

Crecimiento en niños con diabetes mellitus insulino-dependiente

Andrea Sepúlveda N.¹; Jaime Pérez C.¹;
Iris Mella G.¹

Resumen

Objetivo: establecer la talla del niño al momento del diagnóstico de la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) y determinar si el tratamiento actual promueve un crecimiento normal. En el momento de diagnosticar la afección, el puntaje Z de la talla de 81 niños con DMID ($+0,05 \pm 1,20$) no era significativamente diferente que el de un grupo control de 81 niños sanos ($-0,26 \pm 1,04$; $p < 0,06$). De los niños diabéticos, 45 (20 hombres y 25 mujeres) fueron seguidos durante $6,8 \pm 3,4$ años. El puntaje Z de la talla de los niños diabéticos fue menor ($-0,56 \pm 1,23$) comparado con los controles ($+0,15 \pm 0,77$; $p < 0,03$), pero en las niñas ($-0,91 \pm 0,63$) no se observó diferencias con el grupo control ($-0,73 \pm 0,63$; $p = 0,53$). El puntaje Z de la talla final alcanzada por los niños diabéticos de ambos sexos fue menor que el de la talla inicial de ellos mismos ($p < 0,02$), sin embargo, en promedio a talla disminuyó moderadamente, no menos de 1 DE. Conclusiones: la talla de los niños con diabetes mellitus dependiente de insulina es normal cuando se hace el diagnóstico de la enfermedad. El tratamiento actual se asocia con una repercusión moderada de aquélla sobre el crecimiento, la que no alcanza a asumir significado patológico.

Palabras clave: diabetes mellitus insulino-dependiente, crecimiento, talla.

Growth of children with insulin dependent diabetes mellitus

Objective: to determine if height of children at diagnosis of insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) is different than in normal children, and if therapy by actual standards promotes normal growth, records of 81 diabetic children were compared to those of a same number of normal age matched controls. Height Z scores at diagnosis were not significantly different in diabetic children ($+0,05 \pm 1,20$) and controls ($-0,26 \pm 1,04$), $p < 0,06$. In 45 diabetic children (20 boys) which were followed up for $6,8 \pm 3,4$ years, height shifted toward smaller Z score values ($-0,56 \pm 1,23$) than those of controls ($+0,15 \pm 0,77$; $p < 0,03$) among boys, but no differences were recorded among diabetic ($-0,73 \pm 0,63$; $p = 0,53$) and non diabetic girls. Final height Z score of diabetic children was lower than at diagnosis ($p < 0,02$), however, on the average, this reduction was mild. Conclusion: height Z scores of children with insulin dependent diabetes mellitus are normal at diagnosis. Growth is afterwards moderately reduced in coincidence with treatment, but this reduction seems to be without pathological implications.

(Key words: insulin dependent diabetes mellitus, growth, height.)

El crecimiento de los niños que sufren diabetes mellitus ha sido objeto de numerosas publicaciones y controversias. Entre las primeras descripciones sobre la materia figura el síndrome de Mauriac¹, caracterizado por trastornos severos del crecimiento, secundarios a aporte in-

suficiente de insulina, expresados como déficit de talla, obesidad, hepatomegalia y retardo puberal.

Las publicaciones sobre la influencia del control metabólico y la duración de la diabetes en el crecimiento corporal suelen ser contradictorias²⁻¹⁰, aunque la mayoría respalda la noción de un efecto deletéreo de la hiperglicemia. También ha sido motivo de discrepancias la estatura en el momento del diagnóstico de la diabetes,

1. Departamento de Medicina, Sección Endocrinología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

que para algunos es mayor, mientras para otros es igual o menor que en sujetos normales^{11, 14-16}.

El crecimiento en niños con diabetes mellitus dependiente de insulina (DMID), fue evaluado en Chile en la década del año 1970¹⁷, cuando no se disponía de autocontrol (glicemia capilar con cintas). La conclusión, en esa época, fue que los niños controlados en un medio hospitalario mostraban déficit manifiesto del peso y la estatura, en especial después de la pubertad. El déficit de la talla era mayor en las mujeres, en quienes la antigüedad de la diabetes tenía mayor impacto que en los varones. En los últimos quince años se han hecho evidentes progresos en el enfoque terapéutico de estos pacientes y se han introducido sistemas sencillos y confiables de autocontrol que pudiesen haber modificado las aludidas tendencias de crecimiento en los niños diabéticos dependientes de insulina.

Esta investigación se realizó con el propósito de evaluar retrospectivamente los efectos del enfoque terapéutico actual sobre el crecimiento de niños diabéticos dependientes de insulina comparándolo con el de niños no diabéticos. Sus objetivos fueron determinar si la estatura de los niños diabéticos en el momento del diagnóstico difiere de la de niños sin diabetes y analizar si la enfermedad repercute sobre la talla alcanzada al término de un determinado período de observación.

Material y Método

Se estudiaron 81 niños con DMID (42 varones y 39 mujeres, de condición socioeconómica medio-alta) cuya enfermedad comenzó antes de los 15 años de edad y habían sido observados, por los autores, un mínimo de dos años desde el diagnóstico. Ninguno tenía otra afección crónica al comenzar la diabetes. El tratamiento recomendado a los pacientes incluyó la alimentación con la dieta habitual para pacientes infantiles diabéticos y distribución individual de los hidratos de carbono según el esquema de administración de la insulina y la actividad física. Los pacientes se autocontrolaron entre una y tres veces al día, modificando la dosis de insulina de acuerdo a los resultados. La insulina se administró en dosis única diaria en 15% de los casos, dos dosis en 55% y múltiples dosis en 30%. La dosis promedio diaria fue de $0,80 \pm 0,20$ U • kg de peso corporal, variando de 0,43 a 1,50 U • kg. Los médicos tratantes calificaron sólo como regular el control logrado sobre la glicemia en la mayoría de los casos.

A partir de la información registrada en las fichas clínicas sobre la edad, peso, talla y duración de la evolución de la diabetes en los pacientes, se realizó un análisis retros-

pectivo, en cortes verticales. El primero en el momento del diagnóstico (inicio) de la diabetes para determinar la talla inicial en el total de los 81 casos. En el segundo corte, realizado al final del período de observación, sólo fue posible recuperar información de 45 pacientes (25 mujeres). La edad en el momento de este análisis y al inicio, así como la duración de la enfermedad se exponen en la tabla. La estatura de los pacientes y controles se expresó en puntajes Z (Z) o estandarización de las desviaciones estándar según la fórmula:

$$Z = \frac{x - X}{SX}$$

(donde: x= talla individual; X= promedio de la población general; SX= desviación estándar de X).

La edad en el momento de este análisis y al inicio, así como la duración de la enfermedad, se exponen en la tabla. La edad de comienzo de las manifestaciones de este grupo fue $5,7 \pm 3,5$ años y la duración de la enfermedad hasta la evaluación $6,8 \pm 3,4$ años. La escolaridad de los pacientes era normal y la mayoría (92%) cursaba en el nivel correspondiente a su edad. Durante el seguimiento 5% de los pacientes tuvo algún episodio de cetoacidosis, 24% hipoglicemias severas y 10% infecciones que requirieron hospitalización; 7% desarrolló retinopatía, 1% neuropatía. Ninguno mostró signos de nefropatía. En el curso del período de observación, en 3% se diagnosticó una epilepsia, en 9% enfermedad tiroidea autoinmune y en 4% vitiligo. Los puntajes Z de las estaturas iniciales de los 81 niños diabéticos incorporados al estudio y las finales de los 45 pacientes que pudieron ser recuperados para la última evaluación fueron comparados con iguales números ($n = 81$ y 45 respectivamente) de controles constituidos por niños sin antecedentes mórbidos procedentes de colegios de condición socioeconómica similar a la de los pacientes, elegidos al azar y cuya talla fue medida por los autores en el mismo período de estudio. La población de referencia se obtuvo del estudio publicado recientemente por Youton para escolares de los mismos niveles económicos¹⁸. Se empleó la prueba de Student para el cálculo de las diferencias estadísticas en la estatura.

Tabla

Características de niños con DMID

Sexo	n	Edad*	Edad*	Años
		actual $\bar{x} \pm DE$	inicio $\bar{x} \pm DE$	diabetes $\bar{x} \pm DE$
Hombres	42	$17,8 \pm 6,3$	$7,9 \pm 4,8$	$9,6 \pm 5,3$
Mujeres	39	$16,6 \pm 6,3$	$7,2 \pm 3,7$	$9,5 \pm 6,2$

* años.

Resultados

En los 81 niños inicialmente identificados como diabetes mellitus dependiente de insulina, Z de la talla inicial era mayor ($+0,05 \pm 1,20$) que en los controles ($-0,26 \pm 1,04$), pero las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 0,06$). No se encontraron diferencias entre los niños de uno u otro sexo. La estatura final de los varones diabéticos fue menor

($Z -0,56 \pm 1,23$) que en los controles ($Z +0,15 \pm 0,77$; $p < 0,03$). En las mujeres las diferencias en la talla final no eran significativas ($Z -0,91 \pm 1,45$ ante $Z -0,73 \pm 0,63$; $p=0,53$).

El deterioro de la estatura se registró tanto en varones como en niñas. El puntaje Z de la talla inicial en varones fue $+0,17 \pm 0,43$ y el de la talla final $-0,56 \pm 1,23$ ($p < 0,02$). En las mujeres las cifras correspondientes fueron $+0,01 \pm 1,21$ y $-0,91 \pm 1,45$ ($p < 0,01$), como se ilustra en las figuras 1 y 2.

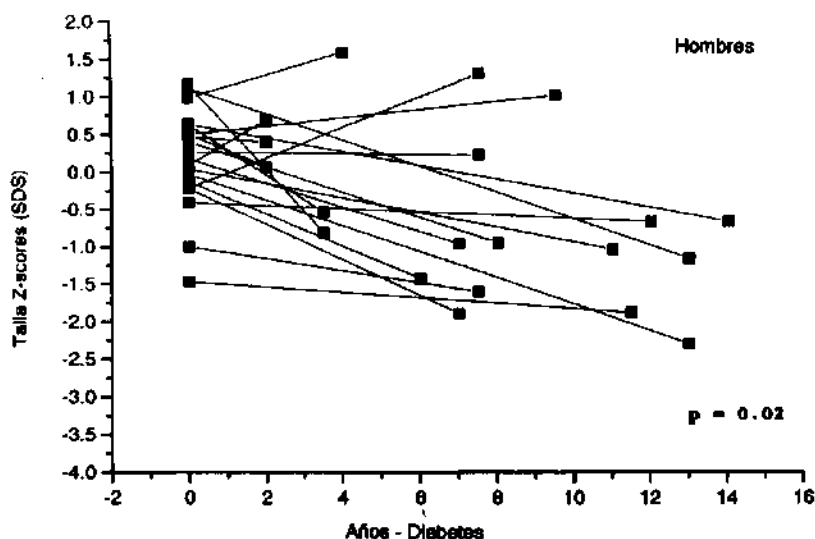


Figura 1: Talla inicial y final, puntajes Z (SDS) de 25 niños con diabetes mellitus dependiente de insulina ($\bar{x} \pm DE$) $+0,17 \pm 0,43$ ante $-0,56 \pm 1,23$ ($p: 0,02$).

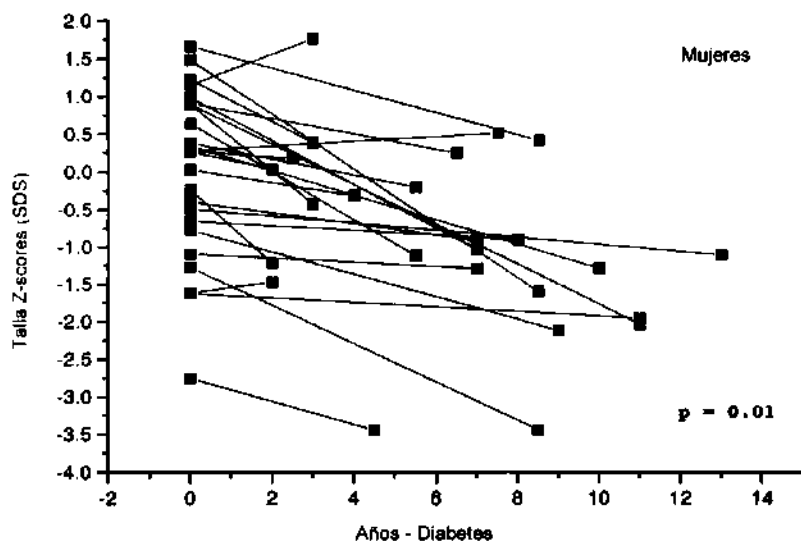


Figura 2: Talla inicial y final, puntaje Z (SDS) de 25 niñas con diabetes mellitus dependiente de insulina ($\bar{x} \pm DE$) $+0,01 \pm 1,21$ ante $-0,91 \pm 1,45$ ($p = 0,01$).

Comentario

La controversia reinante respecto a la talla inicial de los niños con diabetes dependiente de insulina en comparación con niños no diabéticos viene desde largo tiempo. La mayoría de los estudios muestran que la talla inicial al momento del diagnóstico es mayor que la esperada^{13, 15, 19-22}; sin embargo, al analizar con detalle cada uno de estos trabajos los resultados son parciales y se refieren a subgrupos clasificados por sexo o edad: en uno solo los varones eran más altos¹⁹, en otro la diferencia se registraba sólo en niños de 5 a 9 años de edad, no entre los de 10 a 14 años, y los diabéticos de más de 14 años al momento del diagnóstico eran más pequeños que el estándar nacional, mientras la estatura de sus padres y hermanos no diabéticos era comparable a la del patrón empleado¹⁵. Entre los reportes más recientes, Holl²¹ encontró que la talla era levemente superior al estándar no sólo en diabéticos al hacer el diagnóstico, sino también en los hermanos no diabéticos, lo que atribuyen al empleo de estándares basados en información tabulada 20 años antes. Algunos piensan que el aumento de talla precedería al inicio de la diabetes en uno o más años²² y que las diferencias se perderían al manifestarse la enfermedad. La mayor estatura en el período preclínico sería un factor de riesgo, genéticamente determinado, de desarrollar diabetes mellitus infantil. El trabajo de Jivani⁵, si bien es antiguo y sin grupo control, es interesante porque —empleando como norma las tablas de la misma época (Tanner, 1966)— concluía que la talla inicial de los diabéticos era normal. Hoskins¹⁴, en gemelos homocigóticos (controles idénticos), encontró que la mitad de los gemelos diabéticos tenía una talla inferior al momento del diagnóstico y mientras la otra no mostraba diferencias con sus pares no diabéticos. El mismo grupo de investigadores¹⁶ siguió en forma prospectiva a los gemelos no diabéticos, encontrando un retardo manifiesto del crecimiento en la fase prediabética de aquellos que posteriormente desarrollaron la enfermedad. Recientemente en India no se encontró diferencia entre las estaturas de 250 diabéticos, en el momento del diagnóstico, y sus controles²³. La heterogeneidad de los resultados puede ser explicada por diferencias metodológicas, ausencia de grupo control o falta

de vigencia de los estándares en la época del estudio.

Si bien la talla inicial de los diabéticos de nuestra serie fue levemente superior que en los controles, estas diferencias no eran significativas. Estos resultados parecen validados por el empleo de controles y tablas de referencia concordantes con el mismo período de estudio y la situación socioeconómica de los pacientes.

En lo que respecta a la repercusión de la diabetes sobre el desarrollo pondoestatural, desde los primeros trabajos, que sólo empleaban criterios clínicos, se mostraba recuperación en la velocidad de crecimiento cuando mejoraba el control metabólico⁵⁻⁷.

La optimización del control metabólico mediante tratamiento con bomba de infusión continua o múltiples inyecciones de insulina produce una reducción notoria de la HbA1 y franca mejoría del crecimiento que se asocia a elevación simultánea de la somatomedina C. Del mismo modo, el deterioro de la talla parece secundario al mal control metabólico. El progreso de la estatura al mejorar el control metabólico fue significativo sólo en varones antes de la pubertad. Si la elevación de la HbA1 es moderada (menos de 1,3 veces el límite superior normal) no se afectaría el crecimiento^{8, 9}. El período más vulnerable parece ser el prepuberal^{10, 24}, cuando hay una importante influencia del metabolismo sobre el crecimiento, pues para que el crecimiento se deteriore una vez establecida la pubertad se requiere que el control de la diabetes sea muy deficiente (HbA1 mayor de 16%). La existencia de clara correlación inversa entre la talla final y la HbA1 corrobora estos hechos²⁵. Así pues, la velocidad de crecimiento es fuertemente determinada por el control metabólico pero modulada por la etapa del desarrollo del niño. Si bien el control deficiente es deletéreo, su efecto no es definitivo y se subsana con un manejo metabólico apropiado^{24, 26}.

El mecanismo por el cual el defectuoso control metabólico actúa sobre el crecimiento podría ser un cierto estado de "resistencia" a la hormona de crecimiento, donde la concentración de esta última es alta y la de IGF-1 baja, por aumento de la proteína transportadora o IGF-BPI y de la GH-BP. Lo anterior se debería a falta de respuesta hepática a la GH, semejante a lo que ocurre en la desnutrición severa y al revés que en los obesos²⁷.

De acuerdo con la información presentada, es posible concluir que la estatura de los niños diabéticos al comenzar las manifestaciones de su enfermedad es semejante que la de los no afectados por el trastorno. Si bien el enfoque terapéutico actual no garantiza un crecimiento óptimo, en coincidencia con él la talla final de los pacientes es satisfactoria, siendo los promedios de las tallas estandarizadas apenas menores que en niños sin diabetes.

Referencias

1. *Traissman HS*: Mauriac's syndrome. *Clin Pediatr* 1964; 3: 520-522.
2. *Tattersall RB, Pyke DA*: Growth in diabetic children: Studies in identical twins. *Lancet* 1973; 2: 1105-1109.
3. *Thou A, Heinze E, Feilen KD, 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: 258-262.
4. *Herber SM, Dunsmore IR*: Does control affect growth in diabetes mellitus? *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 303-305.
5. *Jivani S, Rayner P*: Does control influence the growth of diabetic children? *Arch Dis Child* 1973; 48: 109-115.
6. *Birbeck JA*: Growth in juvenile diabetes mellitus. *Diabetologia* 1972; 8: 221-224.
7. *Jackson RL*: Growth and maturation of children with insulin dependent diabetes mellitus. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 545-567.
8. *Rudolf MCJ, Sherwin RS, Markowitz R, et al*: Effect of intensive insulin treatment on linear growth in the young diabetic patient. *J Pediatr* 1982; 101: 333-339.
9. *Haider A, Marrero D, Freidenberg G*: Impact of glycaemic control on growth in children with IDDM. *Diabetes* 1992; 41 (Suppl 1): 51 A.
10. *Wise JE, Kolb EL, Sander SE*: Effect of glycaemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 826-839.
11. *White P*: The child with diabetes In: Marble A, White P, Bradley RF, Krall LP, ed. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Philadelphia. Lea & Febiger 1971; 339-360.
12. *Emmerson AJ, Savage DC*: Height at diagnosis in diabetes. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 319-320.
13. *Salardi S, Tonioli S, Tassoni P, et al*: Growth and growth factors in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1987; 62: 57-62.
14. *Hoskins PJ, Leslie RD, Pyke DA*: Height at diagnosis of diabetes in children: a study in identical twins. *Brit Med J* 1985; 290: 278-280.
15. *Songer TJ, Laporte RE, Tajima N, Orchard TJ, et al*: Height at diagnosis of insulin dependent diabetes in patients and their non-diabetic family members. *Brit Med J* 1986; 242: 1419-1422.
16. *Leslie RD, Lo S, Millward BA, Honour J, Pyke DA*: Decreased growth velocity before IDDM onset. *Diabetologia* 1991; 40: 211-216.
17. *Mella J, García de los Ríos M, Tapia JC, et al*: Desarrollo pondoestatural en diabéticos infantiles. *Rev Chil Pediatr* 1981; 52: 204-212.
18. *Youton R, Valenzuela C*: Patrón de crecimiento en estatura y peso de 0 a 17 años y de circunferencia cranearia de 0 a 2 años de niños de estratos socio-económicos medio-alto de Santiago. Comparación con el crecimiento de niños de estratos medio-bajo y bajo del Área Norte de Santiago. Documento de la Rama de Endocrinología y Genética, Sociedad Chilena de Pediatría (ed), Santiago, 1990.
19. *Drayer NM*: Height of diabetic children at onset of symptoms. *Arch Dis Child* 1974; 49: 616-620.
20. *Price DE, Burden AC*: Growth of children before onset of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1393-1395.
21. *Holl RW, Heinze E, Seifert M, Grabert M, Teller WM*: Longitudinal analysis of somatic development in paediatric patients with IDDM: genetic influences on height and weight. *Diabetologia* 1994; 37: 925-929.
22. *Blom L, Persson L, Dahlquist G*: A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 528-533.
23. *Ramachandran A, Snehalatha C, Joseph TA, et al*: Height at onset of insulin-dependent diabetes in children in southern India. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 23: 55-57.
24. *Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DG*: Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1994; 2: 82-87.
25. *Penfold J, Chase HP, Marshall G, Walravens CF, et al*: Final adult height and its relationship to blood glucose control and microvascular complications in IDDM. *Diabetic Med* 1995; 12: 129-133.
26. *Lebedev NB*: Rates of physical development as a marker of the quality of metabolic control in children and adolescents with diabetes mellitus. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1994; 40: 10-12.
27. *Holl RW, Siegler B, Scherbaum WA, Heinze E*: The serum growth-hormone-binding protein is reduced in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 165-167.