

# Crecimiento puberal, talla final y ganancia ponderal en niñas con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada en estadio prepuberal

M<sup>a</sup> B. Roldán Martín, H. Escobar-Morreale\*, M. Alonso Blanco, R. Barrio Castellanos

**Resumen.** Las niñas diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1 en edad prepuberal pueden presentar alteraciones del crecimiento longitudinal y una tendencia al sobrepeso.

**Objetivos:** Evaluar el crecimiento, estirón puberal, talla final y ganancia ponderal en un grupo de niñas con diabetes tipo 1 diagnosticadas en el estadio prepuberal.

**Métodos:** Estudio retrospectivo del crecimiento e índice de masa corporal (IMC) de 17 niñas diabéticas diagnosticadas antes de la pubertad y seguidas desde el diagnóstico de la enfermedad hasta alcanzar la talla final. Se analizan la edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento, tipo de tratamiento (convencional o intensificado) que recibían antes y después del inicio puberal, dosis de insulina y grado de control metabólico.

**Resultados:** La talla final media alcanzada fue de 161±4 cm, dentro del rango normal para su talla diana. La talla al diagnóstico (0.31±0.71) fue normal en relación con la población de referencia, mostrando una reducción significativa al alcanzar la talla final (-0.18±0.77). El IMC en el momento de la talla final (0.99±0.79) aumentó de forma significativa con respecto al obtenido al año del diagnóstico de la diabetes (0.04±0.63). El tipo de tratamiento (convencional o intensificado) no influyó sobre el crecimiento, no observándose tampoco correlación con la edad al diagnóstico de la enfermedad, el tiempo de evolución de la diabetes, la dosis de insulina empleada o el grado de control metabólico.

**Conclusiones:** Las pacientes diabéticas presentan una talla final disminuida respecto a su talla al diagnóstico y una tendencia al sobrepeso durante la pubertad. El control metabólico (dentro del rango mantenido por estas pacientes) o la dosis de insulina no parecen influir sobre el crecimiento de las niñas diabéticas.

*An Esp Pediatr 1999; 51:493-498.*

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 1; crecimiento; índice de masa corporal; control metabólico.

## PUBERTAL GROWTH, FINAL HEIGHT AND WEIGHT GAIN IN GIRLS DIAGNOSED OF INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS DURING THE PREPUBERTAL PERIOD

**Abstract. Objective:** Girls diagnosed of type 1 diabetes mellitus during the prepubertal stage may present reduced longitudinal growth and have a tendency to be overweight after puberty starts. Our objective was to evaluate the growth, pubertal growth spurt, final height and weight gain of diabetic girls diagnosed of insulin dependent diabetes during the prepubertal period.

Unidad de Endocrinología Infantil y Servicio de Endocrinología\*, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.

**Correspondencia:** Raquel Barrio Castellanos. Hospital Ramón y Cajal, Departamento de Pediatría. Carretera de Colmenar Viejo, km. 9,100. 28034 Madrid.

**Recibido:** Febrero 1999

**Aceptado:** Julio 1999

**Patients and methods:** We evaluated retrospectively the longitudinal growth and body mass index (BMI) of 17 girls diagnosed of type 1 diabetes before puberty, from the time of diagnosis until final height. The effects of age at diagnosis, evolution time, insulin therapy (conventional or intensified), insulin dose and metabolic control on growth were analyzed.

**Results:** The final height attained was 161 ± 4 cm, which is within the target height range. The height at diagnosis (0.31 ± 0.71) was normal in relationship to the reference population, showing a significant reduction upon reaching the final height (-0.18 ± 0.77). The BMI was significantly increased when it was compared at final height (0.99 ± 0.79) with the index obtained one year after the onset of diabetes (0.04 ± 0.63). The insulin therapy regimen did not affect the evolution of the patients and no significant relationship existed between the age at diagnosis, duration of diabetes, daily insulin dosage or metabolic control and height or BMI.

**Conclusions:** The final height of type 1 diabetic girls is reduced and adolescent diabetic girls have a tendency to be overweight. Metabolic control (for the range observed in these patients) or insulin dosage does not seem to affect the growth of diabetic girls.

**Key words:** Type 1 diabetes mellitus. Height. Body mass index. Metabolic control.

## Introducción

Los diferentes estudios realizados sobre el crecimiento puberal en niñas con diabetes mellitus tipo 1 muestran resultados controvertidos, sugiriéndose que la edad al diagnóstico, la duración de la diabetes o el grado de control metabólico puedan ser factores implicados en una posible alteración del mismo.

La talla al diagnóstico de la diabetes ha sido referida como normal<sup>(1-6)</sup>, alta<sup>(3,7-11)</sup> o baja<sup>(12,13)</sup> con respecto a niñas sanas de la misma edad. El crecimiento longitudinal puede estar disminuido en niñas y adolescentes diabéticas<sup>(1,2,5,8,14-16)</sup> o puede no aparecer alterado de forma significativa con respecto al de una población control de edad similar<sup>(1-4,17)</sup>.

Algunos estudios muestran que la talla final en niñas diagnosticadas antes de la pubertad está disminuida<sup>(2,18-20)</sup> pero, sin embargo, otros la encuentran normal<sup>(21)</sup>. Se apunta que el retraso del crecimiento puede ser mayor a más largo tiempo de evolución de la diabetes<sup>(1,2,11,14)</sup>. Además, mientras que algunos autores describen que las niñas con diabetes pueden presentar un retraso del crecimiento durante los años prepuberales<sup>(1,5,18,19)</sup> o un retraso en la aparición de la pubertad y una disminución del estirón puberal<sup>(1,2,8,11,17,18)</sup>, otros estudios no observan diferencias en cuanto al patrón de crecimiento y desarrollo de las niñas diabéticas con respecto a la población general<sup>(8,15,22)</sup>.

Tabla I Datos auxológicos, dosis de insulina diarios y niveles de HbA1c de 17 niñas con diabetes tipo 1

	Edad (años)	Talla (DT)	IMC (DT)*	Insulina (u/kg/día)	HbA1c (%) (v.n. 4±0,25)
Diagnóstico	7,5±2,4	0,31±0,71	0,04±0,63	0,9±0,3	8,4±2,2
S <sub>2</sub>	10,8±0,8	0,09±1,02	0,09±0,58	1,0±0,03	7,9±1,3
Menarquía	13,1±1,0	-0,05±1,14	0,39±0,71	1,0±0,03	7,9±1,3
Talla final	15,0±0,5	-0,18±0,77	0,99±0,79	1,0±0,03	7,9±1,3

Los datos aparecen expresados como media±desviaciones típicas (DT). Talla (DT) según tablas de Tanner; IMC (DT) según tablas de Hernández.  
\* IMC considerado un año después del inicio de la diabetes, a 8,5±2,4 años.

La talla final de las pacientes diabéticas parece situarse dentro de límites normales<sup>(21-25)</sup> cuando el control metabólico de la diabetes es adecuado, observándose una tendencia al sobrepeso<sup>(17,26-30)</sup>. Los cambios hormonales y la insulinoresistencia que se producen durante la pubertad hacen difícil conseguir un buen control de la diabetes durante esta época de la vida. El tratamiento insulínico intensificado probablemente contribuya a mejorar el control y el crecimiento en las pacientes diabéticas, teniendo como contrapartida el hecho de que las adolescentes tengan una mayor ganancia ponderal.

## Objetivos

Evaluar el crecimiento, estirón puberal, talla final y ganancia ponderal en un grupo de niñas con diabetes tipo 1 diagnosticadas antes del inicio de la pubertad.

## Pacientes y métodos

Estudiamos de forma retrospectiva el crecimiento y los factores que podían influir sobre la ganancia de talla y peso de 17 niñas diagnosticadas de diabetes tipo 1 en un estadio prepuberal.

El desarrollo puberal fue evaluado de acuerdo con los estadios de Tanner<sup>(31)</sup>. Expresamos la talla en desviaciones típicas (DT) de Tanner<sup>(32)</sup>, de acuerdo con tablas y gráficos de crecimiento longitudinal. Expresamos la evolución del peso en forma de IMC, que es un buen índice para valorar el sobrepeso. Como las tablas de Tanner hacen referencia al peso expresado en kilogramos, preferimos valorar el IMC expresado en DT según las tablas españolas<sup>(33)</sup>.

Los datos se expresaron en media±DT.

Recogimos los datos correspondientes a la talla en el momento del diagnóstico, al inicio de la pubertad (S<sub>2</sub>), en el momento de la menarquía, y a la talla final (definida como un incremento de la talla menor de 0.5 cm durante el último año). Como la mayoría de los pacientes se encuentran deshidratados y en un estado catabólico al diagnóstico de la diabetes, consideramos para el estudio el peso de las niñas un año después del diagnóstico de la enfermedad y en los estadios antes referidos. Se calculó el IMC (kg/m<sup>2</sup>) en todos los casos y se expresó en DT. Las pacientes fueron talladas por personal entrenado, utilizando los mismos tallímetro y báscula.

Evaluamos el grado de control metabólico mediante la de-

terminación de la media de los valores de HbA1c durante el estadio prepuberal y en la pubertad. La HbA1c fue medida mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando un equipo Menarini (valores normales: 4,0±0,25).

Consideramos otros posibles factores que podían influir sobre el crecimiento de las pacientes, tales como la edad al diagnóstico, tiempo de evolución, tipo de tratamiento insulínico (convencional o intensificado) y dosis de insulina (u/kg/día) que las niñas recibían al diagnóstico de la enfermedad, al inicio de la pubertad, en el momento de la menarquía y a la talla final. También valoramos la duración total de la pubertad. Las pacientes que seguían un tratamiento convencional recibían dos inyecciones diarias de insulina, aun cuando se realizaban múltiples glucemias capilares y autocontrol, las pacientes en tratamiento intensificado recibían 3 o más dosis de insulina diarias. Todas ellas habían recibido la misma educación diabetológica.

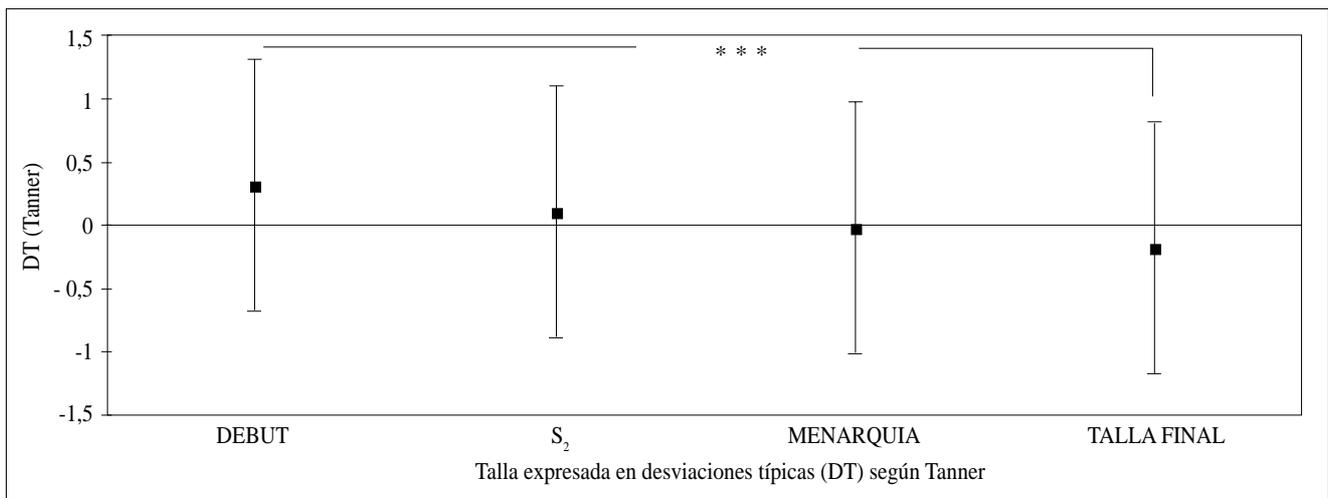
Para estimar la evolución de la talla y del IMC en los cuatro estadios considerados en nuestro estudio se aplicó un análisis de la varianza para medidas repetidas (ANOVA). La normalidad de la distribución fue valorada mediante el test de Wilcoxon. Las comparaciones entre los datos de los grupos en dos estadios del estudio fueron realizados mediante tests de Student de dos colas para datos pareados. Las diferencias fueron consideradas como significativas con p<0.05. Se calcularon coeficientes de correlación entre los efectos de las diferentes variables o factores estudiados y los cambios que podían ejercer sobre la talla o el IMC a lo largo de los años.

## Resultados

Los datos auxológicos, de dosis de insulina diaria y niveles de HbA1c, aparecen recogidos en la tabla I, expresados como media ± DT.

Todas las pacientes fueron diagnosticadas antes de la pubertad y ninguna presentaba otra enfermedad crónica asociada en el momento del estudio.

Al diagnóstico, la talla y el IMC de las niñas diabéticas se encontraron dentro de rangos de normalidad para la población de referencia. La duración media de la diabetes desde el diagnóstico de la enfermedad hasta que las niñas alcanzaron la talla final fue de 7,8±2,3 años y la duración media de la pubertad, de 4,5±0,9 años.



**Figura 1.** Evolución de la talla en 17 niñas con diabetes tipo 1.

En el momento del estudio nueve pacientes seguían tratamiento insulínico convencional y ocho pacientes recibían tratamiento intensificado con 3 ó 4 dosis al día. Desde el inicio de la pubertad los requerimientos de insulina diarios se incrementaron y algunas pacientes que seguían tratamiento convencional pasaron a recibir tratamiento intensificado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la dosis de insulina y el grado de control de la diabetes (HbA1c) de las diferentes pacientes durante los estadios prepuberal y puberal.

La talla final alcanzada fue de  $161 \pm 4$  cm, dentro del rango normal para su talla diana. La ganancia puberal total de talla (talla final-talla en estadio S<sub>2</sub>) fue de  $20 \pm 4$  cm.

La evolución de la talla, expresada en DT, mostró una disminución significativa cuando se comparó la talla al diagnóstico con la talla final (ANOVA para medidas repetidas:  $\lambda$ -Wilks 0,57  $F$  3,45  $p < 0,05$ , seguido por el test de Student para muestras pareadas  $t$ : 3,42  $p < 0,005$ ). Esta disminución se observó ya como una tendencia no significativa con respecto al diagnóstico en el momento de la menarquía ( $t$ : 1,79  $p < 0,10$ ). Figura 1.

El IMC, expresado en DT, presentó una tendencia al aumento que no fue significativa en la menarquía (ANOVA para medidas repetidas:  $\alpha$ -Wilks 0,42  $F$  6,36  $p < 0,01$ , seguido por el test de Student para muestras pareadas  $t$ : -2,11  $p = 0,51$ ), siendo estadísticamente significativa cuando se comparó el IMC final con el IMC que las pacientes presentaban un año después del diagnóstico (test de Student para muestras pareadas  $t$ : -4,57  $p < 0,001$ ). Figura 2.

El régimen de tratamiento insulínico no influyó sobre la evolución de la talla o el IMC. No se encontró una relación significativa entre las dosis de insulina diarias y los valores de HbA1c y los cambios observados en la talla o el IMC.

La edad al diagnóstico de la diabetes y la duración de la enfermedad no afectaron tampoco al crecimiento puberal y a la talla final alcanzada.

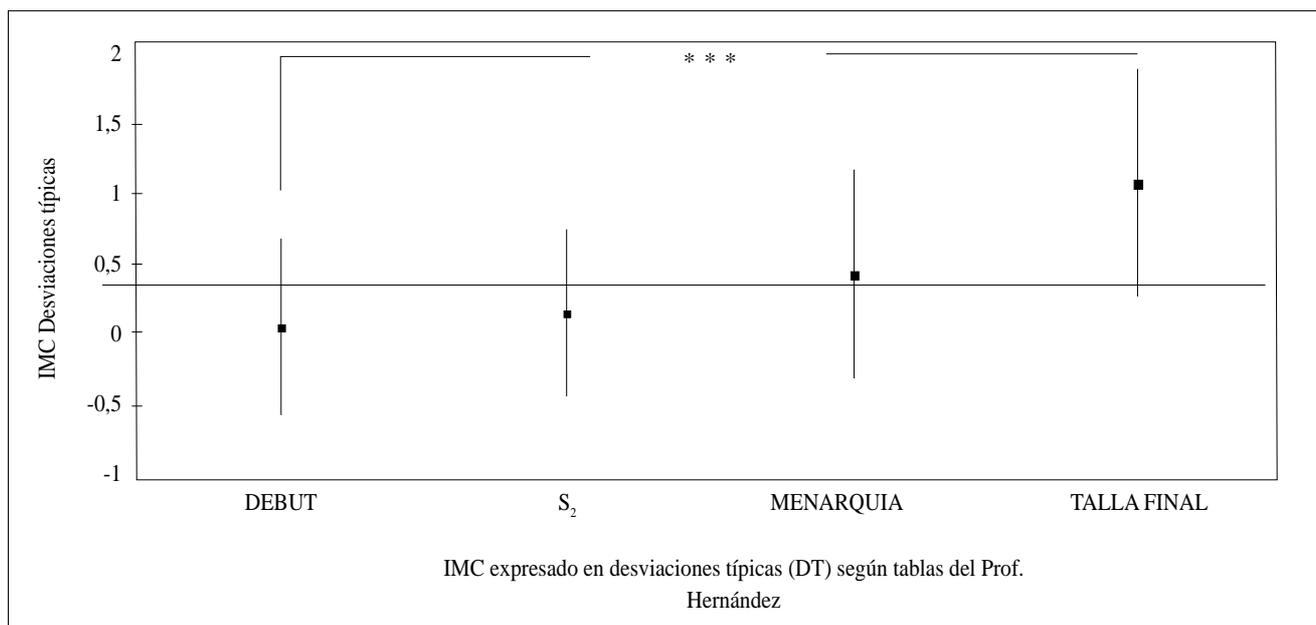
## Discusión

La talla de las niñas estudiadas fue normal al diagnóstico de la diabetes. El IMC al año del diagnóstico también se situó dentro de los rangos de normalidad para la población española. Ambos datos coinciden con los referidos por otros autores en pacientes con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico<sup>(1-6,26-30)</sup>.

Observamos una disminución de la talla (DT) al inicio de la pubertad (estadio puberal S<sub>2</sub>), hecho no explicable por un retraso en su inicio. Nuestras pacientes iniciaron la pubertad a una edad media de  $10,8 \pm 0,8$  años, edad comparable a la descrita por Tanner<sup>(31)</sup> para una población sana o por Salardi<sup>(8)</sup> o Clarson<sup>(22)</sup> para pacientes diabéticas. La edad de la menarquía también fue similar a la descrita por estos autores. Durante la pubertad se objetivó una disminución de la talla que no se puede justificar porque las pacientes tuvieran un peor control metabólico. Las necesidades de insulina de las niñas diabéticas aumentaron durante la pubertad<sup>(20,26-30)</sup>, pero los niveles de HbA1c y las dosis diarias de insulina permanecieron relativamente constantes durante el estudio. Algunas pacientes que seguían tratamiento convencional pasaron a tratamiento intensificado al inicio de la pubertad.

Aun cuando no fue evidenciado en nuestro estudio, el tratamiento insulínico intensificado y la mejora del grado de control metabólico pueden causar una aceleración de la velocidad de crecimiento<sup>(25)</sup>. Holl<sup>(11)</sup> describe una mayor pérdida de talla en pacientes que fueron diagnosticados en estadio prepuberal y con un peor control metabólico.

La ganancia de talla total durante la pubertad en las niñas estudiadas fue de  $20 \pm 4$  cm (rango: de  $12,9 \pm 25,4$ ). Las niñas que presentaron la menarquía más tarde ganaron menos talla durante la pubertad. Estos resultados se sitúan dentro de los rangos referidos por Tanner -ganancia de talla durante la pubertad en la población normal: de 25 cm- y también dentro del rango referido por Du Caju<sup>(17)</sup> -de 16,5 cm- o Salardi<sup>(8)</sup> -de 14,9 cm- en pacientes diabéticas.



**Figura 2.** Evolución del índice de masa corporal (IMC) en 17 niñas con diabetes tipo 1.

El análisis de los datos no pudo demostrar una correlación entre la ganancia de talla y la edad al diagnóstico de la enfermedad o la duración de la diabetes. Vanelli<sup>(20)</sup> sugiere que las niñas que adquieren la enfermedad antes de la pubertad tienen peor talla final que las que son diagnosticadas después del inicio de la pubertad, pues las primeras presentan un menor estirón puberal. Para otros autores, la edad al diagnóstico de la diabetes y la mayor duración de la enfermedad se asocian con una menor talla final<sup>(16,24)</sup>.

El sobrepeso (expresado en forma de IMC) que progresivamente adquieren las niñas con diabetes tipo 1 durante y después de la pubertad es un problema importante<sup>(5,6,26-30)</sup>. Según Boggetti, la prevalencia de la obesidad en pacientes diabéticos tipo 1 parece ser similar a la observada en sus familiares sanos<sup>(34)</sup>. En nuestro estudio, las pacientes estudiadas mostraron un incremento significativo del IMC cuando se comparó el IMC de talla final con el que presentaban un año después del diagnóstico de la diabetes. La mayoría de las niñas ya mostraron una tendencia al sobrepeso después del inicio de la pubertad. Los requerimientos de insulina aumentaron con la edad en las 17 niñas estudiadas pero la dosis de insulina /kg peso o el grado de control metabólico no se correlacionaron de forma positiva con el IMC, de acuerdo con lo referido por Soussi<sup>(28)</sup>.

Al llegar la pubertad realizamos incrementos progresivos de la dosis de insulina y aquellas pacientes con tratamiento convencional y no buen control metabólico fueron transferidas a tratamiento intensificado (3 o más dosis de insulina al día) para conseguir un mejor control. Las pacientes con más número de dosis de insulina no presentaron un mayor IMC que las pacientes con tratamiento convencional, probablemente porque las dosis de insulina ajustadas al peso de las niñas fue similar en ambos gru-

pos.

El aporte de dosis elevadas de insulina puede favorecer la aparición de obesidad, de forma que incrementos de la dosis de insulina por encima de 1.5 u/kg/día no producen una mejora significativa de los niveles de HbA1c<sup>(35)</sup>. Otros autores sugieren que la obesidad aparece de forma independiente de los requerimientos de insulina y del control metabólico<sup>(34)</sup>.

Probablemente el sobrepeso que desarrollan las adolescentes diabéticas sea de causa multifactorial<sup>(36)</sup>. La insulina favorece el depósito de grasas<sup>(37)</sup> y los malos hábitos de alimentación o el escaso ejercicio no parecen afectar a la ganancia de peso tanto como el exceso de insulina<sup>(36,38)</sup>. Los efectos combinados de la pubertad y la diabetes sobre la acción de la insulina, causantes de la insulinoresistencia<sup>(38,39)</sup>, podrían explicar la hiperinsulinización a la que están sometidas las adolescentes diabéticas<sup>(40,41)</sup>, determinando la aparición de obesidad.

Es importante recordar que las necesidades de insulina en los pacientes diabéticos disminuyen al final de la adolescencia hasta alcanzar unos requerimientos semejantes a los de la edad prepuberal, pudiéndose agravar la ganancia ponderal si uno se olvida de disminuir la dosis<sup>(26)</sup>.

Son necesarios más estudios que establezcan el papel que las modificaciones de la hormona de crecimiento (GH), la proteína transportadora de GH (GHBP), los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y sus proteínas transportadoras (IGF-BP) ejercen sobre la insulinoresistencia y la evolución de la talla y el peso en las adolescentes diabéticas. La GH causa insulinoresistencia y se ha observado elevada<sup>(42-44)</sup> sobre todo en pacientes con diabetes tipo 1 en mal control, estando los niveles de GHBP bajos<sup>(45)</sup>, los de IGF-I dentro de cifras de normalidad o disminuidos<sup>(42,46)</sup>, los de IGF-BP3 disminuidos<sup>(47)</sup> y los

de IGF-BP1 e IGF-BP2 aumentados<sup>(48,49)</sup>.

En conclusión, nuestro estudio muestra que la evolución de la talla final de las adolescentes con diabetes tipo 1 está alterada aun cuando éstas presentan un grado de control metabólico aceptable. El principal problema de las adolescentes diabéticas es el sobrepeso, que probablemente se relaciona con la insulinorresistencia que ocurre durante la pubertad y que lleva a la hiperinsulinización.

## Bibliografía

- 1 Jos J, Méteyer I, Farkas D, Oberkamp B. Croissance des enfants atteints de diabète insulino-dépendant. Etude de 104 observations. *Arch Pediatr* 1996; **3**:218-226.
- 2 Tattersall RB, Pyke DA. Growth in diabetic children. Studies in identical twins. *Lancet* 1973; **2**:1105-1109.
- 3 Songer TJ, LaPorte RE, Tajima N y cols. Height at diagnosis of insulin dependent diabetes in patients and their non-diabetic family members. *Br Med J* 1986; **292**:1419-1422.
- 4 Emmerson AJB, Savage DCL. Height at diagnosis of diabetes. *Eur J Pediatr* 1988; **147**:319-320.
- 5 Thon A, Heinze E, Feilen KD y cols. Development of height and weight in children with diabetes mellitus: report on two prospective multi-centre studies, one cross-sectional, one longitudinal. *Eur J Pediatr* 1992; **151**:258-262.
- 6 Holl RW, Heinze E, Seifert M, Grabert M, Teller WM. Longitudinal analysis of somatic development in paediatric patients with IDDM: genetic influences on height and weight. *Diabetologia* 1994; **37**:925-929.
- 7 Drayer NM. Height of diabetic children at onset of symptoms. *Arch Dis Child* 1974; **49**:616-620.
- 8 Salardi S, Tonioli S, Tassoni P, Tellarini M, Mazzanti I, Cacciari E. Growth and growth factors in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1987; **62**:57-62.
- 9 Price DE, Burden AC. Growth of children before onset of diabetes. *Diabetes Care* 1992; **15**:1393-1395.
- 10 Blom L, Persson LA, Dahlquist G. A higher linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; **35**:528-533.
- 11 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**:972-977.
- 12 Hoskins PJ, Leslie RDG, Pyke DA. Height at diagnosis of diabetes in children: A study in identical twins. *Br Med J* 1985; **290**:278-280.
- 13 Leslie RDG, Lo S, Millward BA, Honour J, Pyke DA. Decreased growth velocity before IDDM onset. *Diabetes* 1991; **40**:211-216.
- 14 Evans N, Robinson VP, Lister J. Growth and bone age of juvenile diabetics. *Arch Dis Child* 1972; **47**:589-593.
- 15 Edelsten AD, Hughes IA, Oakes S, Gordon IRS, Savage DCL. Height and skeletal maturity in children with newly-diagnosed juvenile-onset diabetes. *Arch Dis Child* 1981; **56**:40-44.
- 16 Herber SM, Dunsmore IR. Does control affect growth in diabetes mellitus? *Acta Paediatr Scand* 1988; **77**:303-305.
- 17 Du Caju MVL, Roodman RP, De Beeck LOP. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res* 1995; **38**:607-611.
- 18 Dunger DB, Brown M. Diabetes and growth in puberty. *Growth Matters* 1990; **5**:10-14.
- 19 Wise JE, Kolb EL, Sauder SE. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992; **15**:826-830.
- 20 Vanelli M, De Fanti A, Adinolfi B, Ghizzoni L. Clinical data regarding the growth of diabetic children. *Horm Res* 1992; **37** (suppl 3):65-69.
- 21 Jackson RL. Growth and maturation of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Clin North Am* 1984; **31**:545-567.
- 22 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**:237-241.
- 23 Birkbeck JA. Growth in juvenile diabetes mellitus. *Diabetologia* 1972; **8**:221-224.
- 24 Petersen H.D, Korsgaard B, Deckert T, Nielsen E. Growth, body weight and insulin requirements in diabetic children. *Acta Paediatr Scand* 1978; **67**:455-457.
- 25 Rudolf MCJ, Sherwin RS, Markowitz R y cols. Effect of intensive insulin treatment on linear growth in the young diabetic patient. *J Pediatr* 1982; **101**:333-339.
- 26 Dunger DB. Diabetes in puberty. *Arch Dis Child* 1992; **67**:569-570.
- 27 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**:977-986.
- 28 Souissi S, Rakotoambinina B, Foussier V, et al. Insulin resistance and excess weight in adolescent insulin-dependent diabetic girls. *Diabetes Metab* 1993; **19**:52-57.
- 29 Carlson MG, Campbell PJ. Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM. *Diabetes* 1993; **42**:1700-1707.
- 30 Pietiläinen KH, Virtanen SM, Rissanen A, Rita H, Mäenpää J. Diet, obesity and metabolic control in girls with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1995; **73**:398-402.
- 31 Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; **44**:291-303.
- 32 Tanner JM, Whitehouse RH, Takaiishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity. British children, 1965. *Arch Dis Child* 1966; **41**:454-471 y 613-635.
- 33 Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL y cols. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Madrid, Garsi Editorial 1988.
- 34 Boggetti E, Macellaro P, Novelli D y cols. Prevalence and correlates of obesity in insulin dependent diabetic patients. *Arch Dis Child* 1995; **73**:239-242.
- 35 Mann NP, Johnston DI. Improvement in metabolic control in diabetic adolescents by the use of increased insulin doses. *Diabetes Care* 1984; **7**:460-464.
- 36 Rodin J, Wack J, Ferrannini E, De Fronzo RA. Effect of insulin and glucose on feeding behaviour. *Metabolism* 1985; **34**:826-831.
- 37 Torbay N, Bracco EF, Geliebter A. Insulin increases body fat despite control of food intake and physical activity. *Am J Physiol* 1985; **17**:R120-124.
- 38 Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. *N Engl J Med* 1986; **315**:215-219.
- 39 Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987; **110**:481-487.
- 40 De Fronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin dependent diabetes. *Diabetes* 1982; **31**:795-801.
- 41 Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *N Engl J Med* 1986; **315**:215-219.

- 42 Clarke WL, Vance ML, Rogol AD. Growth and the child with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; **16** (suppl 3):101-106.
- 43 Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**:1356-1362.
- 44 Nieves-Rivera F, Rogol AD, Veldhuis JD, Branscom DK, Martha PM, Clarke WL. Alterations in growth hormone secretion and clearance in adolescents boys with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **77**:638-643.
- 45 Menon RK, Arslanian S, May B, Cutfield WS, Sperling MA. Diminished growth hormone-binding protein in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **74**:934-938.
- 46 Zachrisson I, Brismar K, Hall K, Wallensteen M, Dahlqvist G. Determinants of growth in diabetic pubertal subjects. *Diabetes Care* 1997; **20**:1261-1265.
- 47 Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding proteins in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. *Pediatr Res* 1996; **39**:992-998.
- 48 Batch JA, Baxter RC, Werther G. Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding-proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**:964-968.
- 49 Knip M, Tapanainen P, Pekonen F, Blum WF. Insulin-like growth factor binding proteins in prepubertal children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1995; **133**:440-444.