

Associação de diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca: muitas questões, poucas soluções

Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a lot of questions, some explanations

La asociación de diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca: muchas cuestiones, pocas explicaciones

Para a compreensão da associação de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e doença celíaca (DC) os estudos devem ser direcionados em dois sentidos. Um deles é o de analisar dentro de uma população de pacientes diabéticos como se desenvolve a doença celíaca, e na literatura esse tem sido o foco das atenções. O outro sentido busca analisar na população de celíacos o desenvolvimento do DM1, sendo esse último pouco estudado pelos pesquisadores. Independentemente do sentido escolhido essa associação exige reflexões sobre vários tópicos específicos mas, sob o ponto de vista prático, muito importante é a análise crítica de três itens:

1. A dificuldade de diagnosticar ambas as doenças;
2. as repercussões patogênicas de uma sobre a outra e;
3. conciliar a indicação das dietas próprias de cada doença e ponderar sobre seus resultados.

A associação DM1 e DC vem sendo progressivamente mais detectada e a prevalência atual de DC em população diabética pediátrica é maior do que na população geral. As taxas dessa associação variam nas diferentes regiões do mundo entre 1,3% a 21%, de acordo com inquéritos sorológicos para a DC com pesquisa dos anticorpos séricos antigliadina, antiendomíio e antitransglutaminase tecidual. Entretanto, o diagnóstico confirmado de DC por histologia revela, nestes trabalhos, uma prevalência menor, que varia de 0,97% a 16,4%¹.

É importante ressaltar os dados nacionais, cujos resultados estão inseridos entre os valores internacionais. No Brasil, três estudos pesquisaram a soropre-

valência da DC em população diabética pediátrica em diferentes regiões territoriais, e mostraram resultados diferentes. O primeiro estudo, de Baptista *et al.*², realizado em 2005 em São Paulo e Curitiba, mostrou uma soroprevalência de 8,7% e confirmação histológica de 4,8%. O segundo trabalho, realizado em Belo Horizonte por Tanure *et al.*³ em 2006, mostrou uma soroprevalência de 8,8% e uma confirmação histológica de apenas 2,6%. O terceiro estudo, realizado em Recife por Araújo *et al.*⁴ em 2006, avaliou somente a soroprevalência e encontrou um valor de 10,5%.

Esta discrepância entre soroprevalência positiva e histologia não conclusiva continua sendo um entrave no estabelecimento do diagnóstico da DC. No momento, o diagnóstico de DC só pode ser confirmado com a evidência de alteração histológica de classes III e IV de acordo com os critérios de Marsh⁵. Essa discrepância pode ser explicada em parte pelo modelo de estudo transversal desses inquéritos. Assim, no momento da coleta do sangue a sorologia pode estar positiva, mas a lesão histológica ainda não se desenvolveu plenamente – a DC pode estar numa fase latente ou potencial de acordo com os critérios de Ferguson *et al.*⁶.

Nessa linha de raciocínio é importante avaliar de modo longitudinal esses pacientes diabéticos. Um trabalho muito esclarecedor é de Barera *et al.*⁷, que acompanharam durante seis anos um grande grupo de crianças diabéticas com a sorologia para DC; verificaram que 60% dos diabéticos com DC já eram soropositivos no momento do diagnóstico do DM1 e os outros 40% foram diagnosticados como celíacos nos quatro anos seguintes. Esses autores enfatizam a

¹Professora Livre-docente em Pediatría – FMUSP

necessidade de se realizar anualmente sorologia para DC em todos pacientes diabéticos.

Um outro aspecto deve ser questionado, levando-se em conta que a DC nesses diabéticos é em geral assintomática ou oligossintomática – qual a repercussão da DC sobre a criança diabética? Valeria a pena impor à criança diabética com diagnóstico recente de DC e assintomática mais um ônus, que é a dieta sem glúten? O impacto da DC sobre o DM 1 ainda é objeto de discordância entre os pesquisadores. A DC pode induzir à má absorção de hidratos de carbonos e gorduras, o que pode ser favorável aos diabéticos. Isto, por reduzir os níveis hiperglicêmicos pós-prandiais e amenizar as alterações do metabolismo lipídico, promovendo até a redução da quantidade de insulina administrada.

Mohn *et al.*⁸ acompanharam por longos anos o surgimento da DC em diabéticos, e observaram que seis meses antes do diagnóstico da DC o paciente diabético apresentava crises freqüentes e graves de hipoglicemia e havia necessidade de menores doses de insulina. A partir da introdução da dieta sem glúten, nos seis meses seguintes as crises hipoglicêmicas cediam e as doses de insulina aumentavam. Esses autores alertam para a pesquisa de DC nos diabéticos com crises graves de hipoglicemia. Entretanto, outros autores não confirmam tais achados⁹.

Com relação à dúvida sobre a indicação ou não da dieta sem glúten ao diabético com DC recente e assintomático, estamos de acordo com os pesquisadores que sempre indicam o tratamento da DC. Devido ao fato da DC propiciar o desenvolvimento de outras co-morbidades: desordens auto-imunes, osteoporose, infertilidade, atraso puberal, anemia, desaceleração do crescimento estatural, linfomas e carcinomas do aparelho digestório^{10,11}. Portanto, embora a dieta sem glúten represente uma nova carga comportamental

para o diabético, ela tem o potencial de ser medida preventiva das situações citadas.

Ao analisar a associação DC e DM1 pelo outro sentido, isto é, partindo de uma população de celíacos e pesquisando o surgimento de diabetes, observa-se que a prevalência global de celíacos que evoluem para a DM1 é de 3,9%. A associação é menos freqüente nas crianças cujo diagnóstico de DC foi feito precocemente (com idade menor de dois anos a prevalência de DM1 é igual a 0,8%), e maior nos pacientes cujo diagnóstico de DC foi tardio (com diagnóstico aos dez anos ou mais a prevalência de DM1 é igual a 6,6%)^{10,12}.

Os autores interpretaram estes resultados como uma demonstração de que o paciente celíaco com pré-disposição genética para DM1 necessita de muito tempo de exposição ao glúten para que ocorra a reação auto imune responsável pelo desencadeamento do DM1^{10,12}. Essa interpretação encontra fundamento em estudos genéticos que tentam esclarecer a causa dessa associação. As duas doenças têm uma base genética comum ligada ao HLA-DR3 e HLA-DQ2. Foi observado que no doente celíaco com disposição genética para DM1 o complexo gliadina-transglutaminase, através mecanismo de mimetismo molecular, vai mediar a formação de auto-anticorpos envolvidos no DM1¹³.

A freqüência de DM1 em celíacos tem sido pouco pesquisada por problemas metodológicos, pois a determinação dos auto-anticorpos do DM1 é de difícil execução, onerosa e tem baixo valor preditivo positivo. Como citado acima, a dieta sem glúten instituída precocemente no celíaco retarda o surgimento de DM1 nos casos geneticamente predispostos. Resta ainda questionar se a dieta sem glúten vai proteger o diabético de sua inexorável evolução para as complicações vasculares. No momento, em que estas várias dúvidas estão presentes, a associação DC e DM1 já está bem estabelecida.

Referências

1. Araújo J, Silva GAP. Doença celíaca e diabetes melito tipo 1: explorando as causas dessa associação. Rev Paul Pediatr 2006;24:262-9.
2. Baptista LM, Koda YKL, Mitsunori R, Nishihara RM, Ioshii SO. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:621-4.
3. Tanure MG, Silva IN, Bahia M, Penna FJ. Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:155-9.
4. Araújo J, da Silva GAP, de Melo FM. Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr (Rio J) 2006;2:210-4.
5. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Marsh MN. Coeliac disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1997. p. 136-91.
6. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease: active, silent, latent, potential. Gut 1993;34:150-1.

7. 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-years prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109:833-8.
8. Mohn A, Cerruto M, Lafusco D, Prisco F, Tumini S, Stopponi O *et al.* Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;32:37-40.
9. Kaukinen K, Selmi J, Lahtela J, Siljamaki-Ojansuu U, Koivisto AM, Oksa H *et al.* No effect of gluten-free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease. Retrospective and controlled prospective survey. *Diabetes care* 1999;22:1747-8.
10. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorder in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
11. 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.
12. Vitoria JC, Castaño L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, Garcia-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:47-52.
13. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L *et al.* Tissue transglutaminase selective modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-7.

Endereço para correspondência:

Dra. Dorina Barbieri
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 647
Cerqueira César, São Paulo/SP
Cep 05403-900
E-mail: dorinab@uol.com.br

Recebido para publicação: 5/12/2006
Aceito para publicação: 12/12/2006