



Original

## Diferencias evolutivas en pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 en función de su grupo genético HLA-DQ

Miguel Ángel García Cabezas<sup>a,\*</sup>, Patricio Giralto Muiña<sup>b</sup>, Bárbara Fernández Valle<sup>a</sup> y Pedro Benito López<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General, Ciudad Real, España

<sup>b</sup> Fundación de Castilla la Mancha para la diabetes, Ciudad Real, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 30 de marzo de 2009

Aceptado el 15 de julio de 2009

On-line el 6 de febrero de 2010

#### Palabras clave:

Diabetes mellitus de tipo 1  
Haplotipos DQ  
Infancia

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** En nuestro estudio se plantea la hipótesis de que existe relación entre la evolución a corto plazo de los pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 y el grupo genético HLA-DQ.

**Pacientes y método:** Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo sobre 129 niños y adolescentes menores de 16 años con diabetes mellitus de tipo 1. Se estudió el grupo genético HLA-DQ y se clasificaron por grupos de riesgo diabetógeno. Se estudiaron parámetros generales, clínicos y analíticos al inicio, y su evolución durante el período de seguimiento de 3 años, además de la búsqueda de aparición de complicaciones crónicas asociadas.

**Resultados:** El 93,8% de nuestros pacientes presenta un grupo de riesgo genético HLA-DQ. Cuando se produce el inicio de la enfermedad, los pacientes heterocigóticos del grupo de riesgo III inician con una edad más precoz y presentan una menor reserva pancreática. Durante el seguimiento, los pacientes del grupo de riesgo III presentan diferencias significativas en las medidas de presión arterial sistólica y diastólica, también los pacientes del grupo de riesgo I en las medidas de presión arterial diastólica.

**Conclusiones:** Los pacientes del grupo de riesgo III inician con menor edad y presentan diferencias significativas en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica durante su seguimiento.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Outcome differences in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus depending on their HLA-DQ genotypes

### ABSTRACT

**Background and Objective:** Our hypothesis is that there is a relationship between the short term outcomes of pediatric patients with type 1 diabetes mellitus and their HLA-DQ genotypes.

**Patients and Method:** We performed a descriptive epidemiologic study of 129 children and adolescents under 16 years old with type 1 diabetes mellitus. We studied their HLA DQ genotypes and classified them into groups of diabetogenic risk. We studied general clinic and analytic parameters at onset of the disease and during a period of 3 years, and the development of associated chronic complications.

**Results:** In total, 93.8% of our patients had diabetes-risk HLA-DQ genotypes. Onset of the disease occurred earlier in patients who belonged to risk group III, and they had less pancreatic reserve. During the follow-up period, significant differences in systolic and diastolic blood pressure were found in patients in risk group III, and in diastolic blood pressure in patients in risk group I.

**Conclusions:** Patients in risk group III have an onset at a lower age and present significant differences in systolic and diastolic blood pressure during the follow up period.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Type 1 diabetes mellitus  
DQ haplotypes  
Childhood

### Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) constituye el trastorno endocrinometabólico más frecuente en la infancia y en la adolescencia<sup>1</sup>. La DM1 es un grupo de trastornos metabólicos de carácter crónico caracterizados por un elemento común: la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: partisanocabezas@gmail.com (M.Á. García Cabezas).

hiperglucemia. La importancia de este problema deriva de su frecuencia y de las complicaciones crónicas, microvasculares y macrovasculares que conlleva, y constituye una de las principales causas de invalidez y mortalidad prematura en la mayoría de los países desarrollados, además repercute en la calidad de vida de las personas afectadas<sup>2</sup>. Algunos estudios recientes indican que las complicaciones crónicas de la diabetes comienzan a desarrollarse ya en la edad pediátrica, lo que debe hacernos reflexionar sobre la necesidad de optimizar el control de la glucemia desde el momento del diagnóstico, independientemente de la edad a la que la enfermedad se presente y de la conveniencia de buscar activamente los primeros signos de estas complicaciones para intentar detener su progresión lo antes posible<sup>3,4</sup>.

En el desarrollo de la DM1 están implicados tanto factores genéticos como ambientales. El concepto tradicional es que factores ambientales pudieran actuar como disparadores de la respuesta inmunitaria contra la célula  $\beta$  de Langherhans en un fenotipo genéticamente predisuesto al desarrollo de DM1.

Los estudios genéticos realizados han demostrado que se trata de una enfermedad hereditaria con carácter poligénico. Estudios amplios del genoma han señalado la presencia de, al menos, 20 regiones cromosómicas que pueden contribuir a la predisposición genética de la DM1<sup>5</sup>. Los genes más importantes que influyen en la susceptibilidad a la DM1 están localizados en el complejo HLA, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). El HLA-DQ es el «locus» que confiere la principal susceptibilidad genética para desarrollar la DM1 en humanos. Las moléculas DQ tienen 2 cadenas,  $\alpha$  y  $\beta$ , codificadas por los genes *DQA* y *DQB*. La susceptibilidad a la DM1 se ha descrito por la combinación de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  con ausencia de aminoácido aspártico en la posición 57 de la cadena  $\beta$  (DQB1\*0302 ligado a DR4 y DQB1\*0201 ligado a DR3) y la presencia del aminoácido arginina en la posición 52 de la cadena  $\alpha$  (DQA1\*0301 ligado a DR4 y DQA1\*0501 ligado a DR3)<sup>6</sup>. En función de estos hallazgos se han descrito 2 genotipos DQA/DQB asociados con la enfermedad: DQA1\*0501/DQB1\*0201 y DQA1\*0301/DQB1\*0302, que es más específico que el genotipo DR3/DR4<sup>7</sup>.

Los objetivos de este estudio son los siguientes: efectuar un estudio epidemiológico sobre la DM1 en la infancia y la adolescencia, estudiar el grupo genético HLA-DQ y parámetros generales, clínicos y analíticos al inicio y su evolución durante el período de seguimiento, además de la búsqueda de aparición de complicaciones crónicas asociadas.

## Pacientes y métodos

El presente estudio se ha llevado a cabo en el Servicio de Pediatría del Hospital General de Ciudad Real. Este trabajo es un estudio epidemiológico descriptivo sobre 129 niños y adolescentes menores de 16 años con DM1, estudiados en este hospital desde 1990. En relación con los estudios epidemiológicos efectuados por nuestro grupo en la provincia de Ciudad Real<sup>8</sup>, con un total estimado de 423 pacientes con DM1, de los que 204 son menores de 16 años, el tamaño de la muestra lo hace representativo de la distribución de la población con DM1.

El análisis se inició en enero de 2003 y comenzó con un estudio retrospectivo de los pacientes; se realizó un seguimiento prospectivo de 3 años sobre estos pacientes y sobre los pacientes que iban acudiendo al Servicio de Pediatría al iniciar su diabetes. El análisis y la selección finalizaron en diciembre del año 2007.

El Comité de Investigación y Ética del Hospital General de Ciudad Real aprobó el presente estudio. Se informó y se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores.

En nuestro estudio nos preguntamos si existe relación entre la evolución a corto plazo de los pacientes pediátricos con DM1 y el

grupo genético HLA-DQ. Como objetivo principal analizamos el grupo genético HLA-DQ por biología molecular. Según estos haplotipos HLA-DQ hemos organizado los grupos I, II y III, considerados por la bibliografía habitual como de riesgo diabetógeno<sup>6,7,9</sup>.

- Grupo I: HLA-DQA1\*0501/DQB1\*0201.
- Grupo II: HLA-DQA1\*0301/DQB1\*0302.
- Grupo III: HLA-DQA1\*0501,\*0301/HLA-DQB1\*0201,\*0302.
- Grupo IV: no tiene grupo genético asociado a DM1.

Como objetivos secundarios analizamos al inicio de la enfermedad parámetros generales como el sexo, la edad, la estación del año de inicio y el tipo de lactancia durante los primeros meses de vida; parámetros clínicos como el peso, la talla, el índice de masa corporal y la presión arterial; parámetros analíticos como forma, inicio, péptido C y lipidograma. Estudiamos estos parámetros durante un período de seguimiento de 3 años con revisiones cada 6 meses; además, estudiamos la existencia de complicaciones crónicas asociadas. Relacionaremos todos estos objetivos secundarios con el grupo de riesgo diabetógeno asignado a cada uno de los pacientes.

El grado de innovación previsto en nuestro estudio fue que la determinación de los alelos HLA-DQ se realizó por técnicas de biología molecular para evitar las grandes diferencias, alrededor de un 50% de errores (el 58% según los resultados de nuestro grupo<sup>10</sup>), que se generan si sólo se incluyen determinaciones con métodos serológicos<sup>11,12</sup>. Los alelos HLA-DQ se determinaron por reacción en cadena de la polimerasa (PCR-SSP), con amplificación específica de alelo. Se utilizaron cebadores específicos para los genes *DQA1* y *DQB1* (Protrans, Alemania). Los productos amplificados se separaron por electroforesis en gel de agarosa al 2% y se asignaron las amplificaciones específicas de alelo.

Para el análisis de los datos, primero se creó una base de datos con el programa Microsoft Access y posteriormente se exportaron para su análisis estadístico al programa estadístico SPSS para Windows, versión 11.0. Se realizó un diseño 6  $\times$  4. Cada paciente se estudió en 6 momentos diferentes de su evolución, con 4 posibilidades viables, los distintos grupos genéticos de riesgo. Estudiamos si existen cambios en las variables de estudio durante el período de seguimiento, si los cambios están influenciados por el grupo de riesgo HLA-DQ y si, además, influyen otras variables de control como el sexo, la edad, etc. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significación del 95% y un  $\alpha$  del 0,05%.

## Resultados

Según los haplotipos HLA-DQ obtenidos, la distribución por grupos de riesgo diabetógeno ha sido la siguiente: grupo I (HLA-DQA1\*0501/DQB1\*0201): 45 pacientes que representan el 34,9%; grupo II (HLA-DQA1\*0301/DQB1\*0302): 38 pacientes que representan el 29,5%; grupo III (HLA-DQA1\*0501,\*0301/HLA-DQB1\*0201,\*0302): 38 pacientes que representan el 29,5%, y grupo IV (no tiene grupo genético asociado a DM1): 8 pacientes que representan el 6,2% (fig. 1).

La distribución por sexo de nuestra población estudiada de 129 pacientes fue la siguiente: 67 pacientes varones que representan un 51,9% y 62 pacientes mujeres que representan un 48,1%, con una *ratio* niño/niña de 1,08.

La distribución de los pacientes por grupos de edad al inicio ha sido la siguiente: entre 0 y 4 años, 32 pacientes que representan el 24,8%; entre 5 y 9 años, 67 pacientes que representan el 51,9%; entre 10 y 14 años, 29 pacientes que representan el 22,4%, y entre 15 y 16 años, un paciente que representa el 0,8%. Los valores

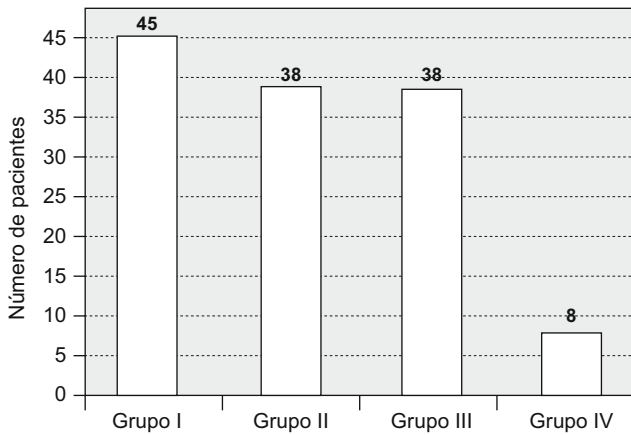


Figura 1. HLA-DQ por grupos de riesgo diabetógeno.

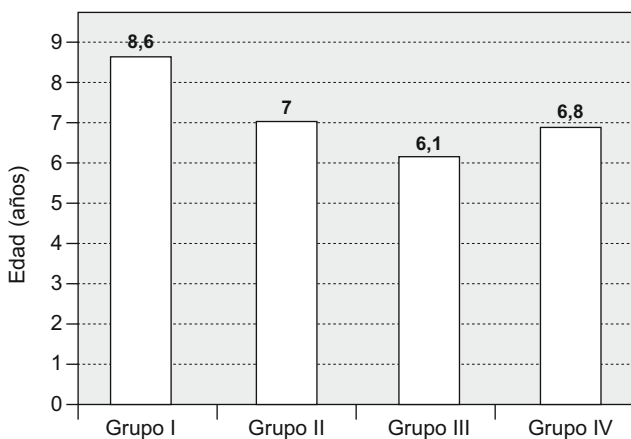


Figura 2. Edad media al debut por grupos de riesgo diabetógeno.

medios (media  $\pm$  desviación estándar [DE]) de la edad media de los pacientes, expresados en años, por grupos de riesgo diabetógeno han sido los siguientes: grupo I ( $8,6 \pm 3,4$ ), grupo II ( $7 \pm 3$ ), grupo III ( $6,1 \pm 2,7$ ) y grupo IV ( $6,8 \pm 2,6$ ). En el estudio se encontraron diferencias significativas en la edad del inicio por grupos de riesgo diabetógeno, y la edad al inicio fue significativamente menor en el grupo III respecto al grupo I (fig. 2).

La distribución por estación del año al inicio ha sido la siguiente: en primavera, 37 pacientes que representan el 28,7%; en verano, 22 pacientes que representan el 17,1%; en otoño, 27 pacientes que representan el 20,9%, y en invierno, 43 pacientes que representan el 33,3%.

La distribución por el tipo de lactancia recibida fue la siguiente: lactancia materna exclusiva un 70,6%, lactancia mixta un 18,9%, y lactancia artificial un 10,5%.

Se evaluaron las medidas antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal) y los resultados se transformaron a DE. Se consideran valores normales los que oscilaron entre  $\pm 2$  DE del valor que corresponde por edad y sexo. Hemos utilizado como patrones de referencia las tablas de crecimiento de Hernández et al por considerarse las más representativas de la población pediátrica en España. Al inicio, en el 81,4% ( $n=105$ ) de los pacientes el peso se encontraba dentro de la normalidad; en el 15,5% ( $n=20$ ) el peso se encontraba por encima de 2 DE, y en el 3,1% ( $n=4$ ) el peso se encontraba por debajo de 2 DE. Al inicio, en el 76,8% ( $n=99$ ) de los pacientes la talla se encontraba dentro de la normalidad; en el 21,7% ( $n=28$ ) la talla se encontraba por encima de 2 DE, y en el 1,5% ( $n=2$ ) la talla se encontraba por debajo de 2

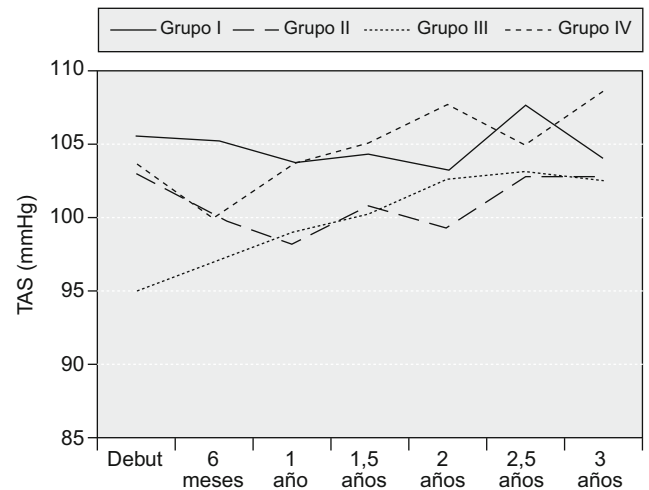


Figura 3. Evolución de la tensión arterial sistólica por grupos de riesgo diabetógeno.

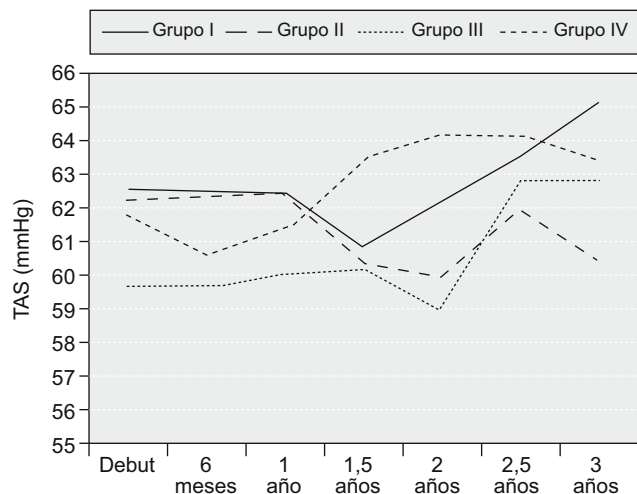
DE. Al inicio, el 91,4% ( $n=118$ ) de los pacientes mostró un índice de masa corporal dentro de los valores de la normalidad. No hemos encontrado diferencias significativas dentro de cada uno de los grupos de riesgo diabetógeno al inicio ni durante el seguimiento de los parámetros antropométricos estudiados.

Los valores de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica de los pacientes, tanto en el momento del inicio como en el seguimiento posterior, han estado en cifras normales. Por grupos de riesgo diabetógeno en el momento del inicio no se observaron diferencias significativas en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo, durante la evolución de la DM1 se observaron diferencias significativas en las cifras de presión arterial sistólica entre el grupo de riesgo III, mayor aumento en las cifras de presión arterial, respecto al resto los grupos de riesgo diabetógeno (fig. 3). También se observaron diferencias significativas en las cifras de presión arterial diastólica durante el seguimiento entre los pacientes pertenecientes al grupo de riesgo I y III, mayor aumento en las cifras de presión arterial, respecto al resto los grupos de riesgo diabetógeno (fig. 4).

La distribución según las diversas formas clínicas de inicio de la DM1 ha sido la siguiente: cetoacidosis diabética el 56,1%, hiperglucemia y cetosis el 31,7%, e hiperglucemia aislada el 12,2%. Por grupos de riesgo diabetógeno, aunque observamos una tendencia a presentar una mayor gravedad al inicio en el grupo III, no hemos podido encontrar una diferencia significativa en el estudio estadístico. Tampoco hemos encontrado diferencias a la hora de valorar la forma clínica de inicio según el sexo y la edad del paciente.

La distribución de los valores de péptido C según el grupo de riesgo diabetógeno en el momento del inicio ha sido la siguiente: grupo de riesgo I (DE:  $1,09 \pm 1,06$ ), grupo de riesgo II (DE:  $0,63 \pm 0,86$ ), grupo de riesgo III (DE:  $0,41 \pm 0,61$ ) y grupo de riesgo IV (DE:  $0,81 \pm 0,57$ ). Tras el análisis estadístico se observó cómo los valores de péptido C presentaron diferencias significativas en el grupo de riesgo III ( $p < 0,001$ ), menores valores de péptido C, respecto al grupo de riesgo I. Por grupos de edad, al analizar los valores de péptido C en el grupo de menores de 5 años (DE:  $0,37 \pm 0,44$ ) se observaron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre los menores de 5 años, menores cifras de péptido C, y el grupo de pacientes mayores de 5 años de edad (DE:  $1,22 \pm 0,38$ ).

A todos los pacientes en el momento del inicio se les realizó un lipidograma, cuyos valores medios (media  $\pm$  DE) expresados en mg/dl han sido los siguientes: colesterol total ( $182,7 \pm 31,9$ ) y triglicéridos ( $73,5 \pm 30,9$ ). Se observaron diferencias significativas



**Figura 4.** Evolución de la tensión arterial diastólica por grupos de riesgo diabetógeno.

en las cifras de colesterol total y triglicéridos al inicio de la enfermedad respecto al seguimiento posterior de los pacientes, que disminuyeron tras el inicio del tratamiento insulínico, y se observó un descenso lineal de estos valores con el tiempo. No influyó en estos cambios el tipo de HLA-DQ.

Las complicaciones crónicas asociadas durante el período de seguimiento de 3 años en los pacientes han sido las siguientes: del total de pacientes estudiados, en 5 pacientes se ha detectado oligoalbuminuria, pero únicamente un paciente, que supone el 0,7% del total, se encuentra bajo tratamiento farmacológico con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Este paciente recibe tratamiento debido a la existencia de una oligoalbuminuria elevada y persistente en 3 determinaciones mensuales con el fin de intentar evitar su progresión hacia una nefropatía diabética manifiesta, es decir, oligoalbuminuria persistente, disminución de la tasa de filtración glomerular e incremento de la presión arterial. El tiempo medio de evolución, expresado en años, desde el inicio de la DM1 hasta el inicio del tratamiento fue de 2,7 años. En nuestro estudio ningún paciente ha presentado ningún grado de retinopatía diabética durante el período de seguimiento.

## Discusión

En la DM1 existe una susceptibilidad individual de herencia poligénica. Los genes más importantes que influyen en la susceptibilidad humana a la DM1 están localizados en el complejo HLA de la clase II. En esta serie quedan corroborados estos datos, ya que esas asociaciones son las más frecuentes. El 93,8% de los pacientes con DM1 corresponden a los grupos genéticos de riesgo, tal como se ha descrito en otros trabajos<sup>13,14</sup>, por lo que sólo un 6,2% tiene DM1 sin pertenecer a un grupo HLA-DQ de riesgo.

Nuestros resultados coinciden con otros, como los publicados por el EURODIAB<sup>15</sup>, que indican que en la mayoría de los países de la zona mediterránea la relación varón/mujer está alrededor de 1, con un ligero predominio masculino, pero sin la existencia de diferencias significativas entre ellos.

El período de mayor incidencia en nuestro estudio se sitúa entre los 5 y los 9 años. Estos hallazgos coinciden con estudios realizados en otros países, que muestran una tendencia a que la enfermedad inicie más precozmente<sup>16,17</sup>. En el estudio se encuentran diferencias significativas en la edad del inicio por grupos de riesgo diabetógeno; la edad al inicio es significativa-

mente menor en el grupo III respecto al grupo I. Estos resultados indican que la combinación de diferentes moléculas de susceptibilidad, heterocigoto en el grupo III, acelera la destrucción de células  $\beta$ , lo que favorece una aparición temprana de la DM1.

Los estudios realizados en España muestran una mayor incidencia de DM1 durante el otoño y el invierno y una menor incidencia en verano<sup>18</sup>. Los resultados muestran una mayor incidencia de la enfermedad en las estaciones de invierno y primavera, aunque la diferencia con respecto a las otras estaciones del año no es significativa.

Nuestros resultados revelan que en casi dos tercios de los pacientes la duración de la lactancia materna fue superior a 3 meses; por tanto, estos datos no aportan elementos de juicio suficientes para apoyar el efecto protector de la lactancia materna en relación con la DM1.

En el estudio, la mayoría de los pacientes con DM1 se encuentra en normopeso al inicio de la enfermedad, en consonancia con otros estudios<sup>19</sup>. Aquellos pacientes que en el estudio presentan sobrepeso tienden a normalizar sus valores con la evolución de la enfermedad. Nuestros resultados también coinciden con los resultados de Mosquera et al<sup>20</sup>. Nuestros resultados coinciden con diversos estudios como el realizado por Salerno et al<sup>21</sup> y el realizado por Holl et al<sup>22</sup>, en los que se determinó que la talla de los niños diabéticos al inicio estaba dentro de los percentiles normales en ambos sexos. Igualmente concuerdan con el realizado en España por Castell et al<sup>23</sup>.

Durante el seguimiento de los pacientes durante los 3 años de estudio, los pacientes del grupo de riesgo III presentan diferencias en las medidas de presión arterial sistólica y diastólica; también los pacientes del grupo de riesgo I presentan diferencias en las medidas de presión arterial diastólica. Aunque siempre han estado en valores de normopresión, consideramos que puede ser un dato para valorar en seguimientos a largo plazo.

Aunque según diversos estudios<sup>24</sup> el inicio en forma de cetoacidosis diabética se produce en alrededor del 30% de los pacientes diabéticos en edad pediátrica, en nuestros pacientes el porcentaje ha sido mucho mayor, y fue la forma clínica de inicio más frecuente. Además, una gran parte de estos pacientes han iniciado con una acidosis grave.

Los valores de péptido C presentados indican que los pacientes heterocigóticos del grupo de riesgo III están asociados con una mayor destrucción de células productoras de insulina y que confirman los resultados de estudios previos realizados en este sentido<sup>14</sup>. También hemos encontrado diferencias significativas por grupos de edad al inicio de la enfermedad. Los resultados obtenidos muestran que la reserva pancreática es menor en los pacientes que inician por debajo de los 5 años, lo que indica que en éstos el inicio de la enfermedad parece ser más agresivo. Nuestros resultados coinciden con los publicados por Komulainen et al<sup>25</sup>, que presentan cifras significativamente menores de péptido C en el grupo de menores de 5 años de edad.

Las alteraciones lipídicas más frecuentes descritas tras el inicio de la DM1 son la hipertrigliceridemia y un aumento del colesterol total debido a una disminución transitoria de la actividad de la lipoproteína lipasa, atribuida a la deficiencia de insulina. Con el tratamiento insulínico estas alteraciones del lipidograma suelen ser reversibles.

En nuestra serie no existe ningún paciente que presente una nefropatía diabética asociada a su DM1. Según el DCCT<sup>2</sup>, la prevalencia de oligoalbuminuria para menores de 18 años de edad fue del 14%. Estos resultados son superiores a los obtenidos en nuestro estudio, que muestran una menor prevalencia (0,7%), aunque hay que tener en cuenta que en el estudio del DCCT no había niños menores de 13 años. En muchos estudios se describe una asociación entre un deficiente control metabólico y el desarrollo de la oligoalbuminuria<sup>26</sup>. Sin embargo, nuestro estudio revela que el

paciente no presenta un peor control metabólico que el resto de los diabéticos que no asocian oligoalbuminuria persistente.

Hasta hace relativamente pocos años se consideraba que la DM1 en la infancia y la adolescencia no se asociaba con complicaciones crónicas ni otras enfermedades, lo que unido al miedo a los posibles efectos de las hipoglucemias inadvertidas<sup>27</sup> contribuyó a que el control de los niños y los adolescentes diabéticos se limitase a mantener unas concentraciones de glucemia lo suficientemente bajas como para no asociarse con la aparición de cetosis, pero lo suficientemente elevadas como para minimizar el riesgo de hipoglucemias. Las recomendaciones actuales son poco precisas en cuanto a cuál debe ser la periodicidad más adecuada para esto en los pacientes pediátricos<sup>28</sup>. La utilización de protocolos de seguimiento estandarizados se hace cada vez más necesaria para garantizar una mejor atención sanitaria a los niños y los adolescentes con DM1<sup>29</sup>.

## Bibliografía

- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28:1039–7.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
- Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutter LR, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care*. 2003;26:1224–9.
- Svensson M, Eriksson J, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:62–95.
- Owertbach D, Gabbay KH. The search for IDDM susceptibility genes: The next generation. *Diabetes*. 1996;45:544–51.
- Khalil I, D'Auriol L, Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I, et al. A combination of HLA-DQB Asp 57 negative and HLA-DQA Arg 52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1990;85:1315–9.
- Van der Auwera B, Van Waeyenberge C, Schuit F, Heimberg H, Vandewalle C, Gorus F, et al. DRB1\*0403 protects against IDDM in caucasians with the high risk heterozygous DQA1\*0501/DQB1\*0201 y DQA1\*0301/DQB1\*0302 genotype. *Diabetes*. 1995;44:527–30.
- Giralt Muiña P, Santillana L, Madrigal D, Merlo A, Toledo B. Incidencia en menores de 16 años y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1A en la provincia de Ciudad Real. *An Esp Pediatr*. 2001;55:213–8.
- Dorman JS, Bunker CH. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: A HuGE review. *Epidemiol Rev*. 2000;22:218–25.
- Giralt P, Urra JM, Pérez JM, Santillana L, Benito P, Giralt J. Concordancia entre haplotipos HLA DR y HLA DQ en diabéticos tipo 1A. *Av Diabetol*. 2002;18:79–83.
- Otten HG, Tilanus MG, Barnstijn M, van Heugten JG, De Gast GC. Serology versus PCR-SSP in typing for HLA-DR and HLA-DQ: A practical evaluation. *Tissue Antigens*. 1995;45:36–40.
- Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 h: An alternative to serologic DR typing in clinical practice. *Tissue Antigens*. 1998;39:225–35.
- Barrios Castellano R. Diabetes Mellitus en la infancia y la adolescencia. Ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997.
- Giralt P, Urra JM, Sanabria C, Giralt J, Pérez JM, Benito P. Diferencias biológicas en la presentación de la diabetes 1A, en relación con los marcadores genéticos HLA-DQ. *Med Clin*. 2002;120:6–9.
- Green A, Gale EA, Patterson CC, for the EURODIAB ACE Study Group. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. *Lancet*. 1992;339:905–9.
- Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Kehrler M, Hub R, Ranke MB. Diabetes incidence in children of different nationalities: An epidemiological approach to the pathogenesis of diabetes. *Diabetologia*. 2001;44:B21–6.
- Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. *Diabetes Care*. 1999;22:1066–70.
- López Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero JM, Moreno Molina JA, Lora Espinosa A, Martínez Valverde A. Incidencia de IDDM en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982–1988). *An Esp Pediatr*. 1992;37:485–8.
- Thon A, Heinze E, Feilen KD, Holl RW, Schmidt H, Koletzko S, et al. Development of height and weight in children with diabetes mellitus: Report on two prospective multicentre studies, one cross-sectional, one longitudinal. *Eur J Pediatr*. 1992;151:258–62.
- Mosquera C, Rey L, Chamorro JL, Barreiro F. Valoración nutricional de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1: aspectos evolutivos. Premio M. Suárez sobre nutrición infantil 2005. Laboratorios Nestlé.
- Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De Filippo G, et al. Puberal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care*. 1997;20:721–4.
- Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Weinze E, Debatin KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia*. 1998;41:542–7.
- Castell C, Tresserras R, Goday A, Álvarez J, Lloveras G. Talla de los niños diabéticos al diagnóstico de la enfermedad. *Endocrinología y Nutrición*. 2000;47:149–51.
- Eba H, Hartwick N, Omar R, Colacino AR, Sharkey J, Racine M, et al. Clinical, autoimmune, and HLA characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before 5 years of age. *Pediatrics*. 2003;4:860–3.
- Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1950–5.
- Microalbuminuria Collaborative Study Group. Risk factors for development of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: A cohort study. *British Med J*. 1993;306:1235–9.
- Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care*. 2001;24:1541–6.
- Cabezas O, Argente J. Diabetes mellitus en niños y adolescentes: complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatr*. 2007;66:282–9.
- Silverstein J, Klingensmith G, Copeland KC, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:186–212.