

TRASTORNO DEL CRECIMIENTO EN EL NIÑO DIABÉTICO. PAPEL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Dr. Peter Gunczler.

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital de Clínicas Caracas. petergunczler@hotmail.com

Son numerosas las enfermedades crónicas que van a afectar el crecimiento y desarrollo de los niños y adolescentes. Los efectos que tiene la presencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) sobre el crecimiento lineal y la pubertad y por consecuencia la repercusión en talla final, son aun 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 consideramos que el paciente con un llamado "mal control" metabólico con hiperglicemias crónicas, reflejadas por niveles elevados de hemoglobina glicosiladas (HbA1C), van a resultar en una disminución de la velocidad de crecimiento y por lo tanto con una talla final adulta mas baja, que su potencial genético.

El objetivo de este estudio es realizar un análisis del efecto que tiene la diabetes sobre la fisiopatología de los factores de crecimiento, el papel de la hormona de crecimiento y como repercuten los mismos sobre las anormalidades que se presentan en la clínica y la auxología del niño y adolescente con DM1

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1, al igual que numerosas enfermedades crónicas tanto congénitas como adquiridas van a afectar la talla final de los individuos, pero aun hoy en día existe controversia, sobre el efecto que tiene la diabetes sobre la velocidad de crecimiento y la pubertad del niño y el adolescente (1-6).

Antes del descubrimiento de la insulina la talla baja era común en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, al punto que se les denominaba "Enanismo Diabético" y el ejemplo mas típico es el Síndrome de Mauriac que se produce debido a un "mal control" metabólico crónico de la diabetes y se caracteriza por: talla baja con disminución progresiva de la velocidad de crecimiento, abdomen protruido, hepatomegalia y pubertad tardía (7-9).

Existe una tendencia secular a la mejoría de la talla en el niño diabético, la cual ha sido bien documentada, sobre todo desde el advenimiento de las nuevas modalidades de tratamientos, con el desarrollo de nuevas insulinas y análogos de las mismas, que imitan la fisiología del páncreas, tanto en la secreción basal de insulina así como en los llamados picos de secreción

de insulina. También con el uso cada vez mas frecuentes de las "bombas de insulina", pero donde aun 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 desarrollan diabetes durante el periodo de crecimiento y desarrollo (10-12).

En los últimos años se han realizado numerosos estudios para clarificar el papel de la diabetes en el crecimiento de los niños. Algunos grupos de investigadores como Kanumakala et al (13) no encontraron una diferencia significativa en el Z-score 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, solo 1,5 cm. en talla final, ellos afirman en ese trabajo que el control metabólico, no tiene un efecto negativo sobre la talla. Nosotros Gunczler y col. (14-15), por el contrario hemos estado evaluando la velocidad de crecimiento en nuestros pacientes con diabetes mellitus tipo 1 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 tenían un buen control metabólico, a pesar de recibir la misma dosis de insulina en Unidades/Kg./ día.

A pesar de los numerosos estudios realizados en los últimos años, todavía se presentan interrogantes sobre 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 sucede en el 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%. En lo que no existen dudas, es que si se toman grupos de niños diabéticos en "mal control" metabólico, con HbA1c constantemente altas, creciendo lentamente, al someterlos a un régimen de tratamiento insulínico intensivo y mejorar sus niveles de hemoglobina glicosilada, incrementan marcadamente su velocidad de crecimiento mejorando su pronóstico en talla final, como ha sido reportado por Rudolph y col. (16).

FISIOPATOLOGÍA, FACTORES DE CRECIMIENTO Y DIABETES

Los estudios de la fisiopatología del niño con DM1 han demostrado que presentan varias anormalidades, entre ellas: un aumento marcado de la secreción de hormona de crecimiento (HC), tanto en forma basal, como en la secreción pulsátil y en el promedio de determinaciones de concentraciones en 24-horas, las cuales se correlaciona en forma inversa con los niveles de HbA1c (17-18). 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 inhibidora de la somatostatina (SRIF). 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 (19). Otra observación fisiopatológica presente en la DM1 mal controlada es una disminución marcada de las somatomedinas, sobretodo 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 (20). 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 (21).

CRECIMIENTO Y DIABETES

Se evaluaron 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 ± 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, las cuales 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 aprobada su uso por la FDR (Food and drug administration de USA) y hoy en día es de uso rutinario (22-24). La experiencia del tratamiento con hormona de crecimiento en niños diabéticos es muy escasa y en general no ha dado buenos resultados en mejorar la velocidad de crecimiento, además de que existe un riesgo potencial aumentado de exacerbar las complicaciones secundarias como la retinopatía y nefropatía diabética.

CONCLUSIÓN

El crecimiento y desarrollo normal de niños con diabetes es uno de los objetivos principales del tratamiento de los mismos, 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 se va a ver reflejado en anormalidades del eje hipotalámico-hipofisario y del sistema de hormona de crecimiento-somatomedinas y sus receptores, lo cual va a resultar en una alteración de la secreción de hormona de crecimiento, así como de sus proteína ligadora la GHBP y en una disminución de sus receptores, con disminución de la producción de IGF-1 y de las proteínas ligadoras de somatomedinas (IGFBP'S).

Estos trastornos fisiopatológicos se hacen más evidentes en el periodo de la pubertad, ya que estos jóvenes con diabetes van a carecer del llamado estirón puberal, a pesar de que la maduración ósea sigue avanzando, lo cual va a resultar en el cierre de las epífisis de los huesos, no pudiendo, por lo tanto alcanzar su potencial genético en talla.

En conclusión podemos decir que el progreso en el conocimiento de la fisiopatología de los trastornos del crecimiento en el paciente diabético, así como el tratamiento insulínico óptimo, acompañado del autocontrol con monitoreo de las glicemias capilares, al igual que una dieta adecuada y un buen estilo de vida, incluyendo la participación en actividades físicas (25-26), van a reducir la morbilidad y mortalidad que se pudiera presentar en el niño y adolescente con

diabetes mellitus tipo 1 y en consecuencia, mejorar la calidad de vida y evitar los trastornos de crecimientos y desarrollo para lograr el potencial genético de la talla.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. *European J Endocrinology* 2004;151:109-117.
- 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.
- Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11: 182-187.
- 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.
- Luna R, Alvarez-Vazquez P, Hervas E, Casteras A, Perez Mendez L, Paramo C and Garcia Mayor RV. 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.
- Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: Are we winning? *Arch Dis Child* 2003;88:151-154.
- Joslin E, Root H, White P. Development and prognosis of diabetic children. *JAMA* 1925; 85: 420-422.
- Wagner R, White P, Bogan I. Diabetic dwarfism. *Am J Dis Child* 1942; 63: 667-728.
- 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.
- Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: Are we winning? *Arch Dis Child* 2003; 88: 151-154.
- Clarke WL, Vance ML, Rogol AD. Growth and the child with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993 (Suppl); 16: 101-106.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gunczler P, Lanes R. Poor metabolic control decreases the growth velocity of diabetic children. *Diabetes Care (Letter)* 1999; 22: 1012.
- Rudolph M, Sherwin R, Markowitz R, Bates S, Genel M, Hochstadt J, Tamborlane W: Effect of intensive treatment on linear growth in the young diabetic patient. *J Pediatr* 1982;101:333-339.
- 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;33:1175-79.
- Asplin C, Faria A, Carlsen E, Vaccaro V, Barr R, Iranmanesh A, Lee M, Veldhuis J, Evans W: 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.
- 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.
- Lanes R, Recker B, Fort P, Lifshitz F: Impaired somatomedin generation test in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:156-166.
- 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.
- Care JCl, Ecosse E, Bastie-Sgeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, Nicolino M, Brauner N, Chaussain JL, Coste J. 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.
- Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, Chaussain JL, Frish H, Yturriaga R, Attanasio AF. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with short statura: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005;146:45-53.
- Lanes R, Gunczler P, Orta N, Bosquez M, Scovino R, Dominguez L, Esaa S and Weisinger J R. Changes in Bone Mineral Density, Growth Velocity and Renal Function of Prepubertal Uremic Children during Growth Hormone treatment. *Horm Res* 1996;46:263-268.
- Petersen K.F., Price T.B., Bergeron R. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during exercise: impact of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4656-64.
- Riddell MC, Iscoe KE: Physical activity, sport and pediatric diabetes. *Pediatric Diabetes* 2006;7:60-70.