

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2020	JAMA	11,381	Diagnóstico	Smew AI, Lundholm C, Sävendahl L, Lichtenstein P, Almqvist C	3(3): e200834. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0834

## Texto en inglés

**Importance:** The association between atopic and autoimmune disease, particularly asthma and type 1 diabetes, has been debated. Further understanding of the underlying factors associated with the comorbidity in children is warranted.

**Objectives:** To assess the bidirectional association between asthma and type 1 diabetes and examine the possibility of a shared risk for the diseases by studying their pattern of familial coaggregation.

**Design, Setting and Participants:** A birth cohort study of children born from January 1, 2001, and followed up until December 31, 2015, was performed. Population data were obtained from multiple national Swedish registers. A total of 1.347.901 singleton children, live-born in Sweden between January 1, 2001, and December 31, 2013, were identified, and children with incomplete data were excluded. The remaining 1.284.748 children were linked to their biological full siblings, maternal and paternal half-siblings, cousins, and half-cousins. Data analysis was conducted from April 1, 2019, to January 17, 2020.

**Main Outcomes and Measures:** Cases of asthma and type 1 diabetes were defined using a combination of diagnoses and medication prescriptions found in the registers.

**Results:** In the cohort of 1 284 748 children, 660 738 children (51.4 %) were boys; 121 809 children (9.5 %) had asthma, 3812 children (0.3 %) had type 1 diabetes, and 494 children had both asthma and type 1 diabetes, representing 0.4 % of all asthma or 13 % of all type 1 diabetes. Mean (SD) age at diagnosis was 3.0 (2.8) years for children with asthma, and 5.9 (3.3) years for those with type 1 diabetes. Asthma and type 1 diabetes were associated within individuals (odds ratio, 1.15; 95 % CI, 1.05-1.27). Children with asthma had an increased risk of subsequent type 1 diabetes (hazard ratio, 1.16; 95 % CI, 1.06-1.27); however, subsequent asthma risk did not differ substantially among children with type 1 diabetes (hazard ratio, 0.92; 95 % CI, 0.75-1.12). Siblings of individuals with asthma were at an increased risk of type 1 diabetes (odds ratio, 1.27; 95 % CI, 1.13-1.42) and vice versa. The results remained positive after controlling for the direct association of one disease with the other.

**Conclusions and Relevance:** This study appears to provide evidence for co-occurrence, importance of sequential appearance, and coaggregation of asthma and type 1 diabetes in children and their siblings. The findings may suggest shared familial factors contributing to the associations. Knowledge of the nature of the association could be of importance in future clinical practice.

## Agregación familiar de asma y diabetes tipo 1 en niños

**Importancia.** Se ha debatido la asociación entre enfermedades atópicas y autoinmunes, en particular asma y diabetes tipo 1. Se necesitan entender los factores subyacentes asociados con la comorbilidad en los niños.

**Objetivos.** Evaluar la asociación bidireccional entre el asma y la diabetes tipo 1 y examinar la posible existencia de un riesgo compartido entre ambas enfermedades mediante el estudio de su patrón de agregación familiar.

**Diseño, localización y participantes.** Se realizó un estudio de cohortes de niños nacidos a partir del 1 de enero de 2001 y con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2015. Los datos de población se obtuvieron de múltiples registros nacionales suecos. Se identificó un total de 1.347.901 niños procedentes de embarazos no gemelares nacidos vivos en Suecia entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2013, y se excluyeron los niños con datos incompletos. Los 1.284.748 niños que permanecieron en el estudio se vincularon a sus hermanos biológicos con padres comunes, hermanos de madre o de padre, primos y medio-primos. El análisis de datos se realizó desde el 1 de abril de 2019 hasta el 17 de enero de 2020.

**Principales resultados y medidas.** Los casos de asma y diabetes tipo 1 se definieron mediante una combinación de diagnósticos y prescripciones de medicamentos procedentes de los registros.

**Resultados.** En la cohorte de 1.284.748 niños, 660.738 (51,4 %) eran varones; 121.809 (9,5 %) tenían asma, 3.812 (0,3 %) tenían diabetes tipo 1 y 494 niños tenían asma y diabetes tipo 1, lo que representa el 0,4 % de todos los que tenían asma y el 13 % de todos los diabéticos tipo 1. La edad media (desviación estándar [DE]) en el momento del diagnóstico fue de 3,0 (2,8) años para el asma y de 5,9 (3,3) años para la diabetes tipo 1. Se encontró asociación entre el asma y la diabetes tipo 1 (*odds ratio*, 1,15; IC del 95 %, 1,05-1,27). Los niños con diagnóstico de asma tenían un mayor riesgo de diagnóstico posterior de diabetes tipo 1 (índice de riesgo, 1,16; IC del 95 %, 1,06-1,27); sin embargo, el riesgo de diagnóstico posterior de asma no difirió sustancialmente entre los niños con diagnóstico de diabetes tipo 1 (índice de riesgo, 0,92; IC del 95 %, 0,75-1,12). Los hermanos de niños con asma tenían un mayor riesgo de diabetes tipo 1 (razón de probabilidades, 1,27; IC del 95 %, 1,13-1,42) y viceversa. Los resultados se mantuvieron positivos después de controlar la asociación directa de una enfermedad con la otra.

**Conclusiones y relevancia.** Este estudio parece proporcionar evidencia sobre la comorbilidad, diagnóstico secuencial y coagregación de asma y diabetes tipo 1 en niños y sus hermanos. Los hallazgos sugieren la posible existencia de factores familiares compartidos que contribuyen a las asociaciones encontradas. El conocimiento de la naturaleza de la asociación podría ser de importancia en la práctica clínica futura.

### Comentario del autor (Miguel Ángel Lobo Álvarez)

Se trata de un estudio retrospectivo de base poblacional que realiza el seguimiento de los

niños nacidos en Suecia en un periodo de 13 años a través de los registros del National Board of Health & Welfare and Statistics. Para determinar la fiabilidad de los resultados del estudio, habría que conocer la calidad del registro empleado. No obstante, las variables estudiadas en dicho registro son relativamente sencillas y fuertes, como son los diagnósticos de asma y de diabetes tipo 1 y las prescripciones asociadas. Para ello se emplearon la International Classification of Diseases and Related Health Problems, Décima Revisión (ICD-10) y la Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC), seleccionando los códigos más adecuados sobre la base de un estudio piloto previo. Se estudiaron del mismo modo los familiares cercanos de los niños registrados con la intención de analizar, no sólo la presencia de la comorbilidad asma-diabetes tipo 1, sino también su agregación familiar.

Los autores encontraron una asociación entre asma y diabetes tipo 1 de presentación en la infancia, tanto individual como en el ámbito familiar. Se observó una asociación bidireccional de las dos enfermedades, siendo también un hallazgo relevante la secuencialidad de aparición de las mismas, de manera que se apreció que la presentación de asma previa aumentaba el riesgo de presentación de diabetes tipo 1, pero la presentación previa de diabetes tipo 1 no se asoció a un riesgo significativamente mayor de presentar asma.

También fueron relevantes los resultados observados en los familiares estudiados, siendo éstos de primer grado y de otros grados de relación menores. Entre los familiares de primer grado (hermanos) se observó un mayor riesgo de presentar la otra enfermedad, es decir, asma en el caso de que el sujeto fuente padeciese diabetes tipo 1, y diabetes tipo 1 cuando presentaba asma, condición que intentaba demostrar el estudio, dado que el mayor riesgo de presentar la misma enfermedad se considera que es algo ya demostrado en otros estudios. Otros estudios también han demostrado esta asociación entre las dos enfermedades en el caso de otros familiares de primer grado (padres).

Esta asociación familiar podría tener una causalidad ambiental, dado que los familiares de primer grado suelen ser convivientes. De hecho, los propios autores del estudio no descartan la posible influencia de alguno de estos factores, a nivel individual, como el uso de glucocorticoides inhalados, que podría influir sobre la aparición posterior de diabetes, pero el estudio apunta también a factores genéticos, dada la citada asociación familiar, asociación que, por otra parte, va disminuyendo a medida que la relación familiar es más lejana (primos y primos segundos).

En definitiva, este estudio, junto con algunos otros que se presentan entre las referencias bibliográficas, señalan la necesidad de investigar las razones genéticas comunes entre asma y diabetes tipo 1 que, probablemente, estén en la causa de la asociación observada entre ambas enfermedades en la infancia.