



ORIGINAL

Talla final en diabéticos tipo 1 diagnosticados en la edad pediátrica

R. Galera Martínez*, E. García García, M.D. Gámez Gómez, J.L. Gómez Llorente, P. Garrido Fernández y A. Bonillo Perales

Unidad de Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

Recibido el 17 de enero de 2008; aceptado el 1 de noviembre de 2008

On-line el 7 de febrero de 2009

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;
Talla final;
Glucohemoglobina media;
Crecimiento

Resumen

Objetivo: describir la talla final y la ganancia sobre la talla diana, en un grupo de niños diabéticos tipo 1 y analizar su relación con distintas variables.

Pacientes y métodos: estudio retrospectivo de 52 pacientes (27 mujeres) diagnosticados de diabetes tipo 1 antes de los 14 años y seguidos hasta la talla final. Variables principales: talla final, talla diana, tiempo de evolución de la diabetes, glucohemoglobina (HbA_{1c}) media, requerimiento insulínico, índice de masa corporal, enfermedades autoinmunes asociadas.

Resultados: al inicio de la diabetes la escala de desviación estándar (EDE) de talla se encontraba ligeramente por encima de la media (0,734 en varones y 0,563 en mujeres). A lo largo de la evolución se produce una pérdida de talla generalizada, más acusada en varones en etapa prepuberal ($p = 0,016$). La talla final alcanzada fue $173,14 \pm 5,28$ cm en varones (EDE = $-0,034$) y $161,9 \pm 6,97$ cm en mujeres (EDE = $0,385$). La ganancia de talla fue $1,56 \pm 3,66$ cm en varones y $2,26 \pm 6,13$ cm en mujeres. La única variable relevante relacionada significativamente con la ganancia de talla fue la HbA_{1c} media (pérdida de 2 cm por cada aumento del 1% de HbA_{1c} media a igualdad del resto de las variables).

Conclusiones: nuestros resultados indican que, aunque al inicio de la diabetes los niños tienen una talla algo mayor que la de la población de referencia, se produce una pérdida de talla durante la evolución de la enfermedad, más acusada en varones en periodo prepuberal. Ello produce que la talla final de los varones se encuentre ligeramente por debajo de la media, mientras que las mujeres alcanzan una talla final similar a la de la población de referencia. Ambos sexos alcanzaron su talla diana, pero en varones la ganancia sobre ésta fue escasa. El mal control metabólico se relacionó con la menor ganancia de talla en niños diabéticos.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: r.galera@yahoo.es (R. Galera Martínez).

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
Final height;
Glycated haemoglobin;
Child growth

Final size attained in type 1 diabetes children**Abstract**

Objective: To describe the final height and height-gain in relation to target height, in children with type 1 diabetes mellitus, and analyse their relationship to different variables.

Patients and methods: Retrospective analysis of the growth data of 52 children (27 girls) diagnosed with type 1 diabetes mellitus before 14 years old, and followed up until their final height was attained. Main variables: final height, target height, illness duration, glycated haemoglobin (HbA_{1c}), insulin dose, BMI, and other autoimmune diseases.

Results: The height SDS (standard deviation scale) at diagnosis was slightly higher (0.734 in boys and 0.563 in girls). During the development of the disease, a growth reduction was seen, which was significantly higher in boys of prepubertal age ($p = 0.016$). The mean final height attained was 173.14 ± 5.28 cm in boys and 161.9 ± 6.97 cm in girls. Height gain was 1.56 ± 3.66 in boys (SDS = -0.034) and 2.26 ± 6.13 in girls (SDS = 0.385). The only variable significantly related to height gain was mean glycated-haemoglobin (growth reduction of 2 cm for every increment of 1% in mean glycated-haemoglobin).

Conclusions: At onset, diabetic children were slightly taller than the general population. A growth reduction was shown as the disease developed, significantly higher in boys of prepubertal age. The final height in boys was slightly lower than the mean, but in girls was similar to the general population. Both sexes attained their target height, although the height gain was less in boys. Poorer metabolic control was associated with reduced height gain.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica, con una incidencia en nuestro medio de 26 casos nuevos/100.000 habitantes/año en menores de 14 años¹. Los efectos en el crecimiento y el desarrollo de la DM1 no han sido aún aclarados. Se ha constatado de forma amplia la pérdida de talla a lo largo de la evolución de la enfermedad²⁻¹²; sin embargo, sólo algunos autores refieren menor talla adulta en estos pacientes^{3,6,13,14}. Algunos estudios refieren que el crecimiento de los niños afectados de DM1 es independiente del grado de control metabólico^{8,9,15,16} y la duración de la enfermedad^{4,5,8,9}, mientras que otros reflejan la influencia de estos factores^{2,7,10,11,17-19}. Igualmente ocurre cuando se discute qué fase del crecimiento se afecta en estos pacientes, o si hay o no retraso del inicio puberal y la menarquia^{3,6,13}. Por lo tanto, son muchos los puntos de controversia en este tema que precisan ser aclarados, y muchas las dudas que nos plantea. Por ellos creemos pertinente el estudio de nuestra casuística.

Los objetivos de nuestro estudio son, primero, describir la talla final y la ganancia de talla sobre la talla diana en un grupo de niños diabéticos tipo 1 y, segundo, analizar su relación con distintas variables.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo realizado en la unidad de endocrinología pediátrica de un hospital de segundo nivel, en el periodo comprendido entre enero de 1993 y septiembre de

2007. Se incluyó a los pacientes diagnosticados de DM1 antes de los 14 años, y que han sido seguidos en nuestra consulta hasta alcanzar la talla final. Se excluyó a los pacientes con otras enfermedades crónicas no autoinmunes que pudieran haber afectado al crecimiento. Finalmente, se incluyó a 52 pacientes en el estudio.

Los pacientes fueron revisados en nuestra consulta cada 3 meses; en cada revisión se recogieron los datos de talla (cm) y peso (kg). Al debut consideramos el peso a los 3 meses del diagnóstico, para minimizar el efecto del estado catabólico y de deshidratación que presentan algunos pacientes al comienzo de la enfermedad. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) en todos los casos. Se recogió la talla final en todos ellos (la talla que presenta el individuo cuando la velocidad de crecimiento es nula en los últimos 6 meses o bien menor de 1 cm/año).

Todos los pacientes habían seguido un régimen intensivo de tratamiento insulínico y habían recibido la misma educación diabetológica. Los pacientes eran tratados con 3 dosis de insulina al día (mezcla de NPH y análogo lispro) o 4 o 5 dosis al día aquellos que utilizaban análogo glargina como insulina basal. Se realizó una medición de glucohemoglobina (HbA_{1c}) capilar (DCA) en cada revisión trimestral y, anualmente, una determinación plasmática determinada por cromatografía líquida de alta presión (valores normales, 3-5%). Se calculó la media de las distintas determinaciones plasmáticas (HbA_{1c} media) para expresar el grado de control metabólico medio a lo largo de la evolución.

Igualmente registramos la edad de inicio de la enfermedad, la edad de inicio pubertad (definida en varones como testes de 4 ml y en mujeres como desarrollo del botón mamario), la edad de la menarquia en mujeres, y la edad en

que alcanzaron la talla final. Se calculó el tiempo de evolución de la diabetes (tiempo transcurrido entre el inicio de la diabetes y el momento en que se alcanza la talla final) y la duración del periodo puberal. Se recogió información acerca de otros posibles factores relacionados con el crecimiento de estos niños, tales como el requerimiento insulínico (U/kg/día) en cada visita o las enfermedades autoinmunes concomitantes (tiroiditis o celiaquía). A todos los pacientes se les realiza anualmente, según protocolo, analítica plasmática que incluye perfil lipídico, analítica de orina con determinación de microalbuminuria, fondo de ojo y toma de presión arterial, sin que ningún paciente presentara ninguna complicación crónica que pudiera repercutir en su crecimiento ni en el desarrollo puberal.

Se calculó la talla diana (definida en varones como talla paterna+talla materna/2+6,5 cm, y en mujeres, talla paterna+talla materna/2-6,5 cm) y la ganancia de talla (diferencia entre la talla final y la talla diana).

Finalmente, comparamos nuestros datos con los de nuestra población de referencia²², calculando para ello los EDE de talla e IMC, en relación con dicha población.

Método estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Para responder al primer objetivo de nuestro estudio se realizó un análisis estadístico descriptivo, y se aplicó el test ANOVA de medidas repetidas para variables paramétricas. Para el análisis estadístico inferencial, se realizó una regresión lineal múltiple incluyendo la talla final como variable dependiente. Para ello, se realizó primero una regresión lineal univariable entre la talla final (variable dependiente) y las variables que mostraron relación lineal con la talla final. Las variables con significación fueron incluidas en un modelo multivariable. Un valor de 0,05 se usó como umbral de significación estadística. Se utilizó el programa SPSS versión 12.0 para Windows.

Resultados

De los 52 pacientes, 25 eran varones y 27, mujeres. La media \pm desviación estándar de la edad de debut fue $8,05 \pm 3,9$ años (en 42 niños se inició en periodo prepuberal), y la media de duración de la diabetes fue $7,59 \pm 3,39$ años en varones y $7,72 \pm 4,35$ años en mujeres, sin diferencias significativas entre sexos ($p = 0,92$). La edad de inicio de la pubertad fue $12,7 \pm 0,94$ años en varones y $10,65 \pm 0,99$ años en mujeres. En éstas, la edad de la menarquía fue $13,12 \pm 0,88$ años. La duración de la pubertad fue $6,07 \pm 3,55$ años en varones y $4,24 \pm 3,08$ años en mujeres, con ganancia puberal de $20,41 \pm 4,69$ cm en varones y $18,9 \pm 3,8$ cm en mujeres.

En el momento del debut nuestros pacientes no tenían ninguna otra enfermedad autoinmune. Durante la evolución 5 mujeres presentaron tiroiditis autoinmune; 1, celiaquía y en una paciente coexistieron tiroiditis y celiaquía. Ningún varón presentó enfermedad autoinmune durante el estudio.

La media de HbA_{1c} fue $7,79 \pm 0,86\%$, sin diferencias significativas entre varones ($7,55 \pm 0,93\%$) y mujeres ($8 \pm 0,73\%$) ($p = 0,055$). En cuanto a los requerimientos insulínicos, se observó un incremento progresivo a lo largo

de la evolución, sin diferencias significativas entre ambos sexos (promedio de la dosis de insulina recibida durante la fase de desarrollo prepuberal: varones, 0,59 y mujeres, 0,67 U/kg/día [$p = 0,3$]; en la pubertad: varones, 0,9 y mujeres, 1,02 U/kg/día [$p = 0,13$]; al alcanzar la talla final: varones, 0,88 y mujeres, 0,99 U/kg/día [$p = 0,06$]).

La talla final fue $173,14 \pm 5,28$ cm en varones y $161,9 \pm 6,97$ cm en mujeres. La evolución de la EDE de talla e IMC al inicio de la enfermedad, el inicio puberal y al alcanzar la talla final se muestra en la figura 1. Podemos observar que, al debut, la talla media de nuestros pacientes era ligeramente mayor que la media (EDE de talla al inicio, 0,734 en varones y 0,563 en mujeres, sin diferencias significativas entre sexos ($p = 0,69$)). Posteriormente, en los varones, se observa una pérdida significativa de EDE de talla en el periodo prepuberal ($p = 0,016$) y, aunque hay un repunte durante la pubertad, la talla final queda por debajo de la media (EDE de talla = $-0,034$). En mujeres, sin embargo, aunque se observa una ligera pérdida de talla en la etapa puberal, no hay variaciones significativas en la EDE de talla durante la evolución, y la talla final se encuentra en

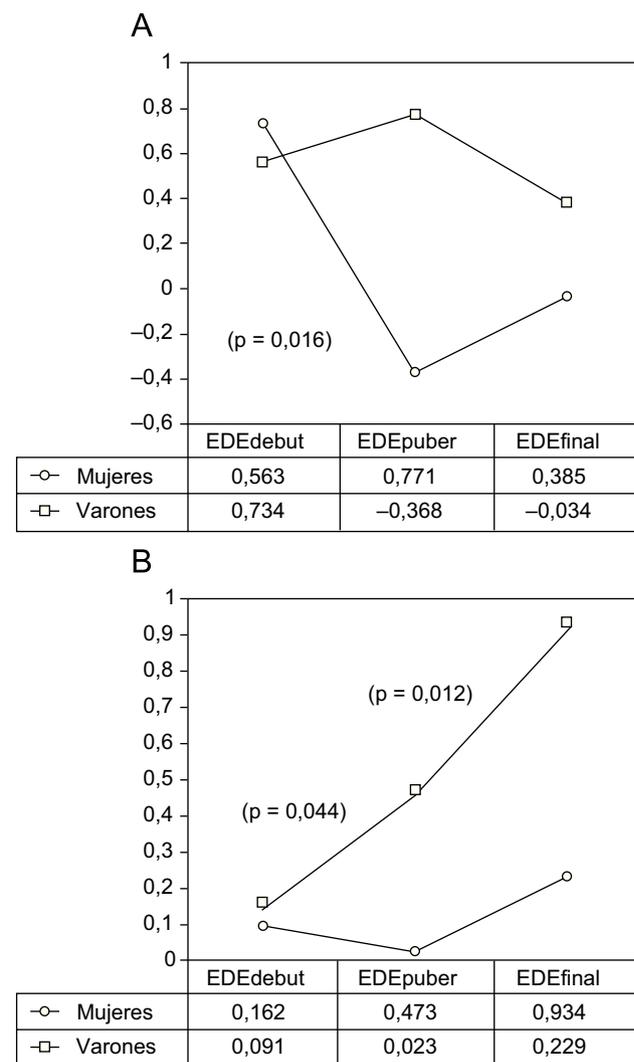


Figura 1 A: evolución en la escala de desviación estándar (EDE) de la talla. B: evolución EDE del índice de masa corporal (IMC).

valores de normalidad (EDE de talla = 0,385). El IMC permanece sin variaciones en los varones a lo largo de la evolución, pero experimenta un incremento significativo en mujeres, tanto en el periodo prepuberal ($p = 0,044$) como en la etapa puberal ($p = 0,012$).

La ganancia de talla (talla final – talla diana) en mujeres fue $2,26 \pm 6,13$ cm, y en varones de $1,56 \pm 3,66$ cm. Del total de la muestra, 18 pacientes no alcanzaron su talla diana (6 varones y 12 mujeres), en 16 de ellos el inicio de la

enfermedad fue en la etapa prepuberal. Entre el grupo de pacientes que alcanzó o superó su talla diana y aquellos que se quedaron por debajo de ésta, tan sólo hubo diferencias significativas en las cifras de HbA_{1c} media ($7,52 \pm 0,74\%$ en aquellos que alcanzaron o superaron su talla diana frente a $8,28 \pm 0,85\%$ en aquellos que no la alcanzaron) ($p = 0,002$) (figs. 2 y 3).

Al realizar la regresión lineal múltiple, la única variable relevante que se relacionó de forma significativa con la talla final fue la HbA_{1c} media ($p = 0,029$): pérdida de 2 cm de talla final por cada aumento del 1% de HbA_{1c} media a igualdad del resto de las variables. La talla diana mostró una correlación positiva con la talla final ($p < 0,001$). Ni el sexo ni la edad de inicio o duración de la enfermedad, los requerimientos insulínicos, el IMC al comienzo, inicio puberal o al alcanzar la talla final, o la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes, se relacionaron de forma significativa con la talla final (tabla 1).

Discusión

Al diagnóstico, la talla al inicio en ambos grupos se encuentra ligeramente por encima de la media poblacional, lo cual se ha descrito ampliamente^{4,7,9,10,20}; esta mayor talla al inicio se atribuye a una mayor insulinización en la fase prediabetes, secundaria a la destrucción de las células beta, que causa una aceleración del crecimiento en esta etapa. Una vez finalizado este fenómeno, sería esperable la pérdida de EDE de talla durante la evolución de la enfermedad, es decir, una «desaceleración» fisiológica que compensase la aceleración anterior. Así ocurre en las mujeres, quienes alcanzan una talla final por encima de la media poblacional, aunque con una ligera pérdida de EDE de talla respecto al debut, lo cual coincide con otros trabajos^{2,4,5,7-12}.

En los varones, sin embargo, observamos una marcada pérdida de talla en la etapa prepuberal, y su talla final se encuentra ligeramente por debajo de la media poblacional. Las diferencias entre sexos en el crecimiento de niños diabéticos tipo 1 han sido descritas en distintos trabajos^{5,13,21}, aunque con resultados contradictorios. No podemos atribuir estos resultados a diferencias entre sexos en EDE de talla al inicio, duración de la enfermedad, peor control metabólico o distinto requerimiento insulínico en esta etapa, pues no hay diferencias significativas. El número de pacientes con inicio en la etapa prepuberal es similar en ambos sexos. El IMC prepuberal, mayor en mujeres, no se

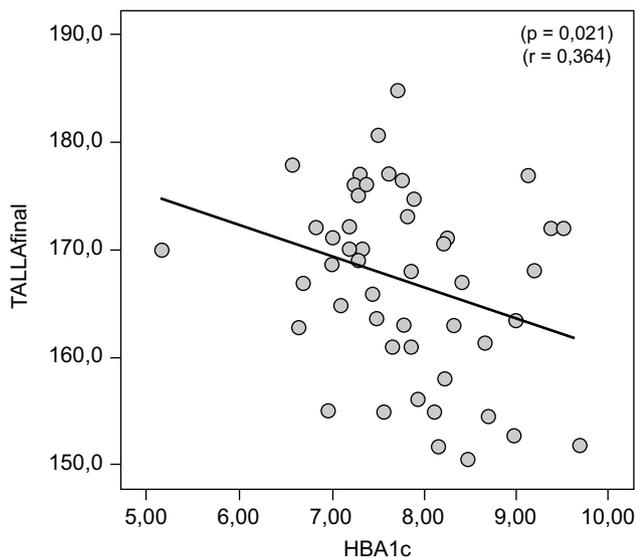


Figura 2 Relación entre talla final y glucohemoglobina media.

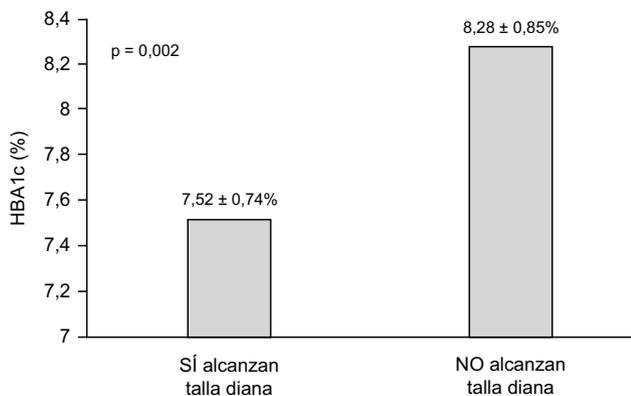


Figura 3 Glucohemoglobina media al alcanzar la talla diana.

Tabla 1 Regresión lineal múltiple. Variable dependiente: talla final

	Coefficiente β	Error estándar	p
Sexo	-0,775	2,708	0,776
Edad al inicio de la diabetes (años)	0,83	0,614	0,893
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	-0,103	0,577	0,86
IMC al alcanzar talla final	0,004	0,259	0,989
Dosis de insulina al alcanzar talla final (U/kg/día)	-0,593	4,117	0,886
HbA _{1c} (%)	-2,005	0,891	0,029

HbA_{1c}: glucoemoglobina; IMC: índice de masa corporal.
R² = 0,69.

relaciona con la talla final, como reflejan los resultados de la regresión logística.

Nuestros pacientes alcanzan, por término medio, su talla diana. En varones la ganancia media sobre la talla diana es escasa. Este hecho podría compensarse, en parte, por el crecimiento residual que los varones españoles experimentan hasta los 21 años (1,21 cm)²², pero aun muchos de nuestros pacientes quedarían por debajo de los 6 cm de ganancia de talla media de la población de referencia²². Sólo algunos estudios han analizado la ganancia de talla sobre la talla diana; por un lado se sitúan aquellos que no encontraron diferencias significativas^{4,8,9,12,21}, y por otro, los que refieren que los pacientes diabéticos no alcanzaron su potencial genético^{3,14,10,23}.

La influencia del grado de control metabólico en la talla final y la ganancia de talla, antes mencionada, constituye la principal conclusión de nuestro estudio. Esta influencia coincide con otros trabajos previos^{7,10,11,13,19,23}, aunque, como en casi todo lo relacionado con el crecimiento de los niños diabéticos tipo 1, es un tema controvertido^{2,4,5,16}. Donaghue et al²³, en un reciente análisis retrospectivo con 451 pacientes, demostraban la correlación entre mal control metabólico y pérdida en la EDE de talla tras 5 años de evolución de la diabetes. Holl et al¹⁰ demostraron una reducción significativa de talla en pacientes pediátricos con inicio en la edad prepuberal y HbA_{1c} media >7%, en comparación con aquellos con buen control metabólico. Ahmed et al¹³ también demuestran la influencia negativa del mal control metabólico en el crecimiento puberal máximo en ambos sexos y Dane et al⁷ confirman estos resultados en un estudio prospectivo con 634 pacientes. El cumplimiento de los objetivos de buen control metabólico, por tanto, mejorará el pronóstico de ganancia de talla, lo cual, entre otras cosas, supone un dato clínico de gran interés y una importante motivación para el paciente y sus familiares en el logro de dichos objetivos.

La fase del crecimiento que se afecta en estos pacientes supone otro punto de debate. Observamos una pérdida de talla en varones debida, fundamentalmente, a pérdida prepuberal, pues la ganancia puberal coincide con la población de nuestro medio²². La afectación del periodo de crecimiento prepuberal ha sido descrita en algunos trabajos^{10,24,25}, aunque tampoco es una discusión zanjada, como reflejan otros resultados^{6,13}. En relación con este punto, hay datos que avalan que la edad de inicio y la duración de la enfermedad influyen en el crecimiento de estos niños. Brown et al¹² refieren que el inicio precoz en edad preescolar se relaciona con una ligera pérdida de la talla final. Datos que han sido confirmados por otros autores¹⁰, que reflejan que la talla de los pacientes diagnosticados antes de la pubertad era significativamente menor que la de aquellos con inicio en edades puberales o pospuberales. En nuestro estudio, comprobamos que en la mayoría de los pacientes que no alcanzaron su talla diana la enfermedad se había iniciado en etapa prepuberal. La edad al inicio y el tiempo de evolución muestran una relación lineal con la ganancia de talla (a mayor evolución, menor ganancia de talla), aunque ésta no llega a ser significativa, lo que podría deberse al tamaño muestral, que supone la principal limitación de nuestro estudio. Proponemos, por tanto, la realización de estudios multicéntricos que aglutinen mayor número de pacientes, para intentar aclarar las

muchas controversias que aún existen en relación con el crecimiento de nuestros pacientes diabéticos.

Por último, observamos, una tendencia de las mujeres al sobrepeso, con un incremento progresivo del IMC, más acusado en la etapa puberal, como ha sido ampliamente descrito^{2-7,10,20}, que se ha relacionado con la mayor insulinización de las mujeres en esta etapa.

En conclusión, nuestros resultados indican que, aunque al debut, los niños diabéticos tienen una talla algo superior a la de la población de referencia, se observa una pérdida de talla durante la evolución de la enfermedad, más acusada en varones en periodo prepuberal. Ello produce que la talla final de los varones se encuentre ligeramente por debajo de la media, mientras que las mujeres alcanzan una talla final similar a la de la población de referencia. Ambos sexos alcanzaron su talla diana, pero en varones la ganancia sobre ésta fue escasa. Nuestros resultados también indican que el mal control metabólico se relaciona con la menor ganancia de talla en niños diabéticos.

Bibliografía

1. García García E, Gámez-Gómez MD, Aguilera-Sánchez P, Bonillo-Perales A. Alta incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 14 años en la provincia de Almería, 2001-2005. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:435-6.
2. Luna R, Fluiters E, Rodríguez I, Garcia-Mayor RV. Growth in Type 1 diabetic children. *Diabet Med*. 2004;21:1054-6.
3. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006;20:252-6.
4. Lebl J, Schober E, Zidek T, Baldis S, Rami B, Pruhova S, et al. Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Regul*. 2003;37:153-61.
5. Roldán Martín MB, Escobar-Morreale H, Alonso BM, Barrio CR. Pubertal growth, final height and weight gain in girls diagnosed with IDDM during pre-pubertal period. *An Esp Pediatr*. 1999;51:493-8.
6. Du Caju MV, Rooman RP, Op DB. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res*. 1995;38:607-11.
7. Dane 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;20:281-5.
8. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De Filippo G, et al. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care*. 1997;20:721-4.
9. Huang CY, Lee YJ, Huang FY, Hsu CH, Kao HA. Final height of children with type 1 diabetes: the effects of age at diagnosis, metabolic control, and parental height. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001;42:33-8.
10. 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. *Eur J Pediatr*. 1998;157:972-7.
11. Jos J, Meteyer I, Farkas D, Oberkamp B. Growth of children with insulin-dependent diabetes. Study of 104 cases. *Arch Pediatr*. 1996;3:218-26.
12. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1994;11:182-7.
13. Ahmed ML, Connors MH, Drayer NM, Jones JS, Dunger DB. Pubertal growth in IDDM is determined by HbA_{1c} levels, sex, and bone age. *Diabetes Care*. 1998;21:831-5.

14. Wong GW, Cheng PS, Leung TF. Sex differences on the growth of diabetic children. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50:187–93.
15. Penfold J, Chase HP, Marshall G, Walravens CF, Walravens PA, Garg SK. Final adult height and its relationship to blood glucose control and microvascular complications in IDDM. *Diabet Med.* 1995;12:129–33.
16. Pitukcheewanont P, Alemzadeh R, Jacobs WR, Jones BH, Eberle AJ. Does glycemic control affect growth velocity in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1995;32:148–52.
17. Wise JE, Kolb EL, Sauder SE. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care.* 1992;15:826–30.
18. 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 mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metabol.* 1996;9:569–75.
19. Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(Suppl 3):U109–17.
20. Dunger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2002;58(Suppl 1):66–71.
21. D'Annunzio G, Cortona L, Vitali L, Pessino P, Lorini R. Final height attainment in girls and boys with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;24:187–93.
22. Ferrández Longás A. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta: datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Zaragoza: Fundación Andrea Prader; 2005.
23. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child.* 2003;88:151–4.
24. Dunger DB, Brown M. Diabetes and growth in puberty. *Growth Matters.* 1990;5:10–4.
25. Wise JE, Kolb EL, Sauder SE. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care.* 1992;15:826–30.