

**TEMA: ENDOCRINOLOGIA****A relação entre o Diabetes Mellitus tipo 1 e outras doenças autoimunes**

Maria Clara Silveira Caixeta<sup>1</sup>, Priscila Capelari Orsolin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina (UNIPAM).

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina (UNIPAM).

E-mail para contato: mariaclarasc@unipam.edu.br.

**Resumo:** O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, causada pela destruição das células beta-pancreáticas produtoras de insulina, com consequente deficiência da síntese deste hormônio. A relação encontrada entre DM1 e doença tireoidiana autoimune (DTAI) é bem explicada pelas reações imunológicas anormais direcionadas, concomitantemente, ao pâncreas e à glândula tireoide, as quais são mediadas principalmente pelo anticorpo anti-GAD. Quanto à Doença Celíaca, sabe-se que o principal determinante da suscetibilidade genética é a região genômica denominada HLA, caracterizada pela sequência de genes localizada no cromossomo 6p21. O presente estudo tem como objetivo identificar a relação entre o diabetes mellitus tipo 1 e outras doenças autoimunes. Este estudo trata de uma revisão integrativa da literatura, incluindo estudos publicados no período de 2018 a 2021, que seguiu as seguintes etapas: identificação do tema e estruturação da pergunta de pesquisa; definição dos critérios de inclusão e exclusão; seleção dos artigos nas bases de dados científicas; avaliação e análise dos estudos selecionados; interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa. A alta prevalência de associação do DM1 com outras doenças autoimunes, sobretudo a doença tireoidiana autoimune e a doença celíaca, indica a necessidade de realização rotineira de exames de rastreamento para essas comorbidades, sendo as pessoas com DM1 suscetíveis ao desenvolvimento de autoanticorpos, não apenas pancreáticos, mas também dirigidos a diversos outros tecidos e órgãos-alvo.

**Palavras-chave:** Autoanticorpos. Diabetes Mellitus tipo 1. Doenças autoimunes.

**INTRODUÇÃO**

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, causada pela destruição das células beta-pancreáticas produtoras de insulina, com consequente deficiência da síntese deste hormônio. Tal destruição ocorre, principalmente, devido à presença de autoanticorpos, como: anti-ilhota (ICA), anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anti-tirosina fosfatase (IA-2A), anti-insulina (IAA) e anti-transportador de zinco 8 (anti-ZnT8) (GOUGOURELAS *et al.*, 2021).

O processo imunológico que se desenvolve progressivamente nas células beta-pancreáticas destes indivíduos é capaz de afetar outros órgãos, resultando no surgimento de novas doenças autoimunes, tornando-as mais frequentes entre pacientes diabéticos quando comparados à população geral. Aquelas com maior prevalência são a tireoidite de Hashimoto e a doença de Graves (15-30%), denominadas em conjunto como doença tireoidiana autoimune (DTAI), seguidas pela doença celíaca (1-16%), gastrite autoimune e anemia perniciosa (5-10%), vitiligo (2-10%) e doença de Addison (0,5%) (RIBAS *et al.*, 2021).

Como fator causal para essa forte associação entre as doenças autoimunes, foi evidenciada a presença de uma origem genética comum entre elas, os haplótipos de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), assim como de defeitos na regulação do sistema imunológico dos indivíduos acometidos (GŁOWIŃSKA-OLSZEWSKA *et al.*, 2020).

Tendo em vista tais aspectos, a relação encontrada entre DM1 e DTAI é bem explicada pelas reações imunológicas anormais direcionadas, concomitantemente, ao pâncreas e à glândula tireoide, as quais são mediadas pelo anticorpo anti-GAD. O GABA, produto da reação enzimática desencadeada pelo seu antígeno (GAD), está presente tanto no interior das ilhotas pancreáticas quanto em outros tecidos, incluindo a tireoide. Ademais, a presença de tal anticorpo em pacientes com DM1 aumenta em até duas vezes o risco para o desenvolvimento de DTAI, quando comparados àqueles com sorologia negativa para este marcador (FROMMER; KAHALY, 2021).

Quanto à Doença Celíaca, sabe-se que o principal determinante da suscetibilidade genética é a região genômica denominada HLA, caracterizada pela sequência de genes localizada no cromossomo 6p21. HLA DR3-DQ2 e DR4-DQ8 são compartilhados pelo DM1, doença celíaca e outras doenças autoimunes. Tais moléculas de HLA se ligam a fragmentos específicos de glúten ou aos autoantígenos da ilhota, e apresentam estes antígenos às células T responsivas. Em um ambiente pró-inflamatório apropriado, a resposta autoimune resulta na destruição do enterócito intestinal e/ou célula beta-pancreática (GOODWIN, 2019).

## OBJETIVO

Identificar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a relação entre o diabetes mellitus tipo 1 e outras doenças autoimunes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que seguiu as seguintes etapas: identificação do tema e estruturação da pergunta de pesquisa; definição dos critérios de inclusão e exclusão; seleção dos artigos nas bases de dados científicas; avaliação e análise dos estudos selecionados; interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

Para estruturação da pergunta de pesquisa, foi utilizada a estratégia PICO (acrônimo para population, intervention, comparison e outcomes). A população (P) foi definida como pessoas com Diabetes Mellitus tipo 1; o segundo elemento, intervenção (I), não foi utilizado por não ser objeto da questão deste estudo; o terceiro elemento, comparação (C), foi a população adulta e pediátrica geral; (O), reconhecer a associação entre o Diabetes Mellitus tipo 1 e demais doenças autoimunes. Portanto, elaborou-se a seguinte questão norteadora: Existe relação entre o Diabetes Mellitus tipo 1 e o desenvolvimento de outras doenças autoimunes?

Inicialmente foi realizada consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), para conhecimento dos descritores universais. Deste modo, foram selecionados e utilizados os descritores controlados, em português: “Diabetes Mellitus tipo 1” e

“Doenças autoimunes”; entre cada um deles foi utilizado o operador booleano “AND”. A busca na literatura foi realizada nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na Scientific Electronic Library Online (SciELO). A sequência para triagem dos materiais foi: 1- Leitura do título; 2- Leitura dos resumos; 3- Leitura do trabalho na íntegra.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram estudos primários completos, nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra, produzidos entre os anos de 2018 a 2021. Os critérios de exclusão foram estudos que não contemplam a temática proposta. Pontua-se que os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

Como não foram realizadas pesquisas em seres humanos, nem utilizados dados confidenciais, institucionais ou pessoais, sendo toda a pesquisa baseada em dados secundários de estudos publicados em bases de dados eletrônicas, não foi necessária aprovação por parte do comitê de ética em pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos foram analisados de forma descritiva e sintetizados em um quadro (Quadro 1), com informações relevantes, sendo apresentada uma síntese de cada estudo. Depois das buscas, foi contabilizado um número de 27 artigos e após a triagem excluíram-se 20 trabalhos. No processo de análise, foram coletados dados referentes ao periódico (título, ano de publicação), aos autores e ao estudo (objetivo, referencial teórico, tipo de estudo, aspectos metodológicos e resultados). A interpretação dos dados foi fundamentada nos resultados da avaliação criteriosa dos artigos selecionados. Após a avaliação crítica, obteve-se uma amostra final de 7 estudos.

A coleta de dados foi realizada em duas etapas. A primeira consistiu na busca avançada nas bases de dados, como supracitado. Após o processo de seleção e identificação dos artigos que obedeceram aos critérios de inclusão estabelecidos, prévia leitura de todos os títulos e resumos, selecionaram-se publicações. Na segunda etapa, procedeu-se à leitura na íntegra, sendo que nenhum artigo foi excluído, pois todos contribuíram para a temática estudada.

**Quadro 1:** Resumo dos artigos selecionados para a revisão integrativa

Ano	Autores	Título	Principais conclusões
2018	LOPES, F. S. C.	Estudo da prevalência de Doenças Autoimunes Não-tireoidianas e da positividade dos Auto-anticorpos relacionados ao Diabetes Mellitus tipo 1 e à Doença Celíaca em Pacientes pediátricos e adultos com Tireoidite Autoimune e sua correlação com parâmetros clínicos.	Demonstrou que a associação autoimune mais encontrada foi com DAIT, seguida da doença celíaca. Ademais provou que a prevalência de DAIT foi maior naqueles com anti-GAD positivo.

2019	GOODWIN, G.	Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms.	A relação do DM1 com a doença celíaca se dá pelo compartilhamento dos antígenos HLA, os quais acabam por gerar a destruição do enterócito intestinal e/ou célula beta-pancreática.
2019	SHARMA, B. <i>et al.</i>	Coexistence of Autoimmune Disorders and Type 1 Diabetes Mellitus in Children: An Observation from Western Part of India.	Na população pediátrica com DM1, a associação mais encontrada foi com a doença celíaca, seguida pelo hipotireoidismo e a doença de Graves.
2020	GŁOWIŃSKA-OLSZEWSKA, B. <i>et al.</i>	Increasing Co-occurrence of Additional Autoimmune Disorders at Diabetes Type 1 Onset Among Children and Adolescents Diagnosed in Years 2010-2018-Single-Center Study.	O grupo de diabéticos mais propenso ao desenvolvimento de outra doença autoimune é de pacientes do sexo feminino, crianças mais velhas, e pacientes que testaram positivo para anticorpos anti-GAD.
2021	FROMMER, L; KAHALY, G. J.	Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease - The Genetic Link.	Indica que a relação entre o DM1 e a DAIT é em grande parte explicada pelo compartilhamento genético, principalmente dos antígenos HLA DQ2 e DQ8.
2021	GOUGOUREL AS, D. <i>et al.</i>	Associated autoimmunity in Type 1 Diabetes and latent autoimmune diabetes of adults: The role of glutamic-acid decarboxylase autoantibodies.	O desenvolvimento de doenças autoimunes associadas foi significativamente relacionado ao sexo feminino, idade avançada e anti-GAD positivo, que se mostrou um marcador independente de autoimunidade associado.
2021	RIBAS, F. G. O. <i>et al.</i>	Prevalência de outras doenças autoimunes em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1.	As doenças tireoidianas autoimunes foram a comorbidade encontrada com maior frequência associadas ao DM1.

A relação do Diabetes Mellitus tipo 1 e outras doenças autoimunes é, em grande parte, explicada pelo compartilhamento genético, principalmente dos haplótipos de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA). Tal informação corrobora o que é apresentado pelos autores Goodwin (2019) e Frommer e Kahaly (2021).

Ademais, os autores Lopes (2018) e Ribas *et al.* (2021) demonstraram que as doenças autoimunes que mais apresentam associação com o DM1 são as Doenças autoimunes da Tireoide (DAIT), seguidas pela Doença Celíaca. Porém, houve divergência com os autores Sharma *et al.* (2021), os quais demonstraram que especificamente na população pediátrica essa associação ocorre de maneira inversa.

Por fim, evidenciou-se que o desenvolvimento de outras doenças autoimunes está intimamente relacionado com o anti-GAD positivo. Tal fato foi demonstrado por

três estudos, em três diferentes anos de publicação, sendo eles: Lopes (2018), Glowinska-Olszewska *et al.* (2020) e Gougourelas *et al.* (2021).

## CONCLUSÃO

As pessoas com DM1 estão suscetíveis ao desenvolvimento de autoanticorpos, não apenas pancreáticos, mas também dirigidos a diversos outros tecidos e órgãos-alvo. A alta prevalência de associação do DM1 com outras doenças autoimunes, sobretudo a doença tireoidiana autoimune e a doença celíaca, indica a necessidade de realização rotineira de exames de rastreamento para estas comorbidades. A detecção precoce dessas doenças possibilita a aplicação de medidas para que repercussões negativas sobre o controle do DM1 e demais complicações sejam evitadas.

## REFERÊNCIAS

FROMMER, L.; KAHALY, G. J. Type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease - the genetic link. **Frontiers in endocrinology**, [S. l.], v. 12, p. 618213, 2021.

GŁOWIŃSKA-OLSZEWSKA, B. *et al.* Increasing co-occurrence of additional autoimmune disorders at diabetes type 1 onset among children and adolescents diagnosed in years 2010-2018 - single-center study. **Frontiers in endocrinology**, [S. l.], v. 11, p. 476, 2020.

GOODWIN, G. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: distinct autoimmune disorders that share common pathogenic mechanisms. **Hormone research in paediatrics**, [S. l.], v. 92, n. 5, p. 285-292, 2019.

GOUGOURELAS, D. *et al.* Associated autoimmunity in Type 1 Diabetes and latent autoimmune diabetes of adults: The role of glutamic-acid decarboxylase autoantibodies. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S. l.], v. 175, p. 108847, 2021.

LOPES, F. S. C. **Estudo da prevalência de doenças autoimunes não-tireoidianas e da positividade dos auto-anticorpos relacionados ao diabetes mellitus tipo 1 e à doença celíaca em pacientes pediátricos e adultos com tireoidite autoimune e sua correlação com parâmetros clínicos.** 2018. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Médicas, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

RIBAS, F. G. de O. *et al.* Prevalência de outras doenças autoimunes em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1. **Resid Pediatr.**, [S. l.], 2020.

SHARMA, B. *et al.* Coexistence of autoimmune disorders and type 1 diabetes mellitus in children: An observation from Western Part of India. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 22, 2019.