

# Trastorno del crecimiento en el niño y adolescente con diabetes mellitus tipo 1

Dr. Peter Gunczler\*

## RESUMEN

*Los efectos de la diabetes mellitus tipo 1 sobre el crecimiento y desarrollo de niños y adolescentes son aún controversiales. Algunos grupos de investigadores afirman que la diabetes en la edad pediátrica va a alterar el crecimiento de los niños, independiente del grado de control metabólico y otros, incluyendo nuestro grupo, hemos demostrado que el paciente con un llamado “mal control” metabólico con hiperglicemia crónica reflejadas por niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C) elevados, van a presentar una disminución de la velocidad de crecimiento y por tanto terminan con una talla final más baja que su potencial genético.*

*El objetivo de este trabajo es realizar un análisis del efecto que tiene la diabetes sobre la fisiopatología de los factores de crecimiento y como repercuten los mismos sobre las anomalías que se presentan en la clínica y la auxología del niño y adolescente con diabetes mellitus tipo 1.*

## SUMMARY

*The effect of type 1 diabetes mellitus on the growth and development of children and adolescents remains controversial. Some groups of investigators have reported that diabetes during the pediatric age will alter the growth of children, independently of the degree of metabolic control, while others, including our group, have demonstrated, that what is called a “poor meta-*

*bolic” control, with chronic hyperglycemia reflected by elevated HbA1C, will produce a decrease in growth velocity that will end in subjects with short stature for their genetic potential.*

*The aim of this study is to analyze the effect that diabetes has on the physiopathology of growth factors and the role they play on the clinical and auxiological abnormalities that are seen in children with type 1 diabetes mellitus.*

## INTRODUCCIÓN

Hoy en día en el siglo XXI, todavía existe controversia sobre el efecto que tiene la diabetes sobre el crecimiento del niño y el adolescente y por ende su repercusión en la talla final adulta (1-6). En la era pre-insulínica la talla baja era común en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) al punto que se les denominaba “enanismo diabético” y el ejemplo más típico es el síndrome de Mauriac que se produce secundariamente a un “mal control” metabólico crónico de la diabetes y se caracteriza por: talla baja con trastorno severo del crecimiento, abdomen protruido, hepatomegalia y pubertad tardía (7-9).

La tendencia secular a la mejoría de la talla en el niño diabético, ha sido bien documentada desde el advenimiento de los nuevos tratamientos, con las nuevas insulinas que imitan la fisiología del páncreas en la secreción basal de insulina y los picos con los nuevos análogos así como las llamadas “bombas de insulina”, pero donde aún la literatura se contradice, es en el papel que tiene el llamado “buen control metabólico” sobre el logro de la talla final para el potencial genético de estos individuos que

\* Invitado de Cortesía

Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Departamento de Pediatría.

Hospital de Clínicas Caracas.

e-mail: [petergunczler@hotmail.com](mailto:petergunczler@hotmail.com)

Nota: a pesar de que este trabajo fue presentado en la Sesión de la Academia del 09 de agosto de 2007, el original se recibió en noviembre del año 2006.

desarrollan diabetes durante el período de crecimiento y desarrollo (6,10,11).

Algunos grupos de investigadores como Kanumakala y col. (12) no encontraron una diferencia significativa en el puntaje Z de talla en pacientes femeninos, a diferencia de los varones en los que sí demostraron una disminución en talla en la etapa de adolescencia, aunque clínicamente no significativa, sólo 1,5 cm en talla final. Afirman en ese trabajo que el control metabólico, no tiene un efecto negativo sobre la talla. Nosotros, Gunczler y col. (13,14), por el contrario, hemos estado evaluando la velocidad de crecimiento en nuestros pacientes con DM1 y encontramos que en los primeros cinco años seguidos del inicio de la enfermedad, aquellos pacientes con un mal control metabólico y dislipidemias, presentaban una velocidad de crecimiento significativamente menor que el grupo que tenía un buen control metabólico, a pesar de recibir la misma dosis de insulina en unidades/kg/día.

En este artículo se hace una revisión de la fisiología y la fisiopatología del crecimiento del niño y adolescente sano versus el paciente con diabetes mellitus.

### **Crecimiento normal**

En la fisiología del crecimiento y desarrollo del niño intervienen una serie de factores interrelacionados, de los cuales dependen el logro de la talla final de los individuos. Estos factores son: el potencial genético del paciente, factores nutricionales, factores endocrinológicos y dentro de estos últimos son el eje hipotalámico-hipofisario; las somatomedinas, las hormonas tiroideas y las hormonas sexuales las que contribuyen con el proceso puberal e inciden en el logro de un crecimiento y desarrollo normal.

La hormona de crecimiento (HC) juega un papel fundamental en el mantenimiento de una velocidad de crecimiento normal, ella es segregada por la glándula hipofisaria en una forma pulsátil y es regulada por el hipotálamo mediante las hormonas estimuladoras e inhibitoras de la hipófisis: la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y la somatostatina (SRIF), respectivamente. La HC circula en la sangre ligada a una proteína ligadora (GHBP) y tiene su acción fundamentalmente en el hígado, generando las somatomedinas, sobre todo la IGF-1 y sus proteínas ligadoras, de la cual la IGFBP-3 tiene un papel significativo en la fisiología

del crecimiento. Durante la pubertad todos estos factores hormonales se incrementan, reflejado por el llamado estirón puberal.

### **Crecimiento en el niño diabético**

Aun no está claro el papel que tiene la diabetes en el crecimiento y desarrollo del niño y adolescente que inicia su enfermedad en esta etapa de la vida, no tanto en la forma extrema del “mal control” diabético, como es el caso del síndrome de Mauriac, sino en el niño que mantiene una glicemia promedio por encima de 130-150 mg/dL, reflejado con la presencia de niveles de hemoglobinas glicosiladas mayores de 7%. Un hecho en el cual no existen dudas, es que si se toman grupos de niños diabéticos en “mal control” metabólico, creciendo lentamente, al someterlos a un régimen de tratamiento insulínico intensivo, mejorando sus niveles de hemoglobina glicosilada, incrementan marcadamente su velocidad de crecimiento, como fue reportado por Rudolph y col. (15).

Al estudiar la fisiopatología del niño con DM1 se observa que presenta varias anormalidades, entre ellas: un aumento marcado de la secreción de hormona de crecimiento, tanto en forma basal, como en la secreción pulsátil y en el promedio de determinaciones de concentraciones de HC en 24-horas, las cuales se correlaciona en forma inversa con los niveles de HbA1c (16,17). El mecanismo de este exceso de secreción de hormona de crecimiento, no está claro, pero existe evidencia de un trastorno en la regulación hipotalámica tanto de los estímulos positivos como en los negativos por parte de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y de la SRIF (inhibidora de la somatostatina). También se observa una disminución de la proteína ligadora de la hormona de crecimiento (GHBP), la cual refleja una disminución de los receptores de hormona de crecimiento en niños con DM tipo 1 comparados con controles sanos (18).

Otra observación fisiopatológica presente en la DM1 mal controlada es una disminución marcada de las somatomedinas, sobre todo la IGF-1, así como de su proteína ligadora IGFBP-3, a pesar de los niveles altos de hormona de crecimiento; estos hechos han sido demostrados mediante la ausencia de respuesta a la prueba de generación de somatomedina, administrando en forma aguda, hormona de crecimiento en niños con niveles altos de hemoglobina glicosilada (19). Este patrón de deficiencia de IGF-1 con aumento de HC es similar a lo observado en niños con desnutrición y en la

anorexia nervosa. Estos niveles se revierten al mejorar las condiciones del paciente, igual que en los pacientes, al mejorar su control metabólico (20).

### Estudios de investigación clínica

Nosotros evaluamos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Clínicas Caracas a 79 niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (14), con una edad promedio de  $8,4 \pm 3,0$  años, seguidos durante 5 años desde el momento del inicio de la enfermedad. Se dividió al grupo en aquellos que estaban con un mal control metabólico con valores de hemoglobina glicosilada  $\geq 9\%$  y el resto con mejor control metabólico de la diabetes. Los resultados mostraron una diferencia significativa en la velocidad de crecimiento, con una disminución marcada de la misma en el grupo con mal control, lo que se tradujo en una disminución progresiva de los percentiles en talla, lo cual resultó en una talla final baja para su potencial genético.

La hormona de crecimiento no ha sido aprobada para el tratamiento de niños diabéticos con talla baja, aunque la misma ha sido utilizada en otras entidades como el síndrome de Turner, el retardo de crecimiento intrauterino, pacientes con insuficiencia renal crónica y talla baja idiopática. Todas estas entidades no presentan déficit de hormona de crecimiento, pero se ha demostrado en estudios de investigación clínica que la administración del tratamiento de hormona de crecimiento ha sido beneficiosa en estas patologías al punto que ha sido aprobado su uso por la FDR (*Food and drug administration* de EE.UU) y hoy en día es de uso rutinario (21-23). La experiencia del tratamiento con hormona de crecimiento en niños diabéticos es mínima y en general no ha dado buenos resultados en mejorar la velocidad de crecimiento, además del riesgo aumentado de exacerbar las complicaciones secundarias como la retinopatía y nefropatía diabéticas, por tanto no se recomienda en el tratamiento de los mismos.

### CONCLUSIÓN

En conclusión, se puede aseverar que los niños y adolescentes diabéticos con mal control metabólico de su enfermedad en los primeros años posterior al debut de la diabetes, presentan una marcada disminución de la velocidad de crecimiento, que se va a traducir en una talla adulta final baja. La

expresión fisiopatológica de este trastorno del crecimiento es el resultado de anormalidades en el eje hipotalámico-hipofisario y del sistema de somatomedinas y sus receptores, presentándose una alteración de la secreción de hormona de crecimiento, así como de su proteína ligadora la GHBP, lo cual refleja una disminución de receptores, con disminución de la producción de IGF-1 y de las proteínas ligadoras de somatomedinas las IGFBP'S. Este trastorno es aún más evidente en el período de la pubertad, pues estos jóvenes diabéticos van a carecer del estirón puberal, a pesar de que la maduración ósea sigue avanzando, lo cual va a inducir el cierre de las epífisis de los huesos, no pudiendo alcanzar su potencial genético.

En conclusión se puede afirmar que el tratamiento insulínico óptimo, acompañado del autocontrol con monitoreo de las glicemias capilares, así como de una dieta adecuada y un buen estilo de vida, incluyendo actividad física (24,25), va a evitar los trastornos de crecimiento, al igual que va a reducir la morbilidad y mortalidad por ceto-acidosis recurrentes, que se pudiera presentar en el niño y el adolescente con diabetes mellitus tipo 1.

### REFERENCIAS

1. Tattersall RB, Pike DA. Growth in diabetic children: Studies in identical twins. *Lancet*. 1973;ii:1105-1109.
2. Wise JE, Kolb EL, Sauder SE. Effect of glycaemic control in growth velocity in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1992;15:826-830.
3. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1994;11:182-187.
4. Holl RW, Grabert M, Heinze E, Sorgo W, Debatin KM. Age at onset and long-term metabolic control affect: Height in type 1 diabetes mellitus. *Europ J Pediatr*. 1998;157:972-977.
5. Luna R, Alvarez-Vazquez P, Hervas E, Casteras A, Perez Mendez L, Paramo C, et al. The role of diabetes duration, pubertal development and metabolic control in growth in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocr Metab*. 2005;18:1425-1431.
6. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: Are we winning? *Arch Dis Child*. 2003;88:151-154.
7. Joslin E, Root H, White P. Development and prognosis of diabetic children. *JAMA*. 1925;85:420-422.

8. Wagner R, White P, Bogan I. Diabetic dwarfism. *Am J Dis Child.* 1942;63:667-728.
9. Mauriac P. Gross ventre, hepatomegalies, troubles de la croissance chez les enfants diabetiques: Traits depuis plusieurs annees par l'insuline. *Gaz Hebl Sci Med Bordeaux.* 1930;26:402-410.
10. Clarke WL, Vance ML, Rogol AD. Growth and the child with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;(Suppl)16: 101-106.
11. Bognetti E, Riva MC, Bonfanti R, Meschi S, Viscardi M, Chiumello G. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1226-1229.
12. Kanumakala S, Dabadghao P, Carlin JB, Vidmar S, Cameron FJ. Linear growth and height outcomes in children with early onset type 1 diabetes mellitus – a 10 year – longitudinal study. *Pediatr Diabetes.* 2002;3:189-193.
13. Gunczler P, Lanes R, Esaa S, Paoli M. Effect of glycemic control on the growth velocity and several metabolic parameters of conventionally treated children with insulin dependent diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9:569-575.
14. Gunczler P, Lanes R. Poor metabolic control decreases the growth velocity of diabetic children. *Diabetes Care (Letter).* 1999;22:1012.
15. Rudolph M, Sherwin R, Markowitz R, Bates S, Genel M, Hochstadt J, et al. Effect of intensive treatment on linear growth in the young diabetic patient. *J Pediatr.* 1982;101:333-339.
16. Amiel S, Sherwin R, Hintz R, Gertner J, Press C, Tamborlane W. Effect of diabetes and its control on insulinlike growth factors in the young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes.* 1984;33:1175-1179.
17. Asplin C, Faria A, Carlsen E, Vaccaro V, Barr R, Iranmanesh A, et al. Alterations in the pulsatile mode of growth hormone release in men and women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:239-245.
18. Menon R, Arslanian S, May B, Cutfield W, Sperlin M. Diminished growth hormone –binding protein in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:934-938.
19. Lanes R, Recker B, Fort P, Lifshitz F. Impaired somatomedin generation test in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes.* 1985;34:156-166.
20. Rieu B, Binoux M. Serum levels of insulin-growth factor (IGF-1) and IGF binding protein in insulin dependent diabetes during an episode of severe metabolic decompensation and the recovery phase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:781-785.
21. Care JCl, Ecosse E, Bastie-Sgeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, et al. Quality of life determinants in young women with Turner syndrome after growth hormone treatment: Results of the Star Tur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1992-1997.
22. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with short statura: Evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005;146:45-53.
23. Lanes R, Gunczler P, Orta N, Bosquez M, Scovino R, Dominguez L, et al. Changes in bone mineral density, growth velocity and renal function of prepubertal uremic children during growth hormone treatment. *Horm Res.* 1996;46:263-268.
24. Petersen KF, Price TB, Bergeron R. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during exercise: Impact of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4656-4664.
25. Riddell MC, Iscoe KE. Physical activity, sport and pediatric diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2006;7:60-70.