

DIABETES TIPO 1 E COMORBIDADES AUTOIMUNES ASSOCIADAS: IMPLICAÇÕES PARA OS PACIENTES PEDIÁTRICOS

Rogéria Gabriela Campos de Andrade¹, Fernanda Araújo Leite², Aline Lima da Silva³, Amanda Conceição Silva Pires⁴, Juliana Corrêa do Carmo Cancino⁵, Danielle Cristina Zimmermann Franco⁶.

RESUMO: O diabetes tipo 1 (DM1) é uma enfermidade autoimune que afeta as células β do pâncreas e frequentemente se associa a outras doenças autoimunes, especialmente à doença da tireoide. Apesar de sua base genética, muitos pacientes não possuem histórico familiar ou combinação de alelos de alto risco, tornando sua prevenção um desafio. A destruição das células β se dá por autoimunidade multifatorial, e a coexistência de outras doenças autoimunes pode ser devido à semelhança de antígenos em diversos tecidos. Entre as enfermidades autoimunes relacionadas ao DM1, destacam-se a gastrite tipo A, doença celíaca, vitiligo, artrite reumatoide e lúpus. Profissionais de saúde devem estar atentos a possíveis distúrbios autoimunes em pacientes com DM1, principalmente em crianças, pois a coexistência de doenças pode complicar o tratamento. A abordagem deve ser ampla e criteriosa, evitando problemas de desenvolvimento nas crianças. Por fim, dada a crescente prevalência do DM1, é essencial uma equipe multiprofissional para oferecer suporte adequado ao paciente e sua família.

Palavras-chave: Autoimunidade. Crescimento e desenvolvimento. Comorbidade Associada.

Área Temática: Medicina.

ABSTRACT: Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease that affects the β cells of the pancreas and is frequently associated with other autoimmune diseases, especially thyroid disease. Despite its genetic basis, many patients have no family history or combination of high-risk alleles, making prevention a challenge. The destruction of β cells occurs due to multifactorial autoimmunity, and the coexistence of other autoimmune diseases may be due to antigen similarities in various tissues. Among the autoimmune diseases related to T1D, gastritis type A, celiac disease, vitiligo, rheumatoid arthritis, and lupus stand out. Healthcare professionals should be alert to potential autoimmune disorders in T1D patients, especially in children, as coexisting diseases can complicate treatment. The approach should be comprehensive and judicious, preventing developmental issues in children. Lastly, given the rising prevalence of T1D, a multidisciplinary team is essential to provide adequate support to the patient and their family.

Keywords: Autoimmunity. Growth and development. Associated comorbidity.

¹Centro Universitário Presidente Antônio Carlos Juiz de Fora, Minas Gerais.

² Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, Juiz de Fora, Minas Gerais.

³ Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, Juiz de Fora, Minas Gerais.

⁴ Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, Juiz de Fora, Minas Gerais;

⁵ Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, Juiz de Fora, Minas Gerais.

⁶ Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, Juiz de Fora, Minas Gerais.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma condição autoimune que resulta na destruição das células beta pancreáticas responsáveis pela produção de insulina. Isso leva à incapacidade do paciente em sintetizar total ou parcialmente esse hormônio vital. A insulina desempenha um papel anabólico crucial, exercendo diversos efeitos no metabolismo de glicose, lipídios, proteínas e minerais, bem como no crescimento. Sua função primordial é permitir a entrada de glicose nas células musculares e adiposas, ao mesmo tempo que estimula o fígado a armazenar glicose sob a forma de glicogênio e a sintetizar ácidos graxos. Além disso, a insulina promove a captação de aminoácidos, inibe a quebra de gordura no tecido adiposo e estimula a absorção de potássio pelas células.¹

A glicose presente no sangue é captada pelos tecidos, principalmente os musculares, onde é armazenada na forma de glicogênio. O glicogênio muscular passa por oxidação até se converter em ácido pirúvico, que por meio de uma série de reações é transformado em anidrido carbônico e água. A glicose, composta por seis átomos de carbono e com a fórmula química $C_6H_{12}O_6$, representa uma fonte ubíqua de energia para todos os organismos, sendo essencial para sustentar tanto a respiração celular aeróbica quanto anaeróbica.¹

O DM1 é uma das enfermidades crônicas mais prevalentes em crianças, e a constante elevação de sua incidência é motivo de preocupação. Ele constitui aproximadamente até 10% de todos os casos de diabetes em nível mundial.² Embora possa manifestar-se em qualquer faixa etária, é mais comumente diagnosticado entre os 4 e 6 anos de idade, assim como durante a puberdade (entre 10 e 14 anos). A incidência da doença varia significativamente entre regiões geográficas, sendo consideravelmente rara em populações asiáticas, porém mais proeminente em povos das Américas e da Europa.² Em uma análise abrangente englobando 193 estudos, constatou-se que a incidência de diabetes tipo 1 era de 15 casos por 100.000 pessoas, com uma prevalência de 9,5% (IC 95%: 0,07 a 0,12) em escala global.³⁻⁵

O desenvolvimento da doença ocorre em três estágios. No primeiro estágio, a condição é assintomática e caracteriza-se por níveis normais de glicose em jejum e tolerância à glicose, entretanto, autoanticorpos pancreáticos maiores ou iguais a 2 estão presentes. No segundo estágio, os autoanticorpos pancreáticos aumentam para valores maiores ou iguais a 2, enquanto surgem sinais de disglícemia, como glicose em jejum alterada (entre 100 e 125 mg/dL) ou diminuição na tolerância à glicose (glicose 2 horas após teste de tolerância oral entre 140 e 199 mg/dL), bem como hemoglobina A1c na faixa de 5,7% a 6,4%. Apesar dessas alterações, os indivíduos continuam assintomáticos. No estágio 3, instaura-se o quadro de

diabetes ou hiperglicemia crônica, marcando a progressão completa da doença, apresentando sintomas clínicos e a presença de dois ou mais autoanticorpos pancreáticos.⁵⁻⁷

O DM_I é uma doença autoimune órgão-específica categorizada como uma reação de hipersensibilidade do tipo II. Nessa reação imune mediada por anticorpos, imunoglobulinas G (IgG) ou IgM se direcionam contra antígenos celulares ou da matriz extracelular, resultando em destruição celular, perda funcional ou dano tecidual. A DM_I frequentemente está associada a outras doenças autoimunes, sendo a tireoidite a mais comum. Estima-se que mais de 90% dos pacientes com DM_I possuam essa associação com alguma doença autoimune da tireoide. Cerca de 20% das crianças com DM_I, após o diagnóstico dessa condição, apresentam anticorpos antitireoidianos, especialmente meninas. Adicionalmente, pacientes com anticorpos antitireoidianos têm 18 vezes mais chances de desenvolver distúrbios da tireoide do que aqueles sem esses anticorpos.⁸

A patogênese do DM_I resulta de uma complexa interação entre as células beta pancreáticas e as respostas imunes inata e adaptativa. A investigação sobre se existe um gatilho específico para o início do ataque às células beta ou se a resposta imune é um evento aleatório estocástico tem sido objeto de especulação e controvérsia. Algumas infecções virais estão associadas ao surgimento da doença. Uma hipótese é que indivíduos com diabetes tipo 1 possam ter uma infecção viral crônica atípica nas células beta, levando a inflamação crônica e ao desenvolvimento de autoimunidade.⁹

547

Entretanto, dada a compreensão atual do risco aumentado de pacientes com DM_I desenvolverem outras doenças autoimunes, como doença celíaca ou vitiligo, além da tireoidite, sugere-se a existência de fatores etiológicos comuns entre essas condições. Nesse contexto, estudos genéticos identificaram diversos loci consistentemente associados à DM_I que também representam fatores de risco genéticos estabelecidos para outros distúrbios do sistema imunológico.¹⁰

A presente revisão teve por objetivo central determinar quais são as doenças autoimunes de maior incidência na população com DM_I, elucidando a relação das mesmas a partir do mecanismo imunopatogênico.

METODOLOGIA

Este estudo tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, que permite uma abrangente análise de trabalhos publicados, auxiliando discussões sobre metodologias e resultados, além de oferecer reflexões para futuras pesquisas. O objetivo desta abordagem é compreender profundamente um fenômeno com base em trabalhos anteriores. A pesquisa

foi organizada seguindo etapas recomendadas por Souza e Silva¹¹:

- Identificação do tema e definição da hipótese ou questão de pesquisa;
- Estabelecimento de critérios para a seleção de estudos e busca na literatura;
- Especificação das informações a serem coletadas dos estudos escolhidos e categorização destes;
- Avaliação dos trabalhos incluídos na revisão;
- Interpretação dos resultados obtidos;
- Apresentação e discussão das descobertas.

A questão central abordada foi a relação entre a presença de outras doenças autoimunes em pacientes diagnosticados com DM1. A hipótese investigada sugere que pacientes com DM1 possuem uma predisposição imunológica que os torna suscetíveis a desenvolver outra doença autoimune.

Para conduzir a pesquisa, utilizaram-se os descritores "Diabetes mellitus type 1", "Autoimmune disease" e "Autoimmunity" na base de dados Medline. Os critérios de seleção incluíram publicações de 2002 a 2022, em inglês e português, abrangendo ensaios clínicos controlados randomizados, ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controle e revisões sistemáticas, em linha com a natureza integrativa da revisão. Foram excluídos trabalhos disponíveis somente como resumos ou com metodologias mal definidas ou descritas de forma insatisfatória.

A informação recolhida dos estudos selecionados relacionou-se às hipóteses sobre o desenvolvimento de DM1, fatores que elevam a chance de outro distúrbio imunológico e incidência de doenças autoimunes em pacientes com DM1. Todos os trabalhos encontrados foram avaliados em termos de relevância ao tema e qualidade metodológica antes de serem integrados à revisão.

Finalmente, os resultados dos estudos foram comparados entre si e com outras publicações pertinentes, permitindo validar ou refutar a hipótese inicial.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia do DM1

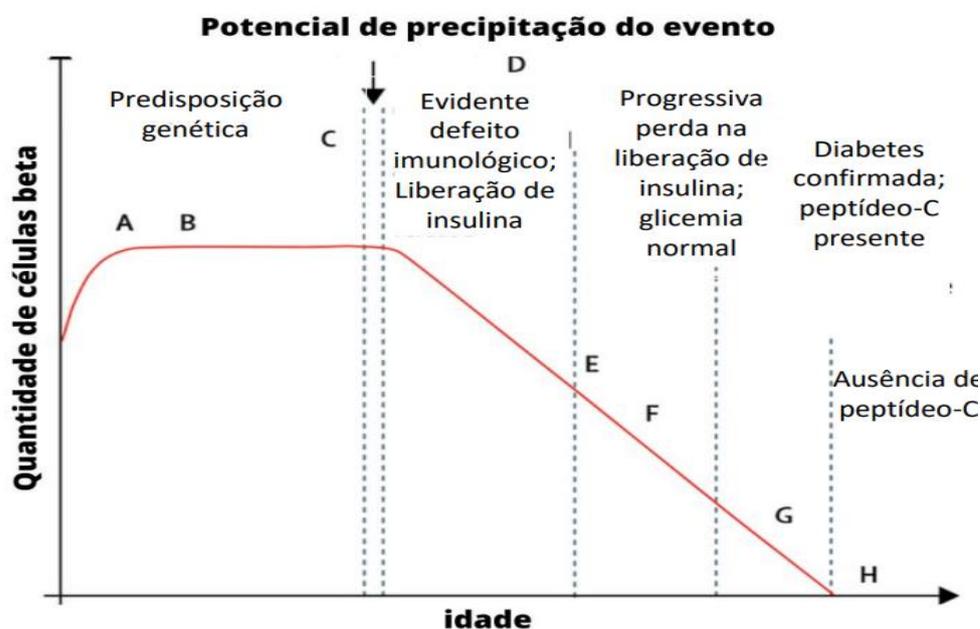
DM1 é uma enfermidade autoimune persistente marcada pela insuficiência de insulina e a conseqüente hiperglicemia. Mesmo com avanços significativos no entendimento dessa doença nas últimas três décadas, aprofundando o conhecimento sobre

sua genética, epidemiologia, imunidade e função das células β , ainda há muitas incógnitas sobre esse distúrbio.¹²

Embora existam reconhecidos fatores genéticos, a maioria dos indivíduos com diabetes tipo 1 não possui familiares afetados ou a combinação específica de alelos de risco do antígeno leucocitário humano (HLA). Esse desafio na previsibilidade complica as estratégias de prevenção primária.¹³

A Figura 1, que se segue, ilustra os principais eventos associados à evolução da doença conforme o modelo de Eisenbarth.¹⁴ Estes eventos, distribuídos ao longo do tempo (anos), são delineados por linhas tracejadas.

Figura 1: Modelo de Eisenbarth da história natural do diabetes tipo 1.



Fonte: Adaptado de Atkinson et al.¹⁵

Os desafios desse modelo, considerando a crescente complexidade do DM1, incluem: precipitar eventos imunológicos que podem ocorrer no período pré-natal (representado pelo momento A na figura 1); grande variação na massa e função inicial das células β , defeitos em um ou ambos os critérios podem ocorrer durante o desenvolvimento (B); o início da autoimunidade medido por autoanticorpos, mas outras anormalidades imunológicas provavelmente precedem a presença de anticorpos pancreáticos detectáveis (C); o ambiente do paciente que pode afetar todo o curso da doença (D); a perda de células β pode recidivar ou regredir (E); a disglucemia ocorrer antes do diagnóstico clínico (F); o declínio na função das células β pode não espelhar o declínio na massa das células β — métodos para medir a massa das células β não foram estabelecidos (G); e o peptídeo C residual é detectável em muitas pessoas que têm diabetes tipo 1 (H) de longa duração. Além disso, a progressão

através dos estágios A–C é heterogênea e será afetada por características imunológicas, genéticas e ambientais importantes (ou seja, idade, índice de massa corporal).¹⁵

Mais de 90% das pessoas com diabetes tipo 1 recém-diagnosticadas têm anticorpos mensuráveis contra proteínas específicas das células β , incluindo insulina, glutamato descarboxilase, antígeno 2 das ilhotas, transportador de zinco-8 e tetraspanina-7.¹⁶ Estudos de coorte envolvendo indivíduos com alto risco genético para diabetes, desde o nascimento, mostraram um pico de incidência do primeiro desenvolvimento de autoanticorpos antes dos 2 anos de idade. A maioria das pessoas com um único autoanticorpo não progrediram para DM1, mas a soroconversão para a presença de dois ou mais autoanticorpos séricos em crianças foi associada a um risco de 84% de diabetes clínico tipo 1 até os 18 anos de idade.¹⁷

O alto risco de progressão na presença de múltiplos autoanticorpos levou a uma redefinição dos estágios do diabetes tipo 1. Neste novo paradigma, um caso pré-clínico de estágio 1 de diabetes tipo 1 é definido como a presença de dois ou mais autoanticorpos, enquanto os estágios 2 e 3 são definidos como a progressão de anormalidades metabólicas de glicemia anormal para diabetes evidente, diagnosticado por critérios padrão, como foram descritos (Quadro 1) por Greenbaum et al.

Quadro 1: Estágios de desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 1.

Estágio	Caracterização
Risco genético	Ponto de partida. O risco de desenvolver DM1 é 15 vezes maior em alguém com parentes próximos diagnosticado com a doença.
Ativação da imunidade	As células beta são atacadas por componentes da imunidade.
Resposta Imune	Desenvolvimento de autoanticorpos.
Estágio 1	Glicemia normal. Presença de ≥ 2 autoanticorpos.
Estágio 2	Glicemia alterada. Presença de ≥ 2 autoanticorpos.
Estágio 3	Diagnóstico clínico. Presença de ≥ 2 autoanticorpos.
Estágio 4	Convivência com a doença por longo prazo.

Fonte: Adaptado de Greembaum et al.¹⁷

A transição da presença de autoanticorpos nas ilhotas para o diagnóstico clínico de diabetes pode demorar de meses a anos. Ao categorizar a presença de múltiplos autoanticorpos como "estágio 1", é possível direcionar tratamentos imunológicos de forma mais efetiva, tornando os objetivos primários mais tangíveis e viabilizando estudos de intervenção precoces.¹⁷

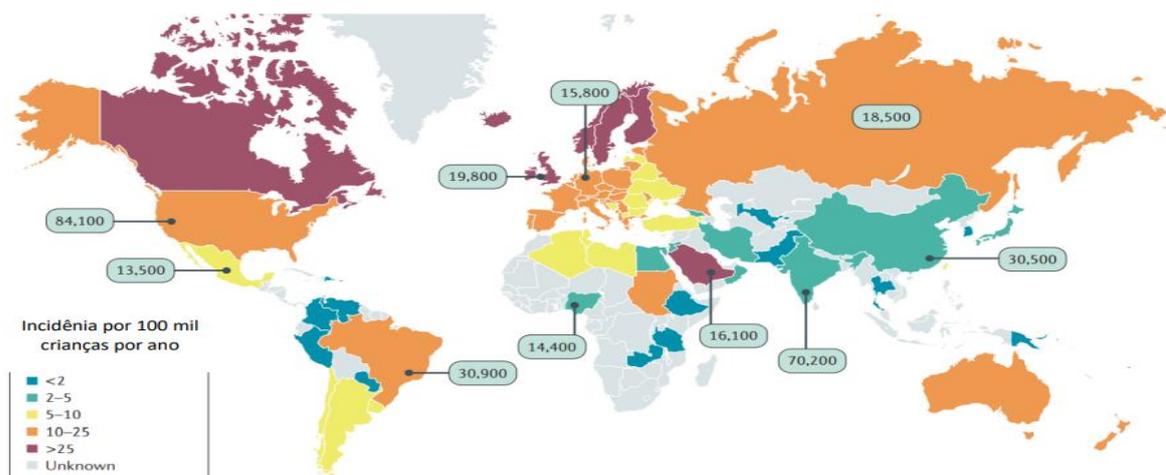
Mesmo com os avanços tecnológicos, a gestão da glicose no sangue para muitos com diabetes tipo 1 ainda não é ideal. Além disso, muitos pacientes não conseguem obter tratamentos contemporâneos devido ao elevado custo, mesmo dos tratamentos fundamentais. Enquanto as perspectivas e a qualidade de vida para esses pacientes têm visto melhorias notáveis, uma cura definitiva para o diabetes tipo 1 continua a ser um desafio.

Conforme a Federação Internacional de Diabetes, 8,8% dos adultos globalmente são portadores de diabetes e apenas uma fração destes, entre 10-15, possui DM1, tornando o diabetes tipo 2 (DM2) a variante mais prevalente. Contudo, quando a análise recai sobre faixas etárias mais jovens, o DM1 é o tipo predominante em crianças abaixo de 15 anos, com mais de meio milhão de crianças convivendo com essa condição ao redor do mundo.⁸

Epidemiologia nacional e global de DM1

A incidência do DM1 tem aumentado globalmente, com um estimado de 90.000 novos diagnósticos anuais em crianças. A frequência dessa condição difere bastante entre nações, sendo mais prevalente em países escandinavos, seguido por países europeus, América do Norte e Austrália. A Figura 3 proporciona uma visão ampla da distribuição do DM1 globalmente. Em países asiáticos, como China, Coreia e Japão, o DM1 é raro. As causas dessa disparidade ainda não são totalmente compreendidas, mas possivelmente envolvem diferenças genéticas (como a prevalência do HLA de risco) e fatores ambientais e comportamentais, como padrões de higiene e infecções na infância.¹⁹

Figura 2: Distribuição global dos estimados 542.000 pacientes com DM1.



Fonte: Adaptado de Katsarou et al.¹⁸

É importante destacar que os genótipos HLA-DR e DQ diferem entre nações. Os genótipos de alto risco para DM1 frequentemente encontrados na Escandinávia, por exemplo, são menos prevalentes em nações asiáticas. Em países como o México, o risco de

desenvolver DM1 é muitas vezes associado a genótipos HLA-DR e DQ de origem europeia. Entre os caucasianos, os antígenos HLA-DR3 e DR4 estão ligados a uma maior susceptibilidade ao DM1, enquanto o DR2 é relacionado à proteção contra a doença.¹⁸⁻¹⁹

No contexto brasileiro, uma nação caracterizada por sua rica diversidade étnica envolvendo descendentes de europeus, povos indígenas e africanos, a fundação genética do DM1 ainda não é completamente compreendida. Uma revisão realizada por Alves e colaboradores em 2006, que englobou oito estudos focados na região sudeste do Brasil, identificou a associação do DM1 com determinados alelos HLA.²⁰ No entanto, é preciso cautela ao generalizar esses resultados para todo o país, considerando a grande diversidade genética entre regiões. A análise desta diversidade é essencial para identificar ou validar associações genéticas com a doença.²⁰ Por outro lado, ao analisar a diferença entre os sexos em estudos reportados por Diaz-Valencia e colegas, foi observado que a incidência de DM1 foi predominantemente maior em homens entre 15 a 39 anos em comparação com mulheres em 44 dos 54 estudos que consideraram a variável de gênero. A proporção média na revisão mencionada mostrou uma razão de 1,47 homens para cada mulher.¹⁹

Doenças autoimunes concomitantes ao DM1

Como já mencionado, a patogênese multifatorial do DM1 envolve mecanismos múltiplos que geram a autoimunidade e que incluem anticorpos anti-células β levando à destruição autoimune de células β produtoras de insulina.

O DM1 pode se manifestar individualmente como uma autoimunidade focada em uma única glândula ou em conjunto com outras doenças autoimunes, tanto glandulares quanto não glandulares. Tem sido comum observar associações de DM1 com outras doenças autoimunes, como doenças da tireoide, gastrite tipo A, doença celíaca, vitiligo, entre outras. Nestas condições, autoanticorpos dirigidos contra antígenos específicos causam inflamação e frequentemente levam à subsequente destruição do tecido alvo.²²⁻²⁷

Em uma pesquisa de Frommer e Kahaly, onde a intenção era analisar pacientes com DM1 em comparação com aqueles com DM1 e outra doença autoimune concomitante, as condições mais comuns encontradas foram tireoidite de Hashimoto, doença de Graves e gastrite tipo A, seguidas de vitiligo, neurodermatite e doença celíaca. Outras doenças autoimunes, como hipogonadismo e hepatite autoimune, também foram identificadas, mas com menor frequência.²¹

De acordo com Hansen, Matheis e Kahaly, cerca de um terço dos indivíduos com DM1 acabarão por desenvolver anticorpos contra a tireoide e disfunção tireoidiana.²⁸ Em pacientes com DM1 que também possuem outra condição autoimune, a presença de doenças tireoidianas é estimada em mais de 90%. Além disso, anticorpos contra a tireoide são identificados em aproximadamente 20% das crianças recém-diagnosticadas com DM1, sendo especialmente comuns em meninas.⁸

Ainda que os mecanismos subjacentes ao surgimento de múltiplas doenças autoimunes em um indivíduo não estejam completamente elucidados, avanços recentes indicam que fatores genéticos ou imunológicos comuns podem estar atuando nessas condições. Várias regiões genéticas foram associadas a mais de uma doença autoimune, o que sugere um compartilhamento de processos patogênicos.²⁹

É amplamente reconhecido que o DM1 é uma enfermidade autoimune impulsionada por células T, onde autoanticorpos contra diversos antígenos das células das ilhotas aparecem após a destruição das células β do pâncreas. Estes autoanticorpos servem como indicadores da possibilidade de um indivíduo desenvolver DM1. No entanto, a relação entre a presença desses autoanticorpos e a extensão da destruição das células β varia, dependendo do antígeno-alvo.³⁰

Vale mencionar os autoanticorpos contra duas enzimas específicas: ácido glutâmico descarboxilase (GAD) e tirosina-fosfatase (IA₂). Anti-GAD, em particular, não está exclusivamente associado ao DM1. Ele também pode ser detectado em condições como a síndrome autoimune poliendócrina tipo 1, tireoidite autoimune e até diabetes tipo 2. Curiosamente, pacientes com múltiplas doenças desse tipo tendem a ter níveis mais elevados de autoanticorpos GAD do que aqueles com DM1 sozinho. Adicionalmente, sabe-se que GAD não é expressa apenas nas células β , mas também na glândula tireoide.³⁰

A GAD é responsável por converter ácido glutâmico em ácido gama-aminobutírico (GABA). Na tireoide, o GABA é encontrado nas células foliculares e tem um papel na regulação da liberação de hormônios tireoidianos. Há indicações de que a resposta autoimune, com o tempo, pode não se limitar às células beta pancreáticas, mas também abordar células da tireoide.^{8,30} Em contrapartida, os autoanticorpos dirigidos contra IA-2 parecem ser mais específicos para a destruição autoimune das células β pancreáticas.⁸

Assim, pacientes com DM1 devem ser rigorosamente monitorados para riscos de outras doenças autoimunes, com destaque para a Tireoidite de Hashimoto e Doença de Graves. A abordagem médica desses pacientes requer especialização, focando em aspectos

endócrinos e metabólicos. Recomenda-se verificar anticorpos antitireoidianos e TSH no início do DM_I e periodicamente a partir dos 12 anos. O hipotireoidismo em pacientes com DM_I pode estar relacionado à hipoglicemia e ao crescimento retardado. A doença celíaca, frequentemente associada ao DM_I, pode causar sintomas como hipoglicemia, perda de peso e osteoporose, reforçando a necessidade de monitoramento integrado.

CONCLUSÃO

Este estudo abordou como o DM_I pode aumentar o risco de outras doenças autoimunes. Há suspeitas de que a predisposição genética e o ataque autoimune às células beta pancreáticas possam também afetar outros órgãos, levando ao surgimento de outras doenças autoimunes.

Profissionais de saúde que cuidam de crianças com DM_I ou com histórico familiar devem estar alertas para a possibilidade dessas crianças desenvolverem outros distúrbios autoimunes, como doenças da tireoide. Mesmo que não se entenda totalmente, há indicações de respostas cruzadas desencadeadas por autoanticorpos no contexto do DM_I.

Como exposto, autoimunidade contra a tireoide, gastrite atrófica e a Doença de Addison em pacientes com DM_I devem ser monitoradas e tratadas precocemente para prevenir complicações adicionais. A hipótese de reação cruzada entre os anticorpos em órgãos como pâncreas, tireoide e estômago sugere que autoantígenos comuns possam estar envolvidos, merecendo atenção em consultas e exames.

Concluindo, o controle inadequado do DM_I e de outras doenças autoimunes pode impactar significativamente o crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes e precisa ser um tópico de atenção entre os membros da equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SAXBY, N. et al. Do guidelines provide evidence-based guidance to health professionals on promoting developmentally appropriate chronic condition self-management in children? A systematic review. **Chronic Illn.**, v. 16, n. 4, p. 239-252, dez. 2020.
2. YUE, Y. et al. Maternal infection during pregnancy and type 1 diabetes mellitus in offspring: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiol Infect.**, v. 146, n. 16, p. 2131-2138, dez. 2018.
3. LEE, J. J. et al. Oportunidades para diagnóstico precoce de diabetes tipo 1 em crianças: Um estudo de caso-controle usando registros de cuidados primários coletados rotineiramente. **Prim Care Diabetes**, v. 12, n. 3, p. 254-264, jun. 2018.

4. FAZELI FARSAANI, S. et al. Incidência e prevalência de cetoacidose diabética (CAD) em adultos com diabetes mellitus tipo 1 (DM1): uma revisão sistemática da literatura. **BMJ**, v. 7, n. 7, e016587, ago. 2017.
5. MOBASSERI, M. et al. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. **Health Promot Perspect.**, v. 10, n. 2, p. 98-115, 2020.
6. ROBERTS, M. S. et al. Calcinose tumoral hiperfosfatêmica autoimune em paciente com autoanticorpos FGF23. **J Clin Invest.**, v. 128, n. 12, p. 5368-5373, dez. 2018.
7. POZZILLI, P.; PIERALICE, S. Diabetes Autoimune Latente em Adultos: Situação Atual e Novos Horizontes. **Endocrinol Metab (Seul)**, v. 33, n. 2, p. 147-159, jun. 2018.
8. KAWASAKI, E. Type 1 diabetes and autoimmunity. **Clin Pediatr Endocrinol.**, v. 23, n. 4, p. 99-105, out. 2014.
9. DiMEGLIO, L. A. et al. Type 1 diabetes. **Lancet.**, v. 391, n. 10138, p. 2449-2462, jun. 2018.
10. MÁRQUEZ, A.; MARTÍN, J. Genetic overlap between type 1 diabetes and other autoimmune diseases. **Semin Immunopathol.**, v. 44, n. 1, p. 81-97, jan. 2022.
11. SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein.**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.
12. DiMEGLIO, L. A. et al. Type 1 diabetes. **Lancet.**, v. 391, n. 10138, p. 2449-2462, 2018.
13. SKYLER, J. S. Hope vs hype: where are we in type 1 diabetes? **Diabetology.**, v. 61, p. 509-16, 2018.
14. EISENBARTH, G. S. Autoimmune beta cell insufficiency—diabetes mellitus type 1. **Triangle.**, v. 23, p. 111-24, 1984.
15. ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. Type 1 diabetes. **Lancet.**, v. 383, p. 69-82, 2014.
16. McLAUGHLIN, K. A. et al. Identification of tetraspanin-7 as a target of autoantibodies in type 1 diabetes. **Diabetes.**, v. 65, p. 1690-98, 2016.
17. ZIEGLER, A. G. et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. **JAMA.**, v. 309, p. 2473-79, 2013.
18. KATSAROU, A. et al. Diabetes melito tipo 1. **Nat Rev Dis Primers.**, v. 3, 17016, 2017.
19. DIAZ-VALENCIA, P. A.; BOUGNERES, P.; VALLERON, A. J. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. **BMC Public Health.**, v. 15, 255, 2015.
20. ALVES, C. et al. Distribuição e frequência de alelos e haplotipos HLA em brasileiros com diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.**, v. 50, n. 3, p. 436-444, 2006.

21. FROMMER, L.; KAHALY, G. J. Type 1 diabetes and associated autoimmune diseases. **World J Diabetes.**, v. 11, n. 11, p. 527-539, 2020.
22. ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. Type 1 diabetes. **Lancet.**, v. 383, p. 69-82, 2014.
23. KAHALY, G. J.; HANSEN, M. P. Type 1 diabetes associated autoimmunity. **Autoimmun Rev.**, v. 15, p. 644-648, 2016.
24. ANAYA, J. M. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. **Autoimmun Rev.**, v. 13, p. 423-426, 2014.
25. KAHALY, G. J.; FROMMER, L.; SCHUPPAN, D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. **Nutrients.**, v. 10, 2018.
26. LIAO, K. P. et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 60, p. 653-660, 2009.
27. BARKER, J. M. et al. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. **Diabetes Care.**, v. 28, p. 850-855, 2005.
28. HANSEN, M. P.; MATHEIS, N.; KAHALY, G. J. Diabetes tipo 1 e síndrome autoimune poliglandular: uma revisão. **World J Diabetes.**, v. 6, p. 67-79, 2015.
29. WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. **Nature.**, v. 447, p. 661-78, 2007.
30. SOLIMENA, M. et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. **N Engl J Med.**, v. 318, p. 1012-20, 1988.