

Joyce Gouveia Nunes da Silva

**Diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca e sua associação:  
estudo comparativo do estado nutricional, consumo alimentar  
e qualidade de vida em indivíduos com duas doenças crônicas**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Endocrinologia

Orientadora: Dra. Márcia Silva Queiroz

São Paulo

2015

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nunes da Silva, Joyce Gouveia

Diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca e sua associação : estudo comparativo do estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida em indivíduos com duas doenças crônicas / Joyce Gouveia Nunes da Silva. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Endocrinologia.

Orientadora: Márcia Silva Queiroz.

Descritores: 1.Diabetes mellitus tipo 1 2.Doença celíaca 3.Estado nutricional  
4.Consumo de alimentos 5.Densidade óssea 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-159/15

Aos meus pais e avós queridos, Maria da Conceição, Pedro, Arsenia e Manuel, pelo amor, carinho e luta constante para poder me proporcionar a oportunidade de educação e por me fazerem acreditar que o esforço vale a pena.

Ao meu esposo Peterson, pelo incentivo, amor e apoio em todos os momentos. Obrigada por acreditar nos meus sonhos e fazer parte de minha vida.

## Agradecimentos

---

Muitas coisas não podem ser vistas ou tocadas, mas sentidas; não sei se conseguirei retribuir tudo que recebi nestes três anos, mas desde já expresso meu profundo agradecimento a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

À **Deus** que, em sua infinita grandeza e amor, guiou-me e proporcionou-me luz, força e aprendizados necessários; presente em toda a trajetória e em todos os momentos de alegrias e tristezas. Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; elas foram adversárias dignas e tornaram minhas vitórias muito mais saborosas.

À caríssima **Dra. Márcia Silva Queiroz**, por seu apoio e dedicação incondicionais desde antes do início desta dissertação. Agradeço pela sua participação ativa em todas as etapas deste estudo, com orientação séria e cuidadosa; este período de convívio proporcionou muitos ensinamentos necessários para a concretização de um sonho. Sinto-me realmente privilegiada por tê-la como mentora e modelo a ser seguido não só profissionalmente, mas também pessoalmente.

À **Dra. Márcia Nery**, incansável incentivadora e entusiasta, por ter aberto as portas do Unidade de Diabetes do Departamento de Endocrinologia do Hospital das Clínicas FMUSP, onde adquiri grande parte de meu conhecimento.

Aos **pacientes e funcionários** participantes do estudo, meu sincero agradecimento, na certeza de que, sem eles este trabalho não teria se concretizado e na esperança de que esta pesquisa possa servir de algum modo para melhoria à Nutrição e Medicina.

À minha **Família**, por estarem sempre ao meu lado, por toda a confiança e incentivo.

Aos meus pais **Maria da Conceição** e **Pedro Nunes**, pelo apoio nos dias difíceis, carinho, incentivo e presença em todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo **Peterson**, pela compreensão dos muitos momentos em que abdicou da minha companhia.

Ao meu irmão **Pedro Henrique** e cunhada **Gisele Lomes**, pela amizade e torcida.

Às amigas **Michelle Rasmussen** e **Ana Cláudia da Silva**, companheiras e confidentes, obrigada pela cumplicidade em todos os momentos.

À diretora da Divisão de Nutrição e Dietética do Instituto Central do Hospital das Clínicas FMUSP, **Denise Evazian** e à diretora do Serviço de Atendimento Ambulatorial **Sônia Trecco**, pela confiança e auxílio nos obstáculos enfrentados na difícil jornada dupla de trabalho e estudo.

Às **colegas nutricionistas da Divisão de Nutrição e Dietética**, pela cooperação nos momentos de ausência e incentivo constante, em especial às amigas Aline Cobello, Ana Maria Patané, Andreia Albuquerque, Bruna Del Guerra, Érica Rossi, Elci Fernandes, Fernanda Cristina da Silva, Maíra Branco, Marcela Serafim, Maria Aquimara Zambone, Karin Klack, Nídia Pucci, Lidiane Catalani, Renata Fernandes e Veruska Scabim.

À **equipe do ambulatório de Endocrinologia**, Francisca Macedo, Renata Mendes, Selma Ambrósio, Rosana Fernandes, Eliana da Silva, Roseli Zamboni e Marilda Diniz, pelo auxílio na logística de captação dos pacientes, entrevista, realização de bioimpedância e coleta de amostras.

Ao **Dr. Rubens Prado Schwartz** do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas FMUSP, pelas sugestões e cooperação na realização dos exames de densitometria de corpo inteiro.

À equipe administrativa e de pesquisa clínica do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas FMUSP, em especial **Marildes Batista e Márcia Yamada**.

À equipe do Laboratório de Investigação Médica 10 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial **Dra. Valéria Sutti Nunes, Dra. Edna Nakandakare e Dra. Marisa Passarelli**, pela viabilização, disponibilidade e auxílio na execução das análises de vitamina A.

Ao **Laboratório de Hormônios e Genética Molecular da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, representado pela Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Berenice B. de Mendonça, pelas análises de hormônios.

Ao **Dr. André Zonetti A. Leite e Dr. Aderson O. M. Cintra Damião**, pelas sugestões e contribuição no recrutamento de pacientes do ambulatório de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas FMUSP.

Ao **Dr. Pedro Henrique Correa** da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas FMUSP, pelas sugestões na avaliação da saúde óssea.

À **Maria Aparecida da Silva** da Comissão de Pós-Graduação da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina FMUSP, por ser tão prestativa e tornar nossas tarefas burocráticas mais simples de serem realizadas

Aos **amigos e todos aqueles não citados aqui**, que de alguma forma torceram por mim.

“Não basta saber, é preciso também aplicar.

Não basta querer, é preciso também agir”.

Goethe

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



# Sumário

---

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	
1.1. Diabetes mellitus tipo 1	01
1.2. Doença celíaca	05
1.3. Diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca	12
2. Objetivos	
2.1. Geral	15
2.2. Específicos	15
3. Pacientes e métodos	
3.1. Pacientes	17
3.2. Desenho do estudo	19
3.3. Avaliação do estado nutricional	19
3.4. Avaliação dietética	21
3.5. Análises laboratoriais	21
3.6. Avaliação da densidade mineral óssea	24
3.7. Avaliação do estado geral	25
3.8. Avaliação da qualidade de vida	26
3.9. Divulgação dos resultados aos voluntários e realização de orientações nutricionais	26
3.10. Análises estatísticas	26
4. Resultados	29
5. Discussão	40
6. Conclusão	47
7. Anexos	48
8. Referências	62

# Listas

---

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

-	menos
%	porcentagem
+	mais
<	menor do que
=	igual a
>	maior do que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
±	mais ou menos
μg	micrograma
μmol	micromol
cm	centímetro
cm <sup>2</sup>	centímetro quadrado
dL	decilitro
g	grama
Kg	quilograma
kg/m <sup>2</sup>	quilograma por metro quadrado
L	litro
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
n	número da amostra
ng	nanograma
°C	graus Celsius
p	valor-p
pg	picograma
vol	volume
ADA	Associação Americana de Diabetes
Anti-EMA	antiendomísio-IgA
Anti-GAD	anti-enzima descarboxilase do ácido glutâmico 65

Anti-IA2	antiproteína de membrana com homologia à tirosino-fosfatase
Anti-TG	antitransglutaminase-IgA
APC	células apresentadoras de antígeno
CC	circunferência da cintura
CDAT	Celiac Dietary Adherence Test
CTX	Interligadores CTerminais
DC	doença celíaca
DEXA	absorciometria de dupla emissão de raios-X
DLG	dieta livre de glúten
DM	diabetes mellitus
DM1	diabetes mellitus tipo 1
DMDC	grupo de portadores de diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca
DMO	densidade mineral óssea
DP	desvio padrão
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GC	grupo controle de indivíduos hígidos
HbA1c	hemoglobina glicada
HLA	sistema antígeno leucocitário humano
IAA	anticorpo anti-insulina
ICA	anticorpo anti-ilhotas de Langerhans citoplasmático
IgA	imunoglobulina A
IL-1b	interleucina 1b
IL-6	interleucina 6
IMC	índice de massa corpórea
Mg	magnésio
MHC	complexo principal de histocompatibilidade
neg	negativo
P1NP	propeptídeo aminoterminal do procolageno tipo 1
PTH	paratormônio
QV	qualidade de vida
RA	registro alimentar
RANK	receptor ativador do fator nuclear Kappa B
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SF-36	questionário de avaliação de qualidade de vida
VS	<i>versus</i>
ZnT8	transportador de zinco da célula $\beta$

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Situações com maior associação a doença celíaca.....	06
Tabela 2	Classificação de lesões duodenais segundo Oberhuber.....	07
Tabela 3	Classificação do estado nutricional de adultos segundo IMC.....	20
Tabela 4	Descrição dos valores de referência e metodologia empregados nas dosagens laboratoriais.....	23
Tabela 5	Critérios para avaliação da densidade mineral óssea.....	25
Tabela 6	Classificação do percentual de massa gorda segundo sexo.....	25
Tabela 7	Características gerais da amostra.....	29
Tabela 8	Características do estado nutricional.....	30
Tabela 9	Descrição das medidas de consumo alimentar e composição nutricional de macronutrientes, fibras, colesterol, vitaminas e mineiras.....	31
Tabela 10	Descrição das medidas laboratoriais de colesterol, vitaminas, mineiras, proteínas, hemograma e outros parâmetros.....	32
Tabela 11	Resultado do teste de comparações múltiplas de Bonferroni para as variáveis ácido fólico em magnésio entre os 4 grupos avaliados.....	34
Tabela 12	Metabolismo ósseo: descrição das medidas laboratoriais séricas, urinárias e densidade mineral óssea.....	35
Tabela 13	Resultados do questionário de qualidade de vida SF-36 nos 4 grupos avaliados.....	36
Tabela 14	Resultado do teste de comparações múltiplas de Bonferroni para as variáveis estado geral e vitalidade.....	37
Tabela 15	Correlação da hemoglobina glicada com diferentes domínios do questionário SF-36 em portadores de diabetes.....	37
Tabela 16	Resultado dos sete domínios do questionário de qualidade de vida e a pontuação do questionário de adesão à DLG para os indivíduos com doença celíaca.....	38

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Biópsia de intestino delgado evidenciando atrofia vilositária com linfocitose intraepitelial e aumento do infiltrado linfoplasmocitário na lâmina própria, confirmando o diagnóstico de doença celíaca 18

## Resumo

---

**Nunes da Silva JG.** *Diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca e sua associação: estudo comparativo do estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida em indivíduos com duas doenças crônicas* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2015.

**INTRODUÇÃO:** O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e a doença celíaca (DC) são doenças de origem autoimune, com padrão genético similar e terapias embasadas em alterações dietéticas distintas; ou seja, monitorização da ingestão de carboidratos nas refeições no DM1 e dieta livre de glúten na DC. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi comparar o estado nutricional, o consumo alimentar, a saúde óssea e a qualidade de vida em indivíduos com associação com duas doenças crônicas. **PACIENTES E MÉTODOS:** Os voluntários portadores de DM1, DC e indivíduos hígidos foram recrutados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e divididos conforme os grupos: DMDC (portadores de DM1 e DC), DM (portadores de DM1), DC (portadores de DC) e GC (indivíduos hígidos). Utilizamos a bioimpedância octopolar para aferir a área de gordura visceral e a densitometria de corpo inteiro para estimar o total de gordura corporal e a densidade mineral óssea; o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência da cintura também foram empregados para avaliação nutricional, além de exames laboratoriais. Verificou-se o consumo alimentar pelo registro alimentar de três dias e a qualidade de vida pelo questionário SF-36. **RESULTADOS:** Foram incluídos no estudo sessenta indivíduos controlados segundo sexo, idade, índice de massa corporal (IMC) distribuídos em quatro grupos conforme diagnóstico prévio. Houve predomínio do sexo feminino (80%) e o tempo de diagnóstico de DM foi semelhante entre os grupos DMDC e DM; no entanto, a duração da DC foi significativamente maior no grupo DC comparado ao DMDC ( $p = 0,0015$ ). Em relação ao IMC, os participantes foram classificados como dentro da normalidade ou pré-obesidade e em 53,3% deles observamos

aumento da circunferência da cintura. A porcentagem média de massa gorda e a área de gordura corporal foi semelhante entre os grupos e não representou aumento de risco de doenças associadas à obesidade. O consumo diário de macronutrientes foi semelhante ao padrão de referência para a população adulta; mas a ingestão de fibras, cálcio e vitamina D foi menor que a recomendada. Os parâmetros descritos para saúde óssea e as medidas laboratoriais de vitaminas e minerais foram homogêneas entre os grupos, com exceção da concentração sérica de ácido fólico e de magnésio naqueles com DC e DM1, respectivamente. A análise do SF-36 evidenciou diferença significativa entre os grupos DM e GC no domínio estado geral de saúde e vitalidade. A presença de complicações relacionadas ao diabetes foi associada a menor escore no domínio limitação emocional. CONCLUSÃO: A ingestão dietética habitual de macronutrientes e micronutrientes dos portadores de diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca foi semelhante aos demais grupos e não houve associação com indicadores laboratoriais de deficiências nutricionais. Além disso, a presença das duas doenças não acarretou prejuízo adicional ao metabolismo ósseo e não impactou na qualidade de vida.

Descritores: Diabetes mellitus tipo 1; Doença celíaca; Estado nutricional; Consumo de alimentos; Densidade óssea; Qualidade de vida.

## Summary

---

**Nunes da Silva JG.** *Type 1 diabetes mellitus, celiac disease and their association: a comparative study of nutritional status, food consumption and quality of life in individuals with two chronic diseases [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.*

**BACKGROUND:** Type 1 diabetes mellitus (T1DM) and celiac disease (CD) are autoimmune diseases, they have similar genetic patterns and their therapies are based upon different dietary changes. Monitoring of carbohydrate intake per meal is recommended to patients with DM1, whereas a gluten-free diet, for those with CD.**OBJECTIVE:** The aim of the study was to compare the nutritional status, food intake, bone health and quality of life of individuals with the association of the two chronic diseases. **PATIENTS AND METHODS:** Volunteers with T1DM, CD and healthy subjects were recruited at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo divided into four different groups: patients with type 1 diabetes and celiac disease (DMDC group), only T1DM (DM group), only CD (DC group) and healthy controls (GC group). We used the octopolar bioimpedance to measure the area of visceral fat and whole-body densitometry to assess total body fat and bone mineral density; while nutritional status was determined by body mass index (BMI), waist circumference and general laboratory tests. We assessed food intake by a three-day food record and quality of life using the SF-36 questionnaire. **RESULTS:** The study included sixty individuals controlled by sex, age, BMI and distributed in four groups according to previous diagnosis and there were sex female predominance (80%). The time of diagnosis of T1DM was similar between DMDC and DM groups; however the duration of CD was significantly higher in DC group compared to DMDC ( $p = 0.0015$ ). The participants were classified as normal or overweight through BMI and 53.3% of them had increased waist circumference. The average percentage of fat mass and body fat area was similar in both groups and did not represent an increased



risk of diseases associated with obesity. The macronutrients consumed were usually distributed according to the reference standard for the adult population; while fiber, calcium and vitamin D intake did not reach the daily recommendations. The parameters described for bone health and laboratory measures of vitamins and minerals were similar in all groups, except for serum concentration of folic acid that was lower in individuals with CD and magnesium in those with diabetes. The SF-36 analysis revealed significant differences between the DM and the control groups regarding general health and vitality. The presence of diabetes-related complications was associated with lower scores on the emotional limitation domain among patients with T1DM. CONCLUSION: The nutritional status, food intake, bone health and quality of life of individuals of DMDC group were similar to the others groups. This allowed us to conclude that the combination of the two chronic diseases with therapies based upon different dietary changes did not deteriorate the general state of health.

Descriptors: Diabetes mellitus type 1; Celiac Disease; Nutritional status; Food consumption; Bone density; Quality of life.

## 1. INTRODUÇÃO

---

## 1.1. Diabetes Mellitus tipo 1

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença caracterizada por hiperglicemia decorrente da destruição das células  $\beta$  pancreáticas por autoanticorpos. A hiperglicemia crônica está associada à redução da expectativa, qualidade de vida e aumento significativo da morbidade. Exige atenção médica contínua e educação do paciente para o autogerenciamento, com objetivo de evitar complicações agudas e reduzir o risco de complicações a longo prazo (1–6).

Os determinantes mais importantes do DM tipo 1 são genes do sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA), localizado no Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), no braço curto do cromossomo 6. As moléculas HLA de classe II, especificamente as codificadas nos *loci* HLA-DR3 e HLA-DR4 e *locus* HLA-DQ, são as mais associadas ao DM1 autoimune, com maior risco conferido pelos haplótipos de predisposição HLA-DQA1\*0501-DQB1\*0201 (chamado DQ2), geralmente herdado com DRB1\*0301(DR3) e o haplótipo DQA1\*0301-DQB1\*0302 (DQ8), herdado com DRB1\*0401 ou DRB1\*0405 (DR4) (6–10). Esta associação do DM1 com sistema HLA justifica a maior propensão a outras doenças autoimunes como doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, vitiligo, doença celíaca, hepatite autoimune e anemia perniciosa (6). São descritos como marcadores imunológicos de destruição de célula  $\beta$ : anticorpo anti-insulina (IAA), anticorpo anti-ilhotas de Langerhans citoplasmático (ICA), anti-enzima descarboxilase do ácido glutâmico 65 (antiGAD), antiproteína de membrana com homologia à tirosinofosfatase (anti-IA2) e o transportador de zinco da célula  $\beta$  (ZnT8) (8,11).

A abordagem terapêutica no DM1 está vinculada à terapia nutricional, atividade física regular e insulino-terapia com múltiplas doses ou infusão contínua de insulina subcutânea. Até o final da década de 80, adequação nutricional e adesão a dieta com restrição na quantidade e qualidade de carboidratos era considerada fundamental no tratamento e gerenciamento da doença (12). A partir de 1990, com o melhor entendimento do metabolismo de carboidratos e seu impacto na glicemia, associado ao desenvolvimento de novas insulinas com diferentes perfis de ação, a terapia nutricional para o

portador de diabetes deixou de ser tão restritiva (13). Atualmente, o plano alimentar passou a ser individualizado, com a adaptação da quantidade de insulina prandial ao consumo de carboidratos da refeição, buscando promover hábitos alimentares saudáveis, com variedade de alimentos e em porções adequadas, além de melhorar a saúde global, manter o peso ideal e prevenir as complicações (2,14).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), conforme diretrizes para 2014-2015 (2), sugere que cerca de 15% a 20% das calorias diárias sejam originárias de proteínas, preferencialmente de alto valor biológico, como carnes magras, soja, leite e derivados com reduzido teor de gorduras, complementadas com leguminosas (feijões, favas, ervilha, lentilha e grão de bico), cereais integrais e oleaginosas (castanhas, nozes, amêndoas etc.). As recomendações para o consumo de carboidratos são semelhantes à população geral de 45 a 60%, evitando a ingestão menor que 130 gramas por dia, conforme estabelecido pelo Institute of Medicine (15). Em relação aos lipídeos, portadores de DM devem ingerir menores quantidades diárias, como preconizado para indivíduos sem DM mas com doença aterosclerótica, visto que os dois grupos apresentam alto risco para eventos cardiovasculares; ou seja, consumo <7% das calorias diárias provenientes de gordura saturada, <2% de gorduras *trans*, até 10% de gordura poli-insaturada e no máximo 200 mg de colesterol ao dia. Para fibras, a orientação é semelhante à população em geral, ou seja, 14g de fibra/1000 Kcal (2).

No início de 2014, as diretrizes nutricionais da Associação Americana de Diabetes (ADA) trouxeram modificações dos conceitos, com um enfoque nutricional individualizado, sem padronização de porcentagens de calorias provenientes de lipídeos, proteínas e carboidratos e com a distribuição dos macronutrientes baseada em objetivos metabólicos e preferências individuais. Estas mudanças surgiram da falta de estudos conclusivos quanto a ingestão ideal de proteínas e lipídeos para a otimização do controle glicêmico ou redução de risco cardiovascular. Não há evidências claras do benefício da suplementação de vitaminas e minerais em indivíduos com DM que não apresentem deficiências de micronutrientes. De maneira geral, incentiva-se o consumo de vitaminas e minerais provenientes de fontes alimentares (16).

Indivíduos com DM consomem, em média, 45% de suas calorias a partir de carboidratos, 36 a 40% de gorduras e 16 a 18% de proteínas (16). Apesar da tendência atual de não se determinar porcentagens ideais de carboidratos na alimentação de portadores de diabetes, sabe-se que ele é o principal preditor da resposta glicêmica; por isso, a monitorização da quantidade de carboidratos ingeridos em cada refeição, seja pela metodologia de contagem de carboidratos ou por substituição com quantidades semelhantes, continua sendo uma estratégia útil para o controle da glicemia pós-prandial, principalmente quando consumidos na forma cereais, grãos integrais e produtos lácteos (6).

Diversos estudos correlacionam a terapia com múltiplas doses de insulina e contagem de carboidratos a melhor controle glicêmico e qualidade de vida, pois permite aos indivíduos com DM1 calcular a dose de insulina prandial conforme a ingestão deste macronutriente na refeição, mantendo assim a normoglicemia pós-prandial (17). Por outro lado, a terapia de contagem de carboidratos exige maior conhecimento da doença e disciplina, principalmente na fase de implantação, com isto muitos pacientes acabam por considerá-la difícil de ser aplicada no dia-a-dia e, muitas vezes retornam para o esquema de insulinização com doses fixas e porções pré-fixadas de carboidratos(18). Esta maior complexidade no tratamento foi correlacionada a diminuição dos escores de qualidade de vida em uma coorte de portadores de DM1 seguidos por quinze anos (19).

Na terapia de dose fixa de insulina pré-prandial há limitação do número de porções de carboidratos na refeição, com isso observa-se mais frequentemente transgressão alimentar, maior variabilidade glicêmica, risco de hipoglicemia e hiperglicemia com cetose, impactando no controle metabólico. Estudo multicêntrico realizado no Brasil envolvendo mais de três mil portadores de DM1 mostrou que 54,2% deles seguiam a dieta prescrita, a análise multivariada identificou como variáveis independentes para adesão ao plano nutricional: 1) etnia caucasiana; 2) idade; 3) número de visitas médicas no ano anterior, 4) índice de massa corpórea; 5) tabagismo; 6) contagem de carboidratos e 7) dieta recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes ou Associação Americana de Diabetes. Estes pacientes, com adesão à dieta,

também atingiram a meta de hemoglobina glicada (HbA1c), executaram mais medidas de glicemia capilar e tiveram menor número de internações por cetoacidose ou hiperglicemia (17). Portanto, o plano alimentar no tratamento do DM1 deve ser baseado na individualidade, considerar: idade, objetivos metabólicos, preferências pessoais e culturais e forma de insulinização, além de fornecer praticidade para o uso diário, a fim de propiciar mudanças comportamentais duradouras (6).

As deficiências nutricionais são pouco descritas na população adulta com diabetes tipo 1, porém vários estudos correlacionam a deficiência de vitamina D ao diagnóstico do diabetes (20), maior autoimunidade, pior controle glicêmico, aumento da resistência à ação da insulina, necessidade de maiores doses de insulina (21) e ao maior risco de complicações como espessamento/rigidez vascular (22,23), retinopatia e mortalidade (24). Outras hipovitaminoses ou hipervitaminoses são menos correlacionadas ao diabetes tipo1, geralmente associadas a doenças autoimunes como anemia perniciosa, doença celíaca e tireoidite (25–28).

A percepção de uma situação, como o fato de ter diabetes, é influenciada por valores, personalidade e habilidades pessoais de enfrentamento; assim, circunstâncias semelhantes podem ser vivenciadas de maneiras completamente diferentes (29). Da mesma forma, a satisfação com o tratamento refere-se à avaliação subjetiva de um indivíduo, sua experiência com tratamentos prévios, evolução da terapia, resultados, incluindo a facilidade no uso, efeitos secundários e eficácia (30). Acredita-se que a complexidade envolvida no tratamento possa influenciar a qualidade de vida (QV) de portadores de diabetes (31). Nos últimos anos, a avaliação da QV tem se mostrado uma ferramenta importante para mensurar a saúde como um todo e a motivação ao tratamento no longo prazo (32). A prática de atividade física e a flexibilidade nas escolhas alimentares melhoram a sensação de bem-estar e reduzem o risco de depressão, enquanto a insulinoterapia intensiva, por permitir maior flexibilidade no estilo de vida ou por outro lado levar a maior percepção da doença, pode impactar tanto positivamente como negativamente na qualidade de vida de portadores de DM1 (33,34).

## 1.2. Doença Celíaca

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia precipitada pela ingestão de alimentos contendo glúten em crianças e adultos geneticamente predispostos (14,35,36). A prevalência da DC em diferentes populações varia de 0,5 a 1%, com aumento de quatro vezes nos últimos 50 anos (36–40).

Estudo realizado na cidade de São Paulo entre doadores de sangue mostrou prevalência de DC, comprovada por biópsia, de 1:286, semelhante à dos Estados Unidos e alguns países da Europa (41).

O glúten é o resíduo da lavagem do trigo com a retirada do amido e dos componentes solúveis em água e é formado principalmente por proteína (75-85%) e lipídeos (5-10%). As proteínas do glúten estão entre as cadeias proteicas mais complexas da natureza, pela grande variação e diferença de tamanho dos seus componentes, estas características estão relacionadas a variabilidade do genótipo, condições de plantio, germinação e processos tecnológicos. Na prática, as proteínas do glúten, compostas pela mistura de cadeias longas de gliadina e glutenina, determinam a qualidade do trigo na panificação, conferindo capacidade de absorção de água, coesividade, viscosidade e elasticidade; ou seja, as gliadinas têm pouca elasticidade, são menos coesas e contribuem principalmente para a viscosidade e extensibilidade; já as gluteninas são coesas e elásticas, dando resistência e elasticidade à massa (42).

As prolaminas tóxicas do trigo (gliadina), centeio (secalina), cevada (ordeína) contêm grande quantidade de glutamina (36%) e prolina (17–23%) (42), que são resistentes à degradação pelas enzimas proteolíticas gastrointestinais. Esta digestão incompleta do glúten leva a exposição de peptídeos gliadina, que após a deaminação pela transglutaminase, torna-se um potente estimulador de células T, gerando resíduos do ácido glutâmico essenciais para a ligação a HLA-DQ2 e HLA-DQ8 e as células apresentadoras de antígeno (APC) (43,44). A susceptibilidade genética à DC está fortemente associada a genes do sistema HLA-DQ, principalmente as variantes DQ2 (alelos DQA1 \* 05 / DQB1 \* 02) e DQ8 (alelos DQA1 \* 03 / DQB1 \* 0302) (45).

O complexo peptídeo-HLA-DQ desencadeia uma resposta imune com transformação de células T intraepiteliais em células T natural-killer e consequente resposta humoral. A lesão da mucosa intestinal resultante da agressão direta de fatores inflamatórios e de enzimas metaloproteinases, secretadas por fibroblastos ativados, levam ao prejuízo na absorção e consequentemente má absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), ferro, folato e cálcio (46).

A doença celíaca tem apresentação clínica variada e inclui: 1) forma sintomática: a) intestinal clássica ou b) extra intestinal não clássica; 2) forma silenciosa; 3) formas latentes: nas quais os autoanticorpos são detectados, mas a agressão ou danos a mucosa intestinal não estão presentes. Menos da metade dos adultos tem sintomas clássicos ao diagnóstico, por isso a suspeita clínica e os testes sorológicos são úteis no rastreamento da DC, principalmente em populações de maior risco, como descrito na tabela 1 (47,48).

Tabela 1 – Situações com maior associação a doença celíaca

Causas genéticas	Parentes de primeiro grau com DC Síndrome de Trissomia (Síndromes de Down, Turner e William) Deficiência seletiva de IgA
Doenças autoimunes	Tireoidite de Hashimoto Diabetes mellitus tipo 1 Dermatite herpetiforme Doença hepática autoimune
Deficiência nutricional	Anemia por deficiência de ferro refratária Doença óssea metabólica
Causas gastrointestinais	Síndrome do intestino irritável Elevação assintomática das transaminases Má absorção e perda de peso

Adaptado de Castillo NE (48)

Embora concentrações elevadas de anticorpos antiendomísio-IgA (anti-EMA) e antitransglutaminase-IgA (anti-TG) sejam sensíveis e específicas para DC, a biópsia intestinal é obrigatória e considerada padrão ouro no diagnóstico (49,50), principalmente diante de alta suspeita clínica e dosagens



negativas de autoanticorpos (35,51). A lesão histopatológica clássica da DC consiste em achatamento das vilosidades intestinais, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cubóide, com borda estriada borrada, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e lâmina própria com infiltrado denso de linfócitos e plasmócitos (35). Em 1999, Oberhuber (52) demonstrou haver uma sequência da progressão da lesão da mucosa do intestino delgado na DC, como descrito na tabela 2.

Tabela 2: Classificação de lesões duodenais segundo Oberhuber (52)

<b>Estágios</b>	<b>Características da mucosa</b>
Estágio 0	Mucosa normal. Menos de 40 linfócitos intraepiteliais por 100 enterócitos.
Estágio I Tipo infiltrativo	A arquitetura dos vilos e a profundidade das criptas apresentam-se normais, mas com aumento do infiltrado dos linfócitos intraepiteliais maior que 40 por 100 enterócitos.
Estágio II Tipo hiperplásico	Além do aumento de linfócitos intraepiteliais (> 40 linfócitos intraepiteliais por 100 enterócitos), há hiperplasia das criptas. As vilosidades apresentam arquitetura normal.
Estágio III Tipo destrutivo	Pode ser dividida em três subgrupos, conforme o grau de atrofia das vilosidades IIIa – achatamento leve das vilosidades IIIb – achatamento acentuado das vilosidades IIIc – achatamento total das vilosidades (mucosa plana)

As complicações da DC estão em grande parte associadas a não adesão a dietoterapia, com aumento no risco de mortalidade por doenças malignas do trato gastrointestinal como linfoma intestinal de células T e adenocarcinoma de duodeno (46).

O estado nutricional na DC depende do tempo de atividade de doença, extensão do comprometimento intestinal e grau de má absorção. No passado, a maioria dos pacientes tinham deficiências nutricionais importantes, pois o

diagnóstico era mais tardio, com maior comprometimento da mucosa intestinal e na vigência de sintomas clássicos como diarreia e perda de peso.

Estudos mais recentes mostram que entre 20 e 38% dos pacientes (38,41,46,53) têm alguma alteração do consumo alimentar, seja de calorias, proteína, fibra alimentar, minerais ou vitaminas (54–56) e pelo acometimento preferencial do intestino delgado proximal na DC, a absorção de ferro é marcadamente prejudicada, bem como, a deficiência de vitaminas lipossolúveis como vitaminas A, D, E e K (54,56,57).

Diversos estudos mostram na DC não tratada concentrações séricas reduzidas de vitamina D e cálcio, como resultado da má absorção de nutrientes secundária à lesão do epitélio intestinal e a menor expressão da proteína de ligação ao cálcio, que é regulada pela vitamina D. Além disso, estas deficiências são agravadas pela retirada do leite e produtos lácteos da dieta, pois devido à similaridade de sintomas ou pela perda das vilosidades e conseqüentemente das enzimas que degradam a lactose, o diagnóstico de intolerância à lactose é comum e muitas vezes precede ao de DC (54,58,59).

O pico de massa óssea; ou seja, a quantidade máxima de cálcio acumulada nos ossos é atingida no início da idade adulta (entre 20 e 30 anos); após esse período, comumente há uma perda gradual da densidade mineral óssea (DMO) ao longo dos anos, diagnosticada pela absorciometria de dupla emissão de raios-X (DEXA) (60). A baixa DMO, osteopenia e osteoporose têm etiologia multifatorial e os principais mecanismos envolvidos são: 1) absorção intestinal deficiente de nutrientes, acarretando deficiência de cálcio, má nutrição geral e redução do índice de massa corpórea; 2) presença de inflamação crônica e liberação de citocinas pró-inflamatórias (61,62).

As alterações no metabolismo de cálcio podem ser um problema ainda mais complexo na DC, pois com frequência os sintomas gastrointestinais são discretos e inespecíficos, levando a um atraso no tempo de diagnóstico em média de 10 anos (63); contribuindo sobremaneira com redução na absorção de cálcio e vitamina D, em uma fase de formação de massa óssea, resultando em baixa DMO, osteopenia e osteoporose (62). Cerca de setenta e cinco por cento dos indivíduos com doença celíaca têm alteração do metabolismo ósseo e mineral por má absorção de cálcio e vitamina D (54). A hipocalcemia induz ao

aumento nas concentrações séricas de hormônio da paratireoide (PTH), que por sua vez interfere na remodelação óssea (62,64) e com os marcadores de síntese óssea (osteocalcina) e de reabsorção, como telopeptídeo carboxiterminal de colágeno tipo I (65,66). Além disso, diversas revisões da literatura acerca do metabolismo ósseo na DC sugerem uma complexa inter-relação entre citocinas, fatores inflamatórios locais e sistêmicos impactando na formação e reabsorção óssea, como: alterações do IGF-1 (fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1), da leptina, elevação de interleucinas (IL-1b, IL-6), fator de necrose tumoral-alfa, interferon-gama, sistema RANK (receptor ativador do fator nuclear Kappa B) e seu ligante e osteoprotegerina (61,62,65). Apesar do melhor entendimento da interferência da DC no metabolismo ósseo, até o momento, não existe um marcador clínico ou bioquímico capaz de selecionar pacientes não responsivos à dieta e com elevado risco de fraturas; com isto não há padronização em relação ao melhor momento para avaliar a DMO, nem a terapia a ser utilizada. Nesse sentido, a Associação Americana de Gastroenterologia sugere a realização de densitometria óssea em adultos com doença celíaca no momento do diagnóstico e após um ano de tratamento, com intuito de avaliar se houve estabilização da DMO, reforçando adesão à dieta, suplementação com vitamina D e cálcio, conforme necessidade; enquanto o uso de bifosfonatos e terapia hormonal foram fortemente encorajados em pacientes com osteoporose (61,67).

A dieta livre de glúten (DLG) (14,35,68) é o tratamento preconizado para a DC, com a retirada de cereais que contêm maiores quantidades de prolaminas tóxicas como trigo, centeio e cevada. A maisena, milho e arroz têm prolaminas não tóxicas e significativamente menor quantidade de glutamina e prolina, são ricas em leucina e alanina; por isso podem ser utilizadas nas dietas para celíacos. O consumo de aveia é controverso, pois suas prolaminas ocupam posição intermediária, sendo ricas em glutamina, mas relativamente pobres em prolina; existe uma correlação direta entre a imunogenicidade da aveia e a presença de peptídeos específicos com alto ou baixo potencial de imunotoxicidade (69). A maioria dos indivíduos com DC toleram uma quantidade moderada de aveia pura (70g/dia para adultos) sem ativação da doença (70,71), mas alguns pacientes evoluem com reativação ou piora dos

sintomas, provavelmente relacionada a presença de resíduos de glúten em produtos industrializados, como avaliado na dissertação de Plaza-Silva que evidenciou a contaminação em 13% dos produtos livres de glúten comercialmente disponíveis (72–75).

O glúten é uma proteína com limitado valor nutricional e pode ser substituído facilmente por outras proteínas dietéticas. A dieta livre de glúten geralmente leva a resolução ou melhora dos sintomas em indivíduos sintomáticos (76), os anticorpos desaparecem gradualmente e a cura das lesões intestinais ocorrem entre 6 e 24 meses após o início do tratamento. Todavia, uma parcela de indivíduos celíacos mantém lesões intestinais mínimas (aumento isolado na contagem de linfócitos intraepiteliais), alteração de permeabilidade intestinal, mesmo diante da negatificação sorológica (77,78).

A adesão à DLG varia entre os pacientes com DC de acordo com métodos utilizados para a avaliação, com taxas que oscilam entre 23,8% e 81%, geralmente maiores nos pacientes com diagnóstico de DC em idade mais jovem. Hall e colaboradores (79) analisaram 38 estudos sobre anuência à dieta sem glúten e observaram taxa de adesão entre 42 e 91%; enquanto a não adesão completa foi de 0 a 32%, em média menor que 5%, com as maiores porcentagens entre crianças e grupos de minorias étnicas. De qualquer forma, avaliar taxa de adesão à DLG é um desafio, pois diversas metodologias são utilizadas como, por exemplo, questionário auto relatado de adesão, entrevistas direcionadas, recordatório alimentar com cálculo de porção ou de estimativa de miligramagem ingerida por semana, caracterização histológica ou sorológica; gerando dificuldades em se estabelecer critérios de adesão comparáveis entre si. Usualmente, as entrevistas nutricionais/dietéticas são úteis, mas têm o contraponto de serem cansativas, subjetivas e não padronizadas, enquanto questões-chave incluindo a frequência de ingestão proposital de glúten e a capacidade da família restringir glúten fora de casa são fortemente preditivas de adesão à DLG (80,81). Segundo as diretrizes do Comitê Codex Alimentarius sobre nutrição e alimentos para dietas especiais considera-se um produto sem glúten quando a quantidade de glúten encontrada não excede 20 mg/Kg. A quantidade de glúten tolerada parece ser variável entre os indivíduos com doença celíaca; em geral, a ingestão diária de menos de 10 mg de glúten não

desencadeia anormalidades histológicas significativas (82), principalmente por estar relacionada a contaminação de alimentos e não ao consumo intencional, pois uma fatia de 25g de pão contém cerca de 1,6g de glúten, o que excederia em mais de 100 vezes este valor (83).

Os principais fatores que afetam a adesão à DLG são: indisponibilidade de alimentos sem glúten, problemas com a aceitação sensorial (relacionados aos aspectos cor, sabor, aroma e aparência), inadequado apoio da família e colegas, ausência de sintomas e falta de conhecimento dos possíveis danos à saúde com a ingestão de glúten (84). A barreira econômica é um fator adicional para a adesão às restrições dietéticas, pois alimentos isentos de glúten são consideravelmente mais caros (em média 242%) (85,86).

Nos últimos anos houve uma expansão no mercado de produtos de grãos alternativos com vários produtos sem glúten feitos a partir de amaranto, trigo sarraceno, quinoa e farinha de teff (87). Outras alternativas para a DLG estão sendo desenvolvidas e talvez representem estratégias de tratamento no futuro (88–90).

A recuperação nutricional parece ser eficiente com o tratamento adequado da DC. Os resultados acerca da adequação de micronutrientes e macronutrientes na DLG são conflitantes, provavelmente relacionados a diferenças na disponibilização e na composição dos alimentos de consumo básico, além de aspectos culturais, acesso as “novas dietas” e a variações nas recomendações nutricionais de cada população (91–95). No entanto, indivíduos com adesão adequada à DLG tendem a consumir menor quantidade de alguns nutrientes, em especial fibras, ferro, cálcio, ácido fólico e vitamina B12 (96).

Estudos em diferentes populações descrevem associação negativa entre adesão à dieta livre de glúten e qualidade de vida (97–101). Alguns fatores parecem influenciar diretamente a QV ou sensação de bem estar na doença celíaca como: 1) disponibilidade de escolha de produtos considerados seguros; 2) duração dos sintomas antes do diagnóstico; 3) presença de comorbidades neurológicas, psiquiátricas ou gastrointestinais, 4) persistência dos sintomas, 5) dificuldades pessoais em seguir a dieta, potencialmente influenciada pelo nível sociocultural (102,103).

As diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia consideram quatro etapas para investigar a adesão à dieta: avaliação clínica dos sintomas, consumo dietético, anticorpos séricos e biópsia de seguimento (104). A dosagem de autoanticorpos correlaciona-se de maneira efetiva com a adesão à dieta (104), mas acrescenta custos ao tratamento; por isso têm-se buscado maneiras indiretas de aferir a complacência a terapia livre de glúten. Leffler e colaboradores identificaram um conjunto de 5 domínios relevantes para adesão à DLG, ou seja: (1) sintomas relacionados à DC, (2) conhecimento específico sobre a doença, (3) autoeficácia, (4) razões para manter a restrição alimentar e (5) percepção individual de aceitação a DLG. A partir destes domínios, os autores desenvolveram um questionário com 7 itens para estimar a adesão a DLG, com potencial utilidade na prática clínica (80).

### **1.3. Diabetes Mellitus Tipo 1 e Doença Celíaca**

O diabetes mellitus tipo 1 e a doença celíaca têm origem autoimune e manifestam-se como resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais. Possuem padrão genético similar, ou seja, HLA-DQ2 e HLA-DQ8, sendo que um terço dos portadores de DM1 homozigotos para HLA-DQ2 expressam anticorpos antitransglutaminase (37,105,106).

A prevalência de DC em DM1 tem sido relatada 5 a 7 vezes maior do que na população em geral (107–110). Em pacientes diabéticos tipo 1 acompanhados no do Hospital das Clínicas da Universidade São Paulo a prevalência de doença celíaca foi de 5,6% (dados não publicados).

A ADA considera grau de evidência E, ou seja, baseada em consenso de especialistas ou experiência clínica, o rastreamento de DC logo após o diagnóstico de DM1 em todos os pacientes, principalmente para aqueles com história familiar de DC, deficiência de crescimento, perda de peso ou dificuldade em ganhar de peso; na presença de sintomas gastrointestinais como diarreia, flatulência, dor abdominal ou sinais de má absorção e, em crianças com hipoglicemias inexplicadas ou deterioração do controle glicêmico. A DLG está indicada para todos os pacientes com diagnóstico confirmado (111).

A maioria dos pacientes com DM1 possui a forma não clássica da DC, com sintomas variados como: baixa estatura, anemia ferropriva, aumento de transaminases e muitos são completamente assintomáticos. Em aproximadamente 90% dos pacientes o diabetes é diagnosticado antes da doença celíaca e há suposição de que o consumo de glúten, isoladamente ou em sinergia com fatores microbianos locais, influencie na permeabilidade e alteração da imunidade intestinal predispondo ao desenvolvimento de DM1 (110,112,113).

Uma consideração importante é o efeito da DLG no bem estar de portadores de DM1. Alguns estudos mostram que indivíduos celíacos adultos sintomáticos têm pior qualidade de vida quando comparados a pacientes assintomáticos no momento do diagnóstico, com melhora da QV um ano após introdução da dieta livre de glúten, mesmo com adesão parcial a dieta (29,114). A maioria dos trabalhos publicados discutem a repercussão da DLG em crianças e adolescentes, apenas Bakker e colaboradores (115) demonstraram impacto negativo considerável na qualidade de vida diante do diagnóstico adicional de doença celíaca e a necessidade de dieta em portadores de DM1; as mulheres foram mais influenciadas, com menor qualidade de vida social, vitalidade e saúde mental. Esses dados enfatizam a importância da avaliação do bem estar psicológico em portadores de doença celíaca e especialmente naqueles com diabetes, uma vez que esses pacientes devem gerenciar duas doenças crônicas.

Este projeto de pesquisa foi proposto com o objetivo de avaliar o estado nutricional, caracterizar a ingestão dietética habitual e o impacto na qualidade de vida de portadores de diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca, uma vez que ambas doenças envolvem restrições e necessidade de alterações dietéticas.

## **2. Objetivos**

---



## **2.1. Objetivo Geral**

Comparar o estado nutricional, o consumo alimentar e a qualidade de vida entre os indivíduos de diferentes grupos: 1. DM1 e doença celíaca (DMDC), 2. DM1 (DM), 3. doença celíaca (DC), 4. controle Hígido (GC)

## **2.2. Objetivos Específicos**

2.2.1. Caracterizar a ingestão dietética habitual de macronutrientes, micronutrientes e possível associação com indicadores laboratoriais de deficiências nutricionais;

2.2.2. Determinar potenciais alterações no metabolismo mineral ósseo e de massa óssea;

2.2.3. Correlacionar qualidade de vida com controle metabólico nos portadores de diabetes e adesão à DGL naqueles com doença celíaca.

### **3. Pacientes e Métodos**

---

### 3.1. Pacientes

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em 05/09/12 (anexo 1).

Os voluntários portadores de DM1 e DC foram recrutados nos Ambulatórios de Endocrinologia e Gastroenterologia e os indivíduos hígidos no banco de funcionários do Hospital das Clínicas – FMUSP. Todos os indivíduos incluídos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2), após explicação verbal detalhada da pesquisa e dos procedimentos a serem realizados. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão:

- adultos com idade entre 18 e 59 anos;
- deambulantes;
- residentes no estado de São Paulo;
- portadores de DM 1: dosagens de anticorpos anti-GAD ou anti-ilhota positivos ou peptídeo C < 0,5 ng/mL ou dependência de insulina desde o diagnóstico da doença;
- indivíduos com DC diagnosticados com anticorpos anti-EMA ou anti-TG positivos e confirmação diagnóstica por biópsia intestinal segundo critérios de Oberhuber (52) (figura 1).

Os critérios de exclusão utilizados foram indivíduos portadores de insuficiência renal (taxa de filtração glomerular  $\leq$  30 mL/min) ou hepática; diagnóstico prévio ou atual de neoplasia; gestantes e lactantes; deficiência de IgA.

Os dados de identificação e antecedentes médicos foram coletados no prontuário médico e confirmados mediante entrevista.

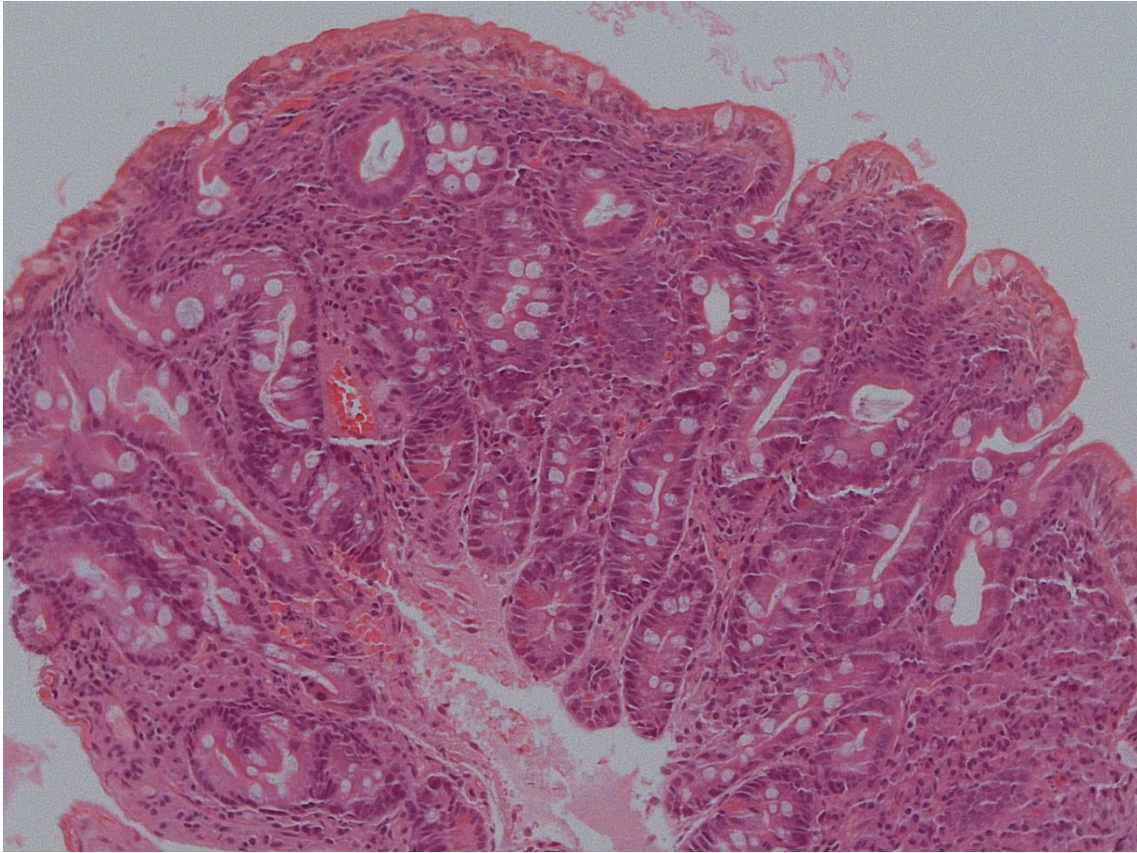


Figura 1. Biópsia de intestino delgado evidenciando atrofia vilositária com linfocitose intraepitelial e aumento do infiltrado linfoplasmocitário na lâmina própria, confirmando o diagnóstico de doença celíaca (paciente JOA). Coloração hematoxilina-eosina. Objetiva: 10x.

### 3.2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo analítico de coorte-transversal prospectivo, envolvendo 60 indivíduos controlados em relação a sexo, idade e índice de massa corporal e distribuídos em quatro grupos conforme o diagnóstico prévio:

- Grupo DMDC: diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca (n = 15);
- Grupo DM: diabetes mellitus tipo 1 e sem doença celíaca (n = 15);
- Grupo DC: doença celíaca e sem diabetes mellitus tipo 1 (n = 15);
- Grupo GC: indivíduos hígidos (n = 15).

Na consulta inicial os participantes foram submetidos a avaliação do estado nutricional, responderam o questionário de qualidade de vida (SF-36) e, aqueles com diagnóstico de doença celíaca, também responderam um questionário de adesão à DLG (anexo 3). Os exames laboratoriais foram agendados em conjunto aos solicitados para o seguimento médico de rotina, assim como a densitometria de corpo inteiro.

### 3.3. Avaliação do estado nutricional

Os participantes foram avaliados nutricionalmente mediante resultados de altura, peso, circunferência da cintura, bioimpedância elétrica e densitometria de corpo inteiro. Os dados antropométricos de peso e altura foram utilizados para cálculo do índice de massa corporal (IMC) e obtidos conforme as técnicas descritas a seguir:

- **Peso:** medido em quilogramas, utilizando balança antropométrica do tipo plataforma, com precisão de 100 g e capacidade máxima de 250 kg. Os voluntários foram pesados com o menor número de vestimentas possível e descalços;
- **Estatura:** medida em metros, sendo obtida através do uso de estadiômetro, com escala de 0,1 cm. Os voluntários foram orientados a permanecer com os braços estendidos ao longo do corpo, calcanhares juntos, cabeça ereta e com os olhos fixos para a frente, na posição anatômica conhecida por plano horizontal de Frankfort. Em seguida,

orientados a inspirar profundamente, a haste horizontal do estadiômetro foi abaixada até encontrar o ponto mais alto do crânio.

- Circunferência da cintura (CC): aferida com auxílio de fita graduada inelástica no ponto médio entre a costela mais baixa e a crista ilíaca; esta medida foi utilizada para classificar o risco para complicações metabólicas segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (116). Adotou-se como valores de normalidade para circunferência da cintura em homens menor que 94 cm e para mulheres menor que 80 cm.

Para a classificação do estado nutricional de adultos segundo o IMC foram utilizadas as recomendações da World Health Organization (tabela 3) (117,118).

Tabela 3 - Classificação do estado nutricional de adultos segundo IMC.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Estado nutricional
< 16,0	Magreza severa
16,0 – 16,9	Magreza moderada
17,0 – 18,4	Magreza leve
18,5 – 24,9	Normal
25,0 – 29,9	Pré-obesidade
30,0 – 34,9	Obesidade classe I
35,0 – 39,9	Obesidade classe II
> 40,0	Obesidade classe III

Legenda: IMC= Índice de Massa Corporal

Avaliou-se a área de gordura corporal por bioimpedância elétrica octopolar, segmentar e multifrequencial da marca InBody 720 (fabricante Biospace Co. Ltda., Coréia do Sul; importador Ottoboni Comércio e Importação, Brasil). Este aparelho utiliza oito eletrodos, dois em contato com a palma e o polegar de cada mão e dois em contato com a parte anterior e posterior da planta de cada pé; cinco impedâncias segmentares (braço direito, braço esquerdo, perna direita, perna esquerda e tronco) medidas a 1, 5, 50, 250, 500 e 1000 KHz. Todos os voluntários foram orientados em relação ao preparo prévio ao exame: (1) estar em jejum de 2 horas, (2) não realizar exercícios nas 8 horas antes da avaliação, (3) não estar no período menstrual, (4) não utilizar bijuterias metálicas ou implantes dentários com metal (quando passíveis de serem removidos), (5) ingerir 8 copos de água no dia anterior e (7) não realizar

o exame com o cabelo molhado. Os dados foram coletados em centímetros quadrados e adotou-se como valor normal para a área de gordura visceral menor que 100 cm<sup>2</sup>, tanto em homem como em mulheres (119–121)

### **3.4. Avaliação do consumo alimentar**

Os participantes foram orientados a realizar o registro alimentar (RA) de três dias alternados, incluindo um dia do final de semana. Para exemplificar o modo de preenchimento do RA, aplicamos um recordatório de 24 horas durante a consulta inicial. Nesta metodologia, avalia-se o consumo alimentar quantitativamente pela média aritmética de três dias do RA e a composição nutricional foi calculada utilizando o software Virtual Nutri Plus (Copyright © 2012 - [www.keeple.com.br](http://www.keeple.com.br)) e as tabelas de composição de alimentos TACO (122) e Philippi (123). Dentre os nutrientes e componentes alimentares pesquisados incluímos: energia, macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos), fibras alimentares, colesterol, vitaminas (vitamina A, cobalamina (B12) e vitamina D) e minerais (zinco, cobre, cálcio, selênio).

A qualidade da dieta foi caracterizada utilizando a mesma média aritmética dos três registros alimentares, a qual foi comparada as recomendações diárias (74). Os resultados de macronutrientes, fibras e colesterol foram comparados às recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (2) e os micronutrientes com as recomendações do Institute of Medicine (124,125).

### **3.5. Análise laboratorial**

Os voluntários foram encaminhados para agendamento dos exames na rotina, em data disponível no Laboratório Central do Hospital das Clínicas - FMUSP. A coleta de sangue ocorreu no período da manhã, após jejum noturno de 12 horas, e os resultados foram comparados aos valores de referência do método utilizado para a dosagem. As metodologias utilizadas estão descritas na tabela 4, assim como os valores de referência.

Realizou-se dosagens de calciúria e fosfatúria em amostra de urina de 24 horas, e das seguintes concentrações séricas:

- Minerais: cálcio total e iônico, zinco, cobre, ferro, fósforo, magnésio;
- Vitaminas: ácido fólico (B9), cobalamina (B12), vitamina D;
- Perfil lipídico: colesterol total e frações, triglicérides;
- Proteínas: eletroforese de proteínas
- Hemograma
- Outros: Proteína C reativa, ferritina, hemoglobina glicada, frutasamina, PTH, CTX, P1NP.

A dosagem de vitamina A foi feita no Laboratório de Investigação Médica 10 da FMUSP, adotando-se a metodologia de cromatografia líquida de alta eficiência (software Chemstation Agilent (G2170AA) e All-trans retinol - Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA - R7632). As amostras de sangue dos indivíduos participantes foram colhidas em tubos secos e o soro imediatamente separado e armazenado em frascos com proteção da luz e à -80°C até o momento das análises; a extração do retinol ocorreu à temperatura ambiente. Amostras de *pool* de soros foram utilizadas como controles. Os resultados foram expressos em µg/mL.



Tabela 4. Descrição dos valores de referência e metodologia empregados nas dosagens laboratoriais

Dosagem laboratorial	Valor de referência	Método
Calciúria 24 h	100 a 320 mg/vol 24h	Colorimétrico automatizado
Fosfatúria 24 h	400 - 1300 mg/24h	Cinético automatizado
Cálcio total	8,60 a 10,20 mg/dL	Colorimétrico automatizado
Cálcio iônico	4,60 a 5,30 mg/dL	Eletrodo íon seletivo
Zinco	50 a 150 µg/dL	Espectrofotometria de absorção atômica
Cobre	70 a 160 µg/dL	Espectrofotometria de absorção atômica
Ferro sérico	Homens: 59 a 158 µg/dL Mulheres: 37 a 145 µg/dL	Colorimétrico automatizado
Fósforo	2,7 a 4,5 mg/dL	Enzimático colorimétrico automatizado
Magnésio (Mg)	1,58 a 2,55 mg/dL	Colorimétrico automatizado
Ácido fólico	3,1 a 17,5 ng/mL	Eletroquimioluminescência
Vitamina B12	240 a 900 pg/mL	Eletroquimioluminescência
Vitamina D	30 – 100 ng/mL	Quimioimunoensaio LI *
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dL	Enzimático colorimétrico automatizado
HDL colesterol	Desejável: superior a 60 mg/dL	Enzimático colorimétrico automatizado
LDL colesterol	Ótimo: inferior a 100 mg/dL	Cinético automatizado
Triglicérides	Desejável: inferior a 150 mg/dL	Enzimático colorimétrico automatizado
Albumina	3,4 a 4,8 g/dL	Colorimétrico automatizado
Globulina	1,7 a 3,5 g/dL	Colorimétrico automatizado
Hemoglobina	13,0 a 18,0 g/dL	Microscopia - Coloração Panóptica
Hematócrito	40,0 a 52,0 %	Microscopia - Coloração Panóptica
Proteína C reativa (PCR)	< 5,0 mg/L	Imunoturbidimétrico

Tabela 4 continuação. Descrição dos valores de referência e metodologia empregados nas dosagens laboratoriais

Dosagem laboratorial	Valor de referência	Método
Ferritina	36 a 311 mg/mL	Eletroquimioluminescência
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,1 a 6,0 %	Cromatografia líquida de alta-performance
Frutosamina	Pacientes não diabéticos 205 a 285 µmol/L	Colorimétrico automatizado
Paratormônio (PTH)	15 a 65 pg/mL	Eletroquimioluminométrico MO *
Interligadores C Terminais	Homens: 50-70 anos: < 0,70 ng/mL Mulheres: Pré-menopausa: < 0,57 ng/mL	Eletroquimioluminométrico CO *
Propeptídeo Aminoterminal do Prócolageno Tipo 1	Mulheres pré-menopausa: 15,1 a 58,6 ng/mL Mulheres pós-menopausa : Sem terapêutica de reposição hormonal: 20,2 a 76,3 ng/mL Homens : 13,9 a 85,5 ng/mL	Eletroquimioluminométrico CO *
Anticorpo Anti-Endomisio	< 1/10	Imunofluorescência Indireta (Cortes de cordão umbilical)

Legenda: \* Laboratório de Hormônios e Genética Molecular da Disciplina de Endocrinologia; \*\* Certificado p/ NGSP-EUA (National Glyco Hemoglobin Standardization Program)

### 3.6. Avaliação da densidade mineral óssea

A densitometria de corpo inteiro foi empregada na avaliação da densidade mineral óssea e composição corporal dos indivíduos envolvidos no estudo e os resultados comparados aos valores de referência recomendados da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (126) (Tabela 5); também, se dispôs deste exame para classificar o percentual de massa gorda, segundo Lohman (127) (tabela 6). O exame foi realizado em equipamento computadorizado modelo Discovery W (S/N 84419), pelo método de absorção de fótons de raios-x de dupla energia (DEXA), no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas FMUSP e laudados por um único radiologista (RPS).

Tabela 5: Critérios para avaliação da densidade mineral óssea

<b>Mulheres</b>		
<b>Perfil</b>	<b>Escore</b>	<b>Diagnóstico</b>
Menopausada	T-escore $\leq -2,5$	Osteoporose
	T-escore -1,01 a -2,49	Osteopenia
Menacme	Z-escore $\leq -2,0$	Abaixo da faixa esperada para a idade
	Z-escore $> -2,0$	Dentro dos limites esperados para a idade
<b>Homens</b>		
<b>Perfil</b>	<b>Escore</b>	<b>Diagnóstico</b>
$\geq 50$ anos	T-escore $\leq -2,5$	Osteoporose
	T-escore -1,01 a -2,49	Osteopenia
$< 50$ anos	Z-escore $\leq -2,0$	Abaixo da faixa esperada para a idade
	Z-escore $> -2,0$	Dentro dos limites esperados para a idade

Tabela 6: Classificação do percentual de massa gorda segundo sexo

<b>Classificação</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
Risco A	$\leq 5\%$	$\leq 8\%$
Abaixo da média	6 - 14%	9 - 22%
Média	15%	23%
Acima da média	16 - 24%	24 - 31%
Risco B	$\geq 25\%$	$\geq 32\%$

Legenda: Risco A: Risco de doenças associadas à desnutrição. Risco B: Risco de doenças associadas à obesidade

### 3.7. Avaliação da adesão à dieta livre de glúten

Os indivíduos com doença celíaca responderam ao questionário *Celiac Dietary Adherence Test* (CDAT) adaptado (80), com intuito de inferir o grau de comprometimento à dieta livre de glúten e utilizamos como critério para boa adesão a pontuação menor que 13, e baixa adesão maior que 17, como sugerido pelos autores (anexo 3)

### **3.8. Avaliação da qualidade de vida**

A versão brasileira validada do questionário SF-36 (SF-36) foi adotada na avaliação da qualidade de vida de todos os participantes do estudo (128). Este é um questionário multidimensional e composto por 11 questões e 36 itens, em oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Para cada domínio o valor varia de 0 a 100, em que 0 corresponde ao pior e 100 ao melhor estado de saúde. O questionário e a metodologia para cálculo dos escores são apresentados no anexo 4.

### **3.9. Divulgação dos resultados aos voluntários e orientações nutricionais**

Ao final do estudo os resultados foram encaminhados para a equipe médica responsável pelo seguimento, todos os participantes receberam um resumo acerca dos exames realizados e da avaliação nutricional, como exemplificado no anexo 5. Em caso de necessidade e, ou também, interesse do participante foi agendada uma consulta para orientação dietética individualizada.

### **3.10. Análise estatística**

Para a análise estatística dos dados utilizou-se os aplicativos Excel 2011 e SPSS versão 20.0. As variáveis analisadas foram descritas como média e desvio padrão, mediana, limites (mínimo e máximo) segundo os quatro grupos estudados. Os grupos foram comparados com uso de análises de variâncias (ANOVA) e foi assumida normalidade de distribuição dos dados dentro de cada grupo com uso do teste Kolmogorov-Smirnov. Para as medidas que apresentaram diferenças estatisticamente significativas foram realizadas comparações múltiplas de Bonferroni para verificar entre quais grupos estas diferenças ocorreram. Para análise de variáveis independentes utilizamos teste não-paramétrico de Fisher e para avaliar a relação entre as variáveis

empregou-se coeficiente de correlação de Pearson. Os testes foram realizados com nível de significância de 5% (129).

## **4. Resultados**

---

No total sessenta indivíduos foram incluídos no estudo, controlados por sexo, idade, índice de massa corporal e distribuídos em quatro grupos conforme diagnóstico prévio: DMDC, DM, DC e GC.

A tabela 7 mostra as características gerais da amostra, conforme a divisão em grupos, sem diferença significativa entre eles para idade, IMC e duração do diabetes. Houve predomínio do sexo feminino (80%) e o tempo de diagnóstico de doença celíaca obteve significância estatística entre o grupo DC comparado ao DMDC ( $p = 0,0015$ ). A média e desvio padrão da hemoglobina glicada foram semelhantes nos grupos DMDC e DM ( $8,4 \pm 2,2\%$  e  $8,7 \pm 2,3\%$ , respectivamente).

Portadores de DM estavam em uso de maior número de medicações:

- Grupo DMDC: levotiroxina (n = 3), hipolipemiante (n = 6), cálcio / vitamina D (n = 1), inibidor de enzima conversora de angiotensina (n = 1)
- Grupo DM: levotiroxina (n = 5), hipolipemiante (n = 5), cálcio / vitamina D (n = 1), inibidor de enzima conversora de angiotensina (n = 5)
- Grupo DC: levotiroxina (n = 3), hipolipemiante (n = 1), cálcio / vitamina D (n = 1), inibidor de enzima conversora de angiotensina (n = 1), antialérgico (n = 1)
- Grupo GC: cálcio / vitamina D (n = 1)

Tabela 7: Características gerais da amostra

Variável	Grupo				p
	DMDC (n = 15)	DM (n = 15)	DC (n = 15)	GC (n = 15)	
<b>Idade (anos)</b>					
média (DP)	37,4 (13,4)	35,5 (12,5)	38 (11,6)	36,8 (12,4)	0,955
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>					
média (DP)	23,2 (3,0)	24,0 (3,1)	22,9 (3,6)	23,1 (2,7)	0,794
<b>Tempo DM (anos)</b>					
média (DP)	19,8 (9,4)	22,2 (9,76)			0,493*
<b>Tempo DC (anos)</b>					
média (DP)	6,4 (3,7)		12,2 (9,2)		0,0015*

Legenda: DMDC: Diabetes Mellitus tipo 1 e Doença Celíaca; DM1: Diabetes Mellitus tipo 1; DC: Doença Celíaca; GC: hígidos; IMC: índice de Massa Corporal; p: teste ANOVA ou \*teste t-Student

Em relação ao estado nutricional (tabela 8), apenas 1 indivíduo no grupo DC atingiu obesidade grau I segundo IMC, nos demais grupos todos os participantes foram classificados com o IMC normal ou pré-obesidade. A média e desvio padrão para a medida da circunferência da cintura foi similar entre os grupos: DMDC  $82 \pm 8,2$  cm; DM:  $82,9 \pm 9,8$  cm; DC:  $83,5 \pm 10,7$  cm e GC:  $78,5 \pm 5,3$  cm. Aproximadamente 53% dos participantes de cada grupo (todos do sexo feminino) foram considerados de risco aumentado para complicações metabólicas segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (116). A porcentagem média de massa gorda foi semelhante entre os grupos e não representou aumento de risco de doenças associadas à obesidade (risco B), conforme classificação descrita na tabela 6. A mediana para a área de gordura visceral foi abaixo do valor de corte (menor que  $100 \text{ cm}^2$ ) em todos os grupos e não houve diferença significativa entre eles. Observamos no grupo DC um maior número de indivíduos com área de gordura visceral acima de  $100 \text{ cm}^2$  ( $n = 6$ ) em relação aos demais grupos (DMDC  $n = 4$ , DM  $n = 3$  e GC  $n = 3$ ).

Tabela 8: Características do estado nutricional

Variável	Grupo				p
	DMDC (n = 15)	DM (n = 15)	DC (n = 15)	GC (n = 15)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>					0,794
média (DP)	23,2 (3,0)	24,0 (3,1)	22,9 (3,6)	23,1 (2,7)	
mediana	23,3	23,7	21,7	22,8	
(limites)	(17,8- 29,3)	(18,8 - 29,3)	(18,3 - 31,8)	(19 - 26,7)	
<b>Gordura visceral (cm<sup>2</sup>)</b>					0,748
média (DP)	75,2 (35,1)	76,9 (30,0)	87,2 (35,4)	81,0 (27,7)	
mediana	73,4	81,8	71,8	88,2	
(limites)	(23 - 133,9)	(26,5 - 139,7)	(49 - 151,9)	(32,1 - 120,1)	
<b>% gordura</b>					0,727
média (DP)	29,4 (8,2)	31,9 (7,1)	32,8 (9,2)	30,8 (9,2)	
mediana	30,1	32,4	36	34,4	
(limites)	(13,6 - 41,3)	(15,5 - 44)	(16,4 - 45,7)	(13,8 - 44)	

Legenda: DMDC: Diabetes Mellitus tipo 1 e Doença Celíaca; DM1: Diabetes Mellitus tipo 1; DC: Doença Celíaca; GC: hígidos; IMC: índice de Massa Corporal; Valores mostrados em média (DP: desvio padrão), mediana e limites (mínimo – máximo); p: teste ANOVA

A ingestão calórica foi semelhante nos 4 grupos avaliados (tabela 9) e não houve diferença significativa na análise quantitativa do consumo alimentar de macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos), fibras, colesterol, minerais e vitaminas, com exceção do consumo de vitamina A.



A partir dos dados dos registros alimentares pudemos estimar a qualidade nutricional e observamos:

- consumo adequado de proteínas, correspondendo a 20%, 17%, 17% e 15% do valor energético total (VET) no grupo DMDC, DM, DC e GC, respectivamente;
- dietas normoglicídicas nos grupos DMDC, DC e GC; enquanto o grupo DM atingiu apenas 44% do VET;
- nos grupos DMDC, DC e DM houve maior consumo de gorduras, entre 36% e 41,3% do VET;
- ingestão inadequada de fibras, cálcio e vitamina D em todos os grupos, enquanto o consumo de vitamina B12, zinco, cobre e selênio atingiu as recomendações diárias;

Tabela.9: Descrição das medidas de consumo alimentar e composição nutricional de macronutrientes, fibras, colesterol, vitaminas e minerais

Variável	Grupo				p
	DMDC (n = 15)	DM (n = 15)	DC (n = 15)	GC (n = 15)	
<b>Calorias (Kcal)</b>					0,802
média (DP)	1790,2 (501,8)	1848,7 (493,9)	1902,7 (703,6)	2016,1 (822,3)	
<b>CHO (g)</b>					0,210
média (DP)	228,7 (100,7)	202,2 (55,0)	276,4 (142,2)	271,7 (123,9)	
<b>Proteínas (g)</b>					0,589
média (DP)	89,7 (29,9)	81,1 (24,0)	82,1 (30,5)	75,8 (24,9)	
<b>Lipídeos (g)</b>					0,745
média (DP)	72,5 (24,6)	84,9 (28,3)	77,1 (36,0)	78,5 (32,8)	
<b>Fibras (g)</b>					0,651
média (DP)	14,0 (7,4)	15,6 (4,6)	12,6 (6,3)	14,1 (7,2)	
<b>Colesterol (mg)</b>					0,545
média (DP)	223,2 (72,4)	207,9 (143,8)	198,7 (77,3)	169,2 (105,8)	
<b>Cálcio (mg)</b>					0,520
média (DP)	758,5 (298,9)	681,2 (312,0)	638,3 (238,6)	615,1 (262,9)	
<b>Vit. A (RE)</b>					<b>0,035</b>
média (DP)	429,8 (385,7)	910,8 (547,1)	594,5 (474,2)	591 (348,4)	
<b>Vit. D (µg)</b>					0,906
média (DP)	0,4 (0,5)	0,6 (0,6)	0,6 (0,7)	0,6 (0,7)	
<b>Zinco (mg)</b>					0,064
média (DP)	13,2 (6,2)	9,1 (5,3)	10,4 (6,3)	7,4 (5,5)	
<b>B12 (µg)</b>					0,696
média (DP)	4,4 (3,0)	4,3 (4,8)	3,2 (2,6)	3,5 (2,5)	
<b>Selênio (µg)</b>					0,065
média (DP)	35,1 (28,3)	59,5 (25,1)	45,3 (23,2)	47,5 (19,6)	
<b>Cobre (mg)</b>					0,342
média (DP)	0,99 (0,49)	0,98 (0,33)	1,09 (0,49)	0,81 (0,30)	

Legenda: DMDC: Diabetes Mellitus tipo 1 e Doença Celíaca; DM1: Diabetes Mellitus tipo 1; DC: Doença Celíaca; GC: hígidos; IMC: índice de Massa Corporal; Valores mostrados em média (DP:desvio padrão); p : teste ANOVA

Os resultados dos exames laboratoriais estão descritos na tabela 10. Da mesma forma que a análise quantitativa do consumo alimentar, as medidas laboratoriais foram semelhantes e não houve deficiência de vitaminas ou minerais, mas a dosagem de ácido fólico e magnésio obtiveram significância estatística, com  $p < 0,001$  e  $p = 0,002$ , respectivamente. Apesar de ter sido observado maior consumo alimentar de vitamina A no grupo DM, não houve diferença estatística na medida laboratorial desse micronutriente entre os grupos.

Tabela 10: Descrição das medidas laboratoriais de colesterol, vitaminas, mineiras, proteínas, hemograma e outros parâmetros.

Variável	Grupo				p
	DMDC (n = 15)	DM (n = 15)	DC (n = 15)	GC (n = 15)	
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>					0,755
média (DP)	89,5 (62,0)	73,4 (52,7)	89,4 (39,7)	90,8 (46,1)	
mediana (mín.; máx.)	68 (21; 255)	57 (39; 255)	81 (33; 175)	80 (44; 211)	
<b>LDL colesterol (mg/dL)</b>					0,339
média (DP)	91,8 (18,1)	120,1 (66,8)	104,2 (42,9)	100,8 (25,7)	
mediana (mín.; máx.)	88 (65; 135)	93 (59; 290)	93 (53; 243)	93 (66; 156)	
<b>HDL colesterol (mg/dL)</b>					0,596
média (DP)	57,8 (13,6)	64,9 (16,1)	59,5 (19,3)	58,5 (12,7)	
mediana (mín.; máx.)	61 (29; 85)	65 (35; 96)	52 (36; 108)	61 (36; 75)	
<b>Vitamina B12 (pg/mL)</b>					0,132
média (DP)	562,9 (297,97)	499,9 (242,1)	414,4 (187,4)	384,2 (147,0)	
mediana (mín.; máx.)	487 (227; 1452)	420 (217; 1112)	358 (152; 960)	330,6 (234; 770)	
<b>Ác. Fólico (ng/mL)</b>					<0,001
média (DP)	9,1 (3,4)	15,1 (5,3)	8,0 (4,0)	12,3 (4,1)	
mediana (mín.; máx.)	9,3 (3; 16,3)	16,4 (4,3; 29)	7,6 (1,9; 17,4)	12,1 (6,4; 18,7)	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>					0,881
média (DP)	13,1 (1,0)	13,2 (1,9)	13,4 (1,5)	13,4 (1,1)	
mediana (mín.; máx.)	13,2 (11,5; 4,6)	13,4 (10; 17,4)	13 (11,6; 16,5)	13,5 (11,6; 15,9)	
<b>Hematócrito (%)</b>					0,929
média (DP)	39,6 (2,8)	39,3 (4,6)	40,1 (3,3)	40,0 (2,7)	
Mediana (mín.; máx.)	40,2 (33; 44,4)	39,7 (33,1; 50)	39,5 (36; 45,8)	40,2 (36; 46,2)	
<b>Ferro sérico (µg/dL)</b>					0,184
média (DP)	72,1 (32,0)	73,6 (33,7)	86,7 (29,8)	95,3 (36,6)	
mediana (mín.; máx.)	72 (24; 136)	72 (24; 132)	82 (34; 138)	92 (37; 183)	
<b>Ferritina (ng/mL)</b>					0,170
média (DP)	45,5 (32,1)	103,8 (129,3)	98 (109,8)	116,8 (64,1)	
Mediana (mín.; máx.)	30,6 (5,8; 102,1)	49,2 (3,6; 466)	49 (16,4; 344,6)	114 (38,3; 280,5)	
<b>Cobre (µg/dL)</b>					0,522
média (DP)	96,2 (42,5)	81,2 (29,8)	82,5 (39,7)	78,0 (28,9)	
mediana (mín.; máx.)	77 (58; 198)	76 (13; 156)	80 (20; 174)	75 (37; 143)	
<b>Zinco (µg/dL)</b>					0,821
média (DP)	56,9 (18,7)	55,0 (17,4)	53,3 (13,4)	51,7 (6,3)	
mediana (mín.; máx.)	50,6 (27; 9)	52 (36; 100)	56,1 (27; 77)	50,5 (44; 64)	

Tabela 10 continuação: Descrição das medidas laboratoriais, colesterol, vitaminas, mineiras, proteínas, hemograma e outros parâmetros.

Variável	Grupo				p
	DMDC (n = 15)	DM (n = 15)	DC (n = 15)	GC (n = 15)	
<b>Magnésio (mg/dL)</b>					<b>0,002</b>
média (DP)	1,9 (0,1)	1,8 (0,1)	2,0 (0,2)	2,1 (0,1)	
mediana (mín.;máx.)	1,9 (1,7; 2,2)	2 (1,5; 2,2)	2 (1,7; 2,5)	2,1 (1,8; 2,3)	
<b>Vitamina D (ng/mL)</b>					<b>0,255</b>
média (DP)	22,8 (6,8)	23,0 (8,2)	26,2 (12,8)	19,2 (8,1)	
mediana (mín.; máx.)	22 (8; 35)	21 (11; 41)	23 (15; 63)	21 (7; 40)	
<b>Vitamina A (µg/dL)</b>					<b>0,726</b>
média (DP)	18,1 (11,0)	15,6 (8,6)	17,7 (8,3)	15,4 (6,1)	
mediana (mín.;máx.)	15 (5,3; 48,6)	12,3 (6,8; 40,9)	17,2 (5,2; 33,4)	14,2 (6,1; 36)	
<b>PCR (mg/L)</b>					<b>0,510</b>
média (DP)	3,5 (4,3)	3,2 (2,6)	4,0 (3,5)	2,2 (2,4)	
mediana (mín.; máx.)	1,8 (0,2; 15)	2,7 (0,2; 8,8)	2,3 (0,3; 10,3)	1,9 (0,1; 7,2)	
<b>Proteínas totais (g/dL)</b>					<b>0,239</b>
média (DP)	7,0 (0,5)	7,1 (0,5)	7,3 (0,5)	7,4 (0,5)	
mediana (mín.; máx.)	6,9 (6,3; 8)	7 (6,5; 8,1)	7,2 (6,4; 8,5)	7,4 (6,4; 8,2)	
<b>Albumina (g/dL)</b>					<b>0,082</b>
média (DP)	3,9 (0,3)	3,9 (0,3)	3,9 (0,3)	4,2 (0,4)	
mediana (mín.; máx.)	4 (3,3; 4,4)	3,9 (3,4; 4,4)	4 (3,2; 4,4)	4,1 (3,6; 5,3)	
<b>Globulinas (g/dL)</b>					<b>0,557</b>
média (DP)	3,1 (0,3)	3,2 (0,3)	3,3 (0,6)	3,1 (0,5)	
mediana (mín.; máx.)	3,2 (2,6; 3,6)	3,1 (2,9; 3,8)	3,2 (2,4; 5,3)	3,2 (2,4; 4,3)	

Legenda: DMDC: Diabetes Mellitus tipo1 e Doença Celíaca; DM1: Diabetes Mellitus tipo1; DC: Doença Celíaca; GC: hígidos; Valores mostrados em média (DP:desvio padrão), mediana ( mínimo; máximo)  
p : teste ANOVA

Após a realização do teste de comparações múltiplas de Bonferroni, verificou-se que as concentrações séricas de ácido fólico foram menores nos portadores de doença celíaca (grupos DMDC e DC) quando comparadas ao grupo DM e GC. De maneira semelhante observamos que a dosagem de magnésio foi menor na presença de DM (grupos DMDC e DM) em relação ao controle hígido (tabela 11).

Tabela 11: Resultado do teste de comparações múltiplas de Bonferroni para as variáveis ácido fólico em magnésio entre os 4 grupos avaliados.

Variável	Comparação	Diferença média	Erro padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Ác. Fólico	DMDC vs DM	-5,96	1,58	<b>0,002</b>	-10,29	-1,63
	DMDC vs DC	1,13	1,58	>0,999	-3,20	5,46
	DMDC vs GC	-3,17	1,58	0,302	-7,50	1,16
	DM vs DC	7,09	1,58	<b>&lt;0,001</b>	2,76	11,42
	DM vs GC	2,79	1,58	0,499	-1,54	7,12
	DC vs GC	-4,29	1,58	0,053	-8,62	0,04
Magnésio	DMDC vs DM	0,02	0,06	>0,999	-0,15	0,19
	DMDC vs DC	-0,11	0,06	0,421	-0,28	0,06
	DMDC vs GC	-0,20	0,06	<b>0,010</b>	-0,37	-0,04
	DM vs DC	-0,14	0,06	0,186	-0,31	0,03
	DM vs GC	-0,23	0,06	<b>0,003</b>	-0,40	-0,06
	DC vs GC	-0,09	0,06	0,886	-0,26	0,08

Legenda: DMDC: Diabetes Mellitus tipo1 e Doença Celíaca; DM1: Diabetes Mellitus tipo1; DC: Doença Celíaca; GC: hígidos; IC: intervalo de confiança; p: teste Bonferroni

O metabolismo ósseo foi avaliado pela densitometria de corpo inteiro, dosagens séricas de cálcio total, cálcio iônico, fósforo, vitamina D, paratormônio e marcadores de reabsorção (CTX) e formação (P1NP) óssea. Também foram coletadas amostras de urina de 24 horas para dosagem de calciúria e fosfatúria. Os resultados estão apresentados na tabela 12 e mostram que não houve diferença estatística entre os grupos.

A maioria dos exames de DMO foram laudados com Z score dentro da normalidade; apenas um exame foi descrito como abaixo da faixa esperada para a idade (grupo DM) e outros 2 compatíveis com osteopenia pelo T score (2 participantes do sexo feminino, menopausadas, com 48 e 57 anos de idade, 1 pertencia ao grupo GC e a outra ao grupo DC).

Tabela.12: Metabolismo ósseo: descrição das medidas laboratoriais séricas, urinárias e densidade mineral óssea

Variável	Grupo				p
	DMDC (n = 15)	DM (n = 15)	DC (n = 15)	GC (n = 15)	
<b>Cálcio total (mg/dL)</b>					0,135
média (DP)	9,4 (0,3)	9,6 (0,5)	9,3 (0,3)	9,2 (0,4)	
mediana (mín.; máx.)	9,4 (8,8; 10)	9,6 (8,7;10,7)	9,4 (8,7; 10)	9,1 (8,8; 10)	
<b>Cálcio iônico (mg/dL)</b>					0,089
média (DP)	5,0 (0,2)	4,9 (0,2)	4,8 (0,1)	4,8 (0,1)	
mediana (mín.; máx.)	5 (4,6; 5,4)	4,9 (4,2; 5,4)	4,9 (4,6; 5,1)	4,9 (4,4; 5,1)	
<b>Fósforo (mg/dL)</b>					0,605
média (DP)	3,5 (0,7)	3,4 (0,5)	3,2 (0,5)	3,4 (0,4)	
mediana (mín.; máx.)	3,7 (2; 4,6)	3,5 (2,6; 4,6)	3,2 (2,6; 4,7)	3,4 (2,9; 4,2)	
<b>Vitamina D (ng/mL)</b>					0,255
média (DP)	22,8 (6,8)	23,0 (8,2)	26,2 (12,8)	19,2 (8,1)	
mediana (mín.; máx.)	22 (8; 35)	21 (11; 41)	23 (15; 63)	21 (7; 40)	
<b>Paratormônio (pg/mL)</b>					0,571
média (DP)	50,7 (21,6)	39,7 (18,2)	46,7 (23,9)	46,4 (21,6)	
mediana (mín.; máx.)	49 (22; 93)	33 (18; 90)	39 (21; 113)	39 (24; 111)	
<b>CTX (ng/mL)</b>					0,590
média (DP)	0,56 (0,55)	0,36 (0,24)	0,47 (0,26)	0,48 (0,32)	
mediana (mín.; máx.)	0,3 (0,1;1,6)	0,3 (0,1; 0,8)	0,5 (0,1; 1,3)	0,4 (0,1; 1,4)	
<b>P1NP (ng/mL)</b>					0,654
média (DP)	78,3 (89,0)	58,5 (45,5)	52,6 (50,2)	58,3 (36,7)	
Mediana (mín.; máx.)	38,8 (13; 289,6)	48,2 (18; 205,8)	36 (9,1; 217,2)	50 (16,5; 145)	
<b>Calciúria 24h (mg/vol)</b>					0,978
média (DP)	111,8 (103)	113,74 (101,4)	126,6 (105,6)	115,0 (54,5)	
Mediana (mín.; máx.)	99,7 (6,5; 360)	81,6 (2,3; 325)	110 (18,6; 327,6)	96,4 (48; 243,5)	
<b>Fosfatúria 24h (mg/vol)</b>					0,052
média (DP)	691 (296,9)	545,9 (188)	511,2 (274,6)	432,9 (205,6)	
Mediana (mín.; máx.)	670,9 (67,5; 1308,4)	575,8 (237,6; 876,1)	455,5 (109,3; 945,5)	432,4 (112,2; 862)	
<b>Massa óssea (g/cm<sup>2</sup>)</b>					0,454
média (DP)	1,11 (0,08)	1,16 (0,13)	1,11 (0,13)	1,15 (0,09)	
mediana (mín.; máx.)	1,1 (1; 1,3)	1,1 (0,9; 1,4)	1,1 (0,9; 1,4)	1,2 (1; 1,3)	

Legenda: DMDC: Diabetes Mellitus tipo1 e Doença Celíaca; DM1: Diabetes Mellitus tipo1; DC: Doença Celíaca; GC: hígidos; CTX: Interligadores C-Terminais; P1NP: Propeptideo Aminoterminal do Procolágeno tipo 1; Valores mostrados em média (DP:desvio padrão), mediana (mínimo; máximo); p: teste ANOVA

Na interpretação do questionário de qualidade de vida, o valor para cada domínio varia de 0 a 100 (0 corresponde ao pior e 100 ao melhor estado de saúde), observamos a menor pontuação para capacidade funcional, limitação

física, dor e aspectos sociais, porém sem significância estatística, nos grupos DM e DC (tabela 13).

Os domínios estado geral de saúde e vitalidade mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos DM e GC ( $p = 0,042$  e  $p = 0,012$  respectivamente), ou seja, os indivíduos com diabetes (sem doença celíaca) obtiveram piores resultados comparados aos controles, mas não em relação aos demais grupos (tabela 14).

Tabela 13. Resultados do questionário de qualidade de vida SF-36 nos 4 grupos avaliados

Variável	Grupo				p
	DMDC (n = 15)	DM (n = 15)	DC (n = 15)	GC (n = 15)	
<b>Capacidade funcional</b>					0,066
média (DP)	89 (15)	76 (23)	73 (28,7)	88,7 (9)	
mediana (mín.; máx.)	95 (50; 100)	80 (30; 100)	85 (20; 100)	90 (70; 100)	
<b>Limitação física</b>					0,127
média (DP)	70 (39,2)	61,7 (38,8)	65 (39,9)	90 (15,8)	
mediana (mín.; máx.)	100 (0; 100)	75 (0; 100)	75 (0; 100)	100 (50; 100)	
<b>Dor</b>					0,554
média (DP)	72,5 (28,1)	62,1 (27,4)	62,1 (27,6)	71,2 (20,2)	
mediana (mín.; máx.)	74 (10; 100)	62 (20; 100)	62 (10; 100)	74 (40; 100)	
<b>Estado geral</b>					<b>0,020</b>
média (DP)	47,5 (15,4)	45,3 (19,2)	57,4 (19,4)	62 (9,3)	
mediana (mín.; máx.)	52 (20; 67)	47 (15; 72)	62 (22; 85)	67 (47; 72)	
<b>Vitalidade</b>					<b>0,014</b>
média (DP)	55 (19,2)	47 (24,3)	62,7 (20,8)	71,7 (18,2)	
mediana (mín.; máx.)	55 (20; 80)	55 (15; 85)	70 (35; 90)	80 (30; 95)	
<b>Aspectos sociais</b>					0,117
média (DP)	79,2 (23,5)	62,5 (24,5)	64,2 (30,2)	79,2 (19,9)	
mediana (mín.; máx.)	87,5 (37,5; 100)	62,5 (25; 100)	62,5 (0; 100)	75 (37,5; 100)	
<b>Limitações emocionais</b>					0,233
média (DP)	53,3 (43,3)	51,1 (48,6)	68,9 (38,8)	77,8 (30)	
mediana (mín.; máx.)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)	100 (0; 100)	100 (0; 100)	
<b>Saúde mental</b>					0,090
média (DP)	61,9 (23,8)	54,9 (22,6)	68,3 (20,4)	74,7 (20)	
mediana (mín.; máx.)	64 (16; 100)	52 (20; 96)	72 (32; 96)	80 (8; 88)	

Legenda: DMDC: Diabetes Mellitus tipo1 e Doença Celíaca; DM1: Diabetes Mellitus tipo1; DC: Doença Celíaca; GC: hígidos; p :teste ANOVA

Tabela 14: Resultado do teste de comparações múltiplas de Bonferroni para as variáveis estado geral e vitalidade

Variável	Comparação	Diferença média	Erro padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Estado Geral	DMDC vs DM	2,20	5,98	>0,999	-14,15	18,55
	DMDC vs DC	-9,93	5,98	0,612	-26,28	6,41
	DMDC vs GC	-14,53	5,98	0,109	-30,88	1,81
	DM vs DC	-12,13	5,98	0,283	-28,48	4,21
	DM vs GC	-16,73	5,98	<b>0,042</b>	-33,08	-0,39
	DC vs GC	-4,60	5,98	>0,999	-20,95	11,75
Vitalidade	DMDC vs DM	8,00	7,58	>0,999	-12,73	28,73
	DMDC vs DC	-7,67	7,58	>0,999	-28,39	13,06
	DMDC vs GC	-16,67	7,58	0,192	-37,39	4,06
	DM vs DC	-15,67	7,58	0,260	-36,39	5,06
	DM vs GC	-24,67	7,58	<b>0,012</b>	-45,39	-3,94
	DC vs GC	-9,00	7,58	>0,999	-29,73	11,73

Legenda: DMDC: Diabetes Mellitus tipo1 e Doença Celíaca; DM1: Diabetes Mellitus tipo1; DC:Doença Celíaca; GC: hígdios; IC: intervalo de confiança; p: teste Bonferroni

As pontuações obtidas para estado geral de saúde e vitalidade no grupo DM foram correlacionadas ao controle glicêmico, utilizando os valores de hemoglobina glicada. Constatamos, no domínio vitalidade, que aqueles com maior HbA1c também eram os com maior pontuação, ou seja, com melhor estado de saúde (tabela 15).

Tabela 15: Correlação da hemoglobina glicada com diferentes domínios do questionário SF-36 em portadores de diabetes

Variável	DMDC			DM		
	Correlação	p	n	Correlação	p	n
Capacidade Funcional	0,188	0,501	15	0,412	0,127	15
Limitação Física	0,049	0,861	15	0,115	0,684	15
Dor	-0,054	0,849	15	0,368	0,177	15
Estado Geral	0,091	0,748	15	0,423	0,116	15
Vitalidade	0,197	0,482	15	0,518	<b>0,048</b>	15
Aspectos Sociais	0,216	0,440	15	0,062	0,827	15
Limitações Emocionais	0,122	0,666	15	0,063	0,822	15
Saúde mental	0,239	0,391	15	0,238	0,393	15

p: Correlação de Pearson

A análise não-paramétrica pelo teste exato de Fisher foi realizada com intuito de mensurar o impacto de complicações associadas ao diabetes na qualidade de vida. Não houve diferença significativa para estado geral ( $p=0,22$ ), vitalidade ( $p=0,22$ ), dor ( $p=0,27$ ), saúde mental ( $p=0,30$ ), apenas para

o domínio limitações emocionais a diferença atingiu significância estatística ( $p=0,00031$ ).

Para os grupos DMDC e DC, os resultados de qualidade de vida foram correlacionados adesão à DLG, avaliada pelo questionário CDAT e dosagem de autoanticorpos. A pontuação no questionário foi similar nos dois grupos DMDC e DC ( $p = 0,688$ ) (tabela 16). Houve boa correlação entre a positividade do anticorpo anti-EMA a baixa adesão de DLG ( $p = 0,0381$ , teste exato de Fisher), mas sem impacto na qualidade de vida.

Tabela 16. Resultado dos sete domínios do questionário de qualidade de vida e a pontuação do questionário de adesão à DLG para os indivíduos com doença celíaca

Variáveis	anti-EMA	Cap. Func.	Lim. Fís.	Dor	Est. Geral	Vital.	Asp. Soc.	Lim. Emoc.	Saúde Mental	Questionário adesão DLG
Grupo DMDC										
JOA	neg	100	100	74	30	65	87,5	100	64	12
ACNA	neg	100	50	100	57	80	75	33,3	88	9
VLI	neg	70	100	84	52	60	100	100	100	11
SC	1/20	100	75	84	62	50	100	100	64	19
MLR	neg	100	100	100	67	75	100	33,3	84	7
EJM	neg	80	100	72	20	40	75	0	16	14
VLGM	1/80	100	100	100	47	80	87,5	100	60	8
APLM	neg	80	100	100	37	20	87,5	0	56	10
ACR	1/320	100	100	72	62	75	100	66,6	80	16
LAS	neg	100	100	72	52	70	100	100	84	10
ICF	1/40	75	0	20	25	30	37,5	33,3	28	15
VC	1/640	95	25	74	52	55	75	0	60	11
OAAB	neg	50	0	10	30	40	37,5	0	40	14
KA	neg	90	25	41	52	35	37,5	33,3	36	14
KM	neg	95	75	84	67	50	87,5	100	68	14
Grupo DC										
CR	neg	90	100	51	67	75	87,5	100	88	8
DPR	neg	100	100	100	77	80	50	100	88	7
ALC	neg	20	25	41	32	35	50	33,3	44	14
MMFP	neg	20	0	10	72	35	0	33,3	56	20
VSR	neg	35	0	62	52	35	50	0	56	11
AP	neg	95	25	62	67	60	75	100	76	10
SV	neg	55	25	20	30	40	25	0	36	12
CSF	1/80	55	75	41	22	40	37,5	66,6	32	19
PHPD	neg	95	100	100	85	70	100	100	84	15
CGHJ	neg	85	100	100	72	80	100	100	96	7
RM	neg	100	100	84	52	85	87,5	100	84	8
RS	neg	80	100	62	37	80	62,5	100	64	11
JPC	neg	100	100	74	62	80	100	100	72	12
AC	neg	85	50	74	77	90	87,5	33,3	88	11
SV	neg	80	75	51	57	55	50	66,6	60	11

Legenda: coluna 1: iniciais do nome dos participantes; DMDC: Diabetes Mellitus tipo e Doença Celíaca; DC:Doença Celíaca; anti-EMA: anticorpo anti-endomísio; Cap.Func: capacidade funcional; Lim.Fís.: limitação física; Est. Geral: estado geral; Vital.: vitalidade; Asp.Soc.: aspectos sociais; Lim.Emoc.: limitação emocional; coluna 1: contém as iniciais dos nomes dos indivíduos incluídos nos grupos DMDC e DC



## 5. Discussão

---

O presente trabalho é único ao propor um estudo analítico em uma coorte-transversal envolvendo indivíduos portadores de duas doenças autoimunes (diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca), apenas DM1 ou apenas DC e controles hígidos, com o intuito de comparar o estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida.

Nossa hipótese a princípio foi baseada na dificuldade de administrar a associação de duas doenças crônicas cujas terapias exigem mudanças de rotina e hábitos de vida, além de planejamento alimentar e provável interferência na qualidade de vida. Apesar do IMC ser o método mais utilizado para classificar o estado nutricional e calcular excesso de peso em adultos (77), estudos prévios têm demonstrado baixa correlação do IMC com outras metodologias de análise compartimentalizada do peso corporal total (78). Na avaliação nutricional observamos que apesar do IMC médio ser considerado dentro do padrão de normalidade, a média da circunferência da cintura foi superior aos valores de referência em 53% dos participantes nos grupos DMDC, DM e DC, mas os resultados da bioimpedância não mostraram diferença significativa na área de gordura visceral, nem na porcentagem de gordura corporal pela DEXA entre os grupos. Assim, podemos inferir que o aumento da circunferência da cintura não representou ganho de gordura visceral na população estudada, pois o IMC e a área de gordura visceral foram compatíveis na classificação do estado nutricional. Pittoco e colaboradores (130), que englobaram em seu estudo 120 pacientes, pareados para idade e sexo, sem diferença estatística para IMC e circunferência abdominal, os quais foram divididos em quatro grupos (DC, DM1, DMDC e controles hígidos); ou seja, com características bastante semelhantes aos indivíduos recrutados no presente estudo, encontraram maior espessura da camada íntima-média da carótida em portadores de DC comparados a controles-saudáveis. Além disso, estes autores observaram maior gravidade da aterosclerose subclínica no subgrupo DMDC que nos indivíduos com DM1 ou com DC isoladamente e sugeriram que a associação dessas doenças autoimunes poderia acelerar a

aterosclerose. Isto posto, inferimos que na presença de DM1, DC e principalmente na sua associação, além do IMC e adiposidade central, outros fatores como a progressão no ganho de peso, características individuais de deposição de gordura, história pessoal ou familiar de dislipidemia, hipertensão e de doença cardiovascular devam ser considerados no intuito de promover um aconselhamento alimentar individualizado e, talvez assim, influenciar indiretamente na redução do risco cardiovascular.

O consumo alimentar de macronutrientes, fibras, colesterol, vitaminas e minerais foi parecido entre os grupos (sem significância estatística), com exceção do consumo de vitamina A, mas esta alteração não se refletiu na medida laboratorial, podendo ser justificada como um viés no registro alimentar. Como apresentado na tabela 9, a ingestão habitual média nos grupos analisados foi normocalórica. A composição da dieta foi distribuída de maneira adequada entre macronutrientes, de acordo com padrão do Institute of Medicine (15) para população adulta. A estimativa da qualidade nutricional evidenciou dietas normoglicídias (exceto grupo DM), normoproteicas, hiperlipídicas (exceto grupo GC), consumo adequado de vitamina B12 e selênio, enquanto a ingestão de fibras, cálcio e vitamina D não atingiu as recomendações diárias em todos os grupos. As medidas laboratoriais de vitaminas e minerais foram homogêneas entre os grupos, dentro dos limites de normalidade descritos para os métodos utilizados; mesmo assim, a concentração sérica de ácido fólico foi menor nos indivíduos com doença celíaca (grupos DMDC e DC) e de magnésio nos portadores de diabetes (grupos DMDC e DM). Deficiências nutricionais são mais comuns no diagnóstico e na DC ativa, principalmente de ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6, devido à perda de proteínas e enzimas da borda em escova nas porções proximais do intestino (96,131), mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais. Sabe-se que com a introdução da dieta livre de glúten há restauração da morfologia intestinal, acompanhada por recuperação nutricional; no entanto, a taxa de adesão a DLG é baixa, 42 a 91% dependendo da população estudada (79), e os produtos isentos de glúten raramente são enriquecidos com ácido fólico e vitaminas (132). Poucos estudos correlacionam a adesão ao tratamento em longo prazo com concentrações séricas de

micronutrientes (132). Em um desses estudos (133), portadores de DC foram acompanhados por 10 anos, a metade deles continuou a ter deficiências de vitaminas mesmo com adesão adequada a DLG; entretanto não existem relatos na literatura a cerca de deficiência de ácido fólico e outras vitaminas hidro e lipossolúveis no seguimento de indivíduos com DM1 e DC. A princípio, a detecção de menores concentrações séricas de magnésio nos grupos DMDC e DM pareceu ser um resultado isolado, sem representatividade do estado nutricional, mas dados da literatura indicam uma potencial ligação entre a deficiência de Mg e fatores de risco cardiovasculares e aterosclerose, pois o Mg é um bloqueador natural do canal de cálcio no músculo liso vascular e miocárdico (134). Sales e Pedrosa descreveram em seu artigo de revisão que a hipomagnesemia é frequente em portadores de diabetes com pobre controle metabólico e possivelmente estaria associada às complicações crônicas no DM. Os mecanismos responsáveis por esta deficiência não são conhecidos, mas se postula a participação da deficiência dietética ou alterações na absorção e aumento da excreção urinária diante da hiperglicemia mantida (135). Observamos que após seis a doze anos de diagnóstico de doença celíaca a dosagem de ácido fólico e magnésio foram significativamente menores no grupo DMDC, mesmo com boa adesão a DLG e regular controle metabólico; portanto, a avaliação laboratorial periódica poderia identificar indivíduos que se beneficiariam com a suplementação de oligoelementos e vitaminas.

Também tivemos a oportunidade de pesquisar o metabolismo ósseo por meio de medidas laboratoriais séricas de cálcio total, cálcio iônico, fósforo, vitamina D, paratormônio, marcadores de reabsorção e formação óssea; assim como calciúria e fosfatúria em amostras de urina de 24 horas e constatamos que o diagnóstico de DM1 ou de DC não influenciou nos parâmetros descritos, pois não houve diferença entre os portadores de diabetes (grupo DMDC e grupo DM), doença celíaca (grupo DMDC e grupo DC) e controles hígidos. Além disso, a avaliação de saúde óssea foi complementada com densitometria de corpo inteiro, dos quais apenas um exame no grupo DM foi descrito como abaixo do esperado para idade e outros dois compatíveis com osteopenia (grupo DC e grupo DM). Estudos anteriores a década de 90 relacionam a má

absorção na DC a maior perda de massa óssea, levando a menor densidade mineral óssea (DMO) que controles saudáveis, mesmo diante da apresentação subclínica ou silenciosa da doença (136). Em adultos, os valores de DMO melhoram nos dois primeiros anos após a instituição da DLG; depois disso, a recuperação torna-se insatisfatória e o tratamento medicamentoso específico deve ser considerado (62,65). Em relação ao diabetes mellitus tipo 1 os dados de literatura são controversos; valores de DMO já foram reportados como normais e diminuídos nesta população. Os motivos para esta discrepância nos resultados estão relacionados a duração da doença, controle glicêmico, atividade física e método utilizado na avaliação. Sem dúvidas, diversas causas presentes no DM1 levam a acreditar que estes indivíduos possam ter prejuízo no pico de massa óssea, pois a insulina é um hormônio anabólico e influencia outros fatores de crescimento e de estímulo de formação óssea; além disso, a hiperglicemia *per si* aumenta a excreção de cálcio na urina e observa-se um hipoparatiroidismo funcional (137). As características da população englobada neste estudo: 1) jovens de peso normal, 2) maioria do sexo feminino na menacme; 3) consumo de cálcio e dosagem de vitamina D semelhantes, 4) portadores de diabetes com controle glicêmico regular, ou seja, sem calciúria crônica e 5) os portadores de DC com boa adesão à DLG; de alguma forma contribuíram ou não tiveram impacto negativo na formação de massa óssea adequada; bem como, a presença das duas doenças não acarretou prejuízo adicional ao metabolismo ósseo.

A análise do questionário de qualidade de vida identificou que os portadores de DM1 atingiram menores pontuações que o grupo controle hígido nos domínios estado geral de saúde e vitalidade, sugerindo que “ter diabetes” exige maior cuidado com o tratamento, implicando na maior percepção da doença. Acredita-se que a complexidade envolvida no tratamento possa influenciar a qualidade de vida desses indivíduos. De forma equivalente, van Dijk e colaboradores não encontraram diferenças entre o controle metabólico, parâmetros de qualidade de vida e as várias modalidades de tratamento, exceto por diminuição nos escores, nas duas metodologias utilizadas na avaliação (SF-36 e EuroQol-VAS), entre os pacientes em uso de múltiplas

doses de insulina, em uma coorte de portadores de DM1 com quinze anos de seguimento (19).

A presença de complicações relacionadas ao diabetes foi associada a escores mais baixos no domínio limitação emocional entre os portadores de DM1 incluídos no nosso estudo. Isto também foi relatado na análise de um subgrupo de 510 portadores de DM1, com idade média de  $51,5 \pm 16,4$  anos, do estudo ALEXANDRA (The Alberta Longitudinal Exercise and Diabetes Research Advancement study). No qual identificaram associação negativa da qualidade de vida e satisfação com idade, IMC e número de comorbidades; enquanto a prática de atividade física, flexibilidade nas escolhas alimentares, não fumar e ter um companheiro ou ser casado mostraram correlação positiva; no entanto, nesta população a insulino terapia intensiva não interferiu negativamente na qualidade de vida (138). O WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) publicou em 2013 o seguimento longitudinal da avaliação da qualidade de vida de 520 pacientes envolvidos na primeira fase do estudo entre 1995 e 1996. O questionário SF-36 foi reaplicado entre 2005 e 2007 nesta mesma população, ou seja, após 10 anos e os investigadores concluíram que o desenvolvimento de complicações, especialmente doença cardiovascular; bem como mudanças no emprego (aposentadoria, ocupar cargos inferiores, desemprego) provavelmente relacionadas ao surgimento das complicações, foram associadas com pior qualidade de vida (139). Ao passo que estudo realizado na Finlândia revelou que a presença de complicações foi fortemente correlacionada ao domínio físico e não ao estado de saúde mental em adultos com DM1 (140). De forma interessante, observamos maior prevalência de complicações no grupo DM, apesar da duração da doença ser semelhante ao grupo DMDC, e o aparecimento da complicação não afetou domínios de qualidade de vida potencialmente ligados as restrições impostas pela complicação *per se* como capacidade funcional, limitação física, dor, mas pontualmente o domínio relativo a limitação emocional. Apesar de não termos encontrado significância estatística, o grupo DMDC atingiu uma pontuação média maior em quase todos os domínios do SF-36; ou seja, melhor estado geral de saúde comparado aos grupos DM e DC e próximo aos indivíduos controles; divergindo do trabalho de

Bakker e colaboradores (115) que aponta impacto negativo considerável na qualidade de vida, relacionada a preocupações inerentes ao próprio diabetes e receios na vida social em adultos com as duas doenças, sendo que as mulheres foram particularmente afetadas nos domínios relativos a aspectos sociais e percepção geral de saúde. Os nossos achados também divergem dos dados publicados por Hallert e colaboradores (89), que revelaram maior dificuldade dos portadores de DC em conviver com a doença comparados aos indivíduos com DM e a população geral, pois se sentiam “diferentes” no contexto social por menor disponibilidade de alimentos isentos de glúten. Uma possível justificativa para a diferença entre os nossos dados de qualidade de vida e os demais estudos, talvez seja que a maioria dos participantes tinha boa adesão ao tratamento, tanto do diabetes quanto da doença celíaca. Enquanto, aqueles com dificuldades de adaptação eram mais permissivos às transgressões alimentares, esquecimentos na aplicação de insulina e controle glicêmico; como sugerido na correlação pelo teste de Pearson entre HbA1c e os domínios do SF-36; com isso, a percepção de ser ou estar doente não influenciou na vida social, nem no sentimento de “ser diferente”.

Em resumo, não encontramos relatos na literatura sobre possíveis interferências nutricionais diante da associação de duas doenças crônicas (DM1 e DC), cujos tratamentos estão direcionados principalmente para mudanças dietéticas, desta forma nossos resultados são ímpares ao comparar consumo alimentar, medidas laboratoriais de vitaminas, minerais e saúde óssea em adultos portadores de diabetes mellitus tipo 1 associado a doença celíaca e seus pares com DM1 ou DC isoladamente, bem como a população controle hídica. Com isto, delineamos o perfil nutricional desses indivíduos, que se mostrou bastante semelhante aos portadores de DM ou DC, inclusive na dosagem de magnésio e de ácido fólico. Com a aplicação do questionário de qualidade de vida pudemos notar que os indivíduos DMDC atingiram pontuações semelhantes aos DM1, DC e controles; ou seja, ter as duas doenças não deteriorou o estado geral de saúde. A avaliação da qualidade de vida, como já observado por outros autores (86-88), parece ser valiosa no entendimento do processo saúde-doença e por contribuir para reavaliação das ações de promoção, prevenção, tratamento e reabilitação em saúde.

## **6. CONCLUSÃO**

---



A ingestão dietética habitual de macronutrientes e micronutrientes dos portadores de diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca foi semelhante aos demais grupos e não houve associação com indicadores laboratoriais de deficiências nutricionais. Além disso, a presença das duas doenças não acarretou prejuízo adicional ao metabolismo ósseo e não impactou na qualidade de vida.

## **7. ANEXOS**

---

## ANEXO 1 – Parecer consubstanciado da Comissão de Ética e Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
USP - HCFMUSP



### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** Estado nutricional e clínico, consumo alimentar e qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 00799212.8.0000.0068

**Pesquisador:** MARCIA NERY

**Instituição:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 92.867

**Data da Relatoria:** 05/09/2012

**Apresentação do Projeto:**

Estado nutricional e clínico, consumo alimentar e qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar o estado nutricional e clínico, o consumo alimentar e a qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

não apresenta riscos para o paciente e vamos poder conhecer melhor o perfil deste pacientes tanto nutricional como o impacto na qualidade de vida.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

trata de estudo bem redigido e bem claro

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

sem problemas

**Recomendações:**

sugerimos aprovação por não apresentar pendência éticas

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

**UF:** SP **Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-6442 **Fax:** (11)2661-6442 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
USP - HCFMUSP



Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 10 de Setembro de 2012

---

Assinado por:  
Luiz Eugênio Garcez Leme

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)2661-6442 Fax: (11)2661-6442 E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

## ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F   
 DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
 ENDEREÇO:..... Nº ..... APTO: .....  
 BAIRRO:..... CIDADE .....  
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F   
 DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
 ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....  
 BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
 CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

#### II. DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estado nutricional e clínico, consumo alimentar e qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca

PESQUISADORES: Marcia Silva Queiroz - Médica – CRM: 77963

Joyce Gouveia Nunes da Silva – Nutricionista - CRN3: 15.249

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Divisão de Clínica Médica I do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO   RISCO MÉDIO   
 RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

2. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

#### III. REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado a participar do estudo para avaliar o estado nutricional e clínico, consumo alimentar e qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e

doença celíaca. Os avanços na área de saúde ocorrem através de estudos como este, por isso sua participação e consentimento são muito importantes. Este termo de consentimento faz parte do processo de consentimento livre e esclarecido e tem como objetivo informar-lhe sobre o estudo e o que irá lhe acontecer se você decidir participar dele. Leia este documento atentamente para ter certeza de que entendeu todas as informações que ele apresenta.

Como referido acima o objetivo deste estudo é avaliar o estado nutricional e clínico, o consumo alimentar e a qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca. Caso concorde em participar do estudo, você irá:

1. Responder a um questionário durante a entrevista com o propósito de coletar dados referentes ao peso habitual, hábitos alimentares, sintomas frequentes, qualidade de vida e antecedentes pessoais;
2. Anotar o seu consumo alimentar durante três dias não consecutivos;
3. Ser submetido a uma avaliação do estado nutricional mediante coleta de dados como peso, altura, circunferência da cintura e do braço, prega cutânea do braço, durante consulta com nutricionista que utilizará balança digital, estadiômetro (aparelho para aferir a altura), fita métrica para medir as circunferências e adipômetro para avaliar as pregas cutâneas;
4. Realizar uma bioimpedância elétrica é um método que avalia a composição corporal através da passagem de corrente elétrica de baixa frequência pelo corpo do indivíduo. Todos os métodos citados anteriormente são rápidos, indolores e não-invasivos, ou seja, não envolvem instrumentos que rompem a pele ou que penetram fisicamente no corpo;
5. Coletar exames de sangue (5 mL) e urina (quantidade urinada em 24h), o que não trará nenhum efeito adverso. Alguns riscos conhecidos, embora raros, estão associados à colocação de uma agulha na veia. Entre esses riscos estão: desconforto, a possibilidade de infecção (que é mínima uma vez que são usadas agulhas estéreis e descartáveis), além de hematoma ou inchaço temporário;
6. Para avaliar a saúde dos ossos será realizada uma densitometria de corpo inteiro, onde você ficará deitado numa mesa enquanto um aparelho percorrerá pelo seu corpo a uma distância de 60 cm. A quantidade de radiação a que você será exposto é mínima e segura. Este método é indolor e não-invasivos, ou seja, não envolve instrumentos que rompem a pele ou que penetram fisicamente no corpo. Para a realização deste exame será marcado previamente dia e horário.

Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento no estudo. Não há viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, porque apresenta apenas riscos mínimos à saúde. A pesquisa não interferirá na sua integridade moral. Toda e qualquer informação obtida neste estudo que possa ser relacionado a você permanecerá estritamente confidencial.

Esclarecemos que você poderá ter todas as informações que quiser referentes à pesquisa, incluindo esclarecimento de dúvidas, em qualquer etapa do estudo com os responsáveis pela pesquisa. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br). Poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento.

**IV. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS**

PESQUISADORES: Marcia Silva Queiroz  
Joyce Gouveia Nunes da Silva

ENDEREÇO: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 7º andar, sala 7037 - Cerqueira César – São Paulo – SP.

Telefones: (11) 2661-6293 / (11) 96710-7177

**V – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que li e ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e a quais procedimentos serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo. Eu concordo em participar do estudo.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

\_\_\_\_\_

Assinatura do sujeito da pesquisa  
ou responsável legal

\_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador

### ANEXO 3: Questionário Celiac Dietary Adherence Test (CDAT)

Assinale a resposta que melhor você se identifique em cada questão.

	1	2	3	4	5
Você se sentiu incomodado por baixo nível de energia nas últimas 4 semanas?	Nenhuma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Alguma parte do tempo	A maior parte do tempo	Todo o tempo
Você se sentiu incomodado por dores de cabeça nas últimas 4 semanas?	Nenhuma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Alguma parte do tempo	A maior parte do tempo	Todo o tempo
Eu sou capaz de seguir a dieta livre de glúten quando janto fora da minha casa.	Concordo	Concordo parcialmente	Não concordo	Discordo em parte	Discordo
Antes de eu fazer algo eu considero cuidadosamente as consequências.	Concordo	Concordo parcialmente	Não concordo	Discordo em parte	Discordo
Eu não me considero um fracasso.	Concordo	Concordo parcialmente	Não concordo	Discordo em parte	Discordo
Quão importante para a sua saúde é o consumo acidental ao glúten?	Muito importante	Um pouco importante	Neutro	Um pouco importante	Nada importante
Durante as últimas 4 semanas, quantas vezes você comeu intencionalmente alimentos que contêm glúten?	0 (Nunca)	1-2	3-5	6-10	>10

Adaptado de Leffler, D.A., Dennis M., George J.B.E., Jamma S., Magge S., Cook E.F., Schuppan D., Kelly C.P. A Simple Validated Gluten-Free Diet Adherence Survey for Adults With Celiac Disease. Clin Gastroent Hepatol 2009;7:530–536



## ANEXO 4 - Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rígorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6

f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

## Cálculo dos Escores do Questionário de Qualidade de Vida SF-36

### Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1
07	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 a 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 a 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 a 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 a 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 a 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	

09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e, h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)  Se a resposta for 2, o valor será (5)  Se a resposta for 3, o valor será (4)  Se a resposta for 4, o valor será (3)  Se a resposta for 5, o valor será (2)  Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c, f, g, i), o valor será mantido o mesmo.</p>
10	Considerar o mesmo valor.
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)  Se a resposta for 2, o valor será (4)  Se a resposta for 3, o valor será (3)  Se a resposta for 4, o valor será (2)  Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>

### Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

Valor obtido nas questões correspondentes – Limite inferior x 100

Variação (Score Range)

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio:  $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Capacidade funcional:  $\frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)
  - Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

Domínio:  $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Dor:  $\frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo somá-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado há um ano.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

## **ANEXO 5: Relatório de Resultados aos Voluntários do Estudo**

O presente relatório tem por finalidade descrever os resultados clínicos e nutricionais da sua participação no estudo "Diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca e sua associação: estudo comparativo do estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida em indivíduos com duas doenças crônicas" no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Nome: V.L.I.      RGHC: 0000000A**

**Estado nutricional:** sobrepeso, com porcentagem superior de gordura corporal e área de gordura visceral.

**Exames laboratoriais:** todos os resultados estão dentro dos padrões de normalidade, exceto pelo controle glicêmico representado pela dosagem de hemoglobina glicada de 8,6% (valor de referência para portadores de diabetes, com bom controle glicêmico, menor ou igual a 7%).

**Saúde óssea:** a densidade mineral óssea está dentro da faixa esperada para a idade.

**Consumo alimentar:** sua alimentação habitual, avaliada pelo registro alimentar de 3 dias, mostrou quantidade menor de calorias, gordura e fibras que as recomendadas para pessoas do mesmo sexo e idade; mas as quantidades de proteínas, carboidratos, colesterol, vitaminas (A, D e B12 ) e minerais (cobre, ferro, potássio e cálcio) foram adequadas.

**Qualidade de vida:** avaliada pelo questionário de qualidade de vida, no qual consideramos que o valor 0 (zero) corresponde ao pior e 100 (cem) ao melhor estado de saúde. A seguir são apresentados suas pontuações nos diversos domínios avaliados neste questionário:

Capacidade funcional: 70

Limitação por aspectos físicos: 100

Dor: 84

Estado geral da saúde: 62

Vitalidade: 50

Aspectos sociais: 100

Limitação por aspectos emocionais: 100

Saúde mental: 100

Agradecemos sua disponibilidade em participar desta pesquisa e estamos a disposição para agendarmos uma consulta para esclarecimento das possíveis dúvidas referentes a este relatório, bem como para reorientação nutricional para adequação alimentar visando controle glicêmico e normalização do peso corpóreo.

Atenciosamente,

Nutricionista Joyce Gouveia

## **8. REFERÊNCIAS**

---



1. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Brasil. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Cadernos de Atenção Básica, n. 36. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica; 2013. 162 p.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015. AC Farm. 2015;
3. Who. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Who2 [Internet]. 2006;50. Available from: [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/index.html)
4. Based FORP. Diabetes Successes and Opportunities for Population Based Prevention and Control National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Heal (San Fr. 2010;
5. Aguirre F, Brown a, Cho N, Dahlquist G. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 2013. 155 p. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Diabetes+Atlas#5\nhttp://dro.deakin.edu.au/view/DU:30060687\nhttp://hdl.handle.net/10536/DRO/DU:30060687>
6. American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. Diabetes Care [Internet]. 2015;38(January):S1–89. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc15-S001>
7. Pietropaolo M, Surhigh JM, Nelson PW, Eisenbarth GS. Primer: immunity and autoimmunity. Diabetes [Internet]. 2008 Nov [cited 2015 Mar 23];57(11):2872–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2570379&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Silva MER Da, Mory D, Davini E. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52:166–80.
9. Kantárová D, Buc M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. Physiol Res. 2007;56:255–66.
10. Fernandes APM, Maciel LMZ, Donadi EA. HLA e as Doenças Auto-Ímmunes Endócrinas. Endocrinol Metab. 2003;47:601–11.
11. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes. Immunity [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;32(4):468–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2010.03.018>

12. Bantle JP. The dietary treatment of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* [Internet]. 1988 Nov [cited 2015 Mar 22];72(6):1285–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2846972>
13. Anderson EJ, Richardson M, Castle G, Cercone S, Delahanty L, Lyon R, et al. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 1993 Jul [cited 2015 Mar 22];93(7):768–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8320402>
14. Guidelines WGOG. Celiac disease [Internet]. 2012. p. 1–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960014>
15. Institute of Medicine of National Academies. DIETARY REFERENCE INTAKES FOR Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids [Internet]. 2005. Available from: [http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI\\_Energy/energy\\_full\\_report.pdf](http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI_Energy/energy_full_report.pdf)
16. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar S a., Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes - Position Statement - American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2013;36:3821–42.
17. Davison K a K, Negrato C a, Cobas R, Matheus A, Tannus L, Palma CS, et al. Relationship between adherence to diet, glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes: a nationwide survey in Brazil. *Nutr J* [Internet]. 2014;13:19. Available from: <http://www.nutritionj.com/content/13/1/19>
18. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoé JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 17];99(1):19–23. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822712003919>
19. Van Dijk PR, Logtenberg SJ, Groenier KH, Keers JC, Bilo HJ, Kleefstra N. Fifteen-year follow-up of quality of life in type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes* [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2015 Apr 8];5(4):569–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4127592&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Blanton D, Han Z, Bierschenk L, Linga-Reddy MVP, Wang H, Clare-Salzler M, et al. Reduced serum vitamin D-binding protein levels are associated with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60:2566–70.
21. Gorham ED, Garland CF, Burgi a. a., Mohr SB, Zeng K, Hofflich H, et al. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is

- associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: A nested case-control study. *Diabetologia*. 2012;55:3224–7.
22. Lieberman R, Wadwa RP, Nguyen N, Bishop FK, Reinick C, Snell-Bergeon JK, et al. The association between vitamin D and vascular stiffness in adolescents with and without type 1 diabetes. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 22];8(10):e77272. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3812200&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  23. Young K a., Snell-Bergeon JK, Naik RG, Hokanson JE, Tarullo D, Gottlieb P a., et al. Vitamin D deficiency and coronary artery calcification in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(May 2010):454–8.
  24. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving H-H, Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(January):1081–5.
  25. Meloni GF, Tonolo GC, Zuppi C, Zappacosta B, Musumeci S. Hyperhomocysteinemia is not a main feature of juvenile uncomplicated type 1 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(1):14–9.
  26. De Block CEM, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: A clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(March):363–71.
  27. Chu C, Scanlon P. Vitamin B12 deficiency optic neuropathy detected by asymptomatic screening. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2011 Jan 26 [cited 2015 Mar 22];2011(apr21\_1):bcr0220113823 – . Available from: <http://casereports.bmj.com/content/2011/bcr.02.2011.3823.abstract?sid=d54ac5e6-56c4-4e97-ade9-16763511cb36>
  28. Massé PG, Boudreau J, Tranchant CC, Ouellette R, Ericson KL. Type 1 diabetes impairs vitamin B(6) metabolism at an early stage of women's adulthood. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. NRC Research Press; 2012 Feb 30 [cited 2015 Mar 22];37(1):167–75. Available from: [http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/h11-146?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&#.VQ6wgfnF\\_T-](http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/h11-146?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&#.VQ6wgfnF_T-)
  29. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(May):205–18.
  30. Speight J. Assessing patient satisfaction: Concepts, applications, and measurement. *Value Heal*. 2005;8:10–2.
  31. Huang G-H. Self-rated Health among Young People with Type 1 Diabetes in Relation to Risk Factors in a Longitudinal Study. *Am J Epidemiol*

- [Internet]. 2004;159(4):364–72. Available from: <http://aje.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/aje/kwh055>
32. Speight J, Reaney MD, Barnard KD. Not all roads lead to Rome—a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2009 Apr [cited 2015 Mar 7];26(4):315–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19388959>
  33. Imayama I, Plotnikoff RC, Courneya KS, Johnson J a. Determinants of quality of life in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;9(1):115. Available from: <http://www.hqlo.com/content/9/1/115>
  34. Piłaciński S, Zozulińska-Ziółkiewicz D a. Influence of lifestyle on the course of type 1 diabetes mellitus. *Arch Med Sci* [Internet]. 2014;10:124–34. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3953982&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  35. Brasil M da SS de A à. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Celíaca [Internet]. Portaria SAS/MS n 307, de 17 de setembro de 2009. [cited 2015 Mar 23]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0307\\_17\\_09\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0307_17_09_2009.html)
  36. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Mar 23];40(1):3–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16340626>
  37. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003 Feb 10 [cited 2015 Mar 23];163(3):286–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12578508>
  38. West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* [Internet]. 2003 Jul [cited 2015 Feb 18];52(7):960–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1773707&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  39. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med* [Internet]. Informa Healthcare London; 2010 Dec 11 [cited 2015 Mar 22];42(8):557–61. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/07853890.2010.523229>

40. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* [Internet]. 2010 Dec [cited 2015 Jan 28];42(8):587–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070098>
41. Alencar ML, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado L, Damião AOMC, Abrantes-Lemos CP, Leite AZ de A, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo: the most populated city in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 Mar 23];67(9):1013–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3438239&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* 2007;24:115–9.
43. Qiao S-W, Bergseng E, Molberg Ø, Xia J, Fleckenstein B, Khosla C, et al. Antigen presentation to celiac lesion-derived T cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion. *J Immunol.* 2004;173:1757–62.
44. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* [Internet]. Elsevier; 2009 Apr 25 [cited 2015 Jan 20];373(9673):1480–93. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673609602543/fulltext>
45. Lundin KEA, Sollid LM. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Jan 19];30(2):154–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457347>
46. Woodward J. Coeliac disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Elsevier; 2011 Mar 3 [cited 2015 Mar 22];39(3):173–7. Available from: <http://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357303910003142/fulltext>
47. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012;10(1):13. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13>
48. Castillo NE, Theethira TG, Leffler D a. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep* [Internet]. 2014;3(August 2014):3–11. Available from: <http://gastro.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/gastro/gou065>
49. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, Valim C, Leichtner AM. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;105(1):207–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.557>

50. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2008 Jun [cited 2015 Mar 1];67(7):1082–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308317>
51. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray J a. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(February):656–76; quiz 677. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609613>
52. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1999 Oct [cited 2015 Mar 22];11(10):1185–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524652>
53. Bingley PJ, Williams AJK, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, et al. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ* [Internet]. 2004 Feb 7 [cited 2015 Feb 18];328(7435):322–3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=338097&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
54. García-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2011 Apr [cited 2015 Feb 15];26(2):163–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447770>
55. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta a. M, Bianchi P a. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(Cd):937–9.
56. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: Safety and nutritional quality. *Nutrients*. 2010;2(Cd):16–34.
57. Barton SH, Kelly DG, Murray JA. Nutritional deficiencies in celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2007 Mar [cited 2015 Mar 22];36(1):93–108, vi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17472877>
58. Staun M, Jarnum S. Measurement of the 10,000-molecular weight calcium-binding protein in small-intestinal biopsy specimens from patients with malabsorption syndromes. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1988 Sep [cited 2015 Mar 22];23(7):827–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3227298>
59. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance.

- Digestion [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Mar 22];71(2):106–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15775678>
60. Rachner T, Khosla S, Hofbauer L, Manuscript A. New Horizons in Osteoporosis. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9773):1276–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555696/>
  61. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int*. 2008;19:1705–16.
  62. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: Etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;30(1):16–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.05.027>
  63. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Collin P, Mäki M, Kaukinen K. Factors associated with long diagnostic delay in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2015 Mar 16];49(11):1304–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139307>
  64. Valdimarsson T, Toss G, Löfman O, Ström M. Three years' follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2000 Mar [cited 2015 Mar 22];35(3):274–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10766321>
  65. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: Pathophysiology and clinical approach. *Nutrients*. 2013;5:4786–99.
  66. Corazza GR, Di Sario a, Cecchetti L, Tarozzi C, Corrao G, Bernardi M, et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 1995;109:122–8.
  67. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 Mar [cited 2015 Mar 23];124(3):791–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12612916>
  68. Consensus NIH, Statements S. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. *NIH Consens State Sci Statements* [Internet]. 2004;21(1):1–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308551>
  69. Real A, Comino I, de Lorenzo L, Merchán F, Gil-Humanes J, Giménez MJ, et al. Molecular and Immunological Characterization of Gluten Proteins Isolated from Oat Cultivars That Differ in Toxicity for Celiac Disease. *PLoS One*. 2012;7.

70. Haboubi NY, Taylor S, Jones S. Coeliac disease and oats: a systematic review. *Postgrad Med J*. 2006;82:672–8.
71. Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Mäki M. Long-term consumption of oats in adult celiac disease patients. *Nutrients*. 2013;5:4380–9.
72. Koerner TB, Cléroux C, Poirier C, Cantin I, Alimkulov A, Elamparo H. Gluten contamination in the Canadian commercial oat supply. *Food Addit Contam Part A* [Internet]. 2011 Jun [cited 2015 Mar 16];28(6):705–10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3118497&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
73. Silva RP da. Detection and quantification of gluten in processed food by ELISA [Internet]. Universidade de São Paulo; 2010 [cited 2015 Apr 15]. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5147/tde-24112010-164837/>
74. Lundin KE a, Nilsen EM, Scott HG, Løberg EM, Gjøen a, Bratlie J, et al. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut*. 2003;52:1649–52.
75. Ellis HJ, Ciclitira PJ. Should coeliac sufferers be allowed their oats? *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2015 Mar 22];20(6):492–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467904>
76. Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion* [Internet]. 2002 Jan [cited 2015 Feb 14];66(3):178–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12481164>
77. Duerksen DR, Wilhelm-Boyles C, Parry DM. Intestinal permeability in long-term follow-up of patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2005 Apr [cited 2015 Mar 22];50(4):785–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15844719>
78. Lee SK, Lo W, Memeo L, Rotterdam H, Green PHR. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2003 Feb [cited 2015 Mar 22];57(2):187–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12556782>
79. Hall NJ, Rubin G, Charnock a. Systematic review: Adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(April):315–30.
80. Leffler D a., Dennis M, Edwards George JB, Jamma S, Magge S, Cook EF, et al. A Simple Validated Gluten-Free Diet Adherence Survey for Adults With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. AGA Institute; 2009;7(5):530–6.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.12.032>



81. Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *Br J Nutr*. 2009;102:882–7.
82. Akobeng a. K, Thomas a. G. Systematic review: Tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(February):1044–52.
83. Koerner TB, Cleroux C, Poirier C, Cantin I, La Vieille S, Hayward S, et al. Gluten contamination of naturally gluten-free flours and starches used by Canadians with celiac disease. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 22];30(12):2017–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24124879>
84. Olsson C, Hörnell A, Ivarsson A, Sydner YM. The everyday life of adolescent coeliacs: issues of importance for compliance with the gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2008 Aug [cited 2015 Mar 22];21(4):359–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754144>
85. Lee AR, Ng DL, Zivin J, Green PHR. Economic burden of a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2007 Oct [cited 2015 Mar 22];20(5):423–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17845376>
86. Stevens L, Rashid M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Can J Diet Pract Res* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Feb 22];69(3):147–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783640>
87. Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, Koning F. The Ethiopian cereal tef in celiac disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Oct 20 [cited 2015 Mar 23];353(16):1748–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236752>
88. Gass J, Bethune MT, Siegel M, Spencer A, Khosla C. Combination Enzyme Therapy for Gastric Digestion of Dietary Gluten in Patients With Celiac Sprue. *Gastroenterology*. 2007;133:472–80.
89. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano a, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(June):757–66.
90. Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, Siegel M, Kim CY, Khosla C, et al. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorganic Med Chem*. 2007;15(20):6565–73.

91. Wild D, Robins GG, Burley VJ, Howdle PD. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Aug [cited 2015 Feb 18];32(4):573–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528829>
92. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2005 Jun [cited 2015 Feb 8];18(3):163–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882378>
93. Kinsey L, Burden ST, Bannerman E. A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Nov [cited 2015 Feb 23];62(11):1333–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17700651>
94. Hopman EGD, le Cessie S, von Blomberg BME, Mearin ML. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2006 Jul [cited 2015 Mar 2];43(1):102–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16819385>
95. Ohlund K, Olsson C, Hernell O, Ohlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Feb 23];23(3):294–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20337845>
96. Caruso R, Pallone F, Stasi E, Romeo S, Monteleone G. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Ann Med* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Feb 16];45(8):522–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195595>
97. Zarkadas M, Cranney A, Case S, Molloy M, Switzer C, Graham ID, et al. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2006 Feb [cited 2015 Mar 22];19(1):41–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448474>
98. Häuser W, Gold J, Stein J, Caspary WF, Stallmach A. Health-related quality of life in adult coeliac disease in Germany: results of a national survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2015 Mar 22];18(7):747–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772832>
99. O’Leary C, Wieneke P, Buckley S, O’Regan P, Cronin CC, Quigley EMM, et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J*

- Gastroenterol [Internet]. 2002 Jun [cited 2015 Mar 22];97(6):1463–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12094866>
100. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 Jan [cited 2015 Mar 22];96(1):126–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11197241>
  101. Fera T, Cascio B, Angelini G, Martini S, Guidetti CS. Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2015 Mar 22];15(12):1287–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624151>
  102. Paarlahti P, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Huhtala H, Mäki M, et al. Predictors of persistent symptoms and reduced quality of life in treated coeliac disease patients: a large cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2013;13:1–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3651340&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  103. Barratt SM, Leeds JS, Sanders DS. Quality of life in Coeliac Disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved. *J Gastrointest Liver Dis* [Internet]. 2011 Sep [cited 2015 Mar 1];20(3):241–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21961090>
  104. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Dec 22];63(8):1210–28. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4112432&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  105. Doolan a., Donaghue K, Fairchild J, Wong M, Williams a. J. Use of HLA Typing in Diagnosing Celiac Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:806–9.
  106. Araújo J, Silva GAP da. Celiac disease and type 1 diabetes: exploring the reasons for this association. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2006 [cited 2015 Apr 5];26:262–9. Available from: <http://pesquisa.bvs.br/brasil/resource/pt/ses-9286>
  107. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2001 Oct [cited 2015 Mar 22];33(4):462–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11698764>

108. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, et al. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(5):297–301.
109. Schuppan D, Hahn EG. Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Jan [cited 2015 Mar 22];14 Suppl 1:597–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11393550>
110. Mahmud FH, Murray J a., Kudva YC, Zinsmeister AR, Dierkhising R a., Lahr BD, et al. Celiac Disease in Type 1 Diabetes Mellitus in a North American Community: Prevalence, Serologic Screening, and Clinical Features. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(11):1429–34.
111. American Diabetes A. Children and Adolescents. *Diabetes Care* [Internet]. 2015;38(January):S70–6. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc15-S014>
112. Vaarala O, Atkinson M a., Neu J. The “perfect storm” for type 1 diabetes: The complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*. 2008;57(11):2555–62.
113. Pocecco M, Ventura A. Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association? *Acta Paediatr* [Internet]. 1995 Dec [cited 2015 Mar 22];84(12):1432–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8645965>
114. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoggia C, Gonzalez A, Gonzalez V, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Mar 22];41(1):15–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602354>
115. Bakker SF, Pouwer F, Tushuizen ME, Hoogma RP, Mulder CJ, Simsek S. Compromised quality of life in patients with both Type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *Diabet Med* [Internet]. 2013 Jul [cited 2015 Apr 8];30(7):835–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23534496>
116. WHO | Waist circumference and waist-hip ratio. World Health Organization; [cited 2015 Apr 5]; Available from: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_report\\_waistcircumference\\_and\\_waisthip\\_ratio/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/)
117. World Health Organization. Expert Committee on Physical Status . *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry*. Geneva; 1995.

118. World Health Organization. Consultation of Obesity . Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva; 2000.
119. Marques MD, Santos RD, Parga JR, Rocha-Filho JA, Quaglia LA, Miname MH, et al. Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* [Internet]. 2010 Apr [cited 2015 Mar 29];209(2):481–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922936>
120. Nicklas BJ, Penninx BWJH, Ryan AS, Berman DM, Lynch NA, Dennis KE. Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 May [cited 2015 Mar 29];26(5):1413–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716798>
121. Brochu M, Tchernof A, Turner AN, Ades PA, Poehlman ET. Is there a threshold of visceral fat loss that improves the metabolic profile in obese postmenopausal women? *Metabolism* [Internet]. 2003 May [cited 2015 Mar 29];52(5):599–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759890>
122. Tabela brasileira de composição de alimentos. TACO/NEPA – UNICAMP, . Campinas: NEPA- UNICAMP; 2011. 161 p.
123. Philippi ST. Tabela de composição dos alimentos: Suporte para decisão nutricional. 2nd ed. São Paulo: Coronário; 2002.
124. Institute of Medicine of National Academies. Dietary reference intakes: The essential guide to nutriente requirements. Washington (DC): National Academy Press; 2006.
125. Institute of Medicine of National Academies. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academy Press; 2011.
126. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LM de C, Albergaria B-H, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. ABE&M; 2009 Feb [cited 2015 Apr 7];53(1):107–12. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302009000100016&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000100016&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
127. Lohman TG. *Advances in Body Composition Assessment*. Monograph Number 3. Champaign: Human Kinetics Publishers; 1992. 150 p.
128. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev bras Reum*

- [Internet]. [cited 2015 Apr 5];39(3):143–50. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?!sisScript=iah/iah.xis&nextAction=Ink&base=LILACS&exprSearch=296502&indexSearch=ID&lang=p>
129. Neter, J., Kutner, M. H., Nachtsheim, C. J., Wasserman W. Applied Linear Statistical Models. 4 ed. Illinois: Richard D. Irwing; 1996. 1408 p.
  130. Pitocco D, Giubilato S, Martini F, Zaccardi F, Pazzano V, Manto A, et al. Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* [Internet]. 2011 Aug [cited 2015 Apr 8];217(2):531–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601206>
  131. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Berkenpas M, Mulder CJJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Mar 27];5(10):3975–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3820055&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  132. Thompson T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2000 Nov [cited 2015 Apr 8];100(11):1389–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11103663>
  133. Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2002 Jul [cited 2015 Apr 8];16(7):1333–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12144584>
  134. Shah NC, Shah GJ, Li Z, Jiang X-C, Altura BT, Altura BM. Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Apr 8];7(3):497–514. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3992387&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  135. Sales CH, Pedrosa L de FC. Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *Clin Nutr* [Internet]. 2006 Aug [cited 2015 Apr 7];25(4):554–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16690176>
  136. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Jorizzo RA, Di Stefano M, Minguzzi L, et al. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone* [Internet].

- 1996 Jun [cited 2015 Apr 8];18(6):525–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805992>
137. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2007 Apr [cited 2015 Feb 18];18(4):427–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17068657>
138. Imayama I, Plotnikoff RC, Courneya KS, Johnson JA. Determinants of quality of life in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Apr 8];9:115. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3258220&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
139. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BEK, Klein R. Ten-year change in self-rated quality of life in a type 1 diabetes population: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Qual Life Res* [Internet]. 2013 Aug [cited 2015 Apr 8];22(6):1245–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22872499>
140. Hahl J, Hämäläinen H, Simell T, Simell O. The effects of type 1 diabetes and its long-term complications on physical and mental health status. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Apr 15];24(6):559–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16761904>