



Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Soroprevalência da doença celíaca em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1

Jacqueline Araújo¹, Gisélia Alves Pontes da Silva², Francisco Montenegro de Melo³

Resumo

Objetivo: A associação de doença celíaca e diabetes melito já é conhecida há várias décadas. Pode ser encontrada em uma grande proporção de pacientes diabéticos, que geralmente são assintomáticos. O objetivo do estudo foi avaliar a soroprevalência da doença celíaca em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1.

Métodos: Através de um estudo transversal, realizou-se triagem sorológica com anticorpo IgA antitransglutaminase humana em 354 crianças e adolescentes diabéticos, atendidos em ambulatórios de endocrinologia pediátrica de Recife, Pernambuco, no período de janeiro a junho de 2004.

Resultados: O antitransglutaminase humana foi positivo em 37/354 pacientes, resultando em soroprevalência de 10,5% (IC95% 7,6-14,2%). Dentre os pacientes soropositivos, houve predomínio do sexo masculino (56,8%) em relação ao feminino (43,2%), porém sem significância estatística. O anticorpo antiendomíio foi realizado nos pacientes com antitransglutaminase humana positivo, sendo negativo em 14/37 (37,8%) e positivo em 22/37 (59,5%).

Conclusões: A soroprevalência da doença celíaca em crianças e adolescentes diabéticos encontrada em Pernambuco é elevada, sendo comparável à observada em estudos da América do Norte e Europa e menor do que na África, sugerindo que a triagem sorológica para doença celíaca seja realizada em todas as crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(3):210-4: Diabetes melito tipo 1, doença celíaca, prevalência, crianças e adolescentes.

Introdução

A associação entre doença celíaca (DC) e diabetes melito tipo 1 (DM1) vem sendo estudada há cerca de 50 anos. Diversos estudos em todo o mundo têm demonstrado maior prevalência da DC em crianças, adolescentes e adultos com DM1¹. Ambas são condições auto-imunes resultantes de uma interação complexa entre fatores gené-

Abstract

Objective: The association between celiac disease and diabetes mellitus has been known for many decades. This combination can be observed in a large proportion of diabetic patients, who are generally asymptomatic. The objective of this study was to evaluate the seroprevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

Methods: This was a cross-sectional study employing antibody IgA anti-transglutaminase for the serological screening of 354 diabetic children and adolescents treated at pediatric endocrinology clinics in Recife, state of Pernambuco, during the period from January to June 2004.

Results: The human anti-transglutaminase test was positive in 37/354 patients, resulting in a seroprevalence of 10.5% (95%CI 7.6-14.2%). Male patients predominated (56.8%) over female patients (43.2%) among those that were seropositive, but without statistical significance. Anti-endomysial antibody testing was performed on patients with positive human anti-transglutaminase results, being negative in 14/37 (37.8%) and positive in 22/37 (59.5%).

Conclusions: The seroprevalence of celiac disease found in diabetic children and adolescents in Pernambuco is elevated, being comparable with levels observed in studies in North America and Europe and lower than in Africa, suggesting that serological screening for celiac disease should be performed for all children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(3):210-4: Type 1 diabetes mellitus, celiac disease, prevalence, children and adolescents.

ticos, imunológicos e ambientais. Ainda não está claro se a ocorrência simultânea das duas doenças está ligada a uma base genética comum, ou se, de fato, uma doença predispõe a outra; atualmente, a primeira hipótese é a mais aceita, podendo a associação dessas doenças ser explicada, pelo menos em parte, por compartilharem um mecanismo genético comum no sistema HLA (*human leukocyte antigen*)².

A DC em pacientes diabéticos era, anteriormente, considerada rara quando o diagnóstico se baseava apenas nas manifestações clínicas clássicas. Com o uso de marcadores sorológicos cada vez mais sensíveis, mostrou ser uma doença relativamente comum³⁻⁵. Habitualmente, os pacientes são assintomáticos, e o diagnóstico somente é feito através de estudos de triagem. A maioria dos pacientes diabéticos apresenta as formas subclínica ou silenciosa da DC⁶, e apenas cerca de 10% são identificados pela sintomatologia clássica².

1. Endocrinologista pediatria, Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP) e Hospital das Clínicas, Recife, PE. Mestre, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

2. Professora adjunta, UFPE, Recife, PE. Doutora, Univ. Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

3. Professor adjunto, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE. Mestre, UFPE, Recife, PE.

Artigo submetido em 24.10.05, aceito em 18.01.06.

Como citar este artigo: Araújo J, da Silva GA, de Melo FM. Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:210-4.

A DC não diagnosticada e não tratada é motivo de preocupação, pois ao longo prazo está associada a um maior risco de mortalidade e morbidade⁷. Embora não se tenha dúvida sobre a maior prevalência de DC em pacientes com DM1, ainda há controvérsias se um programa de triagem deve ser instituído de forma rotineira para a detecção das formas subclínicas ou silenciosas e qual o teste sorológico de escolha^{8,9}.

Diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de comparar a sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para DC. Atualmente, sabe-se que o anticorpo antiendomísio (AAE) e o anticorpo antitransglutaminase (anti-tTG) tecidual humana são superiores aos demais testes, porém ainda não está claro se há vantagem entre o AAE e o anti-tTG humana. Embora ambos apresentem elevada sensibilidade e especificidade, alguns estudos têm demonstrado graus de concordância variáveis^{9,10}. Recentemente, a Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica, analisando a literatura publicada de 1966 a 2003, definiu um novo consenso sobre a DC e recomenda o anti-tTG humana como teste de escolha para o triagem inicial em grupos de risco para a DC¹¹.

O objetivo deste estudo foi determinar a soroprevalência da DC em crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de DM1, utilizando o anti-tTG humana como teste de triagem.

Material e métodos

O presente estudo foi realizado nos serviços de endocrinologia pediátrica da rede pública de assistência à saúde do Recife, durante o período de janeiro a junho de 2004. O desenho foi descritivo do tipo corte transversal, tendo sido avaliadas crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de DM1 acompanhadas nesses serviços.

A amostra foi obtida por conveniência segundo a demanda dos ambulatórios, com estimativa do tamanho amostral baseada na soroprevalência de 21% observada em estudo realizado previamente em Pernambuco com um pequeno grupo de crianças e adolescentes diabéticos¹², com variação de 25% em torno da prevalência e intervalo de confiança de 95%. O tamanho amostral estimado foi de 231, tendo sido recrutados 361 pacientes. A população do estudo foi formada por pacientes diabéticos com idade de 2 a 19 anos e 11 meses. Foi considerada idade igual ou superior a 2 anos pela probabilidade de, em nosso meio, já terem sido expostos ao glúten da dieta por pelo menos 1 ano. Excluiu-se todos os pacientes com deficiência de IgA pela probabilidade de falso negativo para a IgA anti-tTG humana.

As variáveis utilizadas foram: idade, segundo Marcondes, sendo considerados crianças de 2 a 9 anos e 11 meses e adolescentes de 10 a 19 anos e 11 meses; diagnóstico prévio de DM1, segundo os critérios da Associação Americana de Diabetes. Soroprevalência positiva para anti-tTG humana com concentrações superiores a 20 U/ml e positiva para AAE com presença de fluorescência uniforme, na diluição de 1/5 do soro¹³. Foram considerados deficientes

de IgA os pacientes com níveis abaixo do normal, de acordo com a faixa etária¹⁴.

Todos os pacientes diabéticos com idade entre 2 e 19 anos e 11 meses que compareceram à consulta nesse período foram abordados e, após obtenção do consentimento livre e esclarecido, foi preenchido um questionário e colhida amostra de sangue, por punção venosa, em tubos sem anticoagulante, que eram depois centrifugados para separação do soro. As amostras eram alíquotadas e congeladas a -20 °C até a realização dos testes laboratoriais. Foram realizadas dosagens séricas imunoglobulina A (IgA) em todos os pacientes, anti-tTG humana (fração IgA) nos não-deficientes de IgA e o AAE (fração IgA) somente nos pacientes que apresentaram anti-tTG humana positivo.

O anti-tTG humana IgA foi realizado através da técnica de ensaio imunoenzimático (Biosystems, Espanha) por prova em microplaca, na qual anticorpos presentes no soro se ligam aos antígenos adsorvidos na superfície dos poços de microplacas de polietileno. Houve o cuidado com a realização dos controles que foram feitos em 10% das amostras.

Para a pesquisa do AAE, foi utilizada a imunofluorescência indireta, tendo como substrato cortes histológicos da porção distal de esôfago de macaco fixados em lâminas de microscópio (Biosystems, Espanha). O AAE do soro liga-se ao substrato e é revelado por anticorpos anti-IgA marcados com isotiocianato de fluoresceína¹³. Um técnico experiente em imunofluorescência realizou todas as leituras em microscópio LEITZ provido com lâmpada de mercúrio (Alemanha).

A dosagem da IgA foi realizada pela técnica de imunoturbidimetria, com kits fornecidos pela Biosystems (Espanha), e o sistema automatizado Cobas Mira Plus para realização dessas dosagens.

Os pacientes com sorologia positiva foram encaminhados para o ambulatório de gastroenterologia pediátrica para dar seguimento à investigação e tratamento. Todos os resultados dos exames, positivos e negativos, foram devidamente registrados no prontuário de cada paciente.

Os dados foram armazenados em um arquivo do Epi-Info 6.0. O programa Check foi utilizado, permitindo uma verificação automática dos erros ocorridos durante a entrada dos dados. Foi realizada a dupla entrada dos dados e utilizado o programa Validate. A soroprevalência foi calculada através da proporção dos indivíduos com sorologia anti-tTG humana positivo na população estudada, e foi calculado o intervalo de confiança (IC).

O projeto foi previamente avaliado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira.

Resultados

Durante o período de 1º de janeiro a 30 de junho de 2004, foram avaliados 361 crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de DM1. Sete indivíduos foram excluídos, por apresentarem deficiência de IgA, permanecendo no estudo um total de 354 pacientes. A mediana da idade foi de

12 anos (p25 = 9 anos, p75 = 15 anos), sendo 184/354 (52,0%) do sexo masculino e 170/354 (48%) do sexo feminino, procedentes de Recife e região metropolitana 172/354 (48,6%) e interior de Pernambuco 182/354 (51,4%).

O anticorpo anti-tTG humana foi positivo em 37 dos 354 pacientes estudados, resultando em soroprevalência geral de 10,5% (IC95% 7,6-14,2%). No grupo de crianças, a soroprevalência foi de 13,8% (IC95% 7,9-21,6%); nos adolescentes, de 9% (IC95% 5,7-13,2%). Observou-se um predomínio na faixa etária de crianças em relação aos adolescentes; entretanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,2$).

Nos pacientes com anticorpo anti-tTG positivo, a idade variou de 3 anos e 5 meses a 19 anos e 10 meses (mediana de 11 anos; p25 = 8 anos, p75 = 15 anos). Predominou o sexo masculino (56,8%) em relação ao feminino (43,2%), porém sem significância estatística ($p = 0,66$). A idade no diagnóstico do diabetes variou de 1 ano a 12 anos e 10 meses, (mediana de 5 anos; p25 = 3 anos, p75 = 8 anos), e o tempo do diagnóstico do diabetes, no momento da coleta do exame, variou de 1 mês a 16 anos e 10 meses, (mediana de 6 anos; p25 = 2 anos, p75 = 9 anos). Cerca de 19% (7/37) dos pacientes anti-tTG positivo tinham menos de 2 anos de diagnóstico do DM1 no momento da coleta, sendo 13% (5/37) com menos de 1 ano de diabetes.

O AAE foi realizado em todos os pacientes anti-tTG humana positivos, e observou-se que ele foi positivo em 22/37 (59,5%), negativo em 14/37 pacientes (37,8%) e inconclusivo em 1/37 (2,7%). Dentre os pacientes com anti-tTG positivo que tinham menos de 2 anos de diagnóstico do DM1, o anticorpo antiendomísio (EMA) foi positivo em três pacientes (3/7) e negativo em quatro (4/7).

Discussão

Diversos estudos têm demonstrado uma ampla variação geográfica na soroprevalência da DC em crianças e adolescentes diabéticos ao redor do mundo, sem, contudo, apresentar nenhuma relação com a incidência de DM1 ou da DC^{3,4,6,15,16}. Nos países nórdicos da Europa, observam-se as maiores incidências mundiais do DM1¹⁷. No entanto, estudos avaliando a soroprevalência da DC em crianças e adolescentes diabéticos, utilizando anticorpos antigliadina (AGA) como teste de triagem, encontraram resultados diferentes em países dessa mesma região: na Finlândia, em torno de 2,4%¹⁵ e na Dinamarca, 9,4%³. O mesmo acontece quando se comparam países europeus que utilizaram o AAE como teste de triagem, como na Hungria (11,7%)¹⁸, Itália (6%)¹⁹ e Áustria (3,5%)²⁰, sugerindo que essa variação pode ser devida a características populacionais ainda desconhecidas. Os estudos de soroprevalência da DC na América do Norte, utilizando AAE como teste sorológico, demonstraram resultados mais uniformes: no Canadá, em torno de 8%²¹ e nos EUA, 7%¹⁶. A maior soroprevalência mundial dessa associação foi observada na África (Argélia 13,7% e Líbia 21,3%)^{4,6}, embora esses estudos tenham utilizado o AGA, hoje considerado um teste sorológico menos sensível e específico.

A soroprevalência de DC em crianças e adolescentes diabéticos encontrada no presente estudo foi menor que a observada em países com condição socioeconômica comparável à nossa, como nos estudos da África utilizando o AGA⁴ ou na Índia, com o anti-tTG²², sendo semelhante ao dos EUA (11,6%)²³ e maior que o da Alemanha (4,4%)¹⁰, em estudos utilizando o anti-tTG humana como teste sorológico para a triagem.

O desenho transversal utilizado neste estudo permitiu avaliar a soroprevalência da DC na população selecionada em um determinado momento. Entretanto, sabe-se que pacientes com sorologia inicialmente negativa podem se tornar positivos para a DC ao longo do tempo. Ainda não há um consenso sobre a periodicidade da realização dos testes sorológicos em pacientes diabéticos. Alguns autores^{24,25} recomendam a triagem sorológica no momento do diagnóstico do DM1 e, depois, anualmente ou a cada 2 anos.

Embora o padrão-ouro para o diagnóstico da DC permaneça sendo as alterações histológicas¹¹, o fato de a biópsia ser um método invasivo impede a sua aceitação como método diagnóstico para a investigação inicial. Além disso, o amplo espectro da DC e as manifestações clínicas não específicas dificultam a identificação dos pacientes que necessitam ser submetidos a investigação. Muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de identificar métodos sorológicos de triagem com adequada sensibilidade e especificidade que possam, no futuro, substituir a biópsia no diagnóstico da DC^{9,10,15}.

Diversas publicações têm demonstrado a elevada acurácia do AAE^{9,13}. No entanto, existem algumas limitações ao seu uso em grande escala, como o custo elevado, técnica laboriosa e o fato de ser um método semiquantitativo sujeito, em parte, à avaliação do observador. Além disso, foi observado recentemente que pode haver uma correlação entre o grau de atrofia das vilosidades e a positividade do AAE, podendo ser negativo em pacientes com alteração parcial da mucosa intestinal²⁶. Em razão dessas dificuldades, o anti-tTG humana tem sido sugerido como o teste de eleição para a triagem inicial. Além de sensibilidade e especificidade comparáveis ao AAE, é um método mais simples, com possibilidade de análise de um grande número de amostras e menor custo⁹. Alguns autores observaram que, em pacientes com DM1 com a forma silenciosa da DC, o anti-tTG é um método mais sensível que o AAE¹⁰. Por outro lado, o elevado índice de falso-positivo em alguns estudos com o anti-tTG humana levou alguns autores a sugerir um novo protocolo utilizando o anti-tTG humana como triagem inicial, seguido do AAE nos casos positivos²⁷. Em publicação recente, a Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica recomenda o anti-tTG humana como teste de escolha para a triagem inicial em grupos de risco para a DC, seguido da biópsia intestinal. Somente quando as alterações histológicas não forem consistentes com a DC, considerar a realização do AAE, a determinação do HLA ou repetir a biópsia¹¹.

No presente estudo, optou-se por realizar sorologia seqüenciada, utilizando o anti-tTG humana como triagem inicial, seguido do AAE nos pacientes positivos. Observamos

que 37% foram anti-tTG positivo com AAE negativo. Além disso, encontramos EMA positivo em cerca de 43% dos pacientes anti-tTG positivos com menos de 2 anos de diabetes no momento da coleta da sorologia. A presença do EMA nos pacientes com pouco tempo de diagnóstico do DM1 pode sugerir maior probabilidade de DC, uma vez que esse anticorpo parece estar relacionado com o grau de lesão da mucosa. Somente com o seguimento dos pacientes e confirmação das alterações histológicas será possível chegar à conclusão se os resultados refletem elevado índice de falso-positivo do anti-tTG ou, por outro lado, maior sensibilidade do método.

Há fortes evidências para a associação entre deficiência de IgA e DC, com frequência de aproximadamente 2%, sendo 10 a 15 vezes mais comum do que na população geral²⁸. Indivíduos com deficiência de IgA e DC não formam anticorpos anti-IgA, e as sorologias para anti-tTG humana e AAE comercialmente disponíveis são habitualmente limitadas aos isótopos de IgA dos anticorpos. A dosagem de IgA sérica foi incluída no painel de testes do presente estudo, e observou-se que a deficiência foi confirmada em 7/361 (1,9%), sendo esses pacientes excluídos do estudo pela possibilidade de sorologia falso-negativa para DC.

Há sugestões de que a DC seja mais prevalente em faixas etárias mais elevadas, devido ao maior tempo de exposição ao glúten⁶. Porém, em grupos de risco como o DM1, essa associação não está bem estabelecida, uma vez que outros fatores podem estar envolvidos, como a idade no diagnóstico do diabetes e o tempo de diabetes no momento da avaliação. Neste estudo, observou-se predominância da soroprevalência no grupo de crianças quando comparado com os adolescentes, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,2$). Uma possível explicação é que o tamanho da amostra, estimado para crianças e adolescentes, não seja adequado para a análise por faixa etária. Outra possibilidade é que a idade no diagnóstico do diabetes seja um fator importante na prevalência da DC²⁰. Os estudos em crianças que tiveram diagnóstico de DM1 antes dos 5 anos de idade têm demonstrado auto-imunidade mais acentuada, com presença mais freqüente de anticorpos antiilhotas pancreáticas e antiinsulina do que no grupo de maior faixa etária, além de acentuada susceptibilidade genética demonstrada por associação mais freqüente com genótipo de risco do sistema HLA²⁹, levando a crer que crianças mais jovens no diagnóstico possam apresentar risco mais elevado de desenvolver outras doenças auto-imunes e de base biológica semelhante, como a DC.

Calliari³⁰ sinaliza que a associação DC e DM1 deveria ser mais valorizada no acompanhamento dos pacientes diabéticos e propõe a realização de estudos multicêntricos no Brasil. A soroprevalência de 10,5% observada no presente estudo é elevada, sugerindo que a triagem para DC deve ser realizada de forma rotineira em crianças e adolescentes com DM1. Contudo, somente após realização da biópsia intestinal desses pacientes e a obtenção da prevalência da DC através das alterações histológicas será possível estabelecer o valor do anti-tTG humana como teste de triagem para a nossa população.

Agradecimentos

Este trabalho tornou-se possível graças ao financiamento para compra dos kits sorológicos do Laboratório Novo Nordisk.

Agradecemos à equipe do Laboratório de Patologia e Análises Clínicas Diva Montenegro (LAPAC), na pessoa do Prof. Francisco Montenegro e Suely Lyra, pela dedicação a esta pesquisa.

Agradecemos também à Dra. Elcy Falcão, Dra. Amélia Melo e Dra. Cíntia Waechter, pela ajuda na captação de pacientes.

Referências

- Koletzko S, Burgin-Wolff A, Koletzko B, Knapp M, Burger W, Gruneklee D. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents. A multicentre study. *Eur J Pediatr*. 1988;148:113-7.
- Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and coeliac disease. *Endocr Rev*. 2002;23:464-83.
- 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 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr*. 2001;90:1238-43.
- 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 mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19:69-75.
- Boudraa G, Hachlaf 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 Paediatr Suppl*. 1996;412:58-60.
- Brook LS. Diagnosing coeliac disease in 2002: who, why, and how? *Pediatr*. 2002;109:952-4.
- 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.
- Schober E, Rami B, Granditsch G, Crone J. Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: to screen or not, to treat or not? *Horm Res*. 2002;57 Suppl 1:97-100.
- Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of coeliac disease: a prospective study. *Clin Chem*. 2002;48:1546-50.
- Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Webert 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 mellitus. *Diabet Med*. 2000;17:441-4.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guidelines 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;40:1-19.
- Brandt KG, Silva GAP, Antunes MC. Doença celíaca em um grupo de crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:823-7.
- Grodzinsky E, Hed J, Skoght T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for coeliac disease in asymptomatic patients. *Allergy*. 1994;49:593-7.
- Naspitz CK, Solé D, Sampaio C, Magda MS, Gonzalez CH. Níveis séricos de IgG, IgM, IgA em crianças brasileiras normais. *J Pediatr (Rio J)*. 1982;52:121-6.
- Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Honen J, Tuomilehto-Wolf E, Akerblom HK. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med*. 1996;13:464-70.
- Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of coeliac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:462-5.

17. 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.
18. Arato A, Korner A, Veres G, Dezsofi A, Ujpal I, Madacsy L. Frequency of coeliac disease in Hungarian children with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr.* 2003;162:1-5.
19. Barera G, Bianchi C, Calisti L, Cerutti F, Dammacco F, Frezza E, et al. Screening of diabetic children for coeliac disease with anti gliadin antibodies and HLA typing. *Arch Dis Child.* 1991;66:491-4.
20. Schober EB, Bittmann G, Granditsch WD, Huber A, Huppe A, Jager G, et al. Screening by anti-endomysium antibody for coeliac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:391-6.
21. Fraser-Reynolds KA, Butzner JD, Stephure DK, Trussell RA, Scott RB. Use of immunoglobulin A-antiendomysial antibody to screen for coeliac disease in North American children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1985-9.
22. Kanungo A, Shtauvere-Brameus A, Samal KC, Sanjeevi CB. Autoantibodies to tissue transglutaminase in patients from eastern India with malnutrition-modulated diabetes mellitus, insulin-dependent diabetes mellitus, and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;958:232-4.
23. Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express coeliac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun.* 1999;13:143-8.
24. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of coeliac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics.* 2002;109:833-8.
25. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid coeliac disease and microvascular complications. *Diabetes Care.* 2005;28:2170-5.
26. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative coeliac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci.* 2004;49:546-50.
27. Lock RJ, Stevens S, Pitcher MC, Unsworth DJ. Is immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody a reliable serological marker of coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:467-70.
28. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. *Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). Gut.* 1998;42:362-5.
29. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Childhood Diabetes in Finland. Diabetes Care.* 1999;22:1950-5.
30. Calliari LE. A auto-imunidade extra-pancreática no DM1: pesquisando também a doença celíaca. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:785-6.

Correspondência:
Jacqueline Araújo
Rua Dhália, 304/902, Boa Viagem
CEP 51020-290 – Recife, PE
Tel.: (81) 3326.0891, (81) 3445.1145
E-mail: araujoj@hotmail.com.br