Diabetes Mellitus tipo 1 y crecimiento

FRANCISCA UGARTE P.^{1,2}, CAROLINA GARFIAS VON F.³, VIVIAN GALLARDO T.¹

1. Endocrinóloga Infantil, Unidad de Endocrinología y Diabetes, Hospital Exequiel González Cortés.
2. Departamento de Pediatría, Universidad de Los Andes.
3. Pediatra, Unidad de Endocrinología y Diabetes, Hospital Exequiel González Cortés.

ABSTRACT

Type 1 Diabetes and growth

Introduction: Mauriac is a severe form of growth failure in children with type 1 diabetes mellitus (DM1) and it was frequently observed prior to insulin treatment. In recent decades, new and improved medical treatments and follow-ups of these patients have helped them to grow and develop within the normal range. **Objective:** To review the current situation of growth in children with DM1 and to report the local experience. **Discussion:** More than 3,300 investigations on growth in children with DM-1 have been published with varied results. Most authors describe a bigger size in the beginning but within the normal range; the adolescent growth spurt is of lesser magnitude and inversely correlated with HbA1c levels. Different growth patterns in males and females are observed; the final height is within the normal range, but shorter than the parental mean size. Regarding the pathophysiology of the GH-IGF-1 axis, a growth hormone resistance is observed, with IGF-1 deficiency and increase of the proteolytic activity against IGFBP-3. Other possible factors such as zinc, ghrelin and leptin are discussed, as well as their role in children with DM-1. The size of our patients is normal and did not change with the addition of the DM-1 to the Chilean AUGÉ/GES Plan; however, an improved metabolic control was observed. **Conclusions:** Normal growth is one of the main goals treating children with DM1. With current treatments and good metabolic control these patients can grow and develop normally, but showing some differences in growth patterns compared to the normal population. Deficiencies regarding the GH-IGF1 axis have been described and more studies are needed to clarify the importance of other factors such as zinc, ghrelin and leptin in the growth of these patients. Growth expectations in children with type 1 diabetes mellitus are currently normal and growth failure requires further studies.

(**Key words:** Type 1 Diabetes, growth, Mauriac syndrome, GH-IGF1).

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 423-430

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Mauriac representa el compromiso pondoestatural máximo en niños con DM-1 y se observaba frecuentemente antes de la incorporación de la insulina. En las últimas décadas la mejoría en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes, ha determinado que crezcan y se desarrollen dentro de rangos normales. **Objetivo:** Actualizar el conocimiento sobre el crecimiento en niños con DM-1 y comunicar nuestra experiencia. **Discusión:** Más de 3300 trabajos sobre el crecimiento en niños con DM-1, han sido publicados y sus resultados son diversos. La mayoría de los autores describen una talla mayor al debut aunque dentro del

Recibido el 10 de agosto de 2012, aceptado para publicación el 22 de septiembre de 2012.

Correspondencia a:

Dra. Francisca Ugarte P

E-mail: fugarte@uandes.cl

rango normal; el estirón puberal sería de menor magnitud y con correlación inversa con los niveles de HbA1c. Se observa un patrón de crecimiento distinto según el sexo y la talla final está dentro de rangos normales, pero es menor que la talla media parental. En cuanto a la fisiopatología del eje GH-IGF1, se describe una resistencia a la GH, con disminución de IGF-1 y aumento de actividad proteolítica contra IGFBP-3. Se discuten otros factores que pudiesen estar involucrados como el Zinc, la ghrelina y la leptina, así como su importancia en el crecimiento en niños con DM-1. En nuestros pacientes la talla es normal y no hemos observado cambios con la incorporación de la DM-1 al Plan AUGÉ/GES, que si determinó una mejoría en el control metabólico. **Conclusiones:** El crecimiento normal es una de las metas del tratamiento en niños con diabetes mellitus tipo 1. Con los tratamientos actuales y buen control metabólico estos pacientes pueden crecer y desarrollarse normalmente, con algunas diferencias en los patrones de crecimiento respecto a la población normal. Se han descrito alteraciones del eje GH-IGF1 y faltan más estudios para aclarar la importancia de otros factores como el zinc, ghrelina y leptina en el crecimiento de estos pacientes. Las expectativas de crecimiento en niños con diabetes mellitus tipo 1 actualmente son normales y las alteraciones del crecimiento deben ser estudiadas.

(Palabras clave: Diabetes tipo 1, crecimiento, síndrome de Mauriac, GH-IGF1).

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 423-430

Introducción

El síndrome de Mauriac corresponde a la expresión máxima del compromiso pondoestatural en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM-1). Se observaba con frecuencia antes de la incorporación de la insulina, debido a la deficiencia insulínica y a la gran restricción calórica a la que eran sometidos estos pacientes. Se caracteriza por enanismo (falta en el crecimiento y retardo puberal), hepatomegalia y fenotipo cushingoide. Este síndrome ha recibido otras denominaciones como dwarfismo diabético o glucogenosis secundaria. Actualmente el síndrome de Mauriac se ve en casos excepcionales en los que hay abandono infantil, mala adherencia a tratamiento y/o patologías asociadas¹⁻⁷.

En los últimos 50 años, los avances en el tratamiento insulínico, la mayor disponibilidad de alimentos libres de glucosa, mejores métodos de autocontrol y seguimiento en estos pacientes, así como una mayor comprensión de la fisiología de la secreción de insulina frente a la alimentación y por último la incorporación de la DM-1 a la reglamentación sanitaria AUGÉ (acceso universal a garantías explícitas) o GES (garantías explícitas en salud)⁸ en nuestro país, ha determinado que un importante número de niños y adolescentes con DM-1, crezcan y se desarrollen normalmente.

El objetivo de este artículo es actualizar el conocimiento respecto del crecimiento de niños con DM-1, los factores involucrados en él

y comunicar la experiencia en nuestro hospital. Un mayor conocimiento de estos aspectos permitirá saber qué debemos esperar del crecimiento en nuestros pacientes con DM-1.

Antecedentes generales

Si bien el síndrome de Mauriac es un cuadro cada vez menos frecuente, en las últimas décadas han aparecido comunicaciones aisladas de casos de síndrome de Mauriac⁵⁻⁷ y en algunas de estas publicaciones se ha tratado de dilucidar las causas de este síndrome.

El crecimiento normal sigue siendo una de las metas del tratamiento en niños con DM-1. Al revisar la literatura, más de 3 300 publicaciones en los últimos veinte años mencionan el crecimiento en niños diabéticos; sin embargo los resultados de estas publicaciones son diversos, probablemente debido a que la metodología y las poblaciones son distintas, las muestras de tamaño variable y a menudo insuficientes y, lo que es más importante, porque los factores que influyen en el compromiso de crecimiento en estos pacientes son múltiples.

Características del crecimiento en niños diabéticos

Talla al debut

La mayoría de los autores describen que al debut los pacientes con DM1 tienen una talla más alta que los controles^{9,10} pero dentro de ran-

gos normales. Brown¹¹ señala en cambio, que al separar por grupo etario la talla al debut, es significativamente mayor sólo en el grupo de 5 a 10 años, similar a lo observado en los hermanos de estos pacientes, atribuyendo esta diferencia a una variación genética y no a la diabetes.

DiLiberti¹² al comparar la talla de niños con DM-1 con las curvas de su población de referencia (Estudio NHANES 10522), observó que los pacientes con DM-1 menores de 1 año y desde los 3 años hasta la pubertad, eran 0,2 y 0,3 desviaciones estándar (DE) más altos, sin embargo estas diferencias desaparecieron al ser ajustadas por talla paterna, especialmente en niños mayores. Los mismos autores al realizar un meta-análisis¹², señalan que de los 3 trabajos que reunían criterios de calidad en medicina basada en evidencia, 2 revelan que los pacientes al debut tienen tallas más altas, en cambio el otro que sólo los niños entre 5 y 10 años eran más altos.

Un estudio reciente, evaluó la estatura de pacientes con DM-1 por 5 años desde el diagnóstico, se observó que al diagnóstico la talla fue significativamente mayor al compararla con su talla media parental, pero que a mayor duración de la enfermedad y mayor HbA1c había un deterioro en la talla en más de 1 SDS¹³.

Crecimiento hasta la pubertad

Con respecto a la talla posterior al debut en DM-1, Lebl¹⁰ en 587 pacientes con DM-1 encontró un descenso significativo de la talla a medida que pasa el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, hallazgo estadísticamente significativo sólo en varones, en mujeres solo hubo una tendencia. La magnitud del descenso era entre 0 y -1 DE, es decir, la talla se mantenía dentro del rango normal.

En el estudio publicado por Clarson¹⁴, en 122 niños con promedio de edad de 13,4 años y 6,1 años desde el diagnóstico de DM-1, la relación talla/edad y la velocidad de crecimiento eran normales en hombres y mujeres, y no se observó correlación entre HbA1c y velocidad de crecimiento ni relación talla/edad.

Estirón puberal

La mayoría de los estudios indican que el estirón puberal está abolido^{15,16} o disminu-

do^{17,18-20}. Ahmed²¹ en un estudio de seguimiento longitudinal de 46 pacientes con DM-1, que fueron evaluados cada 3 meses durante 6 años, con análisis de la curva de crecimiento individual, observó que el estirón puberal de varones con DM-1, ocurría a la misma edad y de similar magnitud que en el grupo control ($9,54 \pm 1,54$ vs $9,5 \pm 1,1$ cm/año); en mujeres con DM-1 en cambio el estirón fue significativamente menor ($7,71 \pm 1,13$ vs $8,4 \pm 0,9$ cm/año ($p < 0,05$)). En este estudio los autores observaron que el *peak* de velocidad de crecimiento se correlacionó con la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) y que los niveles del factor de crecimiento IGF-1 se correlacionaron con la dosis de insulina. Al hacer el análisis de regresión múltiple paso a paso, se vio que los principales determinantes del *peak* de la velocidad de crecimiento eran la HbA1c, el sexo y la edad.

Codner²² y cols, en 100 niñas con DM-1 de 4 hospitales de Santiago de Chile en etapa puberal, encontraron que las niñas diabéticas tenían un estirón puberal normal vs las controles que tenían un estirón más pobre, sin embargo dado que las niñas diabéticas partían con valores menores, llegaban a tallas más bajas. En este estudio, la autora demostró una correlación entre la velocidad de crecimiento y el control metabólico.

Talla final

Lebl¹⁰, encontró que la talla final correspondía con la talla esperada, tanto en hombres como en mujeres: el promedio en hombres fue 176,5 cm vs 176,8 cm y 167 cm vs 165,6 cm en mujeres.

Algunos autores han descrito diferencias según sexo en los patrones de crecimiento: Wong²³ describe que los niños con DM-1 son más altos al momento del diagnóstico y tienen talla final normal, a diferencia de las niñas que presentan talla inicial igual a la del grupo control, pero su talla final es menor que la talla objetivo.

Algunos estudios de seguimiento longitudinal¹⁷ describen al momento del debut talla para la edad normal en hombres y mujeres, y talla final en -0,4 DE en ambos sexos, siendo ésta mayor que la talla objetivo. El estirón puberal estaba abolido en hombres y mujeres, y

la talla final fue independiente de la duración de la diabetes, del control metabólico y de los requerimientos de insulina.

Danne²⁴, en un estudio en 634 niños con DM-1, observó que el crecimiento de estos niños era normal hasta la pubertad, con tendencia a crecimiento lento y sobrepeso, más notorio en mujeres y en pacientes con tratamiento intensificado (múltiples dosis de insulina). Al comparar la talla final con la talla prevista al debut en los 169 pacientes que la habían alcanzado, encontró que la talla era -0,5 DE, equivalente en esa población a 2,9 cm en hombre y 2,3 cm en mujer; además encontró una correlación positiva entre la talla final y la edad de inicio de la diabetes y buen control metabólico.

Un estudio más reciente de Galera²⁵ en 52 pacientes con DM-1 encontró que al debut la talla estaba ligeramente sobre la media poblacional, con una desaceleración posterior (más marcada en hombres en la etapa prepuberal) y talla final bajo la media poblacional en hombres y sobre la media en las mujeres, aunque bajo de la talla (en DE) que habían tenido al debut.

Los controvertidos hallazgos antes descritos, demuestran lo difícil que es evaluar variables antropométricas en períodos prolongados de tiempo, en los que nuevos tratamientos, cambios epidemiológicos y socioeconómicos, variación en los hábitos alimentarios y disponibilidad de alimentos, inciden en las variables estudiadas.

En Chile la incorporación en el año 2004 de I DM-1 a la cartera de patologías AUGE, patologías con garantías explícitas de oportunidad y calidad en diagnóstico, tratamiento, seguimiento y detección de complicaciones crónicas, permitió un mejor manejo de estos pacientes, optimizando el tratamiento y mejorando el control metabólico.

Nuestros datos

En el año 2004 antes de la puesta en marcha del Plan AUGE Diabetes Mellitus tipo 1, se controlaban en nuestro hospital 44 pacientes con DM-1. Tenían una edad de $11,68 \pm 3$ años (rango 3,08 a 15 años). La distribución etaria era 4,5% < 5 años, 18,2% entre 5 y 10 años y 72,3% > 10 años. El tiempo de evolución de DM-1 era en promedio de $3,8 \pm 2,8$ años. En-

tonces la disponibilidad de insulinas se remitía a NPH e insulina cristalina y sólo disponíamos de insumos para autocontrol glicémico mínimo (2 cintas diarias); la HbA1c era en promedio $9,1 \pm 1,9$, y 50% de los pacientes tenían mal control metabólico. Entonces la relación talla/edad era en promedio $-0,5 \pm 0,9$ DE, ($-0,2 \pm 0,9$ DE en hombres y $-0,8 \pm 0,7$ DE en mujeres). Por grupo de edad < 5 años tenían talla/edad $-0,5 \pm 0,06$ DE, de 5 a 10 años $-0,1 \pm 0,87$ DE y > 10 años $-0,6 \pm 0,85$ DE²⁶.

En año 2011 la situación es distinta: se controlan en nuestro hospital 150 niños y adolescentes portadores de DM-1 menores de 18 años, 76 hombres y 74 mujeres, con edad promedio de $11,4 \pm 3,4$ años, edad al debut $7,6 \pm 4,1$ años y $3,7 \pm 3,5$ años de evolución de la enfermedad. El promedio de HbA1C es de $8,3 \pm 1,7\%$. La distribución etaria es: 1,3% < 5 años, 16% entre 5 y 10 años y 82,7% > 10 años. La talla/edad es de $-0,24 \pm 0,93$ en varones y $-0,14 \pm 0,84$ en niñas.

Fisiopatología del crecimiento en DM-1

Eje GH-IGF-1

La mayoría de las publicaciones concuerdan en que hay un estado de resistencia a hormona de crecimiento (GH) en pacientes con DM-1^{27,28}. Esta resistencia se debería principalmente a la disminución de la insulina (insulinopenia), que provoca una disminución de los receptores de GH (*down regulation*) y de la señal postreceptor a nivel hepático. Lo anterior determina una disminución del factor de crecimiento IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) y aumento de IGFBP-1 (*Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1*) e IGFBP-4, ambas proteínas transportadoras que tienen mayor afinidad por IGF-1 que IGFBP-3, por lo tanto se comportan como inhibidores de IGF-1²⁸. La disminución de IGF-1 aumentaría la secreción de GH por *feedback* negativo hacia la hipófisis, aumentando aun más la insulinoresistencia y perpetuando la disminución de IGF-1. Por otra parte se ha descrito que hay un aumento de la actividad proteolítica contra IGFBP-3, principal proteína transportadora de IGF-1²⁸.

En suma, disminuye el factor de crecimiento IGF-1, disminuye su proteína transportado-

ra IGFBP-3 y aumentan las proteínas transportadoras con mayor afinidad, actuando como inhibidores de IGF-1.

La mayoría de los estudios demuestra que esta disfunción se revertiría con el tratamiento insulínico, pero en forma parcial, porque se requiere no sólo una adecuada secreción de insulina para el funcionamiento normal del eje GH-IGF-1, sino también una concentración adecuada de insulina en la circulación portal, de hecho la insulinopenia portal ha demostrado ser uno de los factores más importantes en la disminución de IGF-1²⁹. La mayoría de las veces los tratamientos insulínicos se administran vía subcutánea; por lo tanto, no es la misma vía por la cual el hígado recibe la hormona en condiciones fisiológicas.

Soriano-Guillen³⁰ estudió varios factores de crecimiento en pacientes al debut de DM-1, encontrando que al inicio había una disminución significativa en los niveles del factor de crecimiento IGF-1, los que se recuperaban con el tratamiento insulínico a largo plazo. Por otra parte Ekstrom y cols³¹, comprobaron que la insulinización nocturna con insulina glargina (análogo de acción prolongada) aumentaba los niveles de IGF-1 y disminuía IGFBP-1 después de 1 semana de tratamiento.

La insulina también modularía la expresión del gen del receptor de GH hepático²⁸ y del gen de IGFBP-1³². También se ha descrito en pacientes con microalbuminuria persistente, aumento de actividad proteolítica contra IGFBP-3³³.

En resumen los trabajos anteriores confirman un alteración del eje de hormona de crecimiento por variados mecanismos en pacientes con DM-1, que no podrían revertirse completamente con el tratamiento insulínico vía subcutánea.

Zinc

Este elemento facilita el almacenamiento de GH, participa en la secreción de ésta y también influye en la conformación tridimensional y el acoplamiento de GH a su receptor³⁴. En pacientes con deficiencia de Zinc se ha descrito una respuesta normal al test de secreción de GH, con *peaks* no muy altos dentro del rango normal, con disminución de la GHBP (*Growth Hormone Binding Protein*) hepática, de la acti-

vidad y niveles de IGF-1²⁷. Respecto a los niveles plasmáticos de Zinc en DM-1, los estudios han descrito valores normales y disminuidos: Bideci²⁷, en Turquía en pacientes con DM-1 en etapa estable encontró que los niveles de Zinc estaban significativamente más bajos que un grupo control, al igual que Nakamura³⁵. En cambio Estakhri encontró niveles normales y sin relación a los niveles de IGF-1³⁶.

Así, el déficit de Zinc debe considerarse como una alternativa, pero no específica, de alteración de crecimiento en pacientes diabéticos. Es probable que elementos ambientales y nutricionales, sean más importantes.

Ghrelin

El péptido ghrelina se describió por primera vez en 1999 en una publicación de Kojima³⁷. Lo secretan las células del fondo gástrico, aunque también se ha descrito secreción, en proporciones menores, por páncreas e hipotálamo. Circula unido a proteínas y estimula la secreción de GH endógena; participa en la síntesis y utilización de las grasas y en el control de la ingesta alimentaria, en relación con la saciedad; además participaría en el metabolismo de la glucosa y de la insulina. Quizás por este último aspecto ha despertado interés su estudio en pacientes con diabetes.

Los estudios que evalúan la ghrelina en pacientes diabéticos, muestran resultados controvertidos. Bideci³⁸ observó que los niveles de ghrelina no se modifican en pacientes con DM-1 y los niveles bajos al momento del diagnóstico se recuperan con terapia insulínica; Soriano-Guillen³⁰ en pacientes al debut, observó que la ghrelina estaba disminuida y que se mantenía significativamente más baja en los pacientes con DM-1 *versus* los controles. Otro estudio³⁹ coincide en encontrar niveles de ghrelina disminuidos en pacientes con DM-1 y describe una relación inversa entre los niveles de ghrelina y la dosis total de insulina diaria.

Se necesitarán más estudios para conocer la real importancia de ghrelina en el crecimiento en niños con DM-1.

Leptina

La leptina, hormona secretada por los adipocitos, tiene correlación directa con el índice

de masa corporal (IMC), participa en el inicio puberal y, secundariamente, en el crecimiento longitudinal⁴⁰.

Myers⁴¹ en pacientes DM-1 post *luna de miel* observó que la leptina se correlacionaba con el IMC en ambos sexos, siendo los niveles de leptina más altos en mujeres que en hombres a igual IMC, sin diferencia entre DM-1 y controles en los distintos estadios de Tanner, no hubo correlación entre leptina y HbA1c.

Soriano-Guillen³⁰ observó que los niveles de leptina estaban más bajos al momento del debut, pero se recuperaron con el tratamiento insulínico.

La importancia de la leptina en el crecimiento de niños con DM-1 no está claramente documentada.

Control metabólico y crecimiento en DM-1

En relación al compromiso de crecimiento según control metabólico en pacientes con DM-1, Clark⁴² midió IGF-1, IGFBP-3 y GHBP y no encontró diferencias significativas en los distintos estadios puberales según HbA1c.

Otro autor, comparando pacientes con DM-1 con buena vs mala velocidad de crecimiento, encontró que el promedio de HbA1c fue significativamente mayor en el grupo con compromiso de velocidad de crecimiento y que los niveles de IGF-1, IGFBP-3, GH basal y estimulada, fueron significativamente menores en el grupo con compromiso de la velocidad de crecimiento⁴³.

Conclusiones

Para el crecimiento normal se necesita que el eje GH- IGF-1 funcione en forma adecuada. La insulina posee un impacto importante en el crecimiento y desarrollo, por sus efectos en el "up regulation" de los receptores de GH, generación normal de IGF-1 y efectos anabólicos a nivel de los distintos tejidos.

Al revisar la literatura encontramos que existe gran controversia acerca de las características y fisiopatología del crecimiento en la DM-1, pero; en resumen, la mayoría de los es-

tudios señalan que la talla al debut sería mayor, especialmente en el grupo entre 5 a 10 años; que hasta la pubertad el crecimiento es algo menor; que el estirón puberal está al menos disminuido; que hay diferencias en patrón de crecimiento según sexo; y que llegan a talla final dentro de rango normal, pero dicha talla es menor que la talla objetivo (media parental).

El crecimiento normal es una meta del tratamiento, por lo que se debe hacer un seguimiento que permita detectar las deficiencias en el crecimiento y estudiar sus posibles causas, como se hace en las demás patologías pediátricas. Siempre hay que descartar alteraciones tiroideas y enfermedad celíaca, que son más frecuentes en pacientes con DM-1. La optimización del tratamiento insulínico permitirá un crecimiento normal, aunque persistan alteraciones en el eje GH-IGF-1 debidas, probablemente, a la circulación portal de insulina.

Referencias

- 1.- *Maia FR, Araujo LR*: Mauriac's syndrome: uncommon form of type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46 (3): 310-5.
- 2.- *Tulzer W, Ploier R*: Pathogenetic investigations on a case of Mauriac syndrome. *Pediatr Pado* 1976; 11 (2-2): 356-63.
- 3.- *Dorothy H, Van Vliet G*: Cause of dwarfism in Mauriac syndrome. *J Pediatr* 1981; 98 (5): 857-8.
- 4.- *Mauras N, Merimee T, Rogol AD*: Function of the growth hormone-insulin-like growth factor I axis in the profoundly growth-retarded diabetic child: evidence for defective target organ responsiveness in the Mauriac syndrome. *Metabolism* 1991; 40 (10): 1106-11.
- 5.- *Patidar PP, Philip R, Saran S, Gupta KK*: A rare case of Mauriac syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (3): 486-7.
- 6.- *Kim MS, Quintos JB*: Mauriac syndrome: growth failure and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 5 Suppl 4: 989-93.
- 7.- *Elder CJ, Natarajan AJ*: Mauriac syndrome a modern reality. *Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23 (3): 311-3.
- 8.- *Ministerio de Salud*: Garantías Explicitas en Salud. (<http://www.redsalud.gov.cl/gesauge/ges.htm>).
- 9.- *Price DE, Burden AC*: Growth of children before onset of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15 (10): 1393-5.
- 10.- *Lebl J, Schober E, Zidek T, et al*: Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 dia-

- betes mellitus. *Endocr Regu* 2003; 37 (3): 153-161.
- 11.- *Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB*: Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11 (2): 182-7.
 - 12.- *DiLiberti JH, Carver K, Parton E, Totka J, Mick G, McCormick K*: Stature at time of diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2002; 109 (3): 479-83.
 - 13.- *Demir K, et al*: Growth of Children with type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Ped End* 2010; 2 (2): 72-7.
 - 14.- *Clarson C, Daneman D, Ehrlich RM*: The relationship of metabolic control to growth and pubertal development in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1985; 2 (5): 237-41.
 - 15.- *Dunger DB, Brown M*: Diabetes and growth in puberty. *Growth Matters* 1990; 5: 10-4
 - 16.- *Wise JE, Kolb EL, Sauder SE*: Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15 (7): 826-30.
 - 17.- *Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, et al*: Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care* 1997; 20 (5): 721-4.
 - 18.- *Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B*: Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1997; 20 (3): 281-5.
 - 19.- *Edelsten AD, Hughes IA, Oakes S, Gordon IR, Savage DC*: Height and skeletal maturity in children with newly-diagnosed juvenile-onset diabetes. *Arch Dis Child* 1981; 56 (1): 40-4.
 - 20.- *Du Caju MV, Rooman RP, op de Beeck L*: Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res* 1995; 38 (4): 607-11.
 - 21.- *Ahmed ML, Connors MH, Drayer NM, Jones JS, Dunger DB*: Pubertal growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex, and bone age. *Diabetes Care* 1998; 21 (5): 831-5.
 - 22.- *Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, et al*: Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004; 5 (4): 182-9.
 - 23.- *Wong GW, Cheng PS, Leung TF*: Sex differences in the growth of diabetic children. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50 (3): 187-93.
 - 24.- *Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, et al*: Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24 (8): 1342-7.
 - 25.- *Galera R, Garca E, Gmez MD, Gmez L, Garrido P, Bonillo A*: Talla final en diabeticos tipo 1 diagnsticados en la edad peditrica. *An Ped (Barc)* 2009; 70 (3): 235-40.
 - 26.- *Gallardo V, Ugarte F, Barrera A, Godoy C, Pereira A, Eblen E*: Pesquisa precoz de nefropata diabtica en nios y adolescentes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1. *Revista Chilena de Pediatra* 2005; 76 (3): 252-8.
 - 27.- *Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Dursun H, Demirel F*: Serum zinc, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18 (10): 1007-11.
 - 28.- *Wedrychowicz A, Dziatkowiak H, Nazim J, Sztelfko K*: Insulin-like growth factor-1 and its binding proteins, IGFBP-1 and IGFBP-3, in adolescents with type-1 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Horm Res* 2005; 63 (5): 245-51.
 - 29.- *Baxter RC, Turtle JR*: Regulation of hepatic growth hormone receptors by insulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 84 (2): 350-7.
 - 30.- *Soriano-Guillen L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, Chowen JA, Argente J*: Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res* 2004; 55 (5): 830-5.
 - 31.- *Ekstrom K, et al*: Normalization of IGF1-IGFBP axis by sustained nightly insulinization in type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1357.
 - 32.- *Spagnoli A, Chiarelli F, Vorwerk P, Boscherini B, Rosenfeld RG*: Evaluation of the components of insulin-like growth factor (IGF)-IGF binding protein (IGFBP) system in adolescents with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: relationship with increased urinary excretion of IGFBP-3 18 kD N-terminal fragment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51 (5): 587-96.
 - 33.- *Holly JM, Biddlecombe RA, Dunger DB, et al*: Circadian variation of GH-independent IGF-binding protein in diabetes mellitus and its relationship to insulin. A new role for insulin? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29 (6): 667-75.
 - 34.- *Lipkin SM, Nr AM, Kalla KA, Sack RA, Rosenfeld MG*: Identification of a novel zinc finger protein binding a conserved element critical for Pit-1-dependent growth hormone gene expression. *Genes Dev* 1993; 7 (9): 1674-87.
 - 35.- *Nakamura, et al*: Kinetics of Zinc status in children with IDDM. *Diab Care* 1991; 1-614 (7): 553-7.
 - 36.- *Estakhri M, et al*: Insulin-like growth factor-1 levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and its relationship with serum zinc. *Iranian J Diab Lip*

- Dis 2011; 10: 1-6.
- 37.- *Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K:* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402 (6762): 656-60 .
 - 38.- *Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Demirel F:* Ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18 (12): 1433-9.
 - 39.- *Celi F, et al:* Circulating acylated and total ghrelin and galanin in children with insulin-treated type 1 diabetes: relationship to insulin therapy, metabolic control and pubertal development. *C Endocrinol* 2005; 63 (2) 139-45.
 - 40.- *Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, et al:* Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301 (4): E567-84.
 - 41.- *Myers SE, Albert SG, Haas MJ, Clifton D, Mooradian AD:* Pubertal changes in serum leptin levels in adolescents with type 1 diabetes mellitus: a controlled longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17 (12): 1653-62.
 - 42.- *Clark PA, Clarke WL, Pedadda S, et al:* The effects of pubertal status and glycemic control on the growth hormone-IGF-I axis in boys with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 (3): 427-35.
 - 43.- *Guimei Li, et al:* Growth Hormone IGF-1 axis and growth velocity in Chinese Children with type 1 Diabetes Mellitus. *J Ped End Met* 2006; 19: 1313-8.