúten. As proteínas deletérias são a gliadina (trigo), hordeína (cevada), secalina (centeio) e, possivelmente, a avidina (aveia).

Na DM1, diversos fatores ambientais parecem estar implicados, porém, até o momento, não há nenhuma evidência convincente de que algum deles esteja envolvido no processo de início da doença. Os principais candidatos são as infecções virais, a introdução precoce do leite de vaca e componentes da dieta, como nitritos e nitrosaminas⁽⁴⁸⁾.

O glúten é, sem dúvida, o fator ambiental mais importante no desenvolvimento da DC e tem sido também invocado como fator de risco para o desenvolvimento da DM1. O risco de ocorrer DC em pacientes com DM1 parece estar relacionado à duração de exposição ao glúten⁽⁴⁶⁾.

DM1 E DC: alguns aspectos epidemiológicos da associação

Há ampla variação geográfica na incidência de DM1 em todo o mundo, com maior frequência nos países nórdicos da Europa e menor existência na América do Sul e na Ásia⁽⁴⁹⁾. A presença da DC em pacientes com DM1 também mostra variação em diversos países, sem entretanto apresentar nenhuma relação com a incidência de DM1 ou a prevalência de DC^(2,37,38,47,50-61). Essa associação é mais comumente observada na Argélia (16,4%), Líbia (10,3%) e Dinamarca (10,4%) e menos na Alemanha (0,97% a 1,7%) e Áustria (1,5%) (Tabela 2). No Brasil há poucos dados sobre a prevalência dessa associação. Em Pernambuco, uma pesquisa que envolveu um pequeno grupo de crianças e adolescentes diabéticos encontrou elevada soroprevalência da DC, com cerca de 21% dos pacientes com anticorpos positivos⁽⁶²⁾. Em São Paulo, um estudo de triagem com uso de EMA encontrou soroprevalência de 8,7%, confirmando-se alterações histológicas em 4,8% das crianças e adolescentes diabéticos⁽⁶³⁾.

DM1 E DC: triar ou não? Tratar ou não?

O diagnóstico da DC pode preceder o da DM1, mas em cerca de 90% dos casos a diabetes é diagnosticada primeiro^(44,46,48,51,61) e a DC meses ou anos após o início da DM1. A maioria dos pacientes diabéticos apresenta a forma subclínica ou silenciosa da DC e apenas cerca de 10% são identificados pela sintomatologia clássica^(54,64). Pacientes com ambas as condições apresentam idade mais jovem no diagnóstico da DM1⁽³⁷⁾ e tendem a apresentar hipoglicemia recorrente, controle glicêmico inadequado e maior frequência de anticorpos antitireóide^(55,65).

O número de pacientes diabéticos com sinais e sintomas sugestivos de DC varia nos diversos estudos, o que provavelmente reflete a frequência com que se pensa nessa associação. Geralmente não há queixa de sintomas gastrointestinais^(50,51), porém, com certa frequência, tais sintomas são identificados de forma retrospectiva. Na maioria dos pacientes diabéticos, a DC é diagnosticada por testes sorológicos, em estudos de triagem.

Embora não se tenha dúvida sobre a maior prevalência de DC em pacientes com DM1, ainda há controvérsias se um programa de triagem deva ser instituído de forma rotineira. Diversos grupos já advogam a triagem de rotina com testes sorológicos em crianças^(3,37,38,47,52,53,55,56,58,60) e adultos^(3,44) com DM1. Alguns argumentos são usados para justificar tal conduta. O risco de doenças malignas nas formas subclínica e silenciosa ainda não é conhecido, mas pacientes assintomáticos podem desenvolver crescimento deficiente, atraso puberal, hipoglicemias frequentes e controle glicêmico inadequado.

Ainda não há um consenso sobre a periodicidade da realização dos testes sorológicos para a DC. Alguns defendem que devam ser realizados no início do DM1 e depois anualmente^(47,55), enquanto outros autores têm advogado que a primeira avaliação deve ser feita somente após um ou dois anos, pois o AGA e AAE podem estar presentes de forma transitória no início da DM1^(2,59).

O impacto da dieta sem glúten no controle metabólico da diabetes depende dos sintomas da DC apresentados pelo paciente. Na forma clássica, a dieta leva ao melhor controle e redução dos episódios de hipoglicemia⁽¹⁾. Nos pacientes assintomáticos detectados pela triagem, a influência do tratamento

Tabela 2 – Prevalência de Doença Celíaca (DC) em pacientes com Diabetes melito tipo 1 em estudos de triagem

Origem	N	Teste sorológico	Soro-prevalência	N (biópsia)	Prevalência DC	Ano (Ref)
Alemanha/Suíça	1.032	AGA	1,3%	9/17	0,97%	1988 (2)
Áustria	403	EMA/AGA	2,98%	13/14	1,5%	2000 (37)
Alemanha	520	AtTG/EMA	4,4%	13/23	1,7%	2000 (50)
Austrália	273	EMA/AGA	3%	5/5	1,8%	1994 (51)
Finlândia	776	AGA/ARA	2,4%	19/36	2,4%	1996 (38)
EUA	218	EMA	7,7%	14/17	4,6%	2001 (52)
Reino Unido	167	EMA/AGA	6,6%	9/11	4,8%	1998 (53)
Arábia Saudita	123	AGA/ARA	8,1%	6/10	4,9%	2003 (54)
Suécia	115	EMA/AGA	7,8%	6/9	6,2%	1999 (47)
Itália	274	EMA	9,8%	20/27	6,2%	2002 (55)
Espanha	93	EMA/AGA	7,5%	7/7	6,45%	1998 (56)
Canadá	233	EMA/Ttg	8,1%	18/19	7,7%	2001 (57)
Hungria	205	EMA	11,7%	24/24	8,3%	2003 (58)
Líbia	234	Todos	21,3%	50/50	10,3%	2003 (60)
Dinamarca	106	AGA	9,4%	9/10	10,4%	2001 (59)
Argélia	116	AGA	13,7%	13/13	16,4%	1996 (61)

dietético é variável. Há relatos de melhora no controle metabólico e redução de hipoglicemias, porém outros demonstraram pouco ou nenhum efeito^(53,65). Alguns autores afirmam que a instituição da dieta livre de glúten em pacientes assintomáticos é importante para garantir o crescimento e desenvolvimento puberal adequados⁽⁶⁶⁾. Uma questão ainda aberta é se pacientes com DC não-tratada têm aumento na incidência ou na progressão das complicações crônicas da diabetes.

A DM1 por si só já traz uma série de restrições e modificações na rotina do paciente e seus familiares. Por esse motivo, a adesão à dieta sem glúten é muitas vezes difícil nos pacientes assintomáticos. A intervenção dietética é fortemente recomendada para pacientes sintomáticos, todavia, para os assintomáticos sem evidências de complicações, recomenda-se uma discussão com o paciente e familiares sobre o curso e o prognóstico da doença, para se tomar uma decisão conjunta sobre a instituição do tratamento.

Considerações finais

A doença celíaca afeta principalmente o trato gastrointestinal, mas evidências recentes demonstram que essa condição pode envolver diversas manifestações extra-intestinais, o que leva os doentes a serem inicialmente avaliados por outros especialistas com queixas relacionadas a outros sistemas, fator que torna a doença difícil de ser reconhecida ou retarda seu diagnóstico.

Uma forte associação entre várias condições auto-imunes endocrinológicas e a DC é demonstrada nos estudos e, dentre elas, a mais importante é a coexistência de DM1 e DC, com observação crescente do aumento da incidência, devido à

evolução dos métodos de triagem. Essa associação leva a uma série de questões: a ocorrência das duas doenças é um fenômeno paralelo com base genética comum? Uma doença predispõe a outra? Se for verdade, quem vem primeiro? Pode a DM1 ser uma entidade glúten-dependente e passível de prevenção pelo diagnóstico precoce da DC e tratamento com dieta sem glúten? As evidências atuais apontam para algumas semelhanças no mecanismo patogênico: a etiologia de ambas pode envolver mecanismos genéticos semelhantes que exercerão importante papel no desencadeamento de resposta imune.

Ainda há muitas controvérsias em relação à necessidade de implementação de triagem de rotina da DC em pacientes com DM1 e que benefícios os pacientes assintomáticos terão com a adesão a um tratamento dietético com restrição do glúten. É preciso ter evidências científicas para que se possa decidir sobre a instituição precoce da dieta sem glúten e os benefícios que essa medida trará para os pacientes assintomáticos. São necessários estudos multicêntricos, em longo prazo, que avaliem a evolução para complicações crônicas da diabetes, repercussões sobre o crescimento, doenças malignas e outras complicações em indivíduos assintomáticos com triagem sorológica e biópsia positivas.

À luz do conhecimento atual, pode-se concluir que a triagem rotineira para DC em pacientes portadores de DM1 deve ser realizada e os pacientes com sorologia positiva devem ser submetidos ao estudo histológico da mucosa intestinal. Nos pacientes com sintomas clássicos ou inespecíficos e alterações da mucosa, faz-se necessária a instituição de dieta isenta de glúten, mas, nas formas silenciosa e potencial, ainda não há um consenso sobre os benefícios do tratamento dietético.

Referências bibliográficas

1. Shanahan F, McKenna R, McCarthy CF, Drury MI. Coeliac disease and diabetes mellitus: a study of 24 patients with HLA typing. *Q J Med* 1982;51:329-35.
2. Koletzko S, Burgin-Wolff A, Koletzko B, Knapp M, Burger W, Gruneklee D *et al.* Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents. A multicentre study. *Eur J Pediatr* 1988;148:113-7.
3. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:354-65.
4. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. William H Natcher Conference Center National Institutes of Health; 2004; Bethesda, Maryland. Disponível em: http://consensus.nih.gov/cons/118/118cdc_intro.htm
5. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
6. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150-1.
7. American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac Sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522-5.
8. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R *et al.* The coeliac iceberg in Italy: a multicentre anti gliadin antibodies screening for coeliac disease in school age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29-35.
9. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A, Magazzu G *et al.* Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:494-8.
10. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95:689-92.
11. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL *et al.* Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:747-50.
12. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004;329:716-9.

13. Burgin-Wolff A, Berger R, Gaze H, Huber H, Lentze MJ, Nussle D. IgG, IgA and IgE gliadin antibody determinations as screening test for untreated coeliac disease in children, a multicentre study. *Eur J Pediatr* 1989;148:496-502.
14. Not T, Ventura A, Peticarari S, Basile S, Torre G, Dragovic D. A new, rapid, non-invasive screening test for celiac disease. *J Pediatr* 1993;123:425-7.
15. Sacchetti L, Ferrajolo A, Salerno G, Esposito P, Lofrano MM, Oriani G *et al.* Diagnostic value of various serum antibodies detected by diverse methods in childhood celiac disease. *Clin Chem* 1996;42:1838-42.
16. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, Berti I, Fasano A, Sblattero D *et al.* Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000;47:628-31.
17. Salmaso C, Ocmant A, Pesce G, Altrinetti V, Montagna P, Descalzi D *et al.* Comparison of ELISA for tissue transglutaminase autoantibodies with antiendomysium antibodies in pediatric and adult patients with celiac disease. *Allergy* 2001;56:544-7.
18. Bonamico M, Tiberti C, Picarelli A, Mariani P, Rossi D, Cipolletta E *et al.* Radioimmunoassay to detect antitransglutaminase autoantibodies is the most sensitive and specific screening method for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1536-40.
19. Baudon JJ, Johanet C, Absalon YB, Morgant G, Cabrol S, Mougenot JF. Diagnosing celiac disease: a comparison of human tissue transglutaminase antibodies with anti gliadin and antiendomysium antibodies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:584-8.
20. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colleti RB, Fasano A, Guandalini S *et al.* Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
21. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, De Rosa S, Maki M, Russell GJ *et al.* Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:S78-88.
22. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
23. Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes melito: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 1995;311:913-7.
24. Wagener DK, Sacks JM, LaPorte RE, Macgregor JM. The Pittsburgh study of insulin-dependent diabetes melito. Risk for diabetes among relatives of IDDM. *Diabetes* 1982;31:136-44.
25. Gudjonsdottir AH, Nilsson S, Ek J, Kristiansson B, Ascher H. The risk of celiac disease in 107 families with at least two affected siblings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:338-42.
26. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M *et al.* The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-8.
27. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes melito: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* 1996;59:1134-48.
28. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:1-16.
29. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes melito. *Diabetes* 1984;33:176-83.
30. Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, Van der Auwera B, Giovannini C, Bosi E *et al.* The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Belgian Diabetes Registry. Hum Mol Genet* 1996;5:1075-80.
31. Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:152-61.
32. Margritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S *et al.* HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63:562-7.
33. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ α/β heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50.
34. Greco L, Babron MC, Corazza GR, Percopo S, Sica R, Clot F *et al.* Existence of a genetic risk factor on chromosome 5q in Italian coeliac disease families. *Ann Hum Genet* 2001;65:35-41.
35. Holopainen P, Naluai AT, Moodie S, Percopo S, Coto I, Clot F *et al.* Candidate gene region 2q33 in European families with coeliac disease. *Tissue Antigens* 2004;63:212-22.
36. Lie BA, Sollid LM, Ascher H, Ek J, Akselsen HE, Ronningen KS *et al.* A gene telomeric of the HLA class I region is involved in predisposition to both type 1 diabetes and coeliac disease. *Tissue Antigens* 1999;54:162-8.
37. Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber WD, Huppe A, Jager A *et al.* Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:391-6.
38. Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Tuomilehto-Wolf E, Akerblom HK. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin dependent diabetes melito. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabet Med* 1996;13:464-70.
39. Gambelunghe G, Ghaderi M, Cosentino A, Falorni AD, Brunetti P, Falorni AL *et al.* Association of MHC class I chain-related A (MIC-A) gene polymorphism with type I diabetes. *Diabetologia* 2000;43:507-14.
40. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:695-9.
41. Sollid LM, Molberg O, McAdam S, Lundin KE. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase – guilt by association?. *Gut* 1997;41:851-2.
42. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO *et al.* Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
43. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-42.
44. da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, Nishihara RM, Carvalho RF, de Carvalho EG, de Sena MG *et al.* Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci* 2001;46:2624-30.
45. Paronen J, Klemetti P, Kantele JM, Savilahti E, Perheentupa J, Akerblom HK *et al.* Glutamate decarboxylase-reactive peripheral blood lymphocytes from patients with IDDM express gut-specific homing receptor $\alpha 4\beta 7$ -integrin. *Diabetes* 1997;46:583-8.
46. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology* 1999;117:297-303.
47. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Lindberg BA, Sjoberg KG *et al.* Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-anti gliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes melito in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999;103:1248-52.
48. Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandstrom AI, Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 1990;300:1302-6.
49. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000;23:1516-26.
50. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Weber G, Muller C, Sarioglu N *et al.* Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with type 1 diabetes melito. *Diabet Med* 2000;17:441-4.
51. Verge CF, Howard NJ, Rowley MJ, Mackay IR, Zimmet PZ, Egan M *et al.* Anti-glutamate decarboxylase and other antibodies at the onset of childhood IDDM: a population-based study. *Diabetologia* 1994;37:1113-20.
52. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:462-5.
53. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten free diet. *Diabet Med* 1998;15:38-44.
54. Lebenthal E, Branski D. Celiac disease: an emerging global problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:472-4.
55. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F *et al.* Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109:833-8.

56. Vitoria JC, Castano L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, Garcia-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes melito and celiac disease: a study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:47-52.
57. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP *et al*. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol* 2001;15:297-301.
58. Arato A, Korner A, Veres G, Dezsofi A, Ujpal I, Madacsy L. Frequency of coeliac disease in Hungarian children with type 1 diabetes melito. *Eur J Pediatr* 2003;162:1-5.
59. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Hegedu LS, Jacobsen BB *et al*. High prevalence of coeliac disease in Danish children with type I diabetes melito. *Acta Pædiatr* 2001;90:1238-43.
60. Ashabani A, Abushofa U, Abusrewill S, Abdelazez M, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H. The prevalence of coeliac disease in Libyan children with type 1 diabetes melito. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:69-75.
61. Boudraa G, Hachelaf W, Benbouabdellah M, Belkadi M, Benmansour FZ, Touhami M. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in west Algeria: screening with serological markers. *Acta Pædiatr Suppl* 1996;412:58-60.
62. Brandt KG, Silva GA, Antunes MM. Doença celiaca em um grupo de crianças e adolescentes portadores de diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48: 823-7.
63. Baptista ML, Koda YK, Mitsunori R, Nishihara Ioshii SO. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes melito. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:621-4.
64. Holmes GK. Coeliac disease and type 1 diabetes melito – the case for screening. *Diabet Med* 2001;18:169-77.
65. Mohn A, Cerruto M, Lafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O *et al*. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:37-40.
66. Saadah OI, Zacharin M, O'Callaghan A, Oliver MR, Catto-Smith AG. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. *Arch Dis Child* 2004;89:871-6.