

Associação entre doença celíaca e complicações do diabetes em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1: revisão sistemática

Association of celiac disease and complications of diabetes in type 1 diabetes mellitus patients: systematic review

Jésus Augusto Damasceno¹, Caroline Pereira Domingueti¹

Recebido da Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, MG, Brasil.

RESUMO

Devido à genética comum e à interação entre fatores ambientais e imunológicos, os pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 possuem um maior risco de desenvolverem outras doenças autoimunes, como a doença celíaca. O objetivo do trabalho foi avaliar a associação entre a doença celíaca e a presença de complicações do diabetes em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, empregando as bases de dados PubMed, Web of Science, SciELO e LILACS. Foram estabelecidos como critérios de elegibilidade: estudos observacionais originais redigidos em português, inglês ou espanhol, que avaliassem a associação entre a doença celíaca e a presença de complicações do diabetes em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1. O processo de busca resultou em 3.651 artigos, e 13 foram incluídos no estudo. As principais complicações do diabetes avaliadas nos estudos selecionados foram nefropatia (34,8%) e retinopatia (26,1%), seguidas de hipoglicemia (13,0%), níveis reduzidos de HDL-colesterol (8,7%), neuropatia periférica (4,3%), aterosclerose subclínica (4,3%), doença cardiovascular (4,3%) e cetoacidose (4,3%). Para os níveis reduzidos de HDL-colesterol, doença cardiovascular, aterosclerose subclínica e neuropatia periférica, 100% dos estudos encontraram associação entre a doença celíaca e a presença destas complicações do diabetes. Com relação à retinopatia, nefropatia e hipoglicemia, 50%, 37,5% e 33,3% dos estudos encontraram associação, respectivamente, enquanto que nenhum estudo encontrou associação entre a doença celíaca e a cetoacidose. Portanto, foi verificada associação entre a doença celíaca e a presença de complicações do diabetes em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1.

Descritores: Diabetes mellitus tipo 1; Doença celíaca; Complicações do diabetes; Autoimunidade; Angiopatas diabéticas

ABSTRACT

Due to common genetics, and to interaction between environmental and immunologic factors, patients with type 1 diabetes mellitus have a higher risk to develop other autoimmune diseases, such as celiac disease. The aim of this study was to evaluate the association between celiac disease and the presence of complications of diabetes in patients with type 1 diabetes mellitus. A systematic review of literature was performed, using PubMed, Web of Science, Scielo and Lilacs databases. Eligibility criteria were: original observational studies written in Portuguese, English or Spanish, which evaluated the association between celiac disease and the presence of diabetes complications in patients with type 1 diabetes mellitus. The research resulted in 3651 papers, and from these, 13 were included in the study. The main complications of diabetes evaluated in the studies selected were nephropathy (34.8%) and retinopathy (26.1%), followed by hypoglycemia (13.0%), lower levels of HDL cholesterol (8.7%), peripheral neuropathy (4.3%), subclinical atherosclerosis (4.3%), cardiovascular disease (4.3%), and ketoacidosis (4.3%). Regarding lower levels of HDL cholesterol, cardiovascular disease, subclinical atherosclerosis, and peripheral neuropathy, 100% of the studies found an association between celiac disease and the presence of these complications of diabetes. Regarding retinopathy, nephropathy and hypoglycemia, 50%, 37.5% and 33.3% of the studies found some association, respectively, while none of the studies detected any association between celiac disease and ketoacidosis. Therefore, an association between celiac disease and the presence of diabetes complications in patients with type 1 diabetes mellitus was observed.

Keywords: Diabetes mellitus, type 1; Celiac disease; Diabetes complications; Autoimmunity; Diabetic angiopathies

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células-beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas, que resulta na incapacidade progressiva de produzir insulina. Este processo pode demorar meses ou anos, porém aparece clinicamente após a destruição de pelo menos 80% da massa de ilhotas.^(1,2)

1. Universidade Federal de São João del Rei – Campus Centro Oeste Dona Lindu, Divinópolis, MG, Brasil.

Data de submissão: 04/08/2016 – Data de aceite: 04/08/2016
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Caroline Pereira Domingueti
Universidade Federal de São João del-Rei
Campus Centro Oeste Dona Lindu
Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour
CEP: 35501-296 – Divinópolis, MG, Brasil
Tel.: (37) 99957-2442 – E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br

No Brasil, estima-se que a prevalência e a incidência do DM1 em indivíduos menores de 14 anos sejam de 4/10 mil e 8/100 mil habitantes, respectivamente.⁽³⁾ O DM1 causa diversos problemas em diferentes órgãos, devido a alterações micro e macrovasculares, que geram disfunções e insuficiências no organismo. As principais complicações crônicas consistem em nefropatia, retinopatia, artropatia, neuropatia periférica, neuropatia autonômica, doenças cardiovasculares e doenças vasculares periféricas.⁽⁴⁾

Devido à genética comum, e à interação entre fatores ambientais e imunológicos, os pacientes com DM1 possuem um maior risco de desenvolver outras doenças autoimunes, como a doença celíaca (DC).⁽²⁾ A relação entre DM1 e DC é descrita desde 1954,⁽⁵⁾ e a suscetibilidade genética parece ser o principal fator para esta associação.⁽⁵⁾ Atualmente, sabe-se que o fator determinante para esta suscetibilidade é a presença do antígeno de histocompatibilidade humana (HLA) DQ, codificado pelos genes DQ2 e DQ8 do cromossomo 6, sugerindo uma causa genética para a ocorrência simultânea das duas doenças, uma vez que tais genes são compartilhados pelo DM1, DC e outras doenças autoimunes.^(5,6)

A DC é uma enteropatia autoimune originada pela sensibilidade ao glúten em pessoas geneticamente predispostas. As proteínas deletérias que compõem o glúten são a gliadina do trigo, a hordeína da cevada, a secalina do centeio e, possivelmente, a avidina presente na aveia.⁽⁵⁾ A DC atua diminuindo a área de absorção intestinal, uma vez que ela causa atrofia de células da mucosa do intestino delgado. Deste modo, é gerada uma típica síndrome de má absorção, a qual é caracterizada por perda de peso, desnutrição, distensão abdominal, diarreia e esteatorreia. A má absorção de ferro, ácido fólico, vitamina B12, cálcio e vitamina D pode dar origem a anemia ferropriva, anemia megaloblástica e osteoporose.⁽⁵⁾

A prevalência de DC entre portadores de DM1 tem sido estimada em cerca de 4,0%, com variação entre 0,1 e 10,4%, superando, em muito, a prevalência da população geral (entre 0,5 e 1,0%).⁽⁶⁾ Os sintomas clássicos gastrointestinais da DC dificilmente acontecem nos pacientes com DM1. Estes comumente são assintomáticos ou oligossintomáticos, no entanto, podem apresentar manifestações extraintestinais, como baixa estatura e atraso puberal em aproximadamente 30% dos casos. Crises hipoglicêmicas de difícil controle também podem ocorrer como possível resultado de uma absorção inadequada de nutrientes.⁽⁵⁾

Alguns pesquisadores têm avaliado o efeito clínico da DC no risco global de complicações no DM1.⁽⁷⁾ Recentemente, estudos demonstraram que pacientes com DM1 e DC recém-diagnosticada possuem pior controle glicêmico e perfil lipídico, bem como maior prevalência de complicações microvasculares.⁽⁸⁾ Além disso, foi observado que pacientes com DC desenvolvem retinopatia e nefropatia mais cedo do que aqueles com apenas DM1.⁽⁹⁾ Há também evidências de que pacientes com DM1 e DC estão propícios a uma maior taxa de aterosclerose subclínica em comparação com a condição diabética sozinha.⁽⁹⁾ Na perspectiva de evitar tais complicações, torna-se fundamental o rastreamento de DC em pacientes diabéticos tipo 1, objetivando a diminuição de seus agravos e, conseqüentemente, da morbidade causada por tal associação.

Esta revisão sistemática foi elaborada com o objetivo de avaliar a associação entre a DC e a presença de complicações do diabetes, como retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica, cetoadicose, hipoglicemia, síndrome coronariana aguda e aterosclerose subclínica em pacientes diabéticos tipo 1 a partir da análise de diferentes estudos encontrados na literatura.

MÉTODOS

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed e *Web of Science*, utilizando-se o *Medical Subject Headings* (MeSH) para definir os descritores, e nas bases de dados SciELO e LILACS, utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para definir os descritores.

A seleção dos artigos no PubMed e *Web of Science* foi feita utilizando os descritores “*diabetes mellitus, type 1*”, “*diabetes mellitus, insulin-dependent*”, “*diabetes mellitus, insulinindependent*”, “*insulin-dependent diabetes mellitus*”, “*diabetes mellitus, insulin-dependent, 1*”, “*diabetes mellitus, juvenile-onset*”, “*diabetes mellitus, juvenileonset*”, “*juvenile-onset diabetes mellitus*”, “*type 1 diabetes mellitus*”, “*diabetes mellitus, sudden-onset*”, “*diabetes mellitus, suddenonset*”, “*mellitus, sudden-onset diabetes*”, “*sudden-onset diabetes mellitus*”, “*IDDM*”, “*insulin-dependent diabetes mellitus 1*”, “*insulindependent diabetes mellitus 1*”, “*juvenile-onset, diabetes*”, “*diabetes, juvenile-onset*”, “*juvenileonset diabetes*”, “*diabetes mellitus, brittle*”, “*diabetes mellitus, ketosis-prone*”, “*diabetes mellitus, ketosisprone*”, “*ketosis-prone diabetes mellitus*”, “*diabetes, autoimmune*”, “*autoimmune diabetes*” em combinação com o descritor “*celiacdisease*”, “*disease, celiac*”, “*glutenenteropathy*”, “*enteropathies, gluten*”, “*enteropathy, gluten*”, “*gluten enteropathies*”, “*gluten-sensitiveenteropathy*”, “*enteropathies, gluten-sensitive*”, “*enteropathy, gluten-sensitive*”, “*glutensensitiveenteropathy*”, “*gluten-sensitiveenteropathies*”, “*sprue, celiac*”, “*sprue, nontropical*”, “*no ntropicalsprue*”, “*celiacsprue*” e “*sprue*”, utilizando-se o conector “AND” entre os termos.

A seleção dos artigos na SciELO e LILACS foi feita utilizando os descritores “*diabetes mellitus tipo 1*”, “*diabetes mellitus instável*”, “*diabetes mellitus insulinodependente*”, “*diabetes mellitus insulino-dependente*”, “*diabetes mellitus dependente de insulina*”, “*diabetes mellitus de início na juventude*”, “*diabetes mellitus com tendência à cetose*”, “*DMID*”, “*diabetes autoimune*” e “*diabetes mellitus de início súbito*” em combinação com os descritores “*doença celíaca*”, “*esteatorreia*”, “*enteropatia glúten induzida*”, “*espru celíaco*” e “*espru não tropical*”, utilizando-se o conector “AND” entre os termos.

Crítérios de elegibilidade

Foram estabelecidos como critérios de elegibilidade: estudos observacionais originais, redigidos em português, inglês ou espanhol, que avaliassem a associação entre a DC e a presença de complicações do diabetes em pacientes com DM1, por meio da comparação de pacientes diabéticos tipo 1 com DC com o grupo controle de pacientes diabéticos tipo 1 sem DC.

Seleção dos artigos

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas, ambas feitas por duas pessoas. Na primeira etapa, os artigos foram identificados de acordo com os critérios de busca e os artigos repetidos foram excluídos, e foi realizada uma leitura do título e do resumo dos artigos a fim de incluir apenas artigos que atendem aos critérios de elegibilidade. Na segunda etapa, os artigos selecionados na primeira etapa foram lidos na íntegra, para avaliar a inclusão dos mesmos no estudo de acordo com os critérios de elegibilidade. Então, foi construído um fluxograma de seleção dos artigos.

Extração de dados dos artigos

Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura analítica integral para extração e análise das seguintes variáveis de interesse: número de pacientes diabéticos com DC, número de indivíduos do grupo controle, faixa etária dos pacientes diabéticos com DC e do grupo controle, desenho do estudo, tempo de acompanhamento dos pacientes, critério utilizado para diagnóstico da DC, resultado obtido e complicação do diabetes avaliada no estudo.

RESULTADOS

A partir dos descritores, o processo de busca nas bases de dados resultou em um total de 3.651 artigos. Após a eliminação dos repetidos e daqueles que não se adequaram aos critérios de elegibilidade, 13 artigos foram incluídos no estudo (Figura 1).

As características dos estudos selecionados estão apresentadas na tabela 1. Os estudos que estavam em conformidade com os critérios de elegibilidade foram publicados entre o ano de

2000 e 2015. O número amostral do grupo caso variou de 13 a 5.581 pacientes, enquanto que o do grupo controle variou de 26 a 50.933 pacientes. Os tipos de complicações em pacientes diabéticos tipo 1 que apresentam DC avaliados pelos estudos foram variados, com predomínio da nefropatia (34,8%) e retinopatia (26,1%), seguidas por hipoglicemia grave (13,0%), níveis reduzidos de HDL-colesterol (8,7%), aterosclerose subclínica (4,3%), doença cardiovascular (4,3%), neuropatia periférica (4,3%) e cetoacidose (4,3%).

Os pacientes incluídos nos estudos avaliados apresentaram faixa etária bastante ampla, variando de 1,8 a 66 anos no grupo caso, e de 2,3 a 64 anos no grupo controle, sendo que 38,5% dos estudos analisaram crianças e adultos, 30,8% apenas crianças e 30,8% apenas adultos. A maioria dos estudos apresentou desenho transversal (61,5%) e o restante (38,5%), desenho longitudinal retrospectivo. O diagnóstico da DC nos estudos foi realizado por meio da coleta de amostra de sangue, seguida da avaliação da presença de anticorpo anti gliadina (AGA), anticorpo anti endomísio (EMA), anticorpo antitransglutaminase tecidual (tTGA) e confirmação por biópsia intestinal, sendo que 53,85% dos estudos realizaram o diagnóstico por meio de autoanticorpos e biópsia, 38,46% por meio apenas de biópsia e 7,7% por meio apenas de autoanticorpos.

Os resultados dos estudos que avaliaram a associação entre a DC e a presença de complicações do diabetes em pacientes com DM1 estão apresentados na tabela 2. Todos os estudos encontraram associação entre a DC e níveis reduzidos de HDL-colesterol, doença cardiovascular, aterosclerose subclínica e neuropatia periférica. Com relação à retinopatia, nefropatia e hipoglicemia, 50%, 37,5% e 33,3% dos estudos encontraram associação, respectivamente, enquanto que nenhum estudo encontrou associação entre a DC e a cetoacidose.

DISCUSSÃO

Como a prevalência de DC em pacientes com DM1 é elevada e, muitas vezes, a doença é assintomática,⁽⁶⁾ o reconhecimento de que a DC pode aumentar o risco de complicações nos pacientes com DM1 apresenta grande relevância, já que o diagnóstico e o tratamento adequados da DC podem contribuir para reduzir o risco de complicações do diabetes, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do diabetes que afeta 20 a 30% das pessoas com DM1, sendo responsável por aproximadamente metade dos novos casos de insuficiência renal nos indivíduos em diálise.⁽¹⁰⁾ Segundo Rohrer et al.,⁽¹¹⁾ a ND é uma complicação presente em pacientes com DM1, e sua presença tem sido relatada mais precocemente na presença de DC. O tempo do diabetes também influenciou no aparecimento da ND, a qual surgiu após 24,1 anos de duração de diabetes em 25% dos pacientes com DC, comparado com 30,2 anos de duração de diabetes em 25% dos pacientes sem DC. O risco para ND foi maior em pacientes com DM1 e DC, quando comparado com aqueles sem DC. Mollazadegan et al.⁽¹²⁾ encontraram aumento de risco de ND nos primeiros 10 anos após o diagnóstico de DC. Além disso, foi observado que a

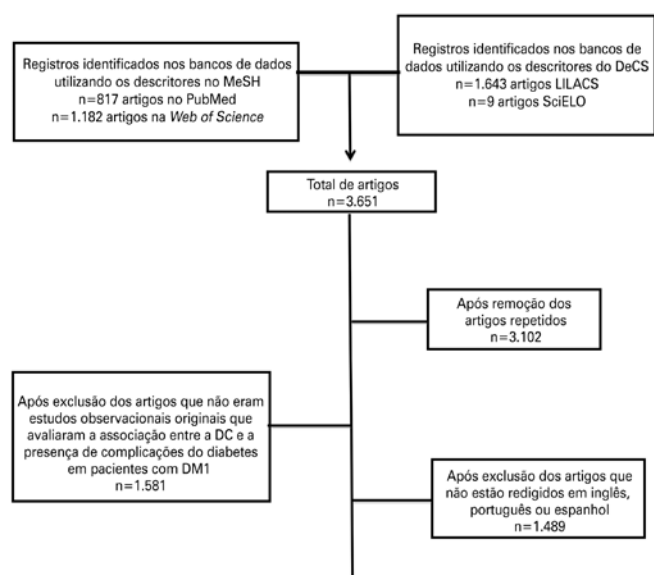


Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão segundo os critérios de elegibilidade empregados no estudo. DM1: diabetes mellitus tipo 1; DC: doença celíaca.

Tabela 1. Características dos estudos que avaliaram a associação entre a doença celíaca (DC) e complicações do diabetes em pacientes diabéticos tipo 1 (DM1)

Autor	Número de pacientes com DM1 e DC	Número de indivíduos do GC	Faixa etária dos pacientes com DM1 e DC (anos)	Faixa etária do GC (anos)	Desenho do estudo	Critério utilizado para diagnóstico da DC	Complicações do diabetes
Mohn et al. ⁽²⁶⁾	18	26	1,8-21,9	2,3-22	Longitudinal retrospectivo	AGA, EMA e biópsia intestinal	Hipoglicemia grave
Simmons et al. ⁽¹⁹⁾	35	63	10±3,0	10±3,0	Transversal	AGA, EMA, tTGA e biópsia intestinal	Hipoglicemia grave e nefropatia
Malalasekera et al. ⁽²⁰⁾	21	38	5-18	5-18	Transversal	AGA, tTGA e biópsia intestinal	Nefropatia
Leeds et al. ⁽¹³⁾	33	967	>16	>16	Transversal	Biópsia intestinal	Retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica, níveis reduzidos de colesterol HDL
Picarelli et al. ⁽¹⁷⁾	13	81	25-66	27-64	Transversal	EMA, tTGA e biópsia intestinal	Retinopatia e nefropatia
Pitocco et al. ⁽³⁰⁾	30	30	39±9	36±8	Transversal	AGA, EMA, tTGA, e biópsia intestinal	Aterosclerose subclínica
Frohlich-Reiterer et al. ⁽¹⁸⁾	411	17.661	<20	<20	Transversal	AGA, EMA, tTGA, e biópsia intestinal	Hipoglicemia grave, cetoacidose, retinopatia e nefropatia
Bakker et al. ⁽¹⁾	31	46	41-57	35-61	Transversal	tTGA	Retinopatia e nefropatia
Mollazadegan et al. ⁽²²⁾	947	4.566	≤30	≤30	Longitudinal retrospectivo	Biópsia intestinal	Retinopatia
Mollazadegan et al. ⁽³¹⁾	960	4.698	≤30	≤30	Longitudinal retrospectivo	Biópsia intestinal	Doença cardiovascular
Jessup et al. ⁽²⁷⁾	13	312	10,3±4,3	15±3,5	Transversal	Biópsia intestinal	Níveis reduzidos de colesterol HDL
Mollazadegan et al. ⁽¹²⁾	954	4.579	≤30	≤30	Longitudinal retrospectivo	Biópsia intestinal	Nefropatia
Rohrer et al. ⁽¹¹⁾	5.581	50.933	19,5	19,5	Longitudinal retrospectivo	AGA, EMA, tTGA e biópsia intestinal	Retinopatia e nefropatia

AGA: anticorpo anti gliadina; EMA: anticorpo anti endomísio; tTGA: anticorpo antitransglutaminase tecidual; HDL: lipoproteína de alta densidade.

DC pode aumentar o risco de doença renal terminal em pacientes com DM1 nos primeiros 10 anos após o diagnóstico da DC.

Leeds et al.⁽¹³⁾ também encontraram maior prevalência de ND nos pacientes com DM1 e DC em comparação com o grupo controle. Esta associação entre a DC e o maior risco de ND nos pacientes com DM1 pode ser explicada pelo fato de que pacientes com DM1 e DC apresentam níveis mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c),^(5,14-16) refletindo um pior controle glicêmico do que os pacientes com DM1 sem DC, o que resulta em um quadro de hiperglicemia, o qual é um fator importante no desenvolvimento da ND.⁽¹⁴⁾ Isto ocorre porque a hiperglicemia crônica resulta na formação de produtos finais de glicosilação avançada, os quais possuem a capacidade de estabelecer ligações cruzadas entre proteínas, alterando sua estrutura e

função na matriz extracelular, na membrana basal e no endotélio, culminando no espessamento das membranas basais glomerulares.⁽¹⁶⁾ É importante ressaltar que os estudos realizados por Rohrer et al.⁽¹¹⁾ e Mollazadegan et al.,⁽¹²⁾ são longitudinais retrospectivos, e incluíram um grande número de pacientes (5.585 no grupo caso e 50.933 no GC; e 954 no grupo caso e 4.579 no GC, respectivamente).

Picarelli et al.,⁽¹⁷⁾ Frohlich-Reiterer,⁽¹⁸⁾ Simmons et al.⁽¹⁹⁾ e Bakker et al.⁽¹⁾ não encontraram diferenças significativas na prevalência de nefropatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC, enquanto que Malalasekera et al.,⁽²⁰⁾ verificaram que pacientes com DM1 e DC apresentaram menores níveis de albuminúria do que o GC. No entanto, todos estes estudos são transversais e, com exceção do estudo realizado por Frohlich-Reiterer et al.,⁽¹⁸⁾

Tabela 2. Resultados dos estudos que avaliaram a associação entre a doença celíaca (DC) e a presença de complicações do diabetes em pacientes diabéticos tipo 1 (DM1)

Complicação	Autor/ano	Resultado obtido
Retinopatia	Rohrer et al. ⁽¹¹⁾	O risco ajustado para retinopatia foi maior em pacientes com DM1 e DC em comparação com o GC [OR=1,263 (1,078-1,481)]. A retinopatia ocorreu mais cedo na presença de DC, tendo surgido na idade de 26,7 anos (23,7-30,2) em 25% dos pacientes com DC comparada com a idade de 33,7 anos (33,2-34,4) em 25% dos pacientes sem DC. A retinopatia surgiu após 18,6 anos (17,3-20,8) de duração do diabetes em 25% dos pacientes com DC comparada com 23,4 anos (22,8-24,1) de duração do diabetes em 25% dos pacientes sem DC
	Mollazadegan et al. ⁽²²⁾	DC não está associada a um aumento de risco de retinopatia nos primeiros 10 anos após o diagnóstico da DC [OR=0,75 (0,55-1,03)], mas está associado a um aumento de risco de retinopatia 10 anos após o diagnóstico da DC [OR=2,87 (2,06, 4,02)]
	Leeds et al. ⁽¹³⁾	A prevalência de retinopatia é maior em indivíduos com DM1 e DC do que no GC (58,3% vs. 25%; p=0,02)
	Picarelli et al. ⁽¹⁷⁾	Retinopatia proliferativa foi observada em 53,1% dos pacientes com DM1, enquanto que nenhum dos pacientes com DM1 e DC apresentou retinopatia (p=0,0002)
	Frohlich-Reiterer et al. ⁽¹⁸⁾	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de retinopatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Bakker et al. ⁽¹⁾	A prevalência de retinopatia foi significativamente menor em pacientes com DM1 e DC em comparação com GC pareado (38,7 vs. 67,4%; p<0,05)
	Rohrer et al. ⁽¹¹⁾	O risco ajustado para nefropatia foi maior em pacientes com DM1 e DC em comparação com o GC [OR=1,359 (1,228-1,504)]. A nefropatia ocorreu mais cedo na presença de DC, tendo surgido na idade de 32,8 anos (29,7-42,5) em 25% dos pacientes com DC comparada com a idade de 42,4 anos (41,4-43,3) em 25% dos pacientes sem DC. A nefropatia surgiu após 24,1 anos (19,6-34,5) de duração de diabetes em 25% dos pacientes com DC comparado com 30,2 anos (29,6-30,9) de duração de diabetes em 25% dos pacientes sem DC
Nefropatia	Mollazadegan et al. ⁽¹²⁾	O risco de nefropatia foi maior nos pacientes com DM1 e DC do que no GC nos primeiros 10 anos após o diagnóstico da DC [OR=1,31 (0,80-2,14)] e 10 anos após o diagnóstico da CD [OR=2,03 (1,08-3,79)]. O risco de doença renal terminal foi maior nos pacientes com DM1 e DC do que no GC nos primeiros 10 anos após o diagnóstico da DC [OR=2,54 (0,45-14,2)]
	Leeds et al. ⁽¹³⁾	A prevalência de nefropatia foi maior nos pacientes com DM1 e DC do que no GC (41,6% vs. 4,2%; p=0,009)
	Picarelli et al. ⁽¹⁷⁾	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de nefropatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Frohlich-Reiterer et al. ⁽¹⁸⁾	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de nefropatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Simmons et al. ⁽¹⁹⁾	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de nefropatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Bakker et al. ⁽¹⁾	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de nefropatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Malalasekera et al. ⁽²⁰⁾	Pacientes com DM1 e DC apresentaram níveis menores de albuminúria do que o GC (p=0,04)
Neuropatia Periférica	Leeds et al. ⁽¹³⁾	Pacientes com DM1 e DC apresentaram maior prevalência de neuropatia periférica do que o GC (41,6% vs. 16,6%; p=0,11).
Hipoglicemia grave	Frohlich-Reiterer et al. ⁽¹⁸⁾	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de hipoglicemia grave entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Mohn et al. ⁽²⁶⁾	Os pacientes com DM1 e DC apresentaram maior prevalência de episódios de hipoglicemia grave do que o GC (4,5±4 vs. 2,0±2,2 episódios/mês, p=0,01)
	Simmons et al. ⁽¹⁹⁾	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de hipoglicemia grave entre pacientes com DM1 e DC e o GC
Níveis reduzidos de colesterol	Jessup et al. ⁽²⁷⁾	Foram observados menores níveis de colesterol HDL em pacientes com DM1 e DC em comparação com o GC [62,20 (60,58-63,83) vs. 51,39 (42,79-60,00); p=0,017]
	Leeds et al. ⁽¹³⁾	Pacientes com DM1 e DC apresentaram níveis menores de colesterol HDL do que o GC [1,1 (0,6) vs. 1,56 (0,8); p=0,017]
Aterosclerose subclínica	Pitocco et al. ⁽³⁰⁾	Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de PCRus entre pacientes com DM1 e DC e o GC. A espessura da c-IMT foi maior nos pacientes com DM1 e DC do que no GC (0,61±0,16 vs. 0,48±0,11; p=0,006).
Doença cardiovascular	Mollazadegan et al. ⁽³¹⁾	O risco de doença cardiovascular foi maior nos pacientes com DM1 com menos de 10 anos de diagnóstico de DC [OR=1,70 (0,71-4,07)] e nos pacientes com DM1 com mais de 10 anos de diagnóstico de DC [OR=2,22 (0,86-5,78)] em comparação com o GC
Cetoacidose	Frohlich-Reiterer et al. ⁽¹⁸⁾	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de cetoacidose entre pacientes com DM1 e DC e o GC

GC: Grupo Controle; OR: razão de chace; HDL: lipoproteína de alta densidade; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; c-IMT: camada íntima média.

o tamanho amostral foi pequeno, o que consiste em limitações importantes destes estudos.

As evidências sobre o papel da hiperglicemia crônica no desenvolvimento das complicações do diabetes também incluem estudos retrospectivos que correlacionam o desenvolvimento e a progressão de retinopatia com o mau controle glicêmico.⁽²¹⁾ Rohrer et al.⁽¹¹⁾ demonstraram a presença mais precoce de retinopatia nos pacientes com DM1 na presença de DC e também verificaram que o tempo de diabetes influencia no aparecimento da retinopatia, a qual surgiu após 18,6 anos de duração do diabetes em 25% dos pacientes com DC, comparada com 23,4 anos de duração do diabetes em 25% dos pacientes sem DC.

Foi verificado por Mollazadegan et al.⁽²²⁾ que a DC está associada a um aumento de risco de retinopatia 10 anos após o diagnóstico da DC, e Leeds et al.⁽¹³⁾ demonstraram maior prevalência de retinopatia nos pacientes com DM1 e DC em comparação com o GC. Como comentado anteriormente, os estudos realizados por Rohrer et al.⁽¹¹⁾ e Mollazadegan et al.⁽²²⁾ são longitudinais retrospectivos e apresentaram grande tamanho amostral, os quais consistem em pontos positivos importantes destes estudos. Alguns autores, entretanto, encontraram resultados que não apontam a retinopatia como uma complicação existente em pacientes com DM1 e DC, como Frohlich-Reiterer et al.,⁽¹⁸⁾ que não encontraram diferenças significativas na prevalência de retinopatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC, e Picarelli et al.⁽¹⁷⁾ e Bakker et al.,⁽¹⁾ que relataram uma menor prevalência de retinopatia nos pacientes com DM1 e DC, em comparação com o GC. No entanto, estes estudos são transversais e há a possibilidade de que os pacientes com DM1 e DC estivessem recebendo uma dieta isenta de glúten, favorecendo o melhor controle metabólico e, consequentemente, a diminuição da glicemia.⁽¹⁴⁾

A neuropatia periférica é uma das mais importantes complicações do diabetes, assim como a nefropatia e a retinopatia.⁽²³⁾ Em um estudo transversal, Leeds et al.⁽¹³⁾ revelaram maior prevalência de neuropatia periférica nos pacientes com DM1 e DC em comparação com o GC. Isto ocorre devido ao estado hiperglicêmico, resultante do pior controle glicêmico presente nos pacientes com DM1 e DC, que não seguem uma dieta isenta de glúten,⁽²⁴⁾ propiciando a entrada excessiva de glicose nas células dos tecidos neuronal e endotelial, cujo transporte para o meio intracelular independe de insulina, favorecendo o acúmulo de sorbitol e frutose no meio intracelular, fator importante para causar hipertonicidade intracelular, influxo de água e lesão celular, com consequente alteração na condução dos impulsos nervosos.⁽²⁵⁾

Em um estudo longitudinal retrospectivo realizado por Mohn et al.,⁽²⁶⁾ foi demonstrado que os pacientes com DM1 e DC apresentaram maior prevalência de episódios de hipoglicemia grave do que o GC. A presença de DC em pacientes diabéticos pode interferir na absorção de nutrientes do paciente, uma vez que é uma desordem crônica intestinal causada pela hipersensibilidade ao glúten presente no trigo, centeio e cevada. Há o desenvolvimento de enteropatia inflamatória com hiperplasia de criptas e atrofia de vilosidades intestinais, culminando na má absorção dos alimentos.⁽⁵⁾ No entanto, Frohlich-Reiterer et al.⁽¹⁸⁾ e Simmons et al.⁽¹⁹⁾ não encontraram diferenças significativas na prevalência de hipoglicemia grave entre pacientes com DM1 e

DC e o GC. A razão para isto pode ser a presença de mucosa intestinal que ainda não tenha sido danificada o suficiente para provocar sintomas de má absorção e consequente quadro de hipoglicemia.⁽⁵⁾

Frohlich-Reiterer et al.⁽¹⁸⁾ não encontraram diferenças significativas na prevalência de cetoadicose entre pacientes com DM1 e DC e o GC. O risco de cetoadicose tem sido associado a um maior tempo de doença e ao mau controle glicêmico,⁽¹⁶⁾ havendo a possibilidade de que os pacientes nestes estudos estivessem recebendo uma dieta isenta em glúten e que os mesmos fossem crianças e jovens com idade inferior a 20 anos, fator que explica um menor tempo de doença nestes pacientes, o que pode ser uma explicação para a ausência de associação entre a DC e a cetoadicose.

Com relação ao risco cardiovascular, Jessup et al.⁽²⁷⁾ e Leeds et al.⁽¹³⁾ verificaram menores níveis de HDL-colesterol em pacientes com DM1 e DC em comparação com aqueles com apenas DM1, o qual consiste em um importante fator de risco cardiovascular, pois o HDL possui a habilidade de realizar o transporte reverso do colesterol, removendo-o das células e transportando-o para o fígado para posterior excreção. Além disso, o HDL previne a oxidação e agregação das partículas de LDL na parede arterial, diminuindo o potencial aterogênico dessa lipoproteína.⁽²⁸⁾ Com menores níveis de HDL-colesterol, todo este processo fica menos ativo, propiciando aumento do risco cardiovascular. A associação entre menores níveis de HDL-colesterol e a DC nos pacientes com DM1 pode ser devida a menores níveis de Apo-A1 intestinal, decorrente da enteropatia causada pela ingestão de glúten,⁽²⁷⁾ o qual provoca atrofia das células intestinais, que são responsáveis pela síntese de Apo-A1 intestinal, que, além de ser um dos principais constituintes do HDL-colesterol, também participa do transporte reverso do colesterol.⁽²⁹⁾ Além disto, foi verificado que os níveis de HDL melhoram depois de vários meses de uma dieta isenta de glúten.⁽¹⁹⁾

Pitocco et al.⁽³⁰⁾ observaram que a espessura da camada íntima-média (c-IMT) foi maior no grupo com DM1 e DC, indicando a presença de aterosclerose subclínica mais grave nos pacientes com DM1 e DC, e Mollazadegan et al.⁽³¹⁾ observaram que o risco de doença cardiovascular foi maior nos pacientes com DM1 com menos de 10 anos de diagnóstico de DC e nos pacientes com DM1 com mais de 10 anos de diagnóstico de DC em comparação com o GC. Isto ocorre porque pacientes com DC apresentam pior controle glicêmico, favorecendo um estado de hiperglicemia crônica, resultando na formação de produtos finais de glicosilação avançada,⁽²¹⁾ os quais podem causar dano tecidual direto,⁽³²⁾ sendo responsáveis pelo desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica que afeta as artérias coronárias, favorecendo o aparecimento de doença cardiovascular.⁽³³⁾ Além disso, os níveis reduzidos de colesterol HDL também estão relacionados com importante aumento do desenvolvimento de aterosclerose e de doença cardiovascular.⁽³⁴⁾

CONCLUSÃO

Foi observada uma associação entre a doença celíaca e a presença de complicações do diabetes em pacientes com diabetes

mellitus tipo 1. Portanto, a presença de doença celíaca possivelmente constitui fator de associação importante para as complicações do diabetes, como nefropatia, retinopatia, neuropatia periférica, hipoglicemia grave, níveis menores de HDL-colesterol, aterosclerose subclínica e doença cardiovascular.

Devido à elevada prevalência de doença celíaca em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, a qual muitas vezes é assintomática nestes pacientes, é necessário que o rastreamento para a doença celíaca seja realizado o mais cedo possível, a fim de que o tratamento com dieta isenta de glúten seja estabelecido, de modo a proporcionar uma redução no risco de complicações do diabetes nestes pacientes. No entanto, novos estudos longitudinais devem ser realizados para confirmação destas hipóteses.

REFERÊNCIAS

- Bakker SF, Tushuizen ME, Von-Blomberg ME, Mulder CJ, Simsek S. Type 1 diabetes and celiac disease in adults: glycemic control and diabetic complications. *Acta Diabetol.* 2012; 50(3):319-24.
- Milech A, Angelucci AP, Golbert A, Oliveira JE, Vencio S, organizadores. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016 [Internet]. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2016. [citado 2015 Jun 21]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>
- Silva SH, Assunção Júnior DA, Rodrigues MQ, Figueira MS. Faixa etária predominante de internações por diabetes em crianças no Brasil. In: 12º Congresso Brasileiro de Medicina de Família e Comunidade. 2013 Maio a 2 junho, Belém, PA. p. 76-86. Resumo.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care* [Internet]. 2016[cited 2015 Nov 21];39 (Suppl 1):160. Available from: <http://www.healthmonix.com/ADAWebcastSOC2016/common/files/2016SofC.pdf>
- Gonçalves CB, Silva IN, Tanure MG, Bahia M. Estudo da prevalência da doença celíaca em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1: resultado de 10 anos de acompanhamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(5):375-8.
- Mont-Serrat C, Hoinoff C, Meirelles RM, Kupfer R. Diabetes e doenças auto-imunes: prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(9):1461-5.
- Gama e Silva TS, Furlanetto TW. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):122-6.
- Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. Potential coeliac disease in type 1 diabetes mellitus: does a positive antibody lead to increased complications? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(4):378-83.
- Mollazadegan K, Ludvigsson JF. Diabetes: microvascular complications in T1DM1 and coeliac disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6):320-2. Comment in: *Diabetes Care.* 2015;38(5):801-7.
- Tschiedel B. Complicações crônicas do diabetes. *JBM.* 2014; 102(5):7-12.
- Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, Zimmer KP, Fröhlich-Reiterer E, Scheuing N, Marg W, Stern M, Kapellen TM, Hauffa BP, Wölffe J, Holl RW; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes and celiac disease: a multicenter longitudinal analysis of 56,514 patients from the German-Austrian DPV Database. *Diabetes Care.* 2015;38(5):801-7.
- Mollazadegan K, Forde M, Lundberg S, Ludvigsson J, Ekblom A, Montgomery SM, et al. Risk of renal disease in patients with both type 1 diabetes and coeliac disease. *Diabetologia.* 2014;57(7):1339-45.
- Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2158-63.
- Remes-Troche JM, Rios-Vaca A, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Andrade-Zarate V, Rodriguez-Vallejo F, et al. High prevalence of celiac disease in Mexican mestizo adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(5):460-5.
- Saukkonen T, Vaisanen S, Aklerblom HK, Savilahti E; Childhood Diabetes in Finland Study Group. Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: a study of growth, glycaemic control, and experiences of families. *Acta Paediatr.* 2002;91(3): 297-302.
- Al-Agha AE, Alafif M, Abd-Elhameed IA. Glycemic control, complications, and associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes in Jeddah, Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2015;36(1):26-31.
- Picarelli A, Di Tola MD, Sabbatella L, Mercuri V, Pietrobono D, Bassotti G, et al. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: endothelial dysfunction. *Acta Diabetol.* 2011;50(4):497-503.
- Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, Schober E, Kordonouri O, Pozza SB, Holl RW; Diabetes Patienten Verlaufsdokumentationssystem-Wiss Study Group. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr.* 2011;158(4):589-93.
- Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, Rewers M, Taylor J, Emery LM, et al. Impact of celiac autoimmunity on children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007;150(5):461-6.
- Malalasekera V, Cameron F, Grixti E, Thomas MC. Potential reno-protective effects of a gluten-free diet in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(5):798-800.
- Castro E. O papel dos produtos finais de glicosilação avançada na nefropatia diabética. *Arq Med.* 2011;25(1):27-37.
- Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2013;36(2):316-21.
- Corrêa ZM, Eagle R Jr. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(3):410-4.
- Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2002;25(7):1117-22.
- Ferreira LT, Saviolli IH, Valenti VE, Abreu LC. Diabetes mellitus: hiperglicêmica crônica e suas complicações. *Arq Bras Ciênc Saúde* [Internet]. 2011[citado 2015 jun 21];36(3):182-8. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1983-2451/2011/v36n3/a2664.pdf>
- Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(1):37-40.
- Jessup AB, Law JR, Spagnoli A. Are HDL levels lower in children with type 1 diabetes and concurrent celiac disease compared with children with type 1 diabetes only? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(11-12):1213-6.
- Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):301-8.
- Las Casas FB, Santos LF, Thomazi MC, Silva NJ, Bussadori PF, Lanza e Passos R, et al. Avaliação do risco coronário: importância das apolipoproteínas. *Arq Bras Med.* 2007;64:182-9.

30. Pitocco D, Giubilato S, Martini F, Zaccardi F, Pazzano V, Manto A, et al. Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):531-5.
31. Mollazadegan K, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Long-term coeliac disease influences risk of death in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2013;274(3):273-80.
32. Schaan BD, Portal VL. Fisiopatologia da doença cardiovascular no diabetes. *Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul* [Internet]. 2004 [citada 2015 Dez 21];13(3):1-5. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/03/artigo07.pdf>
33. Barbosa JH, Oliveira SL, Seara LT. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. *Rev Nutr*. 2009; 22(1):113-24.
34. Ineu ML, Manenti E, Costa JL, Moriguchi E. Manejo da HDL: avanços recentes e perspectiva além da redução de LDL. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(6):718-24.