

Resistencia a insulina en pequeños para la edad gestacional tratados con hormona de crecimiento. Estudio observacional

Insulin resistance in children born small for gestational age treated with growth hormone. An observational study

Juan P. López Sigüero¹, María J. Martínez-Aedo¹, José A. Bermúdez de la Vega², Jordi Bosch³, Alfonso M. Lechuga-Sancho⁴, Ana Fernández-González⁵, Triana Villalobos⁵. (Grupo colaborativo PEG)

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Carlos Haya. Universidad de Málaga. Málaga

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla

³ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

⁴ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

⁵ Merck, España. Madrid

Resumen

Antecedentes. En niños pequeños para su edad gestacional (PEG), se ha investigado la relación entre el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) y la resistencia a insulina [RI] a corto plazo, siendo necesario un período mayor. **Objetivos.** Evaluación del efecto a largo plazo (10 años) de la GH administrada a niños PEG sobre la RI y la seguridad durante el tratamiento. **Métodos.** Estudio multicéntrico observacional en niños PEG tratados con GH en España, según estadio Tanner y edad al inicio del tratamiento (dos grupos: ≤ 6 años y > 6 años). Las variables analizadas (mediciones anuales) incluyeron parámetros auxológicos (velocidad de crecimiento [VC]), metabólicos (IGF-1, RI [HOMA-IR]) y de seguridad. Datos recogidos prospectivamente, desde aprobación del estudio (2007), y retrospectivamente desde el inicio GH (2005-2007). **Resultados.** Análisis intermedio (seguimiento a 6 años) de 389 pacientes PEG (369 Tanner I) de 27 centros. Edad media (DE) al inicio GH: 7,2 (3,1) años. IGF-1 (SDS) y HOMA-IR tendieron a aumentar hasta el

año 6, con diferencias significativas en el primer año y permaneciendo posteriormente estables (manteniéndose en rangos normales). La talla (SDS) aumentó significativamente (basal: -3,0; año 6: -1,5), con VC máxima en el primer año (8,60 cm/año, mayor en el grupo ≤ 6 años). Se comunicaron 21 acontecimientos adversos, 2 graves: diabetes mellitus 2 y osteonecrosis. **Conclusiones.** En niños PEG, el tratamiento con GH aumenta significativamente el índice HOMA-IR en el primer año, permaneciendo posteriormente estable, y siempre dentro de la normalidad. Los datos a 6 años sugieren que este tratamiento a largo plazo no induce RI, es bien tolerado, seguro y efectivo.

Palabras clave: HOMA-IR, Hormona de crecimiento, Pequeño para la edad gestacional, Resistencia a insulina, Sensibilidad a insulina

Abstract

Background. In children born small for gestational age (SGA), the relationship between growth hormone (GH) treatment and insulin resistance [IR] has been investigated for a short-term period, being necessary a longer observation. **Objectives.** Evaluate the long-term (10 years) effect of the GH administered to SGA-children on IR and the safety during treatment. **Methods.** Multicenter observational study in SGA children receiving GH treatment in Spain (stratified by Tanner stage and age at GH onset [two

Correspondencia:

Triana Villalobos

Merck, España

María de Molina, 40, 28006, Madrid

E-mail: triana.villalobos@merckgroup.com

groups: ≤ 6 years; >6 years]). Analyzed variables (yearly) included auxologic (growth velocity [GV]), metabolic (IGF-1, homeostatic model assessment-IR [HOMA-IR]), and safety ones. Data were collected prospectively since study approval (2007) and retrospectively from GH treatment onset (2005-2007). **Results.** Interim analysis (6 years' follow-up) of 389 SGA children (369 Tanner I) from 27 centers. Mean age (SD) at GH treatment onset: 7.2 (3.1) years. IGF-1 (SDS) and HOMA-IR tended to increase until the sixth year with significant differences at the first year, and remaining stable thereafter (within normal ranges). Height (SDS) increased significantly (basal: -3.0; sixth year: -1.5); being the maximum GV at the first year (8.60 cm/year, with higher values in the ≤ 6 years group). Twenty-one adverse events were reported, two of them serious: type 2 diabetes, and osteonecrosis. **Conclusions.** The HOMA-IR increased significantly in SGA children during the first year of GH treatment, remaining stable later on, within normal ranges in any case. Our sixth-year data suggest that long-term GH treatment does not promote IR, is well tolerated, safe, and effective..

Key words: *HOMA-IR, Growth hormone, Small for gestational age, Insulin resistance, Insulin sensitivity*

Introducción

En la población global, el 3-10% de los nacidos vivos son pequeños para la edad gestacional (PEG)⁽¹⁾: nacido (a término y prematuro) con peso y/o longitud ≤ -2 desviaciones estándar (DE) de la media de su edad gestacional según población de referencia⁽²⁾. Generalmente presentan un crecimiento recuperador a los 2 años, aunque el 10-15% no lo consigue nunca^(3,4). No alcanzar un crecimiento recuperador en niños PEG se asocia con talla baja infantil y adulta⁽⁵⁾, niveles bajos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I) y un funcionamiento anómalo del eje hormona crecimiento (GH)/IGF-1⁽⁶⁾.

Existe una fuerte asociación entre nacer PEG y un riesgo aumentado en adultos de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión, dislipemia, enfermedades cardiovasculares y disminución de la sensibilidad a insulina (SI)^(1,3,7). Comparando con niños con peso y/o talla adecuada a su edad gestacional, los PEG presentan SI reducida⁽⁶⁾ y desregulación de la vía IGF-I/insulina en el tejido adiposo, implicada en regulación metabólica y en SI⁽⁸⁾.

El tratamiento con GH humana recombinante (rh-GH), indicado para pacientes PEG sin recuperación de talla posnatal a partir de los 4 años⁽⁴⁾, suele aumentar la velocidad de crecimiento mejorando la talla adulta⁽⁹⁾. La GH disminuye la sensibilidad a la

insulina, generando resistencia insulínica (RI)⁽¹⁰⁾, que en niños PEG es reversible y desaparece tras suspender GH^(11,12). El efecto de la GH sobre la SI también se relaciona con el riesgo de DM2 (niños y adolescentes)⁽¹³⁾. Estos hallazgos, de principios de la década del 2000, deben considerarse con cautela ya que las poblaciones analizadas son pequeñas y sin seguimiento hasta la talla adulta.

Pese a la aprobación de rh-GH en niños PEG en 2003 (EMA)⁽¹²⁾, aún es necesaria la obtención de datos a largo plazo para caracterizar los posibles trastornos asociados a rh-GH y determinar su reversibilidad.

En España se ha observado una cierta RI en niños PEG tratados con GH⁽¹⁴⁾ pero es necesaria una evaluación más prolongada. Éste es el primer estudio, en España, que propone un seguimiento a largo plazo, con una media de 10 años, en una población importante, para determinar si rh-GH en niños PEG implica RI o afecta a otros parámetros metabólicos que anticipen DM2. El objetivo principal fue determinar la evolución a largo plazo de la RI (HOMA-IR) potencialmente asociada al riesgo de DM2, junto a otros factores de síndrome metabólico. Los objetivos secundarios incluían efectos en parámetros auxológicos/metabólicos para establecer posibles factores predictivos y evaluar el perfil de seguridad del tratamiento. Los resultados corresponden a un análisis intermedio (18-nov-2014) con datos disponibles en diciembre de 2013.

Métodos

Análisis intermedio del estudio observacional multicéntrico en niños PEG recibiendo rh-GH (somatropina, indicación aprobada en UE en septiembre de 2005), en centros españoles. El estudio se desarrolló según la Declaración de Helsinki y fue aprobado (2007) por un comité ético (Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de pacientes (≥ 12 años) o padres/representantes legales. Periodo de reclutamiento: febrero-2007-noviembre-2012. Recogida de datos (historias clínicas) prospectiva y retrospectiva, si inicio de rh-GH previo a la autorización del estudio (2005-2007).

Criterios de inclusión: diagnóstico de PEG sin recuperación del crecimiento a ≥ 4 años (velocidad de crecimiento [VC] ≤ 0 DE durante el año anterior); talla actual $< -2,5$ DE y talla ajustada a los padres < -1 DE; recibiendo rh-GH (0,035mg/Kg/día). Criterios de exclusión: epífisis cerrada, hipersensibilidad conocida a rh-GH, neoplasia activa, síndromes genéticos o que produzcan malformaciones y evidencia de progresión o recidiva de una lesión intracraneal subyacente.

El tamaño muestral ($n = 450$) se determinó en base al estudio de seguridad SALTO, requerido por las autoridades italianas tras la aprobación europea de la indicación, con seguimiento a 10 años⁽¹⁵⁾ de unos 200 pacientes procedentes del estudio SEPAGE (NCT01082354-finalizado) y del presente estudio.

La población con intención de tratar (ITT) (análisis de seguridad) incluye a los pacientes que recibieron ≥ 1 dosis de rh-GH, y la evaluable (objetivo principal y secundarios) a aquellos con seguimiento ≥ 1 año tras iniciar rh-GH.

La población se estratificó según el estadio de Tanner (I o >I) y la edad al inicio del tratamiento (≤ 6 años [inicio temprano] o >6 años [inicio tardío]). Se establecieron los 6 años para tener 3 años de normalización del crecimiento pre-puberal. En los análisis según inicio del tratamiento se excluyeron a los pacientes con estadio Tanner $>I$ ($n=20$), para asegurar la situación pre-puberal inicial.

Las variables fueron medidas ≥ 1 vez/año siguiendo los procedimientos normalizados de cada centro. Se recogieron los valores de referencia y el método de medición de cada laboratorio, con el fin de estandarizar todas las mediciones y poder hacer análisis comparativos entre ellas. La determinación de IGFBP-3 se realizó por quimioluminiscencia. Variables auxológicas: VC (cm/año), peso (kg) y talla (cm), calculando el SDS (*Standard Deviation Score*) con valores de referencia correspondientes a edad cronológica (EC) y sexo⁽¹⁶⁾. Variables metabólicas: IGF-I (ng/mL) plasmático (SDS; valores de referencia de Elmlinger et al.⁽¹⁷⁾ e IGFBP-3 (ng/mL)⁽¹⁸⁾; edad ósea (EO; Atlas de Greulich y Pyle⁽¹⁹⁾) y estadios de Tanner. La RI se calculó mediante HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) (unidades de masa): insulinemia (ayunas) (mU/L) \times glicemia (ayunas) (mmol/L)/22,5. Como posible factor predictivo de RI, se evaluó el SDS del índice de masa corporal (IMC).

Las variables de seguridad incluyeron acontecimientos adversos (AA, con terminología de la jerarquía MedDRA [ver en <https://www.meddra.org>]), examen físico, signos vitales y analíticas (orina y sangre).

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (%), y las continuas como media, DE e intervalos de confianza del 95% (IC95%). Si el IC no incluía el valor del efecto nulo, se asumió que era estadísticamente significativo. Se realizó un análisis de correlación múltiple para determinar la asociación entre los cambios en HOMA-IR, estableciéndose la significación estadística para $p \leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el software SAS 9.2.

Resultados

De la población ITT (410 pacientes), 389 pacientes fueron evaluables (Tabla 1). La edad al inicio del tratamiento fue $7,2 \pm 2,8$ años. En el análisis intermedio 34 (8,7%) pacientes habían completado el tratamiento (Figura 1) y 28 (7,2%) lo habían suspendido, principalmente por falta de eficacia (criterio del investigador).

HOMA-IR tendió a aumentar en todos los grupos desde visita basal hasta visita 6 (sexto año de tratamiento) (Tabla 2; Figura 2), presentando la mayor diferencia entre visitas basal y 1 (primer año de tratamiento): $0,6 \pm 1,5$. HOMA-IR tuvo valores inferiores en el grupo ≤ 6 años frente al grupo >6 años hasta visita 5. En visita 6, HOMA-IR fue similar en ambos grupos de edad (rangos normales).

La VC (SDS) fue >0 en la mayoría de visitas, con valor máximo en visita 1, y siendo superiores los valores del grupo ≤ 6 años, excepto en visita 6 (único caso VC <0) (Tabla 2). En general, de visita 1 a 4, la VC (cm/año) disminuyó progresivamente estabilizándose después (Tabla 2). La talla (SDS) aumentó gradual y significativamente durante todas las visitas en la población evaluable, siendo el cambio mayor en visita 1. La diferencia fue menor desde las visitas 4 y 5 en los grupos >6 años y ≤ 6 años respectivamente (Tabla 2). El IMC (SDS) permaneció estable durante el seguimiento (Tabla 2), con la variación mayor entre visitas basal y 1.

El peso (SDS), siempre <0 , aumentó hasta visitas 3 y 4 en los grupos >6 años y ≤ 6 años respectivamente, estabilizándose después. El aumento más destacado ocurrió entre visitas basal y 1 (Tabla 2).

La razón EO/EC aumentó significativamente desde visita basal a visita 6 (normalización) (Tabla 2). IGF-I (SDS) tendió a aumentar, permaneciendo dentro del rango de normalidad, siendo más claramente en el grupo ≤ 6 años (Tabla 2) y con la mayor diferencia entre visitas basal y 1. IGFBP-3 (ng/mL) (Tabla 2) aumentó durante casi todo el tratamiento, siendo el incremento más acusado en el grupo ≤ 6 años.

El análisis de correlación múltiple mostró que HOMA-IR aumentó de forma proporcional con la edad al inicio del tratamiento y el IMC, e inversamente con los valores basales de HOMA-IR y de peso (Tabla 3). Estas cuatro variables explicaron el 16,1% del cambio de HOMA-IR.

Población ITT: 410 pacientes. Se comunicaron 21 AAs (13 pacientes; 3,2%), 11 posible/probablemente relacionados con el tratamiento (Tabla 4), incluyendo los 2 AAs graves (DM2 y osteonecrosis), que revirtieron al retirar el tratamiento. Los AAs más fre-

Tabla 1. Características basales de la población evaluable.

Pacientes (PEG): N	389
Varón; N (%)	189 (50,9)
Edad a la inclusión en el estudio: media años \pm DE	7,8 \pm 3,1
Edad al inicio del tratamiento: media años \pm DE	7,2 \pm 2,8
Edad gestacional al nacer: media semanas \pm DE	37,7 \pm 3,1
Longitud al nacer: media cm \pm DE	43,7 \pm 3,9
Longitud al nacer: media SDS \pm DE	-2,94 \pm 0,42
Peso al nacer: media kg \pm DE	2,2 \pm 0,6
Peso al nacer: media SDS \pm DE	-2,01 \pm 0,38
Con historia clínica relevante: N (%)	50 (12,9)
En curso ^a	38 (76,0)
Leve-moderada ^b	35 (92,1)
Grave ^b	2 (5,3)
Tanner basal I: N (%)	369 (94,8)
Inicio temprano (≤ 6 años)	180 (48,8)
Inicio tardío (>6 años)	189 (51,2)

DE: desviación estándar; N: número de ocurrencias; PEG: pequeño para la edad gestacional. a Calculado sobre el número de pacientes con historia clínica relevante en la situación basal (N = 50). b Calculado sobre el número de pacientes con historia clínica relevante en curso (N = 38).

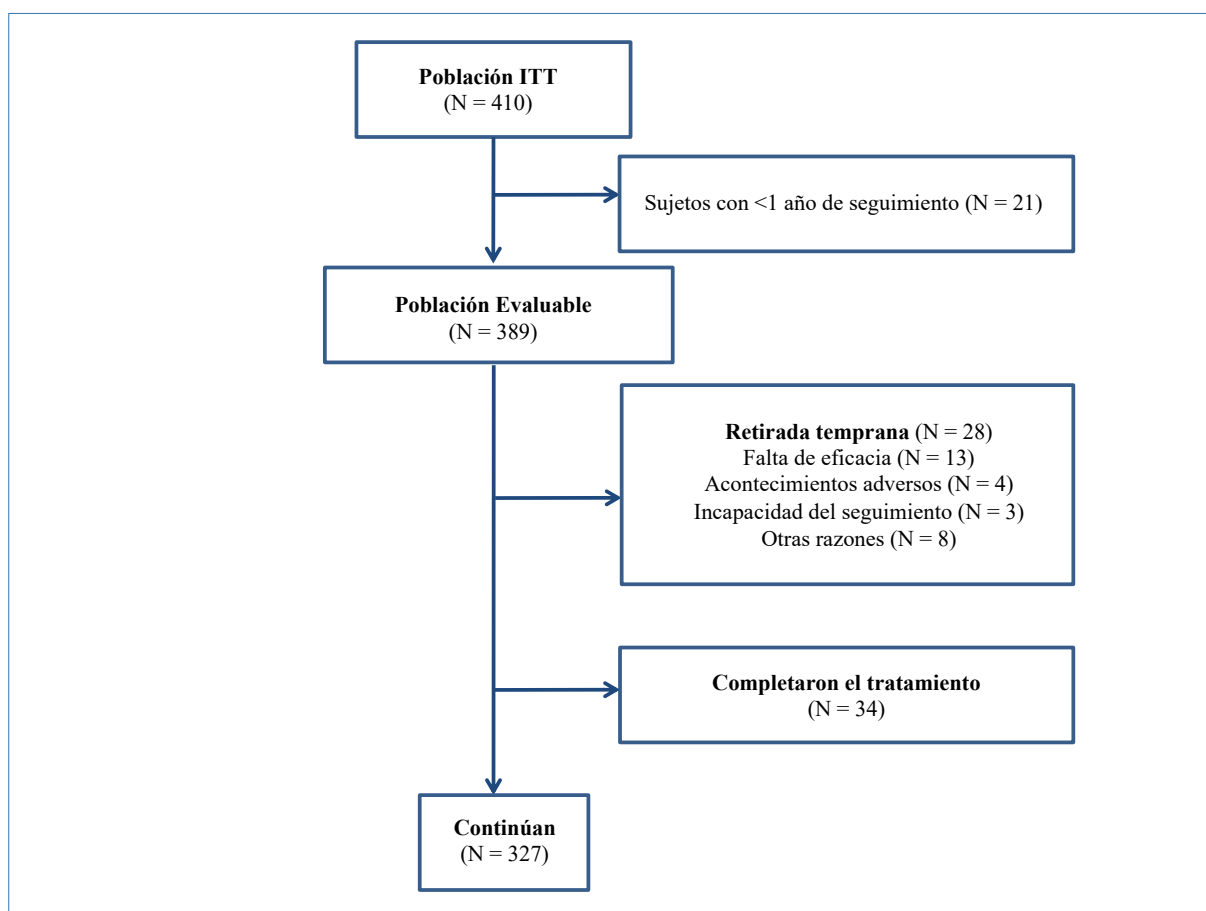


Figura 1. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio. ITT: Intención de tratar.

Tabla 2. Evolución anual de HOMA-IR, variables auxológicas y metabólicas hasta el sexto año de tratamiento.

N (N pérdidas) Media ± DE (IC 95%)		Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	
HOMA-IR (unidades de masa)	Población evaluable	280 (109) 1,13 ± 1,00 (1,01; 1,25)	286 (103) 1,90 ± 2,57 (1,60; 2,20)	224 (165) 2,09 ± 1,64 (1,88; 2,31)	165 (224) 2,18 ± 1,41 (1,97; 2,40)	114 (275) 2,26 ± 1,20 (2,03; 2,48)	61 (328) 2,54 ± 2,58 (1,88; 3,20)	31 (358) 2,93 ± 1,79 (2,28; 3,59)
	≤6 años	140 (40) 0,79 ± 0,73 (0,67; 0,91)	131 (49) 1,15 ± 0,80 (1,01; 1,29)	101 (79) 1,56 ± 1,37 (1,29; 1,83)	74 (106) 1,66 ± 0,91 (1,45; 1,87)	51 (129) 2,10 ± 1,39 (1,71; 2,49)	32 (148) 2,00 ± 1,04 (1,62; 2,37)	21 (159) 2,97 ± 1,95 (2,08; 3,85)
	>6 años	128 (61) 1,42 ± 1,14 (1,22; 1,62)	139 (50) 2,25 ± 1,76 (1,96; 2,55)	111 (78) 2,45 ± 1,61 (2,14; 2,75)	85 (104) 2,61 ± 1,64 (2,26; 2,96)	61 (128) 2,38 ± 1,04 (2,12; 2,65)	29 (160) 3,14 ± 3,52 (1,80; 4,48)	10 (179) 2,86 ± 1,50 (1,79; 3,94)
VC (cm/año)	Población evaluable	-	367 (22) 8,60 ± 2,33 (8,36; 8,84)	291 (97) 6,85 ± 1,41 (6,69; 7,01)	217 (93) 6,46 ± 1,61 (6,24; 6,67)	144 (89) 5,86 ± 1,74 (5,58; 6,15)	77 (79) 5,80 ± 1,93 (5,36; 6,24)	41 (45) 5,89 ± 1,99 (5,26; 6,51)
	≤6 años	-	170 (10) 8,89 ± 1,92 (8,60; 9,18)	131 (48) 7,04 ± 1,28 (6,82; 7,26)	96 (46) 6,51 ± 0,90 (6,32; 6,69)	67 (38) 6,03 ± 1,22 (5,74; 6,33)	41 (32) 6,20 ± 1,67 (5,67; 6,73)	29 (19) 5,68 ± 3,10 (4,50; 6,86)
	>6 años	-	178 (11) 8,19 ± 2,17 (7,87; 8,51)	146 (43) 6,81 ± 1,41 (6,58; 7,04)	113 (41) 6,60 ± 1,88 (6,25; 6,95)	71 (47) 6,07 ± 1,73 (5,66; 6,48)	36 (41) 5,35 ± 2,13 (4,63; 6,07)	12 (26) 5,50 ± 2,27 (4,06; 6,94)
SDS VC	Población evaluable	-	367 (22) 2,76 ± 2,39 (2,51; 3,01)	291 (98) 1,13 ± 1,39 (0,97; 1,29)	217 (172) 0,87 ± 1,19 (0,71; 1,03)	144 (245) 0,54 ± 1,41 (0,31; 0,78)	77 (312) 0,54 ± 1,60 (0,18; 0,91)	41 (348) 0,10 ± 1,32 (-0,31; 0,52)
	≤6 años	-	170 (10) 2,82 ± 2,29 (2,47; 3,16)	131 (48) 1,14 ± 1,57 (0,87; 1,41)	96 (46) 0,95 ± 1,15 (0,71; 1,18)	67 (38) 0,57 ± 1,55 (0,19; 0,94)	41 (32) 0,86 ± 1,92 (0,25; 1,46)	29 (19) -0,26 ± 2,92 (-1,37; 0,85)
	>6 años	-	178 (11) 2,65 ± 2,38 (2,29; 3,00)	146 (43) 1,07 ± 1,19 (0,87; 1,26)	113 (41) 0,81 ± 1,24 (0,58; 1,04)	71 (47) 0,54 ± 1,32 (0,23; 0,85)	36 (41) 0,19 ± 1,04 (-0,17; 0,54)	12 (26) 0,01 ± 1,29 (-0,80; 0,83)
SDS IMC	Población evaluable	389 (0) -0,68 ± 0,79 (-0,76; -0,60)	384 (5) -0,75 ± 0,70 (-0,82; -0,68)	304 (85) -0,79 ± 0,74 (-0,87; -0,70)	226 (163) -0,74 ± 0,70 (-0,84; -0,65)	151 (238) -0,73 ± 0,70 (-0,85; -0,62)	85 (304) -0,78 ± 0,69 (-0,93; -0,64)	43 (346) -0,76 ± 0,65 (-0,96; -0,56)
SDS Talla	Población evaluable	389 (0) -3,00 ± 0,61 (-3,06; -2,93)	384 (5) -2,34 ± 0,71 (-2,41; -2,27)	305 (84) -2,03 ± 0,72 (-2,11; -1,95)	227 (162) -1,79 ± 0,72 (-1,88; -1,69)	151 (238) -1,65 ± 0,81 (-1,78; -1,52)	85 (304) -1,52 ± 0,90 (-1,72; -1,33)	43 (346) -1,47 ± 0,85 (-1,73; -1,21)
	≤6 años	180 (0) -3,16 ± 0,63 (-3,26; -3,07)	177 (3) -2,44 ± 0,68 (-2,55; -2,34)	139 (40) -2,12 ± 0,73 (-2,25; -2,00)	103 (39) -1,90 ± 0,73 (-2,05; -1,76)	69 (36) -1,71 ± 0,76 (-1,89; -1,52)	48 (25) -1,51 ± 0,93 (-1,79; -1,24)	30 (18) -1,50 ± 0,88 (-1,83; -1,18)
	>6 años	189 (0) -2,89 ± 0,51 (-2,96; -2,81)	188 (1) -2,31 ± 0,69 (-2,41; -2,21)	152 (37) -2,02 ± 0,67 (-2,13; -1,91)	115 (39) -1,72 ± 0,70 (-1,85; -1,59)	77 (41) -1,63 ± 0,84 (-1,82; -1,44)	37 (40) -1,54 ± 0,88 (-1,83; -1,24)	13 (25) -1,53 ± 0,78 (-2,00; -1,06)
SDS Peso	Población evaluable	389 (0) -1,71 ± 0,55 (-1,77; -1,66)	384 (5) -1,46 ± 0,55 (-1,52; -1,41)	304 (85) -1,36 ± 0,60 (-1,43; -1,29)	226 (163) -1,24 ± 0,58 (-1,31; -1,16)	151 (238) -1,17 ± 0,59 (-1,26; -1,07)	85 (304) -1,15 ± 0,64 (-1,29; -1,01)	43 (346) -1,13 ± 0,62 (-1,32; -0,94)
	≤6 años	180 (0) -1,87 ± 0,56 (-1,96; -1,79)	177 (3) -1,51 ± 0,56 (-1,60; -1,43)	138 (42) -1,37 ± 0,59 (-1,47; -1,27)	103 (77) -1,26 ± 0,52 (-1,37; -1,16)	69 (111) -1,17 ± 0,54 (-1,31; -1,04)	48 (132) -1,16 ± 0,56 (-1,32; -1,00)	30 (150) -1,14 ± 0,65 (-1,38; -0,90)
	>6 años	189 (0) -1,59 ± 0,50 (-1,66; -1,52)	188 (1) -1,43 ± 0,53 (-1,51; -1,36)	152 (37) -1,36 ± 0,62 (-1,47; -1,28)	114 (75) -1,22 ± 0,62 (-1,33; -1,10)	77 (112) -1,18 ± 0,60 (-1,32; -1,05)	37 (152) -1,14 ± 0,75 (-1,39; -0,89)	13 (176) -1,19 ± 0,56 (-1,53; -0,85)
SDS ratio EO/EC		385 (4) 0,71 ± 0,17 (0,69; 0,73)	362 (22) 0,79 ± 0,15 (0,77; 0,80)	284 (22) 0,85 ± 0,14 (0,83; 0,87)	215 (15) 0,89 ± 0,13 (0,87; 0,91)	139 (11) 0,91 ± 0,12 (0,89; 0,93)	81 (3) 0,96 ± 0,11 (0,93; 0,98)	39 (3) 0,97 ± 0,11 (0,93; 1,01)

SDS IGF-I	Población evaluable	369 (20) -0,32 ± 1,04 (-0,42; -0,21)	356 (33) 1,00 ± 1,20 (0,87; 1,12)	273 (116) 1,24 ± 1,22 (1,09; 1,38)	214 (175) 1,39 ± 1,41 (1,20; 1,58)	138 (251) 1,19 ± 1,47 (0,94; 1,44)	75 (314) 1,34 ± 1,44 (1,01; 1,67)	39 (350) 1,57 ± 1,73 (1,01; 2,13)
	≤6 años	169 (11) -0,28 ± 1,24 (-0,47; -0,09)	165 (15) 1,02 ± 1,09 (0,86; 1,19)	120 (60) 1,41 ± 1,32 (1,17; 1,65)	102 (78) 1,85 ± 1,41 (1,57; 2,12)	64 (116) 1,90 ± 1,61 (1,50; 2,30)	43 (137) 1,84 ± 1,58 (1,36; 2,33)	28 (152) 1,93 ± 1,89 (1,20; 2,66)
	>6 años	182 (7) -0,12 ± 2,76 (-0,52; 0,29)	174 (15) 0,99 ± 1,29 (0,80; 1,19)	140 (49) 1,14 ± 1,14 (0,95; 1,33)	104 (85) 0,99 ± 1,33 (0,73; 1,25)	70 (119) 0,60 ± 1,02 (0,36; 0,84)	32 (157) 0,67 ± 0,88 (0,35; 0,99)	11 (178) 0,67 ± 0,74 (0,17; 1,16)
IGFBP-3 (ng/mL)	≤6 años	103 (75) 3,15 ± 1,20 (2,91; 3,38)	95 (80) 3,94 ± 1,13 (3,71; 4,17)	66 (65) 4,20 ± 1,14 (3,92; 4,48)	52 (51) 4,78 ± 1,28 (4,43; 5,14)	31 (38) 4,86 ± 1,31 (4,38; 5,34)	24 (21) 5,42 ± 1,17 (4,93; 5,91)	19 (10) 5,81 ± 1,23 (5,22; 6,40)
	>6 años	116 (70) 3,55 ± 1,01 (3,37; 3,74)	105 (77) 4,52 ± 1,17 (4,29; 4,75)	82 (67) 4,88 ± 1,22 (4,61; 5,15)	62 (46) 4,99 ± 1,18 (4,69; 5,29)	44 (29) 5,11 ± 1,26 (4,72; 5,49)	22 (14) 5,07 ± 1,41 (4,44; 5,69)	9 (2) 5,76 ± 0,65 (5,26; 6,26)

Población evaluable distribuida según la edad al inicio del tratamiento (≤6 años y >6 años) y en estadio Tanner I (n=369); Se excluyeron del análisis 20 pacientes con Tanner >1. Los cambios significativos se identifican si el IC 95% no contiene el 0 (valor de no cambio).

N: número de ocurrencias; DE: Desviación estándar; EC: Edad cronológica; EO: Edad ósea; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; IC: Intervalo de confianza; IGF-I: *Insulin-like Growth Factor-I*; IMC: Índice de masa corporal; SDS: *Standard deviation score*; VC: Velocidad de crecimiento.

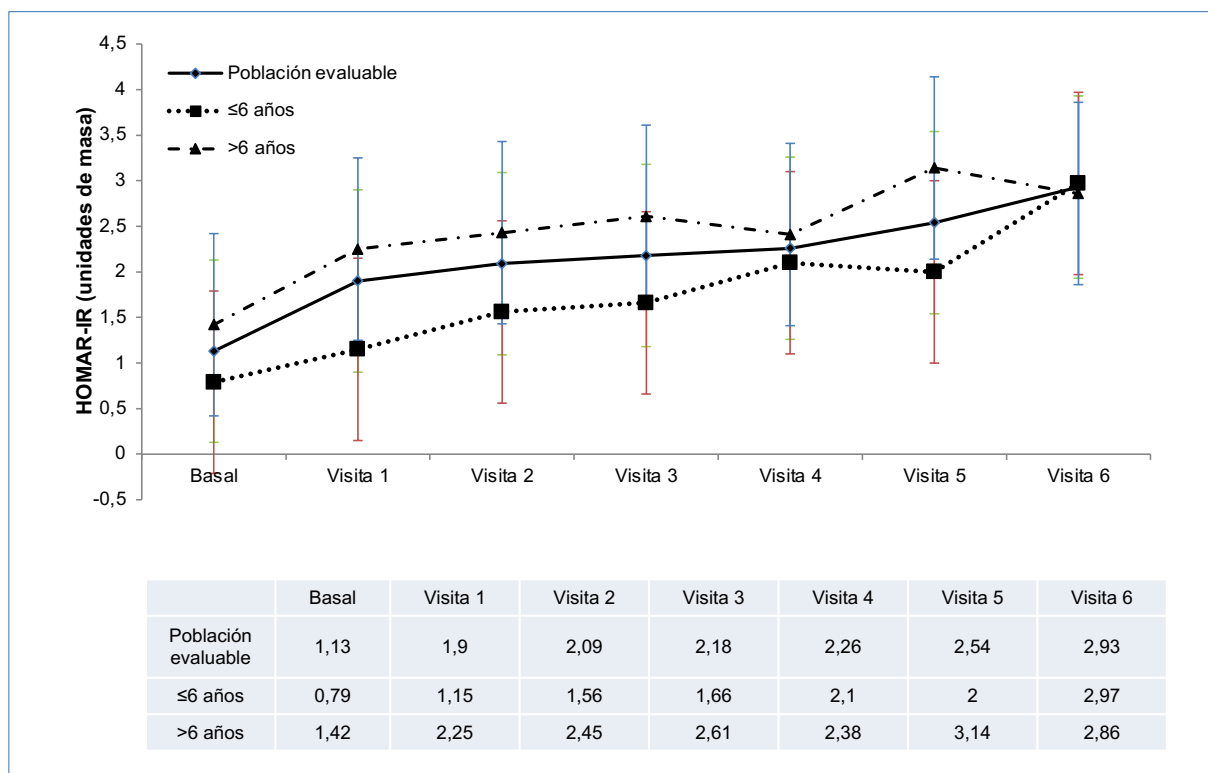


Figura 2. Evolución anual de los valores del HOMA-IR. Población evaluable (pacientes con >1 año de seguimiento; Tanner I y >I), y niños con Tanner I (inicio tratamiento temprano [≤6 años] o tardío [>6 años]). HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*.

cuentas fueron: analíticos (n=5; IGF elevado) y trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo (n=5). En 4 casos se abandonó prematuramente el estudio por AAs (Figura 1).

Discusión

Aunque los datos publicados relacionan el tratamiento con rh-GH, en niños PEG, con RI y riesgo de

Tabla 3. Factores que influyen el cambio en HOMA-IR. Modelo de regresión lineal múltiple.

Parámetro	Estimación	Error estándar	t	Pr > t
Intercepto	-36,688	43,284	-0,85	0,3978
HOMA-IR	-0,3703	0,1200	-3,09	0,0024
Edad al inicio del tratamiento	0,5753	0,1830	3,14	0,0019
Peso basal	-0,1947	0,0862	-2,26	0,0251
Talla basal	-0,0144	0,0446	-0,32	0,7476
IMC basal	0,3704	0,1321	2,80	0,0056
R-cuadrado	0,1609			

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; IMC: Índice de masa corporal; Pr >|t|: p-valor; t: t de Student.

Tabla 4. Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento según sistema de clasificación de órganos/sistemas y términos preferidos.

Acontecimiento adverso	Eventos (N)	Severidad	Gravedad	Relación con el tratamiento
Trastorno endocrino				
Tiroiditis autoinmune	1	Leve	No	No relacionado
Trastorno general y en el lugar de administración				
Edema periférico	1	Leve	No	Improbable
Trastorno hepatobiliar				
Colelitiasis	1	Leve	No	No relacionado
Hipertransaminasemia	1	Leve	No	Improbable
Investigacionales				
IGF	1	Moderada	No	Probable
IGF elevado	4	Leve	No	Probable
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Hiperglicemia	1	Moderada	No	Posible
DM2	1	Moderada	Si	Probable
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo				
Dolor de espalda	1	Moderada	No	Probable
Osteocondrosis	2	Leve/Moderada	No	Improbable
Osteonecrosis	1	Moderada	Si	Posible
Escoliosis	1	Moderada	No	Posible
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	1	Moderada	No	Probable
Trastornos del sistema reproductivo y mama				
Ginecomastia	1	Leve	No	No relacionado
Varicocele	1	Leve	No	No relacionado
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo				
Dermatitis alérgica	1	Leve	No	Improbable
Procedimientos quirúrgicos y médicos				
Osteotomía	1	Moderada	No	Improbable
Total	21			

Población intención de tratar (ITT): N = 410.

DM2^(1,3,7,20,21), los resultados (análisis intermedio) de nuestro estudio, en una gran población de niños PEG recibiendo rh-GH, muestran que, pese a aumentar significativamente el valor medio HOMA-IR durante el primer año de tratamiento, los valores permanecen dentro de la normalidad y estables. Similar a lo observado en el estudio NESGAS (110 niños PEG)⁽²²⁾ durante el primer año, la talla y el IGF-I (SDS) aumentaron, así como la RI.

El HOMA-IR ha demostrado una moderada precisión diagnóstica para medir la RI (niños y adolescentes), estableciéndose como punto de corte para evitar riesgo de síndromes metabólicos valores entre 2,30 y 3,59⁽²³⁾. En nuestro estudio, el valor HOMA-IR al sexto año de tratamiento fue 2,93, dentro de dicho rango, sin observar diferencias significativas según la edad al inicio del tratamiento. El aumento del HOMA-IR dentro de la normalidad también se observó en otro estudio con 52 niños PEG (edad media al inicio del tratamiento: 5,9 años) durante 3 años de tratamiento (de 0,72 a 1,67)⁽¹⁴⁾.

El aumento de la RI durante el primer año de rh-GH (estable posteriormente) podría conllevar un aumento destacado en la glucemia en ayunas, como se observó en 78 niños PEG (edad media, 7,3 años)⁽²⁴⁾. Durante 6 años de tratamiento, la insulinemia en ayunas y estimulada con glucosa aumentó, indicando relativa RI; pero disminuyó a niveles normales (rango ajustado a la edad) tras interrumpir el tratamiento.

En niños PEG, IGF-I es un biomarcador de respuesta a rh-GH útil a corto plazo ya que aumenta con el tratamiento⁽²⁵⁾. En nuestro estudio, el aumento de IGF-I (SDS) en el primer año fue +1,33, con la mitad de dosis de rh-GH que el estudio NESGAS (0,067 mg/kg/día) donde IGF-I (SDS) aumentó +3,72⁽²²⁾. El IGF-I (SDS) basal de nuestros pacientes (-0,32) resultó menor que el observado en una serie de 2516 pacientes PEG (3-18 años) (-0,7; valores de referencia de Brabant), en la que también se detectó aumento de IGF-I en el primer año, aunque superior al nuestro⁽²⁶⁾. La respuesta de IGF-1 a rh-GH está relacionada directamente con el valor de IGF-1 basal⁽²²⁾, e inversamente con el de la grasa corporal total basal⁽²⁷⁾, ambas variables podrían justificar la diferencia en el incremento de IGF-1 frente al observado en nuestro estudio.

La VC máxima observada en el primer año de tratamiento (8,60cm/año; 2,76 SDS) se corresponde a la publicada en niños PEG⁽¹⁴⁾. La mayor VC mostrada en el grupo ≤ 6 años, demuestra la tendencia a una mayor eficacia del tratamiento cuando se inicia a edades tempranas. Modelos predictivos de crecimiento relacionan negativamente la respuesta en el primer año de rh-GH con la edad al inicio del tratamiento (segundo factor predictivo en relevancia) y

positivamente con la dosis de GH (factor predictivo más relevante), el peso al inicio del tratamiento y la talla media parental (DE)⁽²⁸⁾.

En este estudio el peso aumentó de forma similar a lo observado por Rodríguez et al en 152 niños PEG⁽²⁹⁾. El incremento no fue acusado, permaneciendo estable el IMC durante el tratamiento. Esta estabilidad del IMC ya se había descrito al año de rh-GH pese al aumento relevante de talla y peso (SDS)⁽³⁰⁾. Sin embargo, hay datos contradictorios en 281 niños PEG donde aumentó el IMC, tanto con peso normal o inferior al normal⁽³¹⁾.

Aunque no hay suficientes niños PEG con sobrepeso/obesos para estudiar la evolución del IMC, en otros trastornos que requieren rh-GH, se han observado reducciones del IMC en tallas cercanas a la adulta⁽³¹⁾. El IMC (SDS) basal en los niños PEG de dicho análisis fue -1,02, mientras que en nuestros pacientes fue -0,68; sugiriendo que había más pacientes con peso menor y por tanto con mayor aumento de peso e IMC que los nuestros.

La EO aumenta con el tiempo, como sugiere el aumento de la ratio EO/EC (próximo a 1 tras 6 años de tratamiento). Este resultado concuerda con el cambio de 0,8 (basal) a 1 (tras 5 años de rh-GH) observado en 481 niños PEG⁽³²⁾ y en otras condiciones que requieren rh-GH.

Debido a que la dosis de rhGH administrada fue la misma (0,035 mg/kg/día) en todos los sujetos, no se consideró cómo factor de estratificación en el estudio de los parámetros analizados.

El AA más frecuente de la rh-GH es la reacción en el sitio de administración⁽¹⁵⁾; desconociéndose la frecuencia de RI. Nuestros resultados no muestran aspectos relevantes de seguridad (6 años de seguimiento). Los AAs, previamente notificados⁽¹⁵⁾ (principalmente analíticos, musculoesqueléticos y de tejido conectivo), fueron de severidad leve o moderada. Solo dos AAs fueron graves, que resultaron reversibles al retirar el tratamiento: osteonecrosis (muy raro) y DM2. En ambos casos, la dosis recibida de rh-GH así como los valores de IGF-1, no fueron diferentes de los del resto de la población estudiada.

La principal limitación del estudio es su naturaleza observacional. Se evaluó el posible factor de confusión de la edad estratificando la muestra según la edad al inicio del tratamiento en ≤ 6 o >6 años, sin encontrar diferencias significativas en HOMA-IR entre ambos grupos. La naturaleza multicéntrica es otra limitación; incrementa la variabilidad en las mediciones- diferentes procedimiento y rangos de normalidad en cada centro. Este sesgo se minimizó estandarizando los valores (SDS). Otra limitación es

la reducción del número de pacientes durante el seguimiento a largo plazo, en especial a partir del año 4.

A pesar de todo ello, el objetivo principal del estudio se alcanzó en una gran cohorte de niños, aportando información relevante para la práctica clínica.

Nuestros resultados en niños PEG tras 1 año de tratamiento con rh-GH muestran una SI reducida (sin considerarse RI y estable). HOMA-IR aumenta con el tiempo, pero dentro de la normalidad, lo que sugiere que el tratamiento a largo plazo con rh-GH no produce RI y resulta eficaz, bien tolerado y seguro. Se requieren más estudios evaluando el impacto del tratamiento con rh-GH sobre el valor del HOMA-IR, y disponer de datos relativos a la talla adulta.

Conflictos de intereses y fuentes de financiación

El estudio ha sido financiado por Merck S.L.U. La recogida y análisis de datos del estudio se ha realizado de forma independiente a toda fuente de financiación. Los autores declaran honorarios de Merck S.L.U. por ponencias (Bosh J, López-Siguero JP) y como consultor (Lechuga-Sancho AM, López-Siguero JP). Fernández González A y Villalobos T, son empleadas de Merck S.L.U.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Agradecimientos

Al Grupo colaborativo PEG, distribuido por los 27 Centros Sanitarios de España, por su valiosa y necesaria participación como investigadores del presente estudio.

Referencias Bibliográficas

1. Hwang IT. Efficacy and safety of growth hormone treatment for children born small for gestational age. *Korean journal of pediatrics*. 2014;57(9):379-83. Epub 2014/10/18.
2. Lee P, Chernausek S, Hokken-Koelega A, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short

children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003;111:1253-61. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.1253>.

3. Klammt J, Pfaffle R, Werner H, Kiess W. IGF signaling defects as causes of growth failure and IUGR. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2008;19(6):197-205. Epub 2008/06/03.
4. Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res*. 2018;38:8-13. Epub 2018/01/03.
5. Carrascosa A, Vicens-Calvet E, Yeste D, Espadero RM, Ulied A, Group SGASC. Children born small for gestational age (SGA) who fail to achieve catch up growth by 2-8 years of age are short from infancy to adulthood. Data from a cross-sectional study of 486 Spanish children. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2006;4(1):15-27.
6. Woods K, van Helvoirt M, Ong K, et al. The somatotrophic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance. *Pediatr Res*. 2002;51:76-80. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-200201000-00014>.
7. Arends N, Boonstra V, Duivenvoorden H, PL H, Cutfield W, Hokken-Koelega A. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:44-50. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02171.x>.
8. Iniguez G, Ormazabal P, Lopez T, et al. IGF-IR/ERK content and response to IGF-I and insulin in adipocytes from small for gestational age children. *Growth Horm IGF Res*. 2009;19:256-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.12.005>.
9. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3584-90. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021172>.
10. Moller N, Jorgensen J. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30:152-77. Epub 2009/02/24. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0027>.

11. van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:347-53. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020458>.
12. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)* 2017; 86(5):249-54.
13. Cutfield W, Wilton P, Bennmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet.* 2000; 355:610-3. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04055-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04055-6).
14. Guemes Hidalgo M, Fernandez de Larrea Baz N, Munoz Calvo M, Argente J. [Response to 3 years of growth hormone therapy in small for gestational age children: clinical, hormonal and metabolic parameters] [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc).* 2013;78:288-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.08.010>.
15. Saizen. Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Somatropin/human_referral_000287.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a.
16. Carrascosa Lezcano A, Fernandez Garcia J, Fernandez Ramos C, et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood] [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:552-69. doi: <https://doi.org/10.1157/13123287>.
17. Elmlinger M, Kuhnel W, Weber M, Ranke M. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:654-64. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.112>.
18. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocrine connections.* 2018;7(6):R212-r22. Epub 2018/05/05. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0099>.
19. Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford (CA): Stanford University Press, 1959.
20. Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 22(3):145-52. Epub 2017/10/13. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145>.
21. Chatelain P, Crabbé R, Saunders H, von Holtey M. Changes in Insulin Sensitivity and Glucose Metabolism During Therapy with Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small For Gestational Age show a Negative Correlation with Baseline Measurements. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(4):329. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2008.21.4.329>.
22. Jensen R, Thankamony A, O'Connell S, et al. Baseline IGF-I levels determine insulin secretion and insulin sensitivity during the first year on growth hormone therapy in children born small for gestational age. Results from a North European Multicentre Study (NESGAS). *Horm Res Paediatr.* 2013;80:38-46. doi: <https://doi.org/10.1159/000353438>.
23. Arellano-Ruiz P, Garcia-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martinez-Vizcaino V, Solera-Martinez M. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2019. Epub 2019/09/16. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03464-y>.
24. Sas T, Mulder P, Aanstoot H, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:243-51. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01178.x>.
25. Lu W, Shen S, Luo X, et al. Comparative evaluation of short-term biomarker response to treatment for growth hormone deficiency in Chinese children with growth hormone deficiency born small for or appropriate for gestational age: a randomized phase IV open-label study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4:41-9. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018813484051>.
26. Blankenstein O, Pedersen B, Schlumpf M, Andreassen A, Juliusson P. Management and interpretation of heterogeneous observational data: using insulin-like growth factor-I data from the NordiNet(R) International Outcome Study. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25:41-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.12.001>.
27. Thankamony A, Jensen R, O'Connell S, et al. Adiposity in children born small for gestational age is associated with beta-cell function, gene-

- tic variants for insulin resistance, and response to growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:131-42. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3019>.
28. Ranke M, Lindberg A, Cowell C, et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:125-31. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020867>.
29. Rodríguez A, Rodríguez Arnao M, Labarta J, et al. Results after the first year of treatment with recombinant human growth hormone therapy in a group of Spanish children with short stature. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6:39-50. . doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Sep.315>.
30. Krebs A, Kratzin T, Doerfer J, et al. Decrease of small dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 due to human growth hormone treatment in short children with growth hormone deficiency and small for gestational age status. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:203-8. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0148>.
31. Reinehr T, Lindberg A, Koltowska-Haggstrom M, Ranke M. Is growth hormone treatment in children associated with weight gain?--longitudinal analysis of KIGS data. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:721-6. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12464>.
32. Ross J, Lee P, Gut R, Germak J. Attaining genetic height potential: Analysis of height outcomes from the ANSWER Program in children treated with growth hormone over 5years. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25:286-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.08.006>.