

Impacto del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el control metabólico de la diabetes tipo 1

Y. Nóvoa Medina, M. López-Capapé, E. Lara Orejas, M. Alonso Blanco, C. Camarero Salces y R. Barrio Castellanos

Unidad de Diabetes y Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Objetivo

Determinar la prevalencia de enfermedad celíaca (EC) en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 (DM-1) y evaluar la repercusión de la retirada del gluten de la dieta en el crecimiento y el control metabólico.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de 261 pacientes pediátricos con DM-1. El diagnóstico de EC se basó en la presencia de anticuerpos antiendomiso y transglutaminasa junto con la confirmación mediante biopsia intestinal. Valoramos el impacto de la retirada del gluten sobre el control metabólico (medias anuales de hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]), el crecimiento (talla y velocidad de crecimiento anual) y el estado nutricional (índice de masa corporal [IMC]). Comparamos los pacientes diagnosticados de DM y EC después del diagnóstico de la diabetes con un grupo control de pacientes afectados exclusivamente de DM-1.

Resultados

Un total de 21 de los 261 pacientes (8%) presentaban EC. El 19% de ellos tenían otro tipo de autoinmunidad asociada. No evidenciamos diferencias significativas en cuanto al crecimiento y al grado de control metabólico de la diabetes tras la retirada del gluten.

Conclusiones

Encontramos una alta incidencia de EC en nuestra población con DM-1. El cribado de EC no repercute en el control metabólico de la diabetes ni en el desarrollo pondero-estatural. A pesar de ello, y debido a la alta incidencia de EC en España y a la posibilidad de aparición de complicaciones a largo plazo, como la osteoporosis y los linfomas, recomendamos realizar cribado sistemático en todos los pacientes diagnosticados de DM-1, fundamentalmente, en los primeros 5 años tras el diagnóstico.

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 1. Enfermedad celíaca. Control metabólico. Crecimiento y diabetes.

IMPACT OF DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE ON METABOLIC CONTROL OF TYPE 1 DIABETES

Objective

To assess the prevalence of celiac disease and to evaluate the clinical effects of a gluten-free diet on metabolic control and growth in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1).

Patients and methods

We performed a retrospective study of 261 patients with DM1. Diagnosis of celiac disease was based on the presence of endomysium and tissue transglutaminase antibodies in serum and was confirmed by intestinal biopsy. The impact of a gluten-free diet on metabolic control (mean annual HbA_{1c} values), growth (height and annual growth velocity) and nutritional status (body mass index) was evaluated. Patients diagnosed with DM1 and subsequently with celiac disease were compared with a control group of patients with DM1 only.

Results

Twenty-one (8%) of the 261 diabetic patients were diagnosed with celiac disease and 19% also had another associated autoimmune disease. No significant differences were found in growth or metabolic control after withdrawal of gluten from the diet.

Conclusions

We found a high prevalence of celiac disease in our type 1 diabetes population. A gluten-free diet had no ef-

Correspondencia: Dra. R. Barrio Castellanos.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Viejo, km 9100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

Recibido en enero de 2007.
Aceptado para su publicación en julio de 2007.

fects on metabolic control of diabetes or on height or weight. Nevertheless, given the high prevalence of celiac disease and the possible development of long-term complications, such as lymphoma and osteoporosis, we recommend systematic screening in all diabetic patients, especially in the first 5 years after diagnosis of DM1.

Key words:

Type 1 diabetes mellitus. Celiac disease. Metabolic control. Growth and diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) puede asociarse a otras alteraciones autoinmunes endocrinas¹⁻³ y no endocrinas. Dicha asociación puede tener influencia en el control de la diabetes. Desde hace tiempo se ha evidenciado un incremento en la prevalencia de enfermedad celíaca (EC) en niños y adolescentes con DM-1⁴. Ambas enfermedades resultan de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

La necesidad de realizar programas habituales de cribado para la EC en los pacientes diagnosticados de DM-1^{5,6} está en discusión, debido a que, a menudo, en estos pacientes la EC está presente de forma subclínica y no hay datos concluyentes sobre la mejoría del control metabólico de la diabetes después de la retirada del gluten de la dieta, ya que mientras unos autores encuentran mejoría del crecimiento y control metabólico^{7,8}, otros no constatan ningún efecto. Todo ello cuestiona la necesidad de realizar el cribado sistemático de EC en pacientes asintomáticos^{9,10}.

La prevalencia de EC en pacientes con DM-1 oscila entre el 1 y el 8,3%¹¹⁻¹³, con un incremento de su frecuencia desde que se dispone de marcadores serológicos más sensibles (anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa). Algunos estudios recientes sugieren^{14,15} una relación entre la edad más tardía al diagnóstico de la EC y la mayor prevalencia de otros procesos autoinmunes. Esto puede deberse al efecto deletéreo de un mayor tiempo de exposición al gluten, aunque estos hallazgos no han sido corroborados en todos los estudios¹⁶. Se especula que el diagnóstico y tratamiento precoces de la enfermedad celíaca puedan proteger del desarrollo de otras enfermedades autoinmunes, lo que podría ser muy importante en los casos de familiares portadores de autoinmunidad pancreática para evitar o retrasar la progresión a diabetes clínica.

Los objetivos de nuestro estudio han sido evaluar en una población pediátrica con DM-1: la prevalencia de EC; la utilidad del cribado sistemático mediante anticuerpos específicos de EC tras el diagnóstico de DM-1, y el impacto del diagnóstico y tratamiento de la EC sobre el crecimiento y control metabólico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de los datos de 261 niños y adolescentes menores de 18 años diagnosticados de DM-1 se-

guidos en nuestra unidad de diabetes pediátrica. Se evalúan los datos de seguimiento de 21 pacientes diabéticos diagnosticados de EC y se comparan con una muestra de nuestra población con DM-1 de la misma edad y tiempo de evolución de la enfermedad.

En el seguimiento habitual de nuestros pacientes y de manera sistemática se realiza el cribado de EC al momento del diagnóstico de la diabetes, y posteriormente con periodicidad anual, mediante la determinación de concentraciones séricas de inmunoglobulina A (IgA), anticuerpos antigliadina IgA e IgG, anticuerpos antiendomiso y transglutaminasa. La confirmación diagnóstica se basa en el hallazgo de datos histológicos de EC. En los casos positivos se procede posteriormente a la retirada de gluten de la dieta. El seguimiento de la dieta exenta de gluten se verifica con una detallada valoración dietética y la negativización de los anticuerpos antiendomiso.

Las variables recogidas para la valoración del crecimiento fueron: edad, talla, peso con cálculo del índice de masa corporal (IMC) (kg/m²) expresado en desviación estándar (DE) y velocidad de crecimiento anual en DE mediante las tablas de Hernández¹⁷. Se considera como edad de inicio puberal la de la aparición de la telarquia en niñas y la existencia de un volumen testicular superior a 4 ml en niños (evaluado mediante el orquidómetro de Prader).

Para la valoración de la autoinmunidad asociada se determina de manera sistemática y anualmente anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, anticuerpos anticélulas parietales, anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antisuprarrenales.

La valoración del control metabólico se hace mediante la determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) cada 2-3 meses (Menarini cromatografía en fase líquida de alta resolución [HPLC] valor normal 5,31 ± 0,31). El aporte insulínico, mediante la dosis media diaria de insulina en U/kg/día y U/m² subcutánea.

En los pacientes diagnosticados de EC simultánea o posteriormente al diagnóstico de DM (17 pacientes) se comparan medias anuales de talla (DE), IMC (DE) y la velocidad de crecimiento en el año previo y año posterior al diagnóstico de EC para valorar la posible repercusión de la retirada del gluten en el desarrollo pondero-estatural. Asimismo, se comparan las medias anuales de HbA_{1c} y dosis de insulina para evaluar la repercusión en el control metabólico de la diabetes. Los pacientes diabéticos diagnosticados de EC se compararon con un grupo control de 32 pacientes con diabetes sin EC seguidos en nuestra unidad y tratados con el mismo régimen de tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina: en todos ellos se utilizó como insulina basal glargina en una dosis, detemir en dos dosis o insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH) en tres dosis, e insulina de acción rápida regular o análogos de acción rápida antes de cada ingesta. Entre ambos grupos no existían diferencias significativas

TABLA 1. Descripción de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca

	Edad de inicio de la DM-1 (años)	Evolución de la DM-1 (años)	Sexo V/M (%)	Estadio puberal prepúberes/púberes (%)
Pacientes con DM-1 + EC (n = 21)	6,7 ± 4,8	4,2 ± 4	30/70	60/40
Pacientes con DM-1 sin EC (n = 32)	6,5 ± 4,7 (ns)	3 ± 2,5 (ns)	27/73 (ns)	64/36 (ns)

DM-1: diabetes mellitus tipo 1; EC: enfermedad celíaca; ns: no significativo.

TABLA 2. Descripción de los 21 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca, según el momento del diagnóstico de la enfermedad celíaca

	Diagnóstico previo	Diagnóstico simultáneo	Diagnóstico posterior
Número de pacientes	4 (19%)	5 (24%)	12 (57%)
Edad media al diagnóstico de DM-1	9,5 (4,2:14) años	11,5 (4,2:17) años	4,9 (1,2:13) años
Edad media al diagnóstico de EC	3,3 (0,75:4,6) años	11,5 (4,2:17) años	11 (2,5:23) años
Autoinmunidad asociada	Hepatitis autoinmune (1)	TLC (1)	TLC (1) y ANA+ (1)

La edad está expresada como media (mínimo:máximo).

ANA: anticuerpos antinucleares; DM-1: diabetes mellitus tipo 1; EC: enfermedad celíaca; TLC: tiroiditis linfocitaria crónica.

TABLA 3. Impacto de la retirada del gluten en pacientes con enfermedad celíaca y diabetes mellitus tipo 1 previa

	1 año previo a la retirada del gluten (n = 17)	1 año tras la retirada del gluten (n = 17)
IMC (kg/m ²) (DE)	0,26 ± 0,81	0,04 ± 0,7 (ns)
Talla (DE)	0,63 ± 0,93	0,02 ± 0,89 (ns)
Velocidad de crecimiento (cm/año)	4,5 ± 3,2	5,1 ± 3,7 (ns)
HbA _{1c} (media anual año previo) (%)	6,6 ± 0,95	6,8 ± 1,14 (ns)
Dosis de insulina (U/kg/día)	0,75 ± 0,31	0,8 ± 0,27 (ns)

DE: desviación estándar; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo.

en la edad, sexo, estadio puberal, ni en el tiempo de evolución de la enfermedad (tabla 1).

Estudio estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para las variables estudiadas mediante el cálculo de porcentajes para variables categóricas y de la media con DE para las continuas. Se utilizó la prueba de chi al cuadrado para la comparación de las variables cualitativas y la t de Student, para las cuantitativas, utilizando test no paramétrico (U de Mann-Whitney) cuando fue necesario. Se utilizó el test de Wilcoxon para la comparación de medias pareadas y se consideró estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 12.0.

RESULTADOS

Diagnóstico de enfermedad celíaca

De los 261 niños y adolescentes con DM-1, 21 (8%) presentaban EC.

El intervalo entre el diagnóstico de la DM-1 y la EC, así como la edad media en el momento del diagnóstico de ambas, quedan reflejados en la tabla 2. Ningún paciente

presentaba sintomatología de EC en el momento del diagnóstico cuando éste fue posterior al diagnóstico de la diabetes.

Autoinmunidad asociada

Cuatro pacientes con DM-1 y EC presentaban autoinmunidad asociada (19%). De ellos, un paciente presentaba hepatitis autoinmune, dos presentaban tiroiditis linfocitaria crónica y uno, ANA positivos (tabla 2).

Impacto de la retirada del gluten sobre el crecimiento y el control metabólico

Para valorar la posible repercusión del diagnóstico de EC en el desarrollo pondero-estatural, comparamos los datos de IMC (DE), talla (DE) y velocidad de crecimiento un año antes y un año después del diagnóstico (tabla 3), sin encontrar diferencias significativas.

En cuanto al impacto sobre el control metabólico, comparando el nivel medio de HbA_{1c} previa al diagnóstico de EC con el nivel al año, no evidenciamos tampoco diferencias estadísticamente significativas (tabla 3).

Asimismo, no hubo diferencias en la comparación de dichos parámetros con el grupo control (tabla 4).

TABLA 4. Comparación entre pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca con el grupo con diabetes mellitus tipo 1 sin enfermedad celíaca

	Pacientes con DM-1 + EC (n = 21)	Pacientes con DM sin EC (n = 32)
Edad al diagnóstico DM-1 (años)	6,75 ± 4,8	6,5 ± 4,7 (ns)
Años de evolución de DM-1	4,16 ± 4	3 ± 2,5 (ns)
Talla (DE)	0,02 ± 0,9	0,09 ± 1,09 (ns)
IMC (DE)	0,04 ± 0,7	-0,01 ± 1,01 (ns)
HbA _{1c} (media anual) (%)	6,8 ± 1,14	6,76 ± 0,75 (ns)
Velocidad de crecimiento (cm/año)	5,1 ± 3,7	5,2 ± 1,8 (ns)
Dosis de insulina (U/kg/día)	0,8 ± 0,27	0,74 ± 0,24 (ns)

DE: desviación estándar; DM-1: diabetes mellitus tipo 1; EC: enfermedad celíaca; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo.

DISCUSIÓN

La prevalencia de EC en nuestra serie es del 8%, y aunque es superior a la de Vitoria et al¹⁸, que encuentran una prevalencia de 6,45%, y a la del estudio italiano de Berra et al¹², con una prevalencia del 3,6%, se sitúa dentro del rango encontrado por otros autores que utilizan los mismos métodos de diagnóstico que los utilizados por nosotros. En algunas otras series se han referido frecuencias más elevadas, entre el 8,3^{19,20} y el 12,3%⁴.

En el grupo de pacientes con diagnóstico de EC posterior al de diabetes, el 67% fueron diagnosticados en los primeros 5 años, por lo que este cribado debería ser anual durante este período. Esto concuerda con lo hallado y recomendado por otros autores^{12,21}. Posteriormente podría espaciarse la detección cada 3 años, basándonos en que encontramos casos a los 8 (2 casos), 10 (1 caso) y hasta 13 años (1 caso) tras el diagnóstico de la DM.

Cuando la EC se evidencia después de la DM, esta última, con mayor frecuencia, es diagnosticada en edades más tempranas^{21,22}. En nuestra serie la media de edad en el momento del diagnóstico de la DM en este grupo es de 4,9 años frente a 9,5 y 11,5 años en el grupo con EC previa o simultánea, respectivamente.

Las distintas experiencias sobre la influencia del diagnóstico de la EC y de la retirada del gluten en los pacientes con DM-1 sobre el crecimiento y control metabólico es variable, ya que algunos autores encuentran un incremento del IMC⁷ sin mejoría en el control metabólico y otros, sin embargo, evidencian una leve mejoría en la HbA_{1c}^{12,23,24} con o sin leve recuperación del IMC. Kaspers et al²² encuentran menor talla al diagnóstico y durante la evolución de los pacientes con DM y EC, especialmente en el grupo menor de 11 años de edad, si bien es cierto que no poseen datos acerca del seguimiento de la dieta sin gluten en estos pacientes. Acerini et al²³ encuentran una mejoría del IMC y de HbA_{1c}, pero no es tan clara en pacientes asintomáticos. En nuestra serie todos los pacientes estaban asintomáticos y no hemos evidenciado ningún cambio ni en el control metabólico ni en el crecimiento.

Debido a que la repercusión sobre el control metabólico de la diabetes es nulo o muy escaso^{9,10}, el interés del cribado de la EC en la población con DM-1 puede radicar en evitar la posible aparición de patología a largo plazo relacionada con la presencia de la EC, como bien pueden ser los linfomas y la osteoporosis, que pueden aparecer también en pacientes asintomáticos²⁵, aunque algunos autores cuestionan su aparición en este grupo⁵ y recomiendan, por tanto, la realización de estudios con poblaciones amplias antes de aconsejar el cribado sistemático de la EC en la población diabética.

En nuestra opinión, dada la alta prevalencia de EC asintomática diagnosticada en nuestra población diabética, y ante la posibilidad de aparición de complicaciones a largo plazo, seguimos las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA)²⁶ y de otros autores^{4,12,21,27} de hacer un cribado sistemático por lo menos en los primeros años posteriores al diagnóstico de la diabetes, especialmente en los primeros cinco. En los siguientes años podríamos espaciar estos controles y realizarlos cada tres. El intervalo máximo encontrado por nosotros entre el diagnóstico de DM y EC es de 13 años. Este seguimiento debería ser más exhaustivo en los niños diagnosticados de DM a edades inferiores a los 6 años.

En cuanto a las técnicas que emplear, algunos autores sugieren que el cribado debería realizarse mediante la determinación de IgA antitransglutaminasa, acompañada de determinación total de valores de IgA, basándose en su fiabilidad y mejor relación coste-efectividad. En caso de positividad, hay que confirmar mediante determinación de antígeno de membrana epitelial (EMA) y biopsia intestinal²⁸. Otros autores se inclinan por utilizar más de un anticuerpo. En cualquier caso, por el momento no hay consenso al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glastras SJ, Craig ME, Verge ChF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development to thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005; 28:2170-5.

2. Roldán MB, Barrio R, Roy G, Parra C, Alonso M, Yturriaga R. Diagnostic value of serological markers of celiac disease in diabetic children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11:751-6.
3. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev.* 2002;23:464-83.
4. Hansen D, Broca-Jacobsen B, Luna E, Bjorn Ch, Hansen L, Nielsen Ch, et al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetes children with screening-detected celiac disease. *Diabetes Care.* 2006;29:2452-6.
5. Freemark M, Levitsky LL. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes. Two views of the controversy. *Diabetes Care.* 2003;26:1932-9.
6. Schober E, Rami B, Granditsch G, Crone J. Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: To screen or not, to treat or not. *Horm Res.* 2002;57 Suppl 1:97-100.
7. Rakesh A, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2002;25:1117-22.
8. Saadah OI, Zacharin M, A O'Callaghan, Oliver MR, Catto-Smith AG. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with celiac disease. *Arch Dis Child.* 2004;89:871-6.
9. Westman E, Ambler GR, Royle M, Peat J, Chan A. Children with celiac disease and insulin dependent diabetes mellitus-growth, diabetes control and dietary intake. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12:433-42.
10. Kaukinen K, Salmi J, Lahte J, Siljamaki-Ojansu U, Kuivisto AM, Oksa H, et al. No effect of gluten free diet on the metabolic control of DM 1 in patients with DM and CD. Retrospective and controlled prospective survey. *Diabetes Care.* 1999;22:1747-8.
11. Hanukoglu A, Mizrachi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Biritzler Z, et al. Extraparaneatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: A multicenter study. *Diabetes Care.* 2003;26:1235-40.
12. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease alter onset of type 1 diabetes: A 6 year prospective longitudinal study. *Pediatrics.* 2002;109:833-8.
13. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:67-71.
14. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 1999;117:297-303.
15. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T. Gluten-dependent diabetes related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr.* 2000;137:263-5.
16. Biagi I, Pezzimenti D, Casmpanella J, Corazza GR. Gluten exposure and risk of autoimmune disorders. *Gut.* 2002;50:140-1.
17. Hernández M, Catellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. *Curvas y tablas de crecimiento.* Madrid: Garsi; 1988.
18. Vitoria JC, Castaño L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, García-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: A study based on serologic markers. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 1998;27:47-52.
19. Arato A, Korner A, Veres G, Dezsofi A, Ujpal I, Madacsy L. Frequency of coeliac disease in Hungarian children with type 1 DM. *Eur J Pediatr.* 2003;162:1-5.
20. Ashabani A, Abushofa U, Abusrewill S, Abdelazez M, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H. The prevalence of coeliac disease in Libyan children with type 1 DM. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19:69-75.
21. Holmes GTK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child.* 2002;87:495-8.
22. Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa B, Holl R. Anthropometry, metabolic control and thyroid autoimmunity en type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. *J Pediatrics.* 2004;145:790-5.
23. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: Clinical characteristics and response to gluten free-diet. *Diabet Med.* 1998;15:38-44.
24. Sánchez-Albisua I, Wolf J, Neu A, Geiger H, Wascher I, Stern M. Coeliac disease in children with type 1 diabetes mellitus: The effect of the gluten free diet. *Diabet Med.* 2005;8:1079-82.
25. Holmes GTK. Non-malignant complications of celiac disease. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:68-75.
26. Silverstein J. Care of children and adolescents with DM 1. A statement of ADA. *Diabetes Care.* 2005;28:186-212.
27. Spiekerkoetter Y, Seissler J, Wendel U. General screening for celiac disease is advisable in children with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2002;34:192-5.
28. Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C, Fabien N, Tixier F, Thivolet C, et al. The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: A study based on immunoglobulin A antitransglutaminase screening. *Pediatrics.* 2004;113:e418-22.