



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Estudio del perfil glucémico previo al alta en recién nacidos muy prematuros

Àfrica Pertierra Cortada

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Universidad de Barcelona

Facultad de Medicina

# **ESTUDIO DEL PERFIL GLUCÉMICO PREVIO AL ALTA EN RECIÉN NACIDOS MUY PREMATUROS**

TESIS DOCTORAL

ÀFRICA PERTIERRA CORTADA

DIRIGIDA POR

DR. MARTÍ IRIONDO SANZ

DRA. ISABEL IGLESIAS PLATAS

BARCELONA 2016



Parte de los resultados de este trabajo han sido publicados en forma de un artículo en revista científica. Dicho artículo se encuentra incluido al final de esta tesis doctoral.

Los resultados de este trabajo han sido parcialmente presentados como comunicaciones o posters en las siguientes reuniones científicas:

- XXIV Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal. Sociedad española de Neonatología (SeNeo). Barcelona 2013.
- 54th Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Research. Porto 2013.



# AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado de muchos años de trabajo durante los cuales he contado con el apoyo de un gran número de personas que me han ayudado y han hecho posible que el resultado final sea el que a día de hoy tenemos entre las manos.

Agradezco a la Dra. Isabel Iglesias, directora de esta tesis, su colaboración infinita desde el inicio del proyecto. Incluso antes de ser oficialmente mi directora me brindó su sabiduría, ayudándome con paciencia y saber hacer. Sin tu enorme implicación, Isabel, este proyecto seguramente habría quedado inconcluso. Gracias por darme impulso para levantarme después de cada traspie.

Agradezco al Dr. Martí Iriondo, mi otro director, sus reflexiones, que me han servido de mucha ayuda. Facilitar la realización este tipo de proyectos en una Unidad como la nuestra no es tarea fácil y Martí lo ha hecho de maravilla. Su apoyo incondicional y su fe tanto en el trabajo como en mi capacidad para llevarlo a cabo han sido fuente de inspiración. Gracias por creer en mí.

Gracias al Dr. Xavier Krauel por su desbordante capacidad creativa y su mente incansable que fue la semilla ideológica de este proyecto; brindarme la posibilidad de llevarlo a cabo ha sido un gran regalo.

Gracias a la Dra. Marta Thió por su apoyo en las etapas iniciales. Marta siempre creyó en este proyecto y eso me dio fuerzas para seguir llevándolo a cabo a pesar de las adversidades.

Gracias también a la Dra. Marta Ramón Krauel por colaborar con nosotros y por dar una visión endocrinológica a este trabajo.

Gracias a todos y cada uno de los médicos que trabajan o han trabajado durante estos años en el Servicio de Neonatología del Hospital Sant Joan de Déu por ayudarme en el reclutamiento de pacientes y por vuestra paciencia, compañerismo y afecto. Gracias también a todas las enfermeras y auxiliares de la Unidad, sin vuestro interés y vuestra ayuda en la recogida de datos, los resultados no habrían sido los deseados. Gracias a la

coordinadora de enfermería, Sra. María José Troyano, y a nuestra inconmensurable secretaria, Sra. María José Coll, por ponerme las cosas fáciles, por todo vuestro ánimo y vuestros abrazos en los momentos anímicamente más duros, sois unos soles. Todos los integrantes de esta unidad no sois sólo mis compañeros, sois mi segunda familia y os aprecio muchísimo.

Muchísimas gracias a todos los niños del estudio y a sus familias, está claro que sin ellos, este trabajo no existiría. Gracias por la predisposición a participar y a colaborar en todo cuanto se les pidió, a pesar de que a veces, les complicara un poco la vida el hacerlo.

Y mi familia. Que decirles a ellos. David, mi amor, siempre tan comprensivo. Gracias por animarme en todos los proyectos que he emprendido, por ser mi salvavidas en los momentos de tormenta, por tu paciencia, tu constancia y tus ánimos en todas las situaciones que hemos vivido juntos, incluida esta tesis. Sergi, nuestro pequeño gran hombre, gracias por tu energía, tu sensibilidad y tu alegría, y por entender que mamá necesitaba horas para poder trabajar. Xavi y Gerard, nuestros pequeños guerreros, gracias por aportar aún más luz a nuestra vida y por ser como sois. Gracias a mis padres Antonio y Gloria y a mi hermano Iván, por quererme tanto, por estar siempre ahí, por cuidarme infinitamente y por animarme a cumplir mis sueños a pesar de que a veces os causaran preocupaciones. Gracias a mis suegros Santi y Alicia y a mi cuñado Raúl por vuestro afecto y por vuestra ayuda. Gracias, gracias y gracias a las abuelas por cuidar tan bien de nuestros hijos, haciéndome así más fácil el poder dedicarme a este proyecto.

Me considero muy afortunada por poder contar con todas estas grandes personas en mi vida. Gracias a todos por estar ahí.

# ÍNDICE





<b>FIGURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>TABLAS .....</b>	<b>15</b>
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>1. HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA.....</b>	<b>25</b>
1.1. PRINCIPIOS GENERALES .....	25
1.1.1 HORMONAS.....	25
1.1.2 TRANSPORTADORES DE GLUCOSA .....	31
1.2. LA PLACENTA.....	32
1.3. EL FETO.....	33
1.4. EL NACIMIENTO.....	37
1.5. NEONATO A TÉRMINO .....	39
1.6. NEONATO PRETÉRMINO .....	42
1.7. NEONATO CON RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO.....	45
<b>2. MEDICIÓN DE LA GLUCOSA: SISTEMAS INTERMITENTES Y CONTINUOS. PROBLEMAS EN EL     RECIÉN NACIDO .....</b>	<b>48</b>
2.1. SISTEMAS DE MEDICIÓN DE LA GLUCOSA.....	48
2.1.1 SISTEMAS DISCONTINUOS DE MEDICIÓN DE LA GLUCOSA .....	48
2.1.2 PRINCIPIOS DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA .....	50
2.2. APLICACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN LA OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DE LA GLUCEMIA.....	55
2.2.1 CGMS EN PACIENTES DIABÉTICOS: ADULTOS, NIÑOS Y GESTANTES.....	55
2.2.2 CGMS EN CUIDADOS INTENSIVOS .....	56
2.2.3 CGMS EN EL NEONATO.....	58
<b>3. LIMITES DE NORMALIDAD DE LA GLUCEMIA EN EL NEONATO. ALTERACIONES DE LA     GLUCEMIA EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO.....</b>	<b>62</b>
3.1. LÍMITES NORMALES DE LA GLUCEMIA. UMBRAL FUNCIONAL (OPERACIONAL THRESHOLD).....	62
3.2. ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA EN EL PERÍODO NEONATAL PRECOZ.....	67
3.2.1 HIPOGLUCEMIA NEONATAL .....	67
3.2.2 HIPERGLUCEMIA NEONATAL.....	82
3.3. ALTERACIONES TARDÍAS DE LA GLUCEMIA.....	89
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>93</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>97</b>

<b>1. POBLACIÓN, ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>99</b>
1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	99
1.2. DEFINICIONES OPERATIVAS .....	100
1.2.1 LÍMITES DE GLUCEMIA .....	100
1.2.2 HIPOGLUCEMIA SINTOMÁTICA .....	101
1.2.3 HIPERGLUCEMIA PRECOZ .....	102
1.2.4 HIPOGLUCEMIA QUE REQUIERE TRATAMIENTO ESPECÍFICO.....	102
1.2.5 RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU).....	103
1.2.6 CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD.....	103
1.2.7 NUTRICIÓN PARENTERAL PROLONGADA .....	103
1.2.8 APORTES DE MACRONUTRIENTES SEGÚN EL TIPO DE ALIMENTACIÓN .....	103
<b>2. METODOLOGÍA DE TRABAJO .....</b>	<b>104</b>
<b>3. FUNCIONAMIENTO DEL CGMS.....</b>	<b>106</b>
<b>4. MEDICIÓN DE EXACTITUD DEL SENSOR.....</b>	<b>109</b>
<b>5. RECOGIDA DE LOS DATOS .....</b>	<b>109</b>
<b>6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>110</b>
<b>7. ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>111</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>113</b>
<b>1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....</b>	<b>115</b>
1.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA. EVOLUCIÓN DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO.....	115
1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ALIMENTACIÓN DE LA COHORTE .....	118
1.3. CRECIMIENTO DE LA COHORTE DURANTE EL INGRESO .....	119
<b>2. MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA .....</b>	<b>121</b>
2.1. SEGURIDAD Y EXACTITUD DEL MÉTODO.....	121
2.1.1 SEGURIDAD.....	121
2.1.2 COMPARACIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS MEDIANTE CGMS Y MÉTODOS CONVENCIONALES .....	121
2.2. DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS DE GLUCOSA OBTENIDOS MEDIANTE CGMS .....	124
2.2.1 FRECUENCIA, MAGNITUD Y DURACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE GLUCOSA DETECTADAS MEDIANTE CGMS.....	125

<b>3.</b>	<b>RESPUESTA GLUCÉMICA A LA ALIMENTACIÓN. TRASTORNOS DE LA GLUCOSA. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA HIPOGLUCEMIA Y LA HIPERGLUCEMIA.....</b>	<b>128</b>
3.1.	CURVA DE NORMALIDAD CON LA INGESTA: RESPUESTA GLUCÉMICA A LA ALIMENTACIÓN.....	128
3.1.1	ANÁLISIS DE LA RESPUESTA GLUCÉMICA A LA TOMA SEGÚN EL PATRÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO .....	129
3.1.2	ANÁLISIS DE LA RESPUESTA GLUCÉMICA A LA TOMA SEGÚN EL PATRÓN DE CRECIMIENTO EXTRAUTERINO.....	131
3.1.3	ANÁLISIS DE LA RESPUESTA GLUCÉMICA A LA TOMA SEGÚN EL TIPO DE ALIMENTACIÓN ....	132
3.2.	FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA.....	134
3.2.1	RELACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA CON PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y CRECIMIENTO DURANTE EL INGRESO.....	134
3.2.2	RELACIÓN ENTRE HIPOGLUCEMIA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA PREVIA .....	137
3.2.3	RELACIÓN ENTRE HIPOGLUCEMIA Y ALIMENTACIÓN .....	138
3.3.	FACTORES DE RIESGO DE HIPERGLUCEMIA .....	143
3.3.1	RELACIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA CON PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y CRECIMIENTO DURANTE EL INGRESO.....	143
3.3.2	RELACIÓN ENTRE HIPERGLUCEMIA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA PREVIA.....	145
3.3.3	RELACIÓN ENTRE HIPERGLUCEMIA Y ALIMENTACIÓN .....	147
3.4.	EPISODIOS MIXTOS .....	150
<b>4.</b>	<b>ESTUDIO HORMONAL .....</b>	<b>153</b>
	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>161</b>
<b>1.</b>	<b>DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....</b>	<b>163</b>
1.1.	VALIDEZ EXTERNA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.....	163
1.2.	EVOLUCIÓN CLÍNICA DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO: ALTERACIONES DE LA REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA EN EL PERÍODO POSTNATAL PRECOZ .....	163
1.3.	CARACTERÍSTICAS DE CRECIMIENTO Y ALIMENTACIÓN DE LA COHORTE.....	165
<b>2.</b>	<b>MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA .....</b>	<b>167</b>
2.1.	SEGURIDAD Y EXACTITUD DEL MÉTODO.....	167
2.2.	DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS MEDIANTE CGMS: FRECUENCIA, MAGNITUD Y DURACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN LA GLUCOSA.....	168
<b>3.</b>	<b>RESPUESTA GLUCÉMICA A LA ALIMENTACIÓN. TRASTORNOS DE LA GLUCOSA. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA HIPOGLUCEMIA Y LA HIPERGLUCEMIA.....</b>	<b>173</b>
3.1.	CURVA DE NORMALIDAD CON LA INGESTA: RESPUESTA GLUCÉMICA A LA ALIMENTACIÓN.....	173

3.2.	FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA.....	177
3.3.	FACTORES DE RIESGO DE HIPERGLUCEMIA .....	180
<b>4.</b>	<b>ESTUDIO HORMONAL .....</b>	<b>187</b>
<b>5.</b>	<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>191</b>
	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>193</b>
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>199</b>
	<b>ARTÍCULO PUBLICADO.....</b>	<b>227</b>

# FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Secciones pancreáticas inmunoteñidas que contienen islotes de Langerhans humanos... 26	26
<b>Figura 2.</b> Representación esquemática de la molécula de proinsulina..... 26	26
<b>Figura 3.</b> Representación esquemática de una célula $\beta$ pancreática y de la secreción de insulina estimulada por la glucosa. .... 28	28
<b>Figura 4.</b> Representación esquemática de las acciones intracelulares de la insulina. .... 29	29
<b>Figura 5.</b> Distribución de las isoformas GLUT en la placenta humana..... 33	33
<b>Figura 6.</b> Esquema de los diferentes pasos y enzimas que participan en la gluconeogénesis y glucogenolisis. .... 38	38
<b>Figura 7.</b> Esquema de funcionamiento del sensor de los sistemas de medición intersticial de glucosa. .... 51	51
<b>Figura 8.</b> Modelo de equilibrio de la glucosa entre el plasma y el intersticio. .... 51	51
<b>Figura 9.</b> Esquema de la punta de un catéter de microdiálisis..... 55	55
<b>Figura 10.</b> Concentraciones de glucosa en sangre de vena umbilical según edad gestacional en embarazos de fetos con crecimiento adecuado..... 62	62
<b>Figura 11.</b> Correlación lineal entre glucemia materna y glucemia en sangre de vena umbilical..... 63	63
<b>Figura 12.</b> Valores predecibles de glucosa plasmática durante la primera semana de vida en neonatos a término sanos con PAEG. .... 65	65
<b>Figura 13.</b> Representación esquemática de la localización de los transportadores de glucosa (GLUTs) y de monocarboxilato (MCTs) en el cerebro de los mamíferos. .... 71	71
<b>Figura 14.</b> Mecanismos de daño causados por un déficit severo de glucosa. .... 72	72
<b>Figura 15.</b> Imágenes obtenidas mediante resonancia magnética de lesiones cerebrales secundarias a hipoglucemia. .... 76	76
<b>Figura 16.</b> Imágenes obtenidas mediante resonancia magnética de lesiones cerebrales secundarias a hipoglucemia. .... 76	76
<b>Figura 17.</b> Imágenes obtenidas mediante resonancia magnética con técnica de difusión de lesiones cerebrales secundarias a hipoglucemia ..... 77	77
<b>Figura 18.</b> Imágenes que ilustran la colocación el sensor del CGMS según el método especificado en una paciente de nuestra Unidad..... 105	105
<b>Figura 19.</b> Imágenes de los distintos componentes del dispositivo Minimed Gold. .... 106	106
<b>Figura 20.</b> Representación de forma numérica de los datos obtenidos mediante monitorización subcutánea continua. .... 108	108
<b>Figura 21.</b> Representación mediante gráficos de los datos obtenidos mediante monitorización subcutánea continua . .... 108	108

<b>Figura 22.</b> Distribución horaria de las tomas. En este gráfico se muestra la distribución horaria de las tomas de los pacientes del estudio.....	118
<b>Figura 23A.</b> Análisis de correlación lineal entre las determinaciones pareadas de ambos sistemas de medición.....	122
<b>Figura 23B.</b> Gráfico de Bland-Altman representando la diferencia entre los datos capilares y los del sensor frente a la media de las dos mediciones.....	122
<b>Figura 24.</b> Comparación de los valores de glucemia capilar y de glucosa intersticial.....	123
<b>Figura 25.</b> Valores de glucosa obtenidos en cada paciente mediante CGMS. ....	124
<b>Figura 26.</b> Diagrama de Venn que representa los grupos de pacientes que presentaron trastornos de la glucosa, de forma aislada o combinados.....	125
<b>Figura 27 A.</b> Número de episodios de glucosa anormal por paciente. ....	126
<b>Figura 28.</b> Curva de normalidad de la respuesta de la glucosa a la alimentación.....	129
<b>Figura 29.</b> Curvas de normalidad de la respuesta de la glucosa a la alimentación en pacientes con peso adecuado para edad gestacional y en pacientes con restricción del crecimiento intrauterino. ....	130
<b>Figura 30.</b> Comparación de los valores de glucosa intersticial según el momento de la toma en relación a la existencia de restricción de crecimiento intrauterino.....	130
<b>Figura 31.</b> Curvas de normalidad de la respuesta de la glucosa a la alimentación en los pacientes con y sin restricción de crecimiento extrauterino.....	131
<b>Figura 32.</b> Comparación de los valores de glucosa intersticial según el momento de la toma en relación a la existencia de restricción de crecimiento extrauterino.....	132
<b>Figura 33.</b> Comparación de los valores de glucosa intersticial en relación al momento de la toma y el tipo de alimentación.....	133
<b>Figura 34.</b> Curva de normalidad de la respuesta de la glucemia a la alimentación según el tipo de alimentación.....	134
<b>Figura 35.</b> Comparación de los valores de insulina en sangre según la existencia de restricción de crecimiento intrauterino en relación con el tipo de alimentación .....	159
<b>Figura 36.</b> Esquema de la regulación de la secreción de insulina a través de nutrientes, hormonas y señales neurales.....	175

# TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Principales efectos metabólicos de la insulina. ....	29
<b>Tabla 2.</b> Comparación de las características de los principales sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real.....	53
<b>Tabla 3.</b> Valores de normalidad de la glucemia en neonatos durante la transición metabólica.....	64
<b>Tabla 4.</b> Patogénesis de hipoglucemia neonatal (199).....	68
<b>Tabla 5.</b> Neonatos con riesgo de hipoglucemia (199,200). ....	69
<b>Tabla 6.</b> Resumen de los estudios sobre neuroimagen y neurodesarrollo a largo plazo en neonatos con hipoglucemia.....	79
<b>Tabla 7.</b> Composición de macronutrientes y calorías de los diferentes tipos de leche administrados en el estudio. ....	104
<b>Tabla 8.</b> Características demográficas y perinatales de la población de estudio.....	115
<b>Tabla 9.</b> Comparación de las características demográficas y perinatales entre los pacientes incluidos en el estudio y los que no participaron. ....	116
<b>Tabla 10.</b> Evolución postnatal de la población de estudio. ....	117
<b>Tabla 11.</b> Tipo de alimentación administrada durante el estudio. ....	118
<b>Tabla 12.</b> Descripción de los aportes de volumen y energía en cada toma. ....	119
<b>Tabla 13.</b> Valores antropométricos al ingreso de la cohorte global y de los subgrupos con y sin retraso de crecimiento intrauterino. ....	120
<b>Tabla 14.</b> Valores antropométricos en el momento del alta hospitalaria en la cohorte global y en los subgrupos con y sin restricción de crecimiento intrauterino. ....	120
<b>Tabla 15.</b> Correlaciones entre los valores de glucemia capilar y los de glucosa intersticial mostrados por intervalos de glucemia capilar. ....	122
<b>Tabla 16.</b> Correlaciones entre los valores de glucemia capilar y los de glucosa intersticial mostrados por intervalos de glucosa intersticial. ....	122
<b>Tabla 17.</b> Concordancia entre glucemia capilar y el sistema de monitorización de glucosa intersticial.....	124
<b>Tabla 18.</b> Síntesis de los episodios sucedidos en los pacientes.....	126
<b>Tabla 19.</b> Valores de la glucemia intersticial y de la glucemia sanguínea mediada mediante el glucómetro capilar en relación al momento de la toma.....	128
<b>Tabla 20.</b> Valores de la glucemia intersticial en relación al momento de la toma y la existencia de restricción del crecimiento intrauterino. ....	129
<b>Tabla 21.</b> Valores de la glucosa intersticial medida con el CGMS en relación al momento de la toma y existencia o no de restricción de crecimiento extrauterino. ....	131



<b>Tabla 22.</b> Valores de la glucosa intersticial medida con el CGMS en relación al momento de la toma y al tipo de alimentación administrada.....	133
<b>Tabla 23.</b> Comparación de los parámetros antropométricos en relación a la existencia hipoglucemia significativa.....	135
<b>Tabla 24.</b> Comparación de los parámetros antropométricos en relación a la existencia hipoglucemia grave.....	136
<b>Tabla 25.</b> Comparación de las complicaciones de la prematuridad y parámetros de gravedad en relación a la existencia hipoglucemia significativa.....	137
<b>Tabla 26.</b> Comparación de las complicaciones de la prematuridad y parámetros de gravedad en relación a la existencia hipoglucemia grave.....	138
<b>Tabla 27.</b> Comparación de las variables referentes a la nutrición parenteral en relación a la existencia hipoglucemia significativa.....	139
<b>Tabla 28.</b> Comparación de las variables referentes a la nutrición parenteral en relación a la existencia hipoglucemia grave.....	139
<b>Tabla 29.</b> Relación de las variables clínicas con la necesidad de NP prolongada.....	140
<b>Tabla 30.</b> Comparación entre los pacientes con y sin hipoglucemias en relación con las características de la alimentación enteral.....	142
<b>Tabla 31.</b> Comparación entre los pacientes con y sin hipoglucemias graves en relación con las características de la alimentación enteral.....	142
<b>Tabla 32.</b> Comparación de los parámetros antropométricos en relación a la existencia hiperglucemia significativa.....	144
<b>Tabla 33.</b> Comparación de los parámetros antropométricos en relación a la existencia hiperglucemia grave.....	145
<b>Tabla 34.</b> Comparación de las variables referentes a complicaciones de la prematuridad y gravedad en relación a la existencia hiperglucemia grave.....	146
<b>Tabla 35.</b> Comparación de las variables referentes a complicaciones de la prematuridad y gravedad en relación a la existencia hiperglucemia significativa.....	147
<b>Tabla 36.</b> Comparación de las variables referentes a la nutrición parenteral en relación a la existencia de cualquier grado de hiperglucemia.....	148
<b>Tabla 37.</b> Comparación de las variables referentes a la nutrición enteral en relación a la existencia de cualquier grado de hiperglucemia.....	149
<b>Tabla 38.</b> Comparación de las variables referentes a la nutrición enteral en relación a la existencia de restricción del crecimiento intrauterino.....	149
<b>Tabla 39.</b> Características perinatales y neonatales de la muestra según el tipo de alteración de la glucemia.....	151
<b>Tabla 40.</b> Crecimiento, nutrición y datos de monitorización de los pacientes.....	152

<b>Tabla 41.</b> Valores hormonales y de cuerpos cetónicos de la población estudiada. ....	153
<b>Tabla 42.</b> Comparación de las variables referentes a características demográficas, complicaciones de la prematuridad y gravedad según la disponibilidad de datos analíticos.....	154
<b>Tabla 43.</b> Comparación de las alteraciones encontradas en la glucosa según la disponibilidad de datos analíticos.....	155
<b>Tabla 44 A.</b> Comparación de los valores de insulina y péptido C según la existencia de alteración en la glucemia. ....	155
<b>Tabla 44 B.</b> Comparación de los valores de insulina y péptido C según la existencia de alguna alteración en la glucemia respecto a los pacientes sin ningún tipo de alteración. ....	156
<b>Tabla 45 A.</b> Comparación de cuerpos cetónicos según la existencia de alteración en la glucemia.	156
<b>Tabla 45 B.</b> Comparación de cuerpos cetónicos según la existencia de alguna alteración en la glucemia respecto a los pacientes sin ningún tipo de alteración. ....	156
<b>Tabla 46.</b> Comparación de las características hormonales y los cuerpos cetónicos según el tipo de alimentación recibida. ....	158
<b>Tabla 47.</b> Comparación de las características hormonales y los cuerpos cetónicos según la existencia de restricción de crecimiento intrauterino.....	158
<b>Tabla 48.</b> Correlaciones entre variables antropométricas y valores de insulina, péptido C y 3-HB en sangre.....	159
<b>Tabla 49.</b> Resumen de las alteraciones de la glucemia encontradas por diferentes grupos durante los primeros días de vida. ....	164
<b>Tabla 50.</b> Valores $\beta$ ajustados y significación estadística obtenida en el estudio multivariante de las variables relacionadas con el RCEU.....	177
<b>Tabla 51.</b> Resumen de los aportes proteicos y calóricos junto con la cantidad de enteral administrada en el estudio de Senterre (307) según la semana de vida. ....	179



# GLOSARIO DE ABREVIATURAS

PP: polipéptido pancreático.

ATP: adenosín trifosfato.

ADP: adenosín difosfato.

GLUT: transportador de glucosa (acrónimo en inglés de GLUcose Transporter).

Ca<sup>2+</sup>: calcio.

K<sup>+</sup>: potasio.

GCK: glucoquinasa.

AMPC: adenosín monofosfato cíclico.

PKA: proteínquinasa A.

GDH: glutamato deshidrogenasa.

IRS: receptor de Insulina.

GLP: péptidos similares al glucagón (acrónimo del inglés Glucagon Like Peptide).

SGLT: transportador de glucosa (acrónimo del inglés Sodium-Glucose Linked Transporter).

mRNA: ácido ribonucleico mensajero.

SG: semanas de gestación.

GNG: gluconeogénesis.

PEPCK: fosfoenol-piruvato-carboxiquinasa citosólica.

IGF: factor de crecimiento insulínico (acrónimo del inglés Insulin-like Growth Factor).

IGFBP: proteína fijadora del IGF (acrónimo del inglés Insulin-like Growth Factor-Binding Protein).

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

GH: hormona del crecimiento.

G-6-P: glucosa-6-fosfato.

G-1-P: glucosa-1-fosfato.

PDP: Piridofosforilasa.

GS: glucógeno sintetasa.

PGM: fosfoglucomutasa.

G6Pasa: glucosa-6-Fosfatasa.

CPT I: carnitin palmitoil transferasa I.

HMG-CoA: hidroximetilglutaril coenzima A.

NADH: dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma reducida.

GIP: polipéptido inhibitorio gástrico.

EPM: edad postmenstrual.

PEG: pequeños para edad gestacional.

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada.

GC: glucemias capilares.

CGM: monitorización continua de los niveles de glucosa.

UCIN: unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

CGMS: sistema de monitorización continua de los niveles de glucosa.

CGMS-RT: sistema de monitorización continua de los niveles de glucosa a tiempo real.

MARD: desviación media relativa (acrónimo del inglés mean absolute relative difference).

DM: diabetes mellitus.

RNMBP: recién nacidos de muy bajo peso al nacer (recién nacido con peso inferior a 1500 g).

MAD: Error absoluto de la media (acrónimo del inglés mean absolute difference).

PAEG: peso adecuado para edad gestacional.

DE: desviación estándar.

aEEG: electroencefalograma integrado por amplitud.

PEEG: peso elevado para edad gestacional.

SNC: sistema nervioso central.

MCT: transportadores monocarboxilato.

Glut: glutamato.

AG: ácidos grasos.

mb: membrana.

P-CR: fósforo-creatinina.

DNA: ácido desoxirribonucleico.

RL: radicales libres.

Na<sup>+</sup>: sodio.

RM: resonancia magnética.

TAC: tomografía axial computerizada.

DWI: técnica de difusión en resonancia magnética (acrónimo del inglés diffusion weighted imaging).

ADC: coeficientes de difusión aparente en resonancia magnética.

H-MRS: espectroscopia asociada a la resonancia magnética.

ROP: retinopatía del prematuro.

HIV: hemorragia intraventricular.

ECN: enterocolitis necrotizante.

UCI: unidad de Cuidados Intensivos.

RNMP: recién nacidos muy prematuros (<32 semanas de gestación).

OMS: organización mundial de la salud.

VCTR: voltage Counter Transfer Ratio.

ISIG: input Signal for Glucose.

PDA: persistencia de ductus arterioso.

SPSS: Statistical Package for Social Sciences.

PC: perímetro cefálico.

PN: peso al nacimiento.

CPAPn: presión positiva continua nasal.

ECN: enterocolitis necrotizante.

HIV: hemorragia intraventricular.

ROP: retinopatía de la prematuridad.

LM: lactancia materna.

LF: leche de fórmula.

EG: edad gestacional.

Dif. Z-score peso: Z-score peso al alta – Z-score de peso al nacimiento.

CI: intervalo de confianza.

IP: índice ponderal.

VM: ventilación mecánica.

O<sub>2</sub>: oxigenoterapia.

Ddv: días de vida.

LMPV: leucomalacia periventricular.

Tto: tratamiento.

NEt: nutrición enteral total.

NP: nutrición parenteral.

Vs: versus.

AA: acetoacetato.

3-HB: 3-hidroxi-butirato.

RCEU: restricción de crecimiento extrauterino.



# **INTRODUCCIÓN**





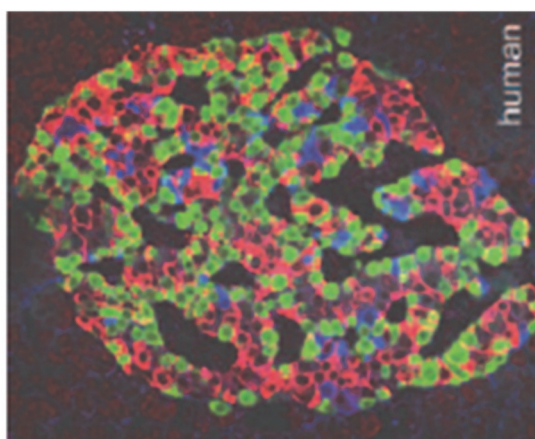
# 1. HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

## 1.1. PRINCIPIOS GENERALES

### 1.1.1 HORMONAS

La homeostasis de la glucosa es un proceso complejo que está regulado por sistemas hormonales y enzimáticos. Las principales hormonas reguladoras se producen en el páncreas (Figura 1). La mayor parte de la masa pancreática se compone de células exocrinas que están agrupadas en acinos separados mediante tejido conectivo y que producen un líquido alcalino rico en enzimas digestivas que es secretado hacia el duodeno. Entre estos acinos están situados pequeños grupos de células endocrinas denominadas islotes de Langerhans que representan el 1-2% de todas las células del páncreas pero que reciben cerca del 10-15% del flujo sanguíneo pancreático; esta rica vascularización de capilares fenestrados permite el acceso rápido a la circulación de las hormonas secretadas por el islote. Los islotes están formados por diferentes tipos de células distribuidas de manera dispersa en su seno (1). La mayoría de ellas participan en la regulación de la glucemia:

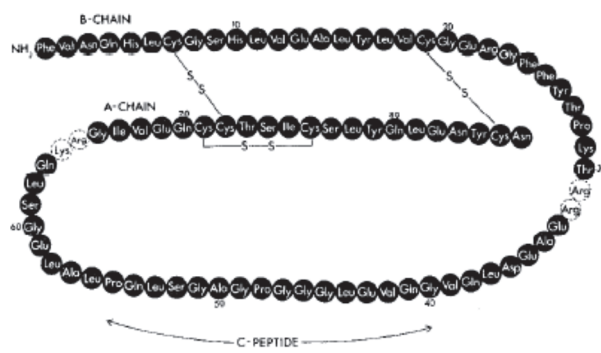
- Células  $\beta$ : Constituyen entre el 48-59% del total y son las encargadas de la secreción de insulina (1).
- Células  $\alpha$ : Son las responsables de la secreción de glucagón, representan entre el 33-46% de las células del islote (1).
- Células  $\delta$ : Secretan principalmente somatostatina y representan <10% de la celularidad (1). La liberación de somatostatina es estimulada por la ingesta de alimentos. Tiene funciones inhibitorias sobre la liberación de insulina y glucagón y sobre la motilidad, absorción y secreción del aparato digestivo; por lo que sus efectos van encaminados a enlentecer la asimilación de nutrientes para evitar su consumo rápido y aumentar su disponibilidad (2).
- Células PP: Representan entre el 1-2% de toda la celularidad y secretan polipéptido pancreático (PP) después de la ingestión de alimentos, tras el ejercicio y la estimulación vagal. Sus efectos se ejercen fundamentalmente sobre funciones digestivas, aunque algunos estudios sugieren que pueden tener un papel en la regulación postprandial de la glucemia (3).



**Figura 1.** Secciones pancreáticas inmunoteñidas que contienen islotes de Langerhans humanos. Células inmunoreactivas a insulina (rojo), a glucagón (verde) y a somatostatina (azul). Extraído de Cabrera y cols., 2006 (1).

### **Insulina**

La síntesis de insulina tiene lugar en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans pancreáticos. Durante las décadas de 1960-70 se describió por primera vez su mecanismo de biosíntesis a partir de las formas de prepro y pro hormona, así como la estructura de la insulina y el péptido C humanos (Figura 2, (4)). La pre-proinsulina contiene un péptido hidrofóbico de señal en el extremo N-terminal, como la mayoría de las proteínas secretoras, que se fragmenta durante la inserción en el retículo endoplásmico, generando proinsulina. Esta molécula consta de una cadena  $\beta$  aminoterminal (30 aminoácidos), una cadena  $\alpha$  carboxiterminal (21 aminoácidos) y un péptido de conexión denominado péptido C (5). Aunque inicialmente se consideró que la única función del péptido C era el pliegue adecuado de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  para la formación de los 2 enlaces disulfuro, en los últimos años se ha postulado que pueda tener otras funciones biológicas (6).

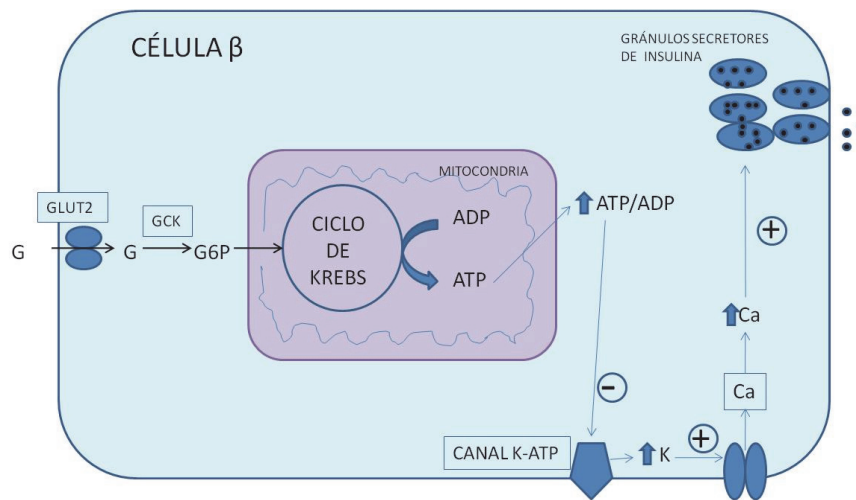


**Figura 2.** Representación esquemática de la molécula de proinsulina. Las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  están unidas por el péptido C. Extraído de Oyer y cols., 1971 (4).

Los enzimas responsables del procesado proteolítico de las formas precursoras en el retículo endoplasmático son PC2 y PC3 (7), endopeptidasas específicas que fraccionan el péptido C para formar la molécula madura de insulina. La eliminación del péptido C expone el final de la cadena de la insulina que interactúa con el receptor. La insulina y el péptido C se almacenan de forma equimolar en gránulos secretores del aparato de Golgi que se acumulan en el citoplasma.

La glucosa es el estímulo más importante para la liberación de insulina y produce típicamente una respuesta bifásica que comienza con un pico de liberación rápida autolimitado, que corresponde a la hormona almacenada en los gránulos, y una segunda fase de liberación lenta y sostenida, relacionado con un incremento en la síntesis (8).

La activación de la secreción de insulina por parte de la célula  $\beta$  depende sobre todo del incremento intracitosólico de la ratio ATP/ADP (9). La glucosa entra a la célula  $\beta$  mediante el transportador GLUT2. Una vez dentro, es fosforilada por el enzima glucoquinasa, en la fase inicial de la glucólisis, generando acetil CoA y trifosfato de adenosina (ATP) e incorporándose finalmente al ciclo de Krebs. El incremento de la ratio ATP/ADP activa los canales de  $K^+$  sensibles a ATP (10) lo que reduce la salida de  $K^+$  al exterior de la célula, consiguiendo así la despolarización de la membrana celular y la consecuente apertura de los canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje, con lo que aumenta la entrada de  $Ca^{2+}$ . El incremento de  $Ca^{2+}$  intracelular desencadena la exocitosis de los gránulos secretores de insulina y la consecuente excreción de insulina y péptido C en cantidades iguales hacia el espacio extracelular y la circulación portal. (Figura 3, (11)).

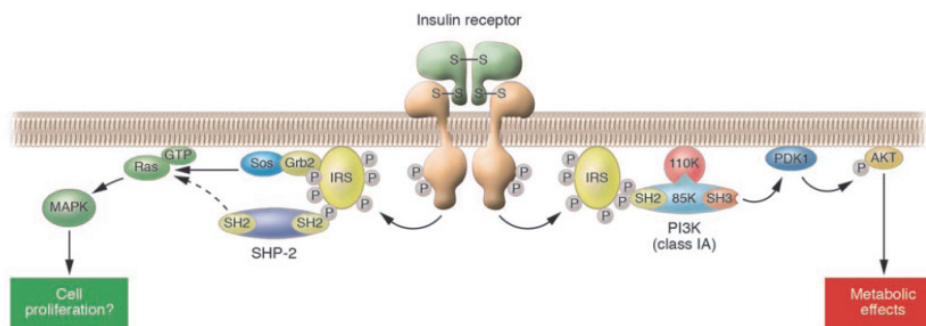


**Figura 3.** Representación esquemática de una célula  $\beta$  pancreática y de la secreción de insulina estimulada por la glucosa.

El diagrama muestra una célula  $\beta$  pancreática. La glucosa entra en la célula vía transportador GLUT2. Dentro, se metaboliza generando ATP, que provoca el cierre de los canales de  $K^+$  ATP sensibles con un incremento secundario del  $K^+$  intracelular que despolariza la membrana y provoca la apertura de los canales de  $Ca^{2+}$  voltaje-dependientes. La entrada de  $Ca^{2+}$  a la célula activa la fosfolípido proteína quinasa dependiente de  $Ca^{2+}$  que favorece la exocitosis de los gránulos. GCK: glucoquinasa. ATP: adenosin trifosfato. ADP: adenosin difosfato. Modificado de Arnoux y cols., 2010 (11).

Aunque con un efecto inferior al de la glucosa, muchas otras sustancias, hormonas y estados fisiológicos pueden influir en la secreción de insulina. Los sustratos energéticos (aminoácidos, ácidos grasos) actúan por un mecanismo similar al descrito, mediante la variación de niveles de ATP. Las incretinas, hormonas secretadas por el tracto gastrointestinal y con un relevante papel metabólico, incrementan la liberación de insulina estimulada por glucosa por una vía que involucra al AMP cíclico (AMPC) y la proteínquinasa A (PKA) (12). La dopamina tiene una acción inhibitoria de la secreción de insulina estimulada por glucosa, aunque su mecanismo es desconocido. Se postula que puede actuar como moduladora de las incretinas (13). La leucina tiene un efecto alostérico positivo sobre la glutamato deshidrogenasa (GDH), que termina también por incrementar la ratio ATP/ADP, y que se ve disminuido en situaciones de restricción proteica en la dieta. El diazóxido y las sulfonilureas actúan sobre el receptor SUR1, que forma parte del canal de potasio (11).

A nivel molecular, la acción de la insulina están mediada por sus receptores celulares específicos formados por 4 subunidades enlazadas entre sí mediante puentes disulfuro (dos subunidades  $\alpha$  y dos subunidades  $\beta$ ) (Figura 4, (14)).



**Figura 4.** Representación esquemática de las acciones intracelulares de la insulina.

La insulina se une a la subunidad α, lo que determina la autofosforilación de la subunidad β. A su vez, esto induce una actividad tirosin-quinasa que fosforila el sustrato del Receptor de Insulina (IRS), que se une a su vez a otras moléculas de señalización con el dominio SH2. Entre ellas, la vía de Ras/ MAP quinasa media efectos mitogénicos, mientras que la PI3K/Akt media los efectos metabólicos. Extraído de Kasuga ., 2006 (14).

La insulina tiene múltiples efectos metabólicos (15). Disminuye los niveles de glucemia mediante la supresión de la producción endógena (hepática) y la estimulación de la captación periférica (sobre todo muscular). Inhibe la lipólisis y la liberación de ácidos grasos, disminuyendo sus niveles plasmáticos, así como los de VLDL-apoB-100, y bloquea la degradación proteica (15). Es posible también, aunque está menos claro, que tenga un papel en la estimulación de la síntesis proteica (Tabla 1).

**Tabla 1.** Principales efectos metabólicos de la insulina.

Efectos metabólicos		
	Aumenta	Disminuye
<b>Metabolismo de carbohidratos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transporte de glucosa a través de la membrana celular en tejido adiposo y músculo.</li> <li>Tasa de glucólisis en músculo y tejido adiposo.</li> <li>Síntesis de glucógeno en tejido adiposo, músculo e hígado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supresión de la producción hepática de glucosa (inhibe la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática).</li> <li>Inhibe la glucogenólisis en músculo.</li> </ul>
<b>Metabolismo de lípidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntesis de ácidos grasos y triacilglicerol en tejidos.</li> <li>Captación de triglicéridos sanguíneos hacia tejido adiposo y músculo.</li> <li>Tasa de síntesis de colesterol en hígado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lipólisis en tejido adiposo.</li> <li>Oxidación de ácidos grasos en músculo y tejido adiposo.</li> <li>Cetogénesis.</li> <li>Producción hepática de triglicéridos.</li> </ul>
<b>Metabolismo de proteínas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transporte de aminoácidos hacia los tejidos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Degradación proteica en músculo.</li> <li>Formación de urea.</li> </ul>

## **Glucagón**

Es una hormona polipeptídica de 29 aminoácidos secretada por las células  $\alpha$  de los islotes de Langerhans pancreáticos que se sintetiza como proglucagón y desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis de nutrientes, siendo el antagonista de la insulina (16). El gen del proglucagón contiene seis exones; uno de ellos codifica el precursor del glucagón y otros dos, los péptidos glucagón-like GLP-1 y GLP-2. El GLP-1 es producido en respuesta a la ingesta y potencia la liberación de insulina, favoreciendo la disminución de la glucemia plasmática; en cambio, el GLP-2 no presenta ninguna acción sobre la homeostasis de la glucosa, y parece promover el crecimiento de las células epiteliales intestinales (17). El producto del gen del proglucagón que predomina depende del tejido dónde se libera: así pues, en las células  $\alpha$  pancreáticas se libera la hormona biológicamente activa glucagón y fragmentos de proglucagón con GLP-1 y GLP-2 inactivados; por el contrario, en las células L del intestino encontramos la situación inversa (17).

La liberación de glucagón viene determinada por los niveles de glucemia (la hiperglucemia la inhibe y la hipoglucemia la estimula), por otros nutrientes (principalmente los aminoácidos, que estimulan su secreción), por algunas hormonas (la somatostatina la inhibe, la adrenalina la estimula) y por neurotransmisores y neuropéptidos (la estimulación simpática favorece la liberación) (18). Una vez liberado, el glucagón se une a su receptor específico situado predominantemente en hígado (aunque también en otros órganos como tejido adiposo, corazón y tracto gastrointestinal entre otros). La estimulación de este receptor activa a la adenilciclase que incrementa los niveles de AMPc y también la vía de la fosfolipasa C/inositol fosfato produciendo un aumento del calcio intracelular; estos dos elementos están en relación con la proteínquinasa A que a su vez es capaz de estimular la gluconeogénesis y la glucogenólisis favoreciendo así la salida de glucosa al torrente sanguíneo, y, al mismo tiempo, inhibe la glucólisis y la glucogénesis (18). En el adipocito, el glucagón favorece la lipólisis mediante la fosforilación de la lipasa hormono-sensible, que es el enzima encargado de fraccionar los triglicéridos almacenados en diacilglicerol y ácidos grasos libres. El glicerol liberado se puede utilizar en el hígado para la neoglucogénesis y los ácidos grasos libres se usan como energía en la mayoría de tejidos y, en el hígado, se usan para la cetogénesis (18).

### 1.1.2 TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

El transporte de glucosa es esencial para el metabolismo energético. Las membranas celulares son impermeables a las moléculas de glucosa por lo que su movimiento se realiza a través de proteínas transportadoras mediante dos mecanismos: transporte activo secundario o transporte facilitado. El mecanismo activo, realizado por SGLT1/SGLT2 y que permite el transporte de glucosa a la célula contra gradiente de concentración sólo tiene lugar en la mucosa intestinal y en el túbulo proximal renal, ya que sirve para asegurar una captación eficiente de la glucosa de los alimentos y una mínima pérdida renal. En el resto de circunstancias, la glucosa se capta a través de uno o más transportadores que funcionan mediante la facilitación (GLUT1, 2, 3 y 4); en la mayoría de células se expresan diferentes isoformas pero existe una variación importante en la proporción de las mismas según el tejido (19).

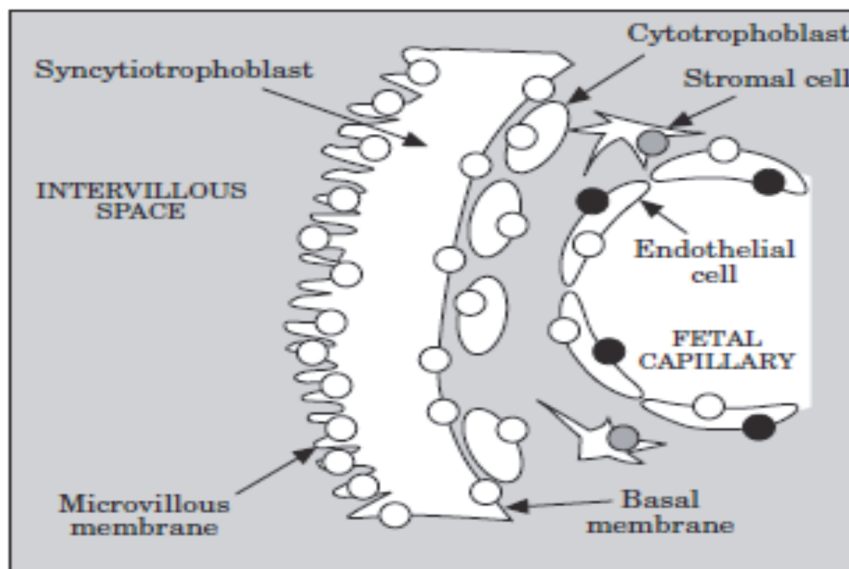
- GLUT1: Predominante en placenta, feto y neonato prematuro. En el adulto, sólo se encuentra en la membrana eritrocitaria y en las células endoteliales vasculares. Interviene en el transporte de glucosa cerebral, encontrándose predominantemente en las células endoteliales de su microvasculatura, y es responsable de la transferencia de glucosa a través de la barrera hemato-encefálica; también se halla en las células gliales (20). La expresión de GLUT1 aumenta desde el nacimiento rápidamente hasta los niveles adultos, lo que podría correlacionarse con la necesidad de suministrar nutrientes a un cerebro en rápido crecimiento.
- GLUT2: En hepatocitos, células renales, células de la mucosa intestinal y células  $\beta$  pancreáticas. La glucosa captada mediante transporte activo en intestino y riñón, pasa a la circulación sanguínea mediante los GLUT2 que están en la membrana basal de las células epiteliales (19).
- GLUT3: En los cuerpos neuronales. Sus características bioquímicas le permiten mantener un flujo continuo de glucosa incluso en concentraciones bajas (21). Al igual que GLUT1, al nacer existen niveles bajos que se incrementan rápidamente, pero parece que va más ligado a la maduración cerebral que al crecimiento (22).
- GLUT4: Tejidos sensibles a la insulina como el corazón, el tejido adiposo y el músculo esquelético (23). Es capaz de regularse de manera aguda en relación al estímulo de la insulina. Cuando no existe estimulación, la densidad de GLUT4 en la membrana celular es baja (la mayoría están en las membranas de vesículas citosólicas); cuando aparece el



estímulo de la insulina, existe una translocación a la membrana celular, incrementando así la captación de glucosa.

## **1.2. LA PLACENTA**

La placenta es un órgano especializado que se encarga de administrar los nutrientes al feto y de excretar sus productos de desecho. El intercambio de nutrientes entre la placenta y el feto se realiza a través de 3 mecanismos (24,25): (a) transferencia directa transplacentaria de madre a feto; (b) metabolismo de la placenta y consumo de nutrientes; (c) metabolismo de un nutriente en la placenta dando lugar a sustratos alternativos. Los carbohidratos se transportan al feto en forma de glucosa que es recogida desde el plasma materno mediante su transportador específico (predominantemente mediante la isoforma GLUT1) según gradiente de concentración, por lo que la cantidad de glucosa fetal está en equilibrio con la de su madre (25–27), manteniéndose un nivel de aproximadamente el 70% de la glucemia materna (28). Los GLUT1 se encuentran en la membrana trofoblástica, tanto en el lado materno (membrana trofoblástica microvillosa) como en el lado fetal (membrana basal trofoblástica) y son capaces de conseguir un transporte bidireccional de glucosa; no obstante, se ha visto que la expresión de estos transportadores es superior en el lado materno, lo que sostiene la hipótesis de que el transporte de glucosa es predominantemente materno-fetal y que esta disposición podría proteger del transporte feto-materno cuando existe una hipoglucemia en la gestante (29,30). También se han detectado GLUT3 principalmente en la cara materna y se ha objetivado que su número decrece a medida que avanza la gestación. Su función no está del todo definida y, aunque parece que el mRNA de GLUT3 está distribuido por todas las células del tejido vellositario, la proteína GLUT3 sólo se expresa en el endotelio vascular. Esto sugiere que puede desempeñar un papel en el transporte transplacentario de glucosa, secuestrando la glucosa con alta afinidad desde la sangre fetal, lo que disminuiría la glucemia fetal, aumentando el gradiente de concentración a través del sincitio (29). El otro transportador que se ha encontrado ha sido GLUT4, que parece localizado en las células estromales intravellositarias (Figura 5). Estos transportadores pueden cambiar a lo largo de la gestación, sobre todo en condiciones de patología; por ejemplo, aumentan en la diabetes y disminuyen en la hipoxia, la insuficiencia placentaria y con la administración de glucocorticoides (28).



**Figura 5.** Distribución de las isoformas GLUT en la placenta humana.

Se objetiva la asimetría de distribución de GLUT1 (○), la distribución endotelial de GLUT3 (●) y la estromal de GLUT4 (◐). Extraído de De Illsley y cols., 2000 (29).

Sólo el 40-50% de la glucosa captada por la placenta se transfiere al feto; el resto se utiliza por la placenta que la convierte en lactato y va a la circulación fetal y materna (ratio 1:3). La captación fetal de lactato es casi la mitad de la captación de glucosa y es un sustrato tanto para el metabolismo fetal oxidativo como para el no-oxidativo. En condiciones fisiológicas, la glucosa además de ser la principal fuente energética del feto (27,28) también se utilizará para la creación de depósitos hepáticos de glucógeno a partir de las 8 semanas de gestación (SG), los cuales irán aumentando progresivamente a lo largo de toda la gestación (pasando de 3.4 mg de glucógeno/gramo de tejido hepático a las 8 SG hasta los 50 mg/g a la edad de término) y para la producción de depósitos de lípidos que serán importantes para mantener el equilibrio del metabolismo glucémico en el postparto inmediato (28). Existen también otros precursores indirectos como la alanina y el piruvato que el feto podría utilizar en determinadas circunstancias (27).

### 1.3. EL FETO

Como ya se ha comentado, la glucosa es el principal sustrato energético para el feto y es esencial para su metabolismo y crecimiento (31). El metabolismo fetal de la glucosa depende tanto de la concentración de glucosa como de la insulina plasmática del feto (21,31,32). La disponibilidad de la glucosa depende del suministro continuo desde su madre a

través de la placenta (21,33), ya que no se ha demostrado una producción significativa de glucosa por parte del feto. A pesar de que la mayoría de enzimas necesarios para la gluconeogénesis (GNG) hepática están desarrollados a partir de los 2 meses de gestación (26,27,34), la actividad de algunos de ellos (piruvato carboxilasa, glucosa-6-fosfatasa y fructosa 1,6-difosfatasa) es relativamente baja en el feto y será al nacimiento cuando esta actividad se incremente rápidamente. En el caso de la fosfoenol-piruvato-carboxiquinasa citosólica (PEPCK) no existe actividad en el feto, ya que su síntesis debuta al nacimiento por la inducción de su gen mediante el pico periparto de glucagón (y la consecuente disminución de la ratio insulina/glucagón actuando mediante la vía del AMPc) y de glucocorticoides (28,35). Este enzima es considerado limitante de la GNG (36), lo que apoya la hipótesis de la existencia de poca actividad gluconeogénica intrauterina (37). No obstante, en modelos ovinos experimentales se ha visto que, bajo algunas circunstancias especiales (malnutrición o hipoglucemia prolongada en la gestante), se puede inducir la GNG y la glucogenolisis para intentar mantener el metabolismo oxidativo de la glucosa, así como la oxidación de aminoácidos mediante un aumento de la destrucción de proteínas (31,37,38). Esto conlleva una limitación del crecimiento fetal ya que el uso de aminoácidos como fuente de energía impide que se utilicen para la síntesis proteica (39). Estas observaciones apuntan a que el feto tiende a mantener su metabolismo energético relativamente constante mientras que el crecimiento, en momentos de un aporte energético deficiente, es prescindible (31). En resumen, si la madre está bien nutrida y la función placentaria es normal, el suministro de glucosa y aminoácidos cubre las necesidades del metabolismo oxidativo y el crecimiento fetal (el feto no necesita producir glucosa endógena) y permite iniciar el almacenamiento de glucógeno con el exceso de glucosa (principalmente a nivel hepático) y del exceso de ácidos grasos libres en tejido adiposo e hígado (36).

El páncreas fetal se desarrolla entre el final del primer trimestre y el principio de segundo trimestre de gestación, produciendo concentraciones de insulina medibles en plasma hacia la mitad del embarazo (31). La insulina y el glucagón no traspasan la placenta, por lo que los niveles hallados en el feto dependen totalmente de su producción pancreática (28). Debemos tener en cuenta que en el organismo existen tejidos capacitados para la utilización de glucosa en ausencia de insulina (tejidos no sensibles a la insulina, como el cerebro, el hígado, el intestino y los eritrocitos) y otros que dependen de la insulina para poder emplear la glucosa (tejidos sensibles a la acción de la insulina: tejido adiposo, conectivo, músculo esquelético y músculo cardíaco) (40). La insulina es una importante hormona de crecimiento

fetal, sobre todo en la etapa final de la gestación (28) por lo que no es de extrañar que, comparativamente con el adulto, el número de receptores de insulina en el feto sea mayor ya que es el efecto anabolizante de la insulina el que predomina (26). En un estudio realizado por Ong y cols (41) se demuestra que los niveles de insulina (y también los de IGF-1 e IGFBP-3) se correlacionan positivamente con el peso al nacimiento y el índice ponderal, que es un marcador de adiposidad. Así pues, el principal papel metabólico intrauterino de la insulina parece ser el de aumentar la permeabilidad a la glucosa en aquellas células sensibles a la acción de esta hormona, favoreciendo la captación de glucosa y su oxidación y utilización en general, más que la afectación de manera diferencial de las vías intracelulares de metabolismo de glucosa (32). Por ello, a medida que avanza la gestación, la utilización fetal de glucosa por parte los tejidos sensibles aumenta progresivamente (23,32). Un exceso de secreción de insulina durante la gestación como sucede en los hijos de madres diabéticas, conlleva un exceso de tejido adiposo y macrosomía, además de poder ir asociado a una hipertrofia miocárdica. En cambio, un déficit de secreción de insulina se asocia a restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), como ocurre en los recién nacidos afectados de diabetes neonatal (34). Así pues, existe un incremento gradual de la insulinemia basal (28,31,42) y de la secreción de la insulina estimulada por la glucosa a medida que se acerca el término (31,42), lo cual está ligado a su papel anabólico y a la creación de depósitos energéticos, favoreciendo la formación de depósitos de glucógeno y triglicéridos y también la entrada de aminoácidos al músculo incrementando la producción de proteínas musculares (21).

La secreción fetal de insulina responde de manera variable a los cambios de glucemia dependiendo de la magnitud del cambio, su duración y el patrón (43) y, a su vez, variaciones en la insulinemia se traducen en cambios de expresión y actividad en los GLUTs (31). En estudios experimentales con ovejas las alteraciones en la glucemia y/o insulinemia pueden conllevar cambios en los GLUTs (23,44), con un efecto tiempo-dependiente y tejido e isoforma específico. No se encuentran apenas cambios en los receptores en las alteraciones agudas de la glucemia pero sí en alteraciones prolongadas, con cambios en la mayoría de tejidos, incluido el cerebro, donde se produce un incremento de GLUT1 con la hipoglucemia (44) y de GLUT3 con la hiperglucemia (23). Estas variaciones en la expresión de GLUTs también se han hallado en modelos de ratas con RCIU (20,23). Estas observaciones parecen sugerir que, en respuesta a una glucemia alterada, aparecen adaptaciones celulares de los GLUTs fetales que promueven una disminución en la absorción cuando existe un exceso de glucosa y favorecen su captación cuando existe deficiencia (23).

El glucagón, esencial en la inducción de determinados enzimas gluconeogénicos, se puede determinar en plasma a bajas concentraciones a las 12 SG y sus niveles van aumentando a medida que avanza la gestación, presentando un pico en el momento del nacimiento, paralelamente a lo que sucede con la GNG (34). Los receptores hepáticos de glucagón fetales en comparación con los del recién nacido son más escasos, con menor afinidad y una capacidad de unión funcionalmente incompleta al AMPc; parece que esta capacidad se modifica en el periodo perinatal, momento en el que también aumenta el número de receptores, lo que podría deberse a que el predominio intrauterino del efecto anabólico de la insulina sobre el efecto catabólico del glucagón se modifica tras el nacimiento (21,26).

Todos estos cambios hormonales y enzimáticos coinciden con grandes cambios en las demandas metabólicas. A partir de la segunda mitad del embarazo, el feto multiplica varias veces su tamaño del mismo modo que lo hace su tasa absoluta de utilización de glucosa (32). Para cubrir estas demandas tienen lugar diferentes cambios encaminados a mejorar el transporte de glucosa a través de la placenta:

- La glucemia del feto decrece (de manera relativa a la glucemia materna) lo que conlleva un aumento del gradiente de concentración de glucosa transplacentario que secundariamente favorece el aumento en la transferencia.
- Existe una redistribución del suministro entre placenta y feto en la fase final del embarazo: el peso relativo de la placenta disminuye, consumiendo menos, lo que favorece que una mayor cantidad de oxígeno y nutrientes se redirijan hacia el feto.
- Aumenta la capacidad de transporte placentario mediante una remodelación estructural y una maduración funcional de los transportadores específicos (21,45,46). En esta etapa, existe un crecimiento extenso de la superficie placentaria secundario a una rápida división de las vellosidades intermedias que maduran a vellosidades terminales y a un crecimiento desproporcionado de la superficie trofoblástica en relación a su volumen (46), lo que consigue un aumento en el número de los transportadores GLUT (21,45). Además, también disminuye la distancia entre la sangre materna y la fetal en las vellosidades terminales, favoreciendo los procesos de transporte difusionales (46). La significación funcional de estos cambios estructurales viene refrendada por la correlación existente entre la superficie vellositaria y el peso al nacimiento (46).

Con todos estos cambios, se garantiza el crecimiento fetal correcto y se inicia el depósito de glucógeno y lípidos que jugarán un papel determinante en la adaptación metabólica en el momento del nacimiento, al pasar a una vida semi-autónoma (21).

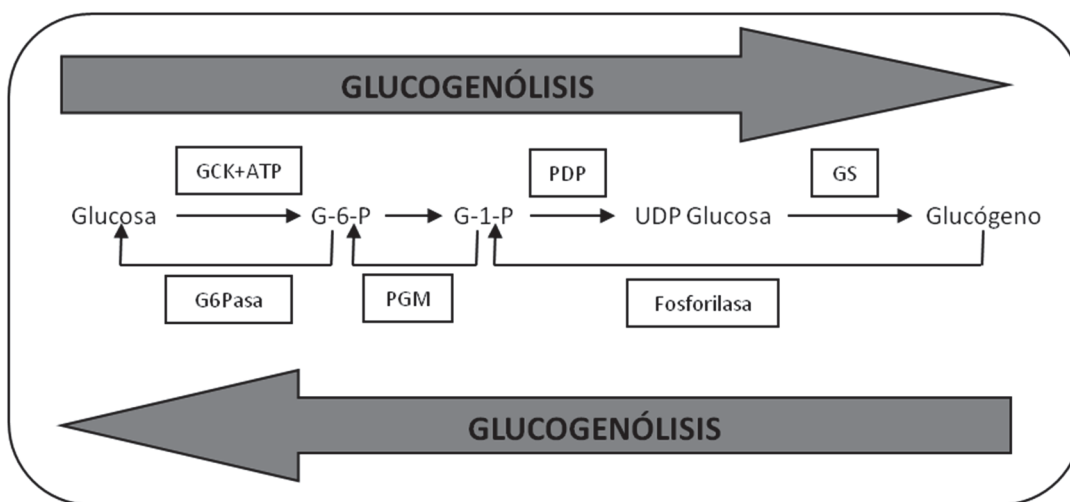
#### **1.4. EL NACIMIENTO**

Con la sección del cordón umbilical, el aporte continuo de glucosa a través de la placenta se interrumpe bruscamente, la glucemia del recién nacido cae y la estabilización de la misma dependerá de la activación de la producción endógena mediante la glucogenolisis y GNG hepática (47). Para conseguir esta transición existen 3 mecanismos que se ponen en marcha: cambios hormonales; cambios en sus receptores y cambios en la actividad de enzimas claves.

Al nacer, la glucosa en la sangre de vena umbilical es el 80-90% de la glucosa en sangre venosa materna (48) y depende de diversos factores como la última comida materna, la duración del trabajo de parto, la vía de parto y el tipo de suero terapia endovenosa administrada a la madre (33). La glucemia del neonato cae rápidamente después del nacimiento hasta alcanzar su concentración mínima entre la primera y la segunda hora de vida (33,48). El estrés del parto provoca la liberación de elevadas cantidades de adrenalina, lo que, junto con el descenso inmediato de glucemia, estimulará la liberación de glucagón y hormona del crecimiento (GH) y limitará el efecto de la insulina, que suele descender inicialmente y permanecer en rangos bajos durante varios días sin demostrar una respuesta vigorosa a los estímulos fisiológicos normales (26,36,49). Para favorecer estas rápidas variaciones, en el periodo perinatal existen cambios adaptativos en los receptores de insulina y glucagón. Los receptores insulínicos, que en el feto se encuentran en gran número y con alta afinidad, descienden posnatalmente hasta los niveles que presentan los adultos. Por el contrario, los receptores de glucagón aumentan y se capacitan para unirse con el AMPc, lo que lleva la movilización de la glucosa y de otros sustratos alternativos (26).

Todas estas modificaciones van encaminadas a estimular la GNG para intentar recuperar niveles de glucemia adecuados en un corto periodo de tiempo, permitiendo el ascenso después del mínimo valor inicial hasta estabilizar la glucemia alrededor de las 3 horas de vida aunque no exista ninguna administración exógena de nutrientes (48). Al nacimiento, existe una rápida disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa, mientras que la de las

fosforilasas aumenta (en la Figura 6 se representa de manera esquemática el papel de los enzimas encargados de la GNG y la glucogenolisis). Estos cambios en las sintetasas y las fosforilasas se asocian con una rápida disminución en el contenido hepático de glucógeno y su temporalidad se coordina con las adaptaciones hormonales y de sus receptores previamente comentadas (26). De este modo, se ha demostrado que prenatalmente, los niveles del enzima hepático glucosa-6-fosfatasa son bajos y se incrementan hasta llegar a un 10% de los valores del adulto hacia el término; después de nacer, los niveles siguen aumentando rápidamente hasta alcanzar los niveles del adulto hacia los 3 días de vida (42,47); también el enzima limitante para la GNG (PEPCK) aumenta de forma considerable al nacimiento (26,28,33).



**Figura 6.** Esquema de los diferentes pasos y enzimas que participan en la gluconeogénesis y glucogenolisis.

GCK: Glucoquinasa; G-6-P: glucosa-6-fosfato; G-1-P: glucosa-1-fosfato; PDP: Piridofosforilasa; GS: glucógeno sintetasa; PGM: Fosfoglucomutasa; G6Pasa: Glucosa 6 Fosfatasa.

No obstante, se debe tener en cuenta que los depósitos hepáticos de glucógeno son limitados y disminuyen hasta una décima parte en 12 horas, por lo que el mantenimiento de la normoglucemia dependerá del aporte exógeno de nutrientes y/o de la GNG endógena, que se iniciará a las 2-3 horas del nacimiento y aumentará progresivamente hasta alcanzar su máximo a las 12 horas de vida (21,27,36).

La oxidación de la glucosa sólo puede aportar el 70% de la demanda energética cerebral por lo que existen otros substratos energéticos alternativos de vital importancia, principalmente los cuerpos cetónicos y el lactato (50) que el neonato obtiene activando la lipólisis y la proteólisis (27), procesos que también se favorecen en este marco hormonal y enzimático. La capacidad para la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y cuerpos

cetónicos en el feto es baja pero aumenta rápidamente en las 24 horas siguientes al parto (36). Parece que este incremento en la capacidad de oxidación de las grasas se consigue mediante: (a) una disminución en la lipogénesis y en la concentración de malonil-CoA (el primer metabolito comprometido para la vía lipogénica y un potente inhibidor del enzima limitante de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, CPT I, carnitina palmitoil transferasa I); (b) una menor sensibilidad de la CPT I a la inhibición por el malonil-CoA y (c) la activación de la sintetasa HMG-CoA (36). Esto podría ser causado por el aumento de glucagón y la disminución de insulina que sucede después del parto (36). En la lipólisis se obtiene glicerol que es un sustrato de la GNG y ácidos grasos libres que al oxidarse dan lugar a la producción de cofactores activadores de la GNG (acetil-CoA y NADH) y cuerpos cetónicos, cuya concentración es baja durante las primeras 8 horas de vida y llega a su máximo hacia las 12 horas de vida, momento en el que se acaban las reservas de glucógeno hepáticas, y se mantiene elevada los 2-3 días siguientes (21). Los cuerpos cetónicos pueden traspasar la barrera hemato-encefálica y son utilizados directamente como fuente de energía por el cerebro. En la proteólisis se genera principalmente alanina y lactato (27,34) que también son usados en el metabolismo energético cerebral.

Por lo tanto, el nacimiento es un período crítico en el que la existencia de alteraciones transitorias de la regulación de la glucosa son frecuentes, sobre todo en grupos específicos de alto riesgo como pueden ser aquellos que los que existen escasas reservas metabólicas (prematuros o RCIU) o aquellos en los que las demandas energéticas son más altas (sepsis, asfisia, hipotermia...) (47).

## **1.5. NEONATO A TÉRMINO**

Existen diferentes estudios que han intentado describir el patrón normal de la glucemia en neonatos a término sanos pero las variaciones en el horario de tomas, diferentes métodos de medición y distintos momentos de recolección de muestras hace que sea difícil comparar dichos estudios (27). Lo que sí parece claro es que la glucemia cae hasta un mínimo entre los 30 y 90 minutos de vida, que después va aumentando y estabilizándose hacia las 12-24 horas de vida y que el posterior mantenimiento de la glucemia dependerá de la glucosa que reciba a través de la alimentación y de la que provenga de la GNG (36,51). El rango de concentración de glucosa durante los primeros días de vida es amplio; Hawdon y cols (51) encontraron valores en niños a término sanos desde < 27 mg/dl hasta 112 mg/dl con menores



concentraciones el primer día y mayor variabilidad el segundo, y una correlación positiva entre edad postnatal y glucemia plasmática.

Se estima que la producción de glucosa en el recién nacido a término es de 4-6 mg/Kg/min los primeros días de vida. La glucogenolisis sólo contribuye en un tercio y además, las reservas son finitas; en 12 horas del nacimiento se pasa de 50 mg/g de glucógeno hepático a 5 mg/g (50). Es por esto por lo que la GNG asume un papel relevante para asegurar el suministro de glucosa y con los cambios hormonales sucedidos al nacimiento, los enzimas hepáticos inician este proceso. Sin embargo, aparte del complejo enzimático necesario, es de vital importancia la presencia de sustratos que puedan ser transformados en glucosa. Se ha visto que los neonatos a término tienen mayor concentración de lactato, alanina y piruvato (sustratos gluconeogénicos) que niños de mayor edad (51,52) y que la concentración de dichos sustratos va disminuyendo a medida que aumenta la edad posnatal, lo que puede ser debido al estado catabólico inicial (51). Kalhan y cols (53) estimaron que la GNG a partir del piruvato en recién nacidos a término sanos (5 horas después de la última toma) contribuye aproximadamente el 30% del total de liberación de glucosa, valor que se puede equiparar a lo que sucede en adultos sanos después de una noche de ayuno. Otros estudios han intentado determinar la contribución de otros precursores a la GNG, de tal modo que el glicerol da lugar al 10%-20% de la glucosa liberada a la circulación y la alanina contribuye aproximadamente en un 10% (37). En cuanto a los cuerpos cetónicos, su concentración es baja en las primeras 8 horas de vida a pesar que la presencia de precursores es adecuada, traduciendo una cetogénesis hepática limitada las primeras horas, pero a partir de las 12 horas de vida, los neonatos a término muestran altas tasas de recambio de cuerpos cetónicos similar a lo encontrado en niños mayores después de una noche de ayuno, alcanzando su máximo durante el segundo y tercer día (51); estos niveles de cuerpos cetónicos cubren el 25% de la energía basal que necesita un recién nacido durante este periodo de adaptación a la vida extrauterina. Se ha visto que los niños alimentados al pecho tienen glucemias más bajas (probablemente por un menor contenido energético de la leche materna durante los primeros días de vida) pero mayor concentración de cuerpos cetónicos que los neonatos alimentados con leche de fórmula los tres primeros días de vida (51). En los siguientes días, algunos autores no encuentran diferencia en la concentración de cuerpos cetónicos según el tipo de alimentación (51) pero otros (52) siguen encontrando mayor concentración de cuerpos cetónicos en los alimentados con lactancia materna, ya sea por disminución del aclaramiento de cuerpos

cetónicos o bien por un efecto cetogénico directo de la leche materna (la lipasa que contiene podría favorecer la liberación de ácidos grasos hacia el hígado vía sistema venoso portal).

La respuesta del páncreas endocrino durante las primeras horas y días de vida continúa favoreciendo la secreción de glucagón a expensas de una menor secreción de insulina con el fin de mantener una concentración de glucosa normal (26). Entre el primer y tercer día, aparece un segundo pico de glucagón, coincidiendo con un periodo de máxima actividad gluconeogénica y correlacionado con la normalización de los niveles plasmáticos de glucosa, quedando altos los niveles durante la primera semana de vida (26,27).

Como se ha comentado anteriormente, la nutrición es esencial en la transición metabólica del recién nacido. Después de nacer, la nutrición rica en carbohidratos y baja en grasa que recibía de manera continua a través de la placenta es reemplazada por una baja en carbohidratos y rica en grasas (36). La lactosa, que es el único carbohidrato presente en la leche, es hidrolizada en el intestino dando lugar a glucosa y galactosa en igual proporción. Después de su absorción intestinal, estos monosacáridos son transportados hasta el hígado mediante la circulación portal. A diferencia de lo que ocurre con la glucosa, la galactosa sólo es captada por el hígado, donde predominantemente se convierte a glucosa o, de manera minoritaria, se incorpora al glucógeno (36). En cuanto a las grasas, más del 90% se encuentran en forma de ácidos grasos de cadena larga, que son absorbidos desde el intestino delgado mediante los conductos linfáticos como quilomicrones. La leche también contiene una concentración variable de ácidos grasos de cadena media, absorbidos desde el estómago mediante la vena portal como ácidos grasos libres, por lo que son un buen sustrato para el metabolismo oxidativo en el hígado (36). Aparte de esta importante transformación en el patrón nutricional, con el inicio de la alimentación enteral se pone en marcha una cascada de cambios del desarrollo que afectan a la estructura intestinal, función y crecimiento a través de la secreción de péptidos reguladores intestinales (27). El efecto de estos péptidos se relaciona con la adaptación metabólica más allá del periodo neonatal inmediato, ya que, posnatalmente, la secreción de insulina se encuentra bajo la influencia de mecanismos neurales, neuroendocrinos y enteroendocrinos (28). Por ejemplo, se ha visto que en el neonato a término tras la toma existe una tendencia a la elevación del polipéptido inhibitorio gástrico (GIP), más marcada en los alimentados con leche adaptada, que se ha relacionado con una mayor liberación de insulina en comparación con los alimentados mediante leche materna (52).

## 1.6. NEONATO PRETÉRMINO

Cuando un feto nace prematuramente, su transición metabólica al ambiente extrauterino se ve afectada por diversos motivos. Al nacer, la hipoglucemia fisiológica que tiene lugar en los neonatos a término es más marcada en los muy prematuros, probablemente porque son menos capaces de adaptarse al fin de la nutrición transplacentaria (27,50).

Un factor diferencial importante en esta transición entre los recién nacidos a término y los prematuros es la limitación de los depósitos hepáticos de glucógeno en los pretérminos. Aunque dichos depósitos son cuantificables a partir de las 13 SG, aumentan progresivamente entre las 24 y 36 SG, formándose predominantemente en el tercer trimestre (50). Por ello, los recién nacidos prematuros tienen menos reservas de glucógeno que los neonatos a término y éstas casi han desaparecido a las 12 horas de vida (54), siendo entonces la GNG su vía principal de obtención de glucosa. No obstante, la GNG en los pretérmino no es suficiente ya que parece existir una limitación al final de la vía común del metabolismo intracelular (55). Como ya se ha descrito, el hígado tiene un papel importante en la regulación de la glucemia ya que la glucosa se produce en él mediante la glucogenolisis y la GNG. El enzima microsomal glucosa-6-fosfatasa cataliza el paso final de ambas vías. Este enzima tiene una escasa actividad intraútero aumentando rápidamente su función después del nacimiento en los neonatos a término, hasta una actividad comparable a la del adulto entre el segundo y tercer día de vida. Sin embargo, en muchos pretérminos, dicho enzima mantiene baja su actividad, lo que los hace vulnerables a episodios hipoglucémicos de repetición (56,57) y no se sabe bien hasta cuándo se prolonga dicha alteración, aunque se ha demostrado su persistencia meses después del nacimiento (56,57).

En cuanto a los sustratos necesarios para la formación de glucosa, también parecen existir diferencias en relación a la edad gestacional, encontrando en los pretérmino unos niveles de lactato y piruvato similares a los términos y unos niveles de alanina inferiores (51). Parece que los recién nacidos muy prematuros son capaces de producir glicerol a partir de sus reservas de grasa y lo transforman en glucosa, viéndose en prematuros de 26-28 SG que la administración exógena de glicerol (ya sea en forma de molécula aislada o mediante los lípidos de la nutrición parenteral) aumenta la GNG (58,59); no obstante, se debe tener en cuenta que los pretérmino tienen escasos depósitos de grasa (menos de un 2% del peso corporal total a diferencia de lo que ocurre en el término, que representa aproximadamente un 16%). La placenta humana es impermeable a ácidos grasos libres, triglicéridos y glicerol. Los niveles

altos de insulina que se hallan en el feto cerca de la edad de término favorecen la formación de ácidos grasos libres a nivel hepático y la captación de glucosa en el tejido adiposo, dando lugar a la formación de triglicéridos y al depósito de grasa en el tejido adiposo durante el tercer trimestre de la gestación. (50). En este contexto, se ha demostrado que la cetogénesis en los prematuros está muy limitada, encontrando niveles bajos de cuerpos cetónicos y de ácidos grasos libres durante la primera semana de vida y que no aumentan en presencia de hipoglucemia a diferencia de lo que ocurre en neonatos a término y niños mayores (51,60). Se ha visto que estos niveles bajos de cuerpos cetónicos están menos ligados a las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, lo que podría indicar una menor capacidad de lipólisis asociada a una menor capacidad de cetogénesis, que podría ser causada por una producción basal de insulina más elevada (51,61,62) y/o una inmadurez enzimática (27).

En cuanto al papel de la alimentación en la concentración de estas sustancias, no se han demostrado diferencias significativas en la glucemia y otros metabolitos intermediarios entre recién nacidos prematuros alimentados con fórmula artificial y los alimentados con lactancia materna, aunque sí parece haber diferencias en el perfil de aminoácidos (51,63). No obstante, a diferencia de lo hallado en recién nacidos a término, el volumen de alimentación enteral en el pretérmino ha sido relacionado de manera directa con la concentración de cuerpos cetónicos. Esto podría indicar que la alimentación enteral induce los enzimas involucrados en la cetogénesis probablemente a través de la liberación de hormonas intestinales producida por la presencia de leche en la luz intestinal (51) por lo que la alimentación en los prematuros no sólo tiene un papel nutricional sino también madurativo. Así pues, al igual que lo sucedido en el neonato a término, la alimentación enteral no sólo se relaciona con la cetogénesis sino que en el pretérmino también es un potente estímulo secretor de GIP. No obstante, la elevación postprandial de GIP no aparece hasta la tercera semana de vida (64).

Un aspecto interesante es la evaluación de la producción endógena de glucosa en el prematuro. Existen diferentes estudios en los que se ha comprobado la incapacidad de estos pacientes para suprimir de manera completa la liberación hepática de glucosa en respuesta a una infusión exógena a las concentraciones administradas habitualmente en la práctica clínica diaria (65,66) aunque existe un estudio que lo consigue a concentraciones de glucosa mayores (67). En este estudio (67), Hertz y cols miden la producción de glucosa y su utilización en respuesta a incrementos en la administración exógena de glucosa en prematuros extremos de

menos de 28 SG los primeros días de vida y encuentran que la administración de glucosa a un ritmo de 9 mg/Kg/min es capaz de suprimir la producción endógena de glucosa, encontrando un incremento importante en la concentración de insulina, por lo que ellos interpretan que el ritmo de infusión en esta población sería a partir de 8 mg/Kg/minuto en aquellos más estables para intentar mantener sus reservas de sustrato energético endógenas. De todos modos, parece existir un consenso general sobre la capacidad del prematuro para disminuir su producción endógena de glucosa, aunque sea de manera parcial, cuando se le infunde exógenamente y basándose en estos datos, parece que la producción basal podría llegar a ser de 6 a 10 mg/Kg/min. Para lo que no existe acuerdo es para determinar si la concentración plasmática de glucosa (66) juega un papel más importante que la de insulina (65,67) en la regulación de la producción de glucosa (68).

Todos estos hallazgos podrían relacionarse con el patrón de expresión de los GLUT. El transportador GLUT-1 es la isoforma predominante en el pretérmino y existen bajos niveles de GLUT-2, un transportador de baja afinidad que predomina en el hepatocito y las células  $\beta$  pancreáticas, lo que explicaría la falta de respuesta de la célula hepática al aumento de concentración de glucosa e insulina durante la hiperglucemia, mientras que el déficit de GLUT-4, de afinidad moderada y característico del tejido adiposo y de los músculos esquelético y cardíaco, se relacionaría con una menor sensibilidad periférica a la insulina (33,69).

En cuanto a la respuesta hormonal en los neonatos pretérmino, parece que es incompleta. Lucas y cols no encontraron aumento de la insulina después de la administración de leche, a diferencia de lo que ocurre en los neonatos a término, y tampoco objetivaron cambios en la concentración plasmática de glucagón (60). Hume y cols (70) realizaron un test de tolerancia al glucagón dejando a dieta a 78 neonatos prematuros (25-36 SG) días antes del alta hospitalaria y encontraron una escasa elevación de dicha hormona. Estos mismos autores (71) realizaron otro estudio en los mismos pacientes en el que se omitía una toma que se reemplazaba por un bolus de glucagón. Objetivaron una respuesta glucémica inadecuada en 23 pacientes (29.4%) con menor glucemia, mayor concentración de lactato a los 30 minutos y mayor insulinemia con menor sensibilidad a la insulina; posteriormente, repitieron el test a las 40 semanas de edad postmenstrual (EPM) y observaron la normalización de los resultados en un 78% de los pacientes, con una normalización en el 100% a los 3 meses de edad corregida. Resultados similares en cuanto a una menor respuesta al glucagón fueron hallados también por van Kempen y cols en prematuros de menos de 32 SG la primera semana de vida (54). Siguiendo en esta misma línea, Jackson y cols (72) estudiaron 64 pacientes pretérmino (<36

SG) en el momento previo al alta y 57 recién nacidos a término pequeños para edad gestacional (PEG) a los 14 días de vida. Omitieron una toma y encontraron que dieciséis pacientes presentaban una hipoglucemia severa y persistente (13%) con niveles de cortisol y adrenalina superiores a los de los niños normoglucémicos y niveles similares de noradrenalina, GH y glucacón, en consonancia con los estudios previos. Otro estudio realizado unos años antes por este mismo grupo de investigadores en el mismo tipo de población encontró resultados similares (73). Omitieron una toma a 79 prematuros extremos los días previos al alta hospitalaria y valoraron la respuesta hormonal y la capacidad de mantener la normoglucemia; describieron 9 pacientes (11.4%) con hipoglucemia transitoria y 5 (6.3%) con hipoglucemia persistente y severa, encontrando que estos pacientes tenían un peso al nacimiento y en el momento del estudio menor que los pacientes que se mantenían normoglucémicos así como una mayor ingesta de calorías. Desde el punto de vista analítico, los pacientes con hipoglucemia severa persistente tenían niveles aumentados de cortisol, corticotropina y lactato, mientras que los niveles de insulina, glucagón y GH permanecían sin variaciones. Así pues, los resultados de estos estudios podrían indicar que la capacidad contrarreguladora en respuesta a la hipoglucemia en estos pacientes prematuros es limitada ya que probablemente, se encuentra en desarrollo y no se está totalmente coordinada, quizás en relación con la baja actividad hepática de glucosa-6-fosfatasa. No obstante, existe algún estudio en el que no se encuentra ningún patrón de respuesta anormal con la realización de un test de glucagón (74).

Por lo tanto, conjugando todas estas variables, parece claro que los neonatos pretérminos son una población de alto riesgo de presentar desregulación en la homeostasis de la glucosa.

## **1.7. NEONATO CON RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

La secuencia de eventos que dan lugar a un RCIU no está bien definida y su etiología es multifactorial, pero la disminución en el aporte fetal de nutrientes es siempre la consecuencia final. Como respuesta, se alteran los patrones de crecimiento para intentar adaptarse a la restricción de nutrientes y oxígeno, lo que se asocia con mayor morbilidad perinatal y un mayor riesgo de enfermedades metabólicas en el adulto (75). En este contexto, se ha visto que existe un número importante de fetos con RCIU y/o PEG que presentan hipoglucemia intraútero (76,77) y parece que esto no es causado por una disminución de transportadores

GLUT1 en las membranas placentarias (75) ni por un aumento de consumo de glucosa por parte de la placenta (78), por lo que podrían estar implicados otros mecanismos que den lugar a una menor captación y/o un mayor consumo fetal. Otro punto importante a tener en cuenta es que la glucemia es el factor más importante para la secreción de insulina en el feto y que esta hormona estimula el crecimiento intrauterino, por lo que no es de extrañar que en los fetos RCIU la concentración de insulina sea menor a la encontrada en fetos con crecimiento correcto (76) y que esta pueda ser la causa directa de la restricción de crecimiento. En estudios experimentales en modelo ovino de RCIU por insuficiencia placentaria con fetos sometidos a una hipoglucemia crónica se han encontrado datos similares, que apuntan a menor respuesta secretora de insulina a la glucosa y la necesidad de mayor tiempo para llegar al máximo de insulina secretada después de un episodio de hiperglucemia incluso después de haber recuperado la glucemia días antes del clamp hiperglucémico; por lo tanto, esta incapacidad de las células  $\beta$  para responder normalmente a la estimulación de la glucosa después de la recuperación glicémica podría indicar una programación de las mismas para secretar menos insulina como resultado de la deprivación crónica de glucosa (42). Además, en este mismo modelo, se ha objetivado la existencia de menor masa de células  $\beta$  (principalmente debida a un menor número de células por disminución en la proliferación, no por aumento en la apoptosis) en los fetos RCIU lo que también podría explicar en parte una menor concentración de insulina y una menor capacidad de respuesta secretora de la misma (79). Otro estímulo fetal importante para la secreción de insulina son los aminoácidos, que se encuentran también disminuidos en los fetos RCIU a causa de una regulación a la baja de la expresión de sus transportadores en la placenta, sobre todo del sistema A de las membranas microvellositarias (75,80,81).

Como consecuencia de todas estas modificaciones en el periodo fetal, la hipoglucemia ocurre hasta en un 12-24% de los neonatos RCIU, lo que significa un riesgo hasta 7 veces mayor que en los neonatos con crecimiento normal. Así pues, a causa de los déficits y cambios que han sufrido intraútero, estos recién nacidos presentan unos rasgos diferenciales que los predisponen a presentar hipoglucemia, y que se encuentran más marcados en los RCIU más severos y en aquellos asimétricos (82):

- Menor depósito de glucógeno hepático y en músculo esquelético.
- Menor concentración de sustratos energéticos alternativos como los ácidos grasos libres por disminución del tejido adiposo.
- Menor concentración de lactato y sustrato gluconeogénico total (83).

- Menor concentración de cuerpos cetónicos y menor capacidad de respuesta cetogénica a la hipoglucemia (83,84). Esto puede ser debido a una menor capacidad para movilizar ácidos grasos no esterificados desde el tejido adiposo, a un fallo en la  $\beta$  oxidación de los ácidos grasos o a la combinación de ambos mecanismos (83). No obstante, existe un estudio (85) que sugirió que los valores de cetogénesis venían determinados por el tipo de alimentación y que aquellos pacientes PEG alimentados mediante lactancia materna presentaban mayor producción de cuerpos cetónicos que aquellos con peso adecuado.
- Alteración en los niveles y/o la sensibilidad a la insulina (83,86–89).
- Gluconeogénesis y glucogenolisis disminuidas.
- Respuesta contrarreguladora inadecuada (83).
- Mayor incidencia de situaciones clínicas que favorecen la aparición de hipoglucemia (más alto riesgo de hipotermia por mayor superficie de cabeza en relación al peso y poca grasa subcutánea y grasa parda; insuficiencia respiratoria; policitemia e hiperviscosidad, sepsis) (82,90).

Por todos estos motivos, es una población de riesgo que debe ser monitorizada sistemáticamente mediante glucemia capilar a pesar de que no exista clínica sugestiva. Se debe tener en cuenta que la hipoglucemia es más frecuente durante los 3 primeros días de vida, aunque suele aparecer en las primeras 24 horas, y que puede ser prolongada y precisar aportes endovenosos de glucosa (82,90).



## **2. MEDICIÓN DE LA GLUCOSA: SISTEMAS INTERMITENTES Y CONTINUOS. PROBLEMAS EN EL RECIÉN NACIDO**

### **2.1. SISTEMAS DE MEDICIÓN DE LA GLUCOSA**

La diabetes mellitus (DM) actualmente es la mayor causa de morbilidad, mortalidad y gasto económico a nivel mundial (91), por lo que la disminución de su impacto sanitario es una prioridad. Existen estudios (92–94) que demostraron reducción de algunas de las complicaciones a largo plazo, tanto macro como microvasculares, con un adecuado control de los niveles glucémicos, pero las terapias intensivas utilizadas aumentaban el riesgo de hipoglucemia y el hecho de que la monitorización de glucosa fuera discontinua, hacía difícil conseguir los objetivos (95).

A partir del año 1999 aparecieron los dispositivos portátiles para la medición de la glucemia y el análisis de la Hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) que estima la media de glucemia a más largo plazo (en los 2-3 meses previos) (96). Sin embargo, tanto la HbA<sub>1c</sub> como las glucemias capilares (GC) sólo permiten tener una imagen parcial, ya que no permiten objetivar las fluctuaciones glucémicas a lo largo del día que son un marcador conocido de complicaciones a largo plazo (97,98). Por este motivo, recientemente han aparecido aparatos poco invasivos que permiten la monitorización continua de los niveles de glucosa (CGM), con la intención de lograr un control de glucemia más estrecho y reducir de este modo las morbilidades asociadas a la diabetes. Los avances tecnológicos en la monitorización de glucosa motivados por esta patología se han extendido a otros ámbitos de la medicina, propiciando un mayor conocimiento y un mejor control de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado asociadas a diferentes situaciones clínicas.

#### **2.1.1 SISTEMAS DISCONTINUOS DE MEDICIÓN DE LA GLUCOSA**

En los últimos 30 años, la medición de la glucemia ha evolucionado mucho. Inicialmente, se utilizaban tiras de medición de glucosuria que eran altamente imprecisas. A finales de los años 70, aparecieron unas tiras reactivas similares para la medición de glucosa en sangre total basadas en la conversión enzimática de la glucosa en sangre, lo que daba lugar a una reacción coloreada, pero necesitaban exactitud en la cantidad de muestra y un control

exacto de los tiempos. Poco después aparecieron dispositivos portátiles que incorporaban fotómetros de reflectancia que permitían la medida electrónica de la intensidad de color y también se desarrolló la tecnología electroquímica basada en la medición de la cantidad de electrones generados en la reacción enzimática de ciertas sustancias electroactivas con la glucosa sanguínea (99). Actualmente, ambas tecnologías son usadas en los diferentes sistemas de medición. Se debe tener en cuenta que existen distintas sustancias y situaciones clínicas que interfieren en la medición como la galactosa (100), agentes reductores como la vitamina C, algunos fármacos (aspirina, paracetamol...), la hemólisis, la hiperuricemia y valores extremos de hematocrito. Así pues, la determinación puntual de glucosa se puede realizar de una manera rápida, con poca cantidad de muestra y con una precisión aceptable mediante glucómetros portátiles. No obstante, el método de referencia sigue siendo el análisis de laboratorio dada su mayor precisión al medir la glucosa en plasma, con lo que no se ve influenciado por el hematocrito y se afecta menos por algunos metabolitos (101,102).

En la población neonatal, el control de la glucemia es una técnica ampliamente extendida y de vital relevancia en recién nacidos graves. Por las particularidades de estos pacientes, la cantidad de sangre utilizada para las determinaciones analíticas es de gran importancia por lo que los dispositivos de medición portátiles que utilizan una mínima cantidad de sangre son ampliamente utilizados en las unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). La exactitud del método es clínicamente muy importante ya que tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia no siempre se asocian a sintomatología y pueden dar lugar a resultados adversos (101). Sin embargo, se debe tener en cuenta que puede estar afectada por dos tipos de errores:

- Error pre-analítico:
  - *Factores extrínsecos*: la técnica de obtención de la muestra o la cantidad de sangre usada influyen en los valores obtenidos (103).
  - *Factores intrínsecos*: la mala perfusión de la zona de extracción o el tipo de sangre (la arterial puede tener unos niveles de glucosa hasta un 15% más altos que la sangre venosa, con la sangre capilar en un rango intermedio) pueden afectar a los resultados (101). También la poliglobulia (103,104), frecuente en el recién nacido, y la anemia extrema (104) pueden afectar los niveles de glucosa medidos. Otros factores a tener en cuenta son la hipoxia, valores extremos de glucemia, hipotensión arterial e hipertrigliceridemia entre otros (102).

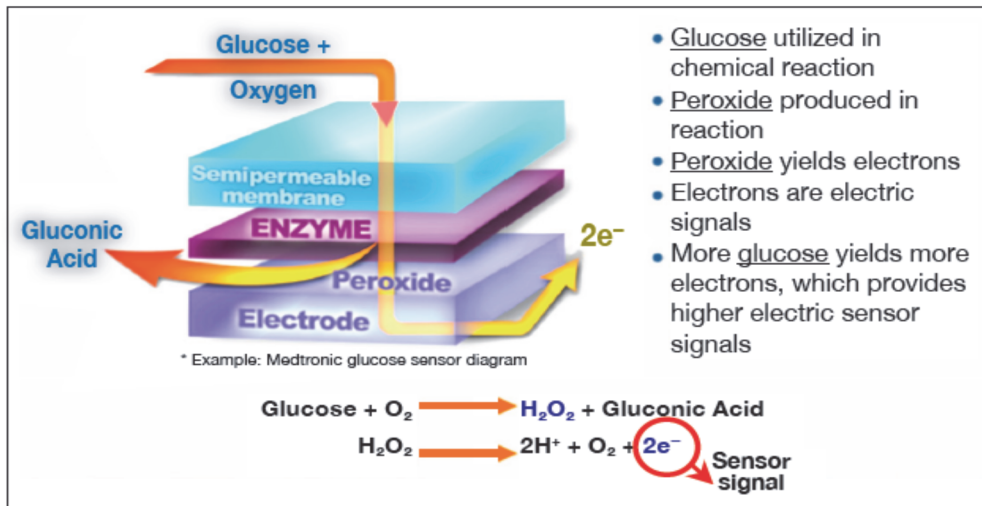
- Error analítico:
  - *Precisión del dispositivo usado.*

Por todos estos aspectos, es muy importante elegir bien el dispositivo utilizado ya que existen algunos en el mercado diseñados específicamente para neonatos y que se adaptan mejor y con mayor precisión a sus características fisiológicas (101).

### **2.1.2 PRINCIPIOS DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA**

El Sistema de Monitorización Continuo de Glucosa Minimed Gold (CGMS; Minimed®, Medtronic, Northridge, California, USA) fue el primer sistema de monitorización continuo de glucosa aprobado por la FDA (1999) (105) para su uso en pacientes afectados de DM tipo 1 de manera combinada con las GC. Desde entonces, se han comercializado múltiples dispositivos para su uso en diversos ámbitos.

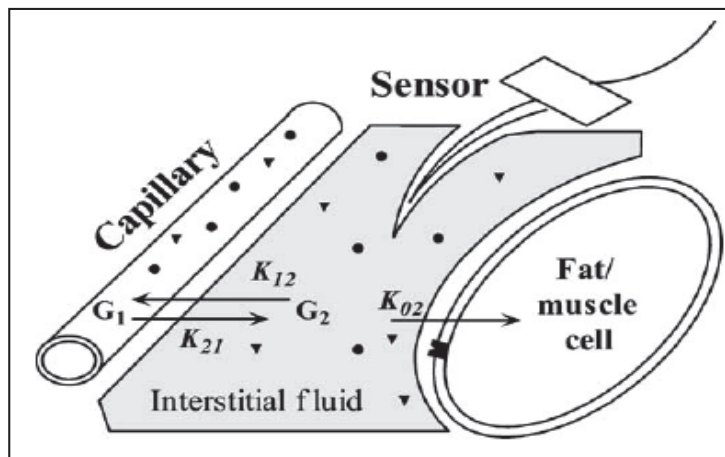
El principio sobre el que trabajan los monitores continuos de glucosa es que existe una buena correlación entre la glucosa en tejido intersticial y la glucosa plasmática (96,106–110). Son capaces de detectar la concentración de glucosa del fluido intersticial en un rango de 40-400 mg/dl en la mayoría de dispositivos (sólo el Freestyle® Navigator de Abbott presenta un rango distinto que va de 20 a 500 mg/dl). El sensor utiliza la reacción de glucosa oxidasa; posee un electrodo de platino o una sonda, según el dispositivo, que se insertan en el tejido subcutáneo y que están recubiertos por dos membranas semipermeables que lo hacen biocompatible, generando una casi inexistente reacción con el tejido circundante y creando una barrera a potenciales sustancias con reactividad cruzada (Figura 7). Cuando la glucosa y el oxígeno pasan a través de estas membranas semipermeables y reaccionan con el enzima glucosa oxidasa, se genera peróxido de hidrógeno con dos iones hidrógeno, lo que produce una señal eléctrica (medida en nanoamperios) que se graba y se interpreta como proporcional a la concentración de glucosa presente en el tejido intersticial (111). Estos dispositivos realizan mediciones cada pocos segundos y registran el promedio de los valores cada cinco minutos (a excepción del Freestyle® Navigator que lo hace cada minuto) y pueden almacenar datos durante períodos más o menos prolongados de hasta varias semanas.



**Figura 7.** Esquema de funcionamiento del sensor de los sistemas de medición intersticial de glucosa.

El sensor contiene enzima glucosa-oxidasa impregnado en el electrodo, que traduce la concentración de glucosa en tejido intersticial en una señal mediante una reacción química. Extraído de Blevins TC (111).

La existencia de una correlación entre glucemia y concentración de glucosa en el intersticio se basa en que la glucosa difunde libremente a través de las paredes vasculares de manera proporcional a la concentración en cada compartimento, por lo que se establece un equilibrio entre la glucosa en sangre y en intersticio para, posteriormente, ser captada desde el tejido intersticial por las células adyacentes (107,110) (esquematisado en Figura 8). Por lo tanto, la concentración de glucosa en el tejido intersticial depende del equilibrio entre la difusión de la glucosa desde el plasma y la captación por parte de las células.



**Figura 8.** Modelo de equilibrio de la glucosa entre el plasma y el intersticio.

La glucosa (círculos) pasa del plasma a tejido intersticial de manera proporcional a la concentración en cada compartimento (constantes de proporcionalidad  $K_{12}$  y  $K_{21}$ ), para ser posteriormente extraída del intersticio por la captación celular. La captación celular de glucosa ( $K_{02}$ ) se ve aumentada por la insulina (triángulos invertidos) uniéndose a su receptor (cuadrado con una muesca). Extraído de Steil y cols (110).

La relación temporal exacta entre los cambios de concentración en ambos compartimentos aún no es del todo conocida. A este respecto, algunos autores hablan de la existencia del fenómeno “push-pull” (108,112,113). Según estos autores, la insulina estimula la captación de glucosa desde el tejido intersticial por parte de las células. Este descenso de la glucosa intersticial inducido por la insulina precede a los cambios de concentración en sangre, ya que primero bajaría la concentración en intersticio, lo que provocaría que la glucosa entrara desde los vasos al tejido intersticial con la consecuente disminución de la glucemia (la glucosa sería atraída o “pulled” desde los capilares). En cambio, un incremento en la glucosa plasmática daría lugar a un aumento en la concentración de glucosa intersticial con un cierto retraso cuando la glucosa fuera difundida desde los vasos al intersticio (la glucosa sería empujada o “pushed” al intersticio). De este modo, la elevación de la glucemia y su caída inducida por insulina se asocian, respectivamente, con cambios retrasados y adelantados en la concentración de glucosa en intersticio. Sin embargo, esta teoría ha sido rebatida en otros estudios (109,110,114,115), en los que se ha demostrado un retraso constante en la concentración de glucosa intersticial respecto a la plasmática secundario a diversos motivos. Parece deberse, principalmente, al tiempo que necesita la glucosa para difundir desde el plasma a través del endotelio capilar hasta el espacio intersticial adyacente al sensor, al algoritmo de calibración y a la necesidad de filtrar las señales del sensor para homogeneizar cualquier artefacto o “ruido electrónico” existente (el retraso se incrementa según la cantidad de señales artefactadas que tenga que filtrar y también se altera en los cambios rápidos de concentraciones de glucosa (116)). Otros aspectos que también pueden influir en este retraso son (109): grado de utilización de glucosa por el tejido adyacente, flujo sanguíneo, nivel de insulina predominante, reacciones locales del tejido y aspectos propios del dispositivo como tamaño, sensibilidad intrínseca y frecuencia de muestreo. Este tiempo de retraso entre el fluido intersticial y los niveles sanguíneos de glucosa ocurre con todos los sensores subcutáneos y tiene diversas implicaciones clínicas importantes: (1) cuando la glucosa desciende rápidamente, la alarma de hipoglucemia (presente en los monitores de tiempo real que serán comentados más adelante) estará retrasada; (2) la recuperación de una hipoglucemia puede no ser evidente en el sensor y siempre se debe comprobar mediante una glucemia capilar para no prolongar demasiado el tratamiento de manera innecesaria; y (3) la calibración del sensor no se debe realizar durante cambios rápidos de glucemia (116).

Existen dos grupos de CGMS según la capacidad de mostrar los valores de glucosa en tiempo real. Por un lado, estarían los monitores denominados profesionales o ciegos (CGMS

Minimed Gold®, DexCom® Seven Plus en modo profesional) que proporcionan información retrospectiva sobre las variaciones diarias de glucosa para ser interpretadas por el profesional sanitario. Estos dispositivos no disponen de una pantalla para visualizar los durante la medición, por lo que se debe esperar a realizar todo el registro para conectarlo al ordenador y obtener las curvas de glucemia. Por otro lado, estarían los CGMS en tiempo real (CGMS-RT: Guardian® Real-Time System; DexCom® Seven Plus y Navigator® Free-Style, Tabla 2) que dan valores casi inmediatos sobre la concentración de glucosa intersticial y son usados por los pacientes para tener información sobre sus tendencias en la glucosa y para realizar modificaciones en su tratamiento; además, incorporan alarmas que alertan sobre posibles eventos hipoglucémicos e hiperglucémicos antes de que ocurran (116). También existen CGMS-RT asociados a bombas de insulina, aunque por el momento, aún no realizan ajustes automáticos según las cifras de glucosa (Minimed Paradigm® Real-Time Revel System Medtronic, Animas Vibe® Dexcom). Las principales características de estos dispositivos se resumen en la siguiente Tabla (117).

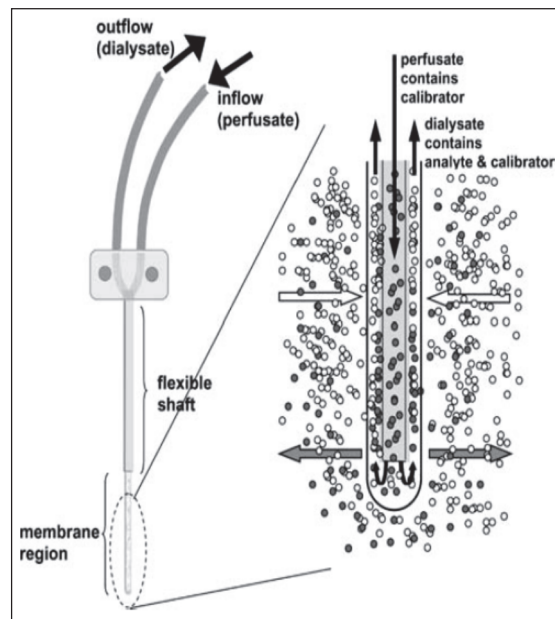
**Tabla 2.** Comparación de las características de los principales sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real.

	Guardian® Real Time Monitoring System (Medtronic)	DexCom™ Seven® Plus (Dexcom)	FreeStyle® Navigator (Abbott)
Sensor	Microelectrodo recubierto con glucosa oxidasa	Sonda recubierta con glucosa oxidasa	Microelectrodo recubierto con glucosa oxidasa
Vida media del sensor	3 días	7 días	5 días
Tamaño de la cánula	14 mm	13 mm	5 mm
Tiempo de inicialización	2 horas	2 horas	10 horas
Calibración	2 h post-inserción, dentro de las siguientes 6 h, y después cada 12 h.	2 h post-inserción, y después cada 12 h.	A las 10, 12, 24 y 72 h; no en los últimos 2 días.
Valor de glucosa	Cada 5 minutos	Cada 5 minutos	Cada 1 minuto
Rango	40-400 mg/dl	40-400 mg/dl	20-500 mg/dl Más preciso en hipoglucemia?
Alarmas			
Glucosa baja	Sí	Sí	Sí
Glucosa alta	Sí	Sí	Sí
Glucosa baja prevista	Sí	Sí	Sí
Glucosa alta prevista	Sí	Sí	Sí
Flechas de tendencia *	Sí	Sí	Sí

\* muestran como de rápido está cambiando la glucemia y en qué dirección.

Se han realizado gran número de estudios en los que se ha valorado la fiabilidad de las lecturas del CGMS en relación con los valores de glucosa en sangre, principalmente en el medio capilar. Estos estudios se han llevado a cabo en diversos grupos de población. En adultos, inicialmente se valoró la exactitud del método en pacientes diabéticos, obteniendo correlaciones entre 0.73 y 0.92 según los estudios analizados (107,110,118–123)(112, 115, 124-129). Otro parámetro a valorar es la MARD (mean absolute relative difference; diferencia media entre las lecturas del sensor y de las glucemias expresadas en forma de porcentaje) cuyos valores óptimos son por debajo de 28% siempre y cuando el paciente no mantenga glucemias <100 mg/dl en cuyo caso la MARD óptima debe ser <18%. En los estudios realizados encontraron MARD entre 12% y 21% (107,110,118–123). Entre 93%-99% de las lecturas se encontraban en zona A o B del Clark Error Grid Analysis en los estudios que lo valoraron (110,119,122) (es decir, que entre el 93 y 99% de las lecturas están en las zonas clínicamente aceptables ya que no darían lugar a errores de tratamiento). Otro grupo estudiado fueron los pacientes diabéticos pediátricos en los que se hallaron resultados similares, con correlaciones de entre 0.78 y 0.93 y MARD entre 9.4% y 13.6% (124–129). Un estudio que también realizó el Clark Error Grid Analysis, encontró un 96.4% de los valores en zona A o B (129).

Existen algunos dispositivos comercializados que se basan en la técnica de microdiálisis (Glucoday® S, Menarini Diagnostics; CMA Microdialyses catheter, Solna Sweden) en los que existe una difusión de solutos a través de una membrana semipermeable según gradientes de concentración. Esta membrana es perfundida de manera constante con un líquido isotónico libre de glucosa a bajo flujo permitiendo así que los diferentes solutos se equilibren con el tejido intersticial circundante (106) mediante un intercambio que ocurre en ambas direcciones a través de la membrana de la sonda, dependiendo la orientación del movimiento de los gradientes de cada soluto en cada compartimento (130) (Figura 9).



**Figura 9.** Esquema de la punta de un catéter de microdiálisis.

La región de la membrana magnificada ilustra la difusión neta de un componente de interés para analizar (analyte ○) al interior de la sonda y la difusión neta de la sustancia de calibración (calibrator ●) que ha sido añadida al líquido de perfusión, desde la sonda al espacio extracelular. Extraído de De Chaurasia y cols.(130).

## 2.2. APLICACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN LA OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DE LA GLUCEMIA

### 2.2.1 CGMS EN PACIENTES DIABÉTICOS: ADULTOS, NIÑOS Y GESTANTES

El objetivo de conseguir el estado de normoglucemia en pacientes diabéticos pasa por instaurar un tratamiento agresivo. No obstante, este tipo de terapias se asocian a un mayor riesgo de hipoglucemias (92), limitando así la consecución de las cifras glucémicas ideales. Los monitores continuos de glucosa fueron herramientas pensadas para ayudar a conseguir y mantener un control de glucosa más estricto.

Con la comercialización de estos sistemas, se pusieron en marcha múltiples estudios con estos dispositivos para poder visualizar las fluctuaciones de glucemia entre cada control capilar en pacientes adultos diabéticos y se pudo objetivar la presencia de marcadas hiperglucemias, principalmente postprandiales, e hipoglucemias, sobre todo nocturnas, incluso en pacientes aparentemente bien controlados (108,120,131–133).

La monitorización continua “ciega” permite analizar la glucemia en relación con la ingesta, actividad física y tratamiento, así como diagnosticar las hipoglucemias asintomáticas:



su existencia y duración, el momento de su aparición y su relación con distintas situaciones (107,133–135). La monitorización en tiempo real también parece reportar beneficios en pacientes diabéticos, pudiendo conseguir disminuciones significativas de las cifras de HbA<sub>1c</sub> (136–139) y mantener más tiempo la normoglucesmia sin tantos episodios de hiper e hipoglucesmia (119,136,137,139–141).

El sistema de monitorización continua se ha mostrado también seguro y útil en pacientes pediátricos con DM tipo 1, con un rendimiento similar al que se encontró en adultos diabéticos (142–144). Estos dispositivos son bien tolerados por largos periodos (142) y también aportan mucha información sobre la variabilidad glucémica y periodos de hipo e hiperglucesmia en los niños (125,126,145–148). Debido a que en los pacientes pediátricos existen efectos neurológicos deletéreos causados por los episodios de hipoglucesmia (149–151) y que un inicio precoz de la diabetes se asocia con mayor disrupción cognitiva (149), la validez de estos dispositivos se ha estudiado ampliamente en relación a la hipoglucesmia (124,128,129,152), concluyendo que se debe ser cauto a la hora de interpretar los valores de glucosa en los rangos más bajos ya que los CGMS tienden a leer valores más bajos que los encontrados en los métodos de medición tradicionales en dicho rango (124,128).

Otros grupos en los que se han realizado estudios tanto con CGMS-RT como con CGMS han sido en las gestantes con DM1 (153–155), en las que se recomienda el uso de CGMS-RT durante la gestación y en la etapa pre-concepcional (135,156).

## **2.2.2 CGMS EN CUIDADOS INTENSIVOS**

La monitorización continua de glucosa se ha utilizado también en pacientes críticos, ya que se ha objetivado que la hiperglucesmia de estrés, causada por diferentes mecanismos (157), sucede frecuentemente en pacientes críticamente enfermos. A pesar de que en diferentes estudios en adultos se ha relacionado la existencia de hiperglucesmia con resultados adversos, las acciones realizadas para normalizar la glucemia han dado lugar a resultados inconsistentes, con mayor presencia de hipoglucesmias severas y un aumento de la mortalidad en algunos estudios (158,159). No obstante, en gran parte de la literatura al respecto sí parece existir una evidencia suficiente sobre la toxicidad causada por cifras elevadas de glucosa, por lo que existen recomendaciones de diferentes estamentos como la Asociación Americana de Endocrinología (159) o la Sociedad Francesa de Anestesia-Reanimación (160) que abogan por mantener un buen control glucémico en este grupo de pacientes y sugieren evitar cifras de glucosa  $\geq 180$  mg/dl, siempre vigilando y evitando la aparición de hipoglucesmia.

En pacientes críticos pediátricos se han hallado resultados similares a los encontrados en adultos, con estudios que demuestran que las alteraciones de la regulación de la glucosa son frecuentes en las unidades de cuidados intensivos pediátricas y que se asocian a mayor morbi-mortalidad (161,162) pero que el mantener unos niveles de glucosa cercanos a la euglucemia puede asociarse con mayor incidencia de hipoglucemias (161). Por todos estos motivos, en la población de pacientes críticos, tanto adultos como pediátricos, se han realizado estudios de monitorización mediante CGMS-RT, intentando mantener cifras de glucemia dentro de rangos casi-normales y disminuyendo así el riesgo de hipoglucemia (163–168).

La monitorización continua de glucosa se ha investigado también en post-operados de cirugía cardiovascular. Existe evidencia en adultos de que, durante y después de las intervenciones quirúrgicas cardiovasculares, la hiperglucemia es un problema frecuente. Esta alteración se debe a que, en momentos de estrés, existe un incremento en los niveles de hormonas contra reguladoras y de citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral e interleucinas, lo que da lugar a un aumento de la producción hepática de glucosa, alteraciones en la utilización periférica de glucosa, insuficiencia relativa de insulina e hiperglucemia. Se ha visto que la hiperglucemia en sujetos sanos durante el estrés es beneficiosa pero en pacientes críticos o durante la cirugía se asocia a peor pronóstico, por lo que la administración de insulina con la consecuente disminución en las cifras de glucosa podría mejorar los resultados en esta población (169). Debido al interés creciente en el control de la glucemia en estos pacientes, Piper y cols (170) monitorizaron mediante CGMS-RT a 20 pacientes que precisaron cirugía cardiovascular como tratamiento de su cardiopatía congénita obteniendo buena correlación y MARD ( $r = 0.787$  y  $17.6\%$  respectivamente) y un  $98.8\%$  de los valores en zonas A y B del análisis Error Grid; se ha de remarcar que no encontraron diferencias significativas en estos resultados según el grado de edema, la temperatura ni la administración de inotrópicos. Algunos de estos pacientes eran recién nacidos, aunque no es posible extraer conclusiones específicas sobre ellos, ya que no se analizaron como un subgrupo definido.

### 2.2.3 CGMS EN EL NEONATO

Como hemos visto, en el neonato, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa son muy frecuentes. En el periodo postnatal inmediato existe una hipoglucemia fisiológica que forma parte de la adaptación del recién nacido al ambiente extrauterino pero existen determinados grupos (como los recién nacidos pretérmino, los RCIU, los pacientes asfícticos o con sepsis, entre otros) que son incapaces de producir lactato y cuerpos cetónicos por falta de depósitos de glucógeno y grasa o bien tienen una respuesta contrarreguladora alterada o un gasto aumentado, por lo que presentan un mayor riesgo de hipoglucemia posterior. Si ésta es prolongada y recurrente puede conducir a alteraciones en el neurodesarrollo (101). Asimismo, la presencia de hiperglucemia es común sobre todo en el paciente prematuro como resultado de una deficiencia relativa de insulina y una resistencia a la misma, y su existencia se ha relacionado con mayor morbi-mortalidad (101,171–177). Así pues, en el recién nacido la medición de la glucemia es importante por la magnitud de las consecuencias derivadas de glucemias fuera de los rango normales y porque, frecuentemente, sus alteraciones no dan sintomatología clínica.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que en estos pacientes, tenemos algunas limitaciones para la realización de estas mediciones. Por un lado, aquellos neonatos que requieren cuidados intensivos pueden presentar cambios rápidos del estado glucémico que pueden conllevar actitudes terapéuticas determinadas, por lo que son precisos controles frecuentes. Por el otro, el volumen necesario es un factor limitante. La volemia en los neonatos a término es de aproximadamente 80 ml/kg; en el prematuro, en torno a 95 ml/Kg: obtener 1 ml de sangre en un prematuro de 500 gramos, representa un 2.1% del volumen de sangre corporal. En un estudio realizado por Obladen y cols (178) en 60 recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP  $\leq$  1500 g) se objetivó que la media de volumen de sangre usada durante el primer mes de vida para realizar analíticas era de 50.3 ml/Kg (aproximadamente la mitad de la volemia) y que el volumen de extracción podía llegar a exceder el volumen sanguíneo total en aquellos RNMBP más gravemente enfermos, lo que conllevaba la necesidad de múltiples transfusiones con los riesgos asociado a las mismas (transmisión de infecciones, reacciones de injerto contra huésped, sobrecarga de volumen...).

Por lo anteriormente expuesto, se intenta minimizar la extracción de sangre en todo paciente neonatal y utilizar un método con el que se obtengan resultados de manera rápida por lo que, actualmente en la mayoría de unidades, se utilizan los glucómetros capilares, puesto que dan resultados en pocos segundos, precisan poca cantidad de muestra (entorno a

2-7  $\mu$ l) (179) y el análisis es más económico que en los dispositivos de laboratorio central (101). Un detalle relevante es que la obtención de muestra para este tipo de dispositivo suele realizarse mediante punciones en el talón y que si no se practican técnicas de analgesia adecuadas y específicas, el dolor producido puede conllevar una alteración en la sensibilidad al dolor y en el comportamiento (180–185). Es importante utilizar dispositivos que hayan sido especialmente diseñados para el neonato para evitar en la medida de lo posible que situaciones frecuentes en esta etapa de la vida como la hiperbilirrubinemia o la poliglobulia (101,103,104) puedan interferir en la precisión de la lectura. De todos modos, incluso aquellos dispositivos específicos para los recién nacidos, presentan baja sensibilidad (Ascensia Elite XL® 0.63, Bayer Vital, Leverkusen Germany) con buena especificidad (0.98) en los límites inferiores de glucemia ( $\leq 40$  mg/dl) (186,187). A diferencia de lo que ocurre con los glucómetros capilares, los analizadores de laboratorio (que utilizan diferentes enzimas para medir la glucosa en plasma como la glucosa oxidasa, la hexoquinasa o la glucosa deshidrogenasa), se afectan poco por la interferencia de otros metabolitos como la bilirrubina y no varían con el hematocrito por lo que se consideran el actual método de referencia; a pesar de ello, también pueden originarse lecturas falseadas en las muestras que derivamos a laboratorio: por ejemplo, el hecho de retrasar su envío puede dar lugar a niveles de glucosa más bajos ya que se inicia glicólisis en los eritrocitos (101).

Con la aparición de los CGMS, la posibilidad de obtener perfiles glucémicos de 24 horas minimizando la necesidad de extracciones sanguíneas era una realidad, lo que llevó a la realización de estudios con estos dispositivos en recién nacidos. En 2005, Beardsall y cols (188) utilizaron por primera vez un CGMS en RNMBP. Estos autores, colocaron durante las primeras 24 horas de vida un CGMS a 16 pacientes con una edad gestacional media de 26.5 SG, manteniendo el dispositivo 7 días. Comprobaron su seguridad y buena tolerancia, sin encontrar efectos deletéreos por su uso. Hallaron una buena correlación entre glucosa sanguínea e intersticial ( $r=0.87$ ) con menor correlación en valores  $\geq 180$  mg/dl ( $r = 0.69$ ) y con pocos valores pareados en hipoglucemia y demostraron que estos pacientes se mantenían en normoglucemia sólo un 60% del tiempo. Dos años después, estos mismos autores (189) publicaron el protocolo del estudio multicéntrico NIRTURE en el que se pretendía valorar el beneficio de la administración de una dosis fija de insulina en pacientes RNMBP en los primeros días de vida. En este estudio, randomizaron RNMBP en dos grupos durante las primeras 24 horas de vida (mediante estratificación por centro, edad gestacional y peso al nacimiento): a uno se le realizaba el protocolo habitual de cuidados y al otro se le administraba

una dosis fija de insulina de 0.05 UI/Kg/h asociada si era necesario aportes suplementarios de glucosa durante la primera semana de vida colocando en ambos grupos un CGMS. El estudio incluyó 389 RNMBP y se suspendió por un aumento de lesiones intracraneales en el grupo intervención; finalmente se detuvo el reclutamiento ante la imposibilidad de alcanzar con la muestra prevista el objetivo primario de determinar si esta intervención reducía la mortalidad (190). Lo que sí se recogió fue una enorme cantidad de información sobre las variaciones de glucemia en esta población durante la primera semana de vida, y se demostró una mejora en el control glucémico y en el aporte energético al administrar mayor cantidad de carbohidratos. No existió ningún efecto adverso por la implantación del CGMS en estos pacientes extremadamente frágiles. En 2009, Iglesias y cols (191) también demostraron la seguridad y tolerabilidad de este dispositivo en 38 RNMBP, encontrando una buena correlación global entre glucosa plasmática e intersticial ( $r=0.96$ ) que seguía siendo excelente en glucemias  $\geq 180$  mg/dl ( $r = 0.93$ ) pero que empeoraba en valores cercanos a la hipoglucemia ( $r=0.395$ ). En este estudio, se objetivó que la presencia de anomalías en los niveles de glucosa eran muy frecuentes (un 57.9% presentaron hiperglucemia y un 36.8% hipoglucemia) y prolongadas; asimismo, encontraron que la hiperglucemia se presentaba más frecuentemente los primeros días de vida y en los neonatos más prematuros y con menor peso; estas asociaciones no se hallaron en el caso de la hipoglucemia. Cabe destacar que el 50% de los episodios de alteración de glucosa detectados por el CGMS habían pasado inadvertidos mediante la monitorización intermitente.

Como la hipoglucemia es un problema de alta prevalencia y que puede dar lugar a efectos adversos en el neurodesarrollo en los neonatos ya que el sistema nervioso se halla en una etapa de rápido desarrollo y crecimiento, Harris y cols (192) intentaron demostrar la utilidad del CGMS para monitorizar neonatos de  $\geq 32$  SG con riesgo de hipoglucemia ( $n=102$ ). Estos autores encontraron una buena correlación entre glucosa intersticial y plasmática incluso en concentraciones bajas (MAD -3.24 mg/dl en valores  $< 54$  mg/dl); en un 44% de los neonatos se detectaron hipoglucemias mediante el CGMS frente a un 33% mediante tomas de muestra intermitentes; un 40% de los episodios duraron  $> 30$  minutos y un 80% de los episodios de hipoglucemia no fueron detectados mediante el método tradicional; de todos modos, la importancia fisiológica y la necesidad de tratamiento de estos episodios es un tema controvertido.

Este dispositivo también ha sido empleado por Beardsall y cols (193) en un paciente con diabetes mellitus neonatal secundaria a una agenesia pancreática que les permitió disminuir los episodios de hipoglucemia asociados al tratamiento con insulina.

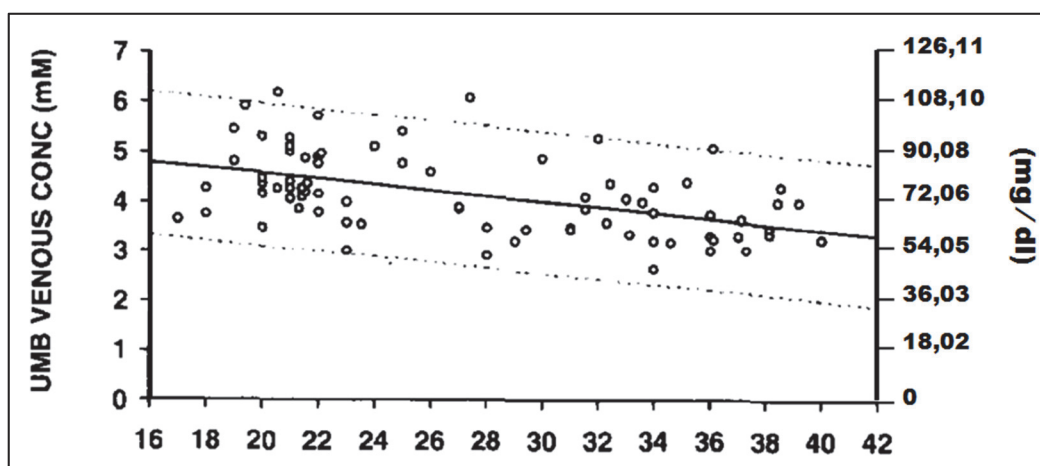
También existen algunos estudios realizados durante el período neonatal en los que se utilizan métodos de microdiálisis para la monitorización continua de la glucosa. Uno de los primeros trabajos realizados en esta línea fue el de Horal y cols (194). Estos autores colocaron catéteres subcutáneos de microdiálisis sin ningún efecto adverso a 7 pacientes (2 neonatos a término con peso adecuado para edad gestacional (PAEG), 3 neonatos a término PEG y 2 neonatos pretérmino PEG) y hallaron una buena correlación con la glucosa sanguínea ( $r = 0.97$ ), aunque no obtuvieron muestras en valores bajos de glucemia. Este mismo grupo publicó al año siguiente (195) una experiencia similar en 14 neonatos post-operados con resultados concordantes: una buena correlación con valores de glucosa plasmática (peor correlación con glucosa en sangre total) sin efectos adversos por el uso de este dispositivo. Posteriormente, Baumeister y cols (106) demostraron en 2001 la seguridad y buena tolerancia de la utilización de un método de microdiálisis durante una media de 9 días en 10 pacientes neonatales ( $\geq 30$  SG) con diferentes diagnósticos durante su estancia en la UCIN. Encontraron también una buena correlación entre glucosa sanguínea e intersticial ( $r = 0.882$ ) incluso en valores extremos (28-375 mg/dl). Igual que con el CGMS de método enzimático, también existe un caso clínico (196) sobre la utilización de monitorización continua de glucosa mediante microdiálisis en un paciente neonatal con diabetes transitoria, consiguiendo reducir los episodios de hipoglucemia y encontrando una buena correlación con la glucemia sanguínea.

En resumen, según los datos obtenidos de los diferentes estudios hallados en la literatura sobre la utilización de CGMS (ya sean por método enzimático o microdiálisis) o CGMS-RT en neonatos, parece que el uso de estos dispositivos es una técnica segura y que consigue una buena correlación en relación a la glucosa plasmática, sobre todo en valores altos de glucosa.

### 3. LÍMITES DE NORMALIDAD DE LA GLUCEMIA EN EL NEONATO. ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

#### 3.1. LÍMITES NORMALES DE LA GLUCEMIA. UMBRAL FUNCIONAL (OPERACIONAL THRESHOLD)

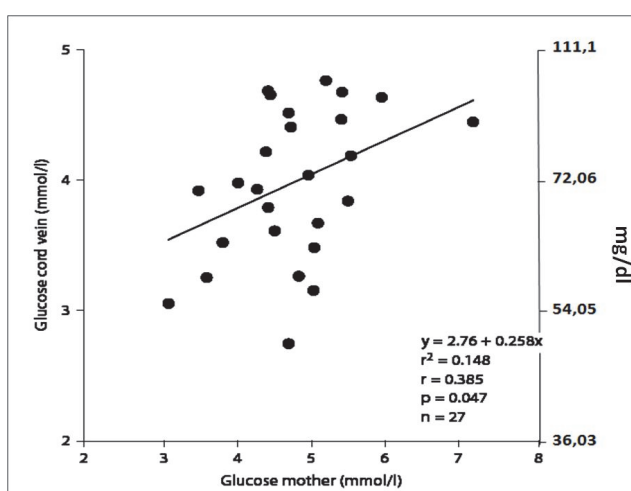
Existe gran controversia en la literatura acerca de los límites normales de glucosa en sangre en el recién nacido. Quizá un factor a tener en cuenta es el punto de partida, es decir, cuáles son los valores normales en el feto. Existen diversos estudios en los que se trata de valorar este aspecto. Marconi y cols (197) estudiaron la concentración de glucosa en sangre obtenida mediante cordocentesis de la vena umbilical de 77 embarazos normales de fetos con crecimiento adecuado (y la compararon con 42 gestaciones de fetos RCIU) y objetivaron que ninguno presentó concentraciones de glucosa en sangre fetal menores de 45 mg/dl, siendo estas concentraciones decrecientes a lo largo de la gestación (Figura 10).



**Figura 10.** Concentraciones de glucosa en sangre de vena umbilical según edad gestacional en embarazos de fetos con crecimiento adecuado. Las líneas discontinuas indican la media  $\pm$  2DE de la concentración fetal de glucosa durante el embarazo. Modificado de Marconi y cols (197).

Unas cifras similares son las publicadas por Economides y cols (76) en un estudio sobre valores de insulina obtenidos mediante cordocentesis de vena umbilical en 68 fetos de PAEG comparados con 42 fetos con RCIU. En los fetos PAEG la glucemia media se situaba en 68 mg/dl con un rango que iba de 43 a 92 mg/dl; por lo tanto, ninguno de los fetos con crecimiento correcto presentó un a glucemia inferior a 43 mg/dl, datos que van en

concordancia con los de Marconi (197). Valores límite un poco menores son los encontrados por Spencer y cols (77) quienes en 42 embarazos de fetos PAEG encuentran unos valores medios de 65 mg/dl con un rango de 32 a 95 mg/dl, pero se debe tener en cuenta que el método de obtención de la muestra fue diferente ya que se recogió sangre de vena umbilical mediante un clampaje triple después de la salida del feto (antes de la expulsión de la placenta). Otro estudio en el que la muestra de sangre se recoge de la vena umbilical justo después del alumbramiento es el de Bossolan y cols (198) en el que, con una media de glucemia superior ( $71 \text{ mg/dl} \pm 10.26$ ), tampoco objetivaron ningún recién nacido con glucemia  $< 45 \text{ mg/dl}$  (Figura 11).



**Figura 11.** Correlación lineal entre glucemia materna y glucemia en sangre de vena umbilical. Modificado de Bossolan y cols (198).

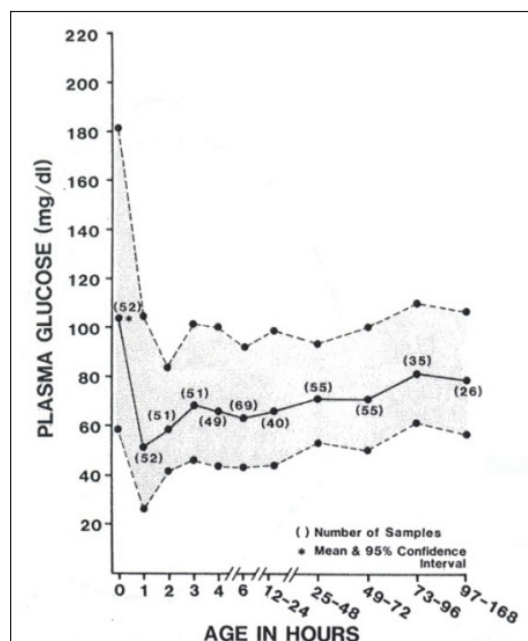
Si valoramos los estudios realizados en recién nacidos, se observa que los límites usados para definir la hipoglucemia varían según se empleen criterios epidemiológicos, clínicos, metabólico-endocrinos, neurofisiológicos o del neurodesarrollo (62,199). Mediante el enfoque epidemiológico se define la normalidad mediante cohortes de neonatos sanos y usando un punto de corte empírico que podría estar en  $\pm 2$  desviaciones estándar de la media. Desde este punto de vista, existen múltiples estudios que intentan definir la normalidad en poblaciones de neonatos a término sanos (Tabla 3, Figura 12); pero se debe tener en cuenta que los valores de glucemia están influenciados por diferentes variables como el patrón y tipo de alimentación, y que lo que puede ser una anomalía estadística no tiene por qué tener implicaciones biológicas (62,200).



**Tabla 3. Valores de normalidad de la glucemia en neonatos durante la transición metabólica.**

Autor	Población	Tipo estudio	Análisis realizados	Resultado principal (mmol/L)	Rangos (mmol/L)	Comentarios
Hawdon (51)	156 NNAT, PAEG (LM / LF)	OT	Glucosa en sangre, precursores gluconeogénicos y cuerpos cetónicos desde el día 1 al 6 de vida.	12% glucemia < 2.6. Todos asintomáticos	<1.5-6.2	Niveles más bajos día 1. Alimentados con LM menor glucemia pero más cuerpos cetónicos y sustrato gluconeogénico.
Hoseth (201)	223 NNAT, PAEG (LM)	OT	Muestras puntuales de glucosa en sangre entre la primera y las 96 horas de vida.	14% glucemia < 2.6. Todos asintomáticos	1.4-5.3	Niveles más bajos día 1, sobre todo las 2 primeras horas de vida.
Diwakar (202)	220 NNAT, PAEG (LM)	OL	Glucosa en plasma a las 3,6, 24 y 72 horas de vida.	14% glucemia "baja" (<2.2 el día 1 de vida y <2.5 después). Todos asintomáticos.	1.3-8.3	Niveles similares en todos los puntos estudiados.
Bossolan (198)	27 NNAT, PAEG (LM)	OL	Glucosa y galactosa en sangre en la madre, en cordón umbilical y a las 48 horas de vida.		3.00 ± 0.56 a las 48 horas de vida.	Análisis centrado en la galactosa.
Heck (48)	114 NNAT, 5 PEG, 10 PEEG (LM / LF)	OL	Glucosa en plasma de sangre de cordón y a las 1,2, entre 3-4, 10-18, 20-28 y entre las 33-52 horas de vida.	29% glucemia < 2.2. 16% glucemia < 2.2 si se excluyen las muestras previas a la 1ª toma. Todos asintomáticos.	1.8 (P5)-5.5 (P95)	El P5 de los valores plasmáticos de glucosa no supera los 2.2 mmol/L hasta las 24 horas. No hubo diferencias entre los PAEG y los otros 2 grupos.
Srinivasan (203)	60 NNAT, PAEG (LM / LF)	OL	Glucosa en sangre a las 1,2 y 3 horas de vida y muestras puntuales hasta las 168 horas.	15% glucemia < 2.2. 3 sintomáticos en las 3 primeras horas de vida (glucemia ≤ 1.4)	0.95-6.6	Todos los valores de glucemia < 2.2 mmol/L fueron durante las 3 primeras horas de vida.

NNAT: Neonato a término. PAEG: peso adecuado para edad gestacional. PEG: pequeño para edad gestacional. PEEG: peso elevado para edad gestacional. LM: Lactancia materna. LF: lactancia de fórmula. OL: observacional longitudinal. OT: Observacional transversal.



**Figura 12.** Valores predecibles de glucosa plasmática durante la primera semana de vida en neonatos a término sanos con PAEG.

Extraído de Srinivasan y cols (203).

Desde el enfoque clínico se define hipoglucemia como aquel valor en el que aparecen síntomas secundarios a la disminución del aporte energético cerebral (apnea, irritabilidad, convulsiones, hipotonía...). No obstante, en el neonato esta sintomatología es altamente inespecífica y aparece en muchas entidades frecuentes en esta etapa de la vida (62). La definición endocrino-metabólica se refiere a aquellos valores de glucosa sanguínea que ponen en marcha los mecanismos contrarreguladores. Estos valores han sido estudiados en adultos pero existe poca información en el neonato (62). Además, se sabe que la respuesta contrarreguladora en prematuros es incompleta (51,55,71-74), por lo que en esta población sería difícil utilizar este tipo de definición. En el enfoque neurofisiológico se intenta responder a la pregunta de por debajo de qué concentración de glucemia existe un trastorno en la función neurológica. Los potenciales evocados de tronco auditivos, los somatosensoriales y el flujo sanguíneo cerebral se han estudiado en pacientes neonatales sin resultados consistentes (62,200). Tampoco parece haber cambios en el aEEG con la hipoglucemia moderada (204).

Por último, mediante el enfoque referente al neurodesarrollo se intenta ver a partir de qué valores de glucemia existe afectación en la evolución neurológica durante el crecimiento, ya que se sabe que pacientes con hiperinsulinismo que presentan hipoglucemias graves, prolongadas y de repetición, tienen un peor neurodesarrollo (205,206). También en neonatos sin patología endocrinológica de base se ha realizado este tipo de aproximación, como sucede en el estudio de Lucas y cols quienes encontraron un peor neurodesarrollo a los 18 meses en

prematuros que presentaron una mayor incidencia de glucemias inferiores a 45 mg/dl (207). No obstante, es difícil encontrar un punto de corte específico a partir del cual la hipoglucemia cause lesión permanente ya que existen otros aspectos como la presencia de sustratos energéticos alternativos, o de otras patologías concomitantes (como la hipoxia, la sepsis, la poliglobulia), factores maternos (diabetes materna, tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes o agentes hipoglucemiantes orales...) o neonatales (RCIU, prematuridad, presencia de depósitos de glucógeno adecuados y de vías neoglucogénicas suficientes, daño en los transportadores de sustrato de la membrana endotelial y celular, necesidades aumentadas del cerebro secundarias a convulsiones o daño reciente, plasticidad neuronal predeterminada genéticamente...) que también juegan un papel muy importante (199).

Así pues, probablemente no se puede definir un nivel de glucosa único para todos los neonatos ya que la significación de la hipoglucemia dependerá de la edad gestacional, la edad posnatal y de otros factores de riesgo. Además, el nivel y la duración de la hipoglucemia que se asocia a daño cerebral y el efecto paliativo de los sustratos alternativos como el lactato y los cuerpos cetónicos son inciertos (199). Para intentar resolver la problemática existente sobre la definición de hipoglucemia neonatal, la comunidad científica habla de unos límites funcionales ("operational threshold"). Basándose en los datos clínicos y experimentales existentes en niños, estas recomendaciones son aproximaciones conservadoras para designar el límite inferior de normoglucemia que se puede tolerar de manera segura para un niño específico, a una edad específica y según unas condiciones determinadas (199). Estas cifras no definen un criterio de anormalidad en la glucemia pero proveen de un margen de seguridad (62). Se recomienda mantener cifras superiores a 45 mg/dl si existen síntomas clínicos compatibles, por encima de 60-65 mg/dl en pacientes con hiperinsulinismo puesto que tienen menos sustratos energéticos alternativos, por encima de 30-35 mg/dl en neonatos sanos asintomáticos durante las primeras 24 horas de vida y por encima de 40-50 mg/dl posteriormente y cifras superiores a 45-50 mg/dl en neonatos enfermos, de bajo peso o neonatos pretérmino en los que se sospeche unas necesidades aumentadas de glucosa por sepsis, hipoxia u otras enfermedades sistémicas importantes (62,199,208). En la línea de estas recomendaciones, es interesante que estudios realizados desde diferentes aproximaciones metodológicas y en diferentes poblaciones (fetos (76,197), neonatos sanos (203) y prematuros (207)) convergen en sugerir la cifra de 45 mg/dl de glucemia plasmática como un límite inferior adecuado (209).

Otro aspecto a tener en cuenta es el momento de realización del control de glucemia ya que no debería ser realizado antes de las 3 horas de vida en el neonato a término sano asintomático porque, después del nacimiento, existe un descenso fisiológico de la glucemia hasta un nadir durante la primera y segunda hora de vida, que se irá recuperando en las siguientes horas, siendo más estable la cifra de glucosa a partir de las 3 horas de vida.

### **3.2. ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA EN EL PERÍODO NEONATAL PRECOZ**

#### **3.2.1 HIPOGLUCEMIA NEONATAL**

La hipoglucemia es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en el neonato (210) y es el resultado de un desequilibrio entre el aporte de glucosa y su utilización. No obstante, como ya se ha comentado, a pesar de la existencia de gran cantidad de literatura que trata sobre la hipoglucemia neonatal, persiste gran controversia tanto en su definición, como en el método y lugar de obtención de la muestra, sintomatología, significado de la hipoglucemia asintomática, tratamiento y efecto en el neurodesarrollo (33). De todos modos, los mecanismos causantes durante el período neonatal son múltiples y conocidos (Tabla 4) y es por eso por lo que existen determinados pacientes neonatales que presentan un alto riesgo de hipoglucemia (Tabla 5).

Esquemáticamente, el mantenimiento de una glucemia normal depende de (211):

1. Sistemas enzimáticos hepáticos de GNG y glucogenólisis funcionalmente intactos.
2. Aporte adecuado de sustratos de GNG endógenos (aminoácidos, glicerol y lactato).
3. Suministro adecuado de energía proveniente de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos para sintetizar glucosa y cuerpos cetónicos que posteriormente serán exportados a tejidos periféricos y usados como sustrato energético alternativo.
4. Depósitos de glucógeno hepático adecuados.
5. Sistema hormonal endocrino íntegro para integrar y modular estos procesos.

**Tabla 4.** Patogénesis de hipoglucemia neonatal (199).

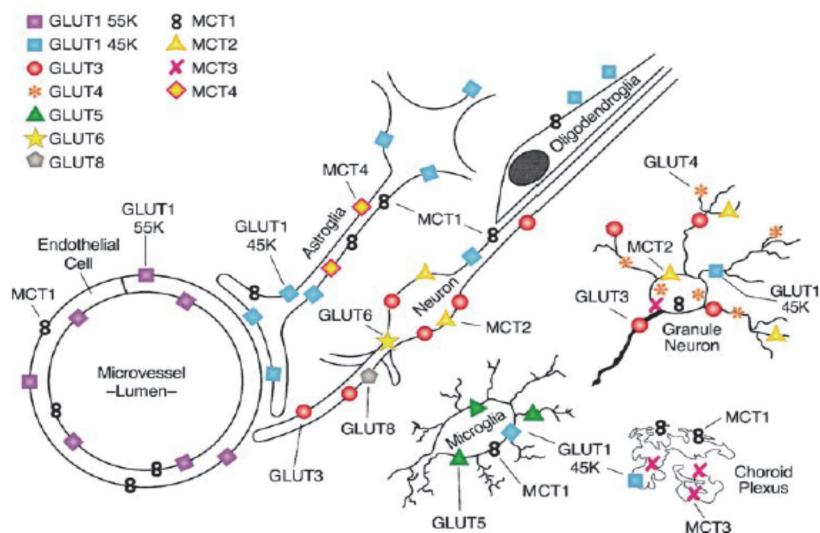
AUMENTO EN LA UTILIZACIÓN
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Hiperinsulinismo:</i> diabetes mellitus materna, eritroblastosis, neonato Pequeño para la Edad Gestacional (PEG) o Peso Elevado para Edad Gestacional (PEEG) o patología de las células de islote pancreático u otra endocrinopatía.</li><li>• <i>Aumento del gasto calórico para mantener la termorregulación</i> en RNMBP y PEG.</li><li>• <i>Aumento del gasto calórico por un aumento de actividad muscular:</i> aumento del trabajo respiratorio, irritabilidad del SNC, retirada de determinados fármacos.</li><li>• <i>Condiciones respiratorias o cardiocirculatorias que cambian el metabolismo de aerobio a anaerobio</i> (hipoxemia, hipotensión, hipoventilación, shock séptico...).</li><li>• <i>Exceso relativo de tejidos glucosa-dependientes:</i> alto ratio cabeza/hígado en PEG.</li><li>• <i>Errores congénitos del metabolismo</i> que dan lugar a disponibilidad inadecuada de sustratos alternativos (ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos, glicerol, aminoácidos, lactato).</li><li>• <i>Daño cerebral agudo</i> que aumenta la utilización de glucosa (convulsiones, intoxicación, meningitis, encefalitis o hipermetabolismo posterior a un evento agudo como la hipoxia-isquemia, un traumatismo o una hemorragia).</li></ul>
PRODUCCIÓN O DISTRIBUCIÓN DE SUSTRATO INADECUADA
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Retrasos o inadecuación de las tomas o de las calorías</i> administradas en la nutrición parenteral.</li><li>• <i>Regulación hormonal aberrante del metabolismo glucídico o lipídico:</i> alteraciones hipotalámicas, pituitarias y trastornos endocrinos periféricos.</li><li>• <i>Inmadurez transitoria del desarrollo de vías metabólicas críticas</i> que conlleve una disminución de la producción de glucosa y/u otros sustratos.</li><li>• <i>Reservas insuficientes de precursores o sustratos alternativos.</i></li><li>• <i>Transportadores de glucosa cerebrales deficientes:</i> post-hipoxia-isquemia, defectos hereditarios de los transportadores.</li><li>• <i>Supresión de la neoglucogénesis, glucogenolisis y de la liberación hepática de glucosa</i> por niveles inapropiadamente altos de insulina circulante en contexto de hiperinsulinismo.</li></ul>

**Tabla 5.** Neonatos con riesgo de hipoglucemia (199,200).

ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO FETAL Y DE LA MADUREZ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Recién nacido PEG.</i></li> <li>• <i>Gemelo Pequeño en un embarazo múltiple (con diferencia de peso &gt;25%).</i></li> <li>• <i>Recién nacido de PEEG.</i></li> <li>• <i>RNMBP.</i></li> <li>• <i>Recién Nacido con RCIU.</i></li> </ul>
ALTERACIONES EN EL METABOLISMO MATERNO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional.</i></li> <li>• <i>Obesidad mórbida.</i></li> <li>• <i>Administración de grandes cantidades de glucosa durante el trabajo de parto.</i></li> <li>• <i>Administración de glucosa demasiado rápido antes del parto.</i></li> <li>• <i>Tratamientos farmacológicos (terbutalina, ritrodine, propranolol, hipoglucemiantes orales).</i></li> </ul>
PATOLOGÍAS NEONATALES QUE ALTERAN EL METABOLISMO OXIDATIVO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Distrés perinatal (ej. Apgar &lt;5 a los 5 minutos).</i></li> <li>• <i>Hipoxemia secundaria a cardiopatía o patología pulmonar.</i></li> <li>• <i>Shock, hipoperfusión.</i></li> <li>• <i>Anemia severa.</i></li> <li>• <i>Hipotermia (la temperatura &lt;36.5°C incrementa la demanda energética).</i></li> <li>• <i>Sepsis.</i></li> <li>• <i>Poliglobulia ya que la gran masa de hematíes consumiría más glucosa.</i></li> </ul>
ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y ENFERMEDADES GENÉTICAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Microcefalia o defecto de línea media anterior.</i></li> <li>• <i>Sd. de Beckwith-Wiedemann (hipertrofia de células β e hiperinsulinismo).</i></li> <li>• <i>Hiperviscosidad.</i></li> <li>• <i>Errores congénitos del metabolismo y enfermedades de depósito.</i></li> </ul>
PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Eritroblastosis fetal (presentan hiperplasia de los islotes de Langerhans).</i></li> <li>• <i>Hiperinsulinismo.</i></li> <li>• <i>Otras alteraciones endocrinas: hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, hipopituitarismo...</i></li> <li>• <i>Cualquier patología que precisa una exanguinotransfusión: al realizar la exanguinotransfusión con sangre citrada con altas concentraciones de glucosa se puede producir una hipoglucemia secundaria por producción excesiva de insulina.</i></li> </ul>

Como ya se ha comentado anteriormente, los neonatos, especialmente los nacidos prematuramente, tienen limitaciones en enzimas claves para los procesos generadores de glucosa (56,57), menor concentración de algunos sustratos alternativos y de depósitos de glucógeno (212), menor reserva de grasa que pueda ser utilizada como fuente energética, con lo que su respuesta cetogénica es menor (208), y un sistema contrarregulador con respuesta incompleta (71,72). Es fácil entender que presenten un mayor riesgo para desarrollar concentraciones de glucosa anormalmente bajas durante periodos prolongados como resultado de esta incapacidad para conseguir una respuesta contrarreguladora y metabólica adecuada (210). Además, los neonatos prematuros tienen un alto ratio cerebro-cuerpo (casi un 80-90% de la utilización de glucosa se efectúa en el cerebro (213)) y menores reservas energéticas ya que es en el tercer trimestre del embarazo cuando se completa el crecimiento fetal y la creación de los depósitos de sustratos energéticos (glucógeno y grasa) que serán usados en el período neonatal (34,54). Por todo ello se ha relacionado la incidencia de hipoglucemia con un menor peso al nacimiento y una menor edad gestacional.

En el cerebro, la glucosa se utiliza como el sustrato energético primordial para sostener el metabolismo cerebral y la mayor parte de esta glucosa se consume aeróbicamente dando lugar a dióxido de carbono y agua o bien se usa en procesos biosintéticos que no producen láctico o lo hacen en muy poca cantidad (glucólisis anaerobia) (22). Cuando existe una hipoglucemia, el cerebro disminuye su consumo de glucosa en un 50% y aumenta exponencialmente la utilización de sustratos alternativos, por lo que la habilidad para movilizarlos debe considerarse un mecanismo de adaptación del cerebro para protegerse (22,68). Estas sustancias penetran en los diferentes componentes cerebrales a través de la familia de transportadores monocarboxilato (MCTs; ver figura 13); de los 14 miembros de esta familia, sólo de MCT-1 a MCT-4 han demostrado realizar transporte metabólicamente relevante de ácidos monocarboxílicos como el lactato, piruvato o cuerpos cetónicos (214). Concretamente el lactato, parece tener un papel neuroprotector fundamental en recién nacidos con hipoglucemia persistente en las primeras 48 horas de vida, ya que los niveles encontrados en estos pacientes son superiores a los de otros sustratos alternativos como el glicerol y los cuerpos cetónicos, encontrándose por encima de 1.8 mmol/L (valor que se acepta como neuroprotector en adultos) en un 83% (29/35) de los pacientes estudiados por Harris y cols (215).



**Figura 13.** Representación esquemática de la localización de los transportadores de glucosa (GLUTs) y de monocarboxilato (MCTs) en el cerebro de los mamíferos. Extraído de Rozance y cols [221].

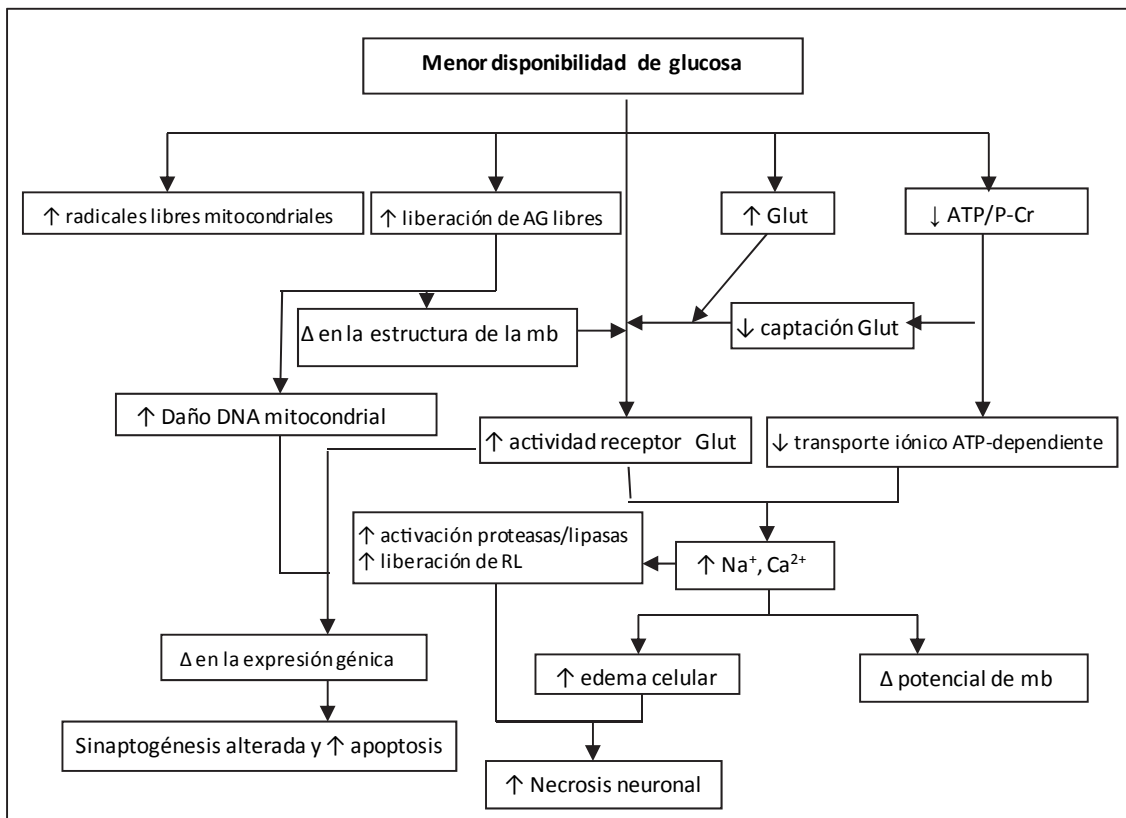
En el prematuro, parece que esta habilidad para la protección cerebral podría ser deficiente: al tener poco tejido adiposo, esta fuente energética no puede ser utilizada por otros órganos para disminuir su necesidad de uso de glucosa y aumentar así la cantidad de la misma disponible para el cerebro; además, la respuesta cetogénica del prematuro frente a la hipoglucemia es menor que en el neonato a término (50); por lo tanto, sus mecanismos de protección cerebral ante una hipoglucemia se ven mermados por lo que podría ser factible que, episodios de hipoglucemia prolongados aunque fueran moderados pudiesen tener un mayor efecto a nivel cerebral en el prematuro respecto al término (50,68). Para intentar paliar este déficit cerebral de glucosa parece que los prematuros presentan un aumento del flujo sanguíneo cerebral durante la hipoglucemia ( $\leq 30$  mg/dl) (216) .

Otro punto importante es hasta cuándo existe esta predisposición a la realización de episodios de hipoglucemia. En un artículo de Hume y cols (73) se objetiva mediante determinaciones puntuales de glucemia que, al omitir una toma en los días previos al alta hospitalaria (con una edad postmenstrual entorno a las 37 SG), 14 de 79 pacientes prematuros (edad gestacional al nacimiento entre 25 y 36 SG) presentan episodios de hipoglucemia, incluso algunos de ellos severos y recurrentes.

El hecho de que una privación importante de glucosa puede causar daño es algo real (Figura 14) pero los datos existentes en la literatura que intentan asociar determinadas cifras de glucemia con secuelas neurológicas a largo plazo no son concluyentes debido a la falta de pacientes control no hipoglucémicos, la posibilidad de que otras condiciones sean las



causantes de las secuelas y la inclusión de sólo un pequeño número de pacientes hipoglucémicos asintomáticos; además, cuando la hipoglucemia forma parte de un proceso de base, a menudo es difícil distinguir si la causa de la anomalía del desarrollo es la hipoglucemia o el proceso de base (217,218).



**Figura 14.** Mecanismos de daño causados por un déficit severo de glucosa.

Glut: glutamato; AG: ácidos grasos; mb: membrana; RL: radicales libres. Extraído de Hay WW, "Neonatal hypoglycemia: controversies and answers". Curso Ipokrates de Gastroenterología y nutrición neonatal, Atenas, 6 de Noviembre de 2011.

En 2006, Boluyt y cols (219) realizaron una revisión sistemática de los estudios donde se intentaba determinar el pronóstico de pacientes con hipoglucemia en la primera semana de vida y hallaron 18 estudios elegibles, de los cuales 16 eran de calidad baja y 2 de calidad alta (207,220); después de su revisión, determinaron que algunos estudios no encontraban diferencias entre neonatos con y sin hipoglucemia en cuanto a neurodesarrollo mientras que otros hallaban graves daños cerebrales; los autores refieren que estas discordancias podrían ser debidas a la existencia de una alta heterogeneidad clínica entre los estudios y limitaciones metodológicas en la mayoría.

Así pues, existen estudios que apuntan a la existencia de secuelas de distinta gravedad en pacientes con glucemias bajas en el periodo neonatal. En 1988, Lucas y cols (207) publicaron los resultados de seguimiento a los 18 meses de edad corregida realizado en 543 prematuros con peso inferior a 1850 g y edad gestacional media de 30.5 SG que participaban en un estudio sobre la nutrición en las primeras semanas de vida y a los que se les monitorizaba de manera protocolizada la glucosa plasmática (cohorte inicial 661 pretérminos: seguimiento del 92% entre los supervivientes). En esta cohorte aprecian que 65 pacientes (9.8%) presentan hipoglucemias severas ( $< 0.6$  mmol/L o 11mg/dl) aunque raramente duran más de un día pero también objetivan que un 66.5% de la cohorte (433 pacientes) presentan glucemias inferiores a 2.6 mmol/L (47 mg/dl) y que estos valores son mantenidos en el tiempo. La incidencia y duración de los episodios de hipoglucemia en los diferentes grados de severidad fueron más marcados en los pacientes con peso al nacimiento  $< 1000$  g. De los 433 pacientes que presentaron cifras de glucemia  $< 2.6$  mmol/L ( $< 47$ mg/dl), 51.3% presentaron sintomatología. En el seguimiento, los autores observaron una menor puntuación tanto en los ítems de desarrollo motor como mental de la escala de Bayley en aquellos pacientes con glucemias  $< 2.6$  mmol/L persistentes y parecía que las hipoglucemias moderadas pero frecuentes se asociaban a mayor déficit en el desarrollo que hipoglucemias severas puntuales. Unos resultados similares fueron reportados por Duvanel y cols (221) en un grupo de 85 neonatos pretérmino PEG (edad gestacional media 31.9 SG, peso medio 1160 g); de esta cohorte, un 73% presentó hipoglucemia de los cuales un 79% presentaron valores de glucemia inferiores a 29 mg/dl (1.6mmol/L); los episodios recurrentes fueron frecuentes en esta muestra. Después de comparar estos pacientes con su población control (los 23 pacientes que se mantuvieron euglicémicos fueron considerados población control) objetivan que la recurrencia de hipoglucemias moderadas afecta negativamente al neurodesarrollo de esta cohorte de pacientes y que la repetición de los episodios influye más que la severidad de los mismos. Un estudio reciente realizado por Kaiser y cols (222) va aún más allá: los autores refieren que la presencia de una única determinación de hipoglucemia ( $< 45$  mg/dl) en las primeras tres horas de vida se relaciona con peores resultados en pruebas de nivel académico a los 10 años. La población del estudio no se limita a aquellos recién nacidos con factores de riesgo ya que realizan una glucemia en las primeras horas de vida a todos los recién nacidos y consiguen valorar las pruebas académicas en relación con la existencia de normoglucemia / hipoglucemia en un 71.8% del total de neonatos.

Por el contrario, en el estudio llevado a cabo por Brand y cols (220) en 75 neonatos a término con PEEG que no eran hijos de madre diabética, no hallaron diferencias en el neurodesarrollo a los 4 años entre aquellos que habían presentado hipoglucemias y los que no, a pesar de utilizar diferentes puntos de corte para definir hipoglucemia. Similares resultados encuentran Tin y cols (223) al valorar 48 exprematuros de <32 SG a los 2 años y a los 15 años: no encuentran diferencias significativas en el neurodesarrollo entre los pacientes que habían presentado al menos tres determinaciones de hipoglucemia ( $\leq 45$  mg/dl) durante los 10 primeros días de vida y los que no habían presentado ninguna hipoglucemia. Unos hallazgos semejantes encuentran McKinlay y cols (224) en su estudio en el que valoran el neurodesarrollo a los 2 años en pacientes con factores de riesgo de hipoglucemia neonatal y concluyen que los pacientes que habían presentado hipoglucemias no tenían un neurodesarrollo peor que los que no habían presentado.

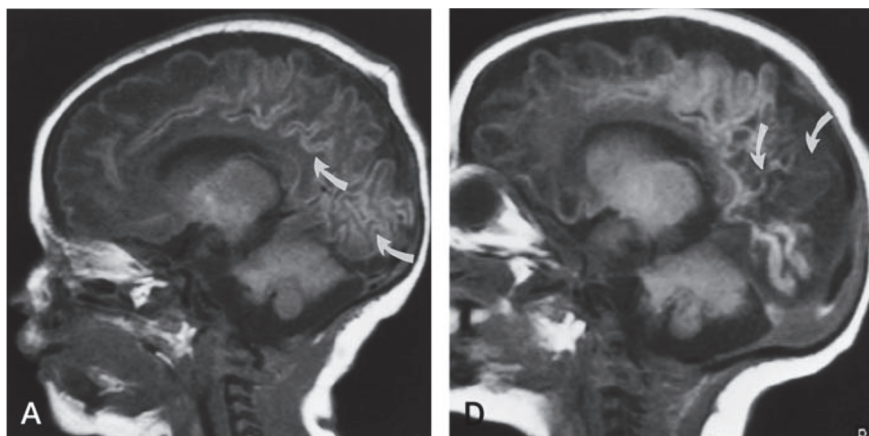
Siguiendo esta línea de estudios en los que se ha intentado correlacionar valores de hipoglucemia con daño neurológico, también se hallan en la literatura diversos trabajos que intentan correlacionar técnicas de neuroimagen con neurodesarrollo en pacientes con hipoglucemia durante el periodo neonatal (Tabla 6). Al igual que lo que sucedía en los estudios donde se valoraba exclusivamente el neurodesarrollo, existen resultados dispares. Kinnala y cols (225) estudian una cohorte de 18 neonatos sintomáticos (pero sin clínica de convulsiones) a los que se les realizan ecografías transfontanelares y resonancia magnética cerebral (RM) en diferentes momentos de la evolución y encuentran que, por un lado, a pesar de que algunos presentan alteraciones en las RM precoces, la tendencia es a la normalización de la neuroimagen y a un neurodesarrollo normal y por otro, que la ecografía no objetiva adecuadamente las lesiones en zonas posteriores secundarias a hipoglucemia, dato que también refrendan otros autores (226). De todos modos, cabe destacar que las cifras mínimas de glucosa en estos pacientes son superiores y la duración de las mismas es menor que en otros estudios. Otro estudio en el que se estudia la evolución de pacientes hipoglucémicos sintomáticos es el de Filan y cols (226), en el que evalúan 4 pacientes en los que se encontraron alteraciones en la RM y que presentan posterior neurodesarrollo normal 3 de los 4 casos. Çaksen y cols (227) estudian 110 pacientes de los cuales 47 son pretérminos, 40 términos y 23 niños de entre 1 mes y 22 meses con hipoglucemia en el periodo neonatal y describen que los pacientes sintomáticos presentan más alteraciones en la neuroimagen y más problemas en el neurodesarrollo, centrándose principalmente en la existencia de parálisis cerebral con o sin epilepsia. Evolución clínica variable es lo que encuentran Burns y cols en su

estudio (228); en él valoran clínicamente y mediante RM a 35 neonatos en los que se detectan hipoglucemias en la mayoría de los casos severas (<18 mg/dl en el 86% de los casos): estos autores encuentran una evolución normal o con déficits menores en 67.6% de los pacientes. Refieren además que la severidad y la duración de la hipoglucemia no se asocian a patrones RM específicos pero que la severidad del daño de sustancia blanca sí que se relaciona con la severidad de las secuelas.

En este campo, existen múltiples autores (217,229–232) que intentan describir un patrón de lesión específico secundario a hipoglucemia y para ello incluyen en sus estudios a pacientes con neurodesarrollo anómalo que hayan presentado hipoglucemias durante el periodo neonatal y valoran sus pruebas de imagen. Según sus hallazgos, parece que las lesiones predominantes en la RM son, en etapas iniciales, cambios de señal en corteza y sustancia blanca periventricular y posterior (sobre todo en lóbulo occipital y parietal) que posteriormente evolucionan a atrofia cortical y de sustancia blanca adyacente más severa en estas localizaciones (Figuras 15 y 16). El motivo por el cual los lóbulos occipitales parecen más sensibles al insulto hipoglucémico no está claro. Existe una hipótesis que refiere que este aumento de sensibilidad está relacionado con unas demandas de glucosa incrementadas a causa de un crecimiento axonal y sinaptogénesis intensivos que ocurre en esta región en el periodo neonatal (232) y que dependen en gran medida de la disponibilidad de glucosa (214). Dentro del córtex cerebral, las demandas metabólicas del córtex occipital puede que sean mayores, no sólo por esta sinaptogénesis aumentada respecto a otras áreas corticales, sino también porque recibe sangre a través de las arterias cerebrales posteriores, la misma fuente que el tronco cerebral, el cerebelo y una parte del tálamo (232). Así pues, las estructuras cerebrales irrigadas por la circulación posterior son metabólicamente hablando más activas que las de la circulación anterior y esto incluye a los lóbulos occipitales y ninguna otra parte del córtex cerebral a excepción de la porción posterior de la corteza temporal y del hipocampo posterior (232).

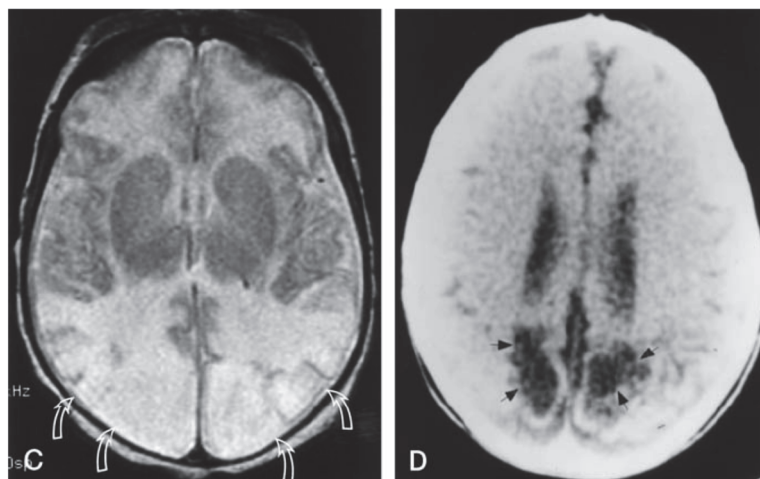
No obstante, a pesar de que estas son las lesiones que mayor número de autores describen, otros autores como Burns y cols (228) refieren, además de lo ya mencionado, alteraciones en ganglios de la base y alteración cortical generalizada de distribución parasagital. Tampoco desde esta perspectiva, autores como Per y cols (230) han podido encontrar un patrón específico en la RM según los valores de glucemia, lo que sí pudieron asociar fue una mayor lesión en aquellos pacientes con glucemias más bajas (entre 0 y 40 mg/dl) a pesar de tener limitaciones importantes en su estudio (todos los pacientes habían

presentado hipoglucemias en el periodo neonatal pero no sabían exactamente el momento de inicio, ni la duración ni su severidad). Algo similar describen Akalay y cols (232) en su revisión de 23 pacientes con hipoglucemia neonatal y neuroimagen patológica: ellos refieren que aquellos con lesiones persistentes en la neuroimagen presentaban niveles más bajos de glucemia y probablemente durante periodos más prolongados que aquellos con lesiones radiológicas transitorias y que, obviamente, el primer grupo presenta secuelas neurológicas más frecuentemente.



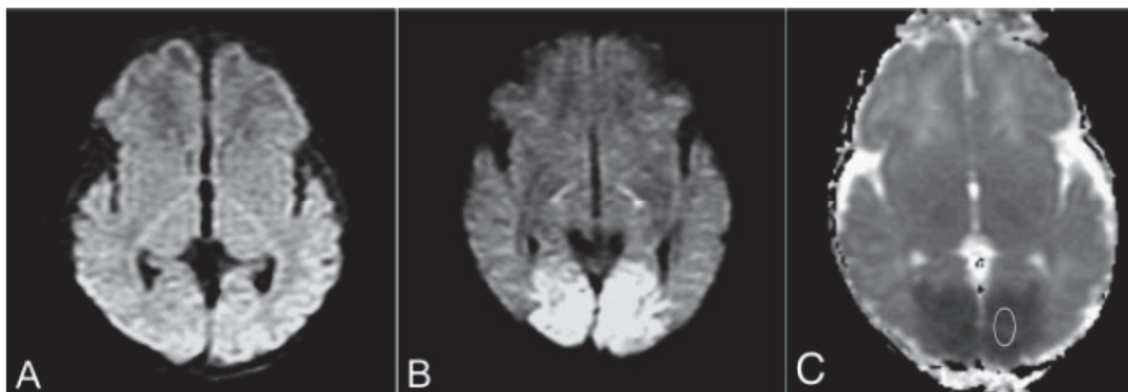
**Figura 15.** Imágenes obtenidas mediante resonancia magnética de lesiones cerebrales secundarias a hipoglucemia.

**A.** RM a los 13 días de vida. Muestra hiperintensidades anormales (flechas) del córtex parietal y occipital. **D.** RM a los 27 días de vida. Muestra marcada pérdida de tejido, más prominente en lóbulos parietales y occipitales. Imágenes extraídas de Barkovich y cols (229).



**Figura 16.** Imágenes obtenidas mediante resonancia magnética de lesiones cerebrales secundarias a hipoglucemia. **C.** RM a los 19 días de vida. Muestra hiperintensidades anormales (flechas) en lóbulos parietales y occipitales. **D.** TAC a los 2 meses. Muestra áreas extensas de encefalomalacia en las regiones parieto-occipitales bilaterales. Imágenes extraídas de Barkovich y cols (229).

Dentro de los estudios con neuroimagen, existen algunos trabajos (226,233,234) realizados con técnicas más novedosas como la RM con difusión (DWI) y coeficientes de difusión aparente (ADC) en los que encuentran restricción de la difusión en las áreas afectas (Figura 17). Uno de estos autores (233), que estudió neonatos a término y pretérmino, no halló ningún prematuro con alteraciones de la difusión y argumentó que podría ser debido a la escasa mielinización de estos pacientes. Un dato importante a la hora de utilizar los estudios de difusión es el momento de realización de los mismos ya que parece que después de los 6 días, ya no son valorables (233). Por último, otras técnicas como la espectroscopia asociada a la RM (H-MRS) podrían ser de utilidad para indicar pronóstico ya que nos indica la existencia de muerte celular (valorando lactato e índice N-acetilaspártato/creatina) tal y como se muestra en el estudio de Musson y cols (234) dónde un paciente con DWI anormal pero con H-MRS sin alteraciones presenta un neurodesarrollo posterior normal. Así pues parece que el momento óptimo para la adquisición de imágenes desde el insulto hipoglucémico es entre el día 5 y el día 14 a fin de poder valorar daño sutil en la sustancia blanca; el coeficiente de difusión aparente puede ser útil si la RM se efectúa en los primeros 7 días (235).



**Figura 17.** Imágenes obtenidas mediante resonancia magnética con técnica de difusión de lesiones cerebrales secundarias a hipoglucemia

DWI post-hipoglucemia neonatal. A. Ausencia de restricción de la difusión en un paciente de 36 SG evaluado 4 días después del inicio de la hipoglucemia. B y C. DWI y mapa ADC en un término 5 días después del inicio de la hipoglucemia que muestra restricción de la difusión bilateral occipital. La región usada para las mediciones de ADC en el córtex calcarino se indica con una elipse. Imagen extraída de Tam y cols (233).

Así pues, parece que en lo que más autores están de acuerdo es que las hipoglucemias graves, prolongadas y sintomáticas presentan mayor riesgo de dar lugar a alteraciones en la neuroimagen y/o en el neurodesarrollo y que existen otros factores, como la capacidad para compensar el déficit mediante substratos alternativos, que pueden paliar este desequilibrio entre glucosa y demanda energética (236). Asimismo, parece que las hipoglucemias

moderadas asintomáticas repetidas en el paciente prematuro también pueden condicionar alteraciones en el neurodesarrollo (207,221,237). Debido a la importancia que parece tener la euglucemia en el neurodesarrollo del recién nacido, existen autores que han intentado recabar mayor información sobre el perfil glucémico de aquellos grupos de neonatos con mayor riesgo de alteración metabólica. Harris y cols (192) utilizaron un sistema de medición continua de la glucosa subcutánea en neonatos de edad gestacional  $\geq 32$  SG con factores de riesgo para presentar hipoglucemias y objetivaron que se detectaban mayor número de episodios de hipoglucemia que mediante el muestreo intermitente habitual y que permitía valorar la duración de los mismos. En otro estudio realizado por Iglesias y cols (191) también se objetivó que los episodios de hipoglucemia eran relativamente frecuentes (36.8% de la cohorte) y prolongados en un grupo de RNMBP (<1500 g) durante la primera semana de vida. Por lo tanto, quizá mediante esta metodología se podrían valorar mejor los episodios de hipoglucemia en neonatos de riesgo, lo que ayudaría a decidir la necesidad de realizar actitudes terapéuticas determinadas o algún tipo de seguimiento específico y también a determinar cuándo estos neonatos han alcanzado una homeostasis glucémica suficiente como para ser dados de alta; no obstante, la literatura sobre la utilización de estos dispositivos en neonatos es aún limitada por lo que no se puede recomendar su uso de una manera rutinaria.

**Tabla 6. Resumen de los estudios sobre neuroimagen y neurodesarrollo a largo plazo en neonatos con hipoglucemia.**

Autor	n	Síntomas	Factores de riesgo	Glucosa	Horas de vida al inicio síntomas (duración)	Hallazgos definitivos principales en la neuroimagen	Hallazgos clínicos en el seguimiento
Spar (238)	1	Sí. Conv.	?	3	48 h (15 h)	Pérdida de parénquima difuso sobre todo en LO.	?
Aslan (239)	1	Sí. Conv	?	8	24 h (68 h)	Pérdida de parénquima en LO.	Alt. neurodesarrollo y PEV anormales
Trall (231)	2	Sí. Conv.	1 caso: Enfermedad de depósito de glucógeno	14	Caso 1: 60 h (3 días) Caso 2: 15 h (¿pocos días?)	Atrofia cortical y en SB adyacente más severa en LO±LP.	Caso 1. Tetraparesia espástica, epilepsia y déficit visual severo. Caso 2. retraso desarrollo, conv parciales complejas
Barkovich (229)	5	Sí. Conv.	2 RCIU 2 hiperinsulinismos congénitos 1 acidemia orgánica	3	14-72 h	1 caso: Atrofia y encefalomalacia quística de LO y LP.	—
Cakmakci (240)	1	Sí. Conv.	PEG	17	<48 h (mínimo 12 horas)	N	N
Marwah (241)	1	Sí. Conv.	Alimentación deficiente.	23	<60h (4 h)	Pérdida de parénquima y alt. intensidad en SB de LO y LP	?
Murakami (217)	8	Sí. Conv en 6 casos.		5-21	1-4 días (1-4 días)	6 casos: intensidad anormal SB de LO y LP. 5 casos: Dilatación VL. 4 casos: Atrofia sobretodo LO.	7 casos: epilepsia 6 casos: torpeza motora 5 casos: retraso mental 4 casos: déficit visual



Autor	n	Síntomas	Factores de riesgo	Glucosa PL (mg/dl)	Horas de vida al inicio síntomas (duración)	Hallazgos definitivos principales en la neuroimagen	Hallazgos clínicos en el seguimiento
Alkalay (232)	1	Sí. Conv.	—	20	72 h	Atrofia bilateral LO y leve dilatación VL.	Torpeza motora; retraso del habla y déficit visual.
Kinnala (225)	18	Sí. No conv.	HMD. moderado.	PEG. NNPT	2-43 1-37 h (2-33 h)	Todos N o alt. sin significado clínico excepto en 1 caso con retraso mielinización, pérdida SB en LO e hiperintensidades en centro semioval izquierdo	Todos N excepto 1 paciente con afectación del centro semioval que presentaba hemiplejía derecha (¿por sangrado prenatal?)
Filan (226)	4	1 caso sin síntomas. 3 casos con conv.	3 hiperinsulinismos transitorios.	12-27	1-96 h (12-69 h)	3 casos: atrofia LO. 1 caso: hendidura tisular.	1 caso con atrofia LO presentaba microcefalia, retraso motor y déficit visual. Resto pacientes desarrollo N.
Per (242)	60	Sí. Conv en 32 NN.	Múltiples causas y factores de riesgo	0-50	¿Inicio? Duración: 56 NN <96 h	Afectación de SB periventricular y/o atrofia del córtex adyacente en LO y LP (26 pacientes) o sólo en LO (20 pacientes).	Criterio de inclusión: alt. neurológicas severas.
Çaksen (227)	110 (87 NN)	42 con síntomas (no específica).	—	13±11.12 (NNPT) 22.85±14 (NNAT)	2.29±1.25 (NNPT) 5.48±6.43 ¿Duración?	Alt más frecuentes: hiperintensas, atrofia cerebral.	50 parálisis cerebral y ± epilepsia.
Tam (233)	25	?	Múltiples causas y factores de riesgo	0-36	¿Inicio? Duración: 1-8 días	8 casos: Restricción de la difusión con anomalías en la intensidad en LO.	Convulsiones (13/25) Déficit visual (2/18)

Autor	n	Síntomas	Factores de riesgo	Glucosa PL (mg/dl)	Horas de vida al inicio síntomas (duración)	Hallazgos definitivos principales en la neuroimagen	Hallazgos clínicos en el seguimiento
Burns (228)	35	10 sin síntomas (screening) 25 con síntomas: conv en 8.	Múltiples causas factores de riesgo	<18 (86%) NN	1-4 días ¿Duración?	2 casos: N. 33 casos: Alt. moderada-severa de SB sobretodo en zona periventricular y posterior. 14 casos: alt. ganglios basales. 18 casos: alt. cortical generalizada parasagital.	8 casos: N. 15 casos: déficits menores. 8 casos: déficits moderados. 3 casos: déficits severos.
Musson (234)	1	Sí. Conv.	Hiperinsulinemia transitoria	15	2 día (24 h)	Mala diferenciación parasagital.	SB-SG e N hiperintensidad en LO y LP.

n: número de pacientes; PL: plasma; conv: convulsiones; alt: alteraciones; LO: lóbulos occipitales; LP: lóbulos parietales; PEV: potenciales evocados visuales; SB: sustancia blanca;

RCU: retraso de crecimiento intrauterino; SG: sustancia gris; PEG: pequeño edad gestacional; HMD: hijo de madre diabética; VL: ventrículo lateral; N: normal; NN: neonato; NNPT: neonato prematuro; NNAT: neonato a término.

### 3.2.2 HIPERGLUCEMIA NEONATAL

El aumento de la supervivencia de los RNMBP y la necesidad de mejorar su estado nutricional han hecho que aumente la incidencia de hiperglucemia en la UCIN (212), siendo en este grupo de población, la alteración metabólica más frecuente los primeros días de vida (243), encontrando tasas de incidencia entre el 20% y el 80% (173,176,188,191,244–248) según el límite escogido. En la mayoría de estudios, este límite se sitúa entorno a 125-150 mg/dl (246,247,249), que había sido considerado el umbral a partir del cual se produce glucosuria en el neonato (68,246,249). No obstante, se ha visto que la glucosuria no es un buen indicador de hiperglucemia en el recién nacido prematuro probablemente por la inmadurez de sus nefronas, ya que la nefrogénesis no se completa hasta las 34 SG (250,251). Asimismo, se ha visto que el riesgo de hiperglucemia aumenta con la gravedad del paciente (243) y es inversamente proporcional a la edad gestacional (191,245,251) y al peso, siendo 18 veces más frecuente en neonatos con peso al nacimiento <1000 g que en aquellos con peso entre 1000-2000 g (68,191,249).

Existen diferentes factores que favorecen la hiperglucemia en el pretérmino:

- Resistencia periférica a la insulina que predispone a la hiperglucemia con cifras de insulina que deberían ser suficientes para mantener al paciente euglicémico (208,213).
- Procesamiento deficiente de la proinsulina en las células  $\beta$  pancreáticas (208) que hace que se libere esta prohormona en respuesta a la hiperglucemia. La proinsulina tiene una potencia biológica variable (246) hasta 10 veces menor que la insulina y no consigue controlar los niveles de glucosa (28,208); la reacción cruzada de este precursor con algunas técnicas analíticas para la insulina podría explicar los niveles variables de insulina y la pobre relación entre la glucemia y los niveles de insulina que frecuentemente se reportan en la literatura de ámbito neonatal (28). De todos modos, parece que los mecanismos de liberación de péptidos relacionados con la proinsulina por parte de la célula  $\beta$  pancreática en el prematuro son efectivos ya que, en un estudio realizado por Mitanchez y cols (208) se observa que los pretérminos con hiperglucemia presentan mayores niveles de proinsulina pero no de insulina ni péptido C en relación con un grupo de pretérminos controles comparables pero que después de la infusión de insulina, tanto el nivel de proinsulina como el de péptido C disminuye.

- Déficit relativo de insulina secundario a inmadurez de las células  $\beta$  pancreáticas y/o a menor masa de células  $\beta$ , sobre todo en aquellos recién nacidos prematuros con RCIU (252). Esta deficiencia relativa de insulina contribuye a la existencia de niveles bajos de IGF-1 que, junto con la presencia de hiperglucemia, se han relacionado con la existencia de retinopatía del prematuro (ROP); además, estos niveles de IGF-1 bajos pueden dificultar el desarrollo pancreático y de las células  $\beta$  lo que aumenta el riesgo del neonato de presentar diabetes en etapas posteriores de la vida (252).
- Falta de supresión de la liberación hepática de glucosa cuando ésta se administra por vía endovenosa (65,66) que podría ser secundaria a una expresión de GLUT-2 disminuida en el hepatocito (68).
- Tolerancia reducida a la administración endovenosa de glucosa secundaria a una existencia limitada de tejido dependiente de la insulina, sobre todo adiposo (28,208). Además, en estos tejidos, la concentración de GLUT-4 es inferior a la hallada en el término (253).
- Situaciones de estrés como la insuficiencia respiratoria y la sepsis, la hemorragia intraventricular (HIV), la cirugía,... aumentan los niveles de catecolaminas, glucacón, cortisol y GH (69,246,251), lo que estimula la liberación de glucosa y la lipólisis e incrementa la resistencia a la insulina. Patologías como la enterocolitis necrotizante (ECN) o la sepsis incrementan los marcadores de inflamación y las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la interleucina-1 y la interleucina-6, que dan lugar a cambios en las señales de los receptores de insulina, induciendo una resistencia a la insulina en hígado, tejido adiposo y músculo (28).
- Administración de determinados fármacos como inotrópicos, xantinas o corticoides, entre otros (28).
- Reducción de la liberación de incretinas secundaria al retardo en la administración de alimentación enteral. Estas hormonas, estimulan la secreción pancreática de insulina, potenciando con ello el metabolismo de la glucosa después de la alimentación enteral (249).

Se ha descrito que la hiperglucemia en pacientes adultos graves que precisan UCI se asocia con peor evolución y aumento de la morbi-mortalidad (159,160). Algo similar sucede en los pacientes pediátricos gravemente enfermos (161,162). Para valorar este hecho en la etapa neonatal se han realizado diferentes estudios en los que han relacionado esta alteración metabólica con una mayor incidencia de complicaciones en el periodo neonatal. Entre estos

eventos adversos se ha objetivado un aumento de mortalidad (171,173,174,176), de HIV de alto grado (173), de infecciones fúngicas (177) y bacterianas tardías (176), de ECN (176), de displasia broncopulmonar (173) y de ROP (172,175), así como un aumento en la duración de las estancias hospitalarias (173). Los problemas que surgen al intentar valorar conjuntamente estos estudios son las distintas definiciones de hiperglucemia, diferentes tipos de muestra para la determinación de glucemia y criterios de inclusión dispares (171); además, el carácter retrospectivo de los mismos impide determinar causalidad. Así pues, no existen datos derivados de medicina basada en la evidencia que permitan dilucidar si la hiperglucemia por sí sola da lugar a daño o si es sólo un marcador asociado a severidad en el neonato, siendo la patología de base la que causa el daño (246,249). Existen también algunos estudios recientes en los que se evalúa el efecto de la hiperglucemia en problemas a medio-largo plazo como sucede en el trabajo de Alexandrou y cols (171) en el que se relaciona la existencia de hiperglucemia durante el primer día de vida con una reducción de sustancia blanca en la RM realizada a la edad de término en pacientes prematuros de edad gestacional al nacimiento  $\leq 27$  SG. Otro trabajo reciente (254) sobre el seguimiento de pacientes prematuros ( $< 32$  SG) que presentaron glucemias  $\geq 180$  mg/dl durante al menos 12 horas en el periodo neonatal revela que al comparar a dichos pacientes con controles a la edad de 2 años, los pacientes hiperglucémicos presentan una mayor incidencia de alteraciones neurológicas y/o del comportamiento; no obstante, el carácter retrospectivo del estudio dificulta el poder discernir aspectos importantes como, por ejemplo, el efecto de la administración de insulina y de la hiperglucemia por separado (175,254).

Todas estas observaciones hacen que exista preocupación entre los neonatólogos sobre el posible efecto dañino que puede tener la hiperglucemia en la evolución del neonato, principalmente en el prematuro. Por este motivo se intentan encontrar estrategias para prevenir la aparición de dicha alteración. Dentro de este campo, Beardsall y cols realizaron estudios para investigar el impacto potencial de la terapia de sustitución con insulina en la evolución clínica de los pacientes de bajo peso al nacer. En un primer estudio piloto (255), reclutaron 16 RNMBP que fueron monitorizados mediante CGMS a los que se les infundió insulina a una dosis de 0.025 UI/kg/h junto con dextrosa al 20% para mantenerlos en normoglucemia la primera semana de vida; en este grupo, consiguieron un mejor control glucémico con menos episodios de hiperglucemia (6/8 en el grupo de tratamiento estándar vs 3/8 en el grupo de intervención) y más tiempo dentro de los límites normales de glucemia sin un incremento de los eventos de hipoglucemia, además de encontrar un aumento de la

bioactividad de la IGF-1, lo que podría indicar que esta terapia podría prevenir parte del catabolismo y de la resistencia a la insulina que habitualmente presentan estos pacientes (255). Tras estos resultados alentadores, se puso en marcha un estudio multicéntrico randomizado controlado denominado "NIRTURE" (190) y su protocolo de estudio fue publicado en 2007 (189). El diseño del estudio contemplaba la randomización de los pacientes en 2 grupos: uno al que se le realizaban los cuidados e intervenciones de rutina y otro al que se le administraba una dosis fija en infusión continua de insulina a 0.05 UI/Kg/h junto con una infusión variable de dextrosa al 20% para mantener la glucemia en valores normales (considerados entre 4-8 mmol/L) desde las primeras 24 horas de vida hasta los 7 días. En caso de hiperglucemia definida como glucemia  $\geq 10$  mmol/L se retiraba la dextrosa si se estaba administrando y se administraba insulina adicional y en caso de hipoglucemia (glucemia  $< 2.6$  mmol/L), se paraba la insulina si recibía y se administraba dextrosa adicional. Todos los pacientes fueron monitorizados mediante un CGMS ciego por lo que los datos no fueron utilizados para tomar actitudes terapéuticas, las cuales se basaron en mediciones realizadas mediante métodos convencionales. De los resultados publicados destaca que en el grupo de intervención se consigue administrar una mayor cantidad de glucosa durante estos primeros 7 días con una menor incidencia de episodios de hiperglucemia, una menor pérdida de peso y cifras de glucemia media menores, pero con mayor incidencia de episodios de hipoglucemia. No obstante, a pesar de esta mejora en la regulación de glucosa consiguiendo una menor incidencia de hiperglucemia, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad ni a la morbilidad estudiada (ROP, ECN, sepsis, displasia broncopulmonar, patología intracraneal). Los autores refieren que esto podría ser porque la intervención sólo se realizó durante 7 días y que quizá una intervención más larga podría ser necesaria para condicionar el anabolismo a más largo plazo. Además, el reclutamiento tuvo que ser detenido antes de alcanzar el número de pacientes previsto ya que el comité de monitorización de seguridad sugirió que existía una tendencia a mayor prevalencia de HIV y lesiones de parénquima cerebral así como una tendencia a mayor mortalidad en el grupo de intervención. Finalmente se decidió parar el estudio argumentando futilidad, dado que se calculó que sería imposible demostrar diferencias en el resultado primario aunque se alcanzase el tamaño muestral inicialmente calculado. En 2011, se realiza una revisión Cochrane (243) sobre las intervenciones para prevenir la hiperglucemia (en la que se recogen los resultados de estos estudios de Beardsall y cols) que concluye que en la actualidad no existe evidencia suficiente derivada de estudios randomizados para recomendar el uso de insulina ni tampoco la

modificación de las pautas de infusión de glucosa en el periodo postnatal precoz para prevenir los episodios de hiperglucemia.

En cuanto a estrategias de tratamiento una vez ha aparecido la hiperglucemia también existe controversia. Existen diferentes maneras de abordar el problema ya sea tolerando cifras de glucemia altas, ya sea mediante tratamiento activo. Una de las maneras de tratar este desequilibrio es mediante la disminución del aporte de carbohidratos, pero esta acción, si se mantiene en el tiempo, limita la cantidad de calorías administradas repercutiendo negativamente en el crecimiento postnatal del prematuro, que a su vez, se relaciona a corto plazo con supervivencia y a largo plazo con el neurodesarrollo (252). Otra estrategia consiste en mantener los aportes calóricos administrando insulina exógena para mejorar la tolerancia y la utilización de la glucosa, pero se debe tener en cuenta que este tratamiento no está exento de efectos secundarios importantes como la hipoglucemia (213). Por último, una tercera estrategia sería la combinación de las dos anteriores, es decir, disminuir aportes hasta unas cifras determinadas (según algunos autores entre 6-10 mg/Kg/min) y, si persiste la hiperglucemia, administrar insulina (68).

Para intentar discernir cuál de estas estrategias es la más adecuada, se han realizado algunos estudios principalmente en neonatos prematuros, de los cuales destacan 3 estudios randomizados controlados (244,256,257). En los de Collins (256) y Meetze (257), se compararon 2 grupos de prematuros hiperglucémicos (<1000 g al nacimiento) que se randomizaron o bien al grupo de tratamiento mediante insulina o bien al grupo de tratamiento mediante disminución del aporte de hidratos de carbono a través de la nutrición parenteral. En ambos estudios se concluye que los pacientes tratados mediante insulina consiguen tolerar un mayor ritmo de infusión de glucosa con el consecuente aumento de la cantidad de calorías no proteicas administradas y en uno de ellos, refieren un mayor aumento de peso en este grupo (256). En ambos estudios, la incidencia de hipoglucemias fue muy baja (0.2% en el trabajo de Collins (256) y ningún episodio documentado en el de Meetze (257)). El trabajo de Alsweiler presenta un planteamiento un poco diferente ya que intenta determinar en neonatos prematuros hiperglucémicos de <30 SG y/o <1500 g si la consecución de un control estrecho mediante insulina mejora su crecimiento (244). En este estudio compararon un grupo de pretérminos hiperglucémicos a los que se les realizaba el tratamiento estándar (administración de insulina para mantener la glucemia entre 145-180 mg/dl sólo si eran pacientes de >72 horas de vida con glucemia sanguínea > 180 mg/dl o glucosuria 2+ persistente y en los que se toleraba la administración de < 100 Kcal/Kg/d siempre que no estuvieran en situación de

estrés agudo) y un grupo de intervención ( a los que se les administraba insulina en el momento que presentaban 2 determinaciones consecutivas de glucemia > 153 mg/dl para intentar mantener la glucemia entre 72-108 mg/dl). Se randomizaron 88 pacientes. En cuanto al crecimiento, se objetivó que la velocidad de ganancia de peso y de crecimiento del perímetro cefálico fue mayor en el grupo intervención pero el crecimiento lineal fue menor, esto podría indicar que esta ganancia ponderal podría deberse a un aumento del tejido adiposo más que al incremento de la masa muscular, agravando el riesgo cardiovascular en edades tardías en estos pacientes. En cuanto al resto de variables de morbi-mortalidad neonatal, no se hallaron diferencias significativas a excepción de un aumento de los episodios de hipoglucemia (al igual que lo que había sucedido en estudios realizados en situaciones similares a pacientes de otras edades (158,159,161)). Con estos resultados, los autores concluyen que los beneficios de la utilización de insulina para el tratamiento de la hiperglucemia en el neonato pretérmino son inciertos.

Aparte de estos 3 estudios, existen otros trabajos observacionales. Binder y cols (258) valoraron a todos los prematuros de < 1000 g durante un periodo de tres años y los dividieron en 2 grupos según la necesidad de insulina (34 pacientes) o no (42 pacientes) en algún momento durante el ingreso; en este estudio, a los pacientes hiperglucémicos no se les disminuían los aportes de glucosa sino que se les administraba a todos insulina exógena. Estos autores objetivaron una mayor incidencia de hiperglucemia en los pacientes de menor peso al nacimiento (40% en los pacientes con >750 g al nacer versus 80% en los menores) y en aquellos más inmaduros ( $26.8 \pm 1.4$  versus  $27.7 \pm 2$ ,  $p 0.0115$ ) y objetivaron que la administración de insulina en los neonatos que desarrollaban hiperglucemia permitía que recibieran aportes energéticos similares a los pacientes que no presentaban intolerancia a la glucosa y que no existían diferencias en el crecimiento entre los dos grupos. Thabet y cols (259) estudiaron el uso de la insulina en RNMBP para intentar aumentar la tolerancia a la glucosa. Para ello, realizaron un estudio observacional retrospectivo en RNMBP que habían recibido tratamiento con insulina; según su protocolo, tampoco se disminuía el aporte de glucosa con la aparición de hiperglucemia. Revisaron la evolución de 30 pacientes y observaron que todos conseguían llegar a la normoglucemia (mediana de tiempo en conseguirlo: 31.4 horas), que toleraban aportes de hasta  $14.2 \pm 1.2$  mg/kg/min de glucosa en la nutrición parenteral y que 28 de los 30 pacientes ganaron peso durante la primera semana de tratamiento, con lo que sugieren que la administración continua de insulina mejora de manera rápida y segura la tolerancia a la administración de glucosa, permitiendo la administración de



más calorías y un mejor crecimiento. Otro estudio realizado con la misma metodología es el de Vaucher y cols (260). Estos autores valoraron la evolución de 10 pacientes RNMBP hiperglucémicos; según su protocolo, antes de iniciar la insulina se reajustaba el ritmo de administración de glucosa, pero no especifican hasta que mínimo disminuyen los aportes antes de empezar el tratamiento con insulina. Los resultados que encontraron fueron los mismos que Thabet y cols (259): mayor tolerancia al aumento de los aportes de glucosa, aumento de las calorías administradas y mejor ganancia ponderal. Por último, un estudio reciente trató de demostrar la eficacia y seguridad de un protocolo de control estricto de glucosa en 73 neonatos a término (261). En este trabajo, se utiliza un protocolo de control de la glucosa en el que se detallan los criterios de inicio de la infusión de insulina, las dosis de insulina según las cifras de glucemia y los pasos a seguir según sus variaciones, siendo primordialmente el personal de enfermería el encargado de regular los cambios en las dosis infundidas. En este estudio, se consigue la normoglucemia en todos los pacientes, siendo alcanzada durante las 12 primeras horas de tratamiento en el 90.3% de los pacientes. No obstante, existieron episodios de hipoglucemia en un 6.8% de los neonatos (de los 7 episodios, 3 fueron causados por violación del protocolo). Con estos resultados, los autores sugieren que estos protocolos de control estricto de la glucosa son efectivos y seguros en los neonatos gravemente enfermos; no obstante, en este estudio no se valora si el hecho de conseguir que estos pacientes se mantengan más tiempo en normoglucemia mejora su pronóstico ni si el teórico beneficio obtenido supera el riesgo de hipoglucemia. Así pues, cabe destacar que el principal efecto adverso del tratamiento con insulina exógena en todos los estudio fue la hipoglucemia, que podría ser causa de daños en el neurodesarrollo de estos recién nacidos. De todos modos, quizá este inconveniente podría mejorarse con una monitorización más estrecha de la glucemia mediante un sistema de monitorización continuo a tiempo real, que permitiría ajustes de las dosis de insulina más dinámicas y rápidas con menos manipulación y extracciones del paciente.

El principal problema con el que nos encontramos al valorar conjuntamente todos los resultados obtenidos por los diferentes estudios es la heterogeneidad. Las poblaciones de estudio son bastante homogéneas tanto en peso como en edad gestacional, pero no lo es en la administración de nutrición enteral, momento de inicio de la nutrición parenteral y cantidad de aportes de proteínas y días de vida al inicio del tratamiento con insulina (253). Las intervenciones realizadas también varían enormemente: desde las definiciones de hiperglucemia e hipoglucemia, hasta la manera de preparar la insulina previa a su

administración pasando por las dosis de inicio y la duración del tratamiento, que son muy diferentes en los trabajos referidos (253). En la última revisión Cochrane sobre estrategias de tratamiento en neonatos con hiperglucemia (262), se concluye que la evidencia a partir de estudios randomizados en pacientes RNMP es insuficiente para determinar los efectos del tratamiento en cuanto a mortalidad o morbilidades importantes como ROP, ECN, HIV o sepsis bacteriana o fúngica, ya que sólo se pueden incluir en la revisión los estudios de Collins (256) y Meetze (257), ambos con un número de participantes bajo; lo que sí se concluye es que el tratamiento con insulina permite un mayor aporte de glucosa y por lo tanto de calorías que repercute en una mejor ganancia ponderal, aunque la importancia clínica de estos hallazgos no está clara.

### **3.3. ALTERACIONES TARDÍAS DE LA GLUCEMIA**

La dificultad en la homeostasis de la glucosa es más marcada a medida que disminuye la edad gestacional, con más episodios de hipoglucemias e hiperglucemias en los pretérminos más extremos. La duración de esta desregulación glucémica no está clara puesto que existen estudios que encuentran estas alteraciones a la edad de término. El primer grupo en describir estas alteraciones tardías fue el de Hume (73) que reclutó a 79 pacientes (de 25 a 36 SG) los días previos al alta hospitalaria y les realizó determinaciones de glucemia y lactato a las 4, 6 y 8 horas después de la última toma además de una analítica hormonal completa al finalizar el periodo de ayuno; lo que se objetivó fue que un 11.4% de los pacientes presentaban hipoglucemia transitoria y un 6.3% hipoglucemia persistente. Años más tarde, el grupo de Staffler y cols ha llevado a término diversos estudios sobre la persistencia de las alteraciones glucémicas más allá de los primeros días en recién nacidos muy prematuros (RNMP). Primero determinaron en un estudio retrospectivo que 24 de 54 pacientes (44%) con peso menor a 1000 g y 10 pacientes de 40 (23%) con peso entre 1000 y 1499 g presentaban como mínimo un episodio de hipoglucemia durante el periodo de estabilidad clínica cuando ya se alimentaban mediante nutrición enteral exclusiva (263). Posteriormente quisieron valorar mejor el perfil glucémico de este tipo de pacientes, por lo que, a una cohorte de similares características, les realizaron monitorización continua durante 72 horas de manera prospectiva: hasta un 87% de los menores de 1000 g y un 67% de los neonatos con peso 1000-1499 g presentaban fluctuaciones de la glucosa, con hiperglucemias significativas postprandiales y rápidas caídas

posteriores en ambas cohortes; sólo 9 pacientes de los 41 reclutados se mantuvieron euglucémicos durante el periodo de estudio (264).

Un punto importante es la posible existencia de consecuencias a largo plazo secundarias a estas alteraciones tardías. En modelos animales fetales y neonatales se ha visto que la existencia de hiperglucemia de manera prolongada tiene la capacidad potencial de inducir adaptaciones metabólicas que dan lugar a resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Estos cambios podrían estar relacionados con disminución en la concentración de GLUTs que son los encargados de regular la captación basal de glucosa y la mediada por insulina así como el grado de utilización de la misma (44). La hiperglucemia persistente y marcada en el feto de la oveja suprime de manera gradual tanto la secreción fetal de insulina basal como la estimulada por la glucosa. Como resultado de estos cambios, los fetos se van volviendo menos respondedores a la insulina y presentan una menor tolerancia a la glucosa y menor sensibilidad a la insulina (265). Algo similar se ha demostrado en cerdos recién nacidos (249).

Existen estudios en los que se ha relacionado la prematuridad con un aumento de riesgo de padecer intolerancia a la glucosa en etapas posteriores de la vida. En el estudio de Hofman y cols (266) se comparan 3 grupos de sujetos (edad entre 4 y 10 años): por un lado, 38 exprematuros <32 SG de PAEG, por otro, 12 exprematuros <32 SG PEG y por último 22 niños que nacieron a término con PAEG. Lo que encuentran es una disminución de la sensibilidad a la insulina en los pacientes exprematuros en relación a los términos con independencia de haber sido PAEG o PEG con un aumento compensatorio de liberación de insulina para mantener la euglucemia. Estos hallazgos sugieren que los pacientes exprematuros presentan un riesgo incrementado de padecer DM tipo 2 u otras enfermedades del adulto relacionadas con la resistencia a la insulina como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y los accidentes cerebro-vasculares entre otros. Otro parámetro asociado a la resistencia a la insulina es la adiposidad intraabdominal o visceral. Se ha visto que los pacientes prematuros, al llegar a la edad de término, presentan una marcada diferencia en la distribución del tejido adiposo en comparación con los neonatos nacidos a término, con un menor volumen de adiposidad subcutánea y un aumento de adiposidad intraabdominal (267), siendo los que presentaban mayor severidad clínica (267) y aquellos con peor crecimiento intrauterino los más afectados (267,268). En niños prepuberales que fueron RNMBP (tanto prematuros como RCIU), el crecimiento intrauterino y el postnatal son determinantes independientes de la sensibilidad a la insulina y su secreción (269,270). Se han descrito también otras alteraciones endocrinas en

pacientes exprematuros. Cutfield y cols (271) compararon tres grupos de sujetos con edades comprendidas entre los 5 y los 10 años: un grupo de exprematuros <32 SG (tanto PAEG como PEG), otro grupo de sujetos nacidos a término con talla baja sin déficit de GH (tanto PAEG como PEG) y un grupo de sujetos nacidos a término con estatura y peso normal en el momento del estudio; estos autores objetivaron una disminución de los valores plasmáticos de IGF-1 e IGFBP-3 en los pacientes prematuros tanto PAEG como PEG, demostrando una correlación significativa entre edad gestacional y dichos valores (a menor edad gestacional, valores inferiores) lo que podría indicar una resistencia parcial a la GH; asimismo, encontraron que ningún RNMBP alcanzó su talla genética potencial aunque llegara a tener una talla dentro de los límites de la normalidad y que la talla baja era más frecuente cuando se asociaba prematuridad y PEG. Todos estos hallazgos sugieren que existe una ventana crítica en el tercer trimestre en cuanto a la programación “fetal” (272). Este concepto de programación fetal se refiere al hecho de que, durante periodos críticos del período fetal y en etapas precoces de la vida, los sujetos sometidos a un ambiente adverso desarrollan para sobrevivir respuestas compensatorias que se pueden volver permanentes. Cuando este ambiente adverso desaparece, estas respuestas se pueden transformar en maladaptativas y dar lugar posteriormente a una enfermedad. Por lo tanto, los pacientes prematuros que viven en las UCIN rodeados de un ambiente altamente estresante podrían presentar alteraciones metabólicas como reflejo de la “programación” secundaria a este ambiente adverso (272). De todos modos, se debe tener en cuenta al analizar los datos obtenidos en diferentes estudios sobre la evolución en la infancia, adolescencia y en la edad adulta de pacientes de bajo peso, que, en muchas ocasiones, el criterio de inclusión es el peso al nacer y no la edad gestacional, lo que hace que la población estudiada sea heterogénea, mezclándose prematuros extremos PAEG y RCIU con prematuros moderados RCIU. Este hecho dificulta en muchas ocasiones el sacar conclusiones claras sobre cuál es el efecto independiente de la edad gestacional en las alteraciones metabólicas halladas en etapas posteriores.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



Los neonatos pretérmino son pacientes con múltiples factores que implican tendencia a la desregulación del metabolismo de la glucosa, sobre todo en los primeros días de vida. Durante este periodo crítico, se realizan de manera protocolizada determinaciones de la glucemia para valorar sus posibles alteraciones, pero, a medida que el paciente se estabiliza, estos controles se van espaciando cada vez más hasta que, salvo en caso de clínica sugestiva de alteración glucémica, no se realizan más. Coincidiendo con esta estabilización progresiva, el modo de alimentación suele ir modificándose, pudiendo pasar por diferentes fases (nutrición parenteral completa, nutrición parenteral parcial, alimentación enteral a débito continuo...) hasta alcanzar la alimentación enteral total fraccionada.

Estudios previos de nuestro grupo han mostrado que una proporción inesperadamente alta (más de un tercio) de pacientes con peso menor de 1500 g al nacer presentan hipoglucemias en el registro continuo de glucosa, al menos durante los primeros diez días de vida. Otros investigadores señalan que los sistemas hormonales y enzimáticos para la regulación de la glucemia son inmaduros en este grupo de pacientes y que pueden existir alteraciones incluso hasta después del alta a domicilio. Al alta, es usual recomendar en estos pacientes la alimentación cada 3 horas sin descanso nocturno (aunque es frecuente que alguna toma se atrase una vez en casa) pero no existe ningún estudio que demuestre que con este tipo de alimentación los RNMP mantengan un buen perfil glucémico o que, por lo contrario, puedan estar expuestos a hipoglucemias asintomáticas que podrían afectar, en un futuro, su neurodesarrollo.

## **HIPÓTESIS**

En los recién nacidos muy prematuros, el riesgo de presentar oscilaciones marcadas de la glucemia e incluso hipoglucemias asintomáticas persistentes no se restringe a los primeros días de vida, sino que se extiende por lo menos hasta el alta hospitalaria, lo que podría afectar a su desarrollo psicomotor.



## OBJETIVOS

### OBJETIVO PRIMARIO

Describir el comportamiento de la glucemia en recién nacidos muy prematuros alimentados con nutrición enteral total en el momento previo al alta, valorando las variaciones de los niveles de glucosa con la pauta habitual de alimentación. Describir la magnitud y duración de las alteraciones de la glucemia que presentan estos niños en la monitorización continua de glucosa.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comprobar la seguridad y exactitud de la monitorización continua de glucosa en la población de recién nacidos muy prematuros cuando se encuentran cercanos al alta hospitalaria.
2. Objetivar si el perfil glucémico difiere entre los recién nacidos muy prematuros de peso adecuado para edad gestacional y los que presentan una restricción del crecimiento intrauterino.
3. Valorar si existe diferencia en el perfil glucémico según la existencia de restricción de crecimiento extrauterino.
4. Determinar si el perfil glucémico es diferente según si los pacientes han sido alimentados con lactancia materna o con leche de fórmula.
5. Detallar la relación entre la glucemia y el momento y las características de la ingesta.
6. Evaluar la existencia de factores perinatales o de la evolución clínica de los pacientes que determinen una mayor predisposición a padecer desregulaciones glucémicas en el momento del alta hospitalaria.
7. Correlacionar el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa con la actividad hormonal de los sistemas responsables de la misma.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**



# 1. POBLACIÓN, ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio no experimental, observacional, de diseño mixto:

- Descriptivo: de las variaciones de glucemia en el Recién Nacido Muy Prematuro (RNMP) próximo a la edad de término y al alta hospitalaria.
- Caso-control, siendo los casos los niños que presentaron episodios de alteración de la glucemia y controles aquellos que no los presentaron, para el análisis de factores de riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia en esta población.

Se incluyeron en este estudio de manera prospectiva aquellos RNMP (edad gestacional menor a 32 semanas) ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario de Sant Joan de Déu, hospital concertado terciario y universitario, que recibían nutrición enteral total e iban a ser dados de alta en los siguientes 5 días, que cumplían los requisitos de inclusión y no presentaban los de exclusión y cuyas familias accedieron a la participación mediante la firma de un consentimiento informado. El reclutamiento se llevó a cabo entre enero de 2008 y abril de 2011.

## 1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- Criterios de inclusión:

- RNMP que reciban nutrición enteral total, que hayan llegado a la edad de término o en su defecto a las 36 SG o más y que presenten la estabilidad suficiente para ser dados de alta a domicilio.
- En el caso de los recién nacidos que sean alimentados mediante lactancia artificial, el aporte de líquidos diario debe ser entre 150-180 ml/kg/día repartido en 8 tomas.
- En el caso de los pacientes que se alimenten mediante lactancia materna, ésta se administrará a demanda y en las tomas en las que no esté presente la madre, se administrará leche materna mediante sonda orogástrica o jeringa a razón de 20-25 ml/kg/toma.
- Todos los recién nacidos del estudio deben alimentarse mediante tomas fraccionadas y la duración de la toma debe ser igual o inferior a una hora (“tomas

estandarizadas”). Deben haber cumplido este criterio durante al menos los 3 días previos al estudio.

- Criterios de exclusión:

- Hijo de madre diabética.
- Pacientes sometidos a restricción de líquidos o falta de fraccionamiento de las tomas por anomalías congénitas (cardíacas, pulmonares, neurológicas) o complicaciones de la prematuridad (principalmente displasia broncopulmonar) .
- Pacientes que precisen nutrición parenteral o aporte endovenoso de glucosa durante el periodo de estudio o los 3 días previos.
- Pacientes cuyas familias rehúsen participar.

## **1.2. DEFINICIONES OPERATIVAS**

### **1.2.1 LÍMITES DE GLUCEMIA**

Los límites de glucemia normales referidos en la literatura varían enormemente y debemos tener en cuenta que nuestra población de estudio son pacientes exprematuros que tienen en torno a dos meses de vida y que por lo tanto se hallan fuera del periodo de transición metabólica y podrían ser considerados lactantes. En este estudio se ha definido como hipoglucemia la existencia de valores de glucosa en sangre inferiores o iguales a 45 mg/dl. La decisión de utilizar este punto de corte se ha basado en:

- Los criterios de la OMS consideran hipoglucemia una glucemia  $\leq 45$  mg/dl (273).
- Los protocolos de la Asociación Española de Pediatría que define hipoglucemia como aquellas cifras de glucemia  $\leq 45$  mg/dl (274).
- Los protocolos de la Sociedad Española de Neonatología que recomienda mantener las cifras de glucemia  $> 45$  mg/dl el primer día de vida y por encima de 45-50 mg/dl posteriormente (275).
- Existen estudios que refieren que la glucemia del feto a la edad del término es superior a 45-50 mg/dl (76,197).
- Existen estudios en recién nacidos a término sanos en los que, a partir de las primeras 12-24 horas, los niveles de glucemia se encuentran por encima de 45 mg/dl (203).

En el presente estudio se ha definido como hiperglucemia la existencia de valores de glucosa en sangre superiores o iguales a 140 mg/dl. Para esta decisión se han utilizado las directrices de la American Diabetes Association (276) que consideran anormales glucemias postprandiales  $\geq 140$  mg/dl.

Dado que parece que tanto la duración como la recurrencia de las alteraciones de la glucemia pueden ser importantes en su relevancia clínica y basándonos en otros análisis de datos continuos (147), hemos definido los episodios según los valores de glucemia y la duración de los mismos de la siguiente manera:

- hipoglucemia significativa: al menos 6 valores (30 minutos)  $\leq 45$  mg/dl sin ningún valor intermedio  $> 50$  mg/dl en la monitorización continua de glucosa.
- hipoglucemia grave significativa: al menos 6 valores (30 minutos)  $\leq 40$  mg/dl sin ningún valor intermedio  $> 45$  mg/dl en la monitorización continua de glucosa.
- hiperglucemia significativa: al menos 6 valores (30 minutos)  $\geq 140$  mg/dl sin ningún valor intermedio  $< 130$  mg/dl en la monitorización continua de glucosa.
- hiperglucemia significativa prolongada: al menos 12 valores (60 minutos)  $\geq 140$  mg/dl sin ningún valor intermedio  $< 130$  mg/dl en la monitorización continua de glucosa.
- hiperglucemia grave significativa: al menos 6 valores (30 minutos)  $\geq 180$  mg/dl sin ningún valor intermedio  $< 160$  mg/dl en la monitorización continua de glucosa.

Se consideran episodios diferentes cuando están separados al menos 30 minutos.

### 1.2.2 HIPOGLUCEMIA SINTOMÁTICA

Se define como hipoglucemia sintomática la presencia de valores de glucemia  $\leq 45$  mg/dl que dan lugar a una repercusión clínica en el neonato. Los síntomas clínicos asociados con la hipoglucemia son (210):

- Secundarios a neuroglucopenia
  - cambios en el nivel de conciencia (irritabilidad, letargia, estupor, coma)
  - temblores
  - convulsiones
  - hipotonía
- Secundarios a manifestaciones sistémicas de la gluopenia
  - Apneas y/o episodios de cianosis
  - Rechazo del alimento y/o succión débil

- Hipotermia
- Más raramente: taquicardia, taquipnea y vómitos.

Para que esta sintomatología pueda ser considerada como secundaria a hipoglucemia se debe cumplir la tríada de Whipple: (1) síntomas sugestivos de hipoglucemia, (2) hipoglucemia documentada mediante métodos precisos y (3) resolución de los síntomas clínicos tras la normalización de la glucemia (199).

### **1.2.3 HIPERGLUCEMIA PRECOZ**

Nos referimos a hiperglucemia precoz como los episodios de hiperglucemia acontecidos la primera semana de vida que hayan precisado administración de insulina para su control. El protocolo de utilización de insulina en nuestra unidad durante el periodo de reclutamiento se detalla a continuación:

Se administra bomba de infusión continua de insulina a 0.5 UI/Kg/h a aquellos pacientes con una determinación de glucemia  $\geq 180$  mg/dl con glucosuria positiva o dos determinaciones de glucemia  $\geq 180$  mg/dl separadas por 1 hora independientemente de la presencia de glucosuria. Posteriormente, se realizan controles horarios de glucemia para valorar la necesidad de modificación de la dosis de insulina administrada.

### **1.2.4 HIPOGLUCEMIA QUE REQUIERE TRATAMIENTO ESPECÍFICO**

Todo aquel episodio de hipoglucemia (definido por glucemia capilar  $\leq 45$  mg/dl) ya sea sintomático o asintomático que haya requerido de la administración de aportes adicionales de glucosa para su normalización durante la estancia del paciente siempre que sea previo al inicio del estudio. Según la pauta habitual de la unidad, en estos casos, se administra un bolus de 1-2 ml/Kg de suero glucosado al 10%, se repite la glucemia capilar para comprobar su normalización y posteriormente se continúan las determinaciones, valorando la necesidad de aumentar los aportes basales administrados.

### **1.2.5 RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)**

No existe consenso internacional sobre la definición de RCIU. Existen estudios que lo definen como la presencia de un peso menor a percentil 10, percentil 5 o percentil 3. Otros consideran que debe existir alteraciones en el flujo sanguíneo umbilical y otros lo definen como un peso inferior al percentil 10 asociado a una disminución longitudinal en el crecimiento del diámetro abdominal (80). En este estudio hemos definido RCIU, de acuerdo con el protocolo vigente del Servicio de Obstetricia de nuestro centro, como peso al nacimiento por debajo del percentil 3 para edad gestacional y género o por debajo de percentil 10 si existen alteraciones vasculares fetales en el Doppler.

### **1.2.6 CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD**

Para el propósito del estudio se ha clasificado el curso clínico de los pacientes en dos grupos en relación a la existencia de complicaciones remarcables durante el ingreso (existencia de morbilidad mayor o no). Los pacientes con soporte respiratorio a los 28 días de vida o 36 semanas de EPM, aquellos que han precisado algún procedimiento quirúrgico (ligadura del ductus, cirugía abdominal o terapia con láser para la ROP) y aquellos con HIV severas (grados III o IV según la clasificación de Papille) fueron catalogados como afectados de “Morbilidad Mayor”.

### **1.2.7 NUTRICIÓN PARENTERAL PROLONGADA**

Se define nutrición parenteral prolongada como la administración de aquella durante 15 días o más. Este punto de corte deriva de la duración media de la parenteral en esta cohorte de pacientes que es de 15 días ( $15 \pm 7.5$  días), con una mediana de 14 días.

### **1.2.8 APORTES DE MACRONUTRIENTES SEGÚN EL TIPO DE ALIMENTACIÓN**

Para los cálculos realizados en los que se utilizan los aportes de macronutrientes y calorías de los distintos tipos de leche se han utilizado los valores detallados en la Tabla 7 (277).



**Tabla 7.** Composición de macronutrientes y calorías de los diferentes tipos de leche administrados en el estudio.

	Energía (Kcal/L)	Hidratos de Carbono (g/100 L)	Proteínas (g/100L)
Leche materna	670	70	10
Fórmula de prematuro	810	87	24
Fórmula de inicio	670	73	14

En cuanto a la composición nutricional del suplemento calórico que se administró a los pacientes que lo precisaban se detalla a continuación (por 100g):

Energía 492 kcal. Hidratos de carbono 72.7 g. Lípidos 23.3 g.

## 2. METODOLOGÍA DE TRABAJO

Se pidió el consentimiento informado a todos los padres de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. En aquellos pacientes cuyos padres aceptaron entrar en el estudio, se procedió a la colocación del CGMS mediante técnica estéril como se ha descrito previamente (188). Para la inserción del sensor, se examinaban las piernas para buscar un área de piel sin soluciones de continuidad y se limpiaba la zona con agua bidestilada y alcohol de 70<sup>o</sup>. El sensor era blando y flexible, de aproximadamente 1 mm de ancho y 10 mm de largo, y estaba montado dentro de una aguja que permitía su inserción subcutánea. Para poderlo insertar correctamente, se cogía firmemente la pierna pellizcando la piel y el músculo del muslo con los dedos índice y pulgar y se angulaba la aguja para introducirla paralela a la piel, asegurando así su inserción superficial en el tejido subcutáneo. Cuando el sensor estaba insertado, se retiraba la aguja y se fijaba a la piel mediante la porción adhesiva que llevaba el propio sensor. Posteriormente, se aseguraba su inmovilización mediante Steri-strips y se cubría la zona de inserción con un apósito transparente para poder visualizar la zona de inserción de manera continua y valorar su estado (Figura 18). Se determinó en cada caso la hora exacta de la colocación de dicho monitor. Se fijó el sensor y se inició la monitorización calibrando el sensor con una determinación de glucemia capilar. Durante el estudio, el monitor fue calibrado utilizando un glucómetro convencional (Ascensia Elite XL<sup>®</sup> o Abbot Optium Xceed<sup>®</sup>) cada 8 horas aproximadamente.



**Figura 18.** Imágenes que ilustran la colocación el sensor del CGMS según el método especificado en una paciente de nuestra Unidad.

Mientras el paciente portaba el monitor, debía recibir su pauta de alimentación habitual, anotando momento de inicio, duración y final de la toma, así como cantidad de alimento ingerido y estado de vigilia en el momento previo al inicio de cada toma.

Al finalizar el estudio, se añadió la determinación de glucemia (laboratorio central), insulina, péptido C y cuerpos cetónicos en aquellos pacientes en los que se tenía que realizar alguna extracción rutinaria según protocolo de la Unidad y también en los que presentaron en algún control capilar valores de glucemia inferiores o iguales a 2.8 mmol/L (50 mg/dl), siempre que se confirmaran por una segunda determinación 15 minutos después.

El monitor se mantuvo colocado durante un mínimo de 48 horas y un máximo de 72 horas. Al finalizar este período de tiempo, el sensor era retirado y, dado que el CGMS Gold® no muestra datos en tiempo real (se trata de un monitor “ciego”), los datos obtenidos fueron descargados y procesados.

Para evitar dolor durante los procedimientos (inserción y retirada del sensor, punciones capilares para determinar glucemia) se administraron medidas de confort y analgesia al paciente según protocolo establecido en nuestra unidad (calor, contención, posición en flexión, contacto piel con piel con los padres, succión al pecho de la madre o succión con administración de sacarosa oral).

### 3. FUNCIONAMIENTO DEL CGMS

El Sistema de Monitorización Continuo de Glucosa Minimed Gold (CGMS; Minimed®, Medtronic, Northridge, Calif, USA) es un dispositivo portátil tipo Holter que tiene 4 componentes: un monitor, un sensor subcutáneo de glucosa estéril con un conector eléctrico externo, un cable conector y un aparato de comunicación (Com-Station) que permite extraer los datos guardados en el monitor exportándolos a un ordenador (278) (Figura 19).



**Figura 19.** Imágenes de los distintos componentes del dispositivo Minimed Gold.

Este dispositivo es capaz de determinar la concentración de glucosa en fluido intersticial con lo que se pueden extrapolar los niveles de glucosa plasmáticos (96,106–110), siendo capaz de detectar esta concentración de glucosa en el intersticio en un rango de 40-400 mg/dl. Esta medición se realiza mediante un electrodo que se inserta en el tejido subcutáneo y que utiliza la reacción de glucosa oxidasa para realizar determinaciones cada 10 segundos, que se promedian y quedan registradas cada cinco minutos, pudiendo almacenar hasta 2 semanas de datos (278).

Dado que el CGMS Gold® es un monitor “ciego”, que no muestra las lecturas continuas en tiempo real, éstas deben ser descargadas en un ordenador para poder visualizar el registro. Las medidas capilares realizadas son utilizadas para calibrar la concentración con las lecturas en nanoamperios del sensor en el momento en el que se descargan las lecturas al ordenador. Esta calibración retrospectiva utiliza una forma modificada de regresión lineal para determinar los factores de calibración (278). La calibración en este estudio se realizó mediante el glucómetro utilizado habitualmente en la Unidad (Ascensia Elite XL® de Bayer Vital,

Leverkussen, Alemania o Abbott Optium Xceed<sup>®</sup>, Abbott) que, según lo referido por los fabricantes, tienen un rango de lectura de glucemia entre 20-600 mg/dl el Ascensia Elite XL<sup>®</sup> y de 20-500 mg/dl el Optium Xceed<sup>®</sup>, con un coeficiente de variabilidad del 3.1% en el primero y 3.8% el segundo medidor y una correlación con los sistemas habituales de laboratorio de  $r=0.99$  y  $r=0.97$  respectivamente.

La Com-Station extrae la información del monitor y la descarga en un ordenador personal que disponga del correspondiente software (Minimed<sup>™</sup> Solutions<sup>®</sup> CGMS System Software 3.0) para analizar y mostrar los datos, que se pueden ver en forma numérica (Figura 20) o mediante gráficos y resúmenes de estadísticos (Figura 21) (278). Asimismo, los datos pueden ser convertidos en formato Excel para su análisis estadístico. Cuando la información almacenada en el monitor se descarga al ordenador, se obtienen dos valores eléctricos para cada lectura: el VCTR (Voltage Counter Transfer Ratio) y el ISIG (Input Signal for Glucose). Este último valor se utiliza para calcular la concentración de glucosa y, por lo tanto, es proporcional al valor de glucosa intersticial medido por el monitor. Los fabricantes recomiendan admitir valores de VCTR entre -0.4 y -1.4 V, y se consideran valores válidos de ISIG los que se hallan entre 10 y 100 nA (aceptable de 5 a 150 si existe buena correlación con la glucosa capilar). Los datos registrados de cada paciente fueron analizados de manera individual después de su descarga para determinar la idoneidad de los parámetros eléctricos y descartar aquellos valores que estuvieran fuera del rango considerado óptimo y sugirieran un fallo en el sensor. Aquellos valores de glucosa con VCTR fuera del rango deseable fueron excluidos. Dado que descartar los valores con ISIG inferior a 10 podría llevar a una infraestimación de la hipoglucemia, éstos fueron preservados siempre y cuando los valores de VCTR fueran correctos y la señal global tuviera una buena correlación con las calibraciones capilares.

Date		04/05/2005	05/05/2005	06/05/2005	07/05/2005	08/05/2005	09/05/2005	
Sensor	# of Sensor Values	110	288	288	288	288	288	
	Average (mg/dL)	158	194	144	200	207	269	
	Min - Max (mg/dL)	118-198	128-266	107-207	159-227	115-311	161-327	
	STDev (mg/dL)	26	35	27	18	43	47	
Meter	# of Meter Values	3	4	4	4	5	5	
	Average (mg/dL)	123	181	137	192	185	240	
Optimal Accuracy Criteria	Designation	X: Use Clinical Judgment					X: Use Clinical Judgment	
	# of Paired Readings	2	4	4	4	5	5	
	Mean Abs. Diff. [MAD%]	28,1	4,0	9,6	7,3	9,5	29,3	
	Correlation Coeff. [R]	n/a	n/a	n/a	n/a	0,97	0,91	
Excursions High > 180mg/dL Low < 40mg/dL	# of Excursions <sup>a</sup>	1	1	1	2	3	0	
	# of High Excursions <sup>a</sup>	1	1	1	2	3	0	
	# of Low Excursions <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	0	
	Duration Above High Limit	02:30 (27%)	16:05 (67%)	03:30 (15%)	20:35 (86%)	16:45 (70%)	23:15 (97%)	
	Duration Within Limits	06:40 (73%)	07:55 (33%)	20:30 (85%)	03:25 (14%)	07:15 (30%)	00:45 (3%)	
	Duration Below Low Limit	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	00:00 (0%)	
	Pie Chart Red: Above Limits Green: Within Limits Blue: Below Limits							

Figura 20. Representación de forma numérica de los datos obtenidos mediante monitorización subcutánea continua.

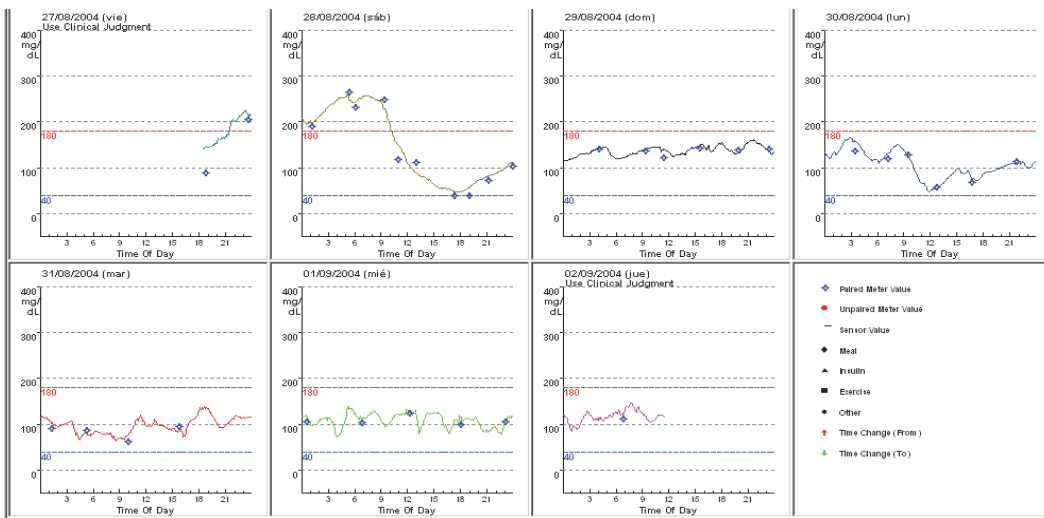


Figura 21. Representación mediante gráficos de los datos obtenidos mediante monitorización subcutánea continua.

## 4. MEDICIÓN DE EXACTITUD DEL SENSOR

Se han utilizado varias estrategias para evaluar la eficiencia y la precisión de la monitorización continua de glucosa en nuestro grupo de pacientes (279):

- Correlación entre glucemia capilar y glucosa intersticial medida por el sensor del CGMS. Es el método más sencillo, pero tiene la desventaja de que, en estudios como el presente, se cuenta con pocos valores del método de referencia, en este caso, la glucemia capilar.
- Desviación media relativa (MARD): La MARD es la media de las diferencias entre el sensor y la glucemia de referencia, expresada como porcentaje.

$$\text{MARD} = \left| \frac{\text{Cifra glucosa referencia} - \text{Cifra glucosa CGMS}}{\text{Cifra glucosa referencia}} \right| \times 100.$$

El porcentaje de variación se clasifica según su magnitud de acuerdo con la ISO (International Organization for Standardization) 15197:2013. Los valores óptimos en rangos glucémicos inferiores a 100 mg/dl son MARD menores a 18% y en rangos glucémicos superiores, la MARD óptima se sitúa por debajo de 28% (147,278).

Para que sean más informativos, se recomienda desglosar la información de correlación y MARD por intervalos de diferentes rangos de valores de glucosa.

## 5. RECOGIDA DE LOS DATOS

Para cada paciente se han recogido los datos perinatales que se han considerado relevantes (edad gestacional, sexo, gestación múltiple, valores antropométricos al nacimiento, etiología de la prematuridad, corticoides antenatales, vía de parto, tipo de reanimación en sala de partos). La edad gestacional se ha calculado a partir de la fecha de última menstruación o a partir de la datación de la ecografía del primer trimestre si la discordancia era mayor a una semana.

La información sobre el curso clínico y las complicaciones derivadas de la prematuridad se extrajeron de la historia clínica, incluyendo sepsis neonatal precoz, hiperglucemia tratada con insulina, hipoglucemia tratada con aportes adicionales de glucosa, necesidad de oxigenoterapia y/o soporte respiratorio a los 28 días de vida y/o a las 36 semanas de edad postmenstrual, necesidad y duración de ventilación mecánica, enterocolitis necrotizante, cirugía abdominal, duración de la nutrición parenteral, persistencia de ductus arterioso (PDA) y

necesidad de tratamiento médico y/o quirúrgico, infección nosocomial, presencia y severidad de HIV y presencia y grado de ROP así como la necesidad de tratamiento de la misma mediante láser.

Los datos obtenidos del sensor de monitorización continua de glucosa fueron extraídos en formato Excel desde el software específico que tiene este dispositivo y, junto con todos los datos clínicos y analíticos, fueron importados a una base de datos del programa SPSS diseñada específicamente para este estudio.

Los datos de alimentación se anotaban específicamente en una hoja de recogida de datos y el volumen ingerido se calculaba mediante doble pesada en los pacientes alimentados al pecho. El volumen de las tomas de leche de fórmula o que se administraron mediante sonda orogástrica u otro dispositivo de alimentación se obtuvo según las medidas de los dispositivos usados (biberón o jeringa).

## **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Todos los datos fueron procesados y analizados mediante el Statistical Package for Social Sciences versión 17.0 (SPSS Inc, Chicago Ill., USA). Los Z-scores para los valores antropométricos han sido calculados siguiendo las curvas de crecimiento intrauterino locales (280). La concordancia entre las medidas pareadas obtenidas mediante glucemias capilares y el monitor continuo de glucosa se ha realizado mediante la correlación de Pearson.

Las diferencias entre el grupo de pacientes normoglucémicos y el grupo de pacientes con alteración de la glucemia se han analizado mediante t de Student para las variables continuas (el test de Mann-Whitney se ha aplicado con distribuciones no normales o cuando el número de individuos en el grupo era bajo) y mediante  $\chi^2$  para las variables categóricas. Los modelos multivariantes se han estudiado mediante regresión logística y lineal.

## 7. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Sant Joan de Déu (PIC 13/08). Todos los padres de los pacientes que participaron en el estudio fueron informados de las implicaciones del mismo y firmaron el consentimiento pertinente en cada caso.

La colocación de un CGMS no constituye un riesgo para la salud y fue realizada en un ambiente tranquilo por personal entrenado. Para evitar dolor se utilizaron las medidas de confort y analgesia descritas. Se debe tener en cuenta que el monitor no limita el acceso ni la manipulación del paciente por parte de la familia.

No se han objetivado en nuestra práctica riesgos potenciales de lesión y/o infección en el punto de inserción. Previamente al inicio de nuestro estudio ya se habían colocado CGMS a recién nacidos de extremo bajo peso durante los primeros días de vida (durante 7 días) y a pacientes en estudio por hipoglucemias, y no se había objetivado ninguna complicación ni durante la inserción ni durante los días de permanencia del sensor (n = 100).

Al no administrar ninguna medicación, no existe riesgo de iatrogenia en este sentido. Al ser un estudio observacional no hay inducción voluntaria de hipoglucemia. La extracción de sangre para el estudio se hizo coincidir con la realización de analíticas indicadas por motivos clínicos.

Se debe tener en cuenta que los pacientes que formaron parte del grupo de estudio eran neonatos que se consideraban candidatos al alta hospitalaria en los días siguientes al inicio del estudio. Por este motivo, el hecho de que se encontraran desregulaciones glucémicas en el registro no modificó nuestra pauta respecto al manejo clínico, exceptuando la recomendación de mantener intervalos cortos entre tomas en los niños que presentaban hipoglucemias. Se debe tener en cuenta que en la literatura no existen evidencias concluyentes sobre el significado de estas alteraciones en el niño prematuro para su posterior neurodesarrollo o sobre su implicación en la predisposición a padecer otras enfermedades.





## **RESULTADOS**



# 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

## 1.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA. EVOLUCIÓN DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO

Se reclutaron 60 pacientes. Sus características demográficas y perinatales se han resumido en la Tabla 8. Se compararon los pacientes incluidos en el estudio y los que no fueron reclutados y se observó que el grupo estudiados tenía menor edad gestacional (aproximadamente una semana y media menos), peso, talla y PC al nacimiento pero con z-scores sin diferencias significativas, siendo el resto de variables comparadas similares (Tabla 9).

**Tabla 8.** Características demográficas y perinatales de la población de estudio.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE (Desviación Estándar) además de los rangos para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas.

	Media $\pm$ DE	Rango
<i>Edad gestacional, semanas</i>	28.4 $\pm$ 2.2	24.3 - 31.9
<i>Peso al nacimiento, g</i>	1100 $\pm$ 289	530 - 1670
<i>Z-score peso al nacimiento</i>	0.03 $\pm$ 0.98	-2.25 - 2.66
<i>Talla al nacimiento, cm</i>	36.7 $\pm$ 3.5	29 - 44.5
<i>Z-score talla al nacimiento</i>	-0.12 $\pm$ 1.01	-2.66 - 2.56
<i>Perímetro cefálico al nacimiento, cm</i>	25.7 $\pm$ 2.5	21.4 - 33.5
<i>Z-score perímetro cefálico al nacimiento</i>	-0.12 $\pm$ 1.06	-1.88 - 4.81
<i>pH arteria umbilical<sup>1</sup></i>	7.25 $\pm$ 0.88	7.00-7.45
	n (%)	
<i>Varón</i>	34 (56.7)	
<i>Gestación múltiple</i>	9 (17.6)	
<i>Corticoides prenatales (tratamiento completo)</i>	48 (80)	
<i>Tipo de parto</i>		
• <i>Vaginal</i>	25 (41.7)	
• <i>Cesárea</i>	35 (58.3)	
<i>Reanimación en sala de partos</i>		
• <i>No reanimación/oxígeno</i>	6 (10)	
• <i>CPAPn/ ventilación con mascarilla</i>	26 (43.4)	
• <i>Intubación endotraqueal</i>	27 (45)	
• <i>Compresiones torácicas</i>	1 (1.6)	
<i>Restricción de crecimiento intrauterino</i>	12 (20)	

	n (%)
<i>Asignación etiológica de la prematuridad (281)</i>	
• <i>Inflamatoria</i>	19 (31.7)
• <i>Vascular</i>	12 (20)
• <i>Materna local</i>	9 (15)
• <i>Materna sistémica</i>	1 (1.7)
• <i>Distrés fetal</i>	2 (3.3)
• <i>Idiopático</i>	15 (25)
• <i>Gestación múltiple</i>	2 (3.3)

CPAPn: presión positiva continua nasal.

<sup>1</sup> Calculado a partir de los 31 pacientes a los que se les realizó análisis gasométrico de sangre umbilical.

**Tabla 9.** Comparación de las características demográficas y perinatales entre los pacientes incluidos en el estudio y los que no participaron.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Pacientes incluidos n=60	Pacientes no incluidos n=95	p
<i>Varón</i>	34 (56.7)	50 (52.6)	0.741
<i>Gestación múltiple</i>	9 (17.6)	31 (32.6)	0.598
<b><i>Corticoides prenatales (tto completo)</i></b>	<b>48 (80)</b>	<b>50 (52.6)</b>	<b>0.001</b>
<i>Restricción de crecimiento intrauterino</i>	12 (20)	18 (18.9)	1.000
<b><i>Edad gestacional, semanas</i></b>	<b>28.4 <math>\pm</math> 2.2</b>	<b>29.8 <math>\pm</math> 2.13</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>Peso al nacimiento, g</i></b>	<b>1100 <math>\pm</math> 289</b>	<b>1304 <math>\pm</math> 385</b>	<b>0.001</b>
<i>Z-score peso al nacimiento</i>	0.03 $\pm$ 0.98	-0.04 $\pm$ 0.99	0.674
<b><i>Talla al nacimiento, cm</i></b>	<b>36.7 <math>\pm</math> 3.5</b>	<b>38.7 <math>\pm</math> 3.7</b>	<b>0.001</b>
<i>Z-score talla al nacimiento</i>	-0.12 $\pm$ 1.01	-0.07 $\pm$ 0.89	0.753
<b><i>Perímetro cefálico al nacimiento, cm</i></b>	<b>25.7 <math>\pm</math> 2.5</b>	<b>26.8 <math>\pm</math> 2.4</b>	<b>0.005</b>
<i>Z-score perímetro cefálico al nacimiento</i>	-0.12 $\pm$ 1.06	-0.20 $\pm$ 0.9	0.596
<i>Peso al alta, g</i>	2389 $\pm$ 376	2418 $\pm$ 440	0.670
<i>Z-score de peso en el momento del alta</i>	-1.74 $\pm$ 1.01	-1.58 $\pm$ 0.95	0.308
<i>Edad postmenstrual al alta, semanas</i>	38.2 $\pm$ 1.7	38.6 $\pm$ 3.3	0.898
<i>Duración del ingreso, días</i>	70.6 $\pm$ 23.2	61.9 $\pm$ 33.5	0.059

tto: tratamiento.

En la Tabla 10 se muestra una visión general de la evolución postnatal de la cohorte de pacientes. Destaca la presencia de alteraciones en la regulación de la glucemia en los primeros días de vida que requirieron intervención terapéutica en un 28.3% de los pacientes (n=17), siendo más prevalente la hiperglucemia aislada (16.7% de los pacientes) frente a la

hipoglucemia aislada (10%); sólo un paciente presentó los dos tipos de alteraciones (1.6%). En cuanto al momento de su aparición, en el 85.7% de los pacientes con hipoglucemia que requirieron aportes de glucosa adicionales para su recuperación, aparecieron y se solucionaron el primer día de vida. La hiperglucemia también fue de aparición precoz (en las primeras 48 horas) en la mayoría de pacientes (81.8%) pero precisó tratamiento con insulina durante un periodo más prolongado, con una media de días de vida a la resolución de  $5 \pm 3.2$  días.

**Tabla 10.** Evolución postnatal de la población de estudio.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas.

	n (%)
<i>Sepsis precoz</i>	9 (15)
<i>Hiperglucemia precoz tratada con insulina</i>	11 (18.3)
<i>Hipoglucemia que haya requerido tratamiento</i>	7 (11.7)
<i>Necesidad prolongada de oxigenoterapia y/o soporte respiratorio</i>	
<i>A los 28 días de vida</i>	20 (33.3)
<i>A las 36 semanas de edad postmenstrual</i>	8 (13.3)
<i>Ventilación mecánica</i>	38 (63.3)
<i>Enterocolitis necrotizante (ECN)</i>	7 (11.7)
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	1 (1.7)
<i>Cirugía abdominal (ECN, estenosis intestinal o perforación)</i>	3 (5)
<i>Nutrición parenteral prolongada (<math>\geq 15</math> días)</i>	27 (45)
<i>Ductus arterioso persistente</i>	
<i>Tratamiento médico</i>	31 (51.7)
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	11 (18.3)
<i>Infección nosocomial</i>	25 (41.7)
<i>Hemorragia intraventricular (HIV)</i>	
<i>No HIV</i>	38 (63.3)
<i>Grados I o II</i>	12 (20)
<i>Grado III</i>	4 (6.7)
<i>Grado IV</i>	0 (0)
<i>Hiperecogenicidad periventricular persistente (o patológica)</i>	6 (10)
<i>Retinopatía de la prematuridad (ROP)</i>	
<i>No ROP</i>	37 (61.7)
<i>Estadio I</i>	8 (13.3)
<i>Estadio II ó III</i>	15 (25)
<i>Tratamiento con láser</i>	4 (6.7)
	Media $\pm$ DE
<i>Edad postmenstrual en el momento del estudio, semanas</i>	37.9 $\pm$ 1.5
<i>Peso en el momento del estudio, g</i>	2240 $\pm$ 327
<i>Duración del ingreso, días</i>	70.6 $\pm$ 23.2
<i>Peso en el momento del alta, g</i>	2389 $\pm$ 376
<i>Z-score de peso en el momento del alta</i>	-1.74 $\pm$ 1.01
<i>Edad postmenstrual al alta, semanas</i>	38.2 $\pm$ 1.7

ECN: enterocolitis necrotizante; HIV: hemorragia intraventricular; ROP: retinopatía del prematuro.

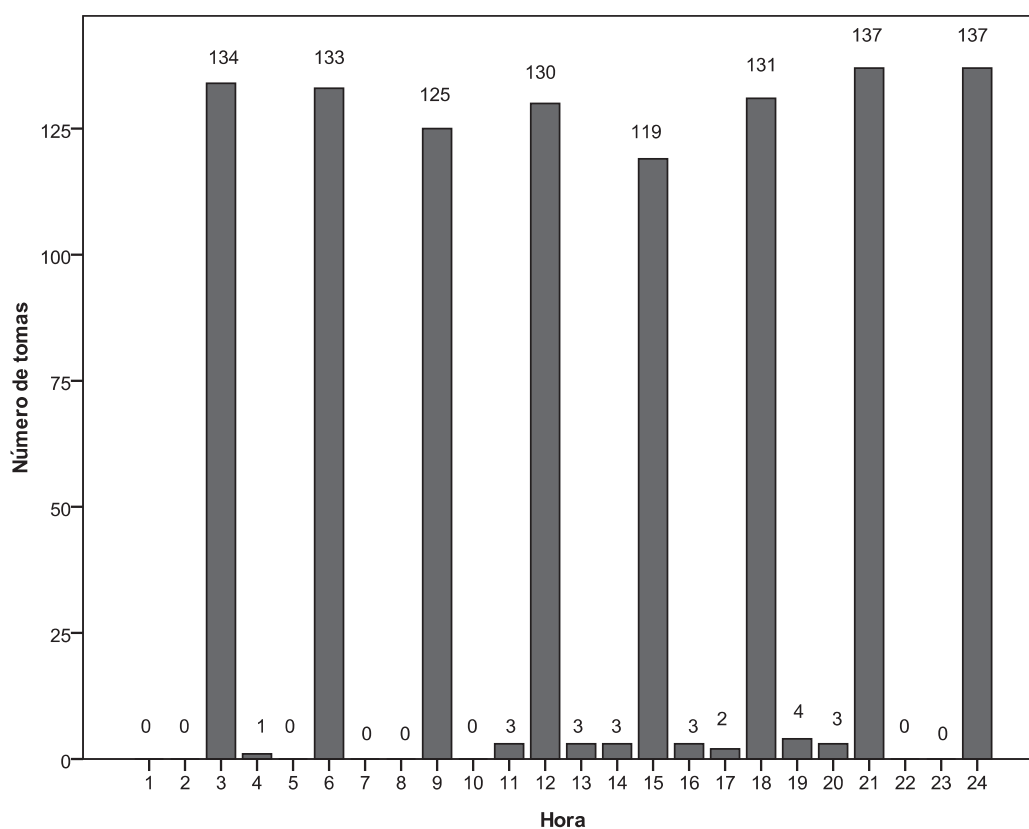
## 1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ALIMENTACIÓN DE LA COHORTE

La alimentación de la cohorte de pacientes estudiados se refleja en la Tabla 11 y su distribución horaria se muestra en la Figura 22. Los datos obtenidos corresponden a 1068 tomas (17.8 tomas/paciente). El número de tomas por día y paciente fue de  $8.0 \pm 0.6$ , sin diferencia entre aquellos alimentados mediante lactancia materna y aquellos alimentados con fórmula adaptada.

**Tabla 11.** Tipo de alimentación administrada durante el estudio.

Las cifras se muestran como números absolutos y porcentajes entre paréntesis.

Tipo de alimentación en cada toma	n (%)
Lactancia materna exclusiva	561 (52.6)
Lactancia materna fortificada	124 (11.6)
Fórmula de prematuro	249 (23.3)
Fórmula de prematuro con suplementos calóricos	57 (5.3)
Fórmula de término	77 (7.2)



**Figura 22.** Distribución horaria de las tomas. En este gráfico se muestra la distribución horaria de las tomas de los pacientes del estudio.

El aporte hídrico y energético por toma mostró una variabilidad elevada, sobre todo en los pacientes alimentados con lactancia materna exclusiva (Tabla 12). Destaca la existencia de diferencias significativas en los aportes administrados tanto hídricos como energéticos ( $p < 0.001$  en ambos datos estudiados) entre los pacientes alimentados con leche materna y los alimentados con leche de fórmula.

**Tabla 12.** Descripción de los aportes de volumen y energía en cada toma.

Descripción de los aportes de volumen (mililitros/kg) y energía (kilocalorías/kg) en cada toma en los pacientes. Los valores se expresan como media  $\pm$  DE.

	Volumen (ml/kg/toma)	Energía (Kcal/kg /toma)	Carbohidratos ingeridos (g/kg/toma)	Proteínas ingeridas (g/kg/toma)
Global (n=1068)	19.7 $\pm$ 5.0	15.2 $\pm$ 4.2	1.5 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.1
LM (n=685)	19.5 $\pm$ 3.4	14.8 $\pm$ 2.8	1.3 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.03
LF (n=383)	20.3 $\pm$ 1.4	16.4 $\pm$ 1.3	1.8 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.3

ml: mililitros; kcal: kilocalorías; DE: desviación estándar; LM: lactancia materna; LF: leche de fórmula

También destaca la existencia de una diferencia significativa entre el aporte hídrico que se administró a los pacientes RCIU respecto a los no RCIU (21.4 ml/kg vs 19.2 ml/kg respectivamente;  $p < 0.001$ ). Lo mismo sucede con el aporte energético (17.4 cal/Kg vs 14.6 cal/Kg;  $p < 0.001$ ).

### 1.3. CRECIMIENTO DE LA COHORTE DURANTE EL INGRESO

El crecimiento extrauterino de esta cohorte de pacientes se describe en la Tabla 13. El peso medio al nacimiento de los pacientes estudiados fue de 1100 g  $\pm$  289 g (z-score según gráficas de la Generalitat de Catalunya 0.03  $\pm$  0.98), estando las medias de peso, talla y PC dentro de los valores considerados normales para edad gestacional. Al valorar a los pacientes según la existencia de RCIU destacan diferencias significativas tanto en el peso al nacimiento como en los Z-score de peso, talla y PC.

En el momento del alta, el 60% nuestros pacientes presentaron un retraso de crecimiento extrauterino, con Z-scores de peso iguales o inferiores a -1.5 DE de la media cuando en el momento del ingreso se encontraban cercanos a la media. Si comparamos la desviación respecto a la media de los pacientes RCIU y los no RCIU, los primeros se alejan más de la media sobre todo en peso y talla (alrededor de -2.6 DE), siendo la diferencia de Z-scores entre los dos grupos significativas; no obstante, la caída de Z-score desde el nacimiento al



momento del alta en los dos grupos es similar, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (-1.36 en los RCIU vs -1.87 en los no RCIU), por lo que la restricción de crecimiento postnatal es de magnitud similar en ambos grupos (Tabla 14).

**Tabla 13.** Valores antropométricos al ingreso de la cohorte global y de los subgrupos con y sin retraso de crecimiento intrauterino.

Los valores se expresan como media  $\pm$  DE y se detalla la significación estadística obtenida en la comparación entre el grupo RCIU y el no RCIU. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

	Cohorte global (n= 60)	No RCIU (n=48)	RCIU (n=12)	p
<b>EG, semanas</b>	<b>28.4 <math>\pm</math> 2.2</b>	<b>28.2<math>\pm</math>2</b>	<b>29.6<math>\pm</math>2.4</b>	<b>0.036</b>
<b>Peso nacimiento, g</b>	<b>1100 <math>\pm</math> 288</b>	<b>1135 <math>\pm</math> 296</b>	<b>957 <math>\pm</math> 212</b>	<b>0.056</b>
<b>PN Z-score</b>	<b>0.03 <math>\pm</math> 0.98</b>	<b>0.36 <math>\pm</math> 0.77</b>	<b>-1.31 <math>\pm</math> 0.39</b>	<b>&lt;0.001</b>
Talla nacimiento, cm	36.6 $\pm$ 3.5	36.9 $\pm$ 3.6	35.3 $\pm$ 2.9	0.146
<b>Talla Z-score</b>	<b>0.09 <math>\pm</math> 1.9</b>	<b>0.16 <math>\pm</math> 0.9</b>	<b>-1.2 <math>\pm</math> 0.7</b>	<b>&lt;0.001</b>
PC al nacimiento, cm	25.7 $\pm$ 2.5	25.7 $\pm$ 2.6	25.4 $\pm$ 2	0.687
<b>PC Z-score</b>	<b>-0.11 <math>\pm</math> 1.1</b>	<b>0.09 <math>\pm</math> 1</b>	<b>-1.02 <math>\pm</math> 0.5</b>	<b>0.001</b>
Índice ponderal, g/cm <sup>3</sup>	2.2 $\pm$ 0.4	2.2 $\pm$ 0.4	2.2 $\pm$ 0.4	0.64

EG: edad gestacional; PC: perímetro cefálico.

**Tabla 14.** Valores antropométricos en el momento del alta hospitalaria en la cohorte global y en los subgrupos con y sin restricción de crecimiento intrauterino.

Los valores se expresan como media  $\pm$  DE y se detalla la significación estadística de las diferencias encontradas entre el grupo RCIU y el no RCIU. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

	Cohorte global (n= 60)	No RCIU (n=48)	RCIU (n=12)	p
EPM al alta, semanas	38.7 $\pm$ 1.7	38.7 $\pm$ 1.8	38.8 $\pm$ 1.4	0.870
<b>Peso al alta, g</b>	<b>2389 <math>\pm</math> 376</b>	<b>2472 <math>\pm</math> 368</b>	<b>2055 <math>\pm</math> 167</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Peso Z-score</b>	<b>-1.74 <math>\pm</math> 1</b>	<b>-1.51 <math>\pm</math> 0.92</b>	<b>-2.67 <math>\pm</math> 0.78</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Talla al alta, cm</b>	<b>45.4 <math>\pm</math> 2.1</b>	<b>45.8<math>\pm</math>2.1</b>	<b>43.5<math>\pm</math> 0.9</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Talla Z-score</b>	<b>-1.61 <math>\pm</math> 1.11</b>	<b>-1.35 <math>\pm</math> 1.03</b>	<b>-2.63 <math>\pm</math> 0.83</b>	<b>&lt;0.001</b>
PC al alta, cm	33.2 $\pm$ 1.3	33.3 $\pm$ 1.4	32.7 $\pm$ 1	0.187
PC Z-score	-0.73 $\pm$ 1.05	-0.66 $\pm$ 1.1	-1.03 $\pm$ 0.8	0.281
Índice ponderal, g/cm <sup>3</sup>	2.5 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.2	0.792
Dif. Z-score peso	-1.77 $\pm$ 1	-1.87 $\pm$ 1	-1.36 $\pm$ 0.6	0.091

EPM: edad postmenstrual; PC: perímetro cefálico; Dif. Z-score peso: Z-score peso al alta – Z-score de peso al nacimiento.

## **2. MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA**

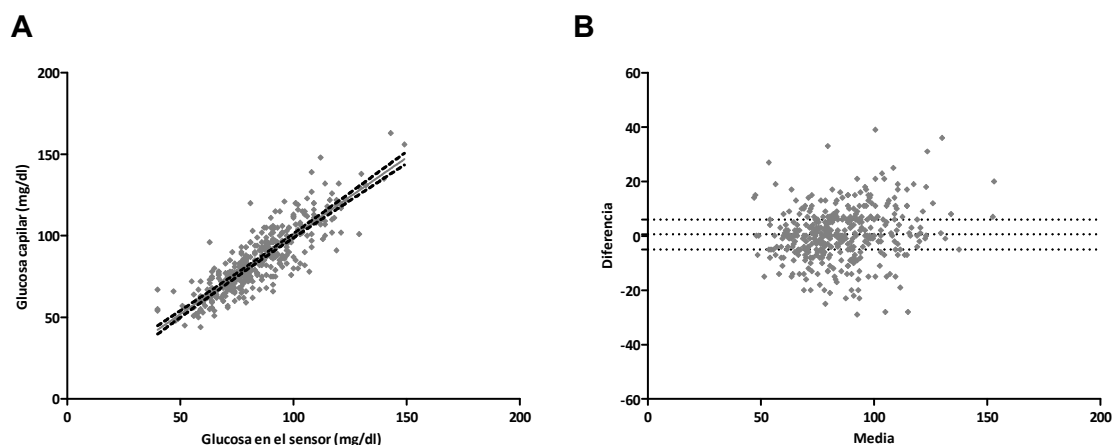
### **2.1. SEGURIDAD Y EXACTITUD DEL MÉTODO**

#### **2.1.1 SEGURIDAD**

No se registraron efectos adversos ni durante la colocación ni durante el tiempo de permanencia del sensor subcutáneo. No existió ningún caso de infección ni sangrado en el punto de inserción y los pacientes no mostraron signos de dolor o incomodidad durante el periodo de monitorización. La única incidencia fue que dos pacientes perdieron el sensor antes de la finalización del periodo de monitorización predeterminado; en ninguno de los dos casos se recolocó el monitor por deseo de los padres.

#### **2.1.2 COMPARACIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS MEDIANTE CGMS Y MÉTODOS CONVENCIONALES**

Se obtuvieron un total de 37435 lecturas de glucosa intersticial mediante el CGMS y 407 medidas de glucemia sanguínea a través de muestras capilares intermitentes, lo que da lugar a una media de  $52 \pm 13$  horas de monitorización continua y  $6.8 \pm 2.3$  determinaciones capilares por paciente. Se encontró una buena correlación entre los valores pareados del CGMS y de la glucemia capilar ( $r$  de Pearson 0.869,  $p < 0.001$ ; Figura 23A). La correlación se mantuvo buena para valores de glucemia altos pero descendió en los rangos inferiores (Tabla 15 y Tabla 16). La media de los valores obtenidos mediante sangre extraída de punción en talón fue de  $85.0 \pm 19.8$  mg/dl y la del CGMS fue de  $89.0 \pm 23.5$  mg/dl, con una media de diferencia entre la glucosa del CGMS y la glucemia capilar de  $-0.6 \pm 9.8$  mg/dl (95% CI -1.5 a 0.3 mg/dl), lo que significa que la lectura del CGMS fue una media de 0.6 mg/dl más baja que la medida por el glucómetro capilar (Figuras 23B y 24).



**Figura 23A.** Análisis de correlación lineal entre las determinaciones pareadas de ambos sistemas de medición. Correlación e intervalo de confianza 95% entre las determinaciones pareadas de ambos sistemas de medición.

**Figura 23B.** Gráfico de Bland-Altman representando la diferencia entre los datos capilares y los del sensor frente a la media de las dos mediciones. Las líneas de puntos representan la diferencia media de la glucosa (0.6 mg/dl) y los percentiles 25 (-5.0mg/dl) y 75 (6.0mg/dl).

**Tabla 15.** Correlaciones entre los valores de glucemia capilar y los de glucosa intersticial mostrados por intervalos de glucemia capilar.

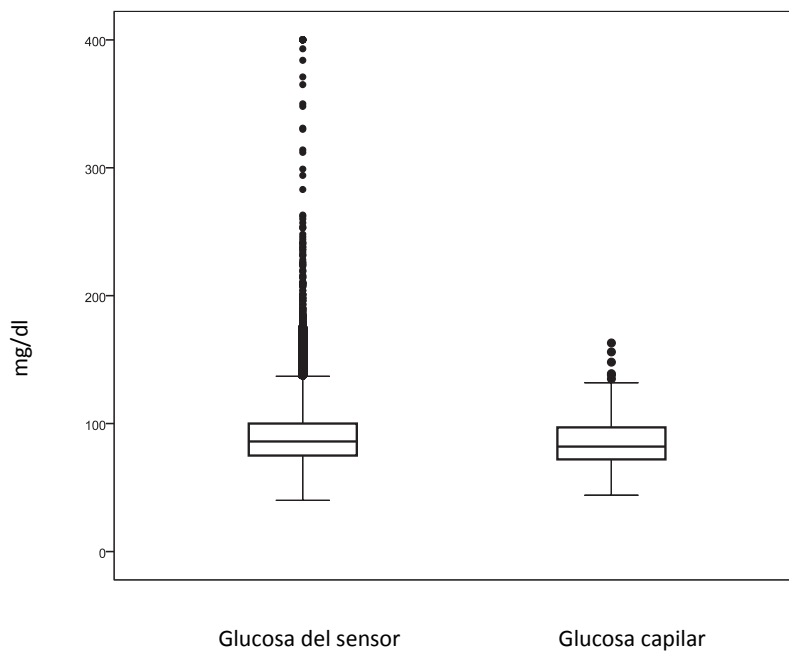
Correlaciones realizadas mediante r de Pearson entre los valores de glucemia capilar y los de glucosa intersticial obtenidos mediante de CGMS mostrados por intervalos de glucemia capilar.

Glucemia sanguínea	n	r	p
40-65 mg/dl	63	0.561	<0.001
66-120 mg/dl	324	0.765	<0.001
>120 mg/dl	20	0.578	0.008

**Tabla 16.** Correlaciones entre los valores de glucemia capilar y los de glucosa intersticial mostrados por intervalos de glucosa intersticial.

Correlaciones realizadas mediante r de Pearson entre los valores de glucemia capilar y los de glucosa intersticial obtenidos mediante CGMS mostrados por intervalos de glucosa intersticial.

Valor del CGMS	n	r	p
40-65 mg/dl	60	0.377	0.003
66-120 mg/dl	334	0.801	<0.001
>120 mg/dl	13	0.811	0.001



**Figura 24.** Comparación de los valores de glucemia capilar y de glucosa intersticial.

Diagrama de cajas de Tukey de los valores de glucemia capilar y de glucosa intersticial según el CGMS. La línea central representa la media, las cajas abarcan del P25 al P75 y los brazos se extienden entre + y - 1.5 el rango intercuartílico.

Otro criterio que evalúa la precisión del sensor de glucosa intersticial es la desviación media relativa (MARD). En nuestra muestra, la MARD en rangos glucémicos inferiores a 100 mg/dl fue de  $9.4 \pm 7.1\%$  y en los rangos superiores fue de  $8.8\% \pm 6.3\%$ .

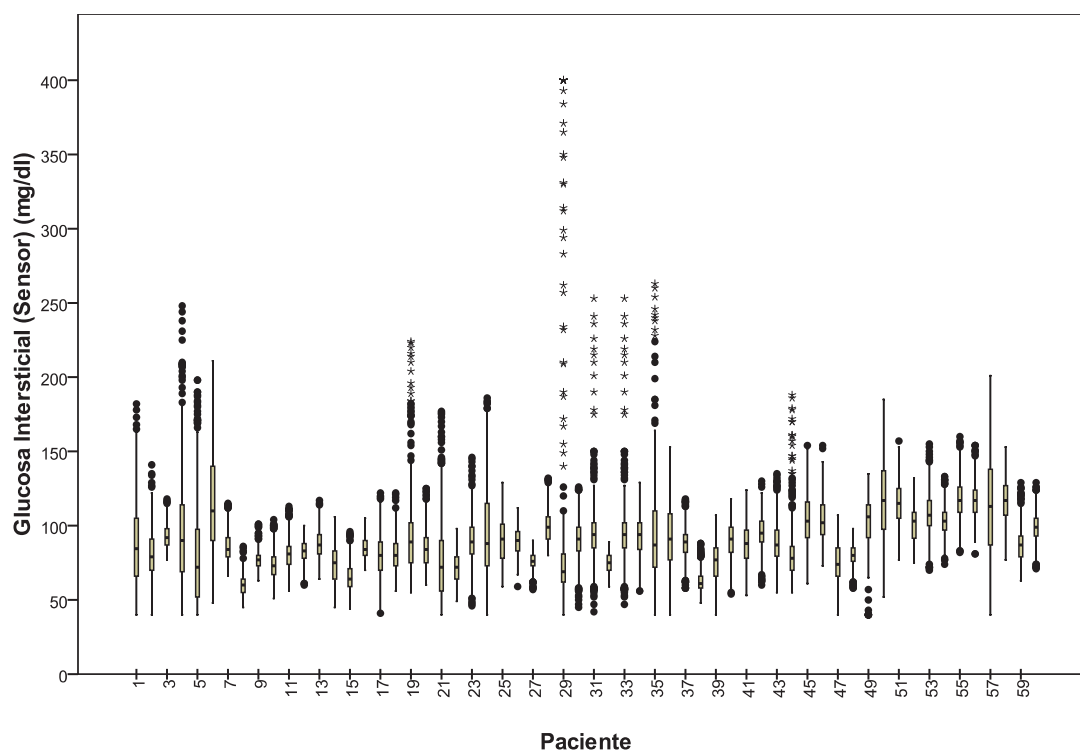
En la Tabla 17 se puede apreciar el grado de congruencia entre los valores de glucemia capilar y de glucosa intersticial del sensor, desde el punto de vista de la significación clínica (98.3%), destacando que, utilizando como guía de actuaciones en la práctica clínica el CGMS, en 3 casos no se habría tratado un estado clínico que hubiera precisado intervención (2 hipoglucemias y 1 hiperglucemia) y en 6 casos se habría sobretratado al paciente (5 hipoglucemias y 1 hiperglucemia). No obstante, se debe tener en cuenta que en esta comparación se están valorando cifras de manera aislada y que, quizá, al valorar la tendencia de la glucosa medida por el CGMS, los errores de tratamiento disminuirían.

**Tabla 17.** Concordancia entre glucemia capilar y el sistema de monitorización de glucosa intersticial.

CGMS \ Capilar	Capilar		
	Hipoglucemia	Normoglucemia	Hiperoglucemia
Hipoglucemia	0	5	0
Normoglucemia	2	396	1
Hiperoglucemia	0	1	2

## 2.2. DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS DE GLUCOSA OBTENIDOS MEDIANTE CGMS

Los 37435 valores obtenidos a través el CGMS corresponden a 1068 tomas. Los valores mínimos y máximos hallados en la cohorte según este método son 40 mg/dl y 400 mg/dl, siendo ambos valores el límite de detección del sensor. En la Figura 25 se muestran los valores obtenidos en cada paciente mediante la monitorización continua.

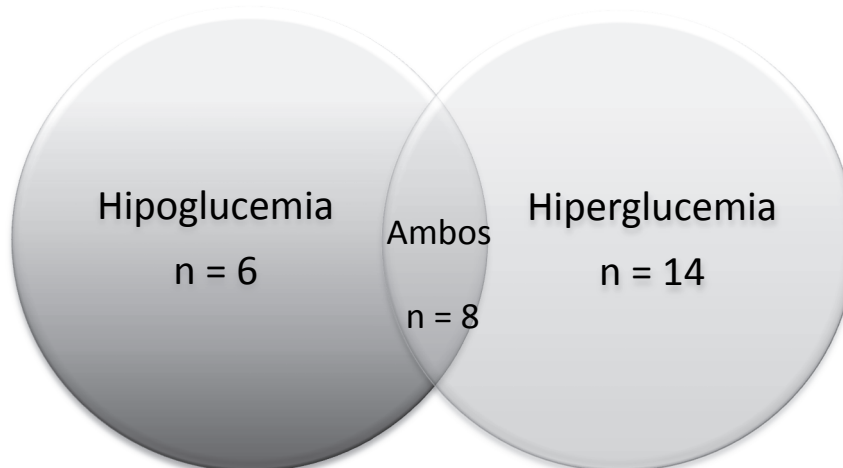


**Figura 25.** Valores de glucosa obtenidos en cada paciente mediante CGMS.

### 2.2.1 FRECUENCIA, MAGNITUD Y DURACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE GLUCOSA DETECTADAS MEDIANTE CGMS

En nuestra población se detectaron niveles anormalmente bajos de glucemia mediante la monitorización intermitente en 2 pacientes diferentes y glucemias anormalmente altas en 3. No obstante, mediante el registro continuo, se demostraron muchas más alteraciones.

Según nuestras definiciones preestablecidas, se detectaron en 28 pacientes (46.7%) alteraciones significativas por periodos de tiempo superiores a 30 minutos. De estos, 6 (10%) presentaron episodios de hipoglucemia  $\leq 45$  mg/dl (llegando hasta el valor límite del sensor 3 de ellos), 14 (23.3%) solamente episodios de hiperglucemia y 8 pacientes (13.3%) mostraron ambos tipos de alteraciones (Figura 26). Se debe destacar que durante el periodo de estudio, ninguno de los pacientes presentó sintomatología clínica compatible con alteraciones de la glucemia, por lo que todos los episodios se consideraron asintomáticos.



**Figura 26.** Diagrama de Venn que representa los grupos de pacientes que presentaron trastornos de la glucosa, de forma aislada o combinados.

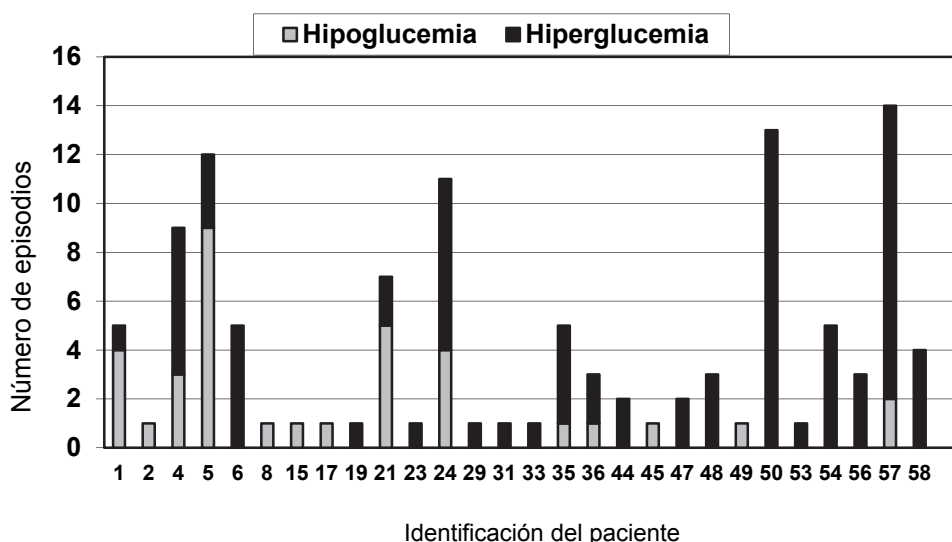
Los pacientes que presentaron hipoglucemia tuvieron niveles de glucosa  $\leq 45$  mg/dl durante una media de  $2.9 \pm 2.8$  horas/paciente afecto. La duración media de la hiperglucemia  $\geq 140$  mg/dl fue de  $4.0 \pm 4.0$  horas/paciente afecto, con 12 pacientes que presentaron hiperglucemia grave ( $\geq 180$  mg/dl) durante un tiempo medio de  $1.7 \pm 1.0$  horas/paciente afecto. De estos 12 pacientes con hiperglucemia grave, 5 también presentaron hipoglucemia grave (Tabla 18).

**Tabla 18. Síntesis de los episodios sucedidos en los pacientes**

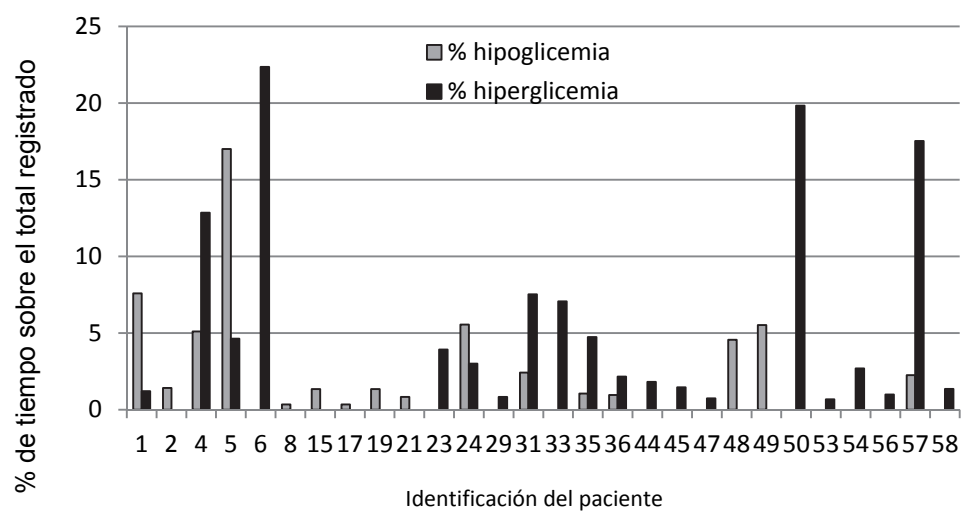
Se dividen entre aquellos pacientes que sólo presentaron hipoglucemias, sólo hiperglucemias y episodios mixtos. Se clasifican en el subgrupo de alteración grave si presentan uno o más episodios que cumplan las características de episodio grave ( $\leq 40\text{mg/dl}$  sin valores superiores a  $45\text{mg/dl}$  para la hipoglucemia,  $\geq 180\text{mg/dl}$  sin valores inferiores a  $160\text{mg/dl}$  en la hiperglucemia). Las cifras se muestran como número absoluto y porcentaje respecto al total de pacientes de la cohorte entre paréntesis.

Tipo de trastorno		n (%)
Hipoglucemia aislada	Hipoglucemia significativa	3 (5)
	Hipoglucemia grave	3 (5)
Hiperglucemia aislada	Hiperglucemia significativa	7 (11.7)
	Hiperglucemia grave	7 (11.7)
Episodios mixtos	Hiperglucemia significativa + Hipoglucemia grave	3 (5)
	Hiperglucemia grave + Hipoglucemia grave	5 (8.3)

La mitad de los pacientes con alteraciones sólo presentaron uno o dos episodios de niveles anormales de glucosa, pero, la mitad restante, sufrió episodios recurrentes (hasta 14 episodios en 48 horas) (Figura 27A). El porcentaje de tiempo transcurrido en valores de glucosa anómalos en cada paciente en relación al tiempo total de registro con monitorización continua queda representado en la Figura 27B.



**Figura 27 A. Número de episodios de glucosa anormal por paciente.**



**Figura 27 B.** Porcentaje del tiempo que cada paciente está en hipoglicemia e hiperglicemia del tiempo total de registro.



### 3. RESPUESTA GLUCÉMICA A LA ALIMENTACIÓN. TRASTORNOS DE LA GLUCOSA. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA HIPOGLUCEMIA Y LA HIPERGLUCEMIA

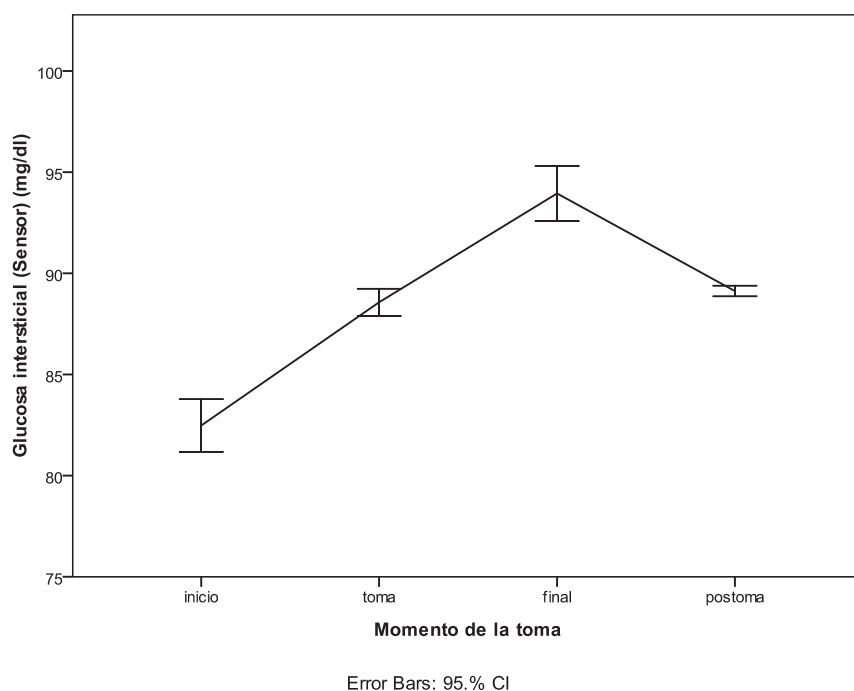
#### 3.1. CURVA DE NORMALIDAD CON LA INGESTA: RESPUESTA GLUCÉMICA A LA ALIMENTACIÓN

Todos los valores obtenidos con la lectura del monitor se clasificaron en relación al momento de la ingesta en los que fueron registrados para intentar identificar la respuesta normal de la glucemia a la alimentación en nuestra población de estudio (Tabla 19), basando la normalidad en la definición estadística (media  $\pm$  CI). Mediante los valores obtenidos con la monitorización continua se ha construido una curva de normalidad de la glucemia en esta cohorte de pacientes según el momento respecto a la toma en el que se encuentran (Figura 28), objetivándose una respuesta de aumento de la glucemia a la ingesta. El valor máximo tiene una media de 94.0 mg/dl (CI 95%: 92.6-95.3 mg/dl) y un máximo del intervalo de normalidad estadística de 139.5 mg/dl (media+2DE). Las cifras disminuyen de manera progresiva a medida que van pasando las horas, llegando a su mínimo en el momento previo a la ingesta de la siguiente toma, siendo la media de 82.5 mg/dl (CI 95%: 81.2-83.8 mg/dl) y un límite inferior del intervalo de 39.3 mg/dl (media-2DE).

**Tabla 19.** Valores de la glucemia intersticial y de la glucemia sanguínea mediada mediante el glucómetro capilar en relación al momento de la toma.

Los datos se expresan mediante media y el CI 95% entre paréntesis. Las unidades se expresan en mg/dl.

	CGMS (n=1068)	Glucómetro (n=229)
<i>Inicio</i>	82.5 (81.2-83.8)	82.9 (79.5-86.3)
<i>Durante la toma</i>	88.6 (87.9-89.3)	83.8 (79-88.6)
<i>Final toma</i>	94 (92.6-95.3)	85.2 (73.5-97.0)
<i>Postoma</i>	89.1 (88.9-89.4)	86.3 (83.6-89.0)



**Figura 28.** Curva de normalidad de la respuesta de la glucosa a la alimentación.

El eje X es el momento respecto a la toma y el eje Y la media de los valores de glucosa intersticial. Se muestra también el intervalo de confianza del 95%.

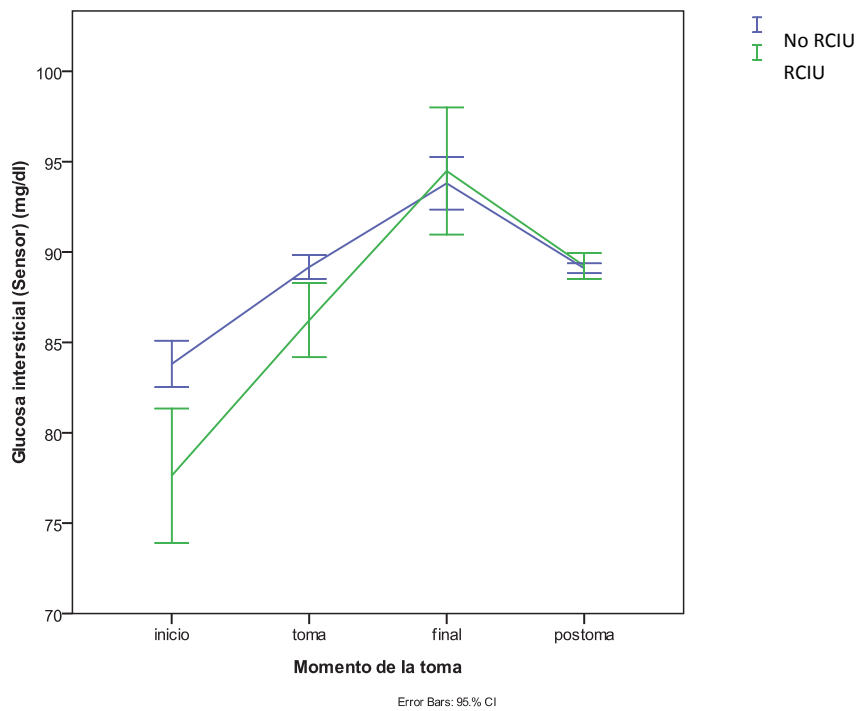
### 3.1.1 ANÁLISIS DE LA RESPUESTA GLUCÉMICA A LA TOMA SEGÚN EL PATRÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Al realizar esta curva en los pacientes con RCIU vemos que los valores son diferentes de los que tienen los pacientes con PAEG, con menor glucemia al inicio de la toma y durante la toma, sin diferencias ni al finalizar ni en el periodo postoma (Tabla 20, Figuras 29 y 30).

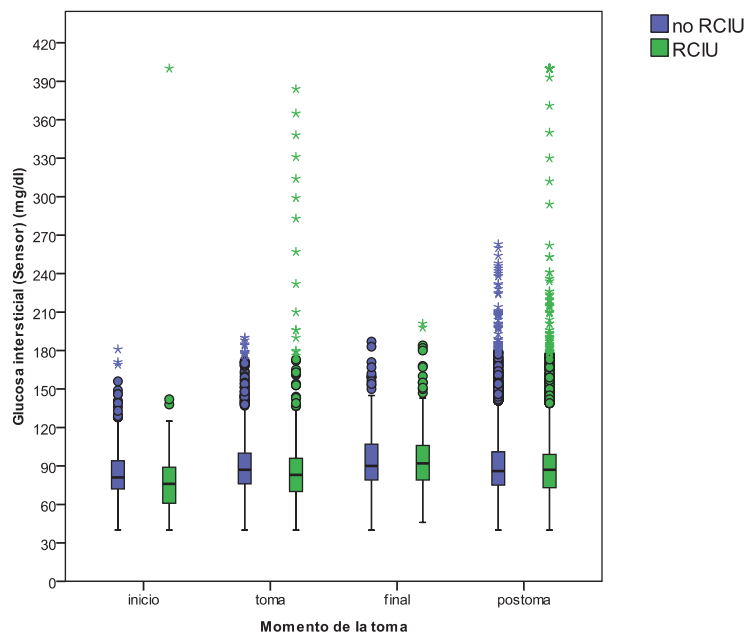
**Tabla 20.** Valores de la glucemia intersticial en relación al momento de la toma y la existencia de restricción del crecimiento intrauterino.

Valores de la glucemia intersticial medida con el CGMS en relación al momento de la toma en la que se encuentran los pacientes y la existencia o no de RCIU. Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE además del rango entre paréntesis. Las unidades se expresan en mg/dl. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

	RCIU	PAEG	p
<i>Inicio</i>	77.6 $\pm$ 28.6 (40-400)	83.8 $\pm$ 19.1 (40-181)	<0.001
<i>Durante la toma</i>	86.2 $\pm$ 32.3 (40-384)	89.2 $\pm$ 20.6 (40-190)	0.001
<i>Final toma</i>	94.5 $\pm$ 27.1 (46-201)	93.8 $\pm$ 21.5 (40-187)	0.725
<i>Postoma</i>	89.2 $\pm$ 29.8 (40-400)	89.1 $\pm$ 29.5 (40-263)	0.739



**Figura 29.** Curvas de normalidad de la respuesta de la glucosa a la alimentación en pacientes con peso adecuado para edad gestacional y en pacientes con restricción del crecimiento intrauterino. Los pacientes con antecedente de RCIU se representan en color verde, los pacientes sin dicho antecedente en color azul. El eje X es el momento de la toma y el eje Y la media de los valores de glucosa intersticial. Se muestra también el intervalo de confianza del 95%.



**Figura 30.** Comparación de los valores de glucosa intersticial según el momento de la toma en relación a la existencia de restricción de crecimiento intrauterino. Diagrama de cajas de Tukey de los valores de glucosa intersticial según el momento de la toma en relación a la existencia de RCIU (verde) o no (azul).

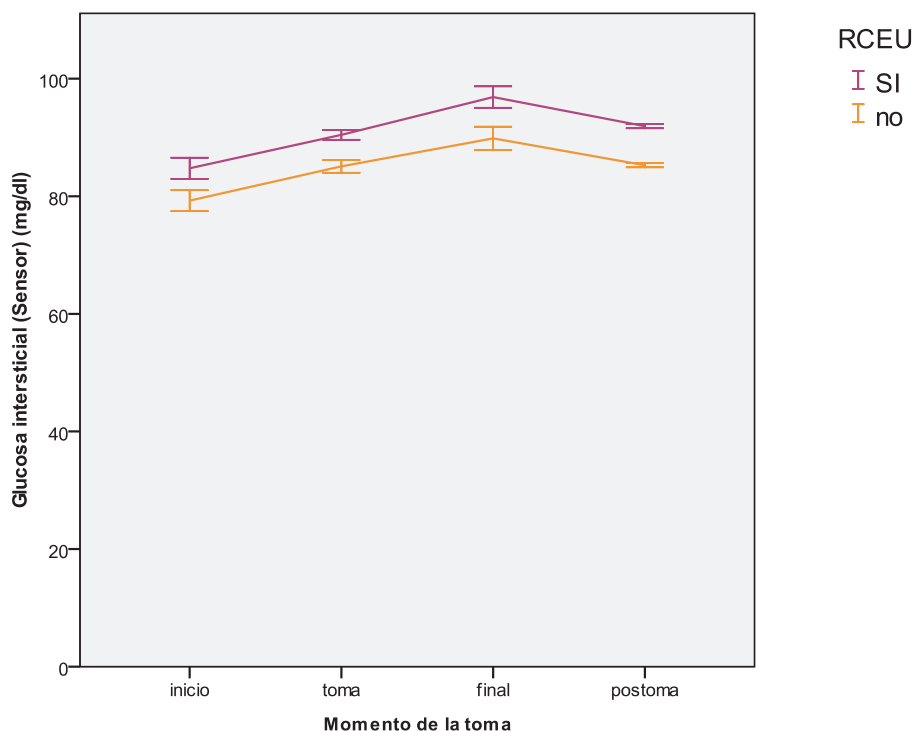
### 3.1.2 ANÁLISIS DE LA RESPUESTA GLUCÉMICA A LA TOMA SEGÚN EL PATRÓN DE CRECIMIENTO EXTRAUTERINO

Al realizar esta curva en relación al patrón de crecimiento durante la estancia de los pacientes en la unidad objetivamos que los pacientes con RCEU presentan unos valores de glucosa intersticial superiores durante toda la toma (Tabla 21, Figuras 31 y 32).

**Tabla 21.** Valores de la glucosa intersticial medida con el CGMS en relación al momento de la toma y existencia o no de restricción de crecimiento extrauterino.

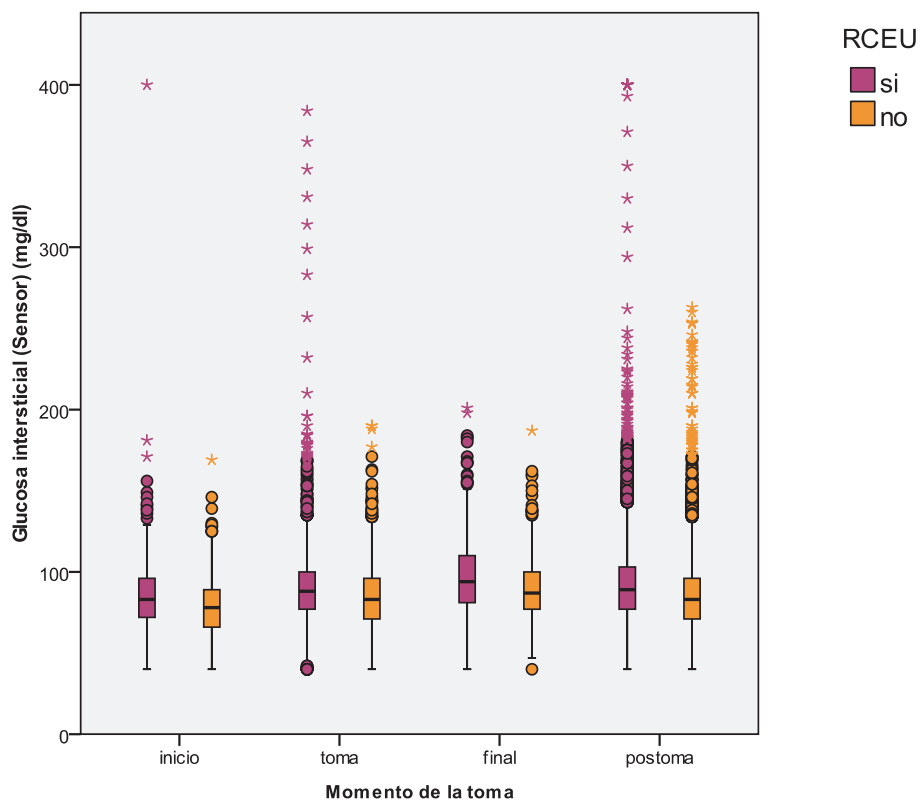
Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE además del rango entre paréntesis. Las unidades se expresan en mg/dl. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

	RCEU	No RCEU	p
<i>Inicio</i>	84.8 $\pm$ 23.0 (40-400)	79.3 $\pm$ 19.1 (40-169)	<0.001
<i>Durante la toma</i>	90.4 $\pm$ 23.8 (40-384)	85.1 $\pm$ 22.3 (40-190)	<0.001
<i>Final toma</i>	96.9 $\pm$ 23.3 (40-201)	89.8 $\pm$ 21.4 (40-187)	<0.001
<i>Postoma</i>	91.9 $\pm$ 24.6 (40-400)	85.3 $\pm$ 21.4 (40-263)	<0.001



**Figura 31.** Curvas de normalidad de la respuesta de la glucosa a la alimentación en los pacientes con y sin restricción de crecimiento extrauterino.

Los pacientes con RCEU se representan en color lila y los pacientes sin RCEU en color naranja. El eje X es el momento de la toma y el eje Y la media de los valores de glucosa intersticial. Se muestra también el intervalo de confianza del 95%.



**Figura 32.** Comparación de los valores de glucosa intersticial según el momento de la toma en relación a la existencia de restricción de crecimiento extrauterino.

Diagrama de cajas de Tukey de los valores de glucosa intersticial según el momento de la toma en relación a la existencia de RCEU (lila) o no (naranja).

### 3.1.3 ANÁLISIS DE LA RESPUESTA GLUCÉMICA A LA TOMA SEGÚN EL TIPO DE ALIMENTACIÓN

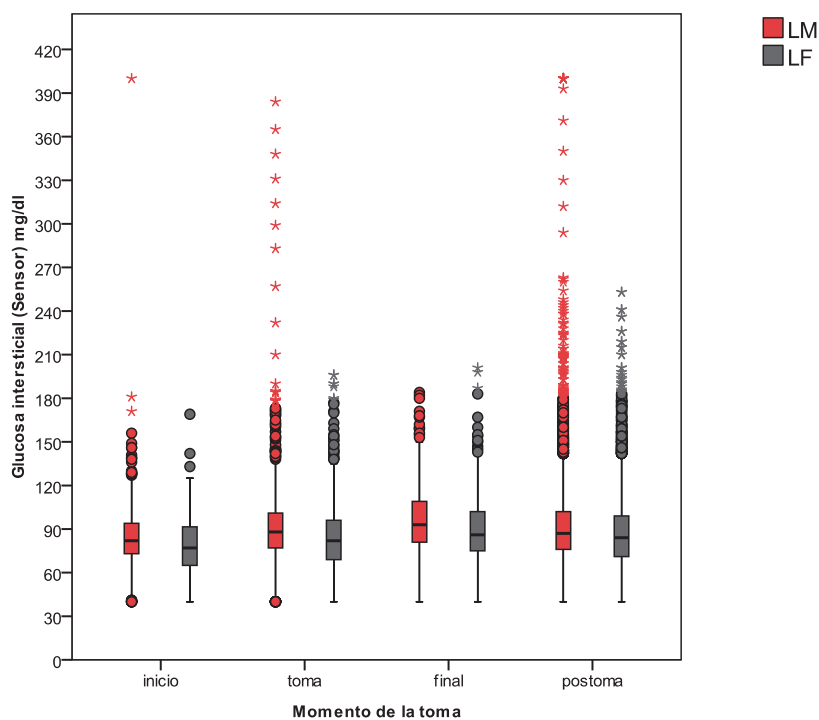
Construyendo esta curva en los pacientes según el tipo de alimentación objetivamos que aquellos alimentados con LM presentan medias superiores a los alimentados con LF durante todo el ciclo de alimentación, con diferencias estadísticamente significativas en todos los periodos de la toma (Tabla 22 y Figuras 33 y 34). Si comparamos las medias entre los pacientes alimentados con LM con y sin fortificante no encontramos diferencias significativas en ningún momento de la toma; al confrontar los alimentados con fórmula de prematuros con y sin suplemento calórico, encontramos diferencias significativas al inicio de la toma ( $81.1 \pm 18.9$  mg/dl vs  $74.7 \pm 20.2$  mg/dl respectivamente) y durante el periodo postoma ( $88.8 \pm 20.7$  mg/dl vs  $82.6 \pm 27.2$  mg/dl respectivamente).

**Tabla 22.** Valores de la glucosa intersticial medida con el CGMS en relación al momento de la toma y al tipo de alimentación administrada.

Se agrupa LM y LM fortificada frente a LP, LP con suplemento y LA. Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE además del rango entre paréntesis. Las unidades se expresan en mg/dl. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

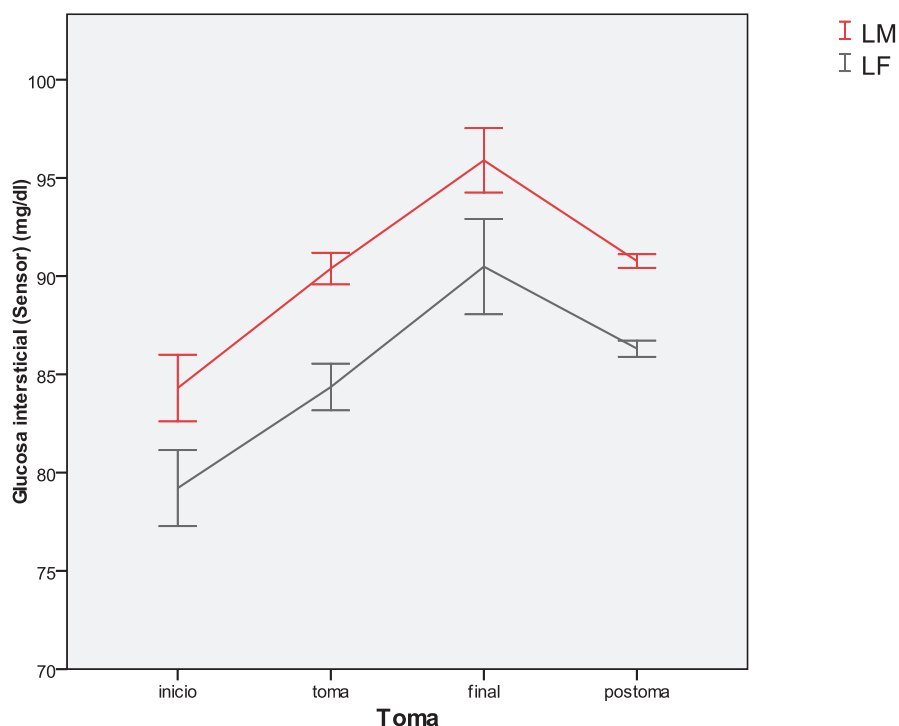
	LM	LF	p
<i>Inicio</i>	84.3 $\pm$ 22.6 (40-400)	79.2 $\pm$ 19.2 (40-169)	<0.001
<i>Durante la toma</i>	90.4 $\pm$ 23.5 (40-384)	84.3 $\pm$ 22.8 (40-169)	<0.001
<i>Final toma</i>	95.9 $\pm$ 21.8 (40-184)	90.5 $\pm$ 21.4 (40-201)	<0.001
<i>Postoma</i>	90.8 $\pm$ 24.2 (40-400)	86.3 $\pm$ 22.2 (40-253)	<0.001

LM: lactancia materna; LF: leche de fórmula



**Figura 33.** Comparación de los valores de glucosa intersticial en relación al momento de la toma y el tipo de alimentación.

Diagrama de cajas de Tukey de los valores de glucosa intersticial en relación al momento de la toma y el tipo de leche administrada en la misma. LM (lactancia materna): rojo. LF (leche de fórmula): gris.



**Figura 34.** Curva de normalidad de la respuesta de la glucemia a la alimentación según el tipo de alimentación.

La alimentación en cada toma mediante lactancia materna (LM) se representa en rojo y la alimentación mediante lactancia de fórmula (LF) en gris. El eje X es el momento respecto a la toma y el eje Y la media de los valores de glucosa intersticial. Se muestra también el intervalo de confianza del 95%.

### 3.2. FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

#### 3.2.1 RELACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA CON PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y CRECIMIENTO DURANTE EL INGRESO

Los pacientes con episodios de hipoglucemia, ya fueran estos significativos o graves, tenían características antropométricas similares a las de aquellos pacientes que no presentaron hipoglucemias, tanto al nacimiento como en el momento del estudio; la presencia de restricción de crecimiento intrauterino tampoco se ha podido relacionar con la existencia de hipoglucemias (Tablas 23 y 24). Asimismo, la trayectoria de crecimiento durante el ingreso hospitalario, reflejada en los Z-scores y su diferencia, también fue similar en ambos grupos por lo que, la restricción de crecimiento extrauterino tampoco parece ser un factor de riesgo para presentar episodios de hipoglucemia durante el tiempo estudiado (Tablas 23 y 24). El sexo femenino es la única variable que se ha encontrado asociada a una tendencia a experimentar más episodios de hipoglucemia significativa, pero no grave (Tablas 23 y 24). La edad materna

no parece ser un factor determinante ni para la aparición de hipoglucemia significativa (33.7 años en el grupo sin hipoglucemia frente a 31.8 años en el grupo con hipoglucemia significativa,  $p=0.384$ ) ni grave (33.3 años en el grupo sin hipoglucemia frente a 33.0 años en el grupo con hipoglucemia grave,  $p=0.888$ ).

**Tabla 23.** Comparación de los parámetros antropométricos en relación a la existencia hipoglucemia significativa.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hipoglucemia significativa (n =14)	No hipoglucemia (n =46)	p
<i>EG al nacimiento, semanas</i>	28.4 $\pm$ 2.4	28.4 $\pm$ 2.1	0.989
<i>Peso al nacimiento, g</i>	1021 $\pm$ 249	1123 $\pm$ 298	0.249
<i>Z-score peso al nacimiento</i>	- 0.13 $\pm$ 0.87	0.08 $\pm$ 1.01	0.479
<i>Talla al nacimiento, cm</i>	36.1 $\pm$ 2.8	36.8 $\pm$ 3.7	0.488
<i>PC al nacimiento, cm</i>	25.1 $\pm$ 2.4	25.9 $\pm$ 2.5	0.266
<i>IP al nacimiento, g/cm<sup>3</sup></i>	2.1 $\pm$ 0.23	2.2 $\pm$ 0.44	0.401
<i>EG estudio, semanas</i>	38 $\pm$ 1.5	37.8 $\pm$ 1.5	0.671
<i>Peso estudio, g</i>	2176 $\pm$ 267	2259 $\pm$ 343	0.410
<i>Talla estudio, cm</i>	44.6 $\pm$ 1.3	44.7 $\pm$ 2.3	0.909
<i>PC estudio, cm</i>	33.1 $\pm$ 1.6	32.7 $\pm$ 1.2	0.343
<i>IP estudio, g/cm<sup>3</sup></i>	2.4 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.3	0.345
<i>Z-score al alta</i>	-1.93 $\pm$ 0.89	-1.69 $\pm$ 1.04	0.418
<i>Dif. Z-score peso</i>	-1.80 $\pm$ 0.87	-1.76 $\pm$ 1.04	0.884
<b>Sexo femenino</b>	<b>9 (64.2)</b>	<b>17 (36.9)</b>	<b>0.070</b>
<i>RCIU</i>	4 (28.5)	8 (17.4)	0.448

EG: edad gestacional; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; PC: perímetro cefálico; IP: Índice ponderal; Dif.

Z-score peso: Z-score de peso al alta – Z-score de peso al nacimiento.



**Tabla 24.** Comparación de los parámetros antropométricos en relación a la existencia hipoglucemia grave.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hipoglucemia grave (n =11)	No hipoglucemia grave (n =49)	p
<i>EG al nacimiento, semanas</i>	28.1 $\pm$ 2.4	28.5 $\pm$ 2.1	0.581
<i>Peso al nacimiento, g</i>	997 $\pm$ 255	1123 $\pm$ 293	0.193
<i>Z-score al nacimiento</i>	-0.09 $\pm$ 0.93	0.06 $\pm$ 0.99	0.639
<i>Talla al nacimiento, cm</i>	35.9 $\pm$ 2.8	36.8 $\pm$ 3.6	0.445
<i>PC al nacimiento, cm</i>	25.1 $\pm$ 2.5	25.9 $\pm$ 2.5	0.353
<i>IP al nacimiento, g/cm<sup>3</sup></i>	2.11 $\pm$ 0.2	2.24 $\pm$ 0.4	0.340
<i>EG estudio, semanas</i>	38.15 $\pm$ 1.5	37.82 $\pm$ 1.4	0.499
<i>Peso estudio, g</i>	2165 $\pm$ 301	2257 $\pm$ 333	0.410
<i>Talla estudio, cm</i>	44.6 $\pm$ 1.4	44.7 $\pm$ 2.2	0.852
<i>PC estudio, cm</i>	33.1 $\pm$ 1.5	32.7 $\pm$ 1.2	0.385
<i>IP estudio, g/cm<sup>3</sup></i>	2.4 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.3	0.376
<i>Z-score al alta</i>	-1.98 $\pm$ 0.92	-1.69 $\pm$ 1.02	0.398
<i>Dif. Z-score peso</i>	-1.88 $\pm$ 0.91	-1.74 $\pm$ 0.95	0.668
<i>Sexo femenino</i>	7 (63.6)	19 (38.7)	0.182
<i>RCIU</i>	3 (27.3)	9 (18.3)	0.505

EG: edad gestacional; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; PC: perímetro cefálico; IP: Índice ponderal; Dif. Z-score peso: Z-score peso al alta – Z-score de peso al nacimiento.

### 3.2.2 RELACIÓN ENTRE HIPOGLUCEMIA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA PREVIA

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con hipoglucemias, ya fueran significativas o graves, y aquellos que no las presentaron ni en referencia a las diferentes complicaciones derivadas de la prematuridad, ni a la gravedad de los pacientes durante su estancia en la unidad ni a las alteraciones de glucemia halladas en los primeros días de vida (Tablas 25 y 26).

**Tabla 25.** Comparación de las complicaciones de la prematuridad y parámetros de gravedad en relación a la existencia hipoglucemia significativa.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hipoglucemia significativa (n =14)	No hipoglucemia (n =46)	p
<i>Duración VM, días</i>	3.9 $\pm$ 6.6	7.5 $\pm$ 12.7	0.310
<i>Duración CPAPn, días</i>	16.4 $\pm$ 14.3	12.1 $\pm$ 10.9	0.233
<i>Necesidad VM</i>	7 (50)	31 (67.4)	0.237
<i>O<sub>2</sub> a los 28 ddv</i>	6 (42.8)	28 (60.8)	0.234
<i>O<sub>2</sub> a las 36 SG</i>	2 (14.3)	6 (13)	1.000
<i>Sepsis precoz</i>	3 (21.4)	6 (13)	0.423
<i>Infección nosocomial</i>	4 (28.5)	21 (45.6)	0.256
<i>PDA</i>	9 (64.3)	26 (56.5)	0.606
<i>Cirugía PDA</i>	3 (21.4)	8 (17.4)	1.000
<i>ECN</i>	1 (7.1)	6 (13)	1.000
<i>Cirugía abdominal</i>	0	3 (6.5)	1.000
<i>Hidrocefalia post-HIV</i>	2 (14.3)	2 (4.3)	0.192
<i>LMPV</i>	0	1 (2.1)	1.000
<i>ROP – Tto láser</i>	1 (7.1)	3 (6.5)	1.000
<i>Morbilidad mayor</i>	8 (57.1)	31 (67.4)	0.532
<i>Hiper glucemia precoz</i>	2 (14.3)	9 (19.5)	1.000
<i>Hipoglucemia precoz</i>	2 (14.3)	5 (10.8)	0.660

VM: ventilación mecánica; CPAPn: presión positiva continua nasal; O<sub>2</sub>: oxígeno; ddv: días de vida; SG: semanas de gestación; PDA: ductus arterioso persistente; ECN: enterocolitis necrotizante; HIV: hemorragia intraventricular; LMPV: leucomalacia periventricular; ROP: retinopatía del prematuro; Tto: tratamiento.

**Tabla 26.** Comparación de las complicaciones de la prematuridad y parámetros de gravedad en relación a la existencia hipoglucemia grave.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hipoglucemia grave (n =11)	No hipoglucemia grave (n =49)	p
<i>Días VM</i>	4.7 $\pm$ 7.2	7.1 $\pm$ 12.5	0.551
<i>Días CPAPn</i>	17.6 $\pm$ 14.4	12.1 $\pm$ 11	0.161
<i>Necesidad VM</i>	6 (54.5)	32 (65.3)	0.511
<i>O<sub>2</sub> a los 28 ddv</i>	4 (36.3)	30 (61.2)	0.182
<i>O<sub>2</sub> a las 36 SG</i>	2 (18.2)	6 (12.2)	0.631
<i>Sepsis precoz</i>	2 (18.1)	7 (14.2)	0.664
<i>Infeción nosocomial</i>	4 (36.3)	21 (42.8)	0.748
<i>PDA</i>	8 (72.7)	27 (55.1)	0.332
<i>Cirugía PDA</i>	3 (27.2)	8 (16.3)	0.685
<i>ECN</i>	1 (9.1)	6 (12.2)	1.000
<i>Cirugía abdominal</i>	0	3 (6.1)	1.000
<i>Hidrocefalia post-HIV</i>	2 (18.1)	2 (4.8)	0.150
<i>LMPV</i>	0	1 (2.0)	1.000
<i>ROP – Tto láser</i>	1 (9.1)	3 (6.1)	0.566
<i>Morbilidad mayor</i>	6 (54.5)	33 (67.3)	0.493
<i>Hiperglucemia precoz</i>	1 (9.1)	10 (20.4)	0.670
<i>Hipoglucemia precoz</i>	1 (9.1)	6 (12.2)	1.000

VM: ventilación mecánica; CPAPn: presión positiva continua nasal; O<sub>2</sub>: oxígeno; ddv: días de vida; SG: semanas de gestación; PDA: ductus arterioso persistente; ECN: enterocolitis necrotizante; HIV: hemorragia intraventricular; LMPV: leucomalacia periventricular; ROP: retinopatía del prematuro; Tto: tratamiento.

### 3.2.3 RELACIÓN ENTRE HIPOGLUCEMIA Y ALIMENTACIÓN

Al valorar la relación entre la nutrición y la existencia de hipoglucemia en el momento del estudio se objetiva que, aquellos pacientes que requirieron nutrición parenteral (NP) prolongada presentaron un menor número de episodios de hipoglucemia significativa (11 de los 14 pacientes con hipoglucemia significativa precisaron NP durante menos de 15 días lo que equivale a un 78.5% del total de pacientes con hipoglucemia frente a un 21.4% de pacientes a los que se les administró NP prolongada); estos hallazgos no se repiten en referencia a los episodios de hipoglucemia grave. Existió también una tendencia a una menor duración de la

NP en el grupo con hipoglucemia (Tablas 27 y 28), a pesar de lo cual no se ha encontrado una correlación significativa entre el número de días de NP y la existencia de hipoglucemia ( $r$  de Pearson  $-0.119$ ,  $p=0.367$ ). Tampoco se ha observado relación entre la presencia de episodios de hipoglucemia y los días que necesita el paciente para conseguir alimentarse completamente mediante nutrición enteral o los días transcurridos desde la retirada de la NP (Tablas 27 y 28).

**Tabla 27.** Comparación de las variables referentes a la nutrición parenteral en relación a la existencia hipoglucemia significativa.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests  $t$  de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hipoglucemia significativa (n =14)	No hipoglucemia (n =46)	P
Días para conseguir NEt	12.5 $\pm$ 4.2	14.8 $\pm$ 6	0.189
Días NP	12.1 $\pm$ 3.9	16 $\pm$ 8.1	0.090
Días sin NP	55.1 $\pm$ 21.6	49.7 $\pm$ 18.6	0.363
<b>NP prolongada</b>	<b>3 (21.4)</b>	<b>24 (52.1)</b>	<b>0.040</b>

NEt: nutrición enteral total; NP: nutrición parenteral.

**Tabla 28.** Comparación de las variables referentes a la nutrición parenteral en relación a la existencia hipoglucemia grave.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests  $t$  de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hipoglucemia grave (n=11)	No hipoglucemia grave (n=49)	p
Días para conseguir NEt	13.2 $\pm$ 4.2	14.5 $\pm$ 6	0.491
Días NP	12.8 $\pm$ 3.9	15.6 $\pm$ 7.9	0.265
Días sin NP	57.6 $\pm$ 23.7	49.4 $\pm$ 18.1	0.204
<b>NP prolongada</b>	<b>3 (27.3)</b>	<b>24 (48.9)</b>	<b>0.315</b>

NEt: nutrición enteral total; NP: nutrición parenteral.

Al realizar el análisis univariante de las variables clínicas que se pudieran relacionar con la necesidad de NP prolongada se objetiva que aquellas variables vinculadas con el grado de inmadurez al nacimiento como el peso al nacimiento y la edad gestacional se relacionan con la necesidad de NP prolongada. Lo mismo sucede con las variables que indican gravedad y complicaciones secundarias a la prematuridad de la cohorte, predominantemente aquellos problemas que surgen durante los primeros días de vida (ventilación mecánica, oxigenoterapia a los 28 días de vida, hiperglucemia precoz, PDA, ECN), no existiendo relación

significativa con las variables que hacen referencia a problemas más tardíos en la evolución de estos pacientes (ROP que precisa láser, LMPV, hidrocefalia, oxigenoterapia a las 36 SG) o variables antropométricas cercanas al momento del alta (Tabla 29).

Para determinar si la relación entre la hipoglucemia y el haber precisado nutrición parenteral prolongada es debida a factores de confusión, se llevó a cabo un análisis multivariante. Destaca en primer lugar que existe un alto grado de colinearidad entre las variables que presentan diferencias entre los grupos con y sin NP prolongada, debido a que todas se asocian a una menor edad gestacional al nacimiento. Con la variable dependiente “Hipoglucemia significativa”, tanto un modelo de regresión logística por introducción en un solo paso incluyendo únicamente la NP prolongada y la edad gestacional (parámetros del modelo: Nagelkerke R square: 0.138,  $p=0.056$ ) como un modelo por eliminación hacia atrás (condicional) incluyendo todos los parámetros excepto los que muestran correlación interna superior a 0.7 (parámetros del modelo final: Nagelkerke R square 0.159,  $p=0.035$ ), muestran que la nutrición parenteral prolongada fue un factor protector independiente frente a la hipoglucemia significativa, con una Odds Ratio similar en ambos (0.16, IC 95%: 0.03-0.74) y una  $p < 0.05$ .

**Tabla 29.** Relación de las variables clínicas con la necesidad de NP prolongada.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	NP prolongada (n=27)	No NP prolongada (n=33)	p
<i>RCIU</i>	4 (14.8)	8 (24.2)	0.364
<i>Sexo femenino</i>	9 (33.3)	17 (51.5)	0.157
<b><i>Hiperoglucemia precoz</i></b>	<b>8 (29.6)</b>	<b>3 (9.1)</b>	<b>0.051</b>
<i>Hipoglucemia precoz</i>	1 (3.7)	6 (18.2)	0.116
<i>Sepsis precoz</i>	6 (22.2)	3 (9.1)	0.276
<b><i>Necesidad VM</i></b>	<b>23 (85.1)</b>	<b>15 (45.5)</b>	<b>0.001</b>
<b><i>O<sub>2</sub> a los 28 ddv</i></b>	<b>22 (81.5)</b>	<b>12 (36.4)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>O<sub>2</sub> a las 36 SG</i>	6 (22.2)	2 (6.1)	0.124
<b><i>Infección nosocomial</i></b>	<b>20 (74.1)</b>	<b>5 (15.1)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>PDA</i></b>	<b>22 (81.5)</b>	<b>13 (39.4)</b>	<b>0.001</b>
<i>Cirugía PDA</i>	9 (33.3)	2 (6.1)	0.150
<b><i>ECN</i></b>	<b>7 (25.9)</b>	<b>0</b>	<b>0.002</b>
<i>Cirugía abdominal</i>	3 (11.1)	0	0.085

	NP prolongada (n=27)	No NP prolongada (n=33)	p
<i>Hidrocefalia post-HIV</i>	2 (7.4)	2 (6.1)	1.000
<i>LMPV</i>	1 (3.7)	0	0.450
<i>ROP – Tto láser</i>	3 (11.1)	1 (3)	0.318
<b><i>Morbilidad mayor</i></b>	<b>25 (92.6)</b>	<b>14 (42.4)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>EG nacimiento, semanas</i></b>	<b>27.3 ± 2.1</b>	<b>29.3 ± 1.7</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>Peso nacimiento, g</i></b>	<b>978 ± 259</b>	<b>1199 ± 276</b>	<b>0.002</b>
<i>Z-score peso nacimiento</i>	0.099 ± 1.09	-0.0283 ± 0.89	0.631
<i>IP nacimiento, g/cm<sup>3</sup></i>	2.24 ± 0.49	2.20 ± 0.33	0.747
<i>Peso estudio, g</i>	2240 ± 336	2239 ± 324	0.987
<i>IP estudio, g/cm<sup>3</sup></i>	2.5 ± 0.23	2.5 ± 0.32	0.987
<b><i>Días VM</i></b>	<b>12.8 ± 14.8</b>	<b>1.5 ± 3.5</b>	<b>0.001</b>
<b><i>Edad al inicio del estudio, días</i></b>	<b>77.5 ± 20.7</b>	<b>55.7 ± 16.7</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>EPM al inicio del estudio, semanas</i></b>	<b>38.5 ± 1.7</b>	<b>37.4 ± 1.1</b>	<b>0.004</b>

RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; VM: ventilación mecánica; O2: oxígeno; ddv: días de vida; SG: semanas de gestación; PDA: ductus arterioso persistente; ECN: enterocolitis necrotizante; HIV: hemorragia intraventricular; LMPV: leucomalacia periventricular; ROP: retinopatía del prematuro; Tto: tratamiento, IP: Índice ponderal; EPM: edad postmenstrual.

Al valorar la posible relación entre el tipo de alimentación en el momento del estudio y la existencia de hipoglucemia significativa, no encontramos diferencias significativas entre los pacientes alimentados con lactancia materna y los alimentados con leche de fórmula (8 pacientes (21.6%) de los que se alimentan mediante LM realizan hipoglucemias frente a 2 (14.3%) de los que se alimentan con leche artificial; p=0.707). Lo mismo sucede para los episodios de hipoglucemias graves (7 (18.9%) de LM frente a 1 (7.1%) de LF; p=0.419). En referencia al volumen de ingesta se objetiva que no existen diferencias significativas entre el grupo en que se objetivaron hipoglucemias significativas y en el que no ( $164.8 \pm 23.1$  ml/kg vs  $158.5 \pm 25.7$  ml/kg respectivamente, p=0.413) o entre los que presentaron hipoglucemias graves y los que no ( $163.6 \pm 26$  ml/kg/día vs  $159.1 \pm 25.1$  ml/kg/día respectivamente, p=0.600). Se hallan resultados similares al considerar el aporte calórico: entre el grupo de hipoglucemia significativa respecto a los que no presentaron hipoglucemia ( $127.0 \pm 20.0$  kcal/kg/día vs  $122.5 \pm 22.9$  kcal/kg/día, p=0.506) y entre el grupo con hipoglucemia grave y el grupo sin hipoglucemia grave ( $118.2 \pm 21.6$  kcal/kg/día vs  $112.5 \pm 20.5$  kcal/kg/día, p=0.416) no existen diferencias significativas (Tablas 30 y 31).

**Tabla 30.** Comparación entre los pacientes con y sin hipoglucemias en relación con las características de la alimentación enteral.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hipoglucemia significativa (n=14)	No hipoglucemia (n=46)	p
<i>LM exclusiva o parcial</i>	12 (85.7)	35 (76.1)	0.444
<i>Número tomas/24 horas</i>	8.1 $\pm$ 0.3	8.1 $\pm$ 0.5	0.812
<i>Volumen ingerido (ml/kg/día)</i>	164.8 $\pm$ 23.1	158.5 $\pm$ 25.7	0.413
<i>Energía ingerida (Kcal/kg/día)</i>	127.0 $\pm$ 20.0	112.5 $\pm$ 20.5	0.506
<i>CH ingeridos (g/kg/día)</i>	12.1 $\pm$ 2.2	11.3 $\pm$ 2.2	0.199

CH: carbohidratos.

**Tabla 31.** Comparación entre los pacientes con y sin hipoglucemias graves en relación con las características de la alimentación enteral.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hipoglucemia grave (n=11)	No hipoglucemia grave (n=49)	p
<i>LM exclusiva o parcial</i>	10 (90.9)	36 (73.5)	1.000
<i>Número tomas/24 horas</i>	8.1 $\pm$ 0.3	8.1 $\pm$ 0.5	0.844
<i>Volumen ingerido (ml/kg/día)</i>	163.6 $\pm$ 26	159.1 $\pm$ 25.1	0.600
<i>Energía ingerida (Kcal/kg/día)</i>	118.2 $\pm$ 21.6	112.5 $\pm$ 20.5	0.416
<i>CH ingeridos (g/kg/día)</i>	12.4 $\pm$ 2.3	11.9 $\pm$ 2.2	0.473

CH: carbohidratos.

### **3.3. FACTORES DE RIESGO DE HIPERGLUCEMIA**

#### **3.3.1 RELACIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA CON PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y CRECIMIENTO DURANTE EL INGRESO**

Los pacientes que realizaron episodios de hiperglucemia, ya fueran estos significativos o graves, tenían características antropométricas al nacimiento similares en números absolutos a las de aquellos pacientes que no presentaron hiperglucemias; no obstante, los pacientes con restricción de crecimiento intrauterino tenían un mayor número de episodios de hiperglucemia significativa y grave en el momento del estudio que los pacientes que nacieron con peso adecuado para edad gestacional ( $p=0.02/ p=0.05$ ). Asimismo, se ha encontrado una correlación negativa entre el peso a la entrada del estudio y la hiperglucemia grave (r de Pearson -0.31,  $p=0.02$ ), punto que probablemente refleja el menor peso de los pacientes RCIU en ese momento (1875 vs 2331 g,  $p<0.0001$ ), ya que no existe diferencia significativa en la edad postmenstrual de ambos grupos ( $37.9 \pm 1.4$  en los RCIU vs  $37.9 \pm 1.5$  en los no RCIU) ni en la magnitud de restricción de crecimiento durante el ingreso hospitalario. La talla en el momento del estudio también parece presentar una relación significativa con la hiperglucemia, hallando una correlación negativa en los casos de hiperglucemia grave (r de Pearson -0.33,  $p=0.01$ ). Los episodios de hiperglucemia grave ocurrieron más frecuentemente en las pacientes de sexo femenino (el 44.4% de las niñas frente al 11.8% de los niños, sin llegar a ser significativa esta diferencia,  $p=0.06$ ) (Tablas 32 y 33). La edad materna resultó ser diferente entre el grupo de pacientes con y sin hiperglucemia grave, siendo mayores las madres con hijos afectados ( $37.1$  vs  $32.3$  años respectivamente,  $p=0.04$ )



**Tabla 32.** Comparación de los parámetros antropométricos en relación a la existencia hiperglucemia significativa.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hiperglucemia significativa (n =22)	No hiperglucemia (n =38)	p
<i>Sexo femenino</i>	9 (40.9)	17 (44.7)	0.770
<b>RCIU</b>	<b>8 (36.3)</b>	<b>4 (10.5)</b>	<b>0.020</b>
<i>EG al nacimiento, semanas</i>	28.4 $\pm$ 2.4	28.5 $\pm$ 1.7	0.917
<i>Peso al nacimiento, g</i>	1039 $\pm$ 217	1135 $\pm$ 320	0.170
<b>Z-score de peso al nacimiento</b>	<b>- 0.26 <math>\pm</math> 0.90</b>	<b>0.20 <math>\pm</math> 0.99</b>	<b>0.070</b>
<i>Talla al nacimiento, cm</i>	36.5 $\pm$ 3.3	36.7 $\pm$ 3.7	0.893
<i>PC al nacimiento, cm</i>	25.5 $\pm$ 1.7	25.8 $\pm$ 2.8	0.633
<i>IP al nacimiento, g/cm<sup>3</sup></i>	2.13 $\pm$ 0.5	2.27 $\pm$ 0.4	0.216
<i>EG estudio, semanas</i>	37.5 $\pm$ 1.0	38.1 $\pm$ 1.6	0.150
<i>Peso estudio, g</i>	2152 $\pm$ 334	2290 $\pm$ 316	0.120
<b>Talla estudio, cm</b>	<b>43.9 <math>\pm</math> 2.3</b>	<b>45.1 <math>\pm</math> 1.9</b>	<b>0.040</b>
<i>PC estudio, cm</i>	32.7 $\pm$ 1.2	32.8 $\pm$ 1.4	0.757
<i>IP estudio, g/cm<sup>3</sup></i>	2.5 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.3	0.683
<i>Z-score al alta</i>	-1.78 $\pm$ 1.06	-1.72 $\pm$ 0.98	0.848
<i>Dif. Z-score de peso</i>	-1.51 $\pm$ 0.65	-1.92 $\pm$ 1.06	0.104
<i>RCEU</i>	-1.5 $\pm$ 0.7	-1.9 $\pm$ 1.1	0.104
<i>Edad materna, años</i>	34.7 $\pm$ 7.3	32.5 $\pm$ 7.3	0.262

EG: edad gestacional; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; PC: perímetro cefálico; IP: Índice ponderal; Dif. Z-score: Z-score al alta – Z-score al nacimiento.

**Tabla 33.** Comparación de los parámetros antropométricos en relación a la existencia hiperglucemia grave.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hiperglucemia grave (n=12)	No hiperglucemia grave (n=48)	p
<b>Sexo</b>	<b>8 (66.6)</b>	<b>18 (37.5)</b>	<b>0.060</b>
<b>RCIU</b>	<b>5 (41.6)</b>	<b>7 (14.6)</b>	<b>0.050</b>
<i>EG al nacimiento, semanas</i>	28.8 $\pm$ 2	28.4 $\pm$ 2.2	0.532
<i>Peso al nacimiento, g</i>	1017 $\pm$ 248	1120 $\pm$ 296	0.182
<b>Z-score de PN</b>	<b>-0.42 <math>\pm</math> 0.89</b>	<b>0.14 <math>\pm</math> 0.97</b>	<b>0.070</b>
<i>Talla al nacimiento, cm</i>	36.8 $\pm$ 3.5	36.6 $\pm$ 3.5	0.842
<i>PC al nacimiento, cm</i>	25.8 $\pm$ 1.8	25.8 $\pm$ 2.6	0.587
<b>IP al nacimiento, g/cm<sup>3</sup></b>	<b>2.0 <math>\pm</math> 0.23</b>	<b>2.3 <math>\pm</math> 0.42</b>	<b>0.042</b>
<i>EG estudio, semanas</i>	37.4 $\pm$ 1	38 $\pm$ 1.5	0.247
<i>Peso estudio, g</i>	2061 $\pm$ 328	2284 $\pm$ 315	0.030
<i>Talla estudio, cm</i>	43.5 $\pm$ 2.4	44.9 $\pm$ 1.9	0.040
<i>PC estudio, cm</i>	32.4 $\pm$ 1	32.8 $\pm$ 1.4	0.358
<i>IP estudio, g/cm<sup>3</sup></i>	2.5 $\pm$ 0.24	2.5 $\pm$ 0.29	0.764
<i>Z-score al alta</i>	-1.98 $\pm$ 0.92	-1.69 $\pm$ 1.01	0.425
<i>Dif. Z-score de peso</i>	-1.95 $\pm$ 0.98	-1.74 $\pm$ 0.95	0.330
<b>Edad materna, años</b>	<b>37.1 <math>\pm</math> 7.7</b>	<b>32.3 <math>\pm</math> 6.9</b>	<b>0.040</b>

EG: edad gestacional; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; PC: perímetro cefálico; IP: índice ponderal; Dif. Z-score: Z-score al alta – Z-score al nacimiento.

### 3.3.2 RELACIÓN ENTRE HIPERGLUCEMIA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA PREVIA

Al valorar las variables que definen el curso clínico de los pacientes, parece observarse que aquellos pacientes con un curso clínico más benigno presentan menos episodios de hiperglucemias graves (Tabla 34). Los pacientes con hiperglucemias graves precisan ventilación mecánica durante menos días (2.1 vs 7.8 días,  $p=0.02$ ), menos diuréticos para el tratamiento de la DBP ( $p=0.02$ ) y muestran una tendencia a una menor necesidad de oxigenoterapia a los 28 ddv ( $p=0.07$ ). La PDA también fue menos prevalente ( $p=0.05$ ) en aquellos con hiperglucemia grave y también se ha encontrado una tendencia a menor prevalencia de infecciones nosocomiales ( $p=0.09$ ) y de “morbilidad mayor” ( $p=0.09$ ) en el grupo gravemente

hiperglucémico. Todas estas relaciones no se encuentran en los pacientes con hiperglucemias significativas, en los que no se hallan diferencias entre el grupo de pacientes afecto y el que no lo está (Tabla 35) a excepción de una tendencia a más necesidad de tratamiento con diuréticos por patología pulmonar y de prevalencia de infección nosocomial en el grupo no afecto.

**Tabla 34.** Comparación de las variables referentes a complicaciones de la prematuridad y gravedad en relación a la existencia hiperglucemia grave.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hiperglucemia grave (n=12)	No hiperglucemia grave (n=48)	p
Necesidad VM	6 (50.0)	32 (66.7)	0.327
<b>O<sub>2</sub> a los 28 ddv</b>	<b>4 (33.3)</b>	<b>30 (62.5)</b>	<b>0.068</b>
O <sub>2</sub> a las 36 SG	0 (0)	8 (16.7)	0.338
<b>Tto diurético</b>	<b>1 (8.3)</b>	<b>22 (45.8)</b>	<b>0.020</b>
Sepsis precoz	0 (0)	9 (18.8)	0.182
Infección nosocomial	3 (25)	22 (45.8)	0.190
<b>PDA</b>	<b>4 (33.3)</b>	<b>31 (64.6)</b>	<b>0.050</b>
Cirugía PDA	2 (16.7)	9 (18.8)	0.575
ECN	1 (8.3)	6 (12.5)	1.000
Cirugía abdominal	0 (0)	3 (6.3)	1.000
Hidrocefalia post-HIV	1 (8.3)	3 (6.3)	1.000
LMPV	0 (0)	1 (2.1)	1.000
ROP – Tto láser	0 (0)	4 (8.3)	0.574
Morbilidad mayor	5 (41.7)	34 (70.8)	0.090
Hiperglucemia precoz	3 (25)	8 (16.7)	0.677
Hipoglucemia con Tto específico	1 (8.3)	6 (12.5)	1.000
<b>Días VM</b>	<b>2.1 <math>\pm</math> 4.9</b>	<b>7.8 <math>\pm</math> 12.6</b>	<b>0.020</b>
Días CPAPn	11.4 $\pm$ 13.0	13.5 $\pm$ 11.6	0.581

O2: oxígeno; ddv: días de vida; SG: semanas de gestación; PDA: ductus arterioso persistente; ECN: enterocolitis necrotizante; HIV: hemorragia intraventricular; LMPV: leucomalacia periventricular; ROP: retinopatía del prematuro; Tto: tratamiento; VM: ventilación mecánica; CPAPn: presión positiva continua nasal.

**Tabla 35.** Comparación de las variables referentes a complicaciones de la prematuridad y gravedad en relación a la existencia hiperglucemia significativa.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hiperglucemia significativa (n=22)	No hiperglucemia (n=38)	p
<i>Necesidad VM</i>	13 (59.1)	25 (65.8)	0.604
<i>O<sub>2</sub> a los 28 ddv</i>	11 (40)	23 (60.5)	0.428
<i>O<sub>2</sub> a las 36 SG</i>	2 (9)	6 (15.8)	0.698
<b><i>Tto diurético</i></b>	<b>5 (22.7)</b>	<b>18 (47.4)</b>	<b>0.059</b>
<i>Sepsis precoz</i>	3 (13.6)	6 (15.7)	1.000
<b><i>Infección nosocomial</i></b>	<b>6 (27.3)</b>	<b>19 (50)</b>	<b>0.080</b>
<i>PDA</i>	12 (54.5)	23 (60.5)	1.000
<i>Cirugía PDA</i>	4 (18.2)	7 (18.4)	1.000
<i>ECN</i>	0 (0)	1 (2.6)	1.000
<i>Cirugía abdominal</i>	0 (0)	3 (7.9)	0.292
<i>Hidrocefalia post-HIV</i>	3 (13.6)	1 (2.6)	0.135
<i>LMPV</i>	0 (0)	1 (2.6)	1.000
<i>ROP – Tto láser</i>	0 (0)	4 (10.5)	0.286
<i>Morbilidad mayor</i>	12 (54.5)	27 (71.1)	0.196
<i>Hiperglucemia precoz</i>	4 (18.2)	7 (18.4)	1.000
<i>Hipoglucemia con Tto específico</i>	2 (9)	5 (13.2)	1.000
<i>Días VM</i>	3.9 $\pm$ 6.5	8.3 $\pm$ 13.6	0.100
<i>Días CPAPn</i>	13.2 $\pm$ 11.2	13 $\pm$ 12.2	0.921

O<sub>2</sub>: oxígeno; ddv: días de vida; SG: semanas de gestación; PDA: ductus arterioso persistente; ECN: enterocolitis necrotizante; HIV: hemorragia intraventricular; LMPV: leucomalacia periventricular; ROP: retinopatía del prematuro; Tto: tratamiento; VM: ventilación mecánica; CPAPn: presión positiva continua nasal.

### 3.3.3 RELACIÓN ENTRE HIPERGLUCEMIA Y ALIMENTACIÓN

Dado que la hipoglucemia parece tener relación con la nutrición parenteral, exploramos la posible influencia de la misma en la aparición de episodios de hiperglucemia ya fueran significativos o graves en el momento del estudio y no se encontró relación alguna en ninguno de los dos escenarios (Tabla 36).

**Tabla 36.** Comparación de las variables referentes a la nutrición parenteral en relación a la existencia de cualquier grado de hiperglucemia.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hiperglucemia Significativa			Hiperglucemia Grave		
	Sí (n=22)	No (n=38)	p	Sí (n=12)	No (n=48)	p
<i>NP prolongada</i>	9 (40.9)	18 (47.4)	0.628	3 (25)	9 (18.8)	0.119
<i>Días para conseguir NEt</i>	15.1 $\pm$ 6.2	13.8 $\pm$ 5.5	0.400	13.2 $\pm$ 3.4	14.5 $\pm$ 6.2	0.461
<i>Días NP</i>	14.6 $\pm$ 6.5	15.4 $\pm$ 8	0.717	12.2 $\pm$ 3.5	15.8 $\pm$ 8	0.129
<i>Días sin NP</i>	48.3 $\pm$ 14.9	51.6 $\pm$ 21.2	0.524	47.9 $\pm$ 17.3	51 $\pm$ 19.6	0.618

NEt: nutrición enteral total; NP: nutrición parenteral.

La mayor parte de episodios de hiperglucemia no se relacionan con el pico postprandial (65%) y tienen lugar más de una hora después de la última ingesta (73 $\pm$ 51 minutos), aproximadamente 20 minutos después del momento en el que la población global llega a los niveles máximos de glucosa después de la toma (56 $\pm$ 36 minutos).

Al valorar la posible relación entre la alimentación enteral administrada en el momento del estudio y la existencia de hiperglucemia significativa o grave, no se encuentran diferencias en relación al tipo de alimentación (lactancia materna vs fórmula, excluyendo aquellos alimentados mediante lactancia mixta) entre los pacientes que presentan alteración en la glucemia y los que no, pero sí que hay diferencias cuando miramos el aporte hídrico (ml/kg) y de carbohidratos (g/kg/día) (Tabla 37), que fueron mayores en los pacientes hiperglucémicos, existiendo también una tendencia a un mayor aporte energético en el grupo afecto. Dado que en el grupo de hiperglucémicos hay una mayor prevalencia de niños con RCIU, exploramos la posible relación entre la cantidad de alimentación administrada y la existencia de RCIU, objetivando que los pacientes con este antecedente reciben en el momento del estudio más líquidos y calorías por toma que los pacientes con crecimiento intrauterino adecuado (Tabla 38).

**Tabla 37.** Comparación de las variables referentes a la nutrición enteral en relación a la existencia de cualquier grado de hiperglucemia.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Hiperglucemia (n=22)	No hiperglucemia (n=48)	p
Lactancia materna exclusiva o parcial	17 (77.3)	30 (78.9)	0.879
Número tomas/24 horas	8.2 $\pm$ 0.4	8.1 $\pm$ 0.5	0.872
<b>Volumen ingerido (ml/kg/día)</b>	<b>168.3 <math>\pm</math> 30.3</b>	<b>155.5 <math>\pm</math> 20.4</b>	<b>0.049</b>
Energía ingerida (Kcal/kg/día)	129.9 $\pm$ 24.1	119.8 $\pm$ 20.3	0.091
<b>Carbohidratos ingeridos (g/kg/día)</b>	<b>12.3 <math>\pm</math> 2.5</b>	<b>11.0 <math>\pm</math> 1.8</b>	<b>0.032</b>

**Tabla 38.** Comparación de las variables referentes a la nutrición enteral en relación a la existencia de restricción del crecimiento intrauterino.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE en las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	RCIU (n=12)	No RCIU (n=48)	p
Lactancia materna exclusiva	6 (60)	31 (75.6)	0.430
<b>Volumen ingerido (ml/kg/día)</b>	<b>176 <math>\pm</math> 14.6</b>	<b>156 <math>\pm</math> 25.6</b>	<b>0.010</b>
<b>Energía ingerida (Kcal/kg/día)</b>	<b>143.3 <math>\pm</math> 17.1</b>	<b>118.6 <math>\pm</math> 20.5</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Carbohidratos ingeridos (g/kg/día)</b>	<b>13.2 <math>\pm</math> 1.6</b>	<b>11.1 <math>\pm</math> 2.1</b>	<b>0.002</b>

Con estos resultados, se ha creado un modelo de regresión logística para determinar los factores de riesgo independientes para presentar episodios de hiperglucemia severa y se objetiva que tanto el RCIU (OR 3.4, 95%CI: 1.1-21.7, p=0.037) como el sexo femenino (OR 3.8, 95% CI: 0.9-15.9, p=0.063) incrementan el riesgo de hiperglucemia grave (parámetros del modelo: Nagelkerke R square: 0.189, p=0.022), sólo realizando una contribución significativa el hecho de ser RCIU. La variable “morbilidad mayor” fue incluida en el modelo como representación de un curso clínico de mayor gravedad y, dada la falta de contribución estadísticamente significativa, se eliminó del modelo final.

### **3.4. EPISODIOS MIXTOS**

Considerando que quizás el presentar sólo un tipo de alteración de la glucemia en contraposición a presentar anomalías mixtas (tanto hiperglucemia como hipoglucemia) pudiese representar un espectro de gravedad diferente de la alteración en la regulación del metabolismo hidrocarbonado, se valoró la posibilidad de que los pacientes con sólo hiper o hipoglucemias aisladas tuviesen características diferentes al grupo con episodios mixtos. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas (antropometría al nacimiento y en el momento del estudio y complicaciones de la prematuridad; Tablas 39 y 40).

**Tabla 39.** Características perinatales y neonatales de la muestra según el tipo de alteración de la glucemia.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE en las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable. Para las comparaciones múltiples, se utilizó el test de ANOVA en las variables cuantitativas y Chi cuadrado en las cualitativas.

Características demográficas y perinatales	Sin alteraciones (n= 32)	Hipoglucemia aislada (n=6)	Hiperoglucemia aislada (n= 14)	Hipo e hiperoglucemia (n=8)	p
Gestación múltiple	10 (31.2)	3 (50)	2 (14.3)	2 (25)	0.403
RCIU	3 (9.4)	1 (16.7)	5 (35.7)	3 (37.5)	0.112
Corticoides prenatales (Tto completo)	25 (78.1)	4 (66.7)	11 (78.6)	8 (100)	0.431
Parto vaginal	19 (59.4)	2 (33.3)	9 (64.3)	5 (62.5)	0.611
Intubación en sala de partos	17 (53.1)	4 (66.7)	7 (50)	4 (50)	0.913
Etiología prematuridad <sup>54</sup>					
• Inflamatoria	11 (34.4)	2 (33.3)	5 (35.7)	1 (12.5)	0.657
• Vascular	3 (9.4)	1 (16.7)	4 (28.6)	4 (50)	
• Materna local	2 (6.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
• Materna sistémica	6 (18.8)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	
• Distrés fetal	1 (3.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
• Idiopática	8 (25.0)	2 (33.3)	3 (21.4)	2 (25)	
• Gestación múltiple	1 (3.1)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	
EG, semanas	28.4 $\pm$ 2.3	28.6 $\pm$ 2.9	28.6 $\pm$ 1.4	28.3 $\pm$ 2.2	0.990
Peso al nacimiento, g	1150 $\pm$ 332	1058 $\pm$ 262	1065 $\pm$ 199	994 $\pm$ 253	0.513
<b>Complicaciones postnatales</b>					
Sepsis precoz	4 (12.5)	2 (33.3)	2 (14.3)	1 (12.5)	0.619
Hiperoglucemia precoz	6 (18.8)	1 (16.7)	3 (21.4)	1 (12.5)	0.963
Hipoglucemia tto específico	4 (12.5)	1 (16.7)	1 (7.1)	1 (12.5)	0.930
Soporte resp prolongado					
Soporte a los 28 ddv	20 (62.5)	4 (66.7)	8 (57.1)	3 (37.5)	0.607
O <sub>2</sub> a las 36 semanas EPM	5 (15.6)	1 (16.7)	1 (7.1)	1 (12.5)	0.880
Necesidad de VM	23 (71.9)	2 (33.3)	8 (57.1)	5 (62.5)	0.313
ECN	5 (15.6)	0 (0)	1 (7.1)	1 (12.5)	0.668
Cirugía abdominal	3 (9.4)	0 (0)	0(0)	0(0)	0.430
PDA Tto médico	18 (56.2)	3 (50.0)	5 (35.7)	5 (62.5)	0.861
PDA Tto quirúrgico	6 (18.7)	1 (16.7)	2 (14.3)	2 (25.0)	0.998
Infección nosocomial	17 (53.1)	2(33.3)	4(28.6)	2 (25.0)	0.284
HIV grave (III o más)	1 (33.3)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	0.521
ROP- Tto láser	3 (9.4)	1 (16.7)	0(0)	0(0)	0.405
Duración del ingreso, días	71.1 $\pm$ 26.0	72.5 $\pm$ 30.0	67.9 $\pm$ 15.2	71.5 $\pm$ 21.3	0.969

RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; Tto: tratamiento; EG: edad gestacional; resp: respiratorio; ddv: días de vida; O<sub>2</sub>: oxigenoterapia; EPM: edad postmenstrual; VM: ventilación mecánica; ECN: enterocolitis necrotizante; PDA: ductus arterioso persistente; HIV: hemorragia intraventricular; ROP. Retinopatía del prematuro.



**Tabla 40. Crecimiento, nutrición y datos de monitorización de los pacientes**

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable. Para las comparaciones no múltiples, se utilizó el test de ANOVA en las variables cuantitativas y Chi cuadrado en las cualitativas.

Crecimiento al nacimiento y durante ingreso	Sin alteraciones (n= 32)	Hipoglucemia aislada (n=6)	Hiperglucemia aislada (n= 14)	Hipo e hiperglucemia (n=8)	p
<b>Al nacimiento:</b>					
EG, semanas	28.4 $\pm$ 2.30	28.6 $\pm$ 2.90	28.6 $\pm$ 1.40	28.3 $\pm$ 2.20	0.990
Peso al nacimiento, g	1150 $\pm$ 332	1058 $\pm$ 262	1065 $\pm$ 199	994.4 $\pm$ 253	0.513
PN z-score	0.21 $\pm$ 1.02	0.16 $\pm$ 0.92	-0.22 $\pm$ 0.96	-0.35 $\pm$ 0.83	0.355
Talla al nacimiento, cm	36.9 $\pm$ 3.80	35.7 $\pm$ 3.33	36.7 $\pm$ 3.80	36.4 $\pm$ 2.60	0.887
Talla al nacimiento z-score	0.30 $\pm$ 2.43	-0.30 $\pm$ .61	-0.17 $\pm$ 1.40	0.02 $\pm$ 0.96	0.831
PC al nacimiento, cm	26.0 $\pm$ 2.90	24.7 $\pm$ 2.40	25.6 $\pm$ 1.20	25.4 $\pm$ 2.60	0.632
PC z-score	0.12 $\pm$ 1.20	-0.76 $\pm$ 0.52	-0.25 $\pm$ 0.87	-0.30 $\pm$ 0.96	0.244
IP al nacimiento (g/cm3)	2.27 $\pm$ 0.40	2.62 $\pm$ 2.30	2.20 $\pm$ 0.55	2.02 $\pm$ 0.18	0.472
<b>Al alta:</b>					
EPM, semanas	38.9 $\pm$ 1.90	39.0 $\pm$ 2.20	38.3 $\pm$ 1.20	38.4 $\pm$ 1.10	0.698
Peso, g	2439 $\pm$ 338	2269 $\pm$ 263	2382 $\pm$ 525	2292 $\pm$ 298	0.642
Peso Z-score	-1.67 $\pm$ 1.03	-2.02 $\pm$ 0.69	-1.73 $\pm$ 1.10	-1.88 $\pm$ 1.07	0.863
Dif. Z-score de peso	-1.88 $\pm$ 1.07	-2.18 $\pm$ 1.08	-1.51 $\pm$ 0.70	-1.53 $\pm$ 0.61	0.376
Velocidad de ganancia ponderal (g/día)	19.3 $\pm$ 7.40	16.9 $\pm$ 4.58	19.6 $\pm$ 4.40	18.8 $\pm$ 3.90	0.819
Talla, cm	45.6 $\pm$ 2.12	45.7 $\pm$ 1.25	45.0 $\pm$ 2.80	44.9 $\pm$ 1.30	0.739
Talla Z-score	-1.55 $\pm$ 1.20	-1.44 $\pm$ 0.67	-1.74 $\pm$ 1.24	-1.76 $\pm$ 0.94	0.909
Dif. Z-score de talla	-1.87 $\pm$ 2.57	-1.14 $\pm$ 0.92	-1.57 $\pm$ 1.25	-1.78 $\pm$ 1.15	0.869
Velocidad incremento longitud (cm/semana)	0.93 $\pm$ 0.37	0.99 $\pm$ 0.17	0.86 $\pm$ 0.33	0.86 $\pm$ 0.13	0.795
PC, cm	33.3 $\pm$ 1.33	32.8 $\pm$ 1.90	32.9 $\pm$ 1.22	33.4 $\pm$ 1.30	0.660
PC Z-score	-0.65 $\pm$ 1.04	-1.43 $\pm$ 1.69	-0.83 $\pm$ 0.72	-0.38 $\pm$ 1.04	0.289
Dif. Z-score de PC	-0.56 $\pm$ 1.00	-0.67 $\pm$ 1.75	-0.58 $\pm$ 0.99	-0.08 $\pm$ 0.62	0.669
Velocidad crecimiento PC (cm/semana)	0.74 $\pm$ 0.30	0.80 $\pm$ 0.19	0.76 $\pm$ 0.13	0.80 $\pm$ 0.08	0.730
IP al alta (g/cm3)	2.51 $\pm$ 0.29	2.41 $\pm$ 0.32	2.56 $\pm$ 0.32	2.46 $\pm$ 0.16	0.564
<b>Nutrición</b>					
Duración NP, días	16.3 $\pm$ 8.40	10.3 $\pm$ 2.50	15.3 $\pm$ 7.60	13.5 $\pm$ 4.30	0.304
NP prolongada	18 (56.3)	0 (0)	6 (42.9)	3 (37.5)	0.080
	Sin alteraciones (n= 32)	Hipoglucemia aislada (n=6)	Hiperglucemia aislada (n= 14)	Hipo e hiperglucemia (n=8)	p
<b>Nutrición durante estudio:</b>					
LM					
Exclusiva o mixta	25 (78.1)	5 (83.3)	10 (71.4)	7 (87.5)	0.831
Exclusiva	20 (62.5)	4 (66.7)	9 (64.3)	2 (25.0)	0.235
Número de tomas/24 h	8.1 $\pm$ 0.6	8.1 $\pm$ 0.20	8.2 $\pm$ 0.4	8.1 $\pm$ 0.4	0.991
MI/kg/día	155.1 $\pm$ 21.2	155.4 $\pm$ 17.3	166.3 $\pm$ 33.5	171.8 $\pm$ 25.4	0.254
Kcal/kg/día	120.6 $\pm$ 21.4	116.1 $\pm$ 13.4	126.8 $\pm$ 26.1	135.2 $\pm$ 20.7	0.290

EG: Edad gestacional; PN: peso al nacimiento; PC: perímetro cefálico; IP: Índice ponderal; EPM: edad postmenstrual; Dif. Z-score: Z-score al alta – Z-score al nacimiento; NP: nutrición parenteral; h: horas.

## 4. ESTUDIO HORMONAL

Las analíticas sanguíneas fueron obtenidas en aquellos pacientes a los que se les tenía que realizar un control analítico por indicación clínica, por lo que el número de muestras recogidas fue de 40, aunque no en todas se pudo obtener el estudio hormonal completo. Los valores medios de los parámetros analíticos estudiados se reflejan en la Tabla 41.

**Tabla 41.** Valores hormonales y de cuerpos cetónicos de la población estudiada.

Se detallan el número de muestras obtenidas para cada determinación, así como los valores mínimos, máximos y la media, con la DE entre paréntesis.

	n	Mínimo	Máximo	Media (DE)
Glucemia, mg/dl	40	49	166	87.5 ± 27.7
Insulina	35	0.50	19.80	4.29 ± 4.81
Péptido C	35	0.05	1.62	0.37 ± 0.34
AA	20	0.001	0.12	0.05 ± 0.03
3-HB	18	<0.001	4.10	0.98 ± 1.02

AA: acetoacetato; 3-HB: 3-OH-butilato.

Los datos hormonales se consideraron coherentes entre sí, con una alta correlación entre los valores de insulina y péptido C (r de Pearson 0.827, p <0.001) y entre los valores de glucosa e insulina (r de Pearson 0.469, p 0.005). En cuanto a los cuerpos cetónicos, tanto el AA como el 3-HB/AA se correlacionaron bien con el 3-HB (r de Pearson 0.659, p 0.002 y r de Pearson 0.731, p 0.001, respectivamente), aunque no entre sí. No se encontró relación entre las cifras de cuerpos cetónicos y de glucosa, seguramente porque hubo pocos niños con glucemia baja (a pesar de ser analíticas tomadas justo antes de una toma) en los que estuviera disponible la determinación de los mismos.

Al valorar las diferencias poblacionales entre los pacientes que tienen y los que no tienen analítica (Tabla 42) destaca que los pacientes con analítica presentaron un menor Z-score al nacimiento a pesar de no tener diferencias significativas en el peso al nacimiento (Z-score de -0.15 vs 0.40, p=0.038), más RCIU (27.5 % vs 2.1%, p=0.05) y en el momento de iniciar el estudio, pesaban menos (2166 vs 2388, p=0.01) y tenían menor edad postmenstrual (37.6 vs 38.5, p=0.03), asimismo, habían presentado un curso clínico menos grave (tendencia a una menor "morbilidad mayor", menos cirugía de PDA y menos necesidad de cirugía para tratamiento del PDA). También presentaron una tendencia a mayor incidencia de hipoglucemias los primeros días de vida que precisaron tratamiento (17.5% vs 0.0%, p=0.08).

**Tabla 42.** Comparación de las variables referentes a características demográficas, complicaciones de la prematuridad y gravedad según la disponibilidad de datos analíticos.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE para las variables cuantitativas y en números absolutos y porcentajes entre paréntesis en las variables cualitativas. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante los tests t de Student y Chi-cuadrado, respectivamente, para cada tipo de variable.

	Con analítica (n=40)	Sin analítica (n=20)	p
<i>EG al nacimiento, semanas</i>	28.7 $\pm$ 2.2	28.0 $\pm$ 2.0	0.271
<i>Sexo femenino</i>	16 (40)	10 (50)	0.461
<i>Peso al nacimiento, g</i>	1095 $\pm$ 290	1111 $\pm$ 294	0.845
<b>Z-score al nacimiento</b>	<b>-0.15 <math>\pm</math> 1</b>	<b>0.40 <math>\pm</math> 0.82</b>	<b>0.038</b>
<b>RCIU</b>	<b>11 (27.5)</b>	<b>1 (2.1)</b>	<b>0.050</b>
<i>IP al nacimiento, g/cm<sup>3</sup></i>	2.2 $\pm$ 0.37	2.3 $\pm$ 0.46	0.961
<b>Peso estudio, g</b>	<b>2166 <math>\pm</math> 305</b>	<b>2388 <math>\pm</math> 328</b>	<b>0.010</b>
<i>IP estudio, g/cm<sup>3</sup></i>	2.5 $\pm$ 0.31	2.5 $\pm$ 0.22	0.961
<b>EPM alta, semanas</b>	<b>37.6 <math>\pm</math> 1.2</b>	<b>38.5 <math>\pm</math> 1.8</b>	<b>0.030</b>
<i>Z-score al alta</i>	-1.84 $\pm$ 0.94	-1.55 $\pm$ 1.13	0.301
<i>Dif. Z-score de peso</i>	-1.68 $\pm$ 0.93	-1.95 $\pm$ 0.98	0.295
<b>Días de vida al alta</b>	<b>65.6 <math>\pm</math> 22.5</b>	<b>80.4 <math>\pm</math> 21.9</b>	<b>0.019</b>
<i>Edad materna, años</i>	32.5 $\pm$ 8	34.8 $\pm$ 5.4	0.258
<i>Necesidad ventilación mecánica</i>	24 (62.5)	14 (70)	0.449
<i>Días ventilación mecánica</i>	5.8 $\pm$ 9.2	8.4 $\pm$ 15.7	0.413
<i>Días CPAPn</i>	12.2 $\pm$ 11.3	14.9 $\pm$ 15.7	0.412
<i>Oxígeno a los 28 días de vida</i>	20 (50)	14 (70)	0.141
<i>Oxígeno a las 36 SG</i>	4 (10)	4 (20)	0.422
<i>Sepsis precoz</i>	6 (15)	3 (15)	1.000
<b>Infeción nosocomial</b>	<b>13 (32.5)</b>	<b>12 (60.0)</b>	<b>0.042</b>
<i>PDA</i>	24 (60)	11 (55)	0.711
<b>Cirugía PDA</b>	<b>5 (12.5)</b>	<b>6 (30.0)</b>	<b>0.042</b>
<i>ECN</i>	4(10)	3 (15)	0.676
<i>Cirugía abdominal</i>	2 (5)	1 (5)	1.000
<i>Hidrocefalia post-HIV</i>	2 (5)	2 (10)	0.595
<i>Leucomalacia periventricular</i>	1 (2.5)	0 (0.0)	1.000
<i>ROP – Tratamiento láser</i>	2 (5)	2 (10)	0.595
<b>Morbilidad mayor</b>	<b>23 (57.5)</b>	<b>16 (80.0)</b>	<b>0.080</b>
<i>Hiperglucemia precoz</i>	5 (12.5)	6 (30)	0.155
<b>Hipoglucemia precoz</b>	<b>7 (17.5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0.084</b>
<i>Nutrición parenteral prolongada</i>	17 (42.5)	10 (50)	0.582

EG: edad gestacional; RCIU: retraso de crecimiento intrauterino; PC: perímetro cefálico; IP: Índice ponderal; Dif. Z-score: Z-score al alta – Z-score al nacimiento; EPM: edad postmenstrual; CPAPn: presión positiva continua nasal; SG: semanas de gestación; PDA: ductus arterioso persistente; ECN: enterocolitis necrotizante; HIV: hemorragia intraventricular; ROP: retinopatía del prematuro.

Ninguna de las analíticas realizadas fue tomada en hipoglucemia y en 3 de ellas, la glucemia central obtenida fue  $>140$  mg/dl (2 con glucemias de 166 mg/dl y una con glucemia de 153 mg/dl). No existieron diferencias significativas en cuanto a los episodios de alteración glucémica entre los pacientes con/sin analítica (Tabla 43).

Las cifras de hormonas estudiadas presentaron una amplia variación. La mayoría de analíticas fueron extraídas en normoglucemia (media de  $87.5 \pm 27.7$  mg/dl). Así pues, la media de insulina en las muestras obtenidas fue de  $4.3 \pm 4.8$  mU/L (rango 0.5-19.8), de péptido C:  $0.4 \pm 0.3$  nmol/L (rango 0.05-1.6) y en cuanto a los cuerpos cetónicos, AA:  $0.48 \pm 0.28$  mmol/L (rango 0.0006-0.115) y 3-HB:  $0.68 \pm 0.78$  mmol/L (rango 0.00-0.25). No se encontraron diferencias significativas en los niveles basales de insulina y péptido C entre los pacientes que presentaron alteraciones en la glucemia y los que no (Tabla 44A y 44B) ni tampoco en los valores de cuerpos cetónicos a excepción de la existencia de una diferencia estadísticamente significativa en los valores de 3-HB, siendo estos más elevados en los pacientes con hiperglucemia grave respecto a los que no presentaron hiperglucemia ( $0.10$  vs  $0.04$  mmol/L,  $p=0.03$ ), sin encontrarse ninguna otra diferencia en el resto de alteraciones de la glucosa (Tabla 45A). Similares resultados se obtienen cuando el grupo control son los pacientes que o han presentado ninguna alteración de la glucosa durante la monitorización (Tabla 45B).

**Tabla 43.** Comparación de las alteraciones encontradas en la glucosa según la disponibilidad de datos analíticos.

Los datos se expresan mediante números absolutos y porcentajes entre paréntesis. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test de Chi-cuadrado.

	Con analítica (n=40)	Sin analítica (n=20)	p
Hipoglucemia significativa	7 (17.5)	6 (30)	0.326
Hipoglucemia grave	5 (12.5)	6 (30)	0.155
Hiperglucemia significativa	12 (30)	10 (50)	0.130
Hiperglucemia grave	6 (15)	6 (30)	0.189

**Tabla 44 A.** Comparación de los valores de insulina y péptido C según la existencia de alteración en la glucemia.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

		n	Insulina (mU/L)		Péptido C (nmol/L)	
			Media	p	Media	p
Hipoglucemia significativa	Si	7	$3.95 \pm 2.6$	0.838	$0.33 \pm 1.8$	0.719
	No	28	$4.28 \pm 5.2$		$0.38 \pm 0.4$	
Hipoglucemia grave	Si	5	$4.14 \pm 2.3$	0.939	$0.37 \pm 0.2$	0.979
	No	30	$4.32 \pm 5.1$		$0.37 \pm 0.4$	
Hiperglucemia significativa	Si	11	$3.81 \pm 2.8$	0.624	$0.42 \pm 0.3$	0.578
	No	24	$4.51 \pm 5.5$		$0.35 \pm 0.3$	
Hiperglucemia grave	Si	5	$3.62 \pm 3.8$	0.739	$0.40 \pm 0.4$	0.812
	No	30	$4.41 \pm 5.0$		$0.36 \pm 0.3$	

**Tabla 44 B.** Comparación de los valores de insulina y péptido C según la existencia de alguna alteración en la glucemia respecto a los pacientes sin ningún tipo de alteración.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

	n	Insulina (mU/L)		Péptido C (nmol/L)	
		Media	p	Media	p
Hipoglucemia significativa	7	3.53 $\pm$ 2.7	0.502	0.32 $\pm$ 0.2	0.689
Pacientes sin alteraciones glucosa	20	5.01 $\pm$ 5.8		0.37 $\pm$ 0.4	
Hipoglucemia grave	5	4.14 $\pm$ 2.3	0.749	0.37 $\pm$ 0.4	0.971
Pacientes sin alteraciones glucosa	20	5.01 $\pm$ 5.8		0.37 $\pm$ 0.2	
Hiperoglucemia significativa	11	3.81 $\pm$ 2.8	0.448	0.42 $\pm$ 0.3	0.740
Pacientes sin alteraciones glucosa	20	5.01 $\pm$ 5.8		0.38 $\pm$ 0.4	
Hiperoglucemia grave	5	3.62 $\pm$ 3.8	0.620	0.40 $\pm$ 0.4	0.871
Pacientes sin alteraciones glucosa	20	5.01 $\pm$ 5.8		0.37 $\pm$ 0.4	

**Tabla 45 A.** Comparación de cuerpos cetónicos según la existencia de alteración en la glucemia.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

		n	AA (mmol/L)		n	3-HB (mmol/L)	
			Media	p		Media	p
Hipoglucemia significativa	Si	1	0.05	0.868	2	0.09 $\pm$ 0.01	0.986
	No	19	0.05 $\pm$ 0.03		28	0.09 $\pm$ 0.09	
Hipoglucemia grave	Si	1	0.053	0.868	2	0.09 $\pm$ 0.01	0.986
	No	19	0.05 $\pm$ 0.03		28	0.09 $\pm$ 0.09	
Hiperoglucemia significativa	Si	6	0.05 $\pm$ 0.02	0.860	12	0.08 $\pm$ 0.01	0.854
	No	14	0.05 $\pm$ 0.03		18	0.09 $\pm$ 0.01	
Hiperoglucemia grave	Si	5	0.05 $\pm$ 0.02	0.831	5	<b>0.02 <math>\pm</math> 0.02</b>	<b>0.011</b>
	No	15	0.05 $\pm$ 0.03		19	<b>0.08 <math>\pm</math> 0.08</b>	

AA: acetoacetato; 3-HB: 3-hidroxi-burirato

**Tabla 45 B.** Comparación de cuerpos cetónicos según la existencia de alguna alteración en la glucemia respecto a los pacientes sin ningún tipo de alteración.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

	n	AA (mmol/L)		n	3-HB (mmol/L)	
		Media	p		Media	p
Hipoglucemia significativa	1	0.05	0.864	2	0.09 $\pm$ 0.01	0.919
Pacientes sin alteraciones glucosa	13	0.05 $\pm$ 0.03		15	0.07 $\pm$ 0.08	
Hipoglucemia grave	1	0.05	0.864	1	0.07	0.919
Pacientes sin alteraciones glucosa	13	0.05 $\pm$ 0.03		15	0.07 $\pm$ 0.08	
Hiperoglucemia significativa	6	0.05 $\pm$ 0.02	0.843	8	0.06 $\pm$ 0.08	0.872
Pacientes sin alteraciones glucosa	13	0.05 $\pm$ 0.03		15	0.07 $\pm$ 0.08	
Hiperoglucemia grave	5	0.05 $\pm$ 0.02	0.938	5	<b>0.02 <math>\pm</math> 0.02</b>	<b>0.048</b>
Pacientes sin alteraciones glucosa	13	0.05 $\pm$ 0.02		15	<b>0.07 <math>\pm</math> 0.08</b>	

Para valorar la posible resistencia a la insulina en los pacientes con hiperglucemia, se calculó el índice HOMA-IR (glucemia mmol/L x Insulina mUL/2.5) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las analíticas pre-toma de estos pacientes. Así pues, los pacientes con hiperglucemia significativa (n=11) tenían un índice HOMA-IR medio de  $0.83 \pm 0.7$  mientras que en los que no presentaron hiperglucemia (n=24) fue de  $1.2 \pm 1.6$  (p=0.409). Algo similar sucedió en los pacientes con hiperglucemia grave (n=5,  $0.69 \pm 0.7$  vs n=30  $1.1 \pm 1.4$ ; p=0.534). Hallamos 4 pacientes con un índice HOMA-IR >3, en todos ellos la determinación de glucemia en el mismo momento se encontraba dentro de los valores normales. Tampoco se encuentran diferencias significativas entre los que presentaron hiperglucemia y los que no en el ratio glucosa/insulina (datos no mostrados).

También se ha realizado el índice HOMA-b ( $20 \times \text{insulina (mUL/ml)} / \text{glucemia (mmol/ml)} - 3.5$ ) para valorar la existencia de una disfunción en las células B pancreáticas pero tampoco se han encontrado diferencias significativas entre los grupos que han realizado alteraciones de la glucosa y los que no: ni dividiendo a los pacientes como pacientes sin ninguna alteración de la glucosa vs los que tienen alguna, ni tampoco al comparar los que presentan una alteración determinada con los que no presentan dicha alteración ( p. ej. :hipoglucemia si/no, hiperglucemia si/no) (datos no mostrados).

Al realizar un subanálisis de los 3 pacientes con glucemia central >140 mg/dl vemos que sólo uno de ellos tenía registrados episodios de alteraciones de la glucosa (hiperglucemia grave), los otros dos se mantuvieron euglicémicos durante la monitorización. Comparando estos tres pacientes con el resto de pacientes con analítica, se objetiva que tenían una menor edad gestacional al nacimiento (26.3 vs 28.9, p=0.05) que concuerda con un menor peso (703 vs 1126, p=0.01) y más días de vida en el momento del alta a igual edad postmenstrual (93 vs 63.4, p=0.03). Asimismo, precisaron más días de ventilación mecánica (17.2 vs 4.9, p=0.02) y sufrieron más episodios de infecciones nosocomiales (100% vs 27%, p=0.03); en el resto de variables estudiadas no se objetivaron alteraciones significativas.

Al valorar la existencia de diferencias en el perfil hormonal según el tipo de alimentación objetivamos que los pacientes alimentados mediante leche de madre, tienen una tendencia a presentar concentraciones sanguíneas de insulina menores (p=0.087), así como valores de péptido C significativamente menores (p=0.02) junto con cuerpos cetónicos, en concreto el 3-hidroxi-butilato, significativamente mayores (p<0.001) (Tabla 46).

**Tabla 46.** Comparación de las características hormonales y los cuerpos cetónicos según el tipo de alimentación recibida.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

	LM (n = 28)	LF (n = 12)	p
Glucemia (mg/dl)	63 $\pm$ 50	65 $\pm$ 31	0.890
<b>Insulina (mU/L)</b>	<b>3.1 <math>\pm</math> 3.2</b>	<b>7 <math>\pm</math> 6.6</b>	<b>0.087</b>
Índice HOMA	0.86 $\pm$ 1.3	1.5 $\pm$ 1.5	0.236
<b>Péptido C (nmol/L)</b>	<b>0.25 <math>\pm</math> 0.2</b>	<b>0.60 <math>\pm</math> 0.5</b>	<b>0.020</b>
AA (mmol/L)	0.52 $\pm$ 0.3	0.38 $\pm$ 0.2	0.335
<b>3-HB (mmol/L)</b>	<b>0.11 <math>\pm</math> 0.09</b>	<b>0.02 <math>\pm</math> 0.04</b>	<b>&lt;0.001</b>

AA: acetoacetato; 3-HB: 3-OH-butirato.

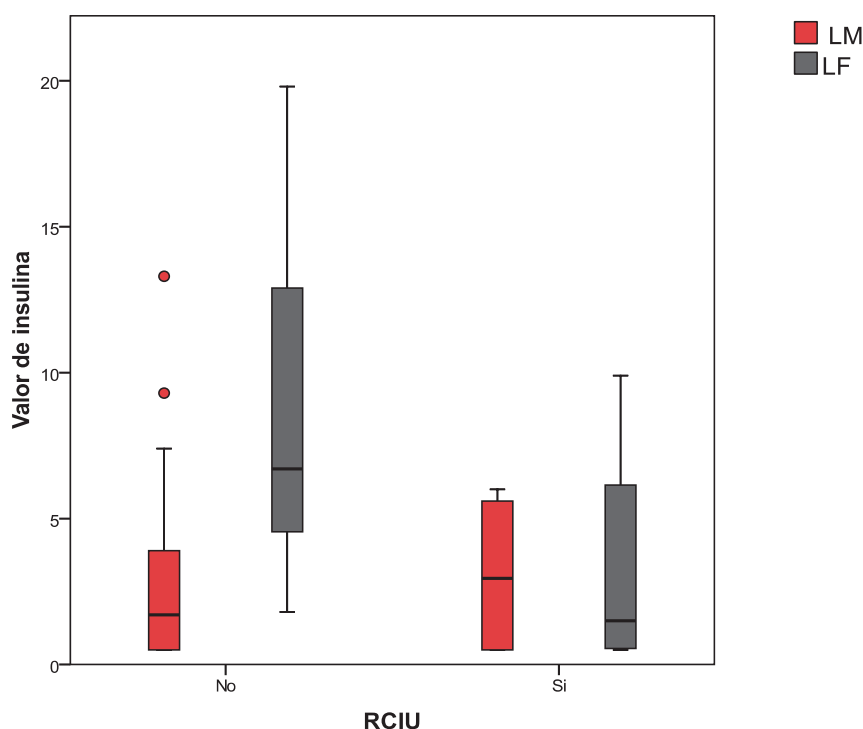
Si comparamos las características hormonales y de sustrato alternativo según la existencia de RCIU o la ausencia del mismo encontramos que no existen diferencias en los valores hormonales pero sí en los valores de glucemia central, siendo éstos más elevados en los pacientes con RCIU (92  $\pm$  31 vs 56  $\pm$  47, p=0.025), y también en los valores de 3-OH-butirato, que son significativamente inferiores (0.03  $\pm$  0.03 vs 0.1  $\pm$  0.09, p=0.002) (Tabla 47, Figura 35). Al valorar la existencia de diferencias dentro del grupo de RCIU según el tipo de alimentación, vemos que en los valores analíticos estudiados no se objetivan discrepancias estadísticamente significativas (datos no mostrados).

**Tabla 47.** Comparación de las características hormonales y los cuerpos cetónicos según la existencia de restricción de crecimiento intrauterino.

Los datos se expresan mediante media  $\pm$  DE. Se efectuaron comparaciones entre grupos mediante el test t de Student.

	RCIU (n = 11)	PAEG (n = 29)	p
<b>Glucemia (mg/dl)</b>	<b>92 <math>\pm</math> 31</b>	<b>56 <math>\pm</math> 47</b>	<b>0.025</b>
Insulina (mU/L)	3.2 $\pm$ 2.6	4.7 $\pm$ 1.7	0.397
Índice HOMA	0.75 $\pm$ 0.8	1.17 $\pm$ 1.5	0.413
Índice Ins/Glu	0.04 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.05	0.410
Péptido C (nmol/L)	0.38 $\pm$ 0.38	0.37 $\pm$ 0.33	0.968
AA (mmol/L)	0.45 $\pm$ 0.02	0.50 $\pm$ 0.03	0.694
<b>3-HB (mmol/L)</b>	<b>0.03 <math>\pm</math> 0.03</b>	<b>0.1 <math>\pm</math> 0.09</b>	<b>0.002</b>

Ins: insulina; Glu: glucemia; AA: acetoacetato; 3-HB: 3-OH-butirato.



**Figura 35.** Comparación de los valores de insulina en sangre según la existencia de restricción de crecimiento intrauterino en relación con el tipo de alimentación  
 Diagrama de cajas de Tukey de los valores de insulina en sangre según la existencia de RCIU en relación con el tipo de alimentación (LM, rojo; LF, gris).

No se ha encontrado correlación entre variables antropométricas y los valores de insulina, péptido C y 3-OH-butirato (Tabla 48).

**Tabla 48.** Correlaciones entre variables antropométricas y valores de insulina, péptido C y 3-HB en sangre.

Se reflejan los valores encontrados mediante correlaciones bivariantes usando el coeficiente de Pearson y entre paréntesis, la significación estadística (p).

	Insulina (mU/L)	Péptido C (nmol/L)	3-HB (mmol/L)
Peso al nacimiento, g	-0.334 (0.345)	-0.325(0.393)	0.047(0.806)
EG nacimiento, semanas	-0.410 (0.240)	-0.390(0.300)	-0.159(0.403)
Peso en el momento del estudio, g	-0.126 (0.729)	-0.284(0.459)	0,123(0.518)
EPM en el momento del estudio, semanas	0.188 (0.279)	-0.128(0.464)	0.074(0.697)
Peso Z-score al alta	0.098 (0.707)	0.415(0.267)	0.020(0.919)
Dif. Z-score de peso	0.255(0.478)	0.329(0.388)	-0.238(215)

EG: edad gestacional; EPM. Edad postmenstrual; Dif. Z-score: Z-score al alta – Z-score al nacimiento.





## **DISCUSIÓN**



# **1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

## **1.1. VALIDEZ EXTERNA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS**

Para establecer la aplicabilidad de los resultados obtenidos, se comparó la cohorte incluida con la población general de recién nacidos muy prematuros ingresados en nuestro centro en el mismo período. En nuestra cohorte de pacientes las características antropométricas al nacimiento son diferentes de las de los pacientes que no se reclutaron durante el periodo de estudio. Tienen aproximadamente una semana gestacional menos (28.4 vs 29.8 SG) y, en consonancia con ello, el peso (1100 g vs 1300 g), la talla (36 cm vs 38 cm) y el PC (25 cm vs 26 cm) también son menores. No obstante, en el momento del alta no existen diferencias significativas de peso entre los pacientes incluidos y los que no y todos los pacientes tienen una edad gestacional similar en el momento del alta hospitalaria. Dado que ni el peso al nacimiento ni la edad gestacional parecen ser factores de riesgo para presentar alteraciones en la regulación de glucemia en el momento del estudio, creemos que este hallazgo no modifica los resultados encontrados y que éstos pueden ser extrapolables a todos los recién nacidos muy prematuros.

## **1.2. EVOLUCIÓN CLÍNICA DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO: ALTERACIONES DE LA REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA EN EL PERÍODO POSTNATAL PRECOZ**

En cuanto a la alteración de la regulación de la glucemia en los primeros días de vida que requieren intervención terapéutica, existe un subgrupo de pacientes de nuestra cohorte (28.3%, n=17) que presentaron valores de glucosa anormales durante los primeros días de vida, tal y como se describe en la literatura, predominando los episodios de hiperglucemia (18.3%, n=11) sobre los de hipoglucemia (11.7%, n=7). El porcentaje de pacientes afectados varía mucho entre los diferentes estudios (Tabla 49); destacan los resultados obtenidos en un estudio previo realizado por nuestro grupo (191) en el que se encontró un porcentaje mucho mayor de episodios de glucemia anormal que en nuestra cohorte de estudio actual (94.7% de los recién nacidos muy prematuros, 36.8% hipoglucemia y 57.9% hiperglucemia). Esta diferencia podría ser debida a que en el estudio de Iglesias y cols, se utilizó un CGMS para la valoración del perfil glucémico mientras que en los pacientes que forman parte del presente

estudio, las determinaciones de glucemia practicadas las primeras semanas de vida eran intermitentes y se realizaban mediante glucómetro convencional.

**Tabla 49.** Resumen de las alteraciones de la glucemia encontradas por diferentes grupos durante los primeros días de vida.

Autor	Población		Medi	Alteración (mg/dl)		% afectos		Duración
	n	EG y/o PN		Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	
Iglesias (191)	38	≤ 32 SG ≤1500 g	C	≤40	≥180	36.8	57.9	10.5% Hipo ≥ 7d 13.2% Hiper ≥ 7d
Duvanel (221)	85 *	<34 SG	I	< 47	-	73	-	30% ≥ 6 det
Lucas (207)	661	<1850 g	I	< 47	-	66.5	-	21% ≥ 3d
Kaempff (175)	372	<30 SG	I		>180		58	-
Alexandrou (171)	113	<27 SG	I	< 47	>150	41	81	100% Hipo ≤ 3d 21.3% Hiper ≥ 6d
Hays (173)	82	<1000 g	I	-	>150	-	57	30% > 7d
Kao (176)	201	<31 SG y <1000g	I	<40	>180	5	38	-
Alsweiler (244)	454	<30SG o <1500 g	I	-	>155	-	19.4	-
Beardsall (190)	192†	<1500 g	C	<47	>180	17	33	-

Medi: tipo de medición; \*SGA; † Grupo control; SG: semanas gestación; PN: peso nacimiento; Hipo: hipoglucemia; Hiper: hiperglucemia; I: intermitente; C: continuo; d: días; det: determinaciones.

Analizando el momento de aparición de estas alteraciones, la literatura refiere que la hipoglucemia clásicamente se objetiva el primer día de vida pero que los episodios de hiperglucemia se prolongan sobre todo durante la primera semana (188); nuestras observaciones corroboran estos datos, ya que la hipoglucemia predomina el primer día de vida (85.7% de los pacientes que presentaron una hipoglucemia los primeros días de vida fue en las primeras 24 horas). En el momento del nacimiento, el recién nacido deja de recibir el aporte continuo de nutrientes que mantenía su glucemia en límites adecuados durante la etapa fetal, y se han descrito factores en el prematuro que fomentan la aparición de esta desregulación en las primeras horas de vida, como son los depósitos hepáticos de glucógeno escasos (50), la limitación enzimática de la GNG (55–57) y la dificultad para la creación de cuerpos cetónicos (27,50,51,61,62). Al iniciar la infusión de nutrientes (ya sea en forma de nutrición parenteral completa o simplemente de una perfusión con glucosa) estos episodios de hipoglucemias iniciales habitualmente desaparecen, como mínimo mientras los pacientes siguen recibiendo

aportes endovenosos continuados. En cuanto a la hiperglucemia, a pesar de que el inicio también suele ser temprano (en el 81.8% de los pacientes en las primeras 48 horas), su duración es mayor (media de días de vida a la resolución de  $5.0 \pm 3.2$  días) y esto puede explicarse porque algunos de los mecanismos subyacentes se prolongan en el tiempo (procesamiento deficiente de la proinsulina (208), falta de supresión de la liberación de glucosa hepática al administrar aportes endovenosos de glucosa exógena (65,66), resistencia periférica a la insulina (208,213), existencia limitada de tejido dependiente de insulina (28,208), presencia de situaciones clínicas graves y estrés (69,246,251) y administración de determinados fármacos (28)), y son menos susceptibles de solventarse a corto plazo que los que predisponen a la hipoglucemia.

### **1.3. CARACTERÍSTICAS DE CRECIMIENTO Y ALIMENTACIÓN DE LA COHORTE**

A pesar de que las medidas antropométricas al nacer de la cohorte estudiada se encontraban dentro de los valores considerados normales para la edad gestacional, en el momento del alta, un 60% de nuestros pacientes presentaban un retraso de crecimiento extrauterino ( $\leq -1.5$  Z-score de peso). El problema que representa el crecimiento de los recién nacidos prematuros en las unidades neonatales es un tema ampliamente descrito en la literatura. Clark y cols (282) encontraron un 28% de recién nacidos prematuros con una restricción de crecimiento extrauterina (RCEU) definida como peso  $< P10$  para la edad postmenstrual en el momento del alta en una población de 23970 recién nacidos entre 23 y 34 SG. Resultados similares encuentran Lima y cols (283) en una población de 570 recién nacidos de muy bajo peso, en los que un 26% presentan un peso en el momento del alta  $< -2$  Z-scores del teórico para edad corregida; en este estudio observamos que, al igual que lo que sucede en nuestra población, la media del Z-score de peso en el momento del alta se sitúa en  $-1.54$  (aunque su Z-score de peso al nacimiento es de  $-0.96$  en contraposición al  $0.03$  de nuestros pacientes) y esta restricción es peor en los pacientes con RCIU (alrededor de  $-2.6$  DE en nuestros pacientes y  $-2.07$  en la cohorte de Lima). En un estudio encabezado por Lemons (284) en el que se recogen datos perinatales y de morbilidad hospitalaria de 4438 pacientes con peso al nacimiento  $\leq 1500$  g nacidos durante 1 año en 14 centros de EEUU, se objetiva que un 97% de los pacientes presentan un peso  $< p10$  a las 36 semanas de EPM, basándose en las curvas de crecimiento intrauterino de Alexander (teniendo en cuenta una mortalidad global de un 17%, la población de estudio a las 36 semanas de EPM serían 3684 recién nacidos de muy

bajo peso). A pesar de las diferentes incidencias encontradas por los autores que podrían ser debidas a la utilización de diferentes curvas de crecimiento y estrategias nutricionales, lo que queda patente es la relevancia de la restricción del crecimiento postnatal en los pacientes muy prematuros en las UCIN. Este fallo de medro puede ser causado por diferentes factores que interactúan como una inadecuada nutrición, morbilidad que afecta el requerimiento de nutrientes, anomalías endocrinas, lesiones de sistema nervioso central y administración de diferentes fármacos que pueden influir en el metabolismo de los nutrientes (285). Así pues, nuestros hallazgos se asemejan a lo descrito por otros autores en pacientes de características similares. En todo caso, nuestros datos no han mostrado una relación entre una trayectoria de crecimiento intrahospitalario más o menos adecuada y la presencia de alteraciones en la regulación de la glucosa al alta. No obstante, estudios que han valorado el papel del RCEU en la existencia de desregulaciones glucémicas en RNMP han encontrado resultados discordantes; mientras que Mola-Schenzle refiere que los pacientes con perfiles glucémicos más estables presentan un mejor crecimiento intrahospitalario (264), Staffler y cols, no encuentran dicha asociación, lo que concuerda con lo encontrado en nuestros pacientes (263).

Otro punto de interés es la variabilidad en el aporte hídrico y energético encontrada en nuestra muestra, y que resultó más marcada en los neonatos alimentados mediante lactancia materna exclusiva. Este hecho podría deberse a que estos pacientes alimentados con leche materna lo hacen a demanda, lo que implica que no comen una cantidad estable y pautada. Además, se debe tener en cuenta que el cálculo del volumen ingerido al pecho se ha realizado mediante la técnica de la doble pesada, que es un método poco exacto de cálculo (286), pero el único que nos permite una aproximación, y que tampoco se ha medido la composición de leche de cada madre sino que se han utilizado valores estándar de referencia (277), con lo que también estos puntos podrían contribuir en la variabilidad encontrada. Aunque la ingesta tampoco fue determinante en la aparición de episodios de hipo-hiperglucemia, estos factores también se han tenido en cuenta en la interpretación de los resultados.

## 2. MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA

### 2.1. SEGURIDAD Y EXACTITUD DEL MÉTODO

En nuestra población no hemos encontrado ningún efecto adverso secundario a la colocación del sensor y el dispositivo ha sido muy bien tolerado por los pacientes. Este hecho va en consonancia con lo descrito en los estudios que han valorado la seguridad del método en recién nacidos, tanto en prematuros (188,190,191,287,288) como en recién nacidos a término (170). De igual modo, hemos demostrado que es un método fiable, con buena correlación entre glucosa plasmática y glucosa intersticial ( $r=0.869$ ,  $p<0.001$ ), muy similar a lo publicado en otros estudios tanto en pacientes neonatales (188,191,287) como en otras poblaciones como pacientes diabéticos adultos (120,121,123) y pediátricos (128,129) o pacientes en UCI (164,168). El hecho de no haber detectado glucemias capilares  $>180$  mg/dl hace que no podamos valorar si persiste esta buena correlación en periodos de hiperglucemia grave que algunos autores no habían encontrado (188) en contraposición a la excelente correlación demostrada por nuestro grupo anteriormente (191). En cuanto a la correlación entre la glucemia y la glucosa intersticial en hipoglucemia existen también opiniones dispares en la literatura: algunos grupos encuentran buenas correlaciones (120) pero la mayoría refiere resultados similares a los encontrados por nosotros, tanto en el presente estudio como en estudios previos (121,123,191). En la misma línea, la media de la diferencia entre la glucosa del CGMS y la glucemia capilar fue de  $-0.57 \pm 9.84$  mg/dl (95% CI  $-1.53$  a  $0.38$  mg/dl) en consonancia con lo encontrado en otros estudios en recién nacidos (Beardsall  $-1.08$  mg/dl (188), Beardsall  $-0.36$  mg/dl (287), Iglesias Platas  $-0.51$  mg/dl (191)). Otro criterio que evalúa la precisión del sensor de glucosa intersticial es la MARD que se considera óptima cuando es  $<28\%$  a no ser que el paciente se mantenga con glucemias  $<100$  mg/dl, ya que la MARD óptima es entonces  $<18\%$  (147,278). En nuestra muestra, la MARD en rangos glucémicos inferiores a  $100$  mg/dl fue de  $9.4\% \pm 7.1$  y en los rangos superiores fue de  $8.8\% \pm 6.3$ , por lo que estaría dentro de los rangos que se consideran correctos y serían unos datos incluso superiores a los obtenidos en población críticamente enferma adulta ( $19.7\% \pm 18.3$  en el estudio de Goldberg (164)) y pediátrica ( $15.3\%$  según Bridges (168)) y en pacientes diabéticos tanto adultos (Zick (123) reporta MARD de  $12.5\% \pm 4.4$  y Tanenberg (121) del  $19\%$ ) como pediátricos (Schiaffino (128) con una MARD del  $13\%$ ). El único estudio que intenta valorar de manera exhaustiva la



monitorización continua de glucosa en una población similar a la nuestra (RNMP) es el de Beardsall y cols (287) y los resultados que obtienen son similares tanto en la correlación con la glucemia capilar ( $r=0.94$ ), como de diferencia media ( $-0.38$  mg/dl) y de MARD (8.8%). Otro aspecto a destacar es la congruencia de valores de ambos métodos que lleva a tener lecturas fiables por parte del CGMS y permite utilizarlo como valor de referencia en la práctica clínica. En nuestra población, sólo se hubiera tratado de manera incorrecta al paciente (por exceso o por defecto) en un 1.7% de las lecturas; no obstante, se debe tener en cuenta que en esta comparación se están valorando cifras de manera aislada y que, quizá, al valorar la tendencia de la glucosa medida por el CGMS, los errores de tratamiento disminuirían.

## **2.2. DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS MEDIANTE CGMS: FRECUENCIA, MAGNITUD Y DURACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN LA GLUCOSA**

Mediante el presente estudio hemos puesto al descubierto la existencia de alteraciones en la homeostasis de la glucosa en pacientes RNMP en el momento en el que alcanzan la edad de término o cercana al término. Se ha podido demostrar mediante CGMS que casi la mitad de estos pacientes presentan desregulación de la glucosa (46.7%), siendo más prevalente la hiperglucemia que la hipoglucemia (22 pacientes vs 14 pacientes) y con aproximadamente dos tercios (64.3%,  $n = 18$ ) de los episodios registrados dentro de los considerados graves. Otro aspecto interesante es la recurrencia, ya que la mitad de los pacientes que presentaron hiper y/o hipoglucemia, lo hicieron en más de una ocasión durante el período de monitorización y destaca también la persistencia, con una duración prolongada en el tiempo de los periodos de glucemia anormal, con una media de tiempo en hipoglucemia de  $2.9 \pm 2.8$  horas/paciente afecto y en hiperglucemia de  $4.0 \pm 4.0$  horas/paciente afecto. A pesar de estos resultados, ningún paciente presentó sintomatología clínica compatible y no precisaron ninguna intervención terapéutica.

Un estudio realizado por Lucas y cols en 1988 (207) ya puso de manifiesto la frecuente existencia de episodios de hipoglucemia en recién nacidos prematuros con peso al nacimiento  $< 1000$  g durante el primer mes de vida (39%) y también describió que este problema no afectaba solamente a los pacientes con menor peso al nacimiento ya que en un 10% del global de la cohorte estudiada (peso al nacimiento  $< 1850$  g), estos episodios persistían más allá del mes de vida, incluso hasta los dos meses en un 2.4% de los recién nacidos. Unos 10 años más tarde, Hume y cols (73) valoraron la vulnerabilidad de la regulación de la glucosa en pacientes

prematuros al acercarse el alta hospitalaria, realizando estudios de metabolitos y hormonas relacionadas con la regulación glucémica a pacientes que habían nacido prematuramente (25-36 SG). Mediante mediciones intermitentes fueron capaces de demostrar que un 17.7% de niños presentaban hipoglucemias asintomáticas más o menos prolongadas. Parece que existen diferentes momentos críticos de vulnerabilidad en la regulación de la glucosa en los prematuros. En un reciente estudio del grupo de Mola-Schenzle (264) se objetivó la presencia de hipoglucemias e hiperglucemias en prematuros estables en el momento en que pasaban a una alimentación enteral total. Estos autores monitorizaron mediante un CGMS a 41 prematuros con edad gestacional al nacimiento <32 SG y peso al nacer <1500 g y los estratificaron en dos grupos: G1, aquellos pacientes con peso al nacimiento <1000g (n=23) y G2, los que pesaban entre 1000-1500 g al nacer (n=18). La mediana de EPM en el momento de la monitorización en ambos grupos fue de 33 semanas. En este contexto, los autores encontraron que un 87% de los pacientes del G1 y el 67% del G2 presentaban fluctuaciones de los niveles de glucosa intersticial más allá de los niveles considerados normales (78% del total de la cohorte), siendo más prevalentes los episodios hiperglucemia aislada (37%), frente a los episodios mixtos (29%) o hipoglucemia aislada (12%). Estas proporciones, aunque con porcentajes más bajos, son las que encontramos en nuestros resultados siendo los episodios de hiperglucemia los más frecuentes (23%), seguidos de los mixtos (13.3%) y de los hipoglucémicos (10%). Esta diferencia en la incidencia encontrada entre ambos estudios podría ser debida a dos factores: por un lado, en nuestro estudio sólo consideramos que existe un episodio de hipoglucemia y/o hiperglucemia cuando su duración es  $\geq$  a 30 minutos, en cambio, Mola-Schenzle y cols (264) contabilizan cualquier valor que quede fuera de los límites preestablecidos independientemente de su duración (32% de los episodios de hipoglucemia y un 4% de los de hiperglucemia tienen una duración menor a 10 minutos y un 32% de los episodios de hipoglucemia y un 57% de los de hiperglucemia tienen una duración entre 10 y 30 minutos). Por otro lado, podría suceder que algunos de los mecanismos etiopatogénicos implicados en las alteraciones del metabolismo de la glucosa vayan madurando con el paso del tiempo ya que en su cohorte, la mediana de semanas de EPM en el momento del estudio es 33 semanas y en el nuestro es de 37.6 semanas. Como hemos comentado con anterioridad, la existencia de un desbalance en la regulación de la glucosa ha sido ampliamente descrita en los primeros días de vida de los neonatos muy prematuros y se han postulado diversas causas que podrían estar implicadas en la dificultad que presentan para mantenerse en normoglicemia durante las primeras semanas de vida. Los recién nacidos inmaduros pueden producir glucosa

vía glucogenolisis y GNG pero lo hacen de una manera limitada ya que tienen una disminución de la actividad de algunos de los enzimas claves como la glucosa-6-fosfatasa (56,57). Además, tanto los depósitos hepáticos de glucógeno como los depósitos de grasa son escasos ya que su formación tiene lugar predominantemente en el tercer trimestre (50) y la capacidad de lipólisis es menor (27,51,61,62), lo que condiciona una capacidad limitada para la producción de sustratos alternativos vía glucogenolisis, GNG y cetogénesis, provocando una inadecuada respuesta contrarreguladora que a su vez, se acompaña de una menor respuesta al glucagón (54,70–73) probablemente por encontrarse en desarrollo y no estar completamente coordinada. Del mismo modo, múltiples factores favorecen la hiperglucemia. Por un lado, existe una inmadurez hormonal marcada por la presencia de mayor cantidad en plasma de proinsulina (dificultando la entrada de la glucosa a las células ya que su potencia es menor) y por una menor liberación de incretinas que estimulan la liberación pancreática de insulina (249). Estos aspectos se asocian a una tendencia a la resistencia periférica a la insulina (208,213) y una menor existencia de tejido dependiente de la insulina, sobre todo de tejido adiposo, dando lugar a una menor captación periférica de glucosa (28,208), hecho que entremezclado con situaciones clínicas estresantes que aumentan las cifras de hormonas contrarreguladoras (69,246,251) y con determinados fármacos (28), dan lugar a un riesgo aumentado de aparición de hiperglucemia.

Así pues, es posible que la persistencia de estas alteraciones de glucosa que encontramos tanto en nuestra cohorte como en la de Mola-Schenzle (264) pueda ser secundaria a la falta de resolución de algunos de estos aspectos. Por ejemplo, parece que la actividad de algunos componentes de las vías de la glucogenolisis y la GNG, como el enzima glucosa-6-fosfatasa, persiste baja en lactantes nacidos prematuramente (57). Asimismo, la respuesta al glucagón puede ser inadecuada hasta los 3 meses de vida en pacientes prematuros (71) y la coordinación de la respuesta contrarreguladora se ha visto que puede estar alterada en el momento del alta (72). Todos estos puntos, predisponen a esta población de pacientes pretérminos cercanos al alta domiciliaria, a padecer episodios hipoglucémicos de repetición. Si tenemos en cuenta los factores relacionados con la hiperglucemia de estos recién nacidos durante los primeros días de vida, vemos que muchos de ellos ya no pueden explicar la persistencia de esta alteración más allá de las primeras semanas de vida: son pacientes estables, sin medicación, sin aportes exógenos de glucosa y con nutrición enteral total, que se sabe que es el principal estímulo de liberación de las incretinas. Un punto que quizá podría influir es la composición corporal de los recién nacidos prematuros a la edad de

término. Existen algunos resultados controvertidos en la literatura al respecto probablemente debido a diferencia en las poblaciones estudiadas (289) edad gestacional, edad postmenstrual, RCIU,...) y a la imprecisión de los métodos de medición. No obstante, en lo que sí están de acuerdo la mayoría de estudios es en que los prematuros, al llegar a la edad de término, pesan y miden menos, y que tienen una menor cantidad de masa magra de manera estadísticamente significativa en comparación con los recién nacidos a término (289,290). En cuanto a la cantidad de tejido adiposo, existen estudios que refieren una cantidad aumentada (290,291) (con un porcentaje de masa grasa corporal también aumentado) que se contraponen a aquellos que existe una menor cantidad de masa grasa (289). Así pues, la influencia que puede tener esta diferente composición de tejidos insulino-dependientes en la regulación de la glucosa no está definida. Además de este aspecto, podría ser que la existencia de una disfunción en el procesamiento de la insulina o la persistencia de cierto grado de resistencia a la insulina determinaran la perpetuación de los episodios de hiperglucemia; no obstante, no existen estudios que demuestren estas hipótesis. Además, se debe tener en cuenta que quizá la evolución clínica de estos pacientes puede modificar su predisposición de base y hacer más susceptibles a subgrupos de pacientes determinados. En un estudio de Mitanchez y cols (208) observan que la tendencia a la hiperglucemia en prematuros de entre 24 y 30 SG a la semana de vida podría ser secundaria a una inmadurez en el procesamiento de la insulina, con el consecuente aumento de liberación de proinsulina, y también a una resistencia periférica a la insulina; no obstante, en este estudio no se separan los hallazgos analíticos según edad gestacional para ver si existen diferencias y tampoco realizan analíticas en diferentes momentos de la evolución de los pacientes, con lo que se desconoce si estas alteraciones varían a lo largo del tiempo con la edad cronológica o postmenstrual o por lo contrario, se mantienen.

Un punto interesante es que parece que la existencia de hiperglucemia en el periodo neonatal en corderos prematuros exacerba la apoptosis de las células  $\beta$  y afecta la expresión del mRNA de algunos genes implicados en el desarrollo y en el metabolismo de la glucosa de este grupo celular (292). Por lo tanto, si estos hallazgos estudiados en experimentación animal fueran extrapolables a los recién nacidos prematuros, existiría un incremento del riesgo de DM tipo 2 que podría verse empeorado en aquellos pacientes que presentaran hiperglucemias en los primeros meses de vida.

De todos modos, lo que sí es destacable es que en el momento del estudio, en pacientes estables a punto de ser dados de alta a su domicilio, persisten fluctuaciones de la glucosa con episodios más o menos prolongados, graves y recidivantes tanto de hiper como de hipoglucemias. Ambas alteraciones acontecidas durante el periodo neonatal (sobre todo precoz) en recién nacidos muy prematuros se han relacionado con posibles efectos adversos en el neurodesarrollo, si bien es cierto que existe mucha controversia al respecto. Además, la hiperglucemia se ha relacionado con aumento de la morbilidad (172,173,176,177,246) y mortalidad durante el ingreso (171,173,176,246), aunque se debe tener en cuenta que nuestro grupo de estudio ya no se encuentra en periodos de inestabilidad clínica.

Alexandrou y cols (171) relacionan la existencia de hiperglucemia durante el primer día de vida con una reducción de sustancia blanca en la RM realizada a la edad de término en pacientes prematuros de edad gestacional al nacimiento  $\leq 27$  SG. Van der Lugt y cols (254) observan que aquellos pacientes muy prematuros ( $< 32$  SG) que presentaron glucemias  $\geq 180$  mg/dl durante al menos 12 horas presentan mayor incidencia de alteraciones neurológicas y/o del comportamiento a los 2 años de vida. Lucas y cols (207) refieren que en su cohorte de recién nacidos prematuros de  $< 1850$  g, los que presentaban persistentemente episodios de glucemia  $< 46$  mg/dl, a los 18 meses de vida obtenían una peor puntuación tanto en los ítems de desarrollo motor como mental de la escala de Bayley. En esta línea, Duvanel y cols (221) sugieren que episodios recurrentes de hipoglucemia moderada en recién nacidos prematuros pequeños para edad gestacional afectan negativamente al neurodesarrollo. Por lo tanto, y a pesar de que no se ha demostrado fehacientemente que estas alteraciones (sobre todo cuando hablamos de las asintomáticas) afecten realmente al desarrollo neurológico de los recién nacidos muy prematuros, sí que existen estudios en esta dirección con lo que la relevancia en el neurodesarrollo de las fluctuaciones glucémicas demostradas en el momento del alta habrán de ser objeto de futuras investigaciones.

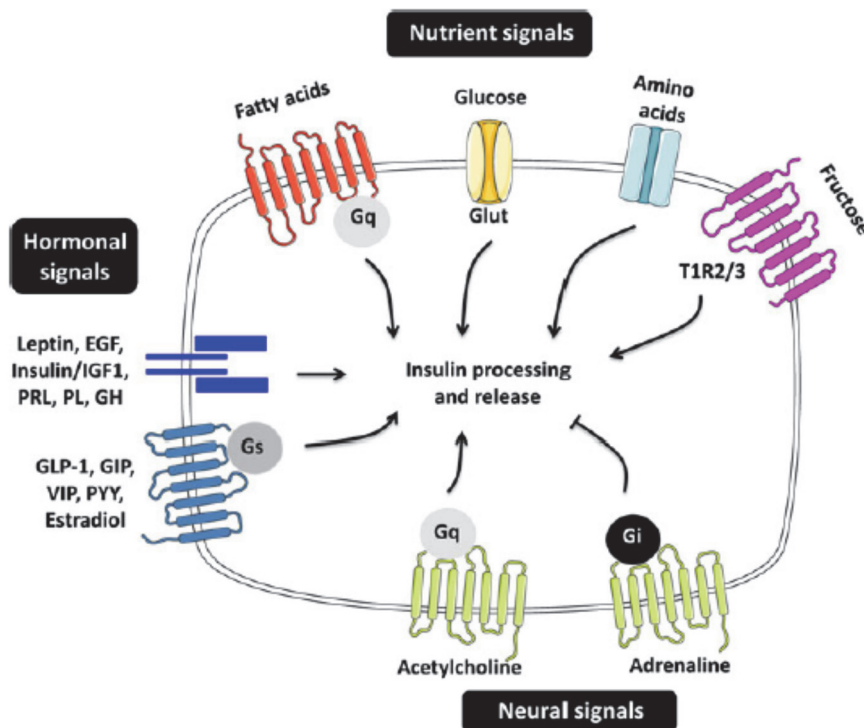
### **3. RESPUESTA GLUCÉMICA A LA ALIMENTACIÓN. TRASTORNOS DE LA GLUCOSA. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA HIPOGLUCEMIA Y LA HIPERGLUCEMIA**

#### **3.1. CURVA DE NORMALIDAD CON LA INGESTA: RESPUESTA GLUCÉMICA A LA ALIMENTACIÓN**

Mediante el análisis de los datos de la medición con CGMS se ha construido la curva de normalidad de glucemia en respuesta a la ingesta en pacientes muy prematuros cercanos al alta, una información que hasta el momento no había sido reportada. Comparando nuestros resultados con lo descrito en la literatura sobre curvas de glucemia en adultos sanos en respuesta a diferentes tipos de alimentos, vemos que existe una similitud en cuanto a la forma de la curva, con niveles mínimos antes de la comida, aumentando durante la misma y disminuyendo progresivamente después (293–297). No obstante, el tiempo en el que se alcanza el máximo después de la ingesta es diferente: nuestra cohorte tarda unos 60 minutos ( $56 \pm 36$  minutos) mientras que en los adultos, este pico glucémico se produce antes (entre 30 y 45 minutos según el tipo y composición del alimento ingerido) (293–297), lo que podría ser debido a que nuestra cohorte presenta un tiempo medio de toma de  $26 \pm 16$  minutos, mientras que los adultos podría ser que ingirieran los alimentos más rápidamente (aunque no se ha encontrado reflejado en la literatura consultada ningún artículo que refiera de manera concreta en cuanto tiempo los adultos ingieren los diferentes alimentos estudiados); además, podría ser que la velocidad de absorción de nutrientes fuera diferente según la edad del paciente. En cuanto al mínimo, en nuestra cohorte éste se sitúa justo antes del inicio de la siguiente toma; en los adultos, el mínimo encontrado es a los 120 minutos, pero se debe tener en cuenta que las curvas en adultos se suelen realizar mediante valoraciones de la glucosa hasta ese momento, por lo que no se dispone de información sobre cómo serían los valores de glucemia más allá de las 2 horas posteriores a la ingesta (293–297).

Al valorar la existencia de diferencias en la curva según el tipo de alimentación, se observa que aunque la forma de la misma sea similar, con un incremento progresivo después de la toma y un descenso posterior, llama la atención que los pacientes que toman LM tienen en todo momento unos valores de glucosa superiores a los de los que se alimentan mediante LF. Estos hallazgos no se explican por diferencias en el grupo de LM en cuanto al aporte hídrico

( $19.2 \pm 5.9$  vs  $20.5 \pm 2.8$  ml/kg/toma) ni energético ( $14.6 \pm 4.8$  vs  $16.4 \pm 2.5$  kcal/kg/toma) ni de hidratos de carbono ( $1.3 \pm 2.5$  vs  $1.7 \pm 2.3$  g/kg/toma), aunque, como ya se ha comentado, el cálculo de los aportes ingeridos es teórico. Estudiando la posibilidad de que exista una respuesta hormonal distinta, se objetiva una tendencia a una insulinemia basal superior en los pacientes alimentados mediante leche de fórmula respecto a los alimentados con lactancia materna ( $3.1$  mU/L  $\pm$   $3.2$  vs  $7.0$  mU/L  $\pm$   $6.6$ ,  $p$  0.087), además de unos valores de péptido C significativamente superiores ( $0.25$  nmol/L  $\pm$   $0.2$  vs  $0.60$  nmol/L  $\pm$   $0.5$   $p$  0.02) y de 3-hidroxi-butirato significativamente menores ( $0.11$  mmol/L  $\pm$   $0.09$  vs  $0.02$  mmol/L  $\pm$   $0.04$ ,  $p$  < 0.001). Esta diferencia en la secreción de insulina que encontramos en nuestros pacientes también ha sido descrita en otros estudios, como los realizados en lactantes de 3 a 6 meses de vida en los que se infiere una mayor insulinemia basal en los pacientes alimentados mediante fórmula (estudiado de manera indirecta mediante la medición de péptido-C urinario) (298). Existen otros autores que refieren unos valores de insulina basal tanto en recién nacidos a término durante la primera semana de vida (60) como en lactantes de 9 meses (298) sin diferencias según el tipo de alimentación; no obstante, lo que sí evidencian es una mayor respuesta a la alimentación en los niños alimentados mediante fórmula, con niveles plasmáticos superiores (52,299) y respuestas más prolongadas (298). La causa de estas diferencias no están claras, y quizá una diferente composición de la leche, con un mayor aporte proteico a través de la LF, podría ser la causa de una mayor secreción de insulina ya que aminoácidos como la alanina, la arginina, el aspartato y el glutamato son sustancias que favorecen la exocitosis de los gránulos de insulina y optimizan la oxidación de la glucosa (300). Otra posible explicación sería la existencia de un patrón diferente de hormonas del eje entero-insular implicadas en dicha secreción. Tanto en el estudio de Lucas (52) como en el de Salmenperä (301) se objetiva una mayor secreción de GIP después de la ingesta tanto en NNT como en lactantes alimentados con leche de fórmula respecto a los alimentados con LM. El GIP parece ser un importante potenciador de la liberación pancreática de insulina inducida por glucosa (64) y se ha objetivado que los NNPT de 3 semanas de vida son capaces de presentar una elevación posprandrial del mismo (64); por lo tanto, si en los niños alimentados con LF los niveles de GIP son superiores, esto podría dar lugar a una mayor insulinemia (Figura 36) .



**Figura 36.** Esquema de la regulación de la secreción de insulina a través de nutrientes, hormonas y señales neurales.

EGF: factor de crecimiento epidérmico; IGF: factor de crecimiento insulínico; PRL: prolactina; PL: lactógeno placentario; GH: hormona de crecimiento; GLP: péptido similar a glucagón; GIP: polipéptido inhibitorio gástrico; VIP: polipéptido intestinal vasoactivo; PYY: péptido YY; G: proteína fijadora del nucleótido guanina; Glut: transportador de glucosa; T1R: tast receptor type 1 member. Extraído de Regazzi y cols, 2016 (300).

En cuanto a los valores de cuerpos cetónicos, en la literatura se describen valores superiores en los pacientes alimentados con LM (51,52) al igual que lo encontrado en nuestra cohorte, pero son estudios realizados en NNT en la primera semana de vida; en pacientes prematuros, Hawdon y cols no encuentran diferencias según el tipo de alimentación (51). El hecho que los pacientes alimentados mediante LM presenten una mayor cetonemia podría ser secundario a la presencia de sustancias en la LM que no están presentes de igual manera en la LF. Algunos autores refieren la existencia de lipasa en la LM como causa de un aumento de la cetogénesis (51) mientras que otros sugieren una mayor biodisponibilidad de la carnitina como posible explicación (302).

Así pues, podríamos argumentar que en los pacientes alimentados mediante LF, el hecho que las concentraciones de insulina sean superiores favorecería la entrada de glucosa al interior celular (disminuyendo la glucemia de estos pacientes) y también podría disminuir la producción de cuerpos cetónicos dado su papel inhibitorio de la cetogénesis.



En cuanto al péptido C, se sabe que tiene una función esencial en el plegamiento de la proinsulina y que se libera de manera equimolar a la insulina hacia el torrente sanguíneo (6) lo cual concuerda con los niveles más elevados que se encuentran en el grupo de LF. Además, en los últimos años, recientes estudios en humanos han objetivado su influencia en la función nerviosa y renal de los pacientes con DM tipo 1, así como su capacidad para aumentar la utilización de glucosa en todo el cuerpo sobre todo a expensas de una mayor utilización en músculo estriado (303). Así pues, quizá un péptido C aumentado podría contribuir a la disminución de la glucemia por un aumento en su utilización; no obstante, no queda claro que en humanos con DM tipo 1 la administración de péptido C juntamente con insulina mejore el control glucémico (304). Por lo tanto, parece que el perfil hormonal encontrado es más un efecto que una causa de los valores de glucosa en ayuno. De todos modos, se debe tener en cuenta que la media de ambos grupos está dentro de los valores considerados normales.

Al valorar la curva de glucosa en relación al crecimiento extrauterino, se objetiva que los pacientes con una RCEU presentan unos valores de glucosa medios en todos los puntos del ciclo de alimentación superiores a los de los pacientes con un crecimiento correcto. Al abordar este aspecto, se objetivan algunas diferencias significativas entre el curso clínico del grupo de pacientes con RCEU y los que presentaron un correcto crecimiento durante su ingreso en la unidad neonatal: los pacientes con RCEU tuvieron una mayor incidencia de sepsis (tanto precoz como nosocomial), más episodios de hiperglucemia las primeras semanas de vida y una mayor necesidad de nutrición parenteral prolongada. Además, tenían un mayor índice ponderal al nacimiento y, a pesar de tener mayor edad postmenstrual en el momento del estudio y más días de vida al alta, presentaban un menor peso tanto al iniciar el estudio como en el momento del alta. Destaca también que los pacientes con RCEU se alimentaban mayoritariamente mediante LM (LM 90.9% vs LF 9.1%,  $p=0.001$ ). Al realizar un estudio multivariante de estas variables respecto a los valores de la curva de glucosa en diferentes momentos de la toma, vemos que el RCEU, por sí mismo, contribuye de manera independiente en los valores obtenidos en la misma ( $p < 0.001$ ), asimismo, existen otras variables como la LM, la sepsis nosocomial y la NP prolongada parecen tener también influencia en la construcción de la curva (Tabla 50).

**Tabla 50.** Valores  $\beta$  ajustados y significación estadística obtenida en el estudio multivariante de las variables relacionadas con el RCEU.

	Valor $\beta$ ajustado	p
<b>Retraso Crecimiento Extrauterino</b>	<b>0.146</b>	<b>&lt;0.001</b>
Sepsis precoz	- 0.036	0.285
<b>Sepsis nosocomial</b>	<b>- 0.144</b>	<b>&lt;0.001</b>
Hiperglucemia precoz	- 0.013	0.703
<b>Nutrición parenteral prolongada</b>	<b>0.108</b>	<b>0.005</b>
<b>Lactancia materna</b>	<b>0.075</b>	<b>0.038</b>
Edad postmenstrual en el momento de estudio	- 0.055	0.164

Los niños con antecedente de RCIU tienen una curva glucémica diferente en respuesta a la ingesta. Los valores al inicio y durante la toma son significativamente menores que en los pacientes de PAEG, aunque la última parte de la curva no presenta diferencias significativas. Destaca que en la postoma, que es el momento donde los pacientes suelen realizar los episodios de hiperglucemia (73±51 minutos), no encontramos diferencias significativas en la media de los valores de glucosa entre ambos grupos, aunque sería de esperar que los RCIU presentaran valores medios superiores. Este hecho podría explicarse por la existencia de una mayor variabilidad en las cifras de glucemia: los pacientes con RCIU tienen tendencia a presentar cifras máximas superiores que los pacientes con PAEG (188.1 ± 87.8 mg/dl vs 136.6 ± 38.3 mg/dl, p=0.070) y unas cifras mínimas significativamente inferiores (48.2 ± 9.5 mg/dl vs 57.1 ± 13.1 mg/dl, p=0.031), lo que conlleva una mayor diferencia entre ambos extremos (139.9 ± 92.9 mg/dl vs 79.5 ± 42.2 mg/dl, p=0.048), con lo que el valor medio es similar al de los PAEG, que presentarían una menor variabilidad.

### 3.2. FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es el resultado de un desbalance entre el aporte de glucosa y su utilización y es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en el recién nacido (210). El tercer trimestre de la gestación es el periodo en el que el crecimiento fetal se completa y los depósitos de sustratos energéticos (principalmente glicógeno y grasa) se acumulan para su posterior uso durante el periodo neonatal inmediato (34,54). Por esta y otras razones que ya se han enumerado anteriormente, los neonatos prematuros presentan una mayor predisposición a padecer episodios de hipoglucemia, siendo esta relación inversa, es decir, a menor edad gestacional y menor peso, mayor es el riesgo de sufrir hipoglucemias justo después del nacimiento (68). Estudios previos han mostrado una alta prevalencia (hasta un

36%) de hipoglucemia en neonatos muy prematuros los primeros días de vida, tanto mediante la utilización de monitorización capilar intermitente (207) como intersticial continua (190). Algunos estudios han encontrado también valores de glucosa anormalmente bajos mediante métodos intermitentes o continuos en aproximadamente un tercio de recién nacidos muy prematuros de 5 semanas de vida, justo durante la transición a alimentación enteral completa (263,305) y en alrededor de un 20% de esta población si se les practica un periodo de ayuno los días previos a ser dados de alta hospitalaria (73). Nuestros datos sugieren que el riesgo de hipoglucemia no se restringe a las primeras semanas después del nacimiento sino que se extiende hasta la edad corregida del término, momento en el que suelen ser dados de alta. Con la monitorización continua, un 23.3% de nuestros pacientes presentan episodios de hipoglucemia asintomáticos con una pauta de tomas habitual (cada tres horas en los alimentados mediante fórmula y a demanda en los que se alimentan al pecho).

La existencia de hipoglucemia recurrente, prolongada y severa se ha correlacionado sin lugar a dudas con desarrollo neurológico adverso (206) y daño del sistema nervioso central (228). No obstante, la influencia de la hipoglucemia moderada y/o asintomática en el neurodesarrollo de los recién nacidos muy prematuros no está clara. Algunos estudios (207) sugieren que pueden existir como mínimo efectos deletéreos transitorios mientras otros concluyen lo contrario (223). Por este motivo, el neurodesarrollo a largo plazo de nuestra cohorte de pacientes está siendo objeto de estudio para intentar obtener más información a este respecto.

Desafortunadamente, no hemos encontrado características clínicas que nos permitan definir qué pacientes tienen un riesgo aumentado de padecer hipoglucemias. Ninguna de las variables relacionadas con antropometría (ni al nacimiento ni en el momento del estudio), crecimiento, alimentación, madurez y morbilidad han resultado ser predictoras. Tan sólo hemos encontrado una asociación entre la administración de nutrición parenteral más allá de 15 días y la existencia de menos episodios de hipoglucemias. Algunos estudios recientes sugieren que la suplementación de la nutrición enteral que se emplea actualmente en los recién nacidos muy prematuros podría no ser suficiente para administrarles todos los requerimientos nutricionales que precisan para un correcto crecimiento. En el estudio realizado por Christmann y cols (306) se valora la repercusión de un cambio en la pauta nutricional sobre el crecimiento hospitalario en una población de pacientes prematuros (EG media entorno a las 29-30 SG). Comparan a dos cohortes, una anterior y una posterior a la realización de dicho cambio, que consistía principalmente en aumentar la cantidad de

carbohidratos y proteínas hasta un máximo de 3 g/Kg/día (con el consecuente aumento en la energía diaria) mediante la nutrición parenteral administrada, juntamente con una introducción precoz de la nutrición enteral y la fortificación, con aumentos progresivos rápidos. En sus resultados muestran un incremento en las proteínas y la energía administradas en la primera semana de vida, llegando a la nutrición enteral completa a los  $11.6 \pm 3.6$  días de vida; pero pese a esta mejora en los aportes los primeros 7 días no existe un incremento en el crecimiento de los pacientes, presentando a la edad corregida de término un descenso de  $2 \pm 1$  DE referente al Z-score que presentaban al nacimiento. Estos hallazgos referentes al crecimiento y la nutrición parenteral prolongada son contrarios a lo referido por Senterre y Rigo (307) quienes obtienen un mejor crecimiento ( $-0.37 \pm 0.57$  DE) en su población de estudio (102 recién nacidos con peso al nacimiento  $< 1250$  g) aportando más proteínas que en el estudio de Christmann (306) ( $3.2$  g/Kg/d a los 4 días de vida llegando al máximo a los 7 días de  $4$  g/Kg/d) mediante una nutrición parenteral que se prolonga durante unos  $28.6 \pm 18.8$  días (los detalles de la nutrición parenteral y enteral administrada por este grupo se resumen en la Tabla 51).

**Tabla 51.** Resumen de los aportes proteicos y calóricos junto con la cantidad de enteral administrada en el estudio de Senterre (307) según la semana de vida.

	Primera semana	Segunda semana	Tercera semana
Calorías (kcal/kg/d)	$113 \pm 20$	$127 \pm 20$	$126 \pm 22$
Proteínas (g/Kg/d)	$3.8 \pm 0.6$	$4 \pm 0.6$	$3.9 \pm 0.5$
Enteral (ml/Kg/d)	$41 \pm 34$	$92 \pm 64$	$114 \pm 66$
% energía aportada por la nutrición enteral del total	$24\% \pm 21\%$	$54\% \pm 38\%$	$68\% \pm 38\%$

Así pues, teniendo en cuenta estos resultados, se podría especular que aquellos pacientes a los que la nutrición parenteral se les administra durante un periodo de tiempo mayor, podrían conseguir tener un mayor depósito energético al recibir más aportes calóricos y proteicos que les permitiría tolerar mejor los periodos de ayuno. Quizá si existiera un mayor tiempo de solapamiento entre la nutrición enteral y la parenteral se podría preparar mejor al sistema metabólico encargado de mantener la glucemia en periodos de ayuno, con lo que estos pacientes presentarían una mayor tolerancia a los mismos. No obstante, esta hipótesis no se ve refrendada por el hecho de que nuestros pacientes con hipoglucemias no presentan un mejor crecimiento durante el ingreso ni un peso mayor en el momento del estudio que aquellos pacientes sin hipoglucemias.

En cuanto a los factores de riesgo para las alteraciones de glucosa que encuentran Mola-Schenzle y cols (264) en su trabajo, remarcar que no diferencian según episodios de hipoglucemia e hiperglucemia, sino que sólo hablan de fluctuaciones, y lo que describen en el estudio de correlaciones es que son más frecuentes en los pacientes más prematuros al nacimiento, con una menor edad postmenstrual en el momento del estudio y un menor índice de masa corporal al nacimiento. Estos factores no se confirman en nuestro estudio ya que no hemos podido relacionar a ninguno de ellos con la presencia ni de hipoglucemias ni de hiperglucemias en el momento del alta en nuestros pacientes. Además encuentran también una correlación positiva entre la administración parenteral y la existencia de fluctuaciones glucémicas, por lo tanto, ellos refieren que a más días de nutrición parenteral, más fluctuaciones. Esta correlación contraria a lo encontrado por nosotros, es el único factor que parece tener significancia al realizar el modelo de regresión logística.

### **3.3. FACTORES DE RIESGO DE HIPERGLUCEMIA**

La hiperglucemia es la alteración más frecuente en los recién nacidos de muy bajo peso, siendo su incidencia en los primeros días de vida de entre el 20% y el 80%, dependiendo de la definición utilizada y del método de medición empleado (243). El riesgo se incrementa en los recién nacidos más enfermos (243), más inmaduros (188,245) y con menor peso al nacimiento, presentando una incidencia 18 veces mayor los recién nacidos con peso al nacimiento <1000g en contraposición con aquellos con pesos entre 1000 y 2000 g (68). Los niveles elevados de glucemia se han asociado a un aumento de morbilidad y mortalidad en adultos y niños en las UCI (160–162). En neonatos prematuros, esta alteración metabólica se ha asociado con una incidencia aumentada de muerte (171,173,176), HIV severa (173), infecciones fúngicas (177), ECN (176) y ROP (175), aunque no se ha podido establecer una relación causal ya que la mayoría de estudios son retrospectivos. Estudios recientes sugieren que la hiperglucemia precoz en recién nacidos pretérmino puede tener un efecto deletéreo en el desarrollo de la sustancia blanca valorada a la edad de término (171) así como en la evolución neurológica y del comportamiento a la edad de 2 años (308), un efecto plausible ya que la exposición a cifras altas de glucemia se correlaciona con menor inteligencia verbal en niños con DM 1 cuando se comparan con sus gemelos sanos (151).

La investigación raramente se ha centrado en la persistencia de la hiperglucemia más allá de la primera semana de vida. Existen dos estudios del mismo grupo (264,305) que demuestran un alto porcentaje de recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer que siguen presentando episodios de hiperglucemia cuando consiguen mantener una estabilidad clínica y se alimentan mediante nutrición enteral exclusiva (57 % en un primer estudio y hasta un 83% de los menores de 1000g en el segundo trabajo). Nuestro estudio se centra en pacientes con mayor edad postmenstrual (38 vs 32-33 semanas de EPM) y demostramos que un 36.5% de estos recién nacidos prematuros, siguen presentando episodios de hiperglucemia en el momento de ser dados de alta del hospital.

En nuestra serie, el RCIU es el principal factor relacionado con la existencia de episodios de hiperglucemia significativa y grave en el momento del alta. Muchos de los restantes parámetros asociados con la existencia de hiperglucemias durante la monitorización parecen deberse a su relación con la existencia de RCIU en el momento del nacimiento, como un menor peso y talla a la entrada en el estudio, ya que los pacientes RCIU cercanos al alta son más pequeños con una edad postmenstrual equivalente ( $37.9 \pm 1.4$  en los RCIU vs  $37.9 \pm 1.5$  en los no RCIU). No hubo diferencias en el grado de restricción de crecimiento durante el ingreso hospitalario.

En la literatura está ampliamente descrito que los pacientes con RCIU presentan un riesgo aumentado de morbilidad neonatal, que se ve incrementado aún más si, además, el paciente es también un gran prematuro (90,309–313). Se ha descrito que estos pacientes presentan un riesgo aumentado de padecer patología respiratoria tanto en los primeros días de vida (síndrome de distrés respiratorio inicial) (309,312) como en la evolución posterior, con una mayor incidencia de displasia broncopulmonar relacionada con una respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la hipoxia crónica, patología pulmonar inicial más severa y/o lesión mediada por radicales libres del oxígeno (310–313). Se ha observado un mayor riesgo de ECN que podría explicarse por la presencia de isquemia intestinal intrauterina causada por la hipoxia (309,310) que parece tener también un papel importante en el incremento de riesgo de presentar ROP junto con otros mecanismos etiopatogénicos coadyuvantes como la alteración en los niveles de factores de crecimiento y la disminución en la capacidad oxidativa (312). En nuestra serie, los pacientes con RCIU presentan una tendencia a padecer menos complicaciones durante su estancia en la unidad (los RCIU tienen “morbilidad mayor” en un 41.7% y los PAEG en un 70.8%,  $p=0.09$ ). Este hallazgo podría ser debido a que los pacientes RCIU tienen una edad gestacional al nacimiento mayor que la de los pacientes con PAEG (29.6

SG vs 28.2 SG,  $p=0.036$ ). Las complicaciones secundarias a la prematuridad se describen de forma más frecuente en los pacientes más inmaduros, y así sucede también en nuestra muestra, en la que los niños con “morbilidad mayor” tienen menor edad gestacional que los que no la presentan ( $27.6 \pm 2.1$  SG vs  $30 \pm 1.2$  SG,  $p<0.001$ ).

Al valorar la hiperglucemia en relación a la alimentación se objetiva que, a diferencia de lo sucedido con las hipoglucemias, no parece existir relación con la nutrición parenteral ni con el tipo de alimentación. La principal diferencia encontrada se refiere a la nutrición enteral ingerida, en relación al volumen, la cantidad de hidratos de carbono y el aporte calórico administrados, siendo mayor en pacientes que presentaron episodios de hiperglucemia. No obstante, a pesar de esta significación estadística, no parece que a nivel clínico una diferencia máxima de 2 ml/Kg y/o 5 Kcal/Kg pueda tener repercusión real en los resultados obtenidos ya que la diferencia global de nutrientes entre ambos grupos es relativamente pequeña en comparación con las diferencias entre los valores de glucosa obtenidos; además se debe tener en cuenta que muchos de los cálculos nutricionales son teóricos ya que buena parte de nuestra población recibía lactancia materna de manera exclusiva o parcial, y no se realizó determinación rutinaria de la composición de macronutrientes, de modo que ignoramos la composición exacta. Cabe destacar que a los pacientes con RCIU, que según nuestros resultados son una población de riesgo para presentar hiperglucemias, sí se les administra más alimentación en el momento del estudio que a los pacientes con PAEG ( $176 \pm 14.6$  ml/Kg/d vs  $156 \pm 25.6$  ml/Kg/d,  $p 0.01$ ), recibiendo un mayor aporte de hidratos de carbono ( $13.2 \pm 1.6$  g/Kg/d vs  $11.1 \pm 2.1$  g/Kg/d,  $p 0.002$ ) y energía ( $143.3 \pm 17.1$  Kcal/kg/día vs  $118.6 \pm 20.5$  Kcal/kg/día,  $p <0.0001$ ). No obstante, en un modelo multivariante, sólo la influencia del RCIU era significativa. Quizá, este mayor aporte podría favorecer la aparición de episodios de hiperglucemias en los RCIU porque estos pacientes no son capaces de responder correctamente a una mayor carga de nutrientes. El hecho que los pacientes con RCIU reciban más volumen de ingesta se podría explicar de dos maneras distintas: un manejo clínico orientado a conseguir un mejor crecimiento postnatal con algún grado de recuperación (“catch-up”) o una política menos restrictiva de fluidos en el grupo RCIU, que presentó menos complicaciones durante su ingreso.

La alteración más frecuentemente descrita en los pacientes con RCIU es la hipoglucemia, sobre todo durante los primeros días de vida, por disminución de los depósitos de glucógeno y de grasa, de la capacidad de oxidación de ácidos grasos libres y triglicéridos

(314) y de la respuesta contrarreguladora (84). No obstante, también se ha descrito que los pacientes RCIU más prematuros pueden presentar hiperglucemia (249). Así pues, un aspecto interesante es el impacto de la prematuridad y el RCIU en el desarrollo del páncreas endocrino. En estudios realizados en corderos se ha visto que el simple hecho de nacer prematuramente se asocia a una reducción del número, masa y proliferación de células  $\beta$  y un menor número de islotes de gran tamaño, así como mayor actividad apoptótica a las 4 semanas del término (etapa juvenil) y al año de vida (edad adulta temprana)(292). Existen múltiples estudios animales demuestran que una restricción materna de nutrientes no sólo limita el crecimiento fetal, dando lugar a una RCIU, sino que también provoca una hipoplasia de tejido pancreático endocrino fetal secundaria a un menor tamaño de los islotes de Langerhans (en restricción calórica global) o a una menor proliferación (en restricción proteica), que da lugar a una menor cantidad de insulina y una respuesta alterada a los estímulos (315,316). Se han descrito también cambios en enzimas clave del metabolismo de la glucosa como un aumento de la actividad del PEPCK (enzima clave en la GNG), tanto en el feto como en el neonato y el adulto con RCIU y una disminución de la actividad de la glucocinasa (enzima implicada en la glucólisis) (316). La combinación de malnutrición materna, hipoinsulinemia fetal y escasos depósitos, da lugar a una disminución de la captación de glucosa por los tejidos periféricos, preservando el flujo a órganos nobles (cerebro e hígado), con lo que la expresión de transportadores puede ser diferente a lo habitual (316). Estas alteraciones persistirán incluso si se corrige la situación de malnutrición (42) y pueden perpetuarse durante el periodo neonatal e incluso hasta la edad adulta, dando lugar a una menor sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos (316) y una menor capacidad de respuesta a la sobrecarga de glucosa (317). En los países occidentales, la principal causa de RCIU es la insuficiencia útero-placentaria. También en este supuesto algunos autores han determinado alteraciones en el páncreas endocrino en el periodo postnatal precoz (menores tasas de división de las células  $\beta$ , menor porcentaje de células  $\beta$  granuladas contenedoras de insulina (318)), con persistencia de baja expresión de reguladores de la proliferación hasta los 3 meses de vida (319), alteraciones que pueden empeorar si existe una restricción de nutrientes con una menor ingesta calórica durante el periodo de lactancia (320). Además, parece que según el momento en el que aparece el problema útero-placentario se afectan estadios diferentes del desarrollo pancreático que afectan a la cantidad de células  $\beta$  y su diferenciación o bien a la maduración (321). Estas alteraciones tendrán unas consecuencias que llegarán hasta la edad adulta (322).



Otro mecanismo fisiopatológico que ha sido descrito en la literatura en los pacientes con RCIU y que podría influir en los resultados obtenidos es la existencia de una sensibilidad periférica disminuida a la insulina. En animales RCIU existe una expresión diferente de algunos GLUTs en tejidos importantes. Algunas de estas variaciones se aprecian en el feto y van dirigidas a proteger órganos esenciales como el cerebro (con un aumento de GLUT-1 en la barrera hemato-encefálica para asegurar el aporte de glucosa suficiente a nivel cerebral (20)) y el corazón (con la elevación en la cantidad de GLUT-4 y receptores de insulina en el miocardio (323)). Las variaciones que se encuentran a nivel hepático son contradictorias: algunos autores (324) refieren que un aporte de glucosa disminuido a través de la placenta da lugar a un aumento de expresión de GLUT-1 y una disminución de GLUT-2 (transportador bidireccional y que es de vital importancia en glucemias bajas para permitir la movilización de glucosa desde el hígado), con lo que se aseguraría la cobertura de las necesidades metabólicas hepáticas en el feto. Otros autores (325) no encuentran variaciones importantes en las moléculas diana y en las vías de señalización de la insulina a nivel hepático, pero sí en el músculo, donde estos elementos se ven disminuidos de manera significativa y pueden contribuir a la resistencia periférica a la insulina.

Con todos estos datos provenientes de la experimentación animal también se han realizado múltiples estudios en pacientes PEG o RCIU para intentar dilucidar los efectos de un ambiente intrauterino adverso en la evolución endocrina posterior, pero los resultados son dispares. Se ha visto que los fetos con un RCIU importante (peso <P3) tienen una menor cantidad de células  $\beta$  y unos islotes más pequeños con menor vascularización que los fetos con PAEG a las 34 SG (326) y que estas células  $\beta$  de fetos con RCIU (26-33 SG) presentan una capacidad anómala para secretar insulina en respuesta a la administración de glucosa (327), disfunción que parece mantenerse más allá del momento del nacimiento. Bazaes y cols (89) refieren que los recién nacidos a término PEG tienen una sensibilidad a la insulina aumentada, encontrando menor glucemia, menor insulinemia y mayor ratio insulina/glucosa en estos pacientes en relación a un grupo de PAEG. Estos resultados han sido rebatidos por otros estudios (87) que han observado que tanto pacientes a término como prematuros moderados con PEG tienen niveles de insulina y ratio insulina/glucosa mayores que controles de PAEG, lo que podría indicar una sensibilidad a la insulina disminuida en estos pacientes. En estudios realizados en niños y adultos, los resultados también son contradictorios ya que algunos refieren la existencia de una secreción inadecuada de insulina (328) mientras que otros encuentran una función pancreática normal (329,330); el punto en el que más autores están

de acuerdo es en la tendencia a una disminución de sensibilidad a la insulina (329–332), en la que puede influir el catch-up posterior al nacimiento (329,330). Así pues, no queda claro qué factor determina la existencia de una disfunción persistente de las células  $\beta$  y cual una respuesta aumentada, ni tampoco se sabe mediante qué mecanismos (321).

Un aspecto no descrito en la literatura es si existe un impacto en el desarrollo pancreático del RCEU asociado a la prematuridad que pudiera dar lugar a un patrón celular similar al que encontramos en el paciente con RCIU. En nuestra población de estudio (tanto la global como si estudiamos específicamente a los pacientes con RCIU (datos no mostrados)), el crecimiento postnatal no parece un factor determinante en la predisposición a realizar episodios de hiperglucemia. No obstante, a pesar de que no hemos podido encontrar una relación entre el crecimiento durante el ingreso y los episodios de hiperglucemia, se debe tener en cuenta que el peso de los RCIU es menor en el momento del estudio, lo que implica que tengan una menor cantidad de masa magra y también de tejido adiposo, que podría traducirse en una menor utilización de glucosa mediada por la insulina en estos tejidos.

Nuestra hipótesis es que todos o algunos de los mecanismos descritos podrían explicar la relación entre el antecedente de RCIU y la aparición de episodios de hiperglucemia que encontramos en nuestro estudio. Los pacientes con RCIU podrían tener una menor masa de células  $\beta$  con una mala respuesta secretora de insulina a una sobrecarga de glucosa, como sería en este caso, la toma. También podría estar involucrado un cierto grado de resistencia a la insulina derivado de las alteraciones fisiopatológicas descritas o, simplemente, de la menor cantidad de tejido insulina-dependiente disponible. En esta situación, la ingesta produciría un aumento excesivo de glucemia por un déficit en la concentración de insulina plasmática, la glucemia aumentaría más que en los pacientes sin RCIU y tardaría más en volver a la normoglucemia. De todos modos, esta hipótesis no puede ser corroborada por los resultados encontrados en nuestra muestra ya que las determinaciones de insulina han sido todas en ayunas.

En los pacientes prematuros con PAEG, la respuesta anómala a la ingesta, podría explicarse por el efecto de un crecimiento postnatal no óptimo, que podría alterar esta respuesta a la sobrecarga de un modo similar al RCIU. En experimentación animal se ha visto que en el periodo neonatal y en el momento del destete existe una remodelación del páncreas endocrino que es fundamental para la maduración de la célula  $\beta$  y que permite su correcto funcionamiento (333). Esta maduración tiene lugar mediante los cambios producidos en los

procesos de replicación, neogénesis y apoptosis durante las primeras semanas de vida (333,334). Se sabe que una incorrecta maduración en este periodo incrementa las probabilidades de desarrollar alteraciones del metabolismo del glucemia en la etapa adulta y que alteraciones de la alimentación durante la lactancia pueden modificar dicha maduración (320,334), con lo que, quizá, el hecho que muchos de nuestros pacientes presenten un crecimiento postnatal anómalo secundario a un problema de aporte energético y/o proteico podría influir en su incapacidad mantener una homeostasis glucémica correcta.

En cuanto al sexo femenino y la edad materna, no existe una clara explicación al respecto. Quizá la edad materna estaría en concordancia con el hecho que a mayor edad materna mayor incidencia de preeclampsia que se sabe que es una importante causa de desarrollo de RCIU. No obstante, en nuestra cohorte esto no se confirma ya que, a pesar de que 9 de los 12 pacientes RCIU nacen por enfermedad hipertensiva del embarazo y que la edad aumenta el riesgo de preeclampsia, esto no se observa en nuestra serie ( $35.3 \pm 7.7$  años vs  $32.8 \pm 7.2$  años,  $p 0.280$ ), quizá porque existe una gran variedad de causas de prematuridad con lo que el número de casos en cada causa etiológica es bajo. El sexo femenino no se ha asociado en nuestra cohorte a más RCIU (5 sexo femenino vs 7 sexo masculino,  $p 0.896$ ) ni a mayor edad materna ( $33.3 \pm 7.8$  años en las gestantes que tuvieron niñas vs  $33.3 \pm 7$  años en las gestantes que tuvieron niños,  $p 0.982$ ) ni a diferencias entre la antropometría al nacimiento ni en el momento del estudio. Quizá este predominio de sexo femenino podría relacionarse con el hecho que exista una diferente expresión de algunas moléculas relacionadas con las vías de señalización de la insulina según el sexo, presentando por ello una menor sensibilidad a la acción de la insulina en las niñas (325).

## 4. ESTUDIO HORMONAL

Los resultados analíticos obtenidos pertenecen a aquellos pacientes en los que se indicó una analítica sanguínea por algún motivo clínico, generalmente para valoración de la anemia de la prematuridad, y en la misma extracción se estudiaron los metabolitos de interés. Esto significa que las analíticas no fueron realizadas a todos los pacientes reclutados y que no en todas ellas se ha podido obtener el perfil metabólico al completo, debido al pequeño volumen de muestra, determinado por las condiciones de los participantes. Al analizar las características poblacionales de los pacientes reclutados se objetiva que la principal diferencia entre ambas cohortes es que existe un mayor número de pacientes con RCIU entre los que sí precisaron analítica; a 11 de los 12 pacientes con RCIU (91.7%) se les realizó control sanguíneo. El hecho de que se realice más frecuentemente una analítica a niños con RCIU, con un curso clínico más benigno y menos días de vida en el momento de iniciar el estudio, quizá se deba a que han precisado menos transfusiones sanguíneas y menos estudios complementarios, con lo que su estado férrico puede estar más en el límite y sus médicos responsables se inclinaron por constatar del grado de anemia real antes de ser dados de alta a domicilio.

Otro punto a tener en cuenta es que a todos los pacientes incluidos en este apartado se les realizó la analítica en un momento concreto (habitualmente hacia las 6:00 am antes de una toma) y no específicamente durante un episodio de hipoglucemia o hiperglucemia. Esto es debido a que en la monitorización intermitente casi no se han encontrado alteraciones de la glucosa y la continua fue ciega, con lo que, ante la ausencia de síntomas en todos los episodios de desregulación de la glucosa, no se sabía el momento preciso de dicha alteración.

A pesar de estas limitaciones que dificultan el extraer conclusiones específicas en este apartado, un punto a favor es el hecho de que no existen diferencias significativas en cuanto a los pacientes que presentaron alteraciones de la glucosa entre ambos grupos (con y sin estudio metabólico) aparte del hecho que existen más RCIU, con lo que los resultados obtenidos pueden ser extrapolables al total de población del estudio.

El hecho que los rangos de hormonas y cuerpos cetónicos encontrados sean tan amplios y que no existan casi diferencias entre los pacientes con desregulación de la glucosa y los normoglucémicos podría estar influenciado por tres aspectos: por un lado, por inmadurez del sistema de regulación de la glucemia que algunos autores postulan que en pacientes prematuros a la edad de término aún es inmaduro (73), por otro, al momento de toma de

muestra, que no tiene lugar durante el episodio de hiperglucemia/hipoglucemia por lo que no permite valorar bien el patrón de respuesta hormonal y de sustratos alternativos. Además, el número de pacientes en el grupo de alteraciones de glucosa (sobre todo de hipoglucemia) es muy bajo.

Al revisar en más profundidad el estudio de Hume y cols (73), en el que objetivan la incapacidad de pacientes prematuros (25-36 SG) para regular correctamente la glucemia en el momento de ser dados de alta, se observa que existe un grupo de pacientes que presentan hipoglucemia a las 4 horas de la última ingesta (en el resto no queda claro si es en ese momento o en el ayuno de 4 horas posterior al que les someten). Si comparamos los valores medios de insulina y péptido C de nuestros pacientes y los suyos (a pesar de que las condiciones clínicas a las que están sometidos no son las mismas), destaca que su cohorte presenta una menor insulinemia media con menor dispersión que nuestra cohorte (sus pacientes normoglucémicos están en torno a  $3.26 \pm 0.26$  y nuestros pacientes en  $4.3 \pm 4.8$  mU/L) y una menor concentración de péptido C ( $0.027 \pm 0.01$  en sus pacientes normoglucémicos vs  $0.4 \pm 0.3$  nmol/L). Estas diferencias podrían deberse a que, por un lado, nuestros pacientes comen a demanda y eso influye en las oscilaciones de los valores sanguíneos hormonales haciendo que aparezca mayor variabilidad, y por otro, que a sus pacientes se les realiza la analítica después de un periodo más o menos prolongado de ayuno (en el caso de los pacientes del grupo de normoglucemia, a las 8 horas de la última ingesta) lo que podría determinar unos niveles hormonales medios inferiores a los nuestros en un intento de mantener una homeostasis correcta; además, su grupo de pacientes con glucemia normal es de 65 pacientes mientras que nosotros disponemos de resultados hormonales en 35 pacientes, lo que también podría influir en la mayor dispersión encontrada en nuestra cohorte. Al valorar los cuerpos cetónicos se observa que la media de la concentración de acetoacetato en sangre en sus pacientes normoglucémicos es de  $0.0166 \pm 0.0019$  vs  $0.48 \pm 0.28$  mmol/L e incluso su grupo de pacientes con hipoglucemia persistente se mantiene por debajo de los valores que nosotros encontramos ( $0.31 \pm 0.02$  mmol/L); algo similar pasa con el 3-HB, presentando una media de  $0.009 \pm 0.01$  mmol/L en su cohorte (en nuestra cohorte es de  $0.68 \pm 0.78$  mmol/L). Esta cetonemia no concuerda con lo que se esperaría encontrar ya que si partimos de la hipótesis de que su eje insulínico presenta valores inferiores por un ayuno más prolongado, sus concentraciones de cuerpos cetónicos deberían ser superiores. Un dato que destacan Hume y cols (73) es que existe un rango amplio de valores en el caso del 3-HB en sus pacientes hipoglucémicos, dato que nosotros encontramos en todos los cuerpos cetónicos

analizados y en todos los pacientes, sin diferenciación según grupos de alteraciones glucémicas. Al igual que lo que sucede con los valores de las hormonas analizadas, los valores de cuerpos cetónicos también se podría ver influenciados tanto por el patrón de alimentación (a demanda) como por el número de pacientes estudiados (65 vs 18). No obstante, al dividir a nuestros pacientes según el tipo de alimentación administrada vemos que, aunque sí existen diferencias significativas en los valores encontrados según el subgrupo, la dispersión de los mismos no es diferente en los dos grupos.

Existen algunos estudios en la literatura sobre los perfiles de hormonas reguladoras del metabolismo glucídico y de sustratos alternativos en relación con la ingesta, aunque muchos se realizan los primeros días de vida, cuando tiene lugar la transición metabólica a la vida extrauterina. Se ha objetivado que los recién nacidos a término alimentados con leche materna, presentan los primeros 2-3 días de vida glucemias inferiores a las de los alimentados mediante fórmula, y que se acompañan de niveles de cuerpos cetónicos significativamente superiores (51). Esta elevación de acetoacetato y  $\beta$ -hidroxibutirato se continúa encontrando a los 6 días de vida, a pesar de que ambos grupos de recién nacidos ya presentan glucemias similares (60). Estos hallazgos se pueden explicar, al menos parcialmente, por las diferentes características de ambos modos de alimentación. Por un lado, el menor aporte calórico de la leche materna los primeros días de vida, sería según algunos autores responsable de una glucemia más baja, lo que podría dar lugar a la activación de la cetogénesis (51). Otro mecanismo sería un efecto cetogénico directo de la leche materna gracias a su contenido de lipasa, que permitiría la liberación de ácidos grasos libres al hígado (51,302). Por último, algunos autores han encontrado una menor respuesta de la insulina a la ingesta en los recién nacidos (60), con lo que la lipólisis podría incrementarse dando lugar a una estimulación de la cetogénesis hepática (60). No obstante, esta respuesta metabólica a la alimentación no está tan claramente definida en recién nacidos prematuros. Hawdon y cols (51) no consiguen valorar la respuesta probablemente porque tienen pacientes que reciben formas de alimentación diversas (lactancia materna en bolus, a débito continuo, con fórmula e incluso con nutrición parenteral), quedando pocos pacientes en cada grupo. Calvert (63), no encuentra diferencias en la glucemia, insulinemia ni en la cetonemia según el tipo de alimentación en prematuros de unas 31 SG en un estudio longitudinal durante aproximadamente 3-4 semanas (a pesar de diferencias en el volumen administrado, siendo éste mayor en los alimentados mediante LM). Así pues, teniendo en cuenta los pocos datos que hay al respecto, el patrón encontrado en nuestros pacientes (glucemia similar entre los

alimentados mediante leche materna y fórmula, menor insulinemia y mayor concentración de cuerpos cetónicos), se asemejaría al patrón que presentan los niños a término pasados los primeros días de adaptación metabólica, lo que podría significar que basalmente, sus estrategias para mantener la homeostasis glucémica han ido madurando hasta lo que sería lo apropiado para su edad gestacional. No obstante, los perfiles glucémicos que se han encontrado en nuestra cohorte, con episodios de hipoglucemia e hiperglucemia, sugieren que esta madurez no es completa.

Los pacientes con RCIU presentan una glucemia media basal significativamente superior ( $92 \pm 31$  vs  $56 \pm 47$ ,  $p=0.025$ ) con unos valores de cuerpos cetónicos significativamente inferiores ( $0.03 \pm 0.03$  vs  $0.1 \pm 0.09$ ,  $p=0.002$ ) sin diferencias en los valores hormonales estudiados. En la literatura existen resultados dispares al respecto. Algunos autores sugieren una mayor sensibilidad de los pacientes PEG a la insulina en las primeras 48 horas de vida, tanto en los pacientes término (89) como en RNMP (88), al encontrar glucemias e insulinemias inferiores a las de los recién nacidos con PAEG. Resultados totalmente opuestos encontraron Wang y cols (87) en su cohorte de pacientes: estudiaron a 76 PEG con peso al nacimiento  $<p10$  (de los cuales 37 eran prematuros moderados) y 220 PAEG (de ellos, 84 prematuros moderados) objetivando que los pacientes PEG, a pesar de tener una glucemia similar a los PAEG, tenían unos valores de insulina y un índice glucosa/insulina significativamente superior, sugiriendo la existencia de una resistencia a la insulina. Si nos centramos en lo que describen los estudios publicados sobre respuesta contrarreguladora en RCIU, concretamente sobre cetogénesis, también encontramos una problemática similar: mientras unos refieren unos niveles de cuerpos cetónicos significativamente superiores a las 48 horas de vida (89), otros encuentran justamente lo opuesto durante la primera semana (83), incluso cuando los pacientes se encuentran en hipoglucemia (84), persistiendo esta observación en algunos pacientes hasta las dos semanas de vida (84). En nuestra población de RCIU el hecho que presenten una mayor glucemia con la misma insulinemia que los pacientes con PAEG podría ser secundaria a una menor de liberación de la célula  $\beta$ . Esto estaría en consonancia con múltiples estudios, la mayor parte en experimentación animal (42,79,321,335,336) aunque también algunos en humanos (326,327), que especulan sobre la existencia de unos islotes pancreáticos hipotróficos e hipovascularizados con una hipoplasia células  $\beta$  (326), que además tendrían una capacidad anómala para secretar insulina en respuesta a la glucosa (327). Esta etiopatogenia podría subyacer a los resultados obtenidos:

una menor capacidad pancreática para liberar insulina con las sobrecargas de glucosa podría aumentar el riesgo de estos pacientes de presentar episodios de hiperglucemia.

## **5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Como ya se ha ido comentando a lo largo de la discusión, existen algunas limitaciones en nuestro estudio. Por un lado, el método de cálculo del volumen de ingesta en los pacientes alimentados mediante LM es impreciso. No obstante, es el único método del que disponemos actualmente en la práctica clínica con lo que es la única manera que tenemos de poder realizar una aproximación. Asimismo, el cálculo de los aportes de nutrientes y energéticos también es aproximado, basándose en aportes estándar teóricos ya que no se ha analizado la leche de cada madre participante por no disponer de esta posibilidad.

Otro aspecto importante es que la monitorización fue ciega, lo que dificultó la realización de la analítica sanguínea en el momento de presentar alguna alteración de la glucemia. Por contra, este tipo de monitorización permitió ver el perfil glucémico de estos pacientes sin que haya existido ninguna intervención terapéutica por la visualización de episodios de desregulación de glucosa. Además, al no realizar extracciones sanguíneas específicas para el estudio, no tenemos muestras de todos los pacientes.

Por último, no sabemos qué repercusión pueden tener los hallazgos encontrados en el desarrollo de nuestros pacientes ya que no disponemos de datos de seguimiento específico.





## **CONCLUSIONES**



1. En este estudio se demuestra que, los RNMP al llegar a la edad de término, estando clínicamente estables y con nutrición enteral total, siguen siendo una población vulnerable a presentar anormalidades en la regulación de la glucemia, presentando hiper y/o hipoglucemias prolongadas y repetidas. Un 46.7% de pacientes presentaron alteraciones de la glucosa clínicamente asintomáticas, predominando la hiperglucemia (n= 22, grave en 12 pacientes) sobre la hipoglucemia (n=14, grave en 11 pacientes).
2. La duración media de dichas alteraciones fue de  $2.9 \pm 2.8$  horas / paciente afecto en el caso de las hipoglucemias y de  $4.0 \pm 4.0$  horas / paciente afecto para los episodios de hiperglucemia.
3. La monitorización continua de glucosa es un método exacto en el recién nacido muy prematuro a la edad del término, con una buena correlación con la glucemia capilar que empeora en los rangos inferiores de glucemia. Además, es un dispositivo seguro, ya que no se ha objetivado ningún efecto secundario ni en el momento de la colocación ni durante el periodo de monitorización.
4. El patrón de crecimiento extrauterino no es un factor determinante en las alteraciones de la glucosa. Ninguna de las medias antropométricas, ni la velocidad de crecimiento ni la diferencia de Z-score en peso, talla y perímetro cefálico se han podido relacionar con un aumento de riesgo ni de hipoglucemia ni de hiperglucemia.
5. El tipo de alimentación no se relaciona con la existencia de alteraciones en los valores de glucosa intersticial; sólo se encuentra relación inversa entre los días de nutrición parenteral y la presencia de hipoglucemia significativa y una correlación positiva entre el aporte hídrico/energético y la presencia de hiperglucemias.
6. Los pacientes alimentados con LM presentan una tendencia a menor insulinemia, con valores de péptido C significativamente menores y de 3-HB significativamente mayores a una misma glucemia respecto a los alimentados con LF, lo que asemeja al patrón que presentan los niños a término pasados los primeros días de adaptación metabólica.
7. Los recién nacidos muy prematuros al llegar a la edad de término son capaces de presentar una respuesta estandarizada a la ingesta, con un pico de glucosa hacia la hora de haber iniciado la alimentación y con un mínimo justo antes de iniciar la siguiente toma. Se ha hallado una glucemia media mayor en los pacientes alimentados mediante LM durante todo el ciclo de alimentación pero las características de la curva son similares en ambos grupos.

8. No se han hallado factores de riesgo claros para la identificación de un subgrupo de pacientes con riesgo aumentado de presentar hipoglucemias al llegar a la edad de término.
9. Los recién nacidos muy prematuros con RCIU y los de sexo femenino son una población de riesgo para presentar hiperglucemias significativas y/o graves al llegar a la edad de término.
10. No se ha podido dilucidar el mecanismo hormonal que se esconde tras esta inestabilidad glucémica. Se ha encontrado una gran variabilidad en las hormonas estudiadas así como en las concentraciones de cuerpos cetónicos, con lo que no ha sido posible discernir si existe un problema de secreción de insulina, de resistencia periférica a la misma o de otros mecanismos fisiopatológicos que condicionen estos hallazgos.
11. La influencia que estas alteraciones pueden tener sobre el crecimiento, el metabolismo y el neurodesarrollo durante la infancia en estos pacientes de riesgo requiere futuros estudios.





## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**





1. Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(7):2334–9.
2. Reichlin S. Somatostatin (second of two parts). *N Engl J Med*. 1983;309(25):1556–63.
3. Schmidt PT, Naslund E, Gryback P, Jacobsson H, Holst JJ, Hilsted L, et al. A role for pancreatic polypeptide in the regulation of gastric emptying and short-term metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5241–6.
4. Oyer PE, Cho S, Peterson JD, Steiner DF. Studies on human proinsulin. Isolation and amino acid sequence of the human pancreatic C-peptide. *J Biol Chem*. 1971;246(5):1375–86.
5. Steiner DF. The proinsulin C-peptide--a multirole model. *Exp Diabetes Res*. 2004;5(1):7–14.
6. Brandenburg D. History and diagnostic significance of C-peptide. *Exp Diabetes Res*. 2008;2008:576862.
7. Smeekens SP, Montag AG, Thomas G, Albiges-Rizo C, Carroll R, Benig M, et al. Proinsulin processing by the subtilisin-related proprotein convertases furin, PC2, and PC3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(18):8822–6.
8. Porte Jr. D, Pupo AA. Insulin responses to glucose: evidence for a two pool system in man. *J Clin Invest*. 1969;48(12):2309–19.
9. Ashcroft SJ, Weerasinghe LC, Randle PJ. Interrelationship of islet metabolism, adenosine triphosphate content and insulin release. *Biochem J*. 1973;132(2):223–31.
10. Ashcroft FM, Rorsman P. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels: a link between B-cell metabolism and insulin secretion. *Biochem Soc Trans*. 1990;18(1):109–11.
11. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev*. 2010;86(5):287–94.
12. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2118–25.
13. Ustione A, Piston DW, Harris PE. Minireview: Dopaminergic regulation of insulin secretion from the pancreatic islet. *Mol Endocrinol*. 2013;27(8):1198–207.
14. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1756–60.
15. Magkos F, Wang X, Mittendorfer B. Metabolic actions of insulin in men and women. *Nutrition*. 2010;26(7-8):686–93.
16. Lefebvre PJ. Early milestones in glucagon research. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13

- Suppl 1:1–4.
17. Taborsky Jr. GJ. The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(6):1338–44.
  18. Quesada I, Tuduri E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol.* 2008;199(1):5–19.
  19. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(3):237–46.
  20. Sadiq HF, Das UG, Tracy TF, Devaskar SU. Intra-uterine growth restriction differentially regulates perinatal brain and skeletal muscle glucose transporters. *Brain Res.* 1999;823(1-2):96–103.
  21. Mitanchez D. [Ontogenesis of glucose regulation in neonate and consequences in neonatal management]. *Arch Pediatr.* 2008;15(1):64–74.
  22. Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):107–15.
  23. Anderson MS, Flowers-Ziegler J, Das UG, Hay Jr. WW, Devaskar SU. Glucose transporter protein responses to selective hyperglycemia or hyperinsulinemia in fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(5):R1545–52.
  24. Hay Jr. WW. Energy and substrate requirements of the placenta and fetus. *Proc Nutr Soc.* 1991;50(2):321–36.
  25. Hay Jr. WW. Placental transport of nutrients to the fetus. *Horm Res.* 1994;42(4-5):215–22.
  26. Menon RK, Sperling MA. Carbohydrate metabolism. *Semin Perinatol.* 1988;12(2):157–62.
  27. Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(4):341–50.
  28. Beardsall K, Diderholm BM, Dunger DB. Insulin and carbohydrate metabolism. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(1):41–55.
  29. Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta.* 2000;21(1):14–22.
  30. Knipp GT, Audus KL, Soares MJ. Nutrient transport across the placenta. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;38(1):41–58.
  31. Hay Jr. WW. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *J Physiol.* 2006;572(Pt 1):17–24.
  32. Hay Jr. WW. Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. *Trans Am Clin Clim Assoc.* 2006;117:321–40.

33. Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol.* 2004;9(1):37–47.
34. Ogata ES. Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal gluco-regulation. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33(1):25–45.
35. Cassuto H, Kochan K, Chakravarty K, Cohen H, Blum B, Olswang Y, et al. Glucocorticoids regulate transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase in the liver via an extended glucocorticoid regulatory unit. *J Biol Chem.* 2005;280(40):33873–84.
36. Girard J. Metabolic adaptations to change of nutrition at birth. *Biol Neonate.* 1990;58 Suppl 1:3–15.
37. Kalhan S, Parimi P. Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):94–106.
38. Houin SS, Rozance PJ, Brown LD, Hay Jr. WW, Wilkening RB, Thorn SR. Coordinated changes in hepatic amino acid metabolism and endocrine signals support hepatic glucose production during fetal hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(4):E306–14.
39. Carver TD, Quick AA, Teng CC, Pike AW, Fennessey P V, Hay Jr. WW. Leucine metabolism in chronically hypoglycemic hypoinsulinemic growth-restricted fetal sheep. *Am J Physiol.* 1997;272(1 Pt 1):E107–17.
40. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19–39.
41. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Costello M, Scott C, Dunger D. Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Stu. J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4266–9.
42. Limesand SW, Hay Jr. WW. Adaptation of ovine fetal pancreatic insulin secretion to chronic hypoglycaemia and euglycaemic correction. *J Physiol.* 2003;547(Pt 1):95–105.
43. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PW, Hay Jr. WW. Effect of low-level basal plus marked “pulsatile” hyperglycemia on insulin secretion in fetal sheep. *Am J Physiol.* 1996;271(5 Pt 1):E865–71.
44. Das UG, Schroeder RE, Hay Jr. WW, Devaskar SU. Time-dependent and tissue-specific effects of circulating glucose on fetal ovine glucose transporters. *Am J Physiol.* 1999;276(3 Pt 2):R809–17.
45. Hay Jr. WW. Metabolic interrelationships of placenta and fetus. *Placenta.* 1995;16(1):19–30.
46. Schneider H. Ontogenic changes in the nutritive function of the placenta. *Placenta.* 1996;17(1):15–26.

47. Hume R, Burchell A, Williams FL, Koh DK. Glucose homeostasis in the newborn. *Early Hum Dev.* 2005;81(1):95–101.
48. Heck LJ, Erenberg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *J Pediatr.* 1987;110(1):119–22.
49. Sperling MA, DeLamater P V, Phelps D, Fiser RH, Oh W, Fisher DA. Spontaneous and amino acid-stimulated glucagon secretion in the immediate postnatal period. Relation to glucose and insulin. *J Clin Invest.* 1974;53(4):1159–66.
50. Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res.* 2007;68(6):265–71.
51. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child.* 1992;67(4 Spec No):357–65.
52. Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: differences between breast and cow's milk formula feeding. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70(2):195–200.
53. Kalhan SC, Parimi P, Van Beek R, Gilfillan C, Saker F, Gruca L, et al. Estimation of gluconeogenesis in newborn infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(5):E991–7.
54. van Kempen AA, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP. Glucose production in response to glucagon is comparable in preterm AGA and SGA infants. *Clin Nutr.* 2005;24(5):727–36.
55. Van Kempen AA, Romijn JA, Ruiters AF, Ackermans MT, Endert E, Hoekstra JH, et al. Adaptation of glucose production and gluconeogenesis to diminishing glucose infusion in preterm infants at varying gestational ages. *Pediatr Res.* 2003;53(4):628–34.
56. Burchell A, McGeechan A, Hume R. Therapeutic insulin and hepatic glucose-6-phosphatase activity in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(3):F228–32.
57. Hume R, Burchell A. Abnormal expression of glucose-6-phosphatase in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1993;68(2):202–4.
58. Sunehag AL. Parenteral glycerol enhances gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res.* 2003;53(4):635–41.
59. Sunehag AL. The role of parenteral lipids in supporting gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res.* 2003;54(4):480–6.
60. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine events at the time of the first feed of human milk in preterm and term infants. *Arch Dis Child.* 1978;53(9):731–6.

61. Hawdon JM, Aynsley-Green A, Alberti KG, Ward Platt MP. The role of pancreatic insulin secretion in neonatal glucoregulation. I. Healthy term and preterm infants. *Arch Dis Child*. 1993;68(3 Spec No):274–9.
62. Deshpande S, Ward Platt M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(4):351–61.
63. Calvert SA, Soltesz G, Jenkins PA, Harris D, Newman C, Adrian TE, et al. Feeding premature infants with human milk or preterm milk formula. Effects on postnatal growth and on circulating concentrations of intermediary metabolites, amino acids, and regulatory peptides. *Biol Neonate*. 1985;47(4):189–98.
64. Lucas A, Sarson DL, Bloom SR, Aynsley-Green A. Developmental aspects of gastric inhibitory polypeptide (GIP) and its possible role in the enteroinsular axis in neonates. *Acta Paediatr Scand*. 1980;69(3):321–5.
65. Cowett RM, Oh W, Schwartz R. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest*. 1983;71(3):467–75.
66. Kalhan SC, Oliven A, King KC, Lucero C. Role of glucose in the regulation of endogenous glucose production in the human newborn. *Pediatr Res*. 1986;20(1):49–52.
67. Hertz DE, Karn CA, Liu YM, Liechty EA, Denne SC. Intravenous glucose suppresses glucose production but not proteolysis in extremely premature newborns. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1752–8.
68. Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27(1):1–22, v.
69. Closa Monasterolo R, Carretero Bellon J. Hyperglycemia in premature newborn infants. *An Esp Pediatr*. 2001;54(5):431–4.
70. Hume R, McGeechan A, Burchell A. Developmental disorders of glucose metabolism in infants. *Child Care Heal Dev*. 2002;28 Suppl 1:45–7.
71. Jackson L, Burchell A, McGeechan A, Hume R. An inadequate glycaemic response to glucagon is linked to insulin resistance in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(1):F62–6.
72. Jackson L, Williams FL, Burchell A, Coughtrie MW, Hume R. Plasma catecholamines and the counterregulatory responses to hypoglycemia in infants: a critical role for epinephrine and cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6251–6.
73. Hume R, McGeechan A, Burchell A. Failure to detect preterm infants at risk of hypoglycemia before discharge. *J Pediatr*. 1999;134(4):499–502.
74. Hawdon JM, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Neonatal blood glucose concentrations: metabolic effects of intravenous glucagon and intragastric medium chain triglyceride. *Arch Dis Child*. 1993;68(3 Spec No):255–61.

75. Jansson T, Ylven K, Wennergren M, Powell TL. Glucose transport and system A activity in syncytiotrophoblast microvillous and basal plasma membranes in intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2002;23(5):392–9.
76. Economides DL, Proudler A, Nicolaides KH. Plasma insulin in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obs Gynecol*. 1989;160(5 Pt 1):1091–4.
77. Spencer JA, Chang TC, Crook D, Proudler A, Felton C V, Robson SC, et al. Third trimester fetal growth and measures of carbohydrate and lipid metabolism in umbilical venous blood at term. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76(1):F21–5.
78. Magnusson AL, Powell T, Wennergren M, Jansson T. Glucose metabolism in the human preterm and term placenta of IUGR fetuses. *Placenta*. 2004;25(4):337–46.
79. Limesand SW, Jensen J, Hutton JC, Hay Jr. WW. Diminished beta-cell replication contributes to reduced beta-cell mass in fetal sheep with intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(5):R1297–305.
80. Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S77–82.
81. Jansson T, Powell TL. IFPA 2005 Award in Placentology Lecture. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? -- a review. *Placenta*. 2006;27 Suppl A:S91–7.
82. Yu VY, Upadhyay A. Neonatal management of the growth-restricted infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(5):403–9.
83. Hawdon JM, Ward Platt MP. Metabolic adaptation in small for gestational age infants. *Arch Dis Child*. 1993;68(3 Spec No):262–8.
84. Hawdon JM, Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants. *Arch Dis Child*. 1993;68(3 Spec No):269–73.
85. de Rooy L, Hawdon J. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics*. 2002;109(3):E42.
86. Fafoula O, Alkhayat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(6):F467.
87. Wang X, Cui Y, Tong X, Ye H, Li S. Glucose and lipid metabolism in small-for-gestational-age infants at 72 hours of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):681–4.
88. Tsubahara M, Shoji H, Mori M, Matsunaga N, Ikeno M, Hisata K, et al. Glucose metabolism soon after birth in very premature infants with small- and appropriate-for-gestational-age birth weights. *Early Hum Dev*. 2012;88(9):735–8.

89. Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, Pena V, Alegria A, Iniguez G, et al. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics* [Internet]. 2003;111(4 Pt 1 ):804–9.
90. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol* [Internet]. 2008;32(3 ):219–24.
91. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Chapter 1: Burden: mortality, morbidity and risk factors. 2011. Pag 9-31.
92. 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. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
93. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837–53.
94. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643–53.
95. Fleishman V, Nocon RS, Spurgeon SA. Continuous glucose monitoring: planning for innovation. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(3):563–9.
96. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan DM, Peterson CM. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S91–3.
97. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am Hear J*. 2004;147(5):803–7.
98. Lefebvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabet Med*. 1998;15 Suppl 4:S63–8.
99. Parramon M. Particularidades de la medición de glucosa: aspectos técnicos, clínicos y legales. *Endocrinol Nutr*. 2004;51(7):433–9.
100. Pertierra A, Salvia MD, Casals E, Figueras J. False-positive results for hyperglycemia with rapid tests used in Neonatology Units. *An Pediatr*. 2005;62(3):291–2.
101. Beardsall K. Measurement of glucose levels in the newborn. *Early Hum Dev*. 2010;86(5):263–7.
102. Schrot RJ. Evaluation of Inaccuracies in the Measurement of Glycemia in the Laboratory, by Glucose Meters, and Through Measurement of Hemoglobin A1c. *Clin Diabetes*. 2007;25(2):43–9.
103. Hussain K, Sharief N. The inaccuracy of venous and capillary blood glucose



- measurement using reagent strips in the newborn period and the effect of haematocrit. *Early Hum Dev.* 2000;57(2):111–21.
104. Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(8):1135–40.
  105. FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfTopic/pma/pma.cfm?num=p980022>.
  106. Baumeister FA, Rolinski B, Busch R, Emmrich P. Glucose monitoring with long-term subcutaneous microdialysis in neonates. *Pediatrics.* 2001;108(5):1187–92.
  107. Currie CJ, Poole CD, Papo NL. An overview and commentary on retrospective, continuous glucose monitoring for the optimisation of care for people with diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(10):2389–400.
  108. Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin RS, et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care.* 2002;25(5):889–93.
  109. Rebrin K, Steil GM, van Antwerp WP, Mastrototaro JJ. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol.* 1999;277(3 Pt 1):E561–71.
  110. Steil GM, Rebrin K, Hariri F, Jinagonda S, Tadros S, Darwin C, et al. Interstitial fluid glucose dynamics during insulin-induced hypoglycaemia. *Diabetologia.* 2005;48(9):1833–40.
  111. Blevins TC. Professional continuous glucose monitoring in clinical practice 2010. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):440–56.
  112. Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, Klein JC, Wilson GS, Reach G. Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(4):E716–28.
  113. Thome-Duret V, Reach G, Gangnerau MN, Lemonnier F, Klein JC, Zhang Y, et al. Use of a subcutaneous glucose sensor to detect decreases in glucose concentration prior to observation in blood. *Anal Chem.* 1996;68(21):3822–6.
  114. Wentholt IM, Hart AA, Hoekstra JB, Devries JH. Relationship between interstitial and blood glucose in type 1 diabetes patients: delay and the push-pull phenomenon revisited. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(2):169–75.
  115. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil GM. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: a review of current technology. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(5):1207–14.
  116. Buckingham B. Clinical overview of continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci*

- Technol. 2008;2(2):300–6.
117. Buckingham B, Caswell K, Wilson DM. Real-time continuous glucose monitoring. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14(4):288–95.
  118. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1153–7.
  119. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2006;29(1):44–50.
  120. Oliveira CH, Berger K, Souza SC, Marui S, Khawali C, Hauache OM, et al. [Continuous glucose monitoring: a critical appraisal after one year experience]. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(6):983–90.
  121. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, et al. Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(12):1521–6.
  122. Tavis DR, Shoaibi A. The public health impact of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)-an assessment of the literature. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6(4):518–22.
  123. Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C. Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(6):483–92.
  124. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care.* 2003;26(3):662–7.
  125. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane W V. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(11):1858–62.
  126. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2001;107(2):222–6.
  127. Maia FF, Araujo LR. Efficacy of continuous glucose monitoring system to detect unrecognized hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(4):569–74.

128. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A, Spera S, Borrelli P, Bottazzo GF, et al. The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18(4):324–9.
129. Wiltshire EJ, Newton K, McTavish L. Unrecognised hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes using the continuous glucose monitoring system: prevalence and contributors. *J Paediatr Child Heal.* 2006;42(12):758–63.
130. Chaurasia CS, Muller M, Bashaw ED, Benfeldt E, Bolinder J, Bullock R, et al. AAPS-FDA workshop white paper: microdialysis principles, application and regulatory perspectives. *Pharm Res.* 2007;24(5):1014–25.
131. González Sarmiento E, Delgado Morales JL, Carmen Hinojosa Mena-Bernal M, Fernández Galante I, Zurro Hernández J. Importancia de la monitorización continua de glucosa en el control de la diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol y Nutr. Elsevier;* 2006;53(10):587–91.
132. Hay LC, Wilmschurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5(1):19–26.
133. Melki V, Ayon F, Fernandez M, Hanaire-BROUTIN H. Value and limitations of the Continuous Glucose Monitoring System in the management of type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2006;32(2):123–9.
134. Melki V, Hanaire-BROUTIN H. [Indication of CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) in the functional investigations of adult type 1 diabetic patients]. *Diabetes Metab.* 2001;27(5 Pt 1):618–23.
135. Blevins TC, Bode BW, Garg SK, Grunberger G, Hirsch IB, Jovanovič L, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on continuous glucose monitoring. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2010;16(5):730–45.
136. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane W V, Bode BW, Buckingham B, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1378–83.
137. Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, Kollman C, et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):2047–9.
138. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2730–2.
139. Tamborlane W V, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, et al.

- Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1464–76.
140. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(4):795–800.
  141. Ryan EA, Germsheid J. Use of continuous glucose monitoring system in the management of severe hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(10):635–9.
  142. Buckingham B, Beck RW, Tamborlane W V, Xing D, Kollman C, Fiallo-Scharer R, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007;151(4):388–93.
  143. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. The accuracy of the Guardian RT continuous glucose monitor in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(4):266–72.
  144. Weinzimer S, Xing D, Tansey M, Fiallo-Scharer R, Mauras N, Wysocki T, et al. FreeStyle navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Diabetes Care.* 2008;31(3):525–7.
  145. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2001;24(12):2030–4.
  146. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess H a, Calikoglu AS. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes.* 2006;7(3):159–64.
  147. Gandrud LM, Xing D, Kollman C, Block JM, Kunselman B, Wilson DM, et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(4):307–16.
  148. Schaepelynck-Belicar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V. Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabetes Metab.* 2003;29(6):608–12.
  149. Gaudieri P a, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive Function in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1892–7.
  150. Hershey T, Perantie DC, Wu J, Weaver PM, Black KJ, White NH. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(1):236–41.

151. Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, Lugar HM, Black KJ, White NH, et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes*. 2011;60(11):3006–14.
152. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, Jeng L, Halvorson M, Devoe DJ, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2002;141(5):625–30.
153. Dalfrà MG, Sartore G, Di Cianni G, Mello G, Lencioni C, Ottanelli S, et al. Glucose variability in diabetic pregnancy. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(8):853–9.
154. Worm D, Nielsen LR, Mathiesen ER, Norgaard K. Continuous glucose monitoring system with an alarm: a tool to reduce hypoglycemic episodes in pregnancy with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2759–60.
155. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A, Phillip M, Jovanovic L, Hod M. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obs Gynecol*. 2003;101(4):633–8.
156. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane W V, Vigersky RA, et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):2968–79.
157. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1471–8.
158. Mesotten D, Van den Berghe G. Glycemic targets and approaches to management of the patient with critical illness. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):101–7.
159. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pr*. 2009;15(4):353–69.
160. Ichai C, Preiser JC. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care*. 2010;14(5):R166.
161. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*. 2009;373(9663):547–56.
162. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2006;118(1):173–9.
163. Brunner R, Kitzberger R, Miehsler W, Herkner H, Madl C, Holzinger U. Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39(4):659–64.
164. Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR, Sherwin RS, Halickman JI, Cooper DA, et al.

- Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6(3):339–47.
165. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Herkner H, Metnitz PG, Madl C. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1383–9.
  166. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H, et al. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Critically Ill Patients. *Diabetes Care.* 2010;33(3):467.
  167. Steil GM, Langer M, Jaeger K, Alexander J, Gaies M, Agus MS. Value of continuous glucose monitoring for minimizing severe hypoglycemia during tight glycemic control. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(6):643–8.
  168. Bridges BC, Preissig CM, Maher KO, Rigby MR. Continuous glucose monitors prove highly accurate in critically ill children. *Crit Care.* 2010;14(5):R176.
  169. Shine TS, Uchikado M, Crawford CC, Murray MJ. Importance of perioperative blood glucose management in cardiac surgical patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007;15(6):534–8.
  170. Piper HG, Alexander JL, Shukla A, Pigula F, Costello JM, Laussen PC, et al. Real-time continuous glucose monitoring in pediatric patients during and after cardiac surgery. *Pediatrics.* 2006;118(3):1176–84.
  171. Alexandrou G, Skiold B, Karlen J, Tessma MK, Norman M, Aden U, et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125(3):e584–91.
  172. Chavez-Valdez R, McGowan J, Cannon E, Lehmann CU. Contribution of early glycemic status in the development of severe retinopathy of prematurity in a cohort of ELBW infants. *J Perinatol.* 2011;31(12):749–56.
  173. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics.* 2006;118(5):1811–8.
  174. Heimann K, Peschgens T, Kwiecien R, Stanzel S, Hoernchen H, Merz U. Are recurrent hyperglycemic episodes and median blood glucose level a prognostic factor for increased morbidity and mortality in premature infants  $\leq 1500$  g? *J Perinat Med.* 2007;35(3):245–8.
  175. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2011;31(4):251–7.
  176. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.*

- 2006;26(12):730–6.
177. Manzoni P, Castagnola E, Mostert M, Sala U, Galletto P, Gomirato G. Hyperglycaemia as a possible marker of invasive fungal infection in preterm neonates. *Acta Paediatr.* 2006;95(4):486–93.
  178. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr.* 1988;147(4):399–404.
  179. Sirkin A, Jalloh T, Lee L. Selecting an accurate point-of-care testing system: clinical and technical issues and implications in neonatal blood glucose monitoring. *J Spec Pediatr Nurs.* 2002;7(3):104–12.
  180. Abdulkader HM, Freer Y, Garry EM, Fleetwood-Walker SM, McIntosh N. Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. *Early Hum Dev.* 2008;84(6):351–5.
  181. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics.* 2006;118(5):2231–41.
  182. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* 2012;71(3):385–96.
  183. Grunau RE, Holsti L, Peters JW. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(4):268–75.
  184. Rushforth JA, Levene MI. Behavioural response to pain in healthy neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;70(3):F174–6.
  185. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *Jama.* 2002;288(7):857–61.
  186. Girouard J, Forest JC, Masse J, Leroux M, Bradburn NC, Noblet TC, et al. Multicenter evaluation of the Glucometer Elite XL meter, an instrument specifically designed for use with neonates. *Diabetes Care.* 2000;23(8):1149–53.
  187. Michel A, Kuster H, Krebs A, Kadow I, Paul W, Nauck M, et al. Evaluation of the Glucometer Elite XL device for screening for neonatal hypoglycaemia. *Eur J Pediatr.* 2005;164(11):660–4.
  188. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger DB. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(4):F307–10.
  189. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia JS, Vanhole C, Palmer C, et al. A randomised controlled trial of early insulin therapy in very low birth weight infants, “NIRTURE” (neonatal insulin replacement therapy in Europe). *BMC Pediatr.* 2007;7:29.

190. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, van Weissenbruch M, et al. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2008;359(18):1873–84.
191. Iglesias Platas I, Thio Lluch M, Pociello Alminana N, Morillo Palomo A, Iriondo Sanz M, Krauel Vidal X. Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology.* 2009;95(3):217–23.
192. Harris DL, Battin MR, Weston PJ, Harding JE. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia. *J Pediatr.* 2010;157(2):198–202 e1.
193. Beardsall K, Pesterfield CL, Acerini CL. Neonatal diabetes and insulin pump therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(3):F223–4.
194. Horal M, Ungerstedt U, Persson B, Westgren M, Marcus C. Metabolic adaptation in IUGR neonates determined with microdialysis--a pilot study. *Early Hum Dev.* 1995;42(1):1–14.
195. Hildingsson U, Sellden H, Ungerstedt U, Marcus C. Microdialysis for metabolic monitoring in neonates after surgery. *Acta Paediatr.* 1996;85(5):589–94.
196. Holzinger A, Bonfig W, Kusser B, Eggermann T, Muller H, Munch HG. Use of long-term microdialysis subcutaneous glucose monitoring in the management of neonatal diabetes. A first case report. *Biol Neonate.* 2006;89(2):88–91.
197. Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia FC, Pardi G. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obs Gynecol.* 1996;87(6):937–42.
198. Bossolan G, Trindade CE, Barreiros RC. Blood galactose and glucose levels in mothers, cord blood, and 48-hour-old breast-fed full-term infants. *Neonatology.* 2007;91(2):121–6.
199. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):136–49.
200. Williams AF. Neonatal hypoglycaemia: clinical and legal aspects. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(4):363–8.
201. Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F, Moeller M. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83(2):F117–9.
202. Diwakar KK, Sasidhar M V. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(1):F46–8.
203. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr.* 1986;109(1):114–7.



204. Harris DL, Weston PJ, Williams CE, Pleasants AB, Battin MR, Spooner CG, et al. Cot-side electroencephalography monitoring is not clinically useful in the detection of mild neonatal hypoglycemia. *J Pediatr*. 2011;159(5):755–60 e1.
205. Hussain K. Congenital hyperinsulinism. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(4):369–76.
206. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001;107(3):476–9.
207. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *Bmj*. 1988;297(6659):1304–8.
208. Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):537–41. 6
209. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate*. 2006;90(2):74–86.
210. Cornblath M, Hawdon JM, Williams a F, Aynsley-Green a, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105(5):1141–5.
211. de Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia: aetiologies. *Semin Neonatol*. 2004;9(1):49–58.
212. Mena P, Llanos A, Uauy R. Insulin homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Semin Perinatol*. 2001;25(6):436–46.
213. Mericq V. Prematurity and insulin sensitivity. *Horm Res*. 2006;65 Suppl 3:131–6.
214. Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(11):1766–91.
215. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(2):F161–4.
216. Pryds O, Christensen NJ, Friis-Hansen B. Increased cerebral blood flow and plasma epinephrine in hypoglycemic, preterm neonates. *Pediatrics*. 1990;85(2):172–6.
217. Murakami Y, Yamashita Y, Matsuishi T, Utsunomiya H, Okudera T, Hashimoto T. Cranial MRI of neurologically impaired children suffering from neonatal hypoglycaemia. *Pediatr Radiol*. 1999;29(1):23–7.
218. Rozance PJ, Hay Jr. WW. Describing hypoglycemia--definition or operational threshold?

- Early Hum Dev. 2010;86(5):275–80.
219. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics*. 2006;117(6):2231–43.
  220. Brand PLP, Molenaar NLD, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):78–81.
  221. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr*. 1999;134(4):492–8.
  222. Kaiser JR, Bai S, Gibson N, Holland G, Lin TM, Swearingen CJ, et al. Association Between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency: A Population-Based Study. *JAMA Pediatr*. 2015 Oct;169(10):913–21.
  223. Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent “hypoglycemia” in preterm infants. *Pediatric*. 2012;130(6):e1497–503.
  224. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1507–18.
  225. Kinnala A, Rikalainen H, Lapinleimu H, Parkkola R, Kormanom M, Kero P. Cerebral magnetic resonance imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 1999;103(4 Pt 1):724–9.
  226. Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, Kean MJ, Hunt RW. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. *J Pediatr*. 2006;148(4):552–5.
  227. Caksen H, Guven AS, Yilmaz C, Unal O, Basaranoglu M, Sal E, et al. Clinical outcome and magnetic resonance imaging findings in infants with hypoglycemia. *J Child Neurol*. 2011;26(1):25–30.
  228. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2008;122(1):65–74.
  229. Barkovich AJ, Ali FA, Rowley HA, Bass N. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(3):523–8.
  230. Per H, Kumandas S, Coskun A, Gumus H, Oztop D. Neurologic sequelae of neonatal hypoglycemia in Kayseri, Turkey. *J Child Neurol*. 2008;23(12):1406–12.
  231. Traill Z, Squier M, Anslow P. Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(April 2007):F145–7.

232. Alkalay AL, Flores-Sarnat L, Sarnat HB, Moser FG, Simmons CF. Brain imaging findings in neonatal hypoglycemia: case report and review of 23 cases. *Clin Pediatr.* 2005;44(9):783–90.
233. Tam EW, Widjaja E, Blaser SI, Macgregor DL, Satodia P, Moore AM. Occipital lobe injury and cortical visual outcomes after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics.* 2008;122(3):507–12.
234. Musson RE, Batty R, Mordekar SR, Wilkinson ID, Griffiths PD, Connolly DJ. Diffusion-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy findings in a case of neonatal hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(8):653–4.
235. Boardman JP, Wusthoff CJ, Cowan FM. Hypoglycaemia and neonatal brain injury. *Arch Dis Child Educ Pr Ed.* 2013 Feb;98(1):2-6.
236. Montassir H, Maegaki Y, Ogura K, Kurozawa Y, Nagata I, Kanzaki S, et al. Associated factors in neonatal hypoglycemic brain injury. *Brain Dev.* 2009;31(9):649–56.
237. Wayenberg JL, Pardou A. Moderate hypoglycemia in the preterm infant: is it relevant?. *Arch Pediatr.* 2008;15(2):153–6.
238. Spar JA, Lewine JD, Orrison Jr. WW. Neonatal hypoglycemia: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(8):1477–8.
239. Aslan Y, Dinc H. MR findings of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(5):994–6.
240. Cakmakci H, Usal C, Karabay N, Kovanlikaya A. Transient neonatal hypoglycemia: cranial US and MRI findings. *Eur Radiol.* 2001;11(12):2585–8.
241. Marwah A, Gathwala G. Symptomatic hypoglycemia causing brain injury in a term breast fed newborn following early discharge. *Indian J Pediatr.* 2011;78(12):1549–51.
242. Per H, Kumandas S, Coskun A, Gumus H, Oztop D. Neurologic sequelae of neonatal hypoglycemia in Kayseri, Turkey. *J Child Neurol.* 2008;23(12):1406–12.
243. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007615.
244. Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH. Tight glycaemic control with insulin in hyperglycaemic preterm babies: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2012;129(4):639–47.
245. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr.* 2010;157(5):713–5.
246. Decaro MH, Vain NE. Hyperglycaemia in preterm neonates: what to know, what to do.

- Early Hum Dev. 2011;87 Suppl 1:S19–22.
247. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(4):377–87.
  248. Ng SM, May JE, Emmerson AJ. Continuous insulin infusion in hyperglycaemic extremely-low-birth-weight neonates. *Biol Neonate.* 2005;87(4):269–72.
  249. Rozance PJ, Hay Jr. WW. Neonatal Hyperglycemia. *Neoreviews.* 2010;11(11):632–8.
  250. Falcao MC, Leone CR, Ramos JL. Is glycosuria a reliable indicator of adequacy of glucose infusion rate in preterm infants? *Sao Paulo Med J.* 1999;117(1):19–24.
  251. Falcao MC, Ramos JL. [Hyperglycemia and glucosuria in preterm infants receiving parenteral glucose: influence of birth weight, gestational age and infusion rate]. *J Pediatr (Rio J).* 1998;74(5):389–96.
  252. Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(2):F126–31.
  253. Raney M, Donze A, Smith JR. Insulin infusion for the treatment of hyperglycemia in low birth weight infants: examining the evidence. *Neonatal Netw.* 2008;27(2):127–40.
  254. van der Lugt NM, Smits-Wintjens VEJ, van Zwieten PHT, Walther FJ. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatr.* 2010;10(1):52.
  255. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Frystyk J, Chen JW, Thompson M, Ahluwalia J, et al. Early elective insulin therapy can reduce hyperglycemia and increase insulin-like growth factor-I levels in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2007;151(6):611–7, 617 e1.
  256. Collins Jr. JW, Hoppe M, Brown K, Edidin D V, Padbury J, Ogata ES. A controlled trial of insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance. *J Pediatr.* 1991;118(6):921–7.
  257. Meetze W, Bowsher R, Compton J, Moorehead H. Hyperglycemia in extremely-low-birth-weight infants. *Biol Neonate.* 1998;74(3):214–21.
  258. Binder ND, Raschko PK, Benda GI, Reynolds JW. Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia. *J Pediatr.* 1989;114(2):273–80.
  259. Thabet F, Bourgeois J, Guy B, Putet G. Continuous insulin infusion in hyperglycaemic very-low-birth-weight infants receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2003;22(6):545–7.
  260. Vaucher YE, Walson PD, Morrow 3rd G. Continuous insulin infusion in hyperglycemic, very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1982;1(2):211–7.
  261. Verbruggen SC, Landzaat LJ, Reiss IK, van Goudoever JB, Joosten KF. Efficacy and safety

- of a tight glucose control protocol in critically ill term neonates. *Neonatology*. 2012;101(3):232–8.
262. Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD007453.
  263. Staffler A, Klemme M, Mola-Schenzle E, Mittal R, Schulze A, Flemmer AW. Very low birth weight preterm infants are at risk for hypoglycemia once on total enteral nutrition. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(13):1337–41.
  264. Mola-Schenzle E, Staffler A, Klemme M, Pellegrini F, Molinaro G, Parhofer KG, et al. Clinically stable very low birthweight infants are at risk for recurrent tissue glucose fluctuations even after fully established enteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(2):F126–31.
  265. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PA, Esler AL, Hay Jr. WW. Glucose suppression of insulin secretion in chronically hyperglycemic fetal sheep. *Pediatr Res*. 1995;38(5):754–62.
  266. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2179–86.
  267. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res*. 2005;57(2):211–5.
  268. Yau KI, Chang MH. Growth and body composition of preterm, small-for-gestational-age infants at a postmenstrual age of 37–40 weeks. *Early Hum Dev*. 1993;33(2):117–31.
  269. Fewtrell MS, Doherty C, Cole TJ, Stafford M, Hales CN, Lucas a. Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9–12 years. *Diabetologia*. 2000;43:714–7.
  270. Bazaes RA, Alegria A, Pittaluga E, Avila A, Iniguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1267–72.
  271. Cutfield WS, Regan FA, Jackson WE, Jefferies CA, Robinson EM, Harris M, et al. The endocrine consequences for very low birth weight premature infants. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14 Suppl A:S130–5.
  272. Hofman PL, Regan F, Harris M, Robinson E, Jackson W, Cutfield WS. The metabolic consequences of prematurity. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14 Suppl A:S136–9.
  273. Williams AF. Hypoglycaemia of the newborn: a review. *Bull World Heal Organ*. 1997;75(3):261–90.
  274. Borrás Pérez M V, Hernández I, López Siguero JP. Protocolos de la AEPED. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño.

- [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12\\_diagnostico\\_diferencial\\_de\\_la\\_hipoglucemia\\_en\\_el\\_nino.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_diagnostico_diferencial_de_la_hipoglucemia_en_el_nino.pdf).
275. Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico M, Fraga-Bermúdez JM. Hipoglucemia neonatal. In: *Protocolos de la SEN*. 2008. p. 159–68.
  276. Association AD. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Supplement\_1):S8–16.
  277. Grupo de Nutrición de la SENEo. Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. 2013. 23-4 p.
  278. Mastrototaro JJ. The MiniMed continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2000;2 Suppl 1:S13–8.
  279. Obermaier K, Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Klötzer H-M, Kirchsteiger H, Eikmeier H, et al. Performance Evaluations of Continuous Glucose Monitoring Systems: Precision Absolute Relative Deviation Is Part of the Assessment. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(4):824–32.
  280. Ramos F Jané M, Plasencia A, Pérez G. PR. Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya. Barcelona. Dir Gen Salut Pública. 2008.
  281. Alvarez Serra J, Balaguer A, Iriando M, Ancel AM, Roig MDG, Iglesias I, et al. Algorithm for an etiological classification of prematurity. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Oct;71(4):284–90.
  282. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):986–90.
  283. Lima PA Costa AC, Moreira ME CM. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;90(1):22–7.
  284. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001;107(1):E1.
  285. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2004;93(12):1563–8.
  286. Savenije OEM, Brand PLP. Accuracy and precision of test weighing to assess milk intake in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]*. BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health; 2006 Sep;91(5):F330–2.
  287. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Vanweissenbruch M, Midgley P, et al. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;98(2):F136–40.

288. Beardsall K, Pesterfield CL, Acerini CL. Neonatal diabetes and insulin pump therapy. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(3):F223–4.
289. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;130(3):e640–9.
290. Ramel SE, Gray HL, Ode KL, Younge N, Georgieff MK, Demerath EW. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Sep;53(3):333–8.
291. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Orsi A, Piemontese P, Morlacchi L, et al. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum Dev.* 2009 Jun;85(6):349–52.
292. Bansal A, Bloomfield FH, Connor KL, Dragunow M, Thorstensen EB, Oliver MH, et al. Glucocorticoid-Induced Preterm Birth and Neonatal Hyperglycemia Alter Ovine beta-Cell Development. *Endocrinology.* 2015;156(10):3763–76.
293. Hätönen KA, Similä ME, Virtamo JR, Eriksson JG, Hannila M-L, Sinkko HK, et al. Methodologic considerations in the measurement of glycemic index: glycemic response to rye bread, oatmeal porridge, and mashed potato. *Am J Clin Nutr [Internet].* 2006 Nov; 84(5):1055–61.
294. Ito Y, Mizukuchi A, Kise M, Aoto H, Yamamoto S, Yoshihara R, et al. Postprandial blood glucose and insulin responses to pre-germinated brown rice in healthy subjects. *J Med Invest.* 2005 Aug;52(3-4):159–64.
295. Brand-Miller JC, Stockmann K, Atkinson F, Petocz P, Denyer G. Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: Analysis of a database of more than 1000 foods. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):97–105.
296. Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Chlupová K, Bartek J, Zapletalová J, et al. Continuous glucose monitoring -- a novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF 1) -- determination of the glycaemic index of foods by means of the CGMS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006 Feb;114(2):68–74.
297. Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Björck IME. Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. *Am J Clin Nutr.* 2004 Nov;80(5):1246–53.
298. Ginsburg BE, Lindblad BS, Lundsjö A, Persson B, Zetterström R. Plasma valine and urinary C-peptide in breast-fed and artificially fed infants up to 6 months of age. *Acta Paediatr Scand.* 1984 Mar;73(2):213–7.
299. Shields BM, Knight B, Shakespeare L, Babrah J, Powell RJ, Clark PM, et al. Determinants of insulin concentrations in healthy 1-week-old babies in the community: applications

- of a bloodspot assay. *Early Hum Dev.* 2006 Feb;82(2):143–8.
300. Regazzi R, Rodriguez-Trejo A, Jacovetti C. Insulin secretion in health and disease: nutrients dictate the pace. *Proc Nutr Soc.* 2016 Feb;75(1):19–29.
  301. Salmenperä L, Perheentupa J, Siimes MA, Adrian TE, Bloom SR, Aynsley-Green A. Effects of feeding regimen on blood glucose levels and plasma concentrations of pancreatic hormones and gut regulatory peptides at 9 months of age: comparison between infants fed with milk formula and infants exclusively breast-fed from birth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Jan;7(5):651–6.
  302. de Rooy L, Hawdon J. Nutritional Factors That Affect the Postnatal Metabolic Adaptation of Full-Term Small- and Large-for-Gestational-Age Infants. *Pediatrics.* 2002;109(3):e42–e42.
  303. Wahren J, Ekberg K, Johansson J, Henriksson M, Pramanik A, Johansson BL, et al. Role of C-peptide in human physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(1):E759–68.
  304. Johansson B-L, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Kernell A, Odergren T, Wahren J. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000 Mar;17(3):181–9.
  305. Mola Riehle E, Klemme M, Schulze A, Flemmer AW SA. Continuous glucose monitoring in very low birthweight preterm infants on full enteral feeds. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97 (Suppl 2):A386.
  306. Christmann V, Visser R, Engelkes M, de Grauw AM, van Goudoever JB, van Heijst AF. The enigma to achieve normal postnatal growth in preterm infants--using parenteral or enteral nutrition? *Acta Paediatr.* 2013;102(5):471–9.
  307. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(5):536–42.
  308. van der Lugt NM, Smits-Wintjens VE, van Zwieten PH, Walther FJ. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatr.* 2010;10:52.
  309. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obs Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):198–206.
  310. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obs Gynecol.* 2004;191(2):481–7.
  311. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics.* 2003;111(3):483–7.



312. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr*. 2003;143(2):186–91.
313. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr*. 2004;4:9.
314. Patel D, Kalhan S. Glycerol metabolism and triglyceride-fatty acid cycling in the human newborn: effect of maternal diabetes and intrauterine growth retardation. *Pediatr Res*. 1992;31(1):52–8.
315. Fowden AL, Hill DJ. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas. *Br Med Bull*. 2001;60:123–42.
316. Holemans K, Aerts L, Van Assche FA. Fetal growth and long-term consequences in animal models of growth retardation. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 1998;81(2):149–56.
317. Reusens B, Remacle C. Programming of the endocrine pancreas by the early nutritional environment. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(5-6):913–22.
318. De Prins FA, Van Assche FA. Intrauterine growth retardation and development of endocrine pancreas in the experimental rat. *Biol Neonate*. 1982;41(1-2):16–21.
319. Stoffers DA, Desai BM, DeLeon DD, Simmons RA. Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetes*. 2003;52(3):734–40.
320. Garofano A, Czernichow P, Breant B. Beta-cell mass and proliferation following late fetal and early postnatal malnutrition in the rat. *Diabetologia*. 1998;41(9):1114–20.
321. Green AS, Rozance PJ, Limesand SW. Consequences of a compromised intrauterine environment on islet function. *J Endocrinol*. 2010;205(3):211–24.
322. Boloker J, Gertz SJ, Simmons RA. Gestational diabetes leads to the development of diabetes in adulthood in the rat. *Diabetes*. 2002;51(5):1499–506.
323. Barry JS, Davidsen ML, Limesand SW, Galan HL, Friedman JE, Regnault TR, et al. Developmental changes in ovine myocardial glucose transporters and insulin signaling following hyperthermia-induced intrauterine fetal growth restriction. *Exp Biol Med*. 2006;231(5):566–75.
324. Lane RH, Crawford SE, Flozak a S, Simmons R a. Localization and quantification of glucose transporters in liver of growth-retarded fetal and neonatal rats. *Am J Physiol*. 1999;276(1 Pt 1):E135–42.
325. De Blasio MJ, Gatford KL, Harland ML, Robinson JS, Owens J a. Placental restriction reduces insulin sensitivity and expression of insulin signaling and glucose transporter

- genes in skeletal muscle, but not liver, in young sheep. *Endocrinology*. 2012;153(5):2142–51.
326. Van Assche FA, De Prins F, Aerts L, Verjans M. The endocrine pancreas in small-for-dates infants. *Br J Obs Gynaecol*. 1977;84(10):751–3.
  327. Nicolini U, Hubinont C, Santolaya J, Fisk NM, Rodeck CH. Effects of fetal intravenous glucose challenge in normal and growth retarded fetuses. *Horm Metab Res*. 1990;22(8):426–30.
  328. Li C, Johnson MS, Goran MI. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and African-American children. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2035–42.
  329. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3645–50.
  330. Veening MA, van Weissenbruch MM, Heine RJ, Delemarre-van de Waal HA. Beta-cell capacity and insulin sensitivity in prepubertal children born small for gestational age: influence of body size during childhood. *Diabetes*. 2003;52(7):1756–60.
  331. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4657–61.
  332. Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):271–7.
  333. Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2000 Nov;11(9):375–8.
  334. Bouwens L, Rooman I. Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiol Rev*. 2005 Oct;85(4):1255–70.
  335. Rozance PJ, Anderson M, Martinez M, Fahy A, Macko AR, Kailey J, et al. Placental insufficiency decreases pancreatic vascularity and disrupts hepatocyte growth factor signaling in the pancreatic islet endothelial cell in fetal sheep. *Diabetes*. 2015 Feb;64(2):555–64.
  336. Schwitzgebel VM, Somm E, Klee P. Modeling intrauterine growth retardation in rodents: Impact on pancreas development and glucose homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304:78–83.



**ARTÍCULO PUBLICADO**



## Instability of Glucose Values in Very Preterm Babies at Term Postmenstrual Age

África Pertierra-Cortada, MD<sup>1</sup>, Marta Ramon-Krauel, MD<sup>2</sup>, Martín Iriondo-Sanz, MD, PhD<sup>1</sup>,  
and Isabel Iglesias-Platas, MD, PhD<sup>1</sup>

**Objective** To determine if very preterm (VPT) babies are capable of maintaining glucose levels within normal ranges at or near term postmenstrual age.

**Study design** Glucose levels were intermittently or continuously monitored during 48 hours in a cohort of 60 VPT infants near hospital discharge. Hypoglycemic ( $\leq 45$  mg/dL, 2.5 mmol/L) and hyperglycemic ( $\geq 140$  mg/dL or 7.8 mmol/L, severe if  $\geq 180$  mg/dL or 10 mmol/L) episodes were considered relevant if they lasted longer than 30 minutes. Feeding regimes followed current practice.

**Results** With intermittent capillary, 2 hypoglycemic values and another 3 that were abnormally high were detected. With continuous monitoring, 6 babies (10.0%) had isolated hypoglycemia  $\leq 45$  mg/dL (2.5 mmol/L) (3 of them reaching 40 mg/dL, 2.2 mmol/L), 14 (23.3%) had isolated hyperglycemia, and 8 (13.3%) had episodes of both. The mean duration of hypoglycemia per patient was  $2.8 \pm 2.9$  hours and  $4.68 \pm 4.35$  hours in the case of hyperglycemia, with 12 infants becoming severely hyperglycemic. Of the 12 severely hyperglycemic patients, 5 also developed severe hypoglycemia. No specific characteristics identified the hypoglycemic babies. A history of intrauterine growth restriction ( $P = .037$ ) and female sex ( $P = .063$ ) seemed to increase the risk of severe hyperglycemia.

**Conclusions** VPT infants continue to have abnormal glucose values, especially hyperglycemia, by the time of hospital discharge. No specific factors identify babies at higher risk for hypoglycemia, and intrauterine growth restriction and female sex seemed to predispose to hyperglycemia. (*J Pediatr* 2014;165:1146-53).

Disturbances in glucose homeostasis are prevalent disorders in very low birth weight infants. Most studies of the capability of very low birth weight infants to remain normoglycemic have focused on the first weeks of life, showing higher vulnerability for the most immature infants.<sup>1,2</sup> Insulin resistance, deficient proinsulin processing by pancreatic  $\beta$  cells,<sup>3</sup> abnormal glucagon response,<sup>4</sup> and lack of suppression of hepatic glucose release following intravenous glucose infusion<sup>5</sup> have been suggested to contribute to hyperglycemia. Predisposition to hypoglycemia is due to low glucose-6-phosphatase activity,<sup>6</sup> the existence of an incompletely coordinated counter-regulatory system,<sup>7</sup> increased basal metabolism of glucose, and a lower capacity for production of alternative energy sources from their already insufficient stores.<sup>8</sup>

In spite of extensive literature, normal glucose values in the newborn are not well established. Expert recommendations suggest an operational threshold of hypoglycemia at a plasma glucose concentration of 40-50 mg/dL (2.2-2.8 mmol/L) beyond 24 hours of life.<sup>9</sup> Studies addressing treatment or outcomes of neonatal hyperglycemia have also used cutoff values ranging from 125-250 mg/dL (6.9-13.9 mmol/L).<sup>10,11</sup>

The continuous glucose monitoring system (CGMS) Gold (Minimed; Medtronic, Northridge, California) is a portable monitoring system that can continuously detect interstitial glucose values that correlate well with blood glucose concentrations. The sensor is coated with glucose oxidase, which, in the presence of glucose in the interstitial space, generates an electric current that is transmitted to the monitor every 10 seconds, with an average value recorded every 5 minutes. Variations in the concentration of blood glucose are followed by corresponding changes in the interstitial space with a 2- to 3-minute delay.

In a previous study with this CGMS, our group and others showed that more than one-third of patients with birth weight  $< 1500$  g had hypoglycemia and nearly all (94.7%) had abnormal glucose levels in the first week.<sup>2,12</sup> As the patient becomes

AGA	Appropriate for gestational age
CGMS	Continuous glucose monitoring system
IUGR	Intrauterine growth restriction
IVH	Intraventricular hemorrhage
PDA	Patent ductus arteriosus
PMA	Postmenstrual age
PN	Parenteral nutrition
ROP	Retinopathy of prematurity
SGA	Small for gestational age
VPT	Very preterm

From the <sup>1</sup>Neonatology Unit and the <sup>2</sup>Endocrinology Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

Research in the Neonatology Unit, Hospital Sant Joan de Déu, is partially funded by BBDue Spain. Medtronic supplied the monitors, but had no involvement in the design of the study, data collection, analysis, or in the writing and submission of this report. I.I.-P. is funded by the Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (PI13/01562) and by "Bombers amb Causa" (2012-2013). The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.029>

progressively more stable, the frequency of routine glycemic control decreases and eventually stops, unless clinical symptoms arise. Concurrently, feeding practices are progressively modified from complete parenteral nutrition (PN) to full enteral feedings, usually with bolus feeding every 3 hours. A retrospective study highlighted the risk of hypoglycemia in very preterm (VPT) babies shortly after transitioning to full enteral nutrition, as assessed by the review of clinically indicated intermittent capillary sampling.<sup>13</sup> The hormonal and enzymatic systems essential for glucose regulation remain immature in these infants well into postnatal life.<sup>4,14</sup> When challenged by a fast, these patients were unable to maintain normal glucose values even at the time when they were considered ready for discharge home.

Further knowledge regarding ready-for-discharge non-fasted preterms is clinically relevant, given that both hypo- and hyperglycemia have been associated with adverse outcomes. Therefore, we questioned if VPT babies are capable of independently maintaining normal glucose levels at or near term postmenstrual age (PMA) when under a standard feeding regime. We performed subcutaneous continuous glucose monitoring in VPT babies who were about to be discharged home.

## Methods

We included VPT infants ( $\leq 32$  weeks) admitted to our Neonatal Unit and approaching discharge, which usually takes place after 35 weeks PMA and near 2 kg of weight. The infants were receiving exclusive enteral nutrition, following standardized feedings similar to the suggested post-discharge schedule, which is breastfeeding on demand or formula feeding every 3 hours. Infants born to mothers with diabetes and those with congenital anomalies or complications of prematurity requiring fluid restriction or continuous feedings were excluded.

The protocol was approved by the ethics committee of Hospital Sant Joan de Déu (PIC 13/08) with informed consent from the parents. Comfort care and analgesia were used to minimize pain during procedures (sensor insertion and removal, heel pricks), in accordance with standard protocols in the unit (positioning, sucrose solution, non-nutritive sucking, breastfeeding, swaddling, and/or skin to skin contact with parents).

After recruitment, a Minimed sensor was placed with sterile technique, as described previously,<sup>1</sup> and the insertion site was covered with a transparent adhesive dressing. The CGMS monitoring was used for a minimum of 48 and a maximum of 72 hours. The lower and upper limits of detection are 40 and 400 mg/dL (2.2 and 22.2 mmol/L). The CGMS Gold monitor does not display real-time data, and the continuous values are downloaded onto a computer at the end of the monitoring period. Three glucose values measured by intermittent sampling every 24-hour period were used to calibrate the CGMS. Capillary glucose levels were determined with the Ascensia Elite XL (Bayer Vital, Leverkusen, Germany)

bedside monitor. According to the manufacturer, the reading range is 20-600 mg/dL (1.1-33.3 mmol/L), with a variability coefficient 3.1%, and a correlation with usual laboratory systems  $r = 0.99$ . The device detects reduction in potassium ferricyanide by electrons released by glucose oxidase. Individual values were analyzed and discarded if these were out of range, suggesting a failure of the sensor. Values with an input signal for glucose recording outside the recommended range (10-100 nA) were kept if the voltage counter transfer ratio remained within the recommended values, and the overall trace had a good fit with the capillary calibration.

Because of their chronological ages, the patients were considered to have completed the metabolic transition to extrauterine life. Therefore, hypoglycemia was defined as a glucose value  $\leq 45$  mg/dL (2.5 mmol/L) following the definitions for newborns and young infants of World Health Organization<sup>15</sup> and the Spanish Society of Pediatrics.<sup>16</sup> We chose 140 mg/dL (7.8 mmol/L) as the limit of hyperglycemia because these values are also considered abnormal in young infants.<sup>17</sup>

Because both duration and recurrence of glucose imbalances seem to be determinant of their clinical relevance and based in other analyses of continuous data,<sup>18</sup> we defined hypoglycemia as at least 6 readings in CGMS (30 minutes)  $\leq 45$  mg/dL (2.5 mmol/L), with no values  $> 50$  mg/dL (2.8 mmol/L) in the interval. Severe hypoglycemia was defined as at least 6 readings in CGMS (30 minutes) of 40 mg/dL (2.2 mmol/L), with no values  $> 45$  mg/dL (2.5 mmol/L) in the interval. Hyperglycemia was defined as at least 6 readings in CGMS (30 minutes)  $\geq 140$  mg/dL (7.8 mmol/L), with no values  $\leq 130$  mg/dL (7.2 mmol/L) in the interval. Severe hyperglycemia was defined as at least 6 readings in CGMS (30 minutes)  $\geq 180$  mg/dL (10.0 mmol/L), with no values  $< 160$  mg/dL (8.9 mmol/L) in the interval. Episodes were considered to be distinct if they were separated by 30 minutes or more.

## Neonatal Variables

Relevant perinatal data (gestational age, sex, multiple gestation, anthropometric values at birth, etiology of prematurity, antenatal steroids, type of delivery, delivery room resuscitation) were collected. Gestational age was calculated from the date of last menstrual period or by the first trimester ultrasound if discordance was greater than a week.

Information about the clinical course and complications of prematurity was extracted from the clinical chart, including sepsis in the first week, hyperglycemia treated with insulin, hypoglycemia treated with additional glucose supply, prolonged administration of oxygen/respiratory support at 28 days of life and/or at 36 weeks of PMA, need for mechanical ventilation, necrotizing enterocolitis, abdominal surgery, prolonged PN, patent ductus arteriosus (PDA), nosocomial infection, presence and severity of intraventricular hemorrhage (IVH), and presence and grading of retinopathy of prematurity (ROP). For the purpose of the study, we classified clinical course during admission in 2 groups according to in-hospital complications. Patients

with respiratory support at 28 days or 36 weeks PMA, those that required surgical procedures (ligation of PDA or abdominal surgery or laser therapy for severe ROP), and those with severe IVH (grades III or IV of Papille) were classified as presenting “major morbidities.”

## Feeding and Care

### Enteral Feedings Reflecting Current Usual Practice.

Formula-fed infants received 160-200 mL/kg/d of milk. Breastfed infants were fed on demand when the mother was present; weight before and after feedings was used as a proxy of the volume of intake. When the mother was absent, the infant received 20-25 mL/kg/feeding approximately every 3 hours. For each infant and at every feeding, time at beginning and time at ending, amount of feed, and alertness were registered.

## Statistical Analyses

All data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences v 17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Z scores for anthropometric values were calculated following local intrauterine growth curves.<sup>19</sup> Agreement between the paired measurements from the capillary and the continuous glucose monitor<sup>1,20</sup> was assessed by Pearson correlation. Differences between the group of normoglycemic patients and the group with abnormal glucose values were assessed by Student *t* test for continuous variables (Mann-Whitney test was applied when variables were not normal or there were few individuals in the groups) and  $\chi^2$  for categorical variables. Multivariate models were explored by linear and logistic regression.

## Results

Sixty patients were recruited between January 2008 and April 2011. Thirty-four (56.7%) were male. Twelve patients (20%) had been diagnosed with intrauterine growth restriction (IUGR, defined as birth weight under the 3rd percentile or under 10th percentile with abnormal fetal vascular Doppler waveforms). Demographic and perinatal data and an overview of postnatal complications are summarized in **Table I**.

Mean chronological age at study was  $65 \pm 21$  days, which corresponded to a PMA of  $37.9 \pm 1.5$  weeks and a weight of  $2240 \pm 327$  g. There were no adverse effects during insertion or maintenance of the subcutaneous sensor. We analyzed a total of 37 435 valid readings from the CGMS monitors and 407 from intermittent capillary measurements, for an average of 51 hours of continuous data and 7 capillary determinations per patient. The time intervals comprised 1068 feeds, most of them consisting of either unsupplemented breast milk (52.5%) or formula (30.5%, usually preterm formula). Some babies were still receiving fortifier (11.6% of feeds) or caloric supplements (5.3% of feeds).

**Table I.** Perinatal, neonatal, and glucose monitoring characteristics of the sample

Demographic and perinatal characteristics	
Gestational age (wk)	28.4 $\pm$ 2.2
Birth weight (g)	1100 $\pm$ 289
Length at birth (cm)	36.7 $\pm$ 3.5
HC at birth (cm)	25.7 $\pm$ 2.5
Multiple gestation (%)	9 (17.6)
Antenatal steroids (full course) (%)	48 (80.0)
Mode of delivery (%)	
Vaginal	25 (41.7)
Cesarean	35 (58.3)
Delivery room resuscitation (%)	
No resuscitation/oxygen	6 (10.0)
CPAP/mask ventilation	26 (43.4)
Endotracheal intubation	27 (45.0)
Chest compressions	1 (1.6)
Etiologic assignment of preterm birth <sup>54</sup>	
Inflammatory	19 (31.7)
Vascular	12 (20.0)
Maternal-local	9 (15.0)
Maternal-systemic	1 (1.7)
Fetal distress	2 (3.3)
Idiopathic	15 (25.0)
Multiple gestation	2 (3.3)
Postnatal complications	
Sepsis in the first week	9 (15.0)
Hyperglycemia treated with insulin in the first week	11 (18.3)
Hypoglycemia requiring treatment at or during admission	7 (11.7)
Prolonged administration of oxygen/respiratory support	
At 28 d of life	20 (33.3)
At 36 wk PMA	8 (13.3)
Mechanical ventilation	38 (63.3)
NEC	7 (11.7)
Surgical treatment	1 (1.7)
Abdominal surgery (NEC, intestinal stenosis or perforation)	3 (5.0)
Prolonged PN*	27 (45.0)
PDA	
Medical treatment	31 (51.7)
Surgical treatment	11 (18.3)
Nosocomial infection	25 (41.7)
IVH	
No IVH	38 (63.3)
Grades I or II	12 (20.0)
Grads III	4 (6.7)
Periventricular hyperechogenicity	6 (10.0)
ROP	
No ROP	37 (61.7)
Stage I	8 (13.3)
Stage II or III	15 (25.0)
Laser treatment	4 (6.7)
Duration of admission, d	70.6 $\pm$ 23.2
Weight at discharge	2389 $\pm$ 376
PMA at discharge	38.2 $\pm$ 1.7
Glucose measurement parameters	
Mean duration of continuous recording (h)	52.0 $\pm$ 13.0
Mean number of capillary blood measurements (n)	6.8 $\pm$ 2.3

HC, head circumference; CPAP, continuous positive airway pressure; NEC, necrotizing enterocolitis.

Figures are mean  $\pm$  SD, or numbers and percentages in parentheses.

\*Prolonged PN was defined as administration of PN for more than 14 days.

## Performance of Continuous Glucose Monitors

The distribution of glucose values detected by both methods was very similar, with means and SDs of  $85.0 \pm 19.8$  mg/dL ( $4.7 \pm 1.1$  mmol/L) for the capillary samples and  $89.0 \pm 23.5$  mg/dL ( $4.9 \pm 1.3$  mmol/L) for the continuous monitors. The correlation between the paired capillary and

monitor measurements was good ( $r = 0.869$ ,  $P < .0001$ ), with a mean glucose difference of  $-3.99$  mg/dL ( $0.2$  mmol/L) (Figure 1). The accuracy was better for higher values of glycemia but decreased in the lower ranges.

### Glucose Fluctuations during Fast-Fed Cycles

All glucose readings from the monitors were classified according to the moment in a fast-fed cycle at which they were measured, in order to try and identify a normative response of glycemia to food intake (Figure 2). This allowed us to establish a statistical definition of normal values for the population as the mean plus or minus 2 SD at each point. The results obtained with this strategy were along the lines of our prespecified definitions (see Methods section), with a lowest threshold of  $39.3$  mg/dL ( $2.2$  mmol/L) (mean  $- 2$  SD) immediately before feeds and a highest maximum glucose level of  $139.5$  mg/dL ( $7.7$  mmol/L) (mean  $+ 2$  SD) after being fed.

### Prevalence of Hypo- and Hyperglycemia

Intermittent sampling detected 2 hypoglycemic values in 2 patients, and 3 values in 3 babies were abnormally high, and the continuous monitors revealed many more fluctuations.

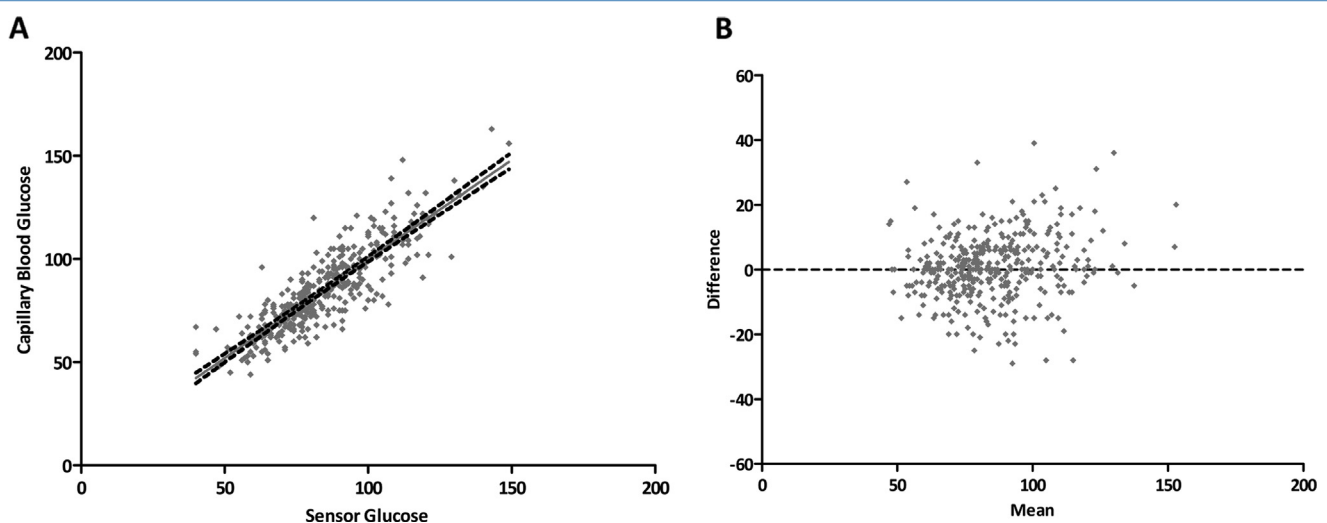
According to our pre-established definitions, 28 (46.7%) of the patients had significant abnormalities in glucose levels for periods longer than 30 minutes in the continuous monitoring. Six (10%) had isolated hypoglycemia  $\leq 45$  mg/dL ( $2.5$  mmol/L) (3 reaching  $40$  mg/dL- $2.2$  mmol/L), 14 (23.3%) had isolated hyperglycemia, and 8 (13.3%) had episodes of both. No clinical abnormalities were apparent in the babies during the period of study, and all episodes were considered asymptomatic. Clinical and nutritional character-

istics of the infants from each group are detailed in Tables II and III (available at [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com)).

Babies with hypoglycemia had glucose levels lower than  $45$  mg/dL ( $2.5$  mmol/L) for an average duration of 2.9 hours/affected patient, with a range from 35 minutes to over 10 hours (IQR 2.5 hours). The mean duration of hyperglycemia  $\geq 140$  mg/dL ( $7.8$  mmol/L) was 4.0 hours/affected patient (IQR 3.8 hours), with 12 infants becoming severely hyperglycemic ( $\geq 180$  mg/dL or  $10$  mmol/L) for an average period of 1.7 hours/patient (IQR 1.2 hours). Of the 12 patients with severe hyperglycemia, 5 were the same ones that developed severe hypoglycemia. One-half of the babies had only 1 or 2 episodes of abnormal glucose values, but the remaining one-half had recurrent episodes (up to 14 in 48 hours) (Figure 3). We found no relationship between episodes of hypo- and hyperglycemia that could be interpreted as compensatory, and the average lapse of time between 2 distinct episodes was 6.3 hours.

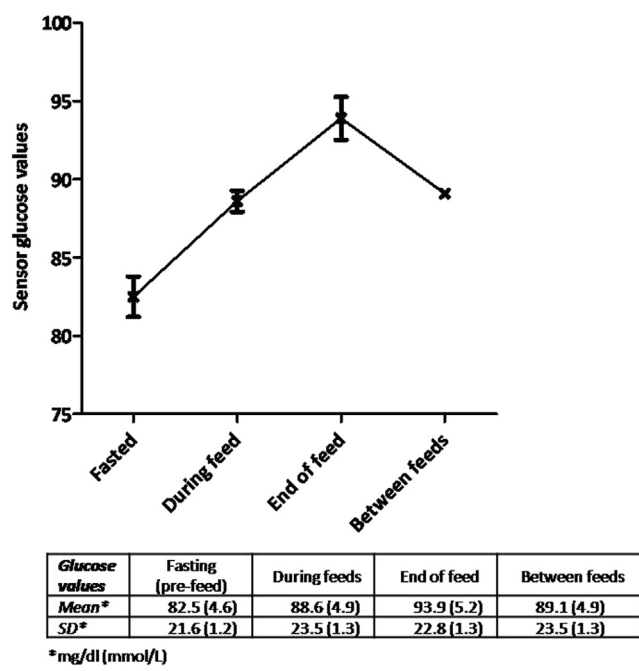
### Risk Factors for Presenting Abnormalities of Glucose Regulation at Term Age

**Hypoglycemia.** Babies that presented with hypoglycemia, even when severe or prolonged, had similar characteristics to the ones that were not hypoglycemic in both gestational age and growth variables (weight, length, head circumference, and ponderal index) both at birth and at the time when the study was performed. They did not show an increased incidence of episodes of low blood glucose requiring treatment during the early postnatal period (Table II). The postnatal trajectories of growth as assessed by the difference between weight z scores at discharge and at birth were also equivalent. There were no significant differences in complications of prematurity or severity



**Figure 1.** **A**, Correlation and 95% CI between paired measures in the 2 glucose measurement systems. Unit equivalence:  $50$  mg/dL =  $2.8$  mmol/L,  $100$  mg/dL =  $5.6$  mmol/L,  $150$  mg/dL =  $8.3$  mmol/L,  $200$  mg/dL =  $11.1$  mmol/L. **B**, Bland-Altman plot representing the difference between capillary and sensor data plotted against the mean of the 2 measurements. Mean glucose difference:  $0.57$  mg/dL ( $0.03$  mmol/L). 95% CI  $-0.38$  to  $1.5$  mg/dL ( $-0.02$  to  $0.08$  mmol/L).





**Figure 2.** Sensor glucose values in relation to the moment of the fast-fed cycle. Crosses indicate mean values with 95% CI represented by the error bars. Unit equivalence: 75 mg/dL = 4.2 mmol/L, 80 mg/dL = 4.4 mmol/L, 85 mg/dL = 4.7 mmol/L, 90 mg/dL = 5.0 mmol/L, 95 mg/dL = 5.3 mmol/L, 100 mg/dL = 5.6 mmol/L.

during admission (data not shown). We found a trend of more hypoglycemic episodes in females (34.6% of females vs 14.7% of males had hypoglycemia,  $P = .07$ ) and in patients that had received a shorter course of PN (11.1% of babies that had received PN for more than 14 days were hypoglycemic vs 33.3% with a shorter duration of PN,  $P = .04$ ). There were no differences between breast-fed and formula-fed babies in glycemic alterations, nor in relation to the volumes or nutritional content of the feedings. Nutritional and growth data for babies with glucose alterations can be found in [Table III](#).

**Hyperglycemia.** Most episodes of hyperglycemia (65%) were not related to intake, and took place on average more than 1 hour after the last meal ( $73 \pm 51$  minutes afterwards), approximately 20 minutes later than the point when the population as a whole reached maximum glucose levels after a feeding ( $56 \pm 36$  minutes after intake).

Infants with more episodes of abnormally high glucose values seemed to have undergone a less severe course during admission. Babies with severe hyperglycemia had been ventilated for less days (2.1 vs 7.8 days,  $P = .02$ ), were less likely to have received diuretic treatment for bronchopulmonary dysplasia (8.3% vs 45.8%,  $P = .02$ ), and had a trend for less oxygen requirement at 28 days of life (33.3% vs 62.5%,  $P = .07$ ). A history of a PDA was also less prevalent (33.3% vs 64.6%,  $P = .05$ ) in patients with severe hyperglycemia,

and there were also trends for a lower prevalence of nosocomial infections (25.0% vs 45.8%,  $P = .09$ ) and “major morbidity” (41.7% vs 70.8%,  $P = .09$ ) in the severely hyperglycemic group.

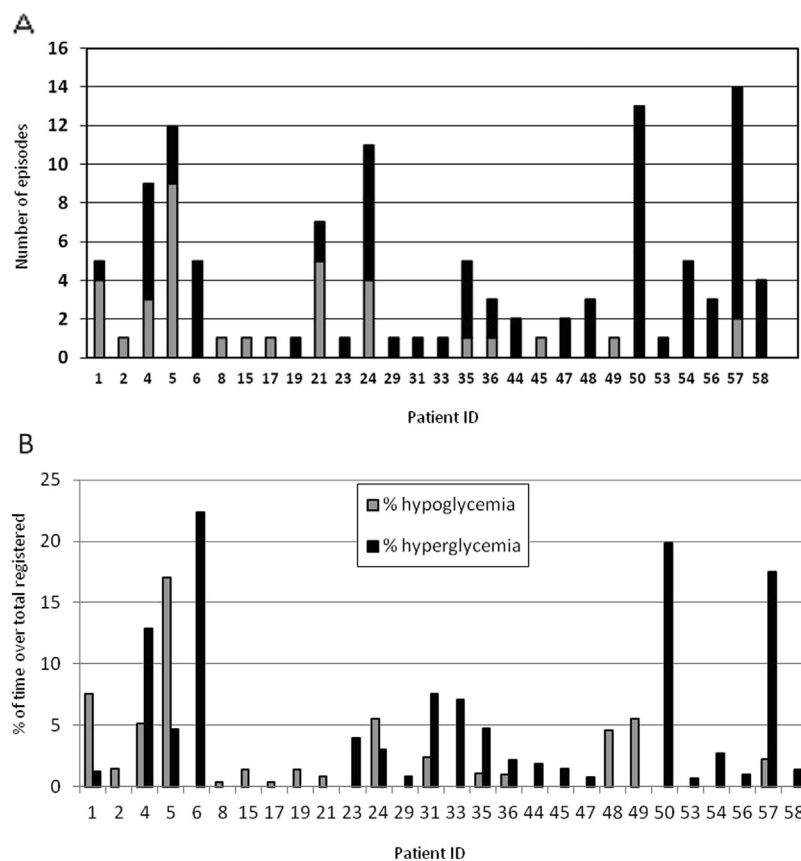
Gestational age and anthropometric measurements at birth were similar in babies with and without hyperglycemia. Severe hyperglycemia occurred more frequently in girls (44.4% of girls vs 11.8% of boys had severe hyperglycemia) ( $P = .08$ ). Babies affected by IUGR had more significant (66.7% of IUGR vs 29.2% of appropriate for gestational age [AGA] babies,  $P = .02$ ) and severe (41.7% of IUGR vs 14.6% of AGA babies,  $P = .05$ ) hyperglycemic episodes. There was also a negative correlation between weight at study entry and severe hyperglycemia ( $r = -0.31$ ,  $P = .02$ ), probably reflecting that IUGR patients were still significantly lighter at this time (1875 vs 2331 g,  $P < .0001$ ) without differences in PMA. Mothers of babies with severe hyperglycemia were significantly older (37.1 vs 32.3 years,  $P = .04$ ). Among babies with hyperglycemia there were no differences in type of milk or number of feedings, but they received significantly more mL/kg/d (about 13 mL/kg/d), more carbohydrates (about 1.3 g/kg/d), and there was a tendency for them to have received more calories during the study period.

In a logistic regression model of severe hyperglycemia, both IUGR (OR 3.4, 95% CI 1.1-21.7,  $P = .037$ ) and female sex (OR 3.8, 95% CI 0.9-15.9,  $P = .063$ ) increased the risk of severe hyperglycemia (model parameters: Nagelkerke R square: 0.189,  $P = .022$ ), with only IUGR being a statistically significant. “Major morbidity” was included in the model as a combination variable representing a more severe clinical course, and subsequently removed because of a lack of statistically significant contribution.

## Discussion

Our study identifies the presence of frequent alterations in glucose homeostasis in a cohort of VPT newborns (<32 weeks) at the age of term or near term when assessed by a continuous glucose monitoring device. There was a good correlation between capillary and continuous interstitial glucose values. As previously described,<sup>1,2</sup> the accuracy was better for higher values of glycemia but decreased in the lower ranges. According to previous studies, no adverse effects were noted secondary to the device.<sup>12,20</sup>

Hypoglycemia is the result of an imbalance between glucose delivery and glucose utilization, and it is one of the most common metabolic alterations in the newborn.<sup>9</sup> The third trimester of gestation is the period when fetal growth is completed and energy stores (fat and glycogen) accumulated for use during the immediate neonatal period.<sup>21,22</sup> For this and other reasons, preterm infants are more prone to suffering from hypoglycemic episodes, and the lighter and the more immature the baby, the higher the incidence of hypoglycemia immediately after birth.<sup>23</sup> Previous studies have shown a high prevalence (up to 36%) of hypoglycemia in very premature babies during their first days of life, whether using intermittent capillary<sup>24</sup> or continuous



**Figure 3.** **A**, Number of episodes of abnormal glucose per patient. An episode was defined as more than 30 minutes with glucose values within the limits defined as abnormal and with no normal values in between (see Methods section). Episodes were classified as different if they were separated by more than 30 minutes of normal values. **B**, Percentage of the total time of register spent in hypo ( $\leq 45$  mg/dL or 2.5 mmol/L) and hyperglycemia ( $\geq 140$  mg/dL or 7.8 mmol/L) per patient. Hypo- and hyperglycemic values were only taken into consideration if they belonged to an episode, as previously defined.

interstitial glucose monitoring.<sup>12</sup> Some reports also find low glucose values whether by intermittent or continuous methods in about one-third of VPT babies about 5 weeks old, just after transitioning to full enteral feedings,<sup>13,25</sup> if challenged by a fasting period at the time of discharge.<sup>14</sup> Our data suggests that hypoglycemia is not restricted to the first weeks after birth, but persists in time, at least up until term-equivalent age, when these patients are usually discharged. With continuous glucose monitoring, 23.3% of VPT babies in our sample presented hypoglycemic episodes while on a routine feeding schedule.

It is unclear whether hypoglycemia has an influence in the neurodevelopmental outcome of VPT babies. Some studies<sup>25</sup> suggested that at least a transient deleterious effect could be noted, and others could not confirm this finding.<sup>26</sup> Profound, long, and recurrent hypoglycemia is definitely associated with adverse neurodevelopmental outcome<sup>27</sup> and central nervous system injury<sup>28</sup> in infants with metabolic disturbances. Long-term outcomes of the babies in our cohort will be analyzed in search of any further information regarding the impact of low glucose values in the neurodevelopment of very premature babies.

We were unable to identify specific risk factors that could guide the clinician as to which subgroup of preterm babies are at the highest risk of hypoglycemia. Of note, there was an association between less hypoglycemia and a longer course of PN. Recent studies suggest that current supplementation of enteral nutrition in the VPT fails to supply nutrient requirements to support growth.<sup>29</sup> Perhaps intravenous nutrition would contribute better to the achievement of energy stores to be utilized during fasting periods. Nevertheless, this theory is not supported by any difference in growth trajectories or body size between babies with and without hypoglycemia. Also, a longer period of transition with combined enteral and PN might prime the metabolic systems more adequately, achieving better responses to periods of fasting. In any case, evidence is not sufficient at the moment to suggest any changes in practice regarding transition to enteral feedings or recommended fasting intervals.

Hyperglycemia is the most common metabolic alteration in very low birth weight infants during the first days of life with an incidence between 20% and 80% depending on the definition and measurement method.<sup>30</sup> The risk is increased in babies that are more severely ill,<sup>31</sup> more immature,<sup>1,31</sup> or

lighter at birth, with an incidence 18 times higher in newborns with birth weight <1000 g than in those with birth weight between 1000 and 2000 g.<sup>24</sup> High glucose levels are associated to increased morbidity and mortality in adults and young children under intensive care.<sup>32-34</sup> In preterm infants, this metabolic alteration is associated with a higher incidence of death,<sup>35-37</sup> severe IVH,<sup>36</sup> fungal infections,<sup>38</sup> necrotizing enterocolitis,<sup>37</sup> and ROP,<sup>39</sup> although a causal relationship cannot be extrapolated because of the retrospective design of most of the studies. Recent evidence suggests that early hyperglycemia in VPT babies can also have a deleterious effect in the development of brain white matter at term age<sup>38</sup> as well as in the neurologic and/or behavioral outcomes at 2 years of age,<sup>40</sup> a plausible effect given that exposure to high blood glucose values correlates with lower verbal intelligence in infants with diabetes mellitus type 1 compared with healthy siblings.<sup>41</sup>

Research has rarely focused on the persistence of hyperglycemia beyond the first week of life. A small study<sup>26</sup> demonstrated that 57% of babies with birth weight <1000 g still have hyperglycemic episodes when they achieve clinical stability and full enteral feeds. Our study focuses on babies of a much older PMA (38 vs 32-33 weeks), showing that 36.7% of VPT babies still present hyperglycemic episodes at the time of hospital discharge.

In our series, IUGR was the main factor related to the occurrence of episodes of high and extremely high glucose values at the time of discharge. Insulin levels seem to be lower and insulin sensitivity higher in small for gestational age (SGA) infants when assessed shortly after birth,<sup>42-44</sup> although some studies find opposite results.<sup>45,46</sup> Some experimental studies have demonstrated that chronic hypoglycemia reduces insulin secretion and that this abnormal response persists even when normal glucose levels are reinstated, indicating an alteration in  $\beta$  cells.<sup>47</sup> Later in life, term individuals who are small at birth are at risk of insulin resistance and impaired glucose tolerance,<sup>48,49</sup> but the age at onset of these abnormalities is not known. Lower insulin sensitivity has been found in term prepubertal children born SGA<sup>50-52</sup> compared with their normally grown counterparts, and this effect was modified by the rate of weight gain during postnatal life.<sup>52-54</sup> Children and young adults who were born very prematurely also seem to have impaired insulin sensitivity,<sup>55</sup> with SGA/IUGR being an additional factor in determining adverse metabolic outcomes,<sup>56</sup> especially in the presence of catch-up growth.<sup>57</sup> No studies have investigated the endocrine phenotype of hyperglycemia in very premature babies, whether AGA or IUGR, at term-equivalent age. Persistent defects in insulin secretion or processing, as seen in the immediate postnatal period or a diminished peripheral insulin-dependent glucose uptake could account for the high glucose values in this study. Although we could not find a relationship between hyperglycemia and the trajectory of growth during admission, the infants with a history of IUGR were still smaller at the time of the study, which would entail a lower mass of both lean and adipose mass and a decrease in insulin-mediated glucose utilization by these tis-

sues. Infants with hyperglycemia seemed to have undergone a less severe clinical course during admission. This was not significant in the multivariate model, probably because IUGR was also more prevalent in this group and both variables ("major morbidity" and IUGR) had a high degree of collinearity in our sample, with IUGR patients showing fewer complications during admission, probably because of a slightly higher gestational age in this group (29.6 in IUGR vs 28.2 weeks in AGA babies,  $P = .036$ ). ■

*We want to thank Xavier Krauel, MD (former Head of the Neonatology Unit, Hospital Sant Joan de Déu), who sparked the beginning of this project, all the families that participated in the study, and all the medical and nursing staff that took care of the patients and helped with the glucose monitoring.*

Submitted for publication Apr 16, 2014; last revision received Jul 7, 2014; accepted Aug 14, 2014.

Reprint requests: Isabel Iglesias-Platas, MD, PhD, Neonatal Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu, s/n, 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona, Spain. E-mail: [iglesias@hsjdbcn.org](mailto:iglesias@hsjdbcn.org)

## References

1. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger DB. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F307-10.
2. Iglesias-Platas I, Thio-Lluch M, Pociello-Alminana N, Morillo-Palomo A, Iriondo-Sanz M, Krauel-Vidal X. Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology* 2009;95:217-23.
3. Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2004;113:537-41.
4. Jackson L, Burchell A, McGeechan A, Hume R. An inadequate glycemic response to glucagon is linked to insulin resistance in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F62-6.
5. Cowett RM, Oh W, Schwartz R. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest* 1983;71:467-75.
6. Hume R, Burchell A. Abnormal expression of glucose-6-phosphatase in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993;68:202-4.
7. Jackson L, Williams FL, Burchell A, Coughtrie MW, Hume R. Plasma catecholamines and the counter-regulatory responses to hypoglycemia in infants: a critical role for epinephrine and cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6251-6.
8. Van Kempen AA, Romijn JA, Ruiter AF, Ackermans MT, Endert E, Hoekstra JH, et al. Adaptation of glucose production and gluconeogenesis to diminishing glucose infusion in preterm infants at varying gestational ages. *Pediatr Res* 2003;53:628-34.
9. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-5.
10. Rozance PJ, Hay WW Jr. Neonatal Hyperglycemia. *Neoreviews* 2010;11:632-8.
11. Decaro MH, Vain NE. Hyperglycaemia in preterm neonates: what to know, what to do. *Early Hum Dev* 2011;87(Suppl 1):S19-22.
12. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, van Weissenbruch M, et al. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2008;359:1873-84.
13. Staffler A, Klemme M, Mola-Schenzle E, Mittal R, Schulze A, Flemmer AW. Very low birth weight preterm infants are at risk for hypoglycemia once on total enteral nutrition. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1337-41.
14. Hume R, McGeechan A, Burchell A. Failure to detect preterm infants at risk of hypoglycemia before discharge. *J Pediatr* 1999;134:499-502.

15. Williams AF. Hypoglycemia of the newborn: a review. *Bull World Health Organ* 1997;75:261-90.
16. Borrás Pérez M, Hernández I, López Sigüero J. Protocolos de la AEPED. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12\\_diagnostico\\_diferencial\\_de\\_la\\_hipoglucemia\\_en\\_el\\_nino.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_diagnostico_diferencial_de_la_hipoglucemia_en_el_nino.pdf). March 31, 2014.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S64-71.
18. Gandrud LM, Xing D, Kollman C, Block JM, Kunselman B, Wilson DM, et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:307-16.
19. Ramos F, Prats R, Jané M, Plasencia A, Pérez G. Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nou nats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmens a Catalunya. Barcelona: Direcció General de Salut Pública; 2008.
20. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Vanweissenbruch M, Midgley P, et al. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;98:F136-40.
21. Ogata ES. Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoregulation. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:25-45.
22. van Kempen AA, Ackermans MT, Ender E, Kok JH, Sauerwein HP. Glucose production in response to glucagon is comparable in preterm AGA and SGA infants. *Clin Nutr* 2005;24:727-36.
23. Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:1-22.
24. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988;297:1304-8.
25. Mola Riehle E, Staffler A, Klemme M, Schulze A, Flemmer AW. Continuous glucose monitoring in very low birth weight preterm infants on full enteral feeds. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(Suppl 2):A386.
26. Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent "hypoglycemia" in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130:e1497-503.
27. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-9.
28. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008;122:65-74.
29. Christmann V, Visser R, Engelkes M, de Grauw AM, van Goudoever JB, van Heijst AFJ. The enigma to achieve normal postnatal growth in preterm infants using parenteral or enteral nutrition? *Acta Paediatr* 2013;102:471-9.
30. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007615.
31. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr* 2010;157:715-9.
32. Ichai C, Preiser JC. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R166.
33. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, et al. Intensive insulin therapy for patients in pediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009;373:547-56.
34. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 2006;118:173-9.
35. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118:1811-8.
36. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26:730-6.
37. Alexandrou G, Skiold B, Karlen J, Tessma MK, Norman M, Aden U, et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:e584-91.
38. Manzoni P, Castagnola E, Mostert M, Sala U, Galletto P, Gomirato G. Hyperglycaemia as a possible marker of invasive fungal infection in preterm neonates. *Acta Paediatr* 2006;95:486-93.
39. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2011;31:251-7.
40. van der Lugt NM, Smits-Wintjens VE, van Zwieten PH, Walther FJ. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatr* 2010;10:52.
41. Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, Lugar HM, Black KJ, White NH, et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes* 2011;60:3006-14.
42. Setia S, Sridhar MG, Bhat V, Chaturvedula L, Vinayagamoorti R, John M. Insulin sensitivity and insulin secretion at birth in intrauterine growth retarded infants. *Pathology* 2006;38:236-8.
43. Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, Peña V, Alegria A, Ñíguez G, et al. Glucose and lipid metabolism in Small for Gestational Age infants at 48 hours of age. *Pediatrics* 2003;111:804.
44. Tsubahara M, Shoji H, Mori M, Matsunaga N, Ikeno M, Hisata K, et al. Glucose metabolism soon after birth in very premature infants with small- and appropriate-for-gestational-age birth weights. *Early Hum Dev* 2012;88:735-8.
45. Martínez-Cordero C, Amador-Licona N, Guízar-Mendoza JM, Hernández-Méndez J, Ruelas-Orozco G. Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin and insulin-like growth factor-I in small-for-gestational age infants. *Arch Med Res* 2006;37:490-4.
46. Wang X, Cui Y, Tong X, Ye H, Li S. Glucose and lipid metabolism in small-for-gestational-age infants at 72 hours of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:681-4.
47. Limesand SW, Hay WW Jr. Adaptation of ovine fetal pancreatic insulin secretion to chronic hypoglycemia and euglycemic correction. *J Physiol* 2003;547:95-105.
48. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
49. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B150-5.
50. Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol* 2007;156:271-7.
51. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2153-8.
52. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4657-61.
53. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 2009;301:2234-42.
54. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3645-50.
55. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics* 2006;118:1943-9.
56. Bazaes RA, Alegria A, Pittaluga E, Avila A, Iniguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1267-72.
57. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 2008;122:313-21.

**Table II.** Perinatal and neonatal characteristics of the sample according to glucose values

Demographic and perinatal characteristics	No glucose abnormalities (n = 32)	Isolated hypoglycemia (n = 6)	Isolated hyperglycemia (n = 14)	Hypo- and hyperglycemia (n = 8)	P
Gestational age (wk)	28.4 ± 2.3	28.6 ± 2.9	28.6 ± 1.4	28.3 ± 2.2	n.s.
Birth weight (g)	1150 ± 332	1058 ± 262	1065 ± 199	994 ± 253	n.s.
Multiple gestation (%)	10 (31.2)	3 (50)	2 (14.3)	2 (25)	n.s.
IUGR	3 (9.4)	1 (16.7)	5 (35.7)	3 (37.5)	.112
Antenatal steroids (full course) (%)	25 (78.1)	4 (66.7)	11 (78.6)	8 (100)	n.s.
Mode of delivery (%)					
Vaginal	19 (59.4)	2 (33.3)	9 (64.3)	5 (62.5)	n.s.
Cesarean					
Need for intubation in delivery room (%)	17 (53.1)	4 (66.7)	7 (50)	4 (50)	n.s.
Etiologic assignment of preterm birth <sup>34</sup>					n.s.
Inflammatory	11 (34.4)	2 (33.3)	5 (35.7)	1 (12.5)	
Vascular	3 (9.4)	1 (16.7)	4 (28.6)	4 (50)	
Maternal-local	2 (6.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Maternal-systemic	6 (18.8)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	
Fetal distress	1 (3.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Idiopathic	8 (25.0)	2 (33.3)	3 (21.4)	2 (25)	
Multiple gestation	1 (3.1)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	
Postnatal complications					
Sepsis in the first week	4 (12.5)	2 (33.3)	2 (14.3)	1 (12.5)	n.s.
Hyperglycemia treated with insulin in the first week	6 (18.8)	1 (16.7)	3 (21.4)	1 (12.5)	n.s.
Hypoglycemia requiring specific treatment	4 (12.5)	1 (16.7)	1 (7.1)	1 (12.5)	n.s.
Prolonged respiratory support					
Support at 28 d of life	20 (62.5)	4 (66.7)	8 (57.1)	3 (37.5)	n.s.
O <sub>2</sub> at 36 wk PMA	5 (15.6)	1 (16.7)	1 (7.1)	1 (12.5)	n.s.
Need for mechanical ventilation	23 (71.9)	2 (33.3)	8 (57.1)	5 (62.5)	n.s.
NEC	5 (15.6)	0 (0)	1 (7.1)	1 (12.5)	n.s.
Abdominal surgery (NEC, intestinal stenosis, or perforation)	3 (9.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.
PDA					
Medical treatment	18 (56.2)	3 (50.0)	5 (35.7)	5 (62.5)	n.s.
Surgical treatment	6 (18.7)	1 (16.7)	2 (14.3)	2 (25.0)	n.s.
Nosocomial infection	17 (53.1)	2 (33.3)	4 (28.6)	2 (25.0)	
Head ultrasound abnormalities					
Severe IVH (grade III or more)	1 (33.3)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	n.s.
Periventricular hyperechogenicity	4 (12.5)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	n.s.
ROP requiring laser therapy	3 (9.4)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	n.s.
Duration of admission, d	71.1 ± 26.0	72.5 ± 30.0	67.9 ± 15.2	71.5 ± 21.3	n.s.

n.s., not significant; NEC, necrotizing enterocolitis.

Figures are mean ± SD, or numbers and percentages in parentheses.

**Table III.** Growth, nutrition, and glucose monitoring data of the patients according to glucose values

Growth at birth and during admission	No glucose abnormalities (n = 32)	Isolated hypoglycemia (n = 6)	Isolated hyperglycemia (n = 14)	Hypo- and hyperglycemia (n = 8)	P
<b>At birth</b>					
Gestational age (wk)	28.4 ± 2.3	28.6 ± 2.9	28.6 ± 1.4	28.3 ± 2.2	n.s.
Birth weight (g)	1150 ± 332	1058 ± 262	1065 ± 199	994.4 ± 253	n.s.
Birth weight z-score	0.21 ± 1.02	0.16 ± 0.92	-0.22 ± 0.96	-0.35 ± 0.83	n.s.
Length at birth (cm)	36.9 ± 3.8	35.7 ± 3.33	36.7 ± 3.8	36.4 ± 2.6	n.s.
Length at birth z-score	0.30 ± 2.43	-0.30 ± .61	-0.17 ± 1.4	0.02 ± 0.96	n.s.
HC at birth (cm)	26.0 ± 2.9	24.7 ± 2.4	25.6 ± 1.2	25.4 ± 2.6	n.s.
HC z-score	0.12 ± 1.20	-0.76 ± 0.52	-0.25 ± 0.87	-0.30 ± 0.96	n.s.
Ponderal index at birth (g/cm <sup>3</sup> )	2.27 ± 0.4	2.62 ± 2.30	2.20 ± 0.55	2.02 ± 0.18	n.s.
<b>At discharge</b>					
PMA (wk)	38.9 ± 1.9	39.0 ± 2.2	38.3 ± 1.2	38.4 ± 1.1	n.s.
Weight (g)	2439 ± 338	2269 ± 263	2382 ± 525	2292 ± 298	n.s.
Weight Z-score	-1.67 ± 1.03	-2.02 ± 0.69	-1.73 ± 1.10	-1.88 ± 1.07	n.s.
Change of Z-score for weight since birth	-1.88 ± 1.07	-2.18 ± 1.08	-1.51 ± 0.70	-1.53 ± 0.61	n.s.
Weight growth velocity (g/d)	19.3 ± 7.4	16.9 ± 4.58	19.6 ± 4.4	18.8 ± 3.9	n.s.
Length (cm)	45.6 ± 2.12	45.7 ± 1.25	45.0 ± 2.8	44.9 ± 1.3	n.s.
Length Z-score	-1.55 ± 1.20	-1.44 ± 0.67	-1.74 ± 1.24	-1.76 ± 0.94	n.s.
Change of Z-score for length since birth	-1.87 ± 2.57	-1.14 ± 0.92	-1.57 ± 1.25	-1.78 ± 1.15	n.s.
Length growth velocity (cm/wk)	0.93 ± 0.37	0.99 ± 0.17	0.86 ± 0.33	0.86 ± 0.13	n.s.
HC (cm)	33.3 ± 1.33	32.8 ± 1.9	32.9 ± 1.22	33.4 ± 1.3	n.s.
HC Z-score	-0.65 ± 1.04	-1.43 ± 1.69	-0.83 ± 0.72	-0.38 ± 1.04	n.s.
Change of Z-score for HC since birth	-0.56 ± 1.00	-0.67 ± 1.75	-0.58 ± 0.99	-0.08 ± 0.62	n.s.
HC growth velocity (cm/wk)	0.74 ± 0.30	0.80 ± 0.19	0.76 ± 0.13	0.80 ± 0.08	n.s.
Ponderal index at discharge (g/cm <sup>3</sup> )	2.51 ± 0.29	2.41 ± 0.32	2.56 ± 0.32	2.46 ± 0.16	n.s.
<b>Nutrition</b>					
Duration of TPN (d)	16.3 ± 8.4	10.3 ± 2.5	15.3 ± 7.6	13.5 ± 4.3	n.s.
Prolonged PN*	18 (56.3)	0 (0)	6 (42.9)	3 (37.5)	.08
<b>Feedings at time of study</b>					
<b>Breastfeeding</b>					
Partial	25 (78.1)	5 (83.3)	10 (71.4)	7 (87.5)	n.s.
Exclusive	20 (62.5)	4 (66.7)	9 (64.3)	2 (25.0)	n.s.
Number of feedings per 24 h	8.1 ± 0.6	8.1 ± 0.20	8.2 ± 0.4	8.1 ± 0.4	n.s.
MI/kg/d	155.1 ± 21.2	155.4 ± 17.3	166.3 ± 33.5	171.8 ± 25.4	n.s.
Kcal/kg/d	120.6 ± 21.4	116.1 ± 13.4	126.8 ± 26.1	135.2 ± 20.7	n.s.

HC, head circumference; TPN, total parenteral nutrition.

Figures are mean ± SD, or numbers and percentages in parentheses.

\*Prolonged PN was defined as administration of PN for more than 14 days.