

Autoinmunidad pancreática, tiroidea y relacionada con la celiaquía en niños con diabetes mellitus tipo 1

J.A. López Medina^a, R. López-Jurado Romero de la Cruz^b, A. Delgado García^c, R. Espigares Martín^a, J.L. Barrionuevo Porras^a y L. Ortega Martos^a

Servicios de ^aPediatría, ^bGinecología y Obstetricia y ^cMedicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Objetivo

El objetivo de este estudio ha sido investigar en niños que presentan diabetes mellitus tipo 1 (DM1) la presencia de autoinmunidad pancreática, tiroidea y relacionada con la celiaquía.

Métodos

Se incluyeron todos los niños que presentaron DM1. Se analizaron datos de 63 niños con un rango de edad de 2 a 14 años, que fueron tratados en el centro maternoinfantil del hospital universitario Virgen de las Nieves de Granada durante el período 1998-2002. Se midieron y registraron los anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (GADA), antiinsulina (AAI), antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), antitiroglobulina (anti-TG), inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI) y anticuerpos antiendomiso (AAE-IgA) relacionados con la enfermedad celíaca. El 55,5% de los pacientes eran de sexo femenino, la edad media fue de $7,9 \pm 3,2$ años.

Resultados

El porcentaje de positividad para los distintos anticuerpos fue: GADA, 65,1%; AAI, 68,3%; anti-TPO, 11,1%; anti-TG, 9,5%; TSI, 4,8% y AAE-IgA, 3,1%. Los niños con autoinmunidad tiroidea presente eran en el momento del diagnóstico de su diabetes de mayor edad y desarrollaban su enfermedad más tarde que los niños sin autoinmunidad tiroidea. Los pacientes anti-TPO positivos presentaban niveles más elevados de hormona tiroestimulante, mayor prevalencia de bocio y disfunción tiroidea que los niños sin anti-TPO.

Conclusiones

Los niños que presentan DM1 presentan una alta prevalencia de autoinmunidad tiroidea y relacionada con la enfermedad celíaca. En caso de presentar estos marcadores positivos es preciso prestar especial atención a la posible

asociación de otras enfermedades, completando los estudios que se precisen. Estas medidas pueden prevenir complicaciones y mejorar la evolución de la enfermedad diabética.

Palabras clave:

Diabetes tipo 1. Anticuerpos específicos de órgano. Autoinmunidad tiroidea. Enfermedad celíaca.

BETA-CELL, THYROID AND COELIAC AUTOIMMUNITY IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Objective

The aim of this study was to evaluate the presence of beta-cell, thyroid and coeliac autoimmunity in children with recent-onset type 1 diabetes.

Methods

We studied all children with newly diagnosed type 1 diabetes. Data were analyzed from 63 children aged 2-14 years who were treated in the Department of Pediatrics of the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada (Spain) from 1998-2002. Antibodies to glutamic acid decarboxylase-65 (GADA), anti-insulin (AIA), thyroperoxidase (anti-TPO), thyroglobulin (anti-TG), thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI) and endomysial antibodies (EmA-IgA) were measured and documented. A total of 55.5% of these patients were girls and the mean age was 7.9 ± 3.2 years.

Results

The prevalence rates were: GADA 65.1%; AIA 68.3%; anti-TPO 11.1%; anti-TG 9.5%; TSI 4.8% and EmA-IgA 3.1%. Children with thyroid antibodies (anti-TPO+) were significantly older and developed diabetes later in life ($P < 0.05$) than those without antibodies. Thyroid-stimula-

Correspondencia: Dr. J.A. López Medina.
Avda. de la Constitución, 22, 4ºH. 18012. Granada. España
Correo electrónico: jalopezmedina@eresmas.com

Recibido en septiembre de 2003.

Aceptado para su publicación en junio de 2004.

ting hormone levels, goiter and thyroid dysfunction were higher in children who were anti-TPO+ than in diabetic children without thyroid autoimmunity.

Conclusions

Children with newly diagnosed type 1 diabetes show a high prevalence of thyroid and coeliac autoimmunity. In cases of positivity, additional work-up and intervention are advocated. These measures can prevent the well-known complications of diabetes and improve its clinical course.

Key words:

Type 1 diabetes. Organ-specific antibodies. Thyroid autoimmunity. Celiac disease.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. En ella intervienen factores inmunes, genéticos y medioambientales¹. Se caracteriza por la destrucción de las células beta pancreáticas y, como consecuencia, por un déficit absoluto de insulina. En el niño, la etiología autoinmunitaria es la más frecuente y hasta en el 90% de los casos se encuentran marcadores humorales de proceso autoinmune. Los anticuerpos frente al páncreas utilizados, y más prevalentes, son los anticuerpos anticélulas de los islotes pancreáticos (ICA), antiglutamato descarboxilasa (GADA), antiinsulina (AAI) y antitirosina fosfatasa^{2,3}.

La DM1 se asocia con frecuencia a otras enfermedades autoinmunes. Así, se ha observado una mayor prevalencia de anticuerpos antitiroideos, relacionados con la enfermedad celíaca, y otros muchos autoanticuerpos contra órganos endocrinos y no endocrinos⁴. A pesar de esta evidente relación entre DM1 y otras enfermedades autoinmunes no se conoce qué implicaciones tiene esta presencia y si su detección precoz podría modificar la evolución de la propia diabetes o de las enfermedades asociadas.

La enfermedad autoinmune que se asocia más a menudo a la DM1 es la enfermedad tiroidea autoinmune. La prevalencia de anticuerpos antitiroideos positivos en niños con DM1 varía de manera considerable, entre el 3 y el 50%, hasta 4 veces más que en población sana⁵⁻⁸. La celiaquía es otra enfermedad que debe tenerse en cuenta en niños con DM1; las tasas de prevalencia se encuentran entre el 1-10% frente al 0,01-0,03% de la población general⁹⁻¹⁴.

Ante la elevada prevalencia de enfermedades autoinmunes asociadas a la DM1, y la escasa detección-prevención de éstas en la práctica clínica habitual, nos planteamos realizar en población infantil diabética una investigación que diese la situación real de la enfermedad autoinmune tiroidea y relacionada con la celiaquía en nuestra población de niños con DM1 en el momento del diagnóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se solicitó inclusión en el estudio a todos los niños, desde el nacimiento hasta los 14 años de edad, que pre-

sentaron DM1 (cumpliendo los criterios de la American Diabetes Association [ADA]²), en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada desde el 1 de enero de 1998 hasta el 30 de junio de 2002, de forma consecutiva. Como criterios de exclusión se recogían el tratamiento con fármacos inmunosupresores o la no autorización de padres o tutores.

En el período de estudio (4 años y medio) se diagnosticaron un total de 69 niños con DM1 (rango de edad: 2-14 años), de los cuales en seis no se pudo completar el protocolo (no recogida o pérdida de muestra en 5 casos y en uno no se consiguió el consentimiento informado), es decir, se obtuvo un porcentaje de pérdida del 8,6% de los niños que empezaron con DM1.

Se realizó un protocolo de recogida de datos que incluía: edad, sexo, procedencia, antecedentes personales y familiares y presencia de cetoacidosis (con pH < 7,30 y bicarbonato < 15 mEq/l). Tanto las variables sociodemográficas como los antecedentes y las variables clínicas se obtuvieron mediante entrevista clínica en el momento de la consulta, así como de la historia clínica.

Para los parámetros hematoquímicos las muestras de sangre se obtuvieron siguiendo el procedimiento de rutina del hospital, y se realizaron las determinaciones en el servicio de análisis clínicos y en el de medicina nuclear. La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se determinó mediante cromatografía líquida (HA 8140; Menarini Diagnostics, Florencia, Italia; valores normales [VN] < 6%). La tirotropina u hormona tiroestimulante (TSH) (VN, 0,5-5,1 µU/ml) y la tiroxina libre (T₄ libre: VN, 0,6-1,8 ng/dl) se determinaron mediante análisis inmunoradiométrico (DSL-5300, Texas, EE.UU.) y radioinmunoanálisis (RIA) (CIS), respectivamente.

A través de un dispensador y contador de pozo para técnicas de RIA (Stratec SR 300) y un procesador y lector automático para placas de análisis de enzimoimmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (GEST: General ELISA System Technology, Menarini Diagnostics) se determinaron los siguientes autoanticuerpos: antiglutamato descarboxilasa (GADA) (método cuantitativo, RIA [Medipan diagnostica, Alemania]; VN < 1 U/ml); AAI (método semicuantitativo, ácido etilendiaminotetraacético [EDTA] [Cis bio international]; VN < 6%; antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG) (método cuantitativo, RIA [Medipan Diagnostics, Alemania]; VN < 100 U/ml); antitiroglobulina (AAE-IgA) (técnica cualitativa: positivo/negativo, mediante IFI [INOVA diagnostics, ing. Código 10157]; VN < 1/10 dilución).

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores y el estudio ha sido revisado y aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Los pacientes fueron remitidos tras ser dados de alta hospitalaria a la consulta de endocrinología pediátrica del centro maternoinfantil de nuestro hospital para evaluar resultados y establecer un seguimiento periódico.

TABLA 1. Características generales de los niños diabéticos al manifestarse la enfermedad

	Diabetes tipo 1 (1998-2002)
Número	63
Edad años ($\bar{X} \pm DE$)	7,98 \pm 3,2
Sexo femenino (n [%])	35 (55,5%)
Inicio con cetoacidosis (n [%])	43 (31,7%)
HbA _{1c} % (inicio)	11,8 \pm 3,5
Péptido C ($\bar{X} \pm DE$) (ng/ml)	0,38 \pm 0,35
TSH ($\bar{X} \pm DE$) (μ U/ml)	3,4 \pm 4,3
T ₄ libre ($\bar{X} \pm DE$) (ng/dl)	1,3 \pm 1

\bar{X} : media; DE: desviación estándar; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; TSH: hormona tiroestimulante; T₄: tiroxina.

TABLA 2. Antecedentes personales de los niños con diabetes mellitus tipo 1

Antecedentes personales	Frecuencia (n.º)	Porcentaje
Sin antecedentes	50	79,4
Atopia	4	6,3
Asma	2	3,2
Epilepsia	2	6,3
Atrofia óptica/púrpura de Schönlein-Henoch	1	3,2
Hernia inguinal	1	3,2
Hernia umbilical	1	3,2
Prematuridad	1	3,2
Reflujo vesicoureteral	1	3,2
Total	63	100

TABLA 3. Antecedentes familiares de los niños en los que se manifestó la enfermedad con diabetes mellitus tipo 1

Antecedentes familiares	Frecuencia (n.º)	Porcentaje
Sin antecedentes	13	20,6
DM2	17	27,0
DM1	13	20,6
DM1 y DM2	10	15,9
DM2 + Atopia	5	7,9
Atopia	2	3,2
Artritis reumatoide	1	1,6
Asma	1	1,6
Cardiovasculares	1	1,6
Total	63	100,0

DM1 y DM2: diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Se realizó un estudio descriptivo, expresándose las variables cuantitativas en medias y desviación estándar (DE), y las cualitativas en tablas de contingencia. La t de Student, el test de Mann-Whitney y la chi cuadrado (χ^2)

TABLA 4. Autoinmunidad en niños diabéticos al manifestarse la enfermedad

Autoanticuerpos	Positivos (n.º)	Porcentaje
Número total	63	
GADA	41	65,1
AAI	43	68,3
Anti-TPO	7	11,1
Anti-TG	6	9,5
TSI	3	4,8
AAE-IgA	2	3,1

GADA: anticuerpos antiglutamato descarboxilasa; AAI: anticuerpos antiinsulina; anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa; anti-TG: anticuerpos antitiroglobulina; TSI: inmunoglobulinas estimulantes del tiroides; AAE-IgA: anticuerpos antiendomisio.

se utilizaron para evaluar diferencias entre grupos, de acuerdo con las variables analizadas. Las variables se recogieron en una base de datos en Access-2000® y se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 11®. Se presumieron diferencias estadísticamente significativas los valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

De un total de 63 pacientes en los que se completó el estudio, 35 (55,5%) eran niñas y 28 varones con una *ratio* niña/niño de 1,25. La media de edad fue de 7,98 \pm 3,2 años (rango, 2-14 años), y por sexos no existían diferencias significativas ni en edad, ni en antecedentes personales o familiares ni en la forma de presentación. En la tabla 1 se detallan las características epidemiológicas y bioquímicas generales de los niños en el momento del inicio.

En las tablas 2 y 3 se exponen los antecedentes personales y familiares, respectivamente.

En la tabla 4 se detalla la presencia de autoinmunidad pancreática (determinada mediante GADA, AAI), tiroidea (anti-TPO, anti-TG e inmunoglobulinas estimulantes del tiroides [TSI]) y relacionada con la celiaquía en los niños diabéticos de nuestro grupo.

La tabla 5 resume los datos clínicos y bioquímicos en el momento del diagnóstico de los niños con DM1 con y sin anti-TPO.

De 63 pacientes, 7 casos presentaron autoinmunidad tiroidea (11,1%), definida mediante la presencia de anti-TPO. Los anti-TG fueron positivos en 6 pacientes (9,5%) y los TSI en tres (4,7%), todos los pacientes con anti-TG y TSI positivos presentaban anti-TPO positivos. Cuando se compararon los niños con autoinmunidad tiroidea respecto a los que no la tenían, se observaron diferencias en la edad (10 \pm 1,41 frente a 7,7 \pm 3,3 años; $p < 0,05$) y la TSH basal fue significativamente mayor en el primer grupo (7,38 \pm 5,1 frente a 2,9 \pm 4 μ U/ml; $p < 0,05$). No hubo diferencias significativas en los niveles de T₄ libre.

Tres pacientes en el grupo con anti-TPO positivos (3/7; 42,8%) presentaban bocio, respecto a 3/56 (5,3%) en el grupo sin anti-TPO. Cinco pacientes en el grupo con anti-TPO positivos (5/7; 71,4%) desarrollaron enfermedad

tiroidea. Todos ellos fueron diagnosticados de tiroiditis de Hashimoto, y en tratamiento con levotiroxina se normalizaron los parámetros de función tiroidea. Un paciente (1/56; 1,7%) del grupo anti-TPO negativo presentaba, previamente a presentarse DM1, bocio simple en tratamiento con levotiroxina.

La tabla 6 expone los autoanticuerpos presentes en los niños con DM1, con y sin autoinmunidad tiroidea asociada.

DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos cabe destacar varios aspectos. La edad de los niños en el momento de manifestarse la DM1 fue de alrededor de 8 años, sin diferencias por sexos, y más del 30% de los niños cumplían criterios de cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico. Estos datos coinciden en general con otros trabajos desarrollados en nuestro país¹⁵.

Creemos interesante destacar que entre los antecedentes familiares hasta el 70% de los niños diabéticos presentaban familiares de primer o segundo grado con DM1 o DM2. Entre los antecedentes personales más del 10% de los niños presentaban atopía y asma bronquial. Esta importante carga genética induce a pensar que el estudio de los antígenos de histocompatibilidad e inmunitario de los niños pudiera ofrecer claves para un adecuado diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

No era objetivo de este trabajo valorar la incidencia o prevalencia de DM1, ni la metodología seguida, ni la disponibilidad de la verdadera población que depende de nuestro hospital aconsejan extraer conclusiones y cifras de incidencia. Sin embargo, la colaboración con grupos de diabetes a nivel autonómico y nacional parecen indicar un incremento en la tasa de incidencia de DM1. Un estudio reciente desarrollado en Europa demuestra que este incremento es mayor en los primeros años de la vida: +6,3% entre 0 y 4 años, +3,1% entre 5 y 9 años y +2,4% entre 10 y 14 años¹⁶. Aunque se ha estratificado por edad, en nuestro estudio no se han obtenido diferencias significativas entre estos tres grupos en ninguna característica clinicoepidemiológica de las recogidas.

La frecuencia de autoinmunidad que se ha observado es de casi el 70% para los autoanticuerpos pancreáticos, el 11% para los tiroideos y el 3% para los relacionados con la celiaquía. Aquí, comparar con otros estudios implica una acumulación de factores de confusión: edad, número de sujetos diabéticos estudiados, zona geográfica, momento del estudio en la evolución de la diabetes y marcadores de autoinmunidad utilizados, entre otros^{5-14,17-21}. Aun con las reservas expuestas, un análisis de los distintos estudios indicaría que la autoinmunidad ligada a la DM1 es mayor cuanto mayor es la edad de los pacientes, salvo para los anticuerpos antipancreáticos²². El tamaño muestral de nuestro trabajo con 63 pacientes no ha permitido establecer si existe o no relación entre la presencia de autoinmunidad pancreática, tiroidea y relacionada con

TABLA 5. Características clínicas y bioquímicas de los niños diabéticos con y sin anticuerpos tiroideos

	Anti-TPO negativos	Anti-TPO positivos	Significación estadística
Número	56 (88,9%)	7 (11,1%)	
Edad (años)	7,7 ± 3,34	10 ± 1,41 ^a	p < 0,05 ^a
Sexo femenino	31 (55,3%)	4 (57,1%)	
Inicio con cetoacidosis	17 (30,3%)	3 (42,8%)	
HbA _{1c} al inicio (%)	11,5 ± 3,1	13,8 ± 3,1	
Péptido C (ng/dl)	0,37 ± 0,3	0,52 ± 0,7	
TSH basal (μU/ml)	2,9 ± 4	7,38 ± 5,1 ^b	p < 0,009
T ₄ libre (ng/dl)	1,3 ± 1	1 ± 0,2	
Presencia de bocio	3 (5,3%)	3 (42,8%) ^c	p < 0,012
Enfermedad tiroidea	1 (1,7%)	6 (85,7%) ^d	p < 0,0001

Anti-TPO: anticuerpos tiroideos; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; TSH: hormona tiroestimulante; T₄: tiroxina.

TABLA 6. Autoinmunidad pancreática, tiroidea y relacionada con la celiaquía en niños diabéticos con y sin anticuerpos tiroideos positivos

Positivos	Anti-TPO negativos (n.º [%])	Anti-TPO positivos (n.º [%])	Significación estadística
Número	53	7	
GADA	36 (67%)	5 (71%)	
AAI	37 (69%)	6 (85%)	
Anti-TG	0	6* (85%)	*P < 0,0001
TSI	0	3** (42%)	**P < 0,001
AAE-IgA	2 (3,7%)	0	

Anti-TPO: anticuerpos tiroideos; GADA: anticuerpos antíglutamato descarboxilasa; AAI: anticuerpos antiinsulina; Anti-TG: anticuerpos antitiroglobulina; TSI: inmunoglobulinas estimulantes del tiroides; AAE-IgA: anticuerpos antiendomisio.

la celiaquía, aunque por porcentajes sí parecería existir una asociación entre la presencia de anticuerpos antipancreáticos y la enfermedad tiroidea autoinmune.

Creemos que merece especial atención la alta prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en niños con DM1 al iniciarse que es superior al 10%. Estos datos coinciden con los resultados previos de cohortes europeas que registraron una elevada prevalencia de autoinmunidad tiroidea en niños y adolescentes con DM1^{5,6}, sin llegar a alcanzar cifras de hasta el 50% de poblaciones caucásicas de Estados Unidos²². Existen evidencias científicas de que la prevalencia de anticuerpos antitiroideos aumenta con la edad, tanto en la población sana como en la población con DM1²³⁻²⁵. En un estudio de Holl et al⁵ se observó que la prevalencia de anticuerpos antitiroideos se incrementaba casi exponencialmente con la edad, desde el 3,7% en pacientes diabéticos menores de 5 años, hasta más del 25,3% en el grupo que presentaba una edad entre 15 y 20 años, y además sólo por encima de 10 años se observaban dife-

rencias en el sexo, y la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune⁵. De hecho, cuando se analizan en nuestro grupo diferencias clínicas en los sujetos con y sin esta enfermedad, la variable edad es significativamente mayor en los niños con anti-TPO positivos, y teniendo presente que la edad media ha sido de 8 años este hecho podría explicar que no se hayan obtenido diferencias por sexos.

La bibliografía destaca que la presencia de anticuerpos antitiroideos predispone a la aparición de disfunción tiroidea²⁶⁻²⁹. En nuestro trabajo, los pacientes con presencia de autoinmunidad tiroidea tuvieron niveles significativamente más altos de TSH que aquellos sin anticuerpos, con mayor porcentaje de hipotiroidismo, que precisó tratamiento con levotiroxina, y bocio.

La enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune asociado tanto a la DM1 como a la tiroiditis autoinmune^{30,31}. En nuestra serie se ha analizado la presencia de AAE-IgA y el 3% de los niños han presentado este marcador de enteropatía sensible al gluten positivo, muy superior a lo esperado³¹⁻³³. Sin embargo, no se ha encontrado relación alguna con las características clínicas o con el resto de anticuerpos. De los 2 pacientes remitidos al servicio de digestivo infantil se ha confirmado por biopsia intestinal celiaquía en un caso.

En conclusión, estos datos respaldan la recomendación de realizar desde el mismo momento del diagnóstico de la DM1 la determinación regular de anticuerpos antitiroideos, en particular de anti-TPO, y relacionados con la enfermedad celíaca. En el caso de encontrar anticuerpos positivos, se recomienda completar el estudio para la prevención de otras enfermedades autoinmunes, así como para mejorar la evolución de la propia diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus, a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986;314:1360-8.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):5-20.
- Nicolino M, Chatelain P. Diabetes mellitus infantil: clasificación, diagnóstico, epidemiología y etiología. En: Pombo M, et al, editores. Tratado de endocrinología pediátrica. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill, 2002; p. 1122-230.
- Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:391-410.
- Holl RW, Böhm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: effect of age, gender and HLA type. *Horm Res* 1999;52:113-8.
- Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Jacobsen BB, Hegedus L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999;140:512-8.
- Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grütters-Kieslich A, Gravert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1346-50.
- Fernández-Soto ML, Campos MM, González-Jiménez A, Escobar-Jiménez F. Autoinmunidad tiroidea y diabetes mellitus. *Avances en Diabetología* 1996;12:42.
- Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Tuomilehto-Wolf E, Akerblom HK. Celiac disease: Frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus: Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med* 1996;13:464-70.
- Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, d'Annunzio G, Avanzini MA, De Giacomo C, et al. Clinical aspects of celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;(Suppl 1):101-11.
- Fraser-Reynolds KA, Butzner JD, Stephure DK, Trussell RA, Scott RB. Use of immunoglobulin A-antiendomysial antibody to screen for celiac disease in North American children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1985-9.
- Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:495-8.
- Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB, et al. High prevalence of celiac disease in Danish children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001;90:1238-43.
- Not T, Tommasini A, Tonini G, Buratti E, Pocecco M, Tortul C, et al. Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetología* 2001;44:151-5.
- Rodríguez Rigual M. Situación en España de la asistencia al niño y adolescente diabético: perspectivas. *Av Diabetol* 1992; (Supl 3):35-40.
- Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 2000;355:873-6.
- Thai A, Ng W, Lui K, Cheah J. Islet cell and thyroid autoimmunity in Chinese patients with IDDM. *Diabetes Care* 1995;18:586-7.
- Menon PS, Vaidyanathan B, Kaur M. Autoimmune thyroid disease in Indian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:279-86.
- Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Lindberg BA, Sjöberg KG, et al. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999;103:1248-52.
- Martin-Villa JM, López-Suárez JC, Pérez-Blas M, Martínez-Laso J, Ferre-López S, García-Torre C, et al. Coeliac- and enteropathy-associated autoantibodies in Spanish insulin-dependent diabetes mellitus patients and their relation to HLA antigens. *J Diabetes complications* 2001;15:38-43.
- De Block CEM, De Leeuw IH, Vertommen JFF, Rooman RPA, Du Caju MVL, Van Campenhout CM, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and celiac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001;126:236-41.
- Burek CL, Rose NR, Guire KE, Hoffmann WH. Thyroid autoantibodies in black and white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first-degree relatives. *Autoimmunity* 1990;7:157-67.
- Fernández-Soto ML, Campos Pastor MM, González-Jiménez A, Barredo Acedo F, Olea N, Escobar-Jiménez F. Anticuerpos antitiroperoxidasa: estudio en sujetos sanos y con enfermedad tiroidea autoinmune. *Endocrinología* 1995;42:75-8.

24. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
25. Jaeger C, Hatzigelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives and healthy control subjects. *Diabetes Care* 2001;24:27-32.
26. McKenna MJ, Herskowitz R, Wolfsdorf JI. Screening for thyroid disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990;13:801-3.
27. Prina Cerai LM, Weber G, Meschi F, Mora S, Boggetti E, Siragusa V, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies and thyroid autoimmune disease in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1994;17:782-3.
28. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Ped Endocrinol Metab* 1996;9:89-94.
29. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Gruters-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.
30. Cronin CC, Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1096-7.
31. Meloni GF, Tomasi PA, Bertocelli A, Fanciulli G, Deliatata G, Meloni T. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. *J Endocrinol Invest* 2001;24:298-302.
32. Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1280-3.
33. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996;412(Suppl):29-35.