ASSOCIAÇÃO CLÍNICA, IMUNOLÓGICA E EPIDEMIOLÓGICA ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 1 E ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, AND EPIDEMIOLOGICAL ASSOCIATION BETWEEN TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Edneide de Farias[1], Annabelly Nobre Tenório Pereira[1], Diogo Leite Vasconcelos[1], Anna Karolina dos Santos Mota[1], Cesário da Silva Souza[2].

[1] Acadêmica do curso de Medicina da Afya Maceió; [2] Professor orientador do curso de Medicina da Afya Maceió.

E-mail para correspondência (autora principal): annakdsm@gmail.com

Eixo Temático: Eixo 01 – Saúde

RESUMO

Introdução: o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e a artrite reumatoide (AR) são doenças autoimunes crônicas que compartilham mecanismos genéticos e imunológicos, frequentemente estudadas no contexto da poliautoimunidade. Objetivo: analisar as evidências científicas sobre a associação clínica, imunológica e epidemiológica entre DM1 e AR em pacientes com histórico de doenças autoimunes. Método: revisão integrativa da literatura, realizada nas bases PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com os descritores “Diabetes Mellitus Tipo 1”, “Artrite Reumatoide” e “Autoimunidade”, combinados por operadores booleanos, incluindo estudos publicados entre 2020 e 2026, em português e inglês. Foram identificados 40 artigos, dos quais, após a remoção de duplicados e a aplicação dos critérios de elegibilidade, nove compuseram a síntese final. Resultados: os estudos evidenciaram prevalência de AR entre 0,4% e 5,1% em pacientes com DM1, maior risco de DM1 em indivíduos com histórico familiar de AR, mais de cem loci genéticos compartilhados entre as duas doenças, sobreposição na região HLA e participação de macrófagos e linfócitos T autorreativos nos processos inflamatórios de ambas. Relatos clínicos evidenciaram desafios no manejo terapêutico conjunto, sobretudo quanto ao uso de glicocorticoides e ao controle glicêmico. Conclusão: o conjunto das evidências disponíveis sustenta uma associação clínica, imunológica e epidemiológica entre DM1 e AR, reforçando a importância do rastreamento multiprofissional em pacientes com histórico autoimune e favorecendo o diagnóstico precoce e o manejo terapêutico integrado.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 1. Artrite Reumatoide. Doenças Autoimunes. Autoimunidade. Epidemiologia.

ABSTRACT

Background: type 1 diabetes mellitus (T1D) and rheumatoid arthritis (RA) are chronic autoimmune diseases that share genetic and immunological mechanisms, frequently studied within the context of polyautoimmunity. Objective: to analyze the scientific evidence on the clinical, immunological, and epidemiological association between T1D and RA in patients with a history of autoimmune diseases. Methods: an integrative literature review

was conducted in the PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), and Virtual Health Library (VHL) databases, using the descriptors “Type 1 Diabetes Mellitus,” “Rheumatoid Arthritis,” and “Autoimmunity,” combined through Boolean operators, including studies published between 2020 and 2026, in Portuguese and English. Forty articles were identified, of which, after removal of duplicates and application of the eligibility criteria, nine composed the final synthesis. Results: the studies showed an RA prevalence of 0.4% to 5.1% among patients with T1D, an increased risk of T1D among individuals with a family history of RA, more than one hundred shared genetic loci between the two diseases, overlap in the HLA region, and involvement of macrophages and autoreactive T lymphocytes in the inflammatory processes of both. Clinical reports revealed challenges in joint therapeutic management, particularly regarding glucocorticoid use and glycemic control. Conclusion: the available body of evidence supports a clinical, immunological, and epidemiological association between T1D and RA, reinforcing the importance of multidisciplinary screening in patients with an autoimmune history and favoring early diagnosis and integrated therapeutic management.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 1. Arthritis, Rheumatoid. Autoimmune Diseases. Autoimmunity. Epidemiology.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e a artrite reumatoide (AR) são doenças autoimunes crônicas mediadas por processos inflamatórios do sistema imunológico, que culminam, respectivamente, na destruição das células beta pancreáticas e na sinovite erosiva articular. Embora acometam sistemas distintos, ambas compartilham mecanismos fisiopatológicos centrais, como a predisposição genética associada ao complexo HLA, a ativação de linfócitos T autorreativos e a disfunção de macrófagos[1,2].

A coexistência de múltiplas condições autoimunes em um mesmo indivíduo, fenômeno denominado poliautoimunidade, tem ganhado destaque clínico e epidemiológico, sobretudo em pacientes com DM1. Embora comorbidades como a tireoidite autoimune e a doença celíaca sejam mais amplamente investigadas, a associação entre DM1 e AR vem demonstrando relevante sobreposição de risco e arquitetura genética parcialmente compartilhada em análises genômicas recentes[3,4].

Clinicamente, a convergência entre essas enfermidades impõe desafios ao manejo do paciente, a exemplo do efeito hiperglicemiante da corticoterapia utilizada em quadros articulares[5]. Contudo, a literatura ainda aborda essa relação de forma fragmentada, frequentemente diluída em estudos gerais sobre poliautoimunidade, persistindo uma lacuna na compreensão integrada dos mecanismos específicos que interligam o DM1 e a AR. Diante disso, este estudo objetivou analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências científicas sobre a associação clínica, imunológica e epidemiológica entre o diabetes mellitus tipo 1 e a artrite reumatoide.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, elaborada segundo as seis etapas propostas para esse tipo de estudo: identificação da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos, discussão dos resultados e síntese do conhecimento. A pergunta norteadora foi construída com base na estratégia PICo: "Quais evidências científicas descrevem a associação clínica, imunológica e epidemiológica entre diabetes mellitus tipo 1 e artrite reumatoide em pacientes com histórico de doenças autoimunes?"

A busca foi realizada nas bases PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em agosto de 2026, com descritores controlados em inglês e português, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Em inglês: ("Diabetes Mellitus, Type 1" OR "Type 1 Diabetes Mellitus" OR "Type 1 Diabetes" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus") AND ("Arthritis, Rheumatoid" OR "Rheumatoid Arthritis" OR "Rheumatoid Polyarthritis") AND ("Autoimmune Diseases" OR "Autoimmune Disease" OR "Autoimmunity" OR "Autoimmune Disorders"). Em português: "Diabetes Mellitus Tipo 1" AND "Artrite Reumatoide" AND "Autoimunidade" (DM1 AND AR AND Autoimunidade) e "Diabetes Mellitus Tipo 1" AND "Artrite Reumatoide" (DM1 AND AR).

Foram incluídos artigos originais, revisões (narrativas, sistemáticas ou de escopo), estudos de coorte, transversais e de associação genômica (GWAS/PheWAS), publicados entre 2020 e 2026, em português e inglês, que abordassem diretamente a relação entre DM1 e AR. Foram excluídos artigos duplicados, editoriais e demais publicações sem dados originais, trabalhos indisponíveis na íntegra e publicações que não respondiam diretamente à pergunta norteadora. Estudos envolvendo artrite idiopática juvenil (AIJ) foram considerados evidências indiretas e complementares, por se tratar de entidade nosológica distinta da AR do adulto, ainda que compartilhe mecanismos imunopatológicos parcialmente sobrepostos.

A busca inicial identificou 40 artigos nas três bases consultadas. Após a remoção de duplicados e a leitura de títulos, resumos e textos completos, aplicando-se os critérios de elegibilidade descritos, foram incluídos 9 artigos na síntese final. Por utilizar exclusivamente dados secundários já publicados, não houve necessidade de submissão a Comitê de Ética.

RESULTADOS

Dos 9 estudos incluídos nesta revisão integrativa, a maioria correspondeu a artigos de revisão (narrativa, sistemática ou de escopo) e a estudos de associação genômica, complementados por uma revisão baseada em casos. O Quadro 1 apresenta a caracterização geral dos estudos selecionados.

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Ref.	Autor(es)/Ano	País	Tipo de estudo	Principal achado relacionado à associação DM1–AR
1	Yang et al., 2023	China	Revisão	Papel dos macrófagos na patogênese compartilhada entre AR e DM1.
2	Frazzei et al., 2022	Países Baixos	Revisão narrativa	Compara a fase pré-clínica da AR, do LES, da esclerose múltipla e do DM1.
3	Kahaly et al., 2026	Alemanha	Revisão de literatura	Epidemiologia, fisiopatologia e rastreamento da poliautoimunidade envolvendo o DM1, incluindo a AR.
4	Wen; Yu, 2023	China	GWAS cross-trait	107 loci genéticos independentes compartilhados entre AR e DM1.
5	Szabłowski et al., 2022	Polônia	Revisão baseada em casos*	Coexistência de artrite idiopática juvenil (AIJ) e DM1 em pacientes pediátricos.
6	Negrato et al., 2025	Brasil	Scoping review (JBI/PRISMA-ScR)	Prevalência de AR em pacientes com DM1 entre 0,4% e 5,1%.
7	Thomas et al., 2025	Reino Unido	Revisão de literatura	Histórico familiar de AR associado a maior risco de DM1.
8	Topaloudi et al., 2023	Estados Unidos	PheWAS	Sobreposição de risco poligênico entre AR, AIJ* e DM1.
9	Zheng et al., 2023	China	Estudo bioinformático (GEO)	Genes diferencialmente expressos compartilhados entre AIJ* sistêmica e DM1.

**Estudos envolvendo artrite idiopática juvenil (AIJ), entidade nosológica distinta da AR do adulto, considerados evidências indiretas e complementares.*
Fonte: elaborado pelas autoras (2026).

Evidências epidemiológicas

A prevalência de AR em pacientes com DM1 variou entre 0,4% e 5,1%, sendo a doença reumática mais frequentemente associada ao DM1[6]. Sexo feminino, idade avançada e maior tempo de DM1 associaram-se a maior risco de AR[6]. Em crianças, a artrite idiopática juvenil, considerada aqui evidência indireta, por se tratar de entidade distinta da AR do adulto, foi identificada em até 0,19% dos pacientes com DM1, contra 0,05% na população geral[5]. Parentes de primeiro grau com AR conferem risco aumentado de DM1, com razão de incidência padronizada (SIR) de 2,12 (IC95% 1,90–2,36), achado convergente entre duas revisões independentes[3,7].

Evidências imunológicas e genéticas

Estudos de GWAS identificaram 107 loci genéticos compartilhados entre AR e DM1 em vias imunológicas e musculoesqueléticas, sugerindo arquitetura genética comum e pleiotropia, sem inferência causal direta. Paralelamente, um estudo de PheWAS em 11 doenças autoimunes confirmou essa sobreposição de risco poligênico e loci pleiotrópicos. Além disso, dados de expressão gênica revelaram 175 genes super-regulados e 245 sub-regulados compartilhados com a DM1, envolvendo a via JAK-STAT e os fatores de transcrição ARID3A, NFE2 e RUNX3 (com dados da AIJ considerados evidência complementar).

Os macrófagos exercem papel central em ambas as doenças: na AR, promovem infiltração sinovial e diferenciação de osteoclastos; no DM1, participam da destruição das ilhotas pancreáticas por fenótipo imunomodulador defeituoso[1]. A fase pré-clínica de ambas

compartilha produção de autoanticorpos anos antes do diagnóstico, predisposição genética ligada ao HLA e fatores ambientais comuns (obesidade, tabagismo, estresse crônico), que favorecem inflamação sistêmica de baixo grau[2].

Evidências clínicas

A coexistência de DM1 e AIJ, evidência indireta quanto à AR do adulto, já foi descrita em relatos de caso, nos quais o diabetes frequentemente antecedeu o quadro articular[5]. O manejo conjunto é desafiador: glicocorticoides comprometem o controle glicêmico, e a hiperglicemia dificulta o controle articular; terapias biológicas têm reduzido a necessidade de corticoterapia sistêmica[5]. O Quadro 2 sintetiza os principais dados quantitativos identificados.

Quadro 2 – Síntese dos principais dados quantitativos identificados nos estudos incluídos.

Achado	Dado quantitativo	Estudo(s) de referência
Prevalência de AR em pacientes com DM1	0,4% a 5,1%	Negrato et al., 2025 (Ref. 6)
Prevalência de AIJ em pacientes com DM1 (evidência indireta)	0,19% (vs. 0,05% na população geral)	Szabłowski et al., 2022 (Ref. 5)
Risco de DM1 associado a histórico familiar de AR (SIR)	2,12 (IC95% 1,90–2,36)	Kahaly et al., 2026 (Ref. 3); Thomas et al., 2025 (Ref. 7)
Loci genéticos independentes compartilhados entre AR e DM1 (GWAS)	107 loci	Wen; Yu, 2023 (Ref. 4)
Doenças autoimunes com arquitetura poligênica compartilhada com AR e DM1	11 doenças analisadas	Topaloudi et al., 2023 (Ref. 8)
Genes diferencialmente expressos compartilhados entre AIJ sistêmica e DM1 (evidência indireta)	175 regulados positivamente; 245 regulados negativamente	Zheng et al., 2023 (Ref. 9)

Fonte: elaborado pelas autoras (2026).

CONCLUSÃO

O conjunto das evidências analisadas sustenta uma associação clínica, imunológica e epidemiológica entre DM1 e AR, refletida na prevalência aumentada de AR em pacientes com DM1 (0,4% a 5,1%), no maior risco de DM1 entre indivíduos com histórico familiar de AR e na arquitetura genética e imunológica parcialmente compartilhada entre as duas doenças, evidenciada por mais de cem loci genéticos comuns, sobreposição na região HLA e participação conjunta de macrófagos e linfócitos T autorreativos nos processos inflamatórios de ambas as condições. Ressalva-se que parte dessas evidências deriva de estudos envolvendo artrite idiopática juvenil, entidade distinta da AR do adulto, e que a convergência genética identificada sugere pleiotropia e arquitetura compartilhada, sem permitir inferência causal entre as doenças.

Esta revisão contribui ao reunir evidências clínicas, imunogenéticas e epidemiológicas dispersas na literatura, sugerindo a possível relevância do rastreamento multiprofissional de comorbidades autoimunes em pacientes com DM1 ou AR e seus familiares. O reconhecimento precoce pode favorecer o diagnóstico oportuno e o manejo individualizado, especialmente diante dos desafios impostos pelo uso de glicocorticoides sobre o controle glicêmico. Estudos

longitudinais e multicêntricos, com amostras direcionadas especificamente à coexistência de DM1 e AR do adulto, são necessários para elucidar os mecanismos causais dessa associação e desenvolver estratégias conjuntas de rastreamento e prevenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang S, Zhao M, Jia S. Macrophage: key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. Front Immunol. 2023;14:1080310.

2. Frazzei G, van Vollenhoven RF, de Jong BA, Siegelaar SE, van Schaardenburg D. Preclinical autoimmune disease: a comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis and type 1 diabetes. Front Immunol. 2022;13:899372.

3. Kahaly GJ, Forst T, Kellerer M, Lanzinger S, Rötzer RD, Schott M, et al. Type 1 diabetes and other autoimmune diseases—epidemiology, pathophysiology and screening. Endocrinol Diabetes Metab. 2026;9:e70119.

4. Wen YP, Yu ZG. Identifying shared genetic loci and common risk genes of rheumatoid arthritis associated with three autoimmune diseases based on large-scale cross-trait genome-wide association studies. Front Immunol. 2023;14:1160397.

5. Szabłowski M, Okruszko MA, Pochodowicz K, Abramowicz P, Konstantynowicz J, Bossowski A, et al. Coincidence of juvenile idiopathic arthritis and type 1 diabetes: a case-based review. Rheumatol Int. 2022;42:371-8.

6. Negrato CA, Pereira RZ, Porto LDM, Santana YWS, Sato AKI, Melo VC, et al. Prevalence of autoimmune diseases in patients with type 1 diabetes: a scoping review. einstein (São Paulo). 2025;23:1-11.

7. Thomas N, Vaidya B, Leslie RD, Agardh D, Oram R, Dabelea D, et al. Association of individual or family history of autoimmune disease with future development of type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2026;42(1):e70110.

8. Topaloudi A, Jain P, Martinez MB, Bryant JK, Reynolds G, Zagoriti Z, et al. PheWAS and cross-disorder analysis reveal genetic architecture, pleiotropic loci and phenotypic correlations across 11 autoimmune disorders. Front Immunol. 2023;14:1147573.

9. Zheng J, Wang Y, Fang X, Hu J. Exploration of common genomic signatures of systemic juvenile rheumatoid arthritis and type 1 diabetes. Sci Rep. 2023;13:15121.