

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Medicina



Universidad de Oviedo

Universidá d'Uviéu

University of Oviedo

DEBUT DIABÉTICO EN LA INFANCIA CON FAMILIARES DE PRIMER GRADO

AFFECTOS DE DIABETES TIPO 1: frecuencia y características.

Diabetic debut in childhood with first-degree relatives affected by Type 1 Diabetes:

frequency and characteristics.

AUTOR: Sandra Fernández Combarro

TUTORA: Isolina Riaño Galán

Trasmitir mi más sincero agradecimiento a Isolina por su ayuda a lo largo de esta etapa y su colaboración en esta investigación, además de a Lorena y Alicia por su tiempo y dedicación para facilitarme la elaboración de este trabajo de fin de grado.

RESUMEN

Introducción. La Diabetes tipo 1 es una enfermedad causada por la interacción de diversos factores, cuya incidencia está en aumento. El tratamiento actual es individualizado, basado en insulinoterapia y educación diabetológica continuada. La susceptibilidad genética está localizada en el HLA tipo II y relacionada con los loci DR y DQ, además de con los anticuerpos ICA, IAA, GADA, IA2A y ZnT8A.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo en el que analizamos las características de pacientes pediátricos con DM1 que están en seguimiento en un hospital de tercer nivel en función de que tengan o no historial familiar de primer grado con DM1. Se estudian las posibles diferencias o similitudes entre ambos grupos y se analiza si existe algún tipo de relación entre ellos mediante las variables de sexo, edad, péptido C, HbA1c y cetoacidosis en el debut; tipos de familiares afectos y, los tipos de anticuerpos y de HLA tipo II presentes.

Resultados. De 115 pacientes con DM1, 102 son casos esporádicos (grupo 1) y 13 presentan familiares afectos (grupo 2), la edad media al debut es de 6,8 años (6,94 años en el primer grupo y 6,08 años en el segundo) y el 53,9% eran mujeres. La media de péptido C total es de 0,29 ng/mL, siendo en el grupo 1 de 0,29 ng/mL y de 0,26 ng/mL en el grupo 2. La HbA1c media al debut en los casos esporádicos es 10,9% y en los familiares 10,4%, siendo la total 10,9%. Un total de 48 (41,7%) pacientes debutaron con cetoacidosis; del grupo 1, la presentaron 44 (43,1%) y, del grupo 2, 4 (30,8%). En ambos grupos, el anticuerpo más frecuente es el anti-GAD seguido del IA2A. El tipo de HLA más frecuente en global y en el grupo de casos esporádicos es el DR4/DQ8 con 25 y 23 casos, respectivamente, mientras que en los casos familiares el haplotipo más frecuente es el DR3/DR4/DQ2/DQ8 con 5 casos.

Conclusiones. Un 11,3 % de los pacientes diabéticos presentan antecedentes familiares de primer grado con DM1. Estos son diagnosticados de forma más precoz, con menor agresividad de presentación. No hay diferencias significativas entre grupos en los valores de péptido C y HbA1c. Los tipajes de HLA más frecuentes son el DR4/DQ8 y el DR3/DR4/DQ2/DQ8. En los casos esporádicos es más frecuente DR4/DQ8, y en los familiares es DR3/DR4/DQ2/DQ8. La autoinmunidad más frecuente es el anticuerpo anti-GAD, destacando también un mayor porcentaje de todos los anticuerpos positivos en los casos esporádicos.

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1; Familiar de 1er grado; Características al debut; Autoanticuerpos; HLA tipo II.

ABSTRACT

Background. Type 1 diabetes is a disease caused by the interaction of various factors, the incidence of which is increasing. Current treatment is individualized based on insulin therapy and continuous diabetic education. Genetic susceptibility is located in HLA type II and is related to the DR and DQ loci, in addition to the ICA, IAA, GADA, IA2A, and ZnT8A antibodies.

Patients and methods. It's a retrospective study in which we analyze the characteristics of pediatric patients with DM1 who are under follow-up in a tertiary hospital depending if they have or not a first-degree relative affected. The possible differences or similarities between both groups are studied and it's analyzed if there is any type of relationship between them through variables like sex, age, C-peptide, HbA1c and ketoacidosis at debut; types of relatives affected, and types of antibodies and HLA type II presents.

Results. Of 115 patients with DM1, 102 are sporadic cases (group 1) and 13 have affected relatives (group 2), the mean age at debut is 6.8 years (6.94 years in the first group and 6.08 years in the second) and 53.9 % were women. The mean total C-peptide is 0.29 ng/mL, being 0.29 ng/mL in group 1 and 0.26 ng/mL in group 2. The mean HbA1c at debut in sporadic cases is 10.9% and in relatives 10.4%, with the total being 10.9%. A total of 48 (41.7%) patients debuted with ketoacidosis. In group 1, 44 (43,1%) presented ketoacidosis and 4 (30,8%) in group 2. In both groups, the most frequent antibody is anti-GAD followed by IA2A. The most frequent HLA type overall and in the group of sporadic cases is DR4/DQ8 with 25 and 23 cases, respectively, while in familial cases the most frequent haplotype is DR3/DR4/DQ2/DQ8 with 5 cases.

Conclusions. 11.3% of diabetic patients have a first-degree family history of DM1. These are diagnosed early, and present a less aggressive presentation. There are no significant differences between groups in C-peptide and HbA1c values. The most frequent HLA types are DR4/DQ8 and DR3/DR4/DQ2/DQ8. In sporadic cases it's more frequent DR4/DQ8 and in familial cases it's DR3/DR4/DQ2/DQ8. The most frequent autoimmunity is the anti-GAD antibody, also highlighting a higher percentage of all positive antibodies in sporadic cases.

KEYWORDS

Type 1 diabetes; First-degree relative; Characteristics at debut; Autoantibodies; HLA class II.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	6
ABREVIATURAS.....	7
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS.....	10
Objetivo principal	10
Objetivos secundarios	10
PACIENTES Y MÉTODOS	11
RESULTADOS.....	15
Descripción total de la muestra.....	15
Muestra según la presencia o no de antecedentes familiares.	18
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28

ABREVIATURAS

DM1: diabetes mellitus tipo 1.

ICA: anticuerpo contra las células de los islotes.

IAA: anticuerpo contra la insulina.

Anti-GAD: anticuerpo contra la descarboxilasa del ácido glutámico.

Anti-IA2: anticuerpo contra la proteína tirosina relacionada con la fosfatasa.

Anti-ZnT8: anticuerpo contra el transportador de zinc 8.

HLA: *human leukocyte antigens*.

MODY: *maturity onset diabetes of the young*.

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

VN: valores normales.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes tipo 1 es una enfermedad causada por la interacción entre la susceptibilidad genética y factores ambientales (1). Diversas respuestas autoinmunes celulares y humorales dirigidas contra las células beta pancreáticas productoras de insulina marcan el inicio subclínico de la enfermedad. Sin la insulina suficiente, la glucosa se acumula en el torrente sanguíneo dando lugar a la sintomatología clásica de la DM1 (2).

El tratamiento actual es individualizado e incluye una buena educación diabetológica, la monitorización de la glucemia, una alimentación saludable y controlada, ejercicio físico frecuente, el cribado de comorbilidades y/o complicaciones y tratamiento farmacológico, que consta de múltiples dosis de insulina inyectables (pluma) o mediante infusión continua de la misma (bomba) para así mantener los niveles de glucemia dentro de los valores normales (1,3).

La tasa de incidencia de la enfermedad en Europa ha experimentado un aumento del 3,4% por año, lo que sugiere una duplicación de la tasa de incidencia en aproximadamente 20 años. Por otra parte, en España, durante el mismo periodo la tasa de incidencia anual fue del 0,5%, estableciéndose como la más baja de Europa (4).

En la fase subclínica de la enfermedad se identifican autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos, sin embargo, el tiempo de progresión hacia la fase clínica presenta una gran variedad individual. Diversos estudios han demostrado que los hijos de padres afectados presentan mayor riesgo de DM1 que los hijos con madres afectas (5,6). Además, también se ha confirmado mayor frecuencia de

la DM1 con otros tipos de enfermedades autoinmunes como la tiroiditis autoinmune o la enfermedad celíaca (7).

La genética de la enfermedad resulta compleja quedando por definir muchos de los mecanismos moleculares implicados. A pesar de ello, la mayor parte de la susceptibilidad genética está localizada en el brazo corto del cromosoma 6, a nivel del HLA II (8). Hay evidencia suficiente que demuestra que la susceptibilidad genética de la DM1 está relacionada con los loci DR y DQ, concretamente, los alelos DR4-DQB1*0302/ DR3-DQB1*02 codifican un riesgo más alto, y el DR2-DQB1*0602-3 proporciona protección (9). De esta forma, se ha demostrado que el riesgo de autoinmunidad es mayor en los hermanos que comparten ambos haplotipos HLA DR3/4 con su hermano diabético (10,11). Relacionados con estos alelos y a diferentes frecuencias según los individuos, existen distintos autoanticuerpos, entre los que se encuentran: anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), contra la insulina (IAA), la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), la proteína tirosina molécula IA-2 relacionada con la fosfatasa (anti-IA2) y contra el transportador de zinc 8 (anti-ZnT8). Se ha demostrado que el alelo DQB1*0302 está asociado con anticuerpos anti-IA2 e IAA observándose autoinmunidad específica de células beta, mientras que anti-GAD se asocia con mayor frecuencia a autoinmunidad general estando en concordancia con el alelo *02, hecho que relaciona diferentes enfermedades autoinmunes con la DM1 (10,11).

La presencia de estos factores genéticos requiere de la asociación de factores ambientales capaces de inducir autoinmunidad. Los más importantes hasta ahora publicados son el parto por cesárea, el déficit de vitamina D, la exposición temprana a proteínas de la leche de vaca, las infecciones durante la infancia y el

incremento en la incidencia de obesidad infantil. Esto conduce a una pérdida de la tolerancia inmunológica intestinal y la participación de células T autorreactivas en pacientes susceptibles (12).

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Estudiar las características de pacientes pediátricos con Diabetes tipo 1 que tienen un familiar de primer grado afecto.

Objetivos secundarios

- Valorar la agresividad de la enfermedad, medida por la edad del debut, así como el modo de presentación en estos pacientes.
- Analizar la pérdida de reserva pancreática (Péptido C) al debut en estos pacientes.
- Describir los HLA predominantes en estos pacientes.
- Analizar la presencia de los distintos tipos de anticuerpos que presentan relación con la DM1.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio epidemiológico realizado es de tipo descriptivo y retrospectivo en el que analizamos las frecuencias y distintas características de los pacientes pediátricos (menores de 14 años) afectos de DM1 que están en seguimiento por el servicio de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias, diferenciando aquellos que presentan un familiar de primer grado con la enfermedad.

Los pacientes fueron seleccionados a partir de unos criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente a la realización del estudio. Estos son los siguientes:

Criterios de inclusión

- Población pediátrica con DM1 cuyo debut ocurre antes de los 14 años controlados en un centro de tercer nivel.

Criterios de exclusión

- Población con DM1 con edad de debut de la enfermedad posterior a los 14 años.
- Población pediátrica con otro tipo de diabetes, como es el caso de la diabetes tipo MODY.

Para el estudio se obtuvo una muestra total de 116 pacientes pediátricos, que se redujo a 115 dado que un paciente quedó excluido al presentar una edad superior a 14 años al debut.

La muestra se subdivide en dos grupos: por un lado, se valoran los pacientes diabéticos tipo 1 que no presentan familiares afectados de DM1, que corresponden a un total de 102; y por otro, los niños que presentan antecedentes familiares de primer grado afectados, que suman un total de 13 pacientes (Figura 1). A partir de ello, se estudian las posibles diferencias y/o similitudes entre ambos grupos mediante los siguientes parámetros:

- La edad al debut de los pacientes (Entre 0 y 14 años).
- El sexo (Niño/Niña).
- Tipo de familiar de primer grado afecto (padre/madre/hermano).
- La Hemoglobina Glicosilada al debut, que nos permite conocer el promedio de glucosa en sangre durante los últimos tres meses y evaluar el control metabólico de la enfermedad.
- El valor de péptido C. Esta sustancia es producida en el páncreas junto a la insulina en cantidades similares por lo que resulta útil para conocer la reserva pancreática de insulina. De esta forma podremos diferenciar la DM1 (si los valores son bajos) de la diabetes tipo 2 (si los valores son elevados).
- El modo de presentación medido a través de la presencia o no de cetoacidosis, cuya forma de presentación es la más grave. El diagnóstico de cetoacidosis requiere de la presentación sintomática habitual (disminución del estado de conciencia, respiración acelerada y profunda, etc.) y de los siguientes criterios: Glucosa >250 mg/dl, pH \leq 7,3 y HCO₃ \leq 18 mEq/L.
- El HLA tipo II de los lugares DR (DR3 - DR4) y DQ (DQ2 - DQ8), así como la asociación entre ellos. Estos alelos del Complejo Mayor de

Histocompatibilidad (CMH) están relacionados con la DM1, además de con otras enfermedades autoinmunes, y la presencia o ausencia de estos podría establecer un mayor o menor riesgo de predisposición y gravedad de DM1.

- Se documentaron los anticuerpos anti-GAD, anti-IA2 y anti-ZnT8 característicos de la DM1, además de los anticuerpos anti-TPO (relacionado con la Tiroiditis de Hashimoto) y anti-Gliadina y anti-Transglutaminasa (frecuentes en la enfermedad celíaca).

La obtención del tipaje HLA requiere de procesos complejos que se realizan en laboratorios especializados en histocompatibilidad e inmunogenética. Los antígenos HLA son identificados a partir del DNA obtenido de los leucocitos mediante un proceso de reacción en cadena de la polimerasa con sondas específicas (PCR-SSO), que son analizadas por Fluorometría-Luminex con una alta definición.

El análisis de los distintos tipos de anticuerpos se llevó a cabo mediante el método ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) indirecto en el laboratorio a partir de una muestra de sangre venosa del paciente.

Los datos de los pacientes fueron proporcionados por la Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica y recogidos a través de la versión online de Hojas de Cálculo de Google a partir de la historia clínica electrónica *Cerner Millennium*® de la base de datos del HUCA, tras la aprobación por el propio Servicio y el Comité de Ética para la investigación.

Para la recogida y el análisis de los datos se utilizó la versión 25 del programa informático SPSS (SPSS, Chicago, IL, E.E.U.U).

Se calcularon frecuencias absolutas para las variables cualitativas y se expresaron en forma de porcentaje, mientras que las variables cuantitativas fueron expresadas como la media y mediana de la muestra analizada. Como pruebas de significación estadística se utilizaron la prueba de Chi cuadrado para comparar las variables categóricas y el método de T de Student para las variables cuantitativas. Se considerará estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

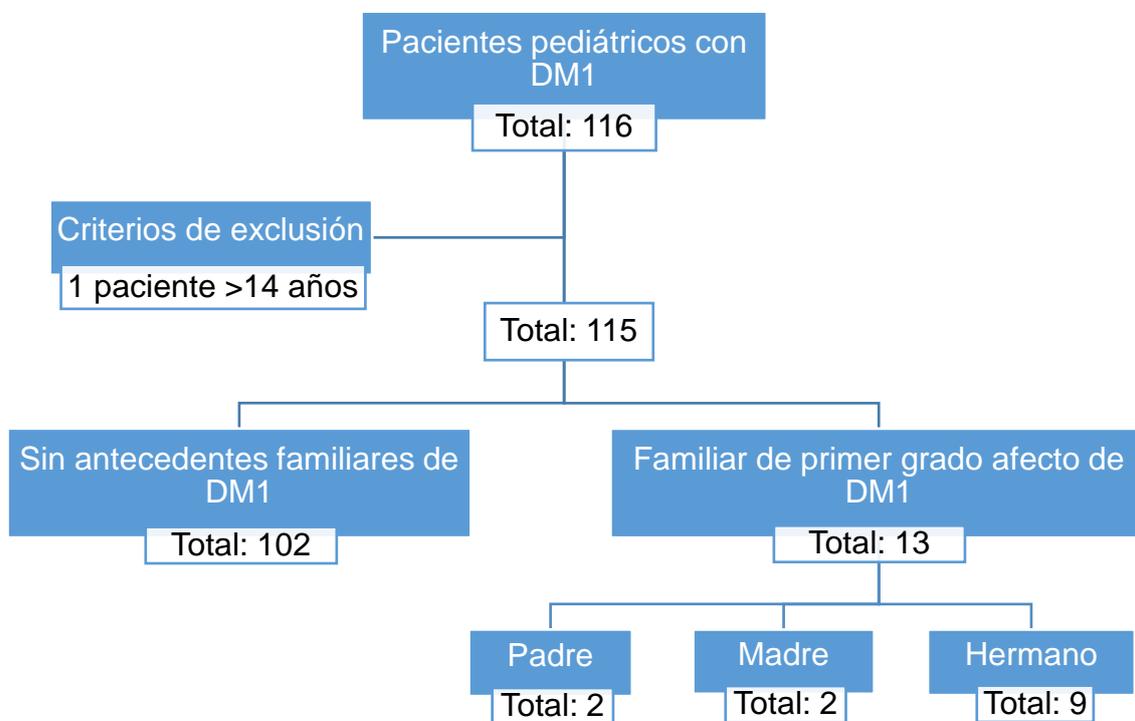


Figura 1: Muestra de pacientes pediátricos con DM1 incluidos en el estudio con y sin antecedentes familiares afectados.

RESULTADOS

Descripción total de la muestra.

De un total de 115 pacientes, 102 (88,7%) no referían familiares con DM, mientras que 13 (11,3%) presentaban antecedentes familiares de primer grado (Figura 1).

La edad media al debut fue de 6,8 años con una mediana de 7 años, siendo el debut más temprano a los 5 meses y el más tardío a los 13 años (Figura 2). Respecto al sexo, 62 pacientes (53,9%) eran mujeres.

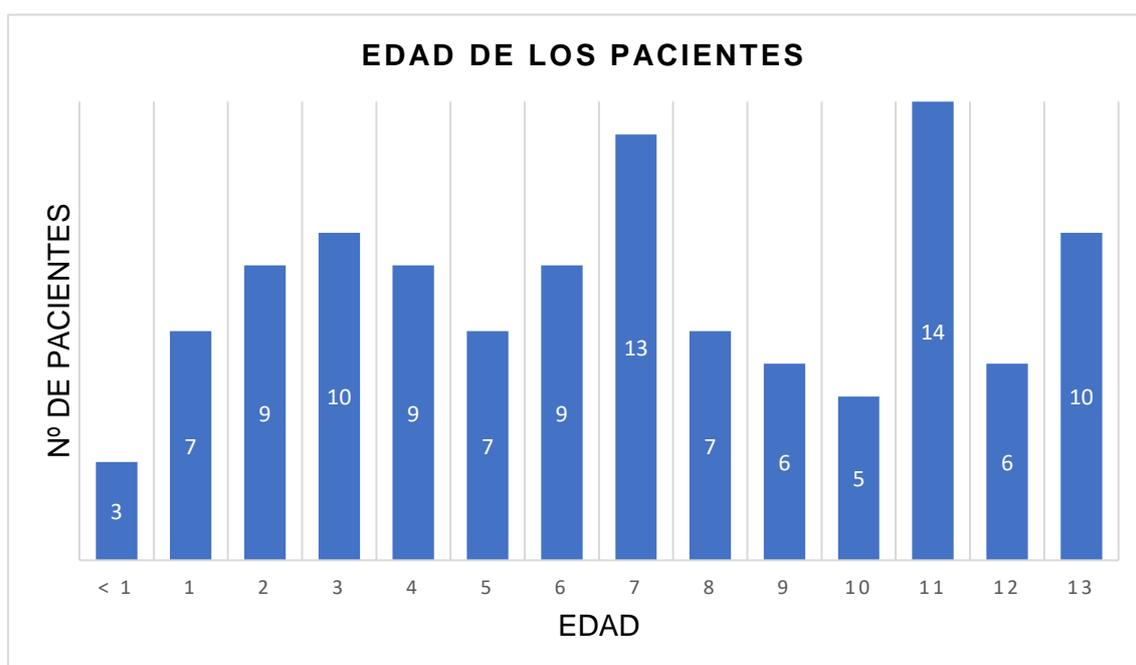


Figura 2: N.º de pacientes por grupo de edad al debut

El total de pacientes con péptido C medido fue de 113, con una media de 0,29 ng/mL y una mediana de 0,02 ng/mL, siendo el valor mínimo de 0,01 ng/mL y el máximo de 3,65 ng/mL (VN: 0,5 - 2,0 ng/mL).

Por otra parte, el valor de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) al debut está disponible en 108 pacientes siendo la media de 10,9% y la mediana de 10,9%, con un rango de 5,7% a 16,0%. (VN: aproximadamente < 6 %).

48 pacientes (41,7%) presentaron cetoacidosis en el debut de la enfermedad. En 3 pacientes (2,6%) no se pudieron encontrar datos de descompensación al debut por lo que se desconoce la presencia o no de cetoacidosis.

Al valorar la autoinmunidad, 76 pacientes (66,1%) resultaron positivos para anticuerpos anti-GAD, 63 pacientes (54,8%) mostraron positividad para anticuerpos anti-IA2 y, por último, hasta 60 pacientes (52,2%) presentaban anticuerpos anti-ZnT8.

Respecto al resto de anticuerpos analizados, 14 pacientes (12,2%) tenían anticuerpos anti-TPO positivos; 10 (8,7%) obtuvieron positividad para anticuerpos anti-Gliadina y 8 (7,0%) para anticuerpos anti-Transglutaminasa.

Al valorar el HLA, en 29 pacientes (25,2%) no se localizó este dato en su historia clínica, mientras que en 4 pacientes (3,5%) resultó negativo para HLA (DQ2, DQ8, DR3, DR4). En el conjunto de pacientes, el haplotipo más frecuente es el correspondiente al HLA DR4/DQ8, seguido del tipaje con todos los alelos (DQ4/DQ8/DR3/DR4). (Tabla 1).

Tabla 1: Tipos de HLA

HLA	N.º pacientes	%
DQ2	6	5,2
DQ8	2	1,7
DR3	1	0,9
DR4	1	0,9
DQ2/DQ8	3	2,6
DR3/DR4	1	0,9
DR4/DQ8	25	21,7
DR3/DQ2	16	13,9
DR3/DR4/DQ2	4	3,5
DR3/DR4/DQ2/DQ8	23	20,0
NEGATIVO	4	3,5
SIN DATOS	29	25,2

Muestra según la presencia o no de antecedentes familiares.

La edad media del grupo de pacientes con DM1 sin antecedentes familiares es de 6,94 años mientras que, la del grupo de enfermos con historia familiar positiva es de 6,08 años. En ambos grupos el sexo predominante es el femenino. No hay diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). (Tabla 2).

Tabla 2: Sexo y edad (Media y mediana) por grupos

	Total (nº)	♀ (%)	♂ (%)	Media de edad (años)	Mediana de edad (años)
Casos esporádicos	102	53 (52,0)	49 (48,0)	6,94	7
Casos con AF	13	9 (69,2)	4 (30,8)	6,08	4

De los 13 niños con antecedentes familiares de DM1, en 9 (69,2%) es un hermano quien tiene la enfermedad, en 2 (15,4%) es el padre y otras 2 (15,4%) es la madre.

Los niños sin familiares afectados presentaban una media de péptido C de 0,29 ng/mL con una mediana de 0,02 ng/mL y, por otra parte, de los 13 pacientes con familiares afectados, sólo se recabaron datos de 11 de ellos, presentando una media de 0,26 ng/mL y una mediana de 0,18 ng/mL. (VN: 0,5 - 2,0 ng/mL). No hay diferencias de significación estadística ($p > 0,05$).

Al medir la HbA1c en el grupo sin antecedentes familiares (98 pacientes) la media muestral fue de 10,9% con una mediana de 10,9%; mientras que en el grupo con historia familiar de DM1 (10 pacientes) se obtuvo una media de 10,4% con una mediana de 10,2%. Una vez más, sin significación estadística ($p > 0,05$).

Respecto a la valoración de cetoacidosis al diagnóstico, 44 pacientes (43,1%) sin antecedentes familiares presentaron cetoacidosis al debut, frente a 4 pacientes (30,8%) de los que tenían antecedentes familiares de DM1 ($p > 0,05$).

Al analizar la autoinmunidad relacionada con la DM1, el tipo de anticuerpo más frecuente tanto en los casos esporádicos, con 70 (68,6%) positivos, como en los familiares, con 6 pacientes (46,2%) positivos, fue el anti-GAD. (Tabla 3).

Tabla 3: Tipos y frecuencias de anticuerpos de DM1 según grupos.

Tipo de anticuerpos	Antecedentes familiares	Positivo (%)	Negativo (%)
Anti-GAD	No	70 (68,6)	32 (31,4)
	Si	6 (46,2)	7 (53,8)
Anti-IA2	No	59 (57,8)	43 (42,2)
	Si	4 (30,8)	9 (69,2)
Anti-ZnT8	No	56 (54,9)	46 (45,1)
	Si	4 (30,8)	9 (69,2)

Por otra parte, los anticuerpos anti-TPO resultaron positivos en el grupo de casos esporádicos en 12 (11,8%) ocasiones y en el grupo de pacientes con historial familiar en 2 (15,4%). Los anticuerpos anti-Gliadina y anti-Transglutaminasa resultaron positivos en 10 (9,8%) y 8 (7,8%) casos esporádicos, respectivamente, siendo negativos en todos los pacientes con antecedentes familiares de DM1.

Al analizar el tipaje de HLA en ambos grupos se observó que, por un lado, en el grupo de casos esporádicos el HLA más frecuente es el DR4/DQ8 presente en 23 pacientes (22,6%), seguido del conjunto de todos los alelos DQ2/DQ8/DR3/DR4 positivos observado en 18 pacientes (17,6%). Por otro lado, en el grupo de pacientes con familiares afectados de DM1, el haplotipo más frecuente de HLA es la variante DQ2/DQ8/DR3/DR4 encontrada en 5 pacientes (38,5%) (Tabla 4).

Tabla 4: Tipos de HLA en casos esporádicos y familiares

HLA	Casos esporádicos (%)	Casos familiares (%)
DQ2	6 (5,9)	-
DQ8	2 (2,0)	-
DR3	1 (1,0)	-
DR4	1 (1,0)	-
DQ2/DQ8	2 (2,0)	1 (7,7)
DR3/DR4	1 (1,0)	-
DR4/DQ8	23 (22,6)	2 (15,4)
DR3/DQ2	15 (14,7)	1 (7,7)
DR3/DR4/DQ2	4 (3,9)	-
DR3/DR4/DQ2/DQ8	18 (17,6)	5 (38,5)
NEGATIVO	3 (2,9)	1 (7,7)
SIN DATOS	26 (25,5)	3 (23,1)

DISCUSIÓN

En este estudio el 11,3% de los niños con DM1 tienen antecedentes familiares de primer grado de DM1. Esta frecuencia está acorde a lo visto en otras publicaciones, donde la proporción ha variado entre el 9 y el 12% (13,14).

Podemos observar que el número de mujeres es superior al de hombres tanto en la muestra total como en la separada por grupos, esto contrasta con otros estudios de una cierta similitud donde los varones suelen ser los más afectados por la DM1 independientemente de su historial familiar (13,14).

La edad media de los pacientes en este trabajo con historial familiar positivo fue de 6,08 años, algo inferior a otros estudios que la sitúan entre 7,8 y 8,2 años (13,14). Este hecho también se observa en la edad al diagnóstico de los casos esporádicos (6,9 años), siendo inferior a lo visto en otras series donde varía entre 8,05 y 8,23 años (13,14). Puede ser indicativo de un adelanto en la edad del debut actualmente.

En el grupo de casos con familiares afectados de esta serie, en el 69,2% de los casos el familiar afecto es el hermano, siendo la misma proporción en las que el familiar afecto es el padre o la madre (15,4%). Esto contrasta con otros estudios con mayor muestra donde el padre es el familiar más afectado, seguido de la madre y por último, el hermano (13,15).

En el estudio de *The Finnish Pediatric Diabetic Register et al* (13), los valores medios de HbA1c al diagnóstico son de 10.6% para los casos esporádicos y ligeramente inferiores (9.1%) para los familiares. Esto es semejante a lo obtenido

en nuestra serie donde la media para los casos esporádicos fue de 10,9% y para los familiares de 10,4%.

Según este estudio, los pacientes sin familiares de primer grado afecto presentan mayor índice de descompensación por cetoacidosis al diagnóstico que aquellos que sí tienen historial familiar de DM1 (43,1% vs 30,8%). Esto coincide con otros estudios donde la descompensación metabólica es mayor en aquellos niños con enfermedad esporádica (14,15). Este dato podría deberse a un mayor índice de sospecha por parte de los padres afectados para reconocer los primeros síntomas de la enfermedad de sus hijos, facilitando así un diagnóstico precoz con un inicio de tratamiento más rápido. También, la presencia de aparatos de automedición en familias con antecedentes de diabetes permite a estas reconocer de forma precoz las posibles hiperglucemias.

Los casos familiares de DM1 en otros estudios presentaron porcentajes de pacientes con anticuerpos anti-GAD de entre el 65,6% y el 67,1%, valores más altos de los obtenidos en nuestra serie (46,2%). Para los anticuerpos anti-IA2, nuestro estudio presentó una positividad del 30,8% a diferencia de los otros estudios donde se obtuvieron porcentajes de entre 73,8% y 75,4%. Por último, para los anticuerpos anti-ZnT8, otra serie obtuvo un valor positivo de 66,3%, porcentaje mucho más elevado al que hemos obtenido aquí (30,8%). (13,14).

Por otra parte, respecto a los casos esporádicos, en otras investigaciones se encontraron proporciones de pacientes con anticuerpos anti-GAD de entre el 66,3% y el 67,1%, valores similares a los obtenidos por nosotros con un 68,6%. Para los anticuerpos anti-IA2, obtuvimos una positividad del 57,8%, cifra inferior a la de otros estudios que comunican entre 76,3% y 75,0%. Por último, para los

anticuerpos anti-ZnT8, la serie de *The Finnish Pediatric Diabetic Register et al* obtuvo un valor positivo de 69,8%, porcentaje mayor al nuestro (54,9%). (13,14). Cabe señalar que la determinación de los anticuerpos anti-ZnT8 no se incluyó en la práctica clínica habitual en el centro donde se realizó el estudio hasta el año 2018.

Por lo tanto, los niveles de autoanticuerpos asociados a la DM1 en ambos grupos fueron similares, sugiriendo así mecanismos patogénicos similares tanto en la diabetes esporádica como en la familiar (14). En algún estudio como el de *Lebenthal et al* se han observado un mayor número de respuestas positivas de anticuerpos en los pacientes con antecedentes familiares (16). Sin embargo, en nuestro estudio ocurre todo lo contrario puesto que observamos que los anticuerpos resultan más frecuentes en los casos esporádicos que en los familiares.

Al analizar los anticuerpos anti-Transglutaminasa, hemos obtenido una proporción de positivos del 7,8% respecto al total de la muestra. Esta es similar a la de otros estudios (17). Por otra parte, respecto a los anticuerpos anti-TPO relacionados con la Tiroiditis de Hashimoto, nuestros datos (12,2%) son similares a los de la literatura (18).

Los resultados en relación con las frecuencias de HLA difieren de lo observado en otras series donde los niños con DM1 familiar portaban el haplotipo de riesgo DR4-DQ8 con más frecuencia que los niños con enfermedad esporádica. En cambio, en nuestro estudio es más frecuente este haplotipo en los casos esporádicos que en los familiares (22,6% vs 15,4%). Esto también ocurre con el haplotipo DR3-DQ2 donde para los casos esporádicos se observó en un 14,7 %

y para los casos con familiares en un 7,7 %, a diferencia de otros estudios donde no hay diferencias. Por otra parte, el haplotipo DR3-DQ2/DR4-DQ8 en nuestro estudio fue más frecuente en los pacientes con antecedentes familiares que en aquellos casos esporádicos (38,5% vs 17,6%), de modo similar al estudio *The Finnish Pediatric Diabetic Register et al* (23,7% vs 21,1%) y al *Parkkola et al* (23,60% vs 21,4%) donde también son ligeramente más frecuentes en los casos familiares (13,14).

Otros estudios mostraron que la proporción de individuos que no incluían ninguno de los genotipos DR3-DQ2 y/o DR4-DQ8 se redujo de forma significativa entre los pacientes con historial familiar positivo (13,14), hecho concordante con nuestros hallazgos donde un 7,7% no incluye ninguno de los haplotipos señalados.

Es preciso señalar que este estudio está limitado por la escasa muestra de pacientes, sobre todo de aquellos con familiares de primer grado afectados de DM1 por lo que se requerirá de otras series de mayor tamaño o estudios multicéntricos que permitan alcanzar mayor evidencia científica. Además, el diseño retrospectivo puede considerarse otra limitación. La información sobre la presencia de antecedentes familiares o no de diabetes en familiares se recopiló directamente de las historias clínicas, lo que posiblemente haya dado lugar a algunas clasificaciones erróneas. Otra posible limitación recae en la falta de datos correspondientes a los HLA, habiendo un considerable número de pacientes de los que se desconoce (25,2%).

Una de las fortalezas de este estudio es que el total de pacientes de ambos grupos se encuentran en seguimiento en el mismo centro, por tanto, el manejo

es común a todos ellos. Además, al tratarse de un estudio descriptivo, podemos conocer las características y frecuencias que comparten nuestros pacientes pediátricos afectados de DM1 y comparar datos específicos en la misma población, permitiendo formular nuevas hipótesis. Este estudio no tuvo ningún coste económico y gracias a los registros digitales existentes, resultó sencilla la recogida de datos, ya que el estudio comienza cuando la enfermedad ya ha sido identificada.

CONCLUSIONES

1. Un 11,3 % de los pacientes pediátricos con DM1 controlados en el HUCA presentan antecedentes familiares de primer grado afectados de la enfermedad.
2. Los pacientes con DM1 que tienen familiares de primer grado afectados son diagnosticados de forma precoz, con una edad de debut inferior a los casos esporádicos; además de presentar una disminución de la agresividad con un porcentaje menor de presentación como cetoacidosis respecto a los casos esporádicos, siendo clave la prevención y conocimiento de signos y síntomas.
3. De los hallazgos del estudio, podemos concluir que no hay diferencias en los valores de péptido C y HbA1c según sean casos familiares o esporádicos.
4. Con el estudio, se deduce que hay dos combinaciones de tipaje más frecuentes: DR4/DQ8 y todos los HLA estudiados (DR3/DR4/DQ2/DQ8) positivos. Aunque no exista significación, en los casos esporádicos es más frecuente el DR4/DQ8, mientras que en los pacientes con antecedentes familiares se encuentra positividad de todos los alelos (DR3/DR4/DQ2/DQ8).
5. A expensas de las diferencias de positividad en ambos grupos, la autoinmunidad más frecuente es el anticuerpo anti-GAD. En los casos esporádicos la positividad de todos los anticuerpos estudiados es mayor que en los casos con historia familiar de DM1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15 Suppl 20:4-17.
2. Karjalainen J, Vähasalo P, Knip M, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E, Akerblom HK. Islet cell autoimmunity and progression to insulin-dependent diabetes mellitus in genetically high- and low-risk siblings of diabetic children. The Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26:640-9.
3. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15 Suppl 20:115-34.
4. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019; 62:408-17.
5. Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia*. 1995; 38:975-82.

6. Kuusela S, Keskinen P, Pokka T, Knip M, Ilonen J, Vähäsalo P, et al. Extended family history of type 1 diabetes in HLA -predisposed children with and without islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2020; 21:1447-56.
7. Alhonen S, Korhonen S, Tapanainen P, Knip M, Veijola R. Extended family history of diabetes and autoimmune diseases in children with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34:115-7.
8. Nepom GT. Class II antigens and disease susceptibility. *Annu Rev Med*. 1995; 46:17-25.
9. McCarthy BJ, Lipton R, Nichol L. HLA-DQA1 and -DQB1 Alleles in Latino and African American Children with Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17.
10. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci*. 2006; 103:14074-9.
11. Redondo MJ, Oram RA, Steck AK. Genetic Risk Scores for Type 1 Diabetes Prediction and Diagnosis. *Curr Diab Rep*. 2017; 17:129.
12. Grönlund MM, Nuutila J, Pelto L, Lilius EM, Isolauri E, Salminen S, et al. Mode of delivery directs the phagocyte functions of infants for the first 6 months of life. *Clin Exp Immunol*. 1999; 116:521-6.
13. Turtinen M, Härkönen T, Parkkola A, Ilonen J, Knip M, the Finnish Pediatric Diabetes Register. Characteristics of familial type 1 diabetes: effects of the relationship to the affected family member on phenotype and genotype at diagnosis. *Diabetologia*. 2019; 62:2025-39.

14. Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Ilonen J, Knip M, Finnish Pediatric Diabetes Register. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013; 36:348-54.
15. Hekkala A, Ilonen J, Knip M, Veijola R. Family history of diabetes and distribution of class II HLA genotypes in children with newly diagnosed type 1 diabetes: effect on diabetic ketoacidosis. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165:813-7.
16. Lebenthal Y, de Vries L, Phillip M, Lazar L. Familial type 1 diabetes mellitus - gender distribution and age at onset of diabetes distinguish between parent-offspring and sib-pair subgroups. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11:403-11.
17. Ramírez Benítez AI, Miranda Ojeda MC, Ferreira L, Palacios Lugo MC, Jiménez González JT. Enfermedad celiaca y diabetes mellitus tipo 1: asociación y características clínicas. *Rev Virtual Soc paraguaya Med Interna*. 2014; 1:8-17.
18. López Medina JA, López-Jurado Romero de la Cruz R, Delgado García A, Espigares Martín R, Barrionuevo Porrás JL, Ortega Martos L. Autoinmunidad pancreática, tiroidea y relacionada con la celiaquía en niños con diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatría*. 2004; 61:320-5.