

RASTREIO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

BRUNELLI, Andressa Samira¹
ZUCHI, Marília Gabriela²
PESCADOR, Marise Vilas Boas³

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de doença celíaca em pacientes com diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) através da dosagem de anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA. **Sujeitos e métodos:** a população estudada constituiu-se de portadores de DM1 em acompanhamento em serviço público de saúde do município de Cascavel – Paraná. Foram analisados os seguintes parâmetros: gênero, idade atual, idade ao diagnóstico, tempo de diagnóstico e controle metabólico do diabetes (última hemoglobina glicada). Foram encaminhados 49 pacientes para avaliação laboratorial com o objetivo de detectar a presença de anticorpos marcadores de doença celíaca. **Resultados:** Um paciente foi excluído da amostra por apresentar deficiência de IgA, o que poderia representar um falso negativo, e outros dois por não comparecerem a coleta. 54,34% dos pacientes eram do sexo masculino, a média de idade no momento da avaliação foi de $28,55 \pm 10,63$ anos (7 a 57), com a idade ao diagnóstico de $19,77 \pm 10,31$ anos (3 a 45), e o tempo médio de duração da doença de $9,08 \pm 5,84$ anos (0,2 a 26). A média da IgA sérica foi de $252,11 \pm 91,83$ mg/dL (108,7 a 495,7), o anticorpo antitransglutaminase apresentou valores médios de $3,03 \pm 10,26$ U/mL (0,1 a 63), os mesmos foram positivos em 6,52% da amostra (3/46). **Conclusão:** Atendendo à freqüência e ao prognóstico inerente à DC, a necessidade de realizar rastreio em pacientes com DM1 é enfatizada. Os resultados observados sugerem fortemente que os portadores de DM1 devem ser conduzidos como um grupo de risco para DC, com o intuito de prevenir as possíveis complicações dessa patologia quando não tratada.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus Tipo 1, Doença Celíaca, Doenças autoimunes, Anticorpos.

SCREENING FOR PREVALENCY OF CELIAC DISEASE IN A COHORT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS PATIENTS

ABSTRACT

Purpose: Evaluate the prevalence of celiac disease in patients with previous diagnosis of Type 1 Diabetes Mellitus (DM1) by the dosage of antitransglutaminase antibody and seric IgA. **Subjects and methods:** the study population consisted of DM1 patients in follow-up at a public health service in the municipality of Cascavel - Paraná. Were analyzed the following clinical parameters: gender, current age, age at diagnosis, time of diagnosis and metabolic control of diabetes (last glycated hemoglobin). We submitted some patients (49) to a laboratory study with the objective of detecting the presence of celiac disease markers. **Results:** One patient was excluded from the sample because of IgA deficiency, which could represent a false negative, and another three because they did not attend to the data collection. Patients with 54.34% men, mean age of 28.55 ± 10.63 years (7 to 57), age at diagnosis of 19.77 ± 10.31 years (3 to 45), and a mean duration of 9.08 ± 5.84 years (0.2 to 26). The mean serum IgA was 252.11 ± 91.83 mg / dL (108.7 to 495.7), the antitransglutaminase antibody presented values of $3.03 \pm 10,26$ U / mL (0.1 to 63) , They were positive in 6.52% of the sample (3/46). **Conclusion:** Thus, Given the frequency and prognosis inherent to CD, the need for screening in patients with DM1 is emphasized. The results suggest strongly that patients with DM1 should be conducted as a risk group for CD, in order to prevent the possible complications of this pathology when untreated.

KEYWORDS: Type 1 Diabetes Mellitus, Celiac Disease, Autoimmune Diseases, Antibodies.

¹ Acadêmica do Curso de Medicina da FAG - Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz - Cascavel.

² Acadêmica do Curso de Medicina da FAG - Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz - Cascavel.

³ Médica endocrinologista no CISOP e professora da disciplina de Endocrinologia e Metabologia no Centro Universitário Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma endocrinopatia autoimune, caracterizada por hiperglicemia crônica resultante da insulinopenia decorrente da destruição seletiva das células β pancreáticas, correspondendo a cerca de 5 a 10% dos casos totais de diabetes. (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

A associação entre DM1 e outras desordens autoimunes é mencionada de longa data, em particular com as patologias autoimunes da tireoide e com a doença celíaca (DC). A prevalência da doença celíaca entre portadores de DM1 tem sido estimada em aproximadamente 4%, variando entre 0% a 10,4%, valor este, acima do esperado quando comparado com a população em geral, onde se espera em torno de 0,5% a 1% de celíacos. Acredita-se que esta associação ocorra por susceptibilidade genética devido ao antígeno de histocompatibilidade humana (HLA). O HLA corresponde a uma região genômica caracterizada pela sequência de genes presente no cromossomo 6p21, codificados pelos genes DQ2 e DQ8. Tanto a DC quanto o DM1 estão relacionados geneticamente com o sistema HLA DQA1, DQB1 e DRB1. (MONT-SERRAT, et al, 2008. ALVES, 2010. TANURE, et al, 2006).

A doença celíaca é uma enteropatia autoimune desencadeada pela ingestão do glúten; ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, sendo a presença do HLA DQ2 encontrada em mais de 90% dos celíacos. 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 do DM1 em alguns estudos. (VENTURA; MAGAZZU; GRECO, 1999. FARREL; KELLY, 2002).

O diagnóstico da doença celíaca é realizado através de uma associação da presença de manifestações clínicas e sorologias, sendo confirmado pela histologia através da biópsia da mucosa intestinal. Em relação a parte sorológica, há três principais testes que podem ser feitos: anticorpo antigliadina, anticorpo antiendomísio, e anticorpo antitransglutaminase tecidual, eles são utilizados para identificar qual paciente deverá ser submetido a biopsia intestinal, além de contribuírem para avaliação de regressão dos achados histológicos após o início do tratamento com restrição alimentar ao glúten. (FERREIRA; SEGAL, 2012).

Alguns pacientes podem ser portadores da deficiência da imunoglobulina A (IgA), podendo ocorrer resultados falso-negativos quando realizados os testes sorológicos do anticorpo antiendomísio e antitransglutaminase tecidual da classe IgA. Portanto, é indicado que se faça a dosagem sérica de imunoglobulina A em todos os indivíduos que realizarem teste sorológico para triagem de DC. (MONT-SERRAT, et al, 2008).

A maioria dos diabéticos portadores de doenças celíaca são oligossintomáticos ou apresentam sintomas atípicos da doença como: baixa estatura, anemia, hipoglicemias frequentes, retardo puberal e mal controle do diabetes; ao invés de manifestarem os sintomas clássicos que são principalmente a diarreia e desconforto abdominal, dificultando o diagnóstico e rastreamento da doença celíaca em indivíduos com DM1. (FARREL; KELLY, 2002. COLLIN, et al, 2002. FREEMARK; LEVITSKY, 2003). Alguns ensaios clínicos referem que 2 a 8% das crianças e adolescentes com atraso ponderal e estatural se revelam doentes celíacos, após o rastreamento para doença. (BARKER; LIU, 2008).

Os estudos avaliando a prevalência da coexistência do DM1 e DC no Brasil são escassos, apresentando variabilidade regional na prevalência entre 2,6% a 15,8% (BRANDT; SILVA; ANTUNES, 2004. BAPTISTA, et al, 2005). Além disso, os poucos estudos são realizados com indivíduos na faixa etária até 26 anos, sendo ainda a forma e frequência para realização do rastreamento ainda não padronizado para os portadores de DM1. Um estudo italiano com 4322 crianças e adolescentes diabéticos tipo 1 encontrou uma prevalência de doença celíaca de 6,8%, sendo o diagnóstico desta realizado em 95% dos casos num período de tempo de até 9,4 anos após o diagnóstico do diabetes, ocorrendo uma redução da prevalência conforme aumentava o tempo de duração do DM1.(CERUTTI, et al, 2004).

Assim sendo, o presente estudo tem como objetivos estimar a prevalência de DC em portadores de DM1, independente do tempo de doença e idade, através do rastreamento de anticorpos antitransglutaminase tecidual da classe IgA em um grupo de diabéticos de uma instituição pública no município de Cascavel – Paraná, além de analisar presença de sintomas de DC nestes pacientes.

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo de campo transversal, de caráter quantitativo realizado no ambulatório de endocrinologia do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CISOP), no município de Cascavel - PR. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Assis Gurgacz- FAG, com o número 54692316.5.0000.5219. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado por todos os participantes após os procedimentos envolvidos no estudo terem sido detalhadamente explicados.

A população estudada constituiu-se de pacientes com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) confirmado e já em tratamento, de ambos os sexos e de diferentes faixas etárias cadastrados

no banco de dados do ambulatório de endocrinologia do CISOP, que consentiram com o desenvolvimento da pesquisa, sendo a coleta de dados realizada no período de 01 de fevereiro de 2016 a 01 de novembro de 2016.

Foram excluídos do estudo todos os pacientes que não tinham o diagnóstico confirmado até o momento da coleta de dados, que não responderam ao contato telefônico até o período final da coleta de dados, bem como os pacientes que apresentavam deficiência de IgA.

A população selecionada foi caracterizada a gênero, idade atual, idade ao diagnóstico, tempo de diagnóstico da doença e controle metabólico (resultado da última hemoglobina glicada - A1C anterior a coleta de dados).

Foi realizado contato telefônico com 105 pacientes portadores de DM1 cadastrados no banco de dados, destes, 49 responderam ao contato e foram selecionados para participarem do estudo e encaminhados para realização da dosagem sérica do anticorpo antitransglutaminase (IgA), bem como, da imunoglobulina A (IgA) para exclusão de falsos negativos.

Os testes laboratoriais sorológicos foram realizados em laboratório, através da metodologia de fluoroenzimaimunoensaio (anticorpo antitransglutaminase IgA), e por meio de ensaio com imunoturbidimetria (IgA sérica).

Foi considerado screening positivo para doença celíaca, aqueles pacientes que tiveram como resultado o anticorpo antitransglutaminase maior que 10 U/mL, como indeterminado se o valor se mantivesse entre 7,1 e 9,9 U/mL e negativo os valores inferiores a 7 U/mL. A deficiência de IgA foi considerada quando o valor da IgA estava abaixo do limite inferior de referência para idade de cada participante.

3 RESULTADOS

Dos 105 pacientes que apresentavam o critério de inclusão para o DM1, 49 aceitaram participar do estudo e foram encaminhados para a dosagem do anticorpo antitransglutaminase classe IgA e dosagem de IgA sérica, dois indivíduos foram excluídos da amostra por não comparecerem para coleta de sangue na data agendada e um pela possibilidade de apresentar deficiência seletiva de IgA (IgA sérica 4,7mg/dL), o que poderia determinar resultado falso-negativo no antitransglutaminase. Assim, 46 pacientes finalizaram o estudo, sendo que 25 eram do sexo masculino (54,34%). Os dados demográficos e laboratoriais estão resumidos na tabela 1.

A amostra estudada apresentou uma idade média de $28,55 \pm 10,63$ anos (7 a 57), com a média de idade ao diagnóstico de $19,77 \pm 10,31$ anos (3 a 45), e um tempo médio de duração da doença de $9,08 \pm 5,84$ anos (0,2 a 26).

A média da IgA sérica foi de $252,11 \pm 91,83$ mg/dL (108,7 a 495,7), sendo que os valores de referência para a mesma apresentam variação com a idade, apenas um paciente de 47 amostras apresentou resultado de IgA sérica abaixo do valor esperado (4,7 mg/dL, referência – 40 a 350), sendo o mesmo excluído da análise dos dados, pela possibilidade de apresentar deficiência seletiva de IgA, o que poderia determinar resultado falso-negativo, em consequência disto seu anticorpo antitransglutaminase não teve valor de significância.

Os resultados do exame do anticorpo antitransglutaminase tiveram valores médio de $3,03 \pm 10,26$ U/mL (0,1 a 63). Os mesmos foram positivos em 6,52% da amostra, totalizando três pacientes com suspeita de doença celíaca, esses resultados estão resumidos na tabela 2.

Em relação a manifestações clínicas, na revisão de prontuários, não foram encontrados relatos de manifestações digestivas atribuíveis à DC, os três pacientes com screening sorológico sugestivo, foram questionados sobre sintomas típicos e atípicos relacionados a doença celíaca, como: dor epigástrica, dores abdominais, distensão abdominal, diarreia ocasional, baixa estatura, indisposição, fraqueza, entre outros. Negaram qualquer tipo de sintomas descritos anteriormente, mesmo com ingestão normal do glúten.

Tabela 1- Características demográficas e laboratoriais da população estudada

Variáveis	N= 46
Homens	54,34% (N 25)
Mulheres	45,66% (N 21)
Idade	28,55 (7-57)
Idade ao diagnóstico	19,77 (3-45)
Tempo de doença	9,08 (0,2-26)
HbA1C	9,59 (5,9-16,4)
Antitransglutaminase IgA	10,26 (0,1-63)

Fonte: Pesquisa de campo. N= numero de pessoas

Tabela 2- Dados dos pacientes com sorologia sugestiva para Doença Celíaca

SEXO	IDADE	TEMPO DE DOENÇA	HbA1C	ANTITRANSGLUTAMINASE	SINTOMAS
Masculino	7 ANOS	0,2 ANOS	13%	27	Assintomático
Feminino	23 ANOS	15 ANOS	7,4%	63	Assintomático
Masculino	28 ANOS	4 ANOS	11,4%	21	Assintomático

Fonte: Pesquisa de campo.

4 DISCUSSÃO

A soroprevalência para DC no grupo estudado foi alta, acima do descrito na literatura para a população geral em que se espera 1% de celíacos, e semelhante à relatada para os portadores de DM1 em diferentes partes do mundo. Entre os diabéticos tipo 1, esta prevalência pode variar de 0% a 10%, com relatos até de 21%. (BRANDT; SILVA; ANTUNES, 2004).

No grupo em estudo, a soroprevalência da DC foi de 6,52% (3/46), ou seja, cerca de seis a 20 vezes maior que aquela encontrada na população europeia, nos quais os valores encontrados ficam entre 0,3% e 1%. (CATASSI; FORNAROLI; FASANO, 2002).

De acordo com os autores Mont-Serrat, Hoineff, Meirelles & Kupper, 2008, a prevalência de soropositivos no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE) foi de 2,5%. Já no Instituto Materno Infantil de Pernambuco sorologia (AATg-humana) foi positiva em 21% (4/19) dos pacientes, de acordo com os autores Brandt, Silva e Antunes, 2004 (MONT-SERRAT, et al, 2008. BRANDT; SILVA; ANTUNES, 2004).

Em outro estudo foi encontrado um resultado de 9,7% do anticorpo antitransglutaminase positivo, segundo os autores Delor, Gaona e Amarilla, 2016. (DELOR; GAONA; AMARILLA, 2016). Neyda e colaboradores, descreveram uma prevalência de 3,38% (LANDAETA, et al, 2008). No Ambulatório de Diabetes do Departamento de Pediatria do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), encontrou-se 5,3% positividade para o anticorpo antiendomísio, com 4% de doentes celíacos confirmados, pelos autores Whitacker et al, 2008. (WHITACKER, et al, 2008). Queiroz e cols. (HC-FMUSP – dados não publicados) analisaram 121 crianças com DM1, dessas, 4,9% tinham anticorpos antitransglutaminase e antiendomísio positivos. (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

Haja vista a heterogeneidade clínica da DC e as dificuldades diagnósticas subseqüentes, o uso da triagem sorológica ajudou na investigação desta doença na população em geral, sobremodo entre os pacientes considerados de risco, como os diabéticos. Entre os marcadores sorológicos disponíveis, tanto o anticorpo antiendomisio quanto o anticorpo antitransglutaminase tecidual (anti-tTG) apresentam sensibilidade e especificidade elevadas, amplamente empregados nos programas de triagem, ademais demonstraram alta sensibilidade no monitoramento da adesão à dieta isenta de glúten, indispensável ao tratamento do paciente celíaco. (COLLIN, et al, 2005).

O presente estudo apresentou dados semelhantes a outros trabalhos realizados no Brasil, que apesar de escassos, mostram uma variabilidade regional na prevalência da doença celíaca coexistindo com DM1, variando de 2,6% a 15,8%. (BRANDT; SILVA; ANTUNES, 2004. BAPTISTA, et al, 2005).

Com base no conhecimento da associação entre DC e outras doenças autoimunes, vem sendo estudada a implementação da realização da triagem sorológica para DC entre portadores de DM1, e outras doenças com fisiopatogênese autoimune, como: tireoidite, dermatite herpética, síndrome de Sjogren, artrite reumatoide. (FARREL; KELLY, 2002).

No estudo atual, três pacientes (6,52%) apresentaram sorologia sugestiva de doença celíaca, mas nenhum deles relatou qualquer tipo de manifestação intestinal ou extraintestinal da doença. Segundo o autor Book, a maior parte dos pacientes com DM1 e DC apresentam pouco ou nenhum sintoma relacionado ao trato gastrointestinal, e quando estes estão presentes, frequentemente são leves e por vezes só referidos retrospectivamente, assim como os achados deste estudo, no qual os pacientes sugestivos para doença celíaca negaram qualquer tipo de sintomas típicos ou atípicos relacionados a DC (BOOK, 2002).

Ainda não existe conclusões quanto à influência da DC na quantidade total de insulina utilizada e nível de hemoglobina glicada (HbA1c). Kaspers e cols, não observaram diferenças quanto à dose de insulina utilizada, mas encontraram HbA1c significativamente menor no grupo com DC associada e atribuíram este fato à má-absorção decorrente da enteropatia celíaca (KASPERS, et al, 2004).

Medina e cols. não encontraram diferenças no valor da HbA1C após a retirada do glúten em pacientes com a associação DC e DM1 (MEDINA, et al, 2008). A presente pesquisa não encontrou nenhum achado de relevância quanto a ingestão de glúten nos pacientes com marcadores sorológicos positivos e pior controle metabólico da doença, desta forma são necessários mais estudos nesta área para que esta questão seja definitivamente esclarecida.

Em relação ao rastreamento da DC e DM1, Larsson e cols. recomendam a triagem ao diagnóstico do DM1 e anualmente por pelo menos dois anos. Já Freemark e Levitsky recomendam

o rastreamento até pelo menos a finalização da puberdade e do crescimento (FREEMARK; LEVITSKY, 2003). Dois dos indivíduos com sorologia positiva do grupo estudado já eram adultos (23 e 28 anos), sendo um desses com diabetes há 15 anos.

A Sociedade Internacional para o Diabetes na Criança e Adolescente (ISPAD) recomenda o rastreamento ao diagnóstico inicial do DM1 e anualmente até pelo menos cinco anos de doença. As recomendações da American Diabetes Association publicadas em 2012 não definem uma periodicidade para o rastreamento da DC em pacientes diabéticos (ADA, 2012).

A utilização da triagem sorológica contribui para aumentar o diagnóstico e a prevalência de DC nesta amostra de pacientes com DM1, fundamentando sua inclusão na rotina de seguimento destes pacientes, os 3 casos foram encaminhados para realização de biópsia confirmatória da doença, porém os resultados não estavam disponíveis até o momento. Segundo o guideline da North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGAN), a triagem deve ser periódica, com repetição quando houver sintomas, e, em especial, nos que apresentem HLA DQ2 ou DQ8 (HILL, et al, 2005).

Apesar das limitações deste estudo, os resultados observados sugerem fortemente que os portadores de DM1 devem ser conduzidos como um grupo de risco para desenvolver DC, condizendo com os dados da literatura, e que a realização periódica da sorologia nos portadores de DM1 deve ser feita, independente da presença de manifestações clínicas.

Embora não exista consenso sobre o rastreio da doença, a importância do diagnóstico da DC está na oportunidade de se instituir precocemente o tratamento com o intuito de prevenir as possíveis complicações dessa patologia quando não tratada (MONT-SERRAT, et al, 2008).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou a importância de realizar o rastreamento sorológico para pesquisa de doença celíaca em pacientes portadores de DM1, como seleção de indivíduos para biopsia intestinal confirmatória, além de investigação de sinais e sintomas típicos e atípicos, visto que a prevalência de doença celíaca neste grupo de pacientes é superior àquela esperada na população brasileira e mundial geral.

6 AGRADECIMENTOS

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo. Agradecimento especial ao laboratório Álvaro, que tornou possível a realização dessa pesquisa através do patrocínio para os testes sorológicos. Credito a Professora e Doutora Marise Vilas Boas Pescador, iniciadora da presente pesquisa, além de contribuir com informações, pacientes, e demais detalhes do atual estudo.

REFERÊNCIAS

ADA- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standart of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care.** 2012;35(1):41-2.

ALVES I.J. Doença Celíaca e sua associação com a Diabetes Mellitus tipo1. **Faculdade de ciências da nutrição e alimentação** 2010. Disponível em: http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/54505/3/139198_1061TCD61.pdf. Acesso em: 20 Out, 2015.

BAPTISTA, M.L; KODA, Y.K; MITSUNORI, R; NISIHARA, M.S; IOSHII, S.O. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2005;41(5):621-4.

BARKER, J.M; LIU, E. Celiac disease: Pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. **Adv Pediatr.** 2008; 55:349-65

BOOK, L.S. Diagnosing celiac disease in 2002: who, why and how? **Pediatrics** 2002;109:952-4.

BRANDT, K.G; SILVA, G.A.P; ANTUNES, M.M.C. Doença celíaca em um grupo de crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2004;48(6):823-7.

CATASSI, C; FORNAROLI, F; FASANO, A. Celiac disease: from basic immunology to bedside practice. **Clin Appl Immunol Rev.** 2002; 3(2):61-71.

CERUTTI, F; BRUNO, G; CHIARELLI, F; LORINI, R; MESCHI, F; SACCHETTI, C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. **Diabetes Care** 2004;(27):1294–1298.

COLLIN, P; KAUKINEN, K; VALIMAKI, M; SALMI, J. Endocrinological disorders and celiac disease. **Endocr Rev.** 2002;23(4):464-83.

COLLIN, P; KAUKINEN, K; VOGELSANG, H; KORPONAY-S, I; SOMMER, R; SCHREIER, E; et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. **Eur J Gastroenterol Hepatol.** 2005;17:85-91.

DELOR, R.E.R; GAONA, N.R.O; AMARILIA, L.A.E. Enfermedad celiaca silente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1: Silent celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. **Revista Cubana de Medicina**. 2016; 55(3)

FARREL, R.J; KELLY, C.P. Celiac Sprue. **N Engl J Med** 2002;346 (3):180-8.

FERREIRA, C; SEGAL, F. Projeto Diretrizes. **Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva**. Disponível em: http://sobed.org.br/web/pdf/DOENÇA_CELÍACA.pdf. Acesso em: 28 Out, 2012.

FREEMARK, M; LEVITSKY, L.L. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes. **Diabetes Care**. 2003;26(6):1932-9.

HILL, I.D; DIRKS, M.H; LIPTAK, G.S; COLETTI, R.B; FASANO, A; GUANDALINI, S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of coeliac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 2005;40:1-9.

KSDPERS, S; KORDONOURI, O; SCHOBER, E; GRABERT, M; HAUFFA, B.P; HOLL, R.W. German Working Group for Pediatric Diabetology. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. **J Pediatr**. 2004;145(6):790-5.

LANDAETA, N; FERNANDEZ, A; RODRIGUEZ, M; PIMENTEL, Z; MEDINA, M; ROSS, E. Enfermedad Celíaca en pacientes pediátricos con Diábetes Mellitus Tipo 1. Gen [Internet]. 2008 Jun [citado 2016 Dic 06]; 62(2): 96-99. Disponível em: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032008000200004&lng=es.

MEDINA, Y.N; LÓPEZ-CAPAPÉ, M; OREJAS, E.L; BLANCO, M.A; SALCES, C.C; CASTELLANOS, R.B. Impacto del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el control metabólico de la diabetes tipo 1. **An Pediatr (Barc)**. 2008;68:13-7.

MONT-SERRAT; HOINEIFF, C; MEIRELLES, C; RICARDO MR.; KUPFER, R. Diabetes e doenças auto-imunes: prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes portadores de diabetes melito tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab [online]**. 2008, vol.52, n.9, pp. 1461-1465. ISSN 1677-9487.

SILVA, MER; MORY, D; DAVINI, E. Marcadores genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008; 52/2:166-180

TANURE, M.G; SILVA, I.N; BAHIA, M; PENNA, F.J. Estudo da prevalência da doença celíaca em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1: resultado de 10 anos de acompanhamento. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 2006;42(2):155-9.

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

WHITACKER, F.C.F; HESSEL, G; LEMOS-MARINI, S.H.V; PAULINO, M.F.V.M; MINICUCCI, W.J; GUERRA-J, G. Prevalência e Aspectos clínico da associação de diabetes melito tipo 1 e doença celíaca. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2008; 52/4:635-641.