

NIVELES DE INSULINA Y HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON RETRASO PONDOESTATURAL DE CAUSA NUTRICIONAL

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

Dra. Diana Peláez y Dr. Francisco Carvajal***

Peláez, D.; F. Carvajal: Niveles de insulina y hormona de crecimiento en niños con retraso pondoestatural de causa nutricional.

Se presentan los resultados del estudio de la secreción de insulina y hormona de crecimiento en 20 niños con antecedentes de DPE y retraso pondoestatural actual de causa nutricional. Se realizó, en pacientes y controles prueba de tolerancia a la glucosa, en la cual se midió: glicemia, insulina, área total de glicemia y de insulina y constante K. Al evaluar estos resultados no se encontró alteración en el metabolismo de hidratos de carbono. Se analizó también en estos niños la secreción de GH a través de la prueba de sensibilidad a la insulina. Se concluyó que nuestros pacientes tenían una deficiencia parcial de GH; a su vez se insiste en la necesidad de la evaluación de esta condición en todo niño con antecedentes de DPE y retraso estatural importante.

INTRODUCCION

La causa más común del retraso del crecimiento y desarrollo en todo el mundo es la desnutrición.^{1,2} En 1968 se hacía el estimado de que el 60 % del total de la población preescolar del mundo (600 millones de niños), sufrían de desnutrición proteico-energética (DPE).³ Sus causas son complejas y es de destacar que el factor social individual y la estructura socioeconómica del país ocupan lugares predominantes.

Es conocida la estrecha relación existente entre la nutrición y el sistema endocrino, así numerosas hormonas: insulina, glucagón, hormona de crecimiento (GH), glucocorticoides, hormona tiroidea y otras, intervienen al asegurar la utilización eficiente de los alimentos, así como el almacenamiento y consumo de energía. Por otro lado, la función hormonal está muy relacionada con el estado nutricional del individuo.⁴

Diversos autores han realizado estudios principalmente en las formas agudas (kwashiorkor y marasmo), para evaluar su posible repercusión endocrina. A partir del hecho de que el retardo del crecimiento y desarrollo es una constante en la DPE. Los resultados obtenidos hasta la actualidad, son contradictorios, pues existen divergencias en su interpretación en relación con numerosos factores, como son: la forma clínica de la DPE, su intensidad y evolución, la edad de comienzo y otras. Así se han comprobado diversas alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, tales como: cifras bajas de glicemia

* Especialista de I Grado en Endocrinología. Departamento de Endocrinología Infantil.

** Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Auxiliar. Departamento de Endocrinología Infantil.

en ayunas,^{5,6} prueba de tolerancia de la glucosa alterada, niveles basales de insulina o en respuesta a la sobrecarga endovenosa u oral de glucosa subnormales, etcétera.^{4,7-12} Además no existe un criterio unánime en aceptar si estos valores alterados retornan a la normalidad luego de la recuperación clínica del paciente.^{7,13-15}

También desde hace algún tiempo es conocido que la GH interviene, de forma fundamental, en el crecimiento lineal humano y ha sido estudiada en las formas extremas de la DPE, así, en el kwashiorkor se han encontrado valores elevados de GH, los cuales disminuyen luego de la recuperación clínica del paciente; por el contrario en el marasmo se observan valores normales de esta hormona.

Como hemos señalado con anterioridad, la mayoría de los autores han estudiado formas extremas de DPE (kwashiorkor y marasmo); sin embargo, son escasas las investigaciones realizadas en forma leve de DPE.

En 1972, *Youlton*¹⁶ al estudiar un grupo de pacientes con antecedentes de desnutrición y baja talla, encontró niveles normales de GH, también *Pimston*¹⁷ en 1976 detecta iguales resultados al estudiar pacientes con antecedentes de DPE.

En Cuba actualmente no se encuentran formas extremas de DPE, sin embargo, existe un grupo pequeño de niños que asisten a la consulta por retraso pondoestatural, en los cuales se puede detectar antecedentes de DPE.

El objetivo de este trabajo es conocer, en estos pacientes, el estado en que se encuentra la secreción de la hormona del crecimiento, así como de la insulina, con el fin de profundizar en el conocimiento de estos aspectos y que sirva de base para futuras investigaciones.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 20 niños: 12 varones y 8 hembras con retraso del crecimiento y desarrollo, consecutivo al DPE, en edades comprendidas en la actualidad entre 5 y 14 años (\bar{x} = 10,5 años), atendidos en la consulta de crecimiento del Departamento de Endocrinología Infantil del Instituto Nacional de Endocrinología, en el Hospital Infantil Docente "Pedro Borrás Astorga".

A todos los pacientes se les confeccionó una historia clínica endocrino-pediátrica, y se insistió en los antecedentes patológicos personales, con el fin de detectar datos que confirmaran un pasado de desnutrición proteico-energética, como causa de retraso pondoestatural.

Se aceptó por desnutrición el estado nutricional secundario al déficit de calorías y/o proteínas fundamentalmente, si bien pueden influir o participar en ella otra serie de déficits parciales tanto vitamínicos como oligoelementos.¹⁸

Se consideraron niños con bajo peso y baja talla, a aquellos cuyo peso y estatura respectivamente era inferior al 3er percentil, que corresponde a un niño normal para su edad, sexo y raza.

Se admitió por percentil crítico de peso y talla, al peso y la talla respectivamente, comprendidos entre el 3ro y 10mo percentil correspondientes a los niños normales para su edad, sexo y raza.

A los efectos de este trabajo, se estudió todo paciente ubicado inferior al 10mo percentil de talla. Se compararon los resultados con las Curvas Nacionales de Peso y Talla.¹⁵

La maduración ósea se determinó mediante rayos X de la muñeca izquierda, al comparar los resultados con los patrones de Greulich y Pyle.²⁰

Se utilizó un grupo control compuesto por 14 niños sanos (8 varones y 6 hembras), con edades entre 6 y 14 años ($\bar{x} = 11,92 \pm 2,10$ años) con los siguientes requisitos: a) peso y talla normales para su edad y sexo y b) no tener antecedentes o familiares de diabetes mellitus o hipoglicemia.

Todos los pacientes estuvieron hospitalizados durante el estudio para la realización de las siguientes investigaciones:

1. *Prueba de tolerancia de la glucosa endovenosa.* Consiste en la administración de 0,5 g/kg de peso de dextrosa al 20 %, a pasar en 2 min y se realizaron extracciones a los 0, 15, 30, 45 y 60 min.

Se determinó en cada muestra glicemia o insulina plasmática. La glicemia se cuantificó por método enzimático (hexoquinasa).²¹

La insulina se determinó por radioinmunoensayo, según el método de doble anticuerpo de Hales y Randle.²²

El área total de glicemia e insulina se calculó por integración trapezoidal. Se calculó la constante K por la siguiente fórmula:

$$\int_a^b f(x) dx \approx 1/2 \sum_i M_i = 1$$
$$(x_2 - x_1) [f(x_1) + f(x_2)]$$

2. *Prueba de sensibilidad a la insulina.* Se administró 0,1 Ud/kg de insulina regular convencional por vía rápida.

Se tomó muestra de sangre a los 0, 20, 30 y 60 min, para las determinaciones de GH y glicemia.

La glicemia se realizó en sangre venosa, mediante determinación enzimática (hexoquinasa), según método automatizado en los autoanalizadores Technicon MT - II²¹ en el Laboratorio de Química sanguínea del INE.

La GH se determinó con el método de doble anticuerpo de Hales y Randle.²² Los resultados se compararon con los obtenidos en 8 niños sanos (4 varones y 4 hembras).

De acuerdo con los análisis estadísticos, los datos se expresaron como media y desviación estándar ($\bar{x} \pm DS$). Las comparaciones se hicieron por la prueba t de Student, con nivel de significancia de $p < 0,005$.

RESULTADOS

Los pacientes evaluados tenían antecedentes socioeconómico-culturales deficitarios y de enfermedad diarreica aguda, en edades tempranas de su vida; ningún paciente tenía diagnóstico de síndrome celíaco.

Talla y peso. De los 20 pacientes estudiados 11 de ellos se encuentran ubicados inferior al 10mo percentil y 9 tienen una estatura inferior al 3er percentil.

Al analizar el peso de los pacientes encontramos, que 11 niños tuvieron un peso inferior al 3er percentil, mientras que 9 estaban entre el 3er y el 10mo percentil.

Maduración ósea. Se determinó la edad ósea en 15 pacientes.

Observamos que sólo en 1 paciente la edad ósea se correspondía con la edad cronológica; 5 tenían retraso de la edad ósea menor de 2 años; 3 tenían retraso de la edad ósea entre 2 y 4 años y 6 tenían retraso de la edad ósea mayor de 4 años.

Prueba de tolerancia a la glucosa. Los valores promedio de glicemia alcanzados en cada tiempo de la prueba, fueron discretamente más altos en el grupo con antecedentes de desnutrición; sin embargo, en ningún momento la diferencia alcanzó significación estadística al compararlos con los controles (tabla 1 y figura 1).

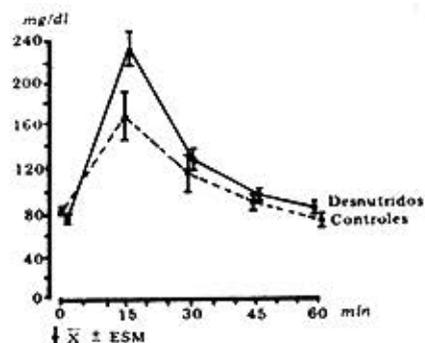


Figura 1. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. Glicemia.

Tabla 1. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa

Glicemia mg/dl (mmol/l)	Tiempo (min)				
	0	15	30	45	60
\bar{X}	*	235,7 (12,9)	128,5 (7,0)	99,4 (5,4)	76,2 (4,1)
	**	82,8 (4,5)	171,2 (9,4)	118,2 (6,5)	91,2 (5,0)
DS	*	67,7 (3,7)	35,2 (1,9)	27,5 (1,4)	21,6 (1,1)
	**	7,8 (0,4)	56,0 (3,8)	43,0 (2,36)	24,3 (1,3)
ESM	*	17,7 (0,9)	9,2 (0,5)	7,4 (0,4)	5,8 (0,3)
	**	3,2 (0,1)	22,8 (1,2)	17,6 (0,9)	9,9 (0,5)

Leyenda:

* Desnutrición n= 15.

** Grupo control n= 6.

ESM: Error estándar de la media.

También en la prueba de tolerancia a la glucosa se valoraron los niveles de insulina; no se encontró diferencia significativa en ningún momento de la prueba entre ambos grupos estudiados (tabla 2 y figura 2).

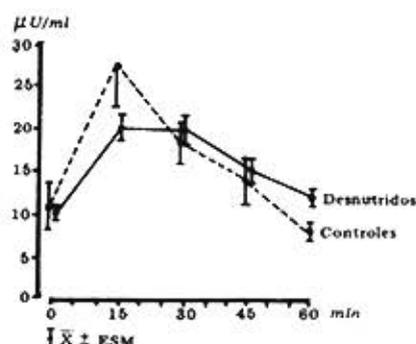


Figura 2. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. Insulinemia.

Tabla 2. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa

Insulinemia Ud/ml	Tiempo (min)				
	0	15	30	45	60
*	9,9	20,9	20,2	15,2	12,8
\bar{X}					
**	11,4	27,9	18,8	14,7	8,7
*	3,3	6,3	6,2	5,2	4,4
DS					
**	8,9	12,8	9,2	7,4	2,6
*	0,9	1,7	1,7	1,4	1,2
ESM					
**	3,6	5,2	3,6	3,0	1,0

Leyenda:

* Desnutrición n = 14.

** Controles n = 16.

ESM: Error estándar de la media.

Además, se estudió el área de glicemia durante la prueba (tabla 3 y figura 3) y las constantes de desaparición de la glucosa del plasma (tabla 4 y figura 4), así como la respuesta insulínica expresada como área bajo la curva (figura 5); en ningún caso se encontró diferencia estadística entre pacientes y controles.

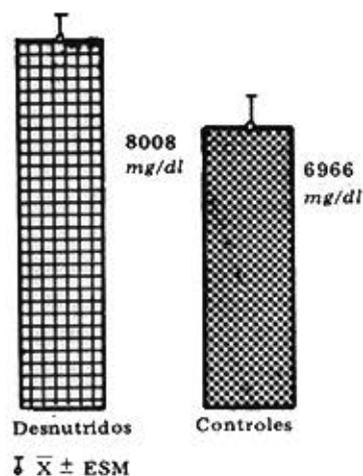


Figura 3. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. Área total de glicemia.

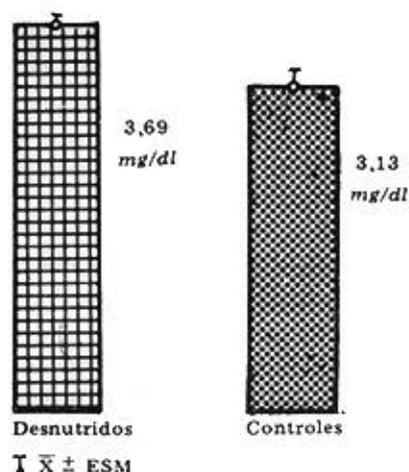


Figura 4. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. Constante K de glicemia.

Prueba de sensibilidad a la insulina. Al analizar el comportamiento de la glicemia durante esta prueba (tabla 5), consideramos que no existe ninguna alteración importante que se señale.

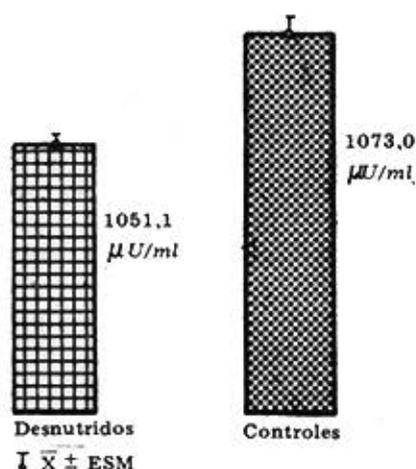


Figura 5. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. Area total de insulina.

Tabla 3. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. Area total de glicemia

	Desnutridos (n = 13)	Controles (n = 6)
mg/dl		
\bar{X}	8 008,00	6 966,00
DS	1 706,07	1 501,00
ESM	472,60	613,00

Leyenda:
ESM: Error estándar de la media.

Tabla 4. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa. Determinación de la constante K

	Desnutridos (n = 15)	Controles (n = 8)
mg/dl		
\bar{X}	3,69	3,13
DS	2,17	2,62
ESM	0,561	0,926

Leyenda:
ESM: Error estándar de la media.

Se determinó GH en 10 pacientes (tabla 6), y se observó niveles basales bajos ($\bar{x} \pm DS = 3,13 \pm 1,85$ mg/ml) los

cuales no aumentan a cifras normales entre los 20 y 30 min.

Tabla 5. Prueba de sensibilidad a la insulina

Glicemia mg/dl (mmol/l)	Tiempo (min)			
	0	20	30	60
*	70 (3,85)	19,6 (1,07)	26,7 (1,46)	50 (2,75)
\bar{X}	84,6	29,7	40,6	59,4
**	(4,6)	(1,6)	(2,2)	(3,2)
*	12,5 (0,68)	6,8 (0,37)	14 (0,77)	27,7 (1,52)
DS				
**	21,9 (1,2)	12,2 (0,6)	11,4 (0,6)	15,8 (0,8)

* Controles n = 8.

** Desnutrición n = 16.

Tabla 6. Prueba de sensibilidad a la insulina

GH mg/ml	Tiempo (min)			
	0	20	30	60
*	21,5	49,5	44,3	40,1
\bar{X} **	3,1	4,9	7,3	11,3
*	17,6	22,1	20	10
DS				
**	1,8	3,7	5,1	13,2

* Controles n = 18.

** Desnutrición n = 10.

Se encontraron niveles promedios significativamente más altos de GH en los controles, para todos los momentos de la prueba, que los determinados en el grupo con antecedentes de DPE.

DISCUSION

Se ha señalado en las formas severas de DPE y en las intermedias entre K y M, tolerancia a la glucosa alterada y secreción a la insulina disminuida frente a diferentes estímulos, tales como glucosa oral o endovenosa, glucagón, arginina y luego de una comida rica en proteínas y glucosa.^{5,7,12}

Estos hallazgos se explican debido a malabsorción por atrofia intestinal o por alteraciones de las funciones pancreáticas y hepáticas. No obstante, aún en la actualidad permanece en duda si estas lesiones persisten o desaparecen después de la recuperación nutricional del paciente.

A estos efectos *James y Coore*^{1,3} detectaron en pacientes recuperados, luego de una dieta hipercalórica de 3 meses de duración, que tanto la secreción de insulina como la tolerancia a la glucosa permanecían alteradas. Por otro lado, *Barbezat*, ha señalado que el páncreas puede permanecer dañado en las formas crónicas de desnutrición, pero no en las agudas.

También se ha planteado, que en los pacientes en que se ha encontrado persistencia de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono después de la recuperación nutricional, puede ser debido a que el niño al retornar a su medio aun después de la recuperación, puede mantenerse subalimentado, ya que las condiciones socioeconómicas no han cambiado; así como se ha enfatizado en la importancia de relacionar estos hallazgos con la severidad o la duración de la desnutrición.

Kajubi^{1,5} al estudiar adolescentes que tuvieron desnutrición en el 1er año de vida, señala que la secreción de insulina y la tolerancia a la glucosa eran normales. Estos hallazgos coinciden con los encontrados por *Pimstone*^{1,2} al evaluar niños con antecedentes de desnutrición 10 años antes del estudio. Como hemos señalado, nuestros resultados coinciden en este aspecto con lo encontrado por los autores antes mencionados, al obtener niveles normales de secreción de insulina y tolerancia a la glucosa normal.

Por otro lado, en las formas severas de DPE la producción y/o secreción de GH varía en relación con diversos aspectos de la enfermedad.

Se señala que la GH está elevada en el kwashiorkor^{18,23} y es normal²⁴ o subnormal²⁵ en el marasmo, sin embargo son escasas las investigaciones realizadas en pacientes con formas leves de desnutrición proteico-energética.

Así se han informado niveles normales de GH en pacientes con antecedentes de haber padecido kwashiorkor en la infancia. *Youlton* en 1972¹⁶ al estudiar niños y adolescentes con baja talla y antecedentes de desnutrición, encontró que la secreción de GH era inferior a la verificada en niños controles, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas.

Se ha sugerido que la disminución de los niveles basales de GH puede ser un efecto adaptativo frente a la subalimentación crónica; esto apoyaría los argumentos de *Monckeborg*, de que el niño disminuye su tasa de crecimiento lineal para mantener en equilibrio su función corporal, más acorde a la ingesta proteico-energética disminuida.²⁶

Recientemente se ha informado niveles bajos de somatomedinas (SM)²⁷ así como la presencia de inhibidores específicos para la SM en el plasma de estos niños. La presencia de estos inhibidores de las SM se ha tratado de explicar como un elemento protector para el organismo, en pacientes en que la carencia puede poner en peligro la supervivencia. Hasta el momento actual no existen estudios de la actividad de las SM o sus inhibidores en niños con formas leves de desnutrición proteico-energética.

En este estudio al analizar el comportamiento general de la GH podemos considerar que nuestros pacientes tienen un déficit parcial de GH; es posible que éste sea la explicación del retraso estatural observado en estos niños. Quizás la DPE que se produce en los primeros años de la vida, ocasiona como secuela, una deficiencia de GH, la cual puede ser

agravada en mayor o menor grado de acuerdo con el nivel alimentario ofrecido durante el resto de la niñez.

A base de estos resultados consideramos, que en todo niño con antecedentes de DPE que presente retraso estatural importante (inferior al 10 percentil) debe ser evaluada la secreción de GH.

SUMMARY

Peláez, D.; F. Carvajal: *Insulin and growth hormone levels in children with pondostatural retardation due to nutritional cause.*

Results of the study of insulin and growth hormone secretion carried out in 20 children with history of EPD and present pondostatural retardation due to nutritional cause, are presented. Glucose tolerance test, measuring glycemia, insulin, total glycemia and insulin area and K constant, was performed to patients and controls. At the evaluation of such results non-alteration was found in metabolism of carbohydrates. Growth hormone secretion was also analyzed in these children through insulin sensitivity test. It was concluded that our patients presented a partial growth hormone deficiency; and need of the evaluation of such condition in every child with history of DPE and important pondostatural retardation is stressed.

RÉSUMÉ

Peláez, D.; F. Carvajal: *Niveaux d'insuline et d'hormone de croissance chez des enfants avec retard pondo-statural de cause nutritionnelle.*

Il est présenté les résultats de l'étude de la sécrétion d'insuline et d'hormone de croissance réalisée sur 20 enfants avec des antécédents de déficit protéico-énergétique (DPE) et avec retard pondo-statural actuel de cause nutritionnelle. Chez ces malades et chez des contrôles, il a été réalisé l'épreuve de tolérance au glucose, dans laquelle on a mesuré: la glycémie, l'insuline, l'aire totale de glycémie et d'insuline et la constante K. L'évaluation de ces résultats n'a pas révélé d'altération dans le métabolisme des hydrates de carbone. Chez ces enfants, il a aussi été analysé la sécrétion de GH au moyen de l'épreuve de sensibilité à l'insuline. Il a été constaté que les malades avaient un déficit partiel de GH. Enfin, l'accent est mis sur le besoin d'évaluer cette condition chez tout enfant avec des antécédents de DPE et montrant un retard statural important.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin, J.M.: Disorders of growth. *Medicine* 1st Ser 3: 229, 1975.
2. Reading article. Growth after Kwashiorkor. *Br Med J* 2: 495, 1970.
3. Amador, M.: Influencia de la nutrición sobre el crecimiento somático. *Rev Cub Ped* 47: 535, 1975.
4. Godard, C.: Review: The endocrine glands in infantile malnutrition. *Helv Paediatr Acta* 29: 5, 1974.
5. Aballi, A.J.: Disturbances of carbohydrate metabolism in infantile malnutrition. *Rev Cub Ped* 22: 209, 1950.
6. Oxaman, S. et al.: Disturbances of carbohydrate metabolism in infantile marasmus. *Am J Clin Nutr* 21: 1285, 1968.
7. Becker, D.J. et al.: Insulin secretion in protein calorie malnutrition. I. Quantitative abnormalities and response to treatment. *Diabetes* 20: 542, 1971.
8. Milner, R.D.G.: Metabolic and hormonal response to glucose and glucagon in infantile malnutrition. *Pediatr Res* 5: 33, 1971.

9. *Anthony, M.E.; G.R. Falcona*: Plasma insulin and glicagon levels in protein malnourishec rats. *Metabolism* 23: 303, 1974.
10. *Becker, D.L. et al.*: The relation between insulin secretion, glucose tolerance, growth hormone and serum proteins in protein calorie malnutrition. *Pediatr Res* 9: 35, 1975.
11. *Godard, C.; G.R. Zahnd*: Growth hormone and insulin in severe infantile malnutrition. II. Plasma insulin growth hormone during intravenous glucose tolerance test. *Helv Paediatr Acta* 3: 276, 1971.
12. *Payne-Robinson, H.M. et al.*: Hormonal control of weight gain infants recovering from protein energy malnutrition. I. The effect of insulin and metabolic rate. *Pediatr Res* 14: 28, 1980.
13. *James, W.P.T.; H.G. Coore*: Persistent impairment of insulin secretion and glucose tolerance alter malnutrition. *Am J Clin Nutr* 23: 386, 1970.
14. *Cook, G.C.*: Glucose tolerance after kwashiorkor. *Nature* 214: 1295, 1967.
15. *Kajubi, S.K.*: The endocrine pancreas after kwashiorkor. *Am J Clin Nutr* 25: 1140, 1972.
16. *Youlton, R.*: Serum growth hormone and growth activity in children and adolescents with present or past malnutrition. *Am J Clin Nutr* 25: 1179, 1972.
17. *Pimstone, B.*: Endocrinological function in protein-calorie malnutrition. *Clin Endocrinol* 5: 79, 1976.
18. *Jiménez González, R.*: Estudios endocrino-metabólicos en malnutrición proteico calórica del lactante (Barcelona). *Arch Ped* 29: 583, 1978.
19. *Jordán, J. et al.*: Investigación nacional de crecimiento y desarrollo, Cuba, 1972-1974. *Rev Cub Ped* 49: 367, 1977.
20. *Greulich, W.W.; S.I. Pyle*: Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Ed. 2, Palo Alto, California, Stanford University Press, 1959.
21. *Glusoca por Hexoquinasa. Método automatizado. Autoanalizadores Technicon Modelo MT-II.* Basado en: Schmidt, F.H. *Klin Wochenschr* 39: 1244, 1961.
22. *Hales, C.N.; P.J. Randle*: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Biochem J* 88: 137, 1963.
23. *Whitehead, R.; G. Alleyne*: Pathophysiological factors of importance in protein-calorie malnutrition. *Br Med Bull* 28: 72, 1972.
24. *Raghuramulo, N.*: Growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 166, 1974.
25. *Beas, F. et al.*: Plasma growth hormone levels in severe infantile malnutrition. *J Pediatr* 77: 721, 1970.
26. *Monckeberg, F. et al.*: Human growth and infant malnutrition. *Pediatrics* 31: 58, 1963.
27. *Van den Brande, J.; M. Ducaju*: An improved technique for measuring somatomedin activity in vitro. *Acta Endocrinol* 75: 233, 1974.

Recibido: 11 de febrero de 1985. Aprobado: 7 de marzo de 1985.

Dr. *Francisco Carvajal*. Departamento de Endocrinología Infantil, Instituto Nacional de Endocrinología, Hospital "Pedro Borrás", 27 y F, Ciudad de La Habana 4, Cuba.

GUIDE SU SALUD

NO FUME...