



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



ARTÍCULO ORIGINAL

Descripción de las enfermedades autoinmunes acompañantes de la diabetes mellitus tipo 1 en un área sanitaria



Pablo del Villar-Guerra^{a,*}, Daniel de Luis-Román^b, Manuel González-Sagrado^c, José Carlos Hernando-Mayor^a, Fernando Centeno-Malfaz^a y Rafael del Villar-Galán^a

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

^c Unidad de Apoyo a la Investigación, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

Recibido el 3 de agosto de 2014; aceptado el 19 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 23 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;
Enfermedades autoinmunes;
Síndromes autoinmunes poliendocrinos;
Enfermedad de Addison;
Anemia perniciosa;
Vitiligo;
Enfermedad tiroidea;
Enfermedad celíaca

Resumen

Fundamento y objetivo: Describir la patología autoinmune al inicio y en el seguimiento asociadas a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), así como exponer la importancia del cribado al comienzo y en el seguimiento de la DM1 en nuestro entorno de trabajo.

Pacientes y métodos: Estudio observacional descriptivo transversal del periodo 2001-2011 de pacientes con inicio de DM1 menores de 19 años, correspondientes al Área de Salud Oeste de Valladolid. A todos los pacientes de nuestra muestra durante el período estudiado se realizaron estudios para las enfermedades comórbiles de la DM1 (síndromes autoinmunes poliendocrinos, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, vitiligo, enfermedad tiroidea, enfermedad celíaca).

Resultados: Se realizaron anticuerpos antitiroideos al ingreso (anticuerpos antiperoxidasa, anti-TPO) en el 85,9% de los pacientes (67 casos), siendo positivos en el 23,9% (16 casos) tanto al inicio como en el seguimiento. La patología tiroidea más común fue la tiroiditis linfocitaria crónica. Se realizó al inicio de la DM1 el cribado de la enfermedad celíaca en el 75,6% (59 casos) de los pacientes, siendo positivos el 3,4% de los pacientes (2 casos), y el 1,7% (un caso) en el seguimiento. Ningún paciente de nuestra población presentó síndromes autoinmunes poliendocrinos, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, ni vitiligo.

Conclusiones: Quizá con las recomendaciones internacionales actuales y el consenso médico se pueda realizar el cribado rutinario de las enfermedades autoinmunes comórbiles con DM1 de manera estandarizada. Es conveniente realizar el cribado de enfermedades autoinmunes relacionadas con la DM1, tanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad como periódicamente en el seguimiento posterior.

© 2014 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablitovg@hotmail.com (P. del Villar-Guerra).

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
Autoimmune diseases;
Autoimmune polyendocrine syndromes;
Addison's disease;
Pernicious anemia;
Vitiligo;
Thyroid disease;
Celiac disease

Description of disease type 1 diabetes mellitus associated autoimmune disease in a health area**Abstract**

Background and objective: To describe the onset of autoimmune disease and monitoring associated with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in a sample of patients under 19 years, and to explain the importance of the onset and monitoring screening of T1DM in this health area.

Patients and methods: An observational descriptive study was conducted on patients under 19 years-old with onset of type 1 diabetes mellitus in the health district of West Valladolid (Spain) during the period from 2001 to 2011. The results of the diagnostic tests for diseases associated with T1DM (autoimmune polyendocrine syndromes, Addison's disease, pernicious anemia, vitiligo, thyroid disease, celiac disease) were recorded).

Results: Antithyroid antibodies were performed (peroxidase antibodies, anti-TPO) in 85.9% of patients (67 cases), being positive in 23.9% (16 cases) at onset and during follow-up. The most common thyroid disease was chronic lymphocytic thyroiditis. Screening for celiac disease was performed in 75.6% (59 cases) of patients, being positive in 3.4% of patients at onset, and 1.7% (1 case) in the follow-up. None of the patients in our population sample presented with autoimmune polyendocrine syndromes, Addison's disease, pernicious anemia, or vitiligo.

Conclusions: The results suggest that it may be worthwhile screening for autoimmune diseases associated with T1DM, both at the time of diagnosis of disease and periodically during the follow-up of T1DM. Perhaps, with current international recommendations and medical consensus, screening for autoimmune diseases associated with T1DM could become routine.

© 2014 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las personas con una enfermedad autoinmune tienen mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes. La etiología de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es poligénica y multifactorial¹, incluyendo una predisposición genética y diversos factores externos. La interacción entre genes y factores ambientales desencadena o inicia la cascada de fenómenos inmunológicos e inflamatorios que determinan el efecto final de la destrucción de la célula beta y, con ella, el fracaso funcional total de la secreción de insulina. La DM1 se asocia con inmunoendocrinopatías, tales como la insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison), la enfermedad de Graves, la tiroiditis autoinmune, la miastenia gravis y la enfermedad celíaca, y la DM1 incluso se desarrolla asociada con otros trastornos autoinmunes en 3 grandes síndromes (síndrome autoinmune poliendocrino tipos 1 y 2, y síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X [IPEX])². La asociación más común con la DM1, de todas las enfermedades autoinmunes, es con la patología tiroidea³.

Como objetivo principal se plantea describir la patología autoinmune acompañante en una muestra de pacientes con DM1 menores de 19 años restringida a un entorno geográfico correspondiente al Área Oeste de Salud de Valladolid. Así mismo, se ha tratado exponer la importancia de realizar un cribado de estas enfermedades autoinmunes relacionadas con la DM1, tanto en el inicio de la enfermedad como periódicamente en el seguimiento de la DM1.

Material y métodos

El diseño es el de un estudio observacional descriptivo transversal del periodo 2001-2011. Se incluyó a 78 pacientes con inicio de DM1 menores de 19 años de edad, correspondientes al Área de Salud Oeste de la provincia de Valladolid en el proceso de diagnóstico y seguimiento de la comorbilidad de enfermedades autoinmunes asociadas a la DM1. Dicha Área de Salud abarca una población total con tarjeta sanitaria de 254.555 habitantes, siendo la población de 0 a 18 años de 45.688 habitantes⁴.

A todos los pacientes de nuestra muestra durante el período estudiado se realizaron estudios para las enfermedades comórbiles de la DM1 (síndromes autoinmunes poliendocrinos, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, vitiligo, enfermedad tiroidea, enfermedad celíaca). En cuanto a la enfermedad tiroidea, se estudió las tiroiditis autoinmunes y se las clasificó según criterio médico en hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo primario crónico (enfermedad de Hashimoto), hipertiroidismo y tiroiditis linfocitaria crónica³.

Se solicitaron al ingreso y durante el seguimiento del control de la enfermedad hormonas tiroideas (TSH y T4 libre), anticuerpos antitiroideos (anti-TPO), de celiaquía (anti-transglutaminasa, antigliadina y/o antiendomiso), para la enfermedad de Addison (anticuerpos anti 21-hidroxilasa) y para la anemia perniciosa (anti células parietales).

Las hormonas tiroideas, TSH y T4 libre se determinaron por inmunoquimioluminiscencia en los autoanalizadores AxSYM, Architech 2000 (ambos de Abbott Laboratories®) y en el autoanalizador DXI 800 (Beckman Coulter®). Los anticuerpos antitiroideos (anti TPO) fueron determinados

mediante inmunoquimioluminiscencia en el autoanalizador AxSYM, Architect 2000 (Abbott Lab®) o en el autoanalizador DXI 800 (Beckman Coulter®), los anticuerpos para celiacía mediante quimioluminiscencia con el autoanalizador Zenit RA (Menarini®), y los anticuerpos anti 21-hidroxilasa y anticélulas parietales se determinaron mediante radioinmunoanálisis.

El momento de la evolución en donde se realizan los controles de las enfermedades autoinmunes fueron al inicio de la DM1, y su periodicidad varió en función del criterio médico y/o de las recomendaciones clínicas en ese momento. Dependiendo de si los pacientes presentaron clínica y/o positividad en las determinaciones por el cribado rutinario cambió la frecuencia de los controles, siguiendo las recomendaciones clínicas de ese momento evolutivo de la enfermedad.

Se dividieron en grupos por sexo (varón y mujer) y por edad (menores de 14 años y mayores de 15 años). Se dividió a los pacientes en esas 2 franjas de edades debido a que son las que se diferencian en nuestro hospital a la edad pediátrica y la adulta, por lo que es una división meramente asistencial-administrativa.

La metodología de la captura de los datos fue a través de las historias clínicas del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid mediante el programa informático SICLINICA3 del Hospital. El programa utilizado para el procesamiento estadístico ha sido SPSS versión 15.0.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas ha sido realizado utilizando las frecuencias absolutas y porcentajes de las categorías implicadas, y en las variables cuantitativas ha sido realizado mediante la media y la desviación estándar en el caso de variables con distribución normal, o de mediana y rango intercuartílico en el caso de variables con distribución no normal. Los resultados de todas las variables han sido recogidos, así mismo, en tablas y representados en los gráficos correspondientes (gráfico de barras para variables cualitativas e histogramas de frecuencias, gráficos de cajas y gráficos de barra de error para variables cuantitativas).

Para comprobar la distribución normal o gaussiana de los valores de una variable cuantitativa se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov. Se ha utilizado la prueba de la t de Student para la comparación de 2 medias en el caso de variables cuantitativas con valores distribuidos normalmente, y el test de la U de Mann-Whitney para los valores sin distribución normal. Para la comparación de medias en más de 2 grupos se ha utilizado el test de análisis de la varianza (ANOVA) o el test de la H de Kruskal-Wallis, según se tratara de datos con distribución normal o no normal, respectivamente. Para determinar la relación de dependencia o asociación entre variables cualitativas se ha realizado la prueba de la chi cuadrado (χ^2), más la prueba exacta de Fisher (tablas de 2×2) o la razón de verosimilitud (tablas $m \times n$) cuando las condiciones lo requerían (más del 20% de las casillas con una frecuencia esperada < 5). Se ha considerado significativo en todos los tests realizados un nivel de confianza del 95% ($p < 0,05$).

Este trabajo se ha realizado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki 2009. Se ha solicitado la aprobación de la Comisión de Investigación y la Comisión de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Río Hortega. No se obtuvo consentimiento informado a

ningún paciente, dadas las características del estudio. Se ha respetado la normativa vigente sobre protección de datos de carácter personal, estando registrada la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega en la Agencia Nacional de Protección de Datos para su utilización en fines asistenciales y de investigación.

Resultados

Se realizaron anticuerpos antitiroideos (anticuerpos antiperoxidasa, anti-TPO) en el 85,9% de los pacientes (67 casos), siendo positivos en el 23,9% (16 casos) y negativos en el 76,1% (51 casos). Presentaron tiroiditis linfocitaria crónica al inicio el 5,1% de los pacientes (4 casos) y durante su seguimiento el 9% (7 casos). Durante su seguimiento el 2,3% fueron diagnosticados de hipotiroidismo crónico autoinmune y el 1,3%, de hipertiroidismo no especificado, cuya detección fue casual estando la paciente asintomática, y al inicio en ningún paciente. Fueron diagnosticados de hipotiroidismo primario durante el seguimiento de DM1 el 3,8% (3 casos) y ningún paciente al inicio. En la [tabla 1](#) se detalla el diagnóstico al inicio y en el seguimiento de la patología tiroidea de los pacientes de nuestra muestra.

Al inicio de la DM1 se realizó el cribado de la enfermedad celíaca con autoanticuerpos para dicha enfermedad en el 75,6% (59 casos) de los pacientes al ingreso, y estos fueron positivos en el 3,4% de los pacientes (2 casos: un varón y una mujer, ambos menores de 14 años) y negativos en el 97,4% (57 casos). Posteriormente, durante el seguimiento un solo paciente (1,3%, varón menor de 14 años) ha desarrollado la enfermedad a los 3 meses del diagnóstico de DM1, y otra paciente presentó anticuerpos positivos durante el seguimiento de la enfermedad, llegando a negativizarse espontáneamente dichos anticuerpos a los 7 meses. De la muestra estudiada, únicamente hubo 4 resultados positivos para los anticuerpos de la enfermedad celíaca, siendo 3 (75%) pacientes menores de 14 años y un paciente (25%) mayor de 15 años (NS).

En ningún paciente de nuestra muestra se observó la siguiente patología autoinmune acompañante de la DM1: síndromes autoinmunes poliendocrinos, enfermedad de Addison, anemia perniciosa o vitiligo.

Discusión

En nuestra muestra la enfermedad tiroidea autoinmune es la enfermedad autoinmune más prevalente asociada a la DM1, tal y como sucede en la literatura³. Dicha enfermedad se caracteriza por la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) y antitiroglobulina, los cuales están presentes en el 10-40% de los pacientes con DM1 en consonancia con nuestro estudio, siendo esta positividad más frecuente en mujeres y este porcentaje más elevado con el tiempo de evolución de la enfermedad, discrepando con los resultados de nuestra muestra, ya que tienen la misma incidencia entre varones y mujeres⁵. En el cribado de enfermedad tiroidea autoinmune no se determinaron anticuerpos antitiroglobulina, según indican las recomendaciones de las guías clínicas. Esto podría explicar en parte, en el presente trabajo, la baja estimación de enfermedad tiroidea autoinmune en relación con otros estudios.

Tabla 1 Patología tiroidea de los pacientes de la muestra al inicio y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 1

n	Sexo y edad	Pacientes	Diagnóstico
4	2 varones < 14 años 2 mujeres < 14 años	Tiroiditis linfocitaria crónica	Al ingreso
1	Varón < 14 años	Tiroiditis linfocitaria crónica (con celíaca a los 3 meses)	19 meses después del inicio
5	Varón > 15 años 3 Mujer < 14 años Mujer > 15 años	Tiroiditis linfocitaria crónica	3 meses después del inicio 6 meses después del inicio 9 meses después del inicio 3 años 3 meses después del inicio 4 años 7 meses después del inicio
2	2 Varón < 14 años	Hipotiroidismo primario autoinmune por tiroiditis crónica autoinmune	25 meses antes del inicio DM1 4 años y 8 meses después del inicio
2	2 Mujer < 14 años	Hipotiroidismo crónico autoinmune	5 años antes del inicio DM1 4 años 7 meses después del inicio
1	Varón > 15 años	Hipertiroidismo	8 años 10 meses después del inicio
1	Varón < 14 años	Tiroiditis linfocitaria crónica Hipotiroidismo primario subclínico	8 meses después del inicio 8 años después del inicio

El seguimiento a largo plazo de la patología tiroidea ha demostrado que hasta el 30-40% de los pacientes con DM1 tienen tiroiditis autoinmune, estando en consonancia con la literatura aunque mostrando un porcentaje menor en nuestro estudio (23,9%)³. Este hecho puede que se deba a que el seguimiento de nuestros pacientes haya sido más corto, ya que tenemos diferentes distribuciones de sexos o de edades que los otros estudios, o bien que las diferencias metodológicas de los estudios no permiten la comparación de nuestros datos. Por lo tanto, se deben poner los mecanismos necesarios para realizar estudios prospectivos al respecto en nuestro entorno.

En la población general, aproximadamente el 6% de las personas tienen algún tipo de trastorno tiroideo; sin embargo, la prevalencia de estos trastornos aumenta a más del 10% en personas con DM1, lo mismo que ocurre en nuestro estudio⁶.

Del 20 al 30% de los pacientes con DM1 expresan anticuerpos anti-TPO, autoanticuerpos de tiroglobulina o ambos, cifras en consonancia con nuestro estudio (23,9%)⁷.

La presencia de anticuerpos antitiroideos es predictiva de la disfunción del tiroides; por lo general, tienen tendencia a padecer hipotiroidismo y con menos frecuencia hipertiroidismo, tal y como sucede en nuestra muestra⁸.

El riesgo para la enfermedad tiroidea en la primera década de la diabetes está directamente relacionado con la presencia o ausencia de anticuerpos antitiroideos en los pacientes con diabetes⁹. Se recomienda realizar exámenes de rutina para descartar la enfermedad tiroidea en niños afectados de DM1 al diagnóstico y durante su seguimiento¹⁰.

La enfermedad celíaca se asocia con la DM1, siendo de 5 a 7 veces mayor en los pacientes con DM1 que en la población general¹¹, con una prevalencia del 2,4% en el momento del diagnóstico de la DM¹², cifra inferior a la de nuestro estudio (tabla 2). Se recomienda realizar exámenes de rutina para descartar la enfermedad celíaca en niños afectados de DM1 al diagnóstico y en pacientes sintomáticos durante los primeros años después del diagnóstico de la DM1, ya que tiende a desarrollarse poco después¹⁰.

Aproximadamente uno de cada 10 pacientes con DM1 presenta positividad para los anticuerpos IgA transglutaminasa¹³, cifras similares a las de nuestro estudio.

No obstante, en la mayoría de los pacientes diabéticos diagnosticados de enfermedad celíaca sucede que al realizar el cribado de dicha enfermedad se encuentran asintomáticos, existiendo cierta controversia sobre si se debe realizar el cribado de la enfermedad en pacientes asintomáticos,

Tabla 2 Anticuerpos y enfermedad Patología tiroidea de los pacientes de la muestra al inicio y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 1

n	Sexo y edad	Pacientes	Diagnóstico
3	2 Varón < 14 años Mujer < 14 años	Anticuerpos celíaca positivos	Al ingreso
1	Varón < 14 años	Enfermedad celíaca	3 meses después del inicio
1	Mujer < 14 años	Anticuerpos positivos → negativización	Anticuerpos positivos a los 3 meses negativizándose a los 7 meses de DM1

situación que sucedió en nuestro estudio, ya que ningún paciente presentó síntomas.

Las recomendaciones actuales de cribado de la enfermedad celíaca indican que hay que analizar los anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa en el diagnóstico y posteriormente en el caso de que aparezcan síntomas¹⁰. En nuestro estudio, al igual que en otros autores¹¹, para la detección de la enfermedad celíaca en la población pediátrica se ha realizado cribado anual de manera rutinaria, ya que en nuestra experiencia es difícil determinar qué paciente es sintomático. Por lo tanto, la realización de estudios para detectar enfermedad celíaca en pacientes con DM1 es compleja y controvertida.

La enfermedad de Addison ocurre en aproximadamente uno de cada 10.000 personas de la población general; sin embargo, uno de cada 200 en pacientes DM1 desarrollará la enfermedad de Addison⁶. Aproximadamente uno de cada 50 pacientes con DM1 presenta autoanticuerpos 21-hidroxilasa, y en torno al 25% progresan hacia la enfermedad de Addison². Los datos epidemiológicos muestran que el 1-2% de los pacientes con DM1 tienen autoanticuerpos 21-hidroxilasa¹⁴; en nuestra muestra ningún paciente presentó enfermedad de Addison.

En la actualidad, a los pacientes con DM1 se recomienda realizar cribado para comprobar la presencia de anticuerpos 21-hidroxilasa. Si se encuentran estos anticuerpos, hay que realizar una evaluación anual metabólica de ACTH y cortisol para detectar la insuficiencia suprarrenal de una forma temprana e iniciar tratamiento si fuera preciso¹⁰.

En individuos con DM1 puede ocurrir una disminución de la secreción ácida gástrica como resultado de la atrofia gástrica autoinmune o anemia perniciosa². La frecuencia de anemia perniciosa en pacientes con DM1 es de hasta el 4%¹⁵; sin embargo, ningún paciente de nuestra muestra presentó la enfermedad.

La asociación de vitiligo y DM1 se ha descrito desde los años setenta, así como con otras enfermedades autoinmunes, no presentándose estas enfermedades en ningún paciente de nuestra muestra, al contrario de lo que sucede en la literatura⁵.

En nuestro trabajo no se siguieron las recomendaciones para el cribado de las enfermedades comórbiles de la DM1. Se realizaron más controles de los que indican los expertos y las guías clínicas. Este hecho se puede justificar por la dificultad diagnóstica existente en la edad pediátrica de dichas enfermedades. Quizá con las recomendaciones internacionales actuales y el consenso médico se pueda realizar el cribado rutinario de las enfermedades autoinmunes comórbiles con DM1 de manera estandarizada, siendo ventajoso para la práctica clínica diaria y disminuyendo así el número de pruebas complementarias.

Conclusiones

Es conveniente realizar el cribado de enfermedades autoinmunes relacionadas con la DM1, tanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad como periódicamente en el seguimiento posterior, dada la posibilidad de diagnosticar dichas enfermedades en el transcurso de la evolución de la DM1.

Las personas con DM1 tienen un riesgo más alto de enfermedad tiroidea autoinmune, por lo que la presencia de disfunción tiroidea puede tener un impacto importante en el control de la diabetes; por eso es necesario su cribado periódico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev.* 1994;15:516-42.
2. Devendra D, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111 2 Suppl:S624-36.
3. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31:126-35.
4. Sacyl. Población de tarjeta sanitaria de Castilla y León. Junta de Castilla y León; 2012.
5. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care.* 2011;34:1211-3.
6. Wu P. Thyroid disorders and diabetes. It is common for a person to be affected by both thyroid disease and diabetes. *Diabetes Self Manag.* 2007;24:85-7.
7. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125 2 Suppl 2:S226-37.
8. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Grüters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2002;19:518-21.
9. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care.* 2005;28:2170-5.
10. McCarthy M. American Diabetes Association issues new guidelines for type 1 diabetes. *BMJ.* 2014;348:g4119.
11. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: Diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:161285.

12. Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Tuomilehto-Wolf E, Akerblom HK. Coeliac disease: Frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med.* 1996;13:464–70.
13. Hoffenberg EJ, Bao F, Eisenbarth GS, Uhlhorn C, Haas JE, Sokol RJ, et al. Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease. *J Pediatr.* 2000;137:356–60.
14. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, et al. Autoantibody subspecificity in type 1 diabetes: Risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care.* 2005;28:850–5.
15. Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM. Prevalence of pernicious anaemia in patients with type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet Med.* 2000;17:749–51.