

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
DIVISION "CIENCIAS DE LA SALUD"
DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MEDICAS
AREA DE PEDIATRIA

REGULACION GLUCEMICA Y PANCREAS
ENDOCRINO EN EL RECIEN NACIDO
NORMAL Y EN EL HIJO DE DIABETICA.
ESTUDIO FUNCIONAL Y EVOLUTIVO.

Memoria para optar al Grado de
Doctor en Medicina presentada
por Xavier Pastor Durán.

Barcelona, Abril de 1987

5. DISCUSSION

5.1. REGULACION GLUCEMICA EN LA PRIMERA HORA DE VIDA.

5.1.1. ESTADO MATERNO EN EL PARTO.

5.1.1.1. Características de la edad y la paridad.

Las condiciones de edad y paridad de la muestra no son las mismas para todos los grupos considerados pues se aprecian unas cifras más elevadas de estos dos parámetros en el grupo de diabéticas tipo A de White respecto a las madres de los recién nacidos normales y de las gestantes insulino dependientes (Tabla 4.28). Es evidente que una mayor edad (dentro del intervalo aquí considerado) expone a una mayor fertilidad, pero cabe preguntarse cuál de ambos factores es más propio, si cabe, de este tipo de diabetes. En dos estudios recientes^(169,279), se comenta el mismo hallazgo relativo a la edad de las gestantes cuyas medias coinciden con las halladas aquí, sin embargo no se hace referencia explícita alguna relativa a la paridad. Tal y como se ha comentado en el apartado 2.3, la gestación es ya de por sí diabetogénica y parece que la diabetes gestacional representaría una forma máxima, patológica por descontado, de dicho trastorno con una serie de alteraciones fisiopatológicas subyacentes aún no bien conocidas, pero con nuestra observación puede propo-

nerse una dimensión temporal acumulativa por efecto de sucesivos embarazos. De hecho esta es también la impresión de autores prestigiosos como Kùlh, citada de forma implícita en alguna de sus publicaciones⁽²⁸⁰⁾. Con respecto a las características somatométricas se comentan más adelante, en el apartado 5.2.1.

5.1.1.2. Estado metabólico materno en el parto.

Este estudio no demuestra diferencias significativas en cuanto a las glucemias según tipo de diabetes materna (Tabla 4.40). En primer lugar destaca una marcada discrepancia entre las gestantes diabéticas insulinodependientes y el resto referente a los valores de C-péptido. Este hallazgo era de esperar y no constituye más que un control de calidad interno del propio estudio que confirma el hecho de que estas madres eran diabéticas tipo I, por lo tanto insulinopénicas y con muy escasa reserva pancreática en algún caso⁽²²⁶⁾. La mediana del C-péptido está en 0.38, muy cercana al límite inferior de la sensibilidad del método⁽²⁴⁹⁾. En las gestantes normales y las diabéticas gestacionales no se aprecian diferencias y los valores hallados se encuentran plenamente en el rango de normalidad. Contrasta sin embargo el hecho de que la insulinemia está significativamente elevada en las gestantes insulino-dependientes respecto al resto. Este fenómeno apunta globalmente a una insulín-resistencia, para la cual pueden

proponerse distintos mecanismos : coexistencia de otras hormonas diabetogénicas, anormalidades en el funcionalismo del receptor de la insulina (unión, acoplamiento efector, etc.) o efectos postreceptor. Otras posibilidades vendrían derivadas de la medición como IRI de otras sustancias tipo Proinsulina o Insulina unida a anticuerpos anti-insulina, sin embargo la primera puede descartarse por la condición de agotamiento funcional de la célula B en estas gestantes, y la segunda, debería quedar minimizada por haber utilizado la técnica de determinación de la IRI libre. Respecto a los mecanismos de insulín resistencia con estos resultados sólo puede desecharse el efecto del glucagón, pues es precisamente en las gestantes insulín dependientes donde se encuentran unos valores significativamente inferiores a las normales. Sin embargo en las diabéticas gestacionales no se aprecian diferencias con los controles normales. Los datos publicados en la bibliografía son parcialmente discordantes. En general se acepta una hiper-glucagonemia en las fase finales de la gestación normal⁽¹⁷²⁾, sin encontrar diferencias con las diabéticas gestacionales^(172,281). El grupo de Fallucca y cols.⁽²⁸²⁾, presenta resultados similares en estado basal (ayunas), aunque posteriormente al estimular la célula A con arginina comprueba una mayor respuesta en las diabéticas gestacionales, mientras que en las insulín dependientes no aparecen diferencias respecto a las normales. En nuestro caso puede considerarse a las gestantes en estado basal,

por tanto la única diferencia respecto a los artículos citados estriba en la reducción del glucagón. Una posible explicación estribaría en un efecto de supresión directo de la célula A por parte de la insulina existente como hemos visto en exceso, ya que la glucemia al ser normal no puede ser responsable.

Al cambiar de enfoque, analizando la misma situación según el control materno (Tabla 4.41), desaparecen las diferencias citadas en el párrafo anterior, lo cual indica que dichos hallazgos constituyen características propias fisiopatológicas diferenciales de la diabetes mellitus. Pero en contrapartida aparece una nueva significación de gran interés. Las gestantes diabéticas, sea cual sea su tipo, con peor control metabólico valorado mediante la HbA_{1c}, presentan unas cifras de glucemia durante el parto más elevadas. Es por lo tanto ésta, una característica independiente del tipo clínico de diabetes y por lo tanto susceptible de una intervención asistencial, y que puede interpretarse como una mayor dificultad para conseguir una euglucemia en este grupo. Las causas concretas de este hecho pueden ser muy diversas, desde una especial labilidad propia de características individuales, hasta inadecuaciones en el tratamiento. No se puede en este trabajo establecer la influencia de cada factor, pero se plantea una pregunta : ¿puede haber existido una interacción entre la hiperglucemia aguda propia del momento del parto y la HbA_{1c}, que explique este resultado?.

La duda se plantea atendiendo al componente "lábil" de la glicosilación y que puede corresponder hasta a un 25% de la HbA₁^(283,284,285). Es indudable el valor de la HbA₁ como auténtica "memoria molecular"⁽²⁸⁶⁾ en el seguimiento clínico a largo plazo de la diabetes mellitus en todas sus formas clínicas^(253,287,288), pero especialmente en la gestación diabética^(289,290) donde pequeñas variaciones de la misma pueden representar modificaciones mucho más cuantiosas de las glucemias promedio. Al profundizar en el estudio de la misma se han disgregado cuatro componentes con las siguientes fórmulas :

- HbA_{1a1} : α₂(β-N-Fructosa,1,6,difosfato)₂
- HbA_{1a2} : α₂(β-N-Glucosa,6, fofato)₂
- HbA_{1b} : α₂ββ^x (una cadena β desaminada)
- HbA_{1c} : α₂(β-N-Glucosa)₂

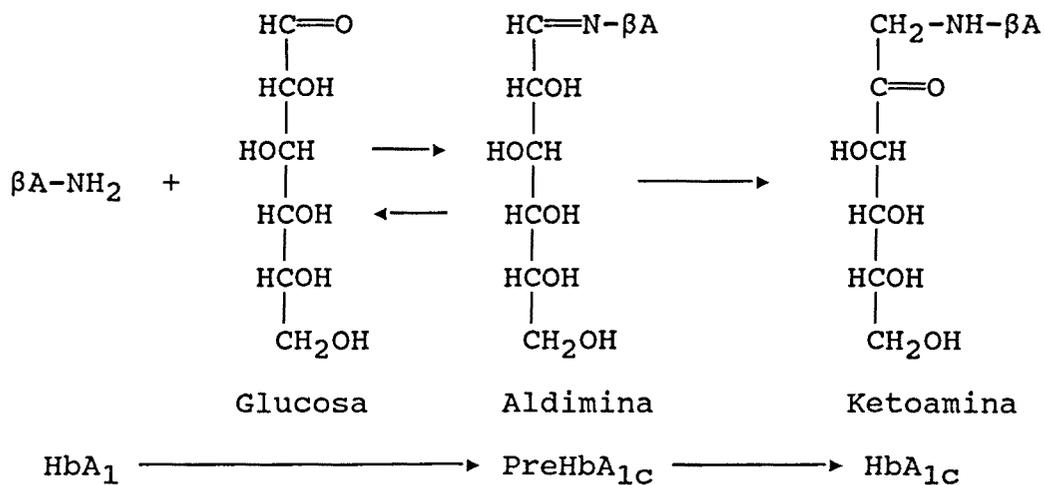


Figura 5.1.- Reacción de glucosilación de la hemoglobina A

La fracción que realmente aumenta en la diabetes mellitus es la HbA_{1c}, y mantiene una proporcionalidad directa con la HbA₁. La glucosilación tiene lugar por un mecanismo no enzimático que contiene un paso intermedio reversible responsable del componente "lábil" (Figura 5.1).

Existen diversas situaciones de valores falsamente descendidos y otras de falsamente elevados cuando se analiza la HbA₁⁽²⁵³⁾. Entre estos últimos se encuentran los aumentos de fracción lábil secundarios a hiperglucemias agudas⁽²⁹¹⁾. La determinación de la fracción HbA_{1c} no presenta dicho problema puesto que al tratarse de una ketoamina no se influencia por la presencia de almidinas⁽²⁸⁸⁾. En nuestro caso se ha determinado la HbA₁ por las razones expresadas en el apartado 3.3.2.5. El hallazgo de cifras de HbA₁ elevadas junto con mayores glucemias durante el parto en un grupo de diabéticas, obliga a considerar el posible *bias* existente. Para ello ha sido útil la práctica de regresiones entre dichos pares de valores, no encontrando correlación (Anexo II). Por lo tanto se debe tener en cuenta a la hora de extraer conclusiones. No obstante otros hallazgos aquí expuestos indican el valor de este mismo dato como parámetro de control, puesto que tal como se demuestra en las ecuaciones 1 y 2 (Figuras 4.7 y 4.8) existe una correlación de la HbA₁ en el parto con la misma variable en la última semana de la

gestación y algo menos, pero igualmente significativa, con el promedio de determinaciones en el tercer trimestre. Por otra parte está bien demostrada la utilidad de la HbA₁ (en cualquiera de sus formas) para valorar el control glucémico durante el embarazo. Estudios sobre las gestantes normales demuestran una disminución del porcentaje de glucosilación durante la primera mitad de la gestación⁽²⁹²⁾, lo cual se atribuye a diversas causas entre las que cabe destacar la tendencia a la hipoglucemia en estado de ayunas y el aumento de la masa eritrocitaria con incorporación de numerosas formas jóvenes de hematíes cuyo contenido en HbA₁ es menor^(293,294). Los mismos hallazgos se han registrado en las embarazadas con diabetes mellitus, aunque en ellas puede influir el efecto de un mejor control debido a su estado⁽²⁹⁵⁾. Los valores de HbA₁ en general y los de HbA_{1c} en particular permiten el seguimiento metabólico de las gestantes diabéticas^(296,297), pero actualmente se empiezan a determinar otras proteínas plasmáticas glucosiladas^(298,299), que reflejan mejor cambios de control metabólico en un plazo de tiempo menor que la HbA₁ lo cual puede ser de gran interés en la gestación diabética⁽²⁸⁵⁾.

5.1.2. ESTADO NEONATAL INICIAL.

5.1.2.1. Características de sexo, edad gestacional, pH y equilibrio ácido-base.

Respecto al sexo, la distribución está equilibrada (Figura 4.1.), y no se han hallado diferencias significativas en los parámetros estudiados (Tablas 4.15 a 4.27), excepto en el perímetro craneal, mostrando los varones 1 cm más en comparación con las hembras (Tabla 4.16). Esta diferencia somatométrica ha sido ya bien reflejada en estudios mas completos.

Relativo a la edad gestacional se aprecia una semana de diferencia entre los HMD insulino dependientes y el resto (Tabla 4.34). Esta mayor precocidad -dentro del rango de normalidad- puede interpretarse como rasgo propio de la diabetes insulino dependiente o más probablemente, secundario a una intervención obstétrica precoz. Es bien conocida la asociación de gestación diabética y prematuridad, y cómo ha ido descendiendo a medida que han mejorado los cuidados perinatales⁽¹¹⁾. En todo caso conviene tener este dato en cuenta para consignarlo como covariado si es posible o introducirlo en los modelos de regresión múltiple.

No se aprecian diferencias significativas en el estado del equilibrio ácido-base según el tipo de gestante

(Tabla 4.50), pero al considerar el control materno éstas aparecen (Tabla 4.51). Encontramos que los HMD con mal control tienen una mayor tendencia a la acidosis que el resto. Aunque la diferencia es escasa (0.04 unidades), existe y parece responder a un componente fundamentalmente respiratorio puesto que los equilibrios ácido-base, índices de reserva alcalina, son equivalentes. Esto indica nuevamente que un mal control materno conlleva unas peores condiciones para el feto.

5.1.2.2. Estado metabólico inicial neonatal.

En los recién nacidos se confirman los hallazgos de las madres por lo que respecta a las glucemias. La diferencia sólo es patente cuando se toma en cuenta el control materno (Tabla 4.43). Este paralelismo se explica bien como un efecto neonatal de la hiperglucemia materna, ya propuesto por Pedersen en 1954⁽¹⁸²⁾. Otros factores concomitantes podrían ayudar como por ejemplo un mayor *stress* de este grupo de fetos con peor control como se ha comentado anteriormente. La hiperglucemia secundaria a esta posibilidad vendría mediada por factores de contra-regulación como las catecolaminas o por una insulín-resistencia debida a un mal acoplamiento de la insulina con su receptor. Los estudios sobre la secreción de catecolaminas en los HMD no son muy abundantes, pero algunos

de ellos demuestran cantidades elevadas de noradrenalina en sangre de cordón umbilical^(300,301), mientras que otros aportan datos sobre correlaciones entre la noradrenalina y la glucemia⁽³⁰²⁾. No aclaran dichos autores el grado de anoxia neonatal. Johnston y Bloom⁽³⁰³⁾ presentaron al glucagón como factor involucrado en la hipoxia fetal al hallar cifras de éste elevadas sin una hipoglucemia que lo justificase, proponiendo un efecto neural directo sobre la secreción de la célula A; sin embargo en su grupo todos los recién nacidos ostentaban un valor de pH inferior a 7.15 en arteria umbilical. En nuestra muestra esta posibilidad es sólo una tendencia dentro de la normalidad puesto que el valor de pH de la arteria umbilical limita la inclusión en el estudio de recién nacidos con signos de sufrimiento. Otras posibilidades como la insulin-resistencia han sido descritas⁽²¹⁹⁾ pero la desviación del pH sobre la normalidad debe ser mucho más intensa que en nuestro caso. Por lo tanto de todos los factores citados, se perfila el simple hecho de la hiperglucemia materna como responsable de la hiperglucemia neonatal.

Si se comparan las glucemias maternas con las neonatales se aprecia que estas últimas oscilan entre un 79 a un 85% de las primeras. La existencia de este gradiente es un hecho bien conocido y ya ha sido comentado en la revisión. Ahora bien, al analizar la relación existente entre ambas glucemias (Apartado 4.5), nos encontramos con

que el modelo con mejor ajuste estadístico en los recién nacidos normales y en los HMD es el de la función hiperbólica que refleja una cinética de tipo *michaeliano* (Figuras 4.53-4.55). Las diferencias entre ambos modelos no son muy marcadas; en el intervalo fisiológico prácticamente se superponen pero se hacen más aparentes hacia los extremos. Se podría interpretar dicho hallazgo como un mecanismo de "protección" fetal frente a la hiperglucemia materna cuya base sería la existencia de un transportador placentario de naturaleza proteica que siguiera esta cinética. Esta conclusión puede ser útil bajo un punto de vista práctico, sin embargo es simplista en cuanto a su fondo, pues el transporte transplacentario no se reduce a un problema de dos compartimentos, sino que como mínimo debe representarse mediante tres⁽⁴⁷⁾ para considerar el activo metabolismo

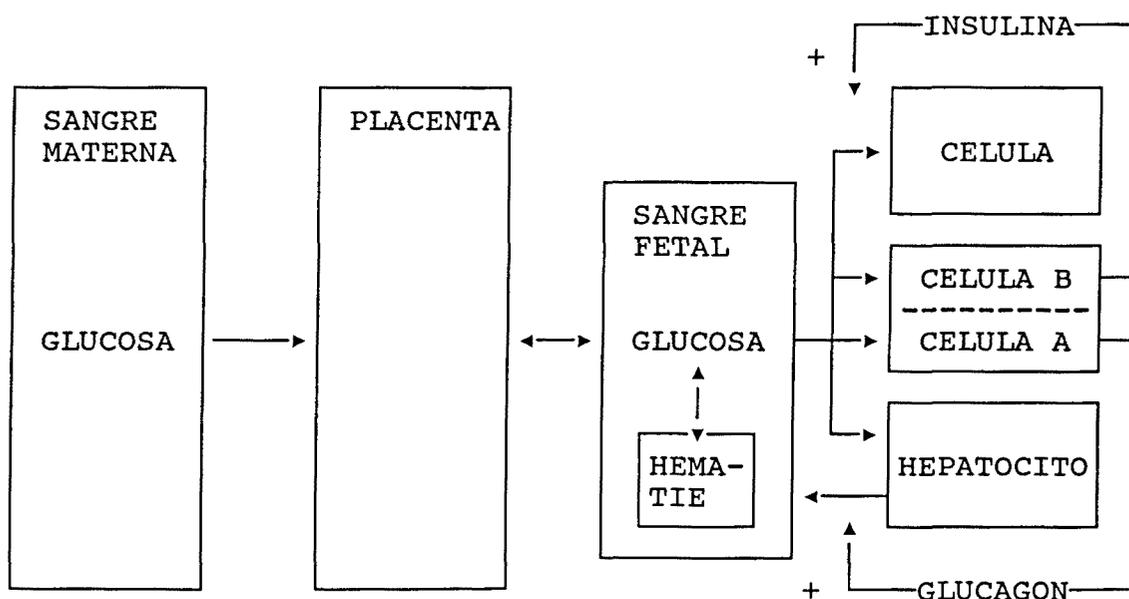


Figura 5.2.- Influencias sobre la glucemia en cordón umbilical

propio de la placenta⁽³⁰⁴⁾. Pero además debe tenerse en cuenta que la glucemia neonatal que nosotros medimos en el cordón umbilical es la resultante de una serie de procesos reversibles cuyo sentido puede variar según las circunstancias (Figura 5.2).

Ante el esquema anterior surgen muchos posibles mecanismos para explicar el efecto de "protección". De una parte un freno de la gluconeogénesis fetal por la propia hiperglucemia o por un bloqueo de la célula A secundario al hiperinsulinismo. De otra el propio metabolismo de la placenta cuya dinámica es aún bastante desconocida⁽³⁰⁴⁾ y que podría actuar como *buffer* incrementando la utilización de glucosa proveniente de la madre para otras funciones que la propiamente derivada del metabolismo oxidativo⁽⁴⁶⁾. Recientemente se ha propuesto una teoría que presenta al hematíe (especialmente el de origen fetal) como posible transportador de glucosa, puesto que la cantidad de glucosa presente es muy superior a sus necesidades metabólicas⁽³⁰⁵⁾. Este hecho podría explicar fenómenos tales como la ausencia de clínica en situaciones de auténtica hipoglucemia plasmática con un menor número de secuelas neurológicas sobre las esperadas o la discrepancia entre las glucemias centrales y capilares. En efecto, en situación de hipoglucemia se produciría a nivel de la microcirculación capilar una cesión de glucosa por parte del hematíe que sería ávidamente absorbida por los tejidos.

Por último se ha propuesto también el hecho de que la insulina materna influya facilitando el transporte habida cuenta del elevado número de receptores para la misma que existen en la cara materna de la placenta. Estudios recientes practicados *in vitro* sobre placentas humanas parecen descartar esta posibilidad⁽³⁰⁶⁾. Además, precisamente, las gestantes diabéticas presentan una disminución de la unión de la insulina con sus receptores en la cara materna. En las de tipo A de White⁽³⁰⁷⁾ se propone un mecanismo de *down-regulation* por el hiperinsulinismo propio. Lo mismo se propone para las insulino dependientes aunque aquí se trataría de picos de insulina coincidentes con las fases de incorporación⁽³⁰⁸⁾. De otra parte nuestros resultados tampoco demuestran marcadas diferencias en el transporte glucémico a pesar de existir variaciones significativas de las insulinemias en los diversos grupos de gestantes.

En los macrosomas cuya madre no es diabética, no se aprecia este fenómeno de "protección" pues tanto el modelo lineal como el hiperbólico se superponen. La explicación a este hallazgo puede ser diversa. En primer lugar quizá el número de casos no es muy abundante, y la recogida de las muestras de sangre materna no son lo precoces que debieran ya que la macrosomía es detectada tras el parto. Si se aceptan las hipótesis anteriormente citadas puede suponerse que al ser las placentas mayores respecto al resto (Tabla 4.75) exista una mayor oferta de transpor-

tadores con lo cual el punto de saturación global sería más elevado. Todo y así la glucemia promedio se mantiene dentro de los límites normales sin existir diferencia como grupo con los recién nacidos control (Tabla 4.80).

El hecho de que los recién nacidos no presenten diferencias significativas en sus glucemias de cordón coincide con otros estudios⁽³⁰⁹⁾ y facilita la extracción de conclusiones.

Respecto a la secreción de la célula B del páncreas durante el parto, se comprueba un auténtico hiperinsulinismo en todos los grupos patológicos comparados con los recién nacidos normales, tanto si se valora mediante la IRI como el C-péptido (Tablas 4.44-4.47 y 4.78) que queda aun más patente al analizar las ratios insulina/glucosa y C-péptido/glucosa (Tablas 4.56-4.59 y 4.79). El hecho de que las glucemias sean equivalentes y que las ratios difieran ya demuestra un auténtico hiperinsulinismo en la situación "basal" como es para nosotros el momento del parto. Es interesante destacar que las máximas diferencias con los recién nacidos normales se encuentran en el grupo de HMD insulino dependientes que presentan valores medios quintuples respecto a los controles al considerar la IRI y dobles al comparar el C-péptido. Las diferencias son manifiestas igualmente entre los dos grupos de HMD. Al analizar el efecto del control se

asiste a una desaparición de algunas de las diferencias dentro del grupo de HMD junto con una mayor dispersión de los resultados aunque se mantienen los valores más elevados respecto a los controles normales. La existencia de diferencias respecto a las glucemias explica el hallazgo que podría parecer paradójico relativo una mayor ratio IRI/glucosa en los HMD con buen control comparados con los mal controlados (Tabla 4.57). Parece pues deducirse la existencia de una hiperfunción de la célula B más relacionada en este momento con el tipo de diabetes materna que con el grado de control materno. Contrastando los hallazgos con la literatura al respecto, se muestran de acuerdo atendiendo al tipo de recién nacido^(309,310,311) e incluso relativo a las ratios molares⁽³¹²⁾. Van Assche⁽³¹³⁾ aporta datos anatomopatológicos interesantes al respecto demostrando en este grupo de recién nacidos HMD hiperinsulinémicos una hiperplasia e hipertrofia de las células B con degranulación que en modelos animales ha mostrado su influencia incluso sobre la tercera generación. Otros autores han demostrado el mismo hecho a las dos horas de vida utilizando la estimulación directa de la célula B con arginina⁽³¹⁴⁾ en los HMD gestacional o la prueba de sobrecarga endovenosa con glucosa⁽³¹¹⁾ en los HMD insulín-dependiente. Ambos encuentran respuestas exageradas comparados con los recién nacidos normales.

El glucagón al igual que la ratio glucagón/glucosa en cordón umbilical no se encuentran distintos en

ningún grupo atendiendo a cualquiera de los dos criterios utilizados para agruparlos (Tablas 4.48, 4.49, 4.60, 4.61, 4.78, 4.79). Parece esto indicar que la situación preparto es bastante estable por lo que respecta a posibles estímulos de la célula A, o dicho de otra manera, probablemente la célula A está inhibida debido a una situación predominantemente hiperglucémica. A este respecto cabe señalar los trabajos de diversos autores que coinciden con estos resultados^(309,312,315,316).

El balance metabólico global en este punto puede establecerse mediante las ratios molares insulina/glucagón y C-péptido/glucagón. Los resultados demuestran unas cifras francamente elevadas con respecto a los normales e incluso con diferencias dentro del propio grupo de los HMD. Por lo anteriormente comentado, el desequilibrio se produce a expensas de la insulina, por lo que el balance neto puede considerarse anabólico (Tablas 4.64-4.67). Los mismos hallazgos aparecen en los recién nacidos macrosomas cuya madre no es diabética (Tabla 4.79) aunque en estos últimos la dispersión de datos relativa a la ratio C-péptido/glucosa explica la desaparición de la significación estadística. Puede pues concluirse que en el momento del parto, teniendo en cuenta que la oferta de glucosa al feto es idéntica en los cuatro grupos neonatales, existe una clara tendencia anabólica de los HMD y de los macrosomas no HMD bien diferenciada respecto a los recién nacidos

normales y debida al hiperinsulinismo existente por hiperfunción de la célula B.

5.1.3. ESTADO NEONATAL A LOS 60 MINUTOS DE VIDA.

5.1.3.1. Descenso glucémico y situación puntual.

Bajo un punto de vista funcional las variaciones observadas durante este intervalo son de un gran valor puesto que una vez seccionado el cordón umbilical no ha existido ningún tipo de manipulación física o farmacológica sobre estos niños, por lo tanto, todos los cambios responden a un origen intrínseco.

El primer comentario se dirige a las glucemias. Atendiendo al tipo de recién nacido (Tablas 4.42 y 4.80) son considerablemente más bajas en los HMD, pero si se observa el control materno (Tabla 4.43) las diferencias aún son más evidentes, apareciendo el fenómeno curioso de que aquellos recién nacidos con mayores glucemias en cordón son los que acaban presentando unas cifras más bajas. Este mismo fenómeno puede ser mejor apreciado si cabe al estudiar cualquiera de los tres parámetros calculados como índices de dicha variación : la semivida de la glucosa (Figuras 4.17 y 4.18), el descenso glucémico absoluto y el porcentual (Tablas 4.52-4.55). El grupo de

HMD con mal control (por ejemplo) sufre un descenso glucémico porcentual (por tanto normalizado en relación con la cifra inicial) superior al doble relativo al grupo control al igual que los otros datos; por ejemplo, los patológicos alcanzan la glucemia mitad a una velocidad 5 veces superior. Debe destacarse la existencia de diferencias entre los HMD con mal control y los bien controlados cuya variación glucémica no difiere de la de los recién nacidos normales excepto en la semivida de la glucosa que está más acortada (algo más de la mitad).

El hiperinsulinismo persiste en todos los grupos considerados (Tablas 4.44-4.47 y 4.80) que se confirma también en las ratios molares correspondientes (Tablas 4.56-4.59).

Por último no se aprecian diferencias entre grupos atendiendo al tipo de recién nacido por lo que respecta al glucagón y su ratio con la glucosa (Tablas 4.48 y 4.60). Al reagrupar a los recién nacidos según el control materno aparece un dato de capital importancia, al demostrarse que los HMD con mal control se diferencian del resto de recién nacidos por unas cifras anormalmente bajas (casi la mitad de los controles normales), cuando debería haberse esperado lo contrario al presentar dicho grupo el descenso glucémico más intenso y profundo (Tabla 4.49).

Para acabar de comprender este fenómeno debemos recurrir al estudio de las variaciones hormonales bajo una vertiente de análisis de datos apareados para conocer la evolución de la respuesta en cada grupo neonatal y bajo una óptica de análisis de la varianza para comprobar si la intensidad de la variación en caso de existir difiere entre los diversos grupos.

Puede comprobarse que tanto la insulina como el C-péptido disminuyeron de forma significativa en todos los casos (Tablas 4.44-4.47). Ahora bien al comparar las variaciones (Tablas 4.52-4.55) se aprecian marcadas diferencias entre grupos correspondiendo a los HMD insulino-dependientes y a los HMD con mal control los descensos más intensos de la insulinemia tanto desde un punto de vista porcentual como absoluto. Sin embargo respecto al C-péptido las diferencias no son tan ostensibles. Esta discrepancia se comenta posteriormente.

Respecto a las variaciones del glucagón se puede comprobar que éste sufre un ligero aumento significativo en los HMD, excepción hecha de los mal controlados donde dicho incremento no tiene lugar y hubiera sido muy deseable (Tabla 4.49). En los recién nacidos normales no existe incremento tampoco, aunque en ellos la variación glucémica inferior, por lo tanto bajo un punto de vista funcional su interés es menor. Para acabar de completar esta visión

tampoco las variaciones absolutas o porcentuales de glucagón se muestran distintas entre grupos a pesar de las marcadas diferencias glucémicas. La ratio glucagón/glucosa también muestra una variación en sentido ascendente desde la situación "basal" a los 60 minutos de vida, por un efecto combinado de descenso glucémico e incremento del glucagón (Tablas 4.48 y 4.49). Sin embargo, como ya se ha visto, en los HMD con mal control, dicho ascenso se produce exclusivamente por el marcado descenso de la glucosa ya que el glucagón no sufre modificaciones en absoluto. Comparando las variaciones entre grupos no es posible colegir diferencias significativas.

5.1.3.3. Explicación del descenso glucémico.

Para la interpretación global de este fenómeno existen una serie de posibilidades que se apoyan en los datos de este estudio y en otras comunicaciones en la literatura. El hecho evidente estriba en que partiendo de glucemias equivalentes se llega a los 60 minutos a situaciones distintas y si se toma en consideración el control materno, la situación es aparentemente más paradójica existiendo por lo tanto una relación inversamente proporcional entre la glucemia en cordón y a los 60 minutos. Las explicaciones son diversas. En primer lugar está claro que la desaparición de la glucosa del plasma (ya que descien-

de) sigue un proceso cinético de orden 1 pues depende de la concentración inicial del propio sustrato, en este caso la glucosa. Este hecho de tipo general ha podido ser comprobado a lo largo de este trabajo al estudiar los comportamientos individuales por lo que respecta al descenso de la glucemia capilar, analizando la regresión óptima de los cinco puntos en cada caso y probando ambos modelos de cinética. Si el descenso glucémico absoluto era pequeño, ambos modelos resultaban similares al practicar la regresión, mientras que a medida que se incrementaban las diferencias entre glucemia en cordón y a los 60 minutos, la regresión correspondiente al modelo cinético de primer orden ofrecía mejores resultados.

Dentro de los mecanismos posibles salta a la vista en primer lugar el hiperinsulinismo. La mayoría de autores que han estudiado este fenómeno admiten que ésta es la causa principal^(309,317,318) y prácticamente no comentan otras posibilidades. A mayor insulina por unidad de glucosa más internalización y utilización de la misma por parte de las células diana, siempre y cuando los mecanismos de recepción y transmisión de la señal hormonal no estén alterados. Este hiperinsulinismo se ha relacionado con el tipo White de diabetes⁽³¹⁷⁾ y con los niveles de hemoglobina glucosilada^(319,320). Pero con los datos expuestos se puede concluir que a pesar de que la célula B es hipersecretora de insulina, conserva su capacidad de

regulación y es capaz de frenar su secreción, hecho ya apuntado por Kühl⁽³⁰⁹⁾ y que en nuestro caso se demuestra incluso superior en aquellos cuyo hiperinsulinismo es más intenso. Este último hallazgo es original y no se ha podido encontrar comunicado en la literatura. Desaparece así el concepto implícito de una célula B hipersecretora y sin control en el recién nacido hijo de madre diabética.

Los primeros trabajos estudiando la ratio insulina/glucosa en líquido amniótico aparecieron en la década de los 70⁽⁸⁴³⁾. Desde entonces abundantes trabajos han demostrado la existencia de hiperinsulinismo intraútero a través de su medición en líquido amniótico y su relación con la morbilidad neonatal^(188,189,323). Incluso Weiss y cols.⁽³²⁴⁾ han llegado a proponer la determinación de la concentración de insulina en líquido amniótico como test diagnóstico de la diabetes gestacional y acaban de comprobar esta relación en un estudio ulterior más amplio⁽¹⁸⁶⁾.

La segunda hipótesis apunta a un fallo de la principal hormona de contrarregulación, el glucagón. Este hecho, aunque conocido desde hace tiempo^(303,325,326) no había sido considerado muy relevante hasta recientemente⁽³²⁷⁾. La gran mayoría de trabajos hacen referencia a determinaciones de glucagón entre la segunda y cuarta horas de vida, mientras que aquí se demuestra dicha diferencia en un periodo tan precoz como los primeros sesenta

minutos. Esta disminución puede responder por una parte a una auténtica insensibilidad primaria de la célula A frente al estímulo hipoglucémico. Existen trabajos que demuestran la existencia de esta última posibilidad al observar una escasa reacción de la célula A tras la estimulación con alanina administrada por vía endovenosa a las dos horas de vida⁽³¹⁶⁾. Evidentemente la sensibilidad de la célula no tiene porque ser igual ante los aminoácidos y ante la hipoglucemia, pero el dato es sugestivo de esta alteración. Otra de las posibilidades consiste en un bloqueo de la célula A por efecto del hiperinsulinismo. De hecho razones existen pero falta una confirmación directa.

También se han propuesto fallos en otros mecanismos de contrarregulación, especialmente por lo que se refiere a las catecolaminas, aduciendo un fracaso por agotamiento para explicar el hecho de su hallazgo en concentraciones más elevadas en los HMD respecto al grupo control^(300,301). Un trabajo de Grawjer y cols.⁽³²⁸⁾ propone que el aumento de glucagón puede ser mediado por mecanismos de tipo adrenérgico más que por la propia hipoglucemia. Si bien teóricamente es posible, bajo un punto de vista experimental su estudio adolece de una casuística muy escasa y por otra parte se conoce bien la capacidad de respuesta fetal a la hipoglucemia. Sin embargo, otros trabajos demuestran la buena respuesta adrenérgica a las dos horas de vida⁽³⁰²⁾ y de forma indirecta

durante todo el primer día al apreciar un aumento de la lipólisis no explicable por efecto del glucagón⁽³²⁷⁾. Otra de las hormonas involucradas en la hipoglucemia neonatal ha sido el cortisol⁽³²⁹⁾. De hecho existen trabajos que demuestran valores algo inferiores en los HMD⁽¹⁹⁰⁾, pero parece más relacionado con la maduración pulmonar que con la hipoglucemia.

El tercer escalón lo constituye el receptor de la insulina. Se ha propuesto un modelo de receptor de insulina distinto al que se encuentra en los adultos, basados en una serie de hallazgos derivados de las técnicas de estudio de unión o *binding* entre ambos. Ciertas publicaciones afirman la existencia de un mayor número de receptores de alta afinidad en los HMD^(107,108,330). La interpretación de dichos resultados debe ser cautelosa y sobre todo ponderada en el conjunto de datos metabólicos obtenidos del recién nacido, puesto que al ser una técnica realizada *in vitro* está sujeta a variabilidades exógenas. No se ha tratado en esta memoria pero su estudio forma parte de la línea de investigación aquí representada y es de esperar que ofrezca resultados complementarios a los aquí expuestos.

Por último, los modelos animales han añadido nuevos conocimientos sobre las causas de la hipoglucemia en estos recién nacidos. La mayoría de estudios, se refie-

ren a alteraciones intrínsecas del metabolismo oxidativo. Ya había sido propuesto por Adam en 1979⁽³³¹⁾, que los HMD podían presentar una hipoglucemias más rebeldes debido a un efecto alostérico secundario a un aumento excesivo de AMPc en relación con el ATP. En experimentos realizados en ratas recién nacidas cuya madre era diabética secundaria a la administración de estreptozocina⁽¹⁵⁸⁾ se ha podido demostrar una reducción significativa a partir de las 3 horas de vida de la carga energética adenilada (ratio ATP/ADP) y del estado redox intracelular (ratio NAD^+/NADH) con lo cual se dificulta la acción del glucagón sobre la fosfoenolpiruvato carboxikinasa; y como ya hemos visto anteriormente, este último también puede estar gravemente alterado. Todo ello repercute en una reducción de la producción hepática de la glucosa por un déficit complejo de la contrarregulación^(149,332). Este aspecto tan profundo del tema no se trata en esta tesis, pero se está llevando así mismo a cabo dentro de la estrategia general de esta línea de investigación estudiando la actividad de las enzimas clave de la neoglucogénesis y los estados energéticos y redox en los granulocitos de estos niños.

Dentro de los factores estudiados en el presente trabajo se han realizado una serie de procedimientos estadísticos para evaluar cuál de ellos era con más, responsable del fenómeno de la hipoglucemia. Para ello se ha aplicado el procedimiento de la regresión múltiple sobre

aquel grupo de recién nacidos cuyo descenso glucémico superase los 50 mg/dl (apartado 4.4). Curiosamente cualquiera que haya sido el marcador de hipoglucemia utilizado existe una clara correlación inversa -por el método STEPWISE- entre dicho descenso y el valor del glucagón a los 60 minutos. Al forzar la regresión con el valor del C-péptido en sangre de cordón y al decremento del mismo durante la primera hora de vida (freno de la célula B) la regresión aumenta como máximo unos 7 puntos en el descenso glucémico porcentual, lo cual apunta al papel preponderante del glucagón en la prevención de la hipoglucemia neonatal. La mejor predicción corresponde a la ecuación número 40 que además obtiene una discriminación perfecta con una muestra escogida al azar entre la población no seleccionada (aquellos recién nacidos cuyo descenso glucémico es inferior a los 50 mg/dl) (Figura 4.51). No es de extrañar este hallazgo aunque quizá, algo ofuscados por la evidencia del hiperinsulinismo, se compruebe la importancia del glucagón. De hecho existen ejemplos clínicos de enfermedades congénitas por déficit del mismo^(321,333) que cursan con hipoglucemias profundas y persistentes. La explicación global del fenómeno oscila, no obstante, entre un 35 y un 48% (R squared), por lo que también se puede concluir que existe otro 50% del fenómeno no explicado por las variables introducidas en el modelo o consideradas en la regresión, puesto que en realidad se han comprobado muchas combinaciones (Anexo I). Este 50% podría atribuirse a

alteraciones sugeridas anteriormente en la discusión como diferencias en el estado del receptor de insulina o los propios efectos alostéricos de un metabolismo hiperdinámico incapaz de una inmediata regulación.

La variación de las ratios insulina/glucagón y C-péptido/glucagón se produce en sentido descendente en todos los recién nacidos, lo cual parece indicar un cambio hacia una situación más catabólica. Sin embargo esta reducción es de la misma intensidad en los tres grupos, por lo que a los 60 minutos persisten las ratios más elevadas en los HMD con respecto a los controles. En este caso el componente principal explicativo del aumento de la ratio parece ser el descenso de la secreción insulínica por parte de la célula B. Esta situación metabólica global ha sido descrita recientemente por Cuezva y cols.^(334,335) en modelos animales.

Un fenómeno observado durante la primera hora de vida y que llama poderosamente la atención es la discrepancia existente entre la insulina y el C-péptido en los grupos patológicos con respecto a los recién nacidos normales. El parámetro óptimo para su valoración es la ratio insulina/C-péptido (Tablas 4.62, 4.63 y 4.79). Es conocido que la ratio en sangre periférica es aproximadamente de 0.20 a 0.30 en el adulto. Como puede apreciarse, éste es el rango en el cual se encuentran los recién

nacidos normales. Sin embargo todos los grupos de HMD presentan valores más elevados en sangre de cordón, especialmente los hijos de madre insulino dependiente que llegan a duplicar las tasas de los controles. Dicha situación tiende a la normalidad hacia los 60 minutos de vida, aunque todavía es posible detectar diferencias. La desproporción se incrementa a expensas de un aumento desproporcionado de IRI en los grupos patológicos. La explicación a este hecho puede ser diversa. La primera hipótesis consiste en suponer que la IRI reflejaría en parte insulina exógena de origen materno que hubiera pasado al feto en forma de inmunocomplejos y una vez dentro del torrente sanguíneo fetal alcanzara una reacción de equilibrio liberándose parte de la misma⁽³³⁶⁾ y constituyéndose en un reservorio que alargaría su vida media. El paso de anticuerpos maternos al feto ha quedado demostrado en la ecuación número 3 así como su correlación con la IRI en cordón umbilical. Así mismo ha sido comunicado por varios autores, ya no sólo de anticuerpos antinsulina⁽²⁴¹⁾, sino también de anticuerpos anti-insulares (ICA)⁽³³⁷⁾, proponiendo incluso el efecto de estos últimos sobre el feto. Coincidiría con el hecho de que la máxima diferencia ocurra con los HMD insulino dependiente, cuyas madres suelen tener los títulos más elevados de dichos anticuerpos. Sin embargo esta interpretación por sí sola no sería suficiente para explicar el mismo hallazgo en los HMD gestacional y menos aun en los macrosomas no HMD. Por otra

parte, la vida media de dichos complejos es larga y no cabría esperar la reducción tan manifiesta que se aprecia a los 60 minutos. La esperanza futura para disminuir el posible efecto de estos anticuerpos se halla en la insulina humana obtenida mediante las técnicas de ingeniería genética. No obstante, ya ha sido comunicado⁽³³⁸⁾ algún caso en los que a pesar de iniciar tratamiento *de novo* con estas insulinas, los pacientes han desarrollado anticuerpos, los cuales pasan al compartimento fetal. La diferencia parece residir en el hecho de que no parecen poseer tantos efectos sobre el feto.

Otra posible hipótesis sería la de una secreción importante de proinsulina, que presenta una reacción cruzada con el RIA de la insulina, en una proporción muy superior al C-péptido. La explicación podría consistir en una incapacidad de las enzimas proteolíticas del aparato de Golgi de las células B de estos niños secundaria a un exceso de producción. Esta posibilidad explicaría así mismo el hecho de que al frenarse la célula B a los 60 minutos tenga más tiempo para llevar a cabo la proteólisis de la proinsulina. Como fenómeno general es conocida la secreción en el recién nacido de mayores cantidades de proinsulina que en el adulto debido posiblemente a una cierta inmadurez funcional⁽³³⁹⁾.

Otras posibilidades más extrañas por implicar alteraciones en otros tejidos serían la existencia en los

grupos patológicos de alteraciones bien en el catabolismo de la insulina o bien en el aclaramiento plasmático del C-péptido. Sin embargo dichos fenómenos no suelen presentar cambios tan bruscos como los aquí observados.

5.1.4. PREDICTIVIDAD CLINICA DEL DESCENSO GLUCEMICO EN LA PRIMERA HORA DE VIDA.

Bajo un punto de vista clínico se han buscado muchos modelos para obtener una predicción del descenso glucémico con el objeto de lograr una anticipación diagnóstica y en consecuencia una intervención precoz para evitar que se produzca (Anexo I). Este hecho sería de gran interés clínico, puesto que es bien conocido que la hipoglucemia neonatal cursa con escasa manifestación⁽³⁴⁰⁾ pudiendo llegar a ser asintomática hasta en un 50% de casos⁽³⁴¹⁾ En el apartado 4.3 se ha revisado este particular escogiendo criterios clínicos para aplicar las predicciones en los distintos grupos neonatales. De los tres parámetros utilizados para dicha predicción, el descenso glucémico absoluto ha sido el más exacto.

En el conjunto de todos los HMD se logra una predicción muy significativa (Ecuación número 8), utilizando variables tales como la glucemia en cordón (que

tiene el mayor peso del modelo), la hemoglobina glucosilada materna promedio en el tercer trimestre de la gestación, el pH fetal y el grosor del pliegue subcutáneo subescapular. La tolerancia de las cuatro variables es elevada, lo cual indica que no están autocorrelacionadas y por lo tanto gozan de peso propio. El porcentaje de explicación global del fenómeno corresponde a un 69%. Esta asociación es de gran interés ya que combina parámetros que indican de una parte el control metabólico de la gestante diabética a lo largo del tercer trimestre así como su impacto sobre el feto, ya que el exceso de adiposidad es un efecto del hiperinsulinismo, mientras que de otra parte valora el control metabólico muy próximo al parto. El ajuste de los residuales para este modelo es muy bueno tal y como se demuestra en la figura 4.33, indicando que el modelo escogido es una buena representación de la realidad al igual que lo indica la elevada significación del análisis de la varianza.

En los HMD gestacional se logra una muy buena predicción del descenso glucémico simplemente con el valor de la glucemia en cordón y la edad gestacional (Ecuación número 12). Al forzar el modelo, apenas varía el porcentaje de explicación del fenómeno que llega a ser del 77%, por lo que en virtud de la ley de la parsimonia es suficiente aceptar el resultado del método STEPWISE. La tolerancia es altísima así como el nivel de significación

alcanzado por el análisis de la varianza y los residuales indican nuevamente una buena representación de la realidad. El componente debido a la edad gestacional era previsible, puesto que es bien conocida la hipoglucemia de la prematuridad. Sin embargo no puede argumentarse en estos niños puesto que son a término, y su peso no parece apuntar a un déficit de depósitos energéticos. De todas formas su influencia en este grupo es evidente.

En los HMD insulino dependiente se han logrado todavía mejores resultados (Ecuación número 18) con un modelo que incluye parámetros de muy diverso significado, como son la glucemia materna y el pH en arteria umbilical (que harían referencia al control próximo y desarrollo del parto), la hemoglobina glucosilada materna promedio en el tercer trimestre y el pliegue subcutáneo subescapular del recién nacido que hacen referencia al control metabólico y su impacto sobre el feto, y el número de gestación, lo cual introduce un dato con un interesante matiz epidemiológico y fisiopatológico ya discutidos al principio de este capítulo. La explicación del modelo alcanza el 83%. Las correlaciones parciales indican un sentido positivo y se logra una marcada discriminación con el resto de recién nacidos (Figura 4.39).

Diferenciando a los HMD según el control metabólico de sus madres valorado de forma retrospectiva median-

te la HbA₁ en el parto, se obtienen resultados similares a los anteriores. Referente al grupo de buen control se logra una explicación del descenso glucémico de un 63% (Ecuación número 21), mientras que en los mal controlados se alcanza un 79% (Ecuación número 26).

Por último, se ha considerado de interés valorar los mismos parámetros en aquellos niños con un descenso glucémico superior a 50 mg/dl. El mejor modelo ha sido el representado en la ecuación número 29, siendo la semivida de la glucosa el parámetro a predecir. La explicación global del fenómeno corresponde a un 84% y aparecen reflejados nuevamente los factores que indican un mayor riesgo hipoglucémico : una desviación glucémica patológica durante las 24 horas previas al parto, un mal control metabólico durante las últimas fases de la gestación valorado con la hemoglobina glucosilada practicada en la última semana previa al parto y una edad gestacional tendente a la prematuridad.

En la revisión bibliográfica no se ha encontrado ninguna publicación en la que se intente predecir este hecho bajo una aproximación multivariada. Existen publicaciones que relacionan de forma bivariada el C-péptido de líquido amniótico⁽³⁴²⁾ o la HbA_{1c} materna en el parto⁽³⁴³⁾ con el descenso glucémico neonatal. Hall y cols. han propuesto dos métodos; uno basado en la práctica de un

test de sobrecarga glucémica endovenosa para cálculo del coeficiente de desaparición de la misma⁽³⁴⁴⁾ y otro posterior que se limita a la práctica de determinaciones puntuales de glucemia para calcular la semivida⁽³⁴⁵⁾. El primero es un método excesivo y peligroso pues obliga a manipular al recién nacido y provocarle un "pulso" hiperglucémico que le puede "recordar" su situación intraútero, y el segundo más que una predicción parece un control muy próximo destinado a un diagnóstico precoz de la hipoglucemia más que a su prevención. Recientemente el grupo de Kühn y cols.⁽³⁴⁶⁾ ha demostrado que el riesgo de hipoglucemia a las 2 horas de vida está relacionado con la glucemia materna y del cordón umbilical, aunque las correlaciones que presenta no son excesivamente buenas. Este fenómeno ya había sido anunciado previamente⁽³⁴⁰⁾. Al incluir en nuestro modelo otras variables se ha podido mejorar considerablemente la explicación.

Por lo tanto como conclusión, sería deseable la aplicación de estas ecuaciones de predicción clínica bajo un punto de vista prospectivo para comprobar su eficacia.

5.2. CRECIMIENTO FETAL Y MACROSOMIA.

5.2.1. CARACTERISTICAS SOMATOMETRICAS MATERNAS.

5.2.1.1. Gestantes diabéticas

Al estudiar las características somatométricas maternas comparando a las gestantes normales con las diabéticas (Tabla 4.28), puede comprobarse una diferencia sustancial en cuanto a la edad y la paridad. Corresponden al grupo control valores significativamente inferiores por ambos conceptos, mientras que dentro de las gestantes diabéticas se destacan especialmente las tipo A de White por situarse en el extremo opuesto. Sepe y cols.⁽³⁴⁷⁾ en un amplio estudio epidemiológico comunican hallazgos similares en este último grupo por lo que respecta a la edad, peso previo al embarazo actual y una marcada disminución del incremento de peso a lo largo de la gestación, hecho que también se ha observado (Tabla 4.32). Este fenómeno se ha descrito en las gestantes obesas no diabéticas llegando hasta en un 40% a no superar los 6 kg⁽³⁴⁸⁾. Incluso pueden llegar a perder peso como también se ha observado en algún caso de la muestra presente. Este hecho llama poderosamente la atención puesto que pese a él, los recién nacidos no han presentado bajo peso, sino al contrario, con lo cual se infiere que el feto no ha sufrido

deprivación de nutrientes y que en todo caso, éstos deben provenir de un reajuste metabólico materno aun no bien conocido. La posibilidad de que se trate de un efecto secundario debido al mayor control médico sobre la ingesta dietética pasaría a un segundo plano como fenómeno quizá más importante en el grupo de diabéticas insulino-dependientes.

La talla no difiere sustancialmente entre los tres grupos, sin embargo, sí que existe una clara diferencia respecto a los parámetros que tienen relación con el peso, destacando el grupo de diabéticas gestacionales con las cifras mayores y con diferencias significativas ya no sólo con las madres normales, sino que también con las diabéticas insulino-dependientes (Tablas 4.30 y 4.32). En las mismas se aprecia también como este sobrepeso puede achacarse al menos en parte a una hipertrofia del tejido adiposo, vistas las cifras elevadas correspondientes a las mediciones de los pliegues subescapular y tricípital. En definitiva se nos configura un arquetipo de diabética tipo A de White como una mujer de unos 32 años de edad, múltipara y con un hábito tendente a la obesidad, mientras que la diabética insulino-dependiente apenas muestra características diferenciales con la gestante normal, a lo sumo un menor incremento de peso achacable a su enfermedad. Dichas diferencias obedecen a una base fisiopatológica, comentada brevemente en el capítulo 2, pero que debe considerarse a la hora de tomar decisiones estadísticas.

El efecto del control metabólico materno anula muchas de las diferencias comentadas anteriormente. Esto puede explicarse por el simple hecho de que se produce un transvase de casos entre las dos clases de diabetes y refuerza la hipótesis de adaptaciones metabólicas distintas en los diferentes grupos.

5.2.1.2. Madres de macrosomas sin evidencia de diabetes.

Este grupo de madres presenta unas características somatométricas globales prácticamente superponibles a las diabéticas gestacionales (Tablas 4.76 y 4.77). Respecto al peso habitual, la media se sitúa 12 kg por encima, siendo esta diferencia debida en parte al efecto principal analizado (relación con el tipo clínico de recién nacido) y también al efecto de la paridad como covariado, que es inferior en el grupo control. Esta relación refuerza nuevamente la hipótesis avanzada en el apartado 5.1.1.1. sobre el efecto acumulativo de los sucesivos embarazos en el peso materno, máxime cuando en este caso la edad no muestra relación alguna.

La talla no se diferencia entre los grupos aunque gracias a la aproximación multivariada del problema es posible comprobar una tendencia debida al efecto principal en el sentido de que las madres no diabéticas de

macrosomas serían más altas. Esto puede potenciar el hallazgo de una mayor influencia del efecto principal en el análisis de la superficie corporal materna.

Como segundo control, se ha creído de interés, contrastar estas madres con las gestantes diabéticas bien diagnosticadas cuyo hijo ha resultado ser macrosoma aplicando los mismos criterios expuestos en el apartado 3.1.4. Debe anteponerse como comentario general, el escaso número de casos en la evaluación de ciertas variables como el pliegue adiposo subcutáneo. En el resto de análisis apenas existen diferencias y en caso de encontrarse son mínimas y explicadas prácticamente en su totalidad por efecto de los covariados.

De todo ello se puede concluir que no se encuentran evidencias suficientes para considerar que las madres de los recién nacidos macrosómicos difieran somáticamente entre sí. A la hora de interpretar esta conclusión surgen fundamentalmente dos dudas razonables :

- ¿es posible que al mezclar los distintos tipos de diabetes al considerar únicamente el criterio de macrosomía como factor agrupante, se origine una mayor dispersión de resultados lo cual unido al escaso número de casos en alguna de las variables analizadas lleve a una indiferenciación estadística?.

- ¿es posible que algunas de estas gestantes hayan presentado algún tipo de intolerancia a los hidratos de carbono que haya pasado desapercibida tanto clínicamente como por los métodos de *screening* y de diagnóstico habituales?.

Respecto a la primera pregunta debe contestarse que la posibilidad existe. Sería deseable contar con más casos para poder diferenciar dentro de los distintos tipos de diabetes. Sin embargo, prescindiendo de estas consideraciones y comparando las cifras absolutas con la somatometría de las gestantes tipo A de White, los resultados son muy superponibles excepción hecha de la talla.

La segunda pregunta es mucho más profunda, lo cual viene avalado por las numerosas publicaciones existentes al respecto. En estudios más amplios⁽³⁴⁸⁾, se aprecia macrosomía neonatal en una gran variedad de situaciones maternas y con la siguiente distribución aproximada : 15% en madres obesas sin otra patología, 7% en la diabetes gestacional, 4% en grandes multíparas y 33% en madres normales con historia previa de macrosomía entre otras. En este mismo estudio se concluye que basándose exclusivamente en los factores clínicos de riesgo para la práctica de un TSOG sólo vamos a diagnosticar un 50% de las diabéticas gestacionales. En este sentido se han manifestado también autores tan prestigiosos como Jovanovic y Peter-

son⁽³⁹³⁾ que han demostrado la necesidad de practicar a todas las mujeres embarazadas entre las semanas 27 y 31 de gestación una prueba de *screening* con 50 g de glucosa por vía oral en ayunas y determinación de la glucemia a los 60 minutos, indicando así mismo en su trabajo los criterios simplificados para detectar aquellos casos que precisan la práctica de un nuevo test en una fase algo más avanzada. El mismo Mølsted-Pedersen⁽³⁴⁹⁾, considera que en Dinamarca quedan sin diagnóstico hasta un 85% de gestaciones con intolerancia a los hidratos de carbono. Igualmente Sutherland⁽³⁵⁰⁾ ha mostrado su escepticismo sobre el diagnóstico de la diabetes gestacional aplicando los test de *screening* exclusivamente según criterios clínicos. Cuando apareció la HbA₁ se produjo un optimismo generalizado creyendo que el problema se solucionaría, sin embargo la desilusión ha sido grande y bien fundada^(351,352) al comprobarse la escasa sensibilidad del método que ha sido cuantificada en un 22.4%⁽³⁵³⁾. Tampoco han mostrado utilidad por el momento como método de *screening* otras proteínas plasmáticas glucosiladas⁽³⁵⁴⁾, sin embargo nadie duda de su especificidad. Por otra parte este fenómeno de "escape diagnóstico" está bien establecido cuando se utiliza como signo guía la macrosomía neonatal^(355,356,357). Una explicación propuesta por Sutherland⁽³⁵⁸⁾, basada en observaciones muy individualizadas, ha sido la teoría de la "compensación fetal" en la que existiría un rápido aclaramiento de la glucosa plasmática por parte del feto, negativizando el

TSOG. Como puede comprobarse, de momento el problema persiste sin llegar a una solución definitiva. En el apartado 5.2.3. vuelve a enfocarse el tema al analizar el comportamiento metabólico de este mismo grupo de pacientes.

5.2.2. CARACTERISTICAS SOMATOMETRICAS NEONATALES.

5.2.2.1. Hijos de madre diabética.

Observando los resultados (Tablas 4.34-4.37) puede comprobarse fácilmente que los tejidos fetales de los hijos de madre diabética (placenta y feto) tienen un peso superior al de los controles, sin mostrar diferencias significativas atendiendo al tipo de diabetes materna mientras que otras variables como la longitud o el perímetro craneal no muestran diferencias significativas. Este último es algo inferior en los HMD insulín dependientes respecto a los HMD tipo A de White, fenómeno en el que algunos han involucrado la cetosis materna y que aquí pudiera estar en parte influido por la menor edad gestacional de dicho grupo.

Si se analiza el grosor del pliegue subcutáneo encontraremos que el tricípital es más grueso en los HMD en conjunto respecto a los controles y que el subescapular

está especialmente incrementado en los HMD insulino-dependiente.

De estos hechos, comprobados también en otras publicaciones, parece desprenderse el hecho de que es el peso la característica diferencial principal con los normales y que también puede tener relación, al menos parcialmente con una hipertrofia del tejido adiposo. La explicación puede buscarse en la clásica hipótesis de Pedersen, ya que otros tejidos que para su crecimiento fetal parecen no depender tanto de la insulina, como el cerebro o el cartílago, no se encuentran hipertrofiados tal y como se confirma en estos resultados. A este respecto Freinkel⁽¹⁶⁹⁾ demuestra de forma muy elegante que existe hiperinsulinismo intraútero incluso en las diabetes gestacionales tipo A1 que, de acuerdo con su clasificación representan la forma mínima de intolerancia a los hidratos de carbono. Por otra parte elimina estadísticamente las posibles influencias sobre la somatometría del recién nacido de la edad y constitución maternas, demostrando por primera vez el impacto neonatal de la anomalía metabólica subyacente.

Visto que tanto la placenta como el feto crecen más en los HMD es de gran interés comprobar que no solamente ésto es cierto sino que se puede afirmar, atendiendo a la relación entre el peso placentario y el peso neonatal

(Tablas 4.38 y 4.39), que el ritmo de crecimiento es mayor en los HMD en su conjunto sin atender ni al tipo ni al control materno. Este dato es especialmente importante porque es evidente que la placenta es la principal puerta de entrada de nutrientes al feto. Si su crecimiento es proporcionalmente mayor, cabe suponer que también será superior su superficie de intercambio y por lo tanto entraríamos en un bucle de retroalimentación positiva puesto que al estar estos recién nacidos en situación anabólica tal y como se ha demostrado en el apartado 5.1.2.2 mayor será la utilización e incorporación de los mismos en los tejidos de depósito. Este dato no se ha encontrado comunicado en la literatura pero ciertos estudios anatomopatológicos⁽³⁵⁹⁾ realizados en placentas de pacientes diabéticas de tipos A, B y D de White demuestran un incremento de la celularidad y de vascularización. En estos mismos trabajos ya se sugiere la posibilidad de un mayor funcionalismo.

Otro dato de interés es el hecho de que a pesar de que las medias de los pesos neonatales se sitúan dentro del intervalo de normalidad para niños a término como los incluidos en este estudio, si buscamos la diferencia respecto al percentil cincuenta correspondiente a su edad gestacional, encontramos que los HMD se sitúan a un nivel 10 puntos superior a los controles normales.

Por último dentro de este apartado, un dato muy interesante ha sido el análisis de la pérdida porcentual de peso durante la primera semana de vida (Tablas 4.38 y 4.39). Ya se ha comentado algo al respecto en el apartado 5.1.2.2. Esta es la única característica somatométrica que no mostrando diferencias significativas al ser analizada en función del tipo de diabetes materna, éstas aparecen cuando se clasifica a los HMD según el control materno. Los HMD con un peor control tienen una menor pérdida porcentual de peso que aquellos en cuya madre se logró un mejor control. Si se acepta que dicho hallazgo pueda ser un reflejo del consumo energético de los depósitos tisulares y como sabemos éstos vienen muy influenciados por el balance entre la insulina y glucagón, dados los resultados metabólicos comentados anteriormente, dicha alteración puede responder a una base bioquímica alterada por el control materno, y por lo tanto susceptible de intervención asistencial.

5.2.2.2. Macrosomas de madre no diabética.

En estos niños se trata de confirmar de una parte su situación de macrosomía respecto a los controles, de otra comprobar si existe alguna otra discrepancia somatométrica de interés y por último establecer una segunda comparación con los macrosomas hijos de madre diabética.

Respecto a los controles normales las diferencias son ostensibles a todos los niveles (Tablas 4.73 a 4.75) y aunque existe cierta influencia por parte de los covariados siempre predomina el efecto principal. Este hallazgo constituye una simple constatación de un fenómeno preseleccionado.

Al establecer comparaciones con los macrosomas hijos de diabética encontramos muy pocas diferencias debidas al efecto principal y con poca relevancia en cifras absolutas. Brans y cols.⁽¹⁸⁴⁾ encuentran similares hallazgos al equiparar el estudio de estos niños según su peso neonatal.

Nuevamente pues, las características encontradas en estos niños no son suficientes para considerarlos distintos de los macrosomas hijos de diabética. Bracero y cols.⁽³⁶⁰⁾ en un estudio de somatometría intrauterino mediante ultrasonidos han debido recurrir a la medición de las ratios diámetro abdominal/longitud del fémur y diámetro abdominal/diámetro biparietal para encontrar diferencias relevantes. En este trabajo los macrosomas hijos de diabética presentaban ratios más elevadas secundarias a un incremento del diámetro abdominal. Esto podría explicarse por un mayor acúmulo de sustancias de depósito (grasa o glucógeno) en la pared abdominal o en ciertos órganos como el hígado. Este hallazgo junto con ciertas tendencias que

pueden percibirse en estos resultados como un menor grosor de los pliegues cutáneos, y un mayor perímetro craneal, podrían apuntar hacia la idea de un crecimiento más "armónico" en los macrosomas hijos de madre no diabética, lo cual nos obliga a considerar el papel en ellos de otros factores de crecimiento que no se habían considerado tan importantes. Este aspecto se comenta más ampliamente en el apartado 5.2.4.2.

5.2.3. CARACTERISTICAS METABOLICAS DE LOS MACROSOMAS CUYA MADRE NO ES DIABETICA.

Este último punto de comentario sobre los datos metabólicos de los macrosomas cuya madre no ha sido diagnosticada de diabetes mellitus (Tablas 4.78 a 4.81) tiene interés para acabar de situar a estos recién nacidos.

El macrosoma no HMD es, respecto a los controles normales, claramente hiperinsulinémico en el momento del parto y a los 60 minutos de vida, tanto por las mediciones de la insulina, como del C-Péptido como de las ratios correspondientes, y sin diferencias significativas con los macrosomas HMD. Presenta una mayor ratio glucagón/glucosa a los 60 minutos con respecto a los normales y debido a

una glucemia más baja a los 60 minutos. Es interesante constatar la misma distorsión de la ratio insulina/C-péptido respecto a los normales que ya se ha comentado en el apartado 5.1.3.3. puesto que también se observaba en los hijos de diabética. Debe resaltarse el hecho de que ninguna de sus madres había recibido insulina exógena.

Esta similitud de comportamiento metabólico ya ha sido señalada en alguno de sus aspectos por otros autores⁽³⁶¹⁾. Según Weiss y cols.⁽³⁶²⁾ en un estudio de macrosomas hijos de madres aparentemente sanas se detectó hiperinsulinismo en un 25%. El problema persiste en conocer si ha existido en algún momento del embarazo un cierto grado de intolerancia a la glucosa ya que como se ha comentado la HbA₁ no es suficientemente sensible⁽³⁶³⁾.

Por lo tanto, por tercera vez y en otro aspecto distinto debemos concluir que en este estudio no existen evidencias suficientes para diferenciar bajo un punto de vista metabólico los macrosomas, los cuales sí son bien distintos de los recién nacidos normales. Esto no quiere decir que pueda deducirse que los macrosomas no HMD en realidad son hijos de diabéticas no diagnosticadas, puesto que las hipótesis estadísticas tal y como han sido planteadas intentaban encontrar diferencias entre grupos. Con un riesgo de error α máximo de un 5% podemos asegurar que no existen diferencias en los parámetros que aquí se han

estudiado; pero para asegurar que son iguales deberíamos conocer el error de tipo β , lo cual no es posible con los diseños clásicos aquí utilizados y que sólo puede aproximarse aumentando considerablemente la muestra.

5.2.4. PREDICTIVIDAD DEL PESO NEONATAL

5.2.4.1. Predictividad clínica del estado macrosómico.

El estado macrosómico, tal y como ha sido descrito en el apartado 3.5, se ha intentado predecir atendiendo a características clínicas recogidas a lo largo del embarazo. Tomando como muestra los resultados del apartado 4.6.2 se logra la predicción con un alto grado de eficacia diferenciando la muestra en dos grandes grupos.

En las embarazadas consideradas como normales durante la gestación, cualquiera que haya sido posteriormente el peso del recién nacido, se logra en uno de los modelos una eficacia máxima del 87%. El cuadrado del coeficiente de correlación canónico expresa el porcentaje de variabilidad explicado por diferencias entre los dos grupos (macrosomas y no macrosomas) de las variables independientes seleccionadas en el modelo. En este caso dicha justificación llega a ser de un 55%, lo cual indica

que existe hasta un 45% de la misma no explicado por dichas variables y que corresponde al coeficiente λ de Wilks. Puede considerarse un buen modelo puesto que el coeficiente *eigenvalue* es superior a 1 lo cual demuestra que es mayor la variabilidad entre los dos grupos que la propia variabilidad interna de cada grupo. La función discriminante resultante tendría la siguiente forma :

$$\begin{aligned} \text{Discriminante} = & 4.82879 + \\ & 0.21508 * \text{Número de gestación actual} + \\ & 0.00103 * \text{Edad materna en años} + \\ & 0.17983 * \text{Edad gestacional en semanas} + \\ & 0.89200 * \text{Número de macrosomas previos} + \\ & -8.18124 * \text{Superficie corporal materna (m}^2\text{)} \end{aligned}$$

Con dicha función puede calcularse mediante el teorema de Bayes⁽³⁶⁴⁾, cuál es la probabilidad de que exista macrosomía en un caso concreto. Sin embargo, para conocer la importancia de cada una de las variables, se debe acudir a contemplar los coeficientes estandarizados, calculados a partir de la transformación normal, pudiendo apreciar allí como la superficie corporal materna es la que tiene una relación más directa, seguida en orden decreciente por el número de gestaciones previas, el antecedente de macrosomía, la edad gestacional y a gran distancia la edad materna. Se confirma así la importancia de la somatometría materna previa al gestación influyendo

sobre el peso neonatal lo cual ha sido también recientemente comunicado^(365,366). Nuevamente se comprueba aquí el predominio del factor paridad sobre la edad materna al relacionarlo en este caso con la somatometría neonatal. Por último el test de Chi^2 permite rechazar la hipótesis nula que propone la no existencia de diferencias en el resultado del discriminante entre ambos estados neonatales. Es interesante hacer notar la diferencia existente con el grupo de las gestantes diabéticas aplicando el mismo modelo anterior. En estas, la eficiencia disminuye a un 47% debido fundamentalmente a un gran número de falsos positivos, lo cual equivale prácticamente a realizar una selección al azar. Esto justifica la búsqueda de un modelo mejor para utilizarlo en la predicción del estado macrosómico en la gestación diabética.

Al buscar modelos de predicción macrosómica en los HMD diabética por separado, se han encontrado predicciones muy buenas, rayanas al 90% de eficiencia, pero al disponer de escasa muestra dichas diferencias no han llegado a alcanzar una significación suficiente para rechazar la influencia del azar. Es por esto que en aras a la rigurosidad estadística hayamos escogido una ecuación que considera el total de hijos de diabética y muestra su valor al ser aplicada en un total de 40 casos (Figura 4.58). La explicación del fenómeno macrosómico se debe en un 38% a las variables introducidas en el modelo, desta-

cando con mucho el número de macrosomas previos y el número de gestación sobre el resto de parámetros. La eficacia total resulta ser de un 82.5% similar a la que comunica Falluca y cols.⁽³⁶⁷⁾ utilizando en su caso técnicas ultrasónicas, donde la medición del diámetro abdominal permite, sobre una muestra de 142 gestantes diabéticas), predecir el estado macrosómico con una eficiencia del 84%. La función discriminante quedaría :

$$\begin{aligned} \text{Discriminante} = & 2.69599 * \text{Número de macrosomas previos} + \\ & 0.16676 * \text{Número de gestación actual} + \\ & -0.12125 * \text{Tipo de recién nacido} + \\ & -0.00311 * \text{Talla materna en cm} + \\ & -0.02146 * \text{Control materno en tercer trim.} + \\ & -4.35905 \end{aligned}$$

El control materno en el tercer trimestre se valora mediante una variable cualitativa derivada de la hemoglobina glucosilada promedio de este periodo, al igual que el criterio aplicado a la que se determina en el momento del parto. Ya se ha visto que el peso de éste último parámetro es mucho menos importante. Una explicación podría ser su baja sensibilidad, hecho que Brans y cols.⁽³⁶⁸⁾ y Yatscoff⁽³⁶³⁾ ya utilizan para rechazar su relación con la macrosomía. Es posible que individualizando los grupos de riesgo, se consiga demostrar una relación más directa. De hecho, la HbA_{1c} se ha relacionado

bien con una mayor morbilidad del recién nacido hijo de diabética, ya no sólo con la macrosomía y la hipoglucemia, sino también con la ictericia⁽³⁶⁹⁾, el distress respiratorio⁽²¹³⁾, las malformaciones⁽¹⁹⁵⁾, e incluso con un retraso de crecimiento uterino muy precoz, en el primer trimestre de la gestación. Por tanto serían deseables más datos de proteínas glucosiladas en general como buenos índices de control metabólico y su relación con los parámetros somatométricos de estos niños.

5.2.4.2. Predicitividad e inferencias causales de los parámetros somatométricos de los recién nacidos.

Como comentario previo debe empezarse diciendo que el peso, y en general todos los índices somatométricos han resultado muy difíciles de predecir, especialmente cuando se ha intentado una aproximación en conjunto. Al individualizar los grupos, sí que aparecen algunas correlaciones que vale la pena tener en cuenta.

Metodológicamente se ha seguido el mismo agrupamiento de los casos de acuerdo con los tipos de diabetes materna.

En aquellas gestantes consideradas normales a lo largo de su embarazo sólo se ha podido llegar a una predicción del índice masa corporal neonatal basados en la superficie corporal materna (Ecuación 49). La explicación corresponde sólo a un 36% del total de la variabilidad observada, pero se consigue de todas formas una muy buena discriminación con en grupo de hijos de madre diabética considerados globalmente (Figura 4.59), los cuales con la misma ecuación consiguen una regresión prácticamente de cero. A mayor superficie corporal materna pervia al embarazo mayor índice masa corporal neonatal. Esta aseveración está de acuerdo con los hallazgos comentados en los dos apartados precedentes por lo que concierne a las gestantes sin evidencia de diabetes mellitus. Se plantea aquí de nuevo una duda : ¿tiene este fenómeno una base hereditaria o bien se trata de un enmascaramiento debido a una imperfección en nuestros métodos diagnósticos de la intolerancia a los hidratos de carbono durante la gestación?. Sin embargo, al intentar extraer implicaciones de parámetros metabólicos en estos fenómenos, no se ha conseguido ninguna correlación (Apartado 4.6.4.1).

En los hijos de las diabéticas gestacionales se logra una predicción significativa del peso con un nivel de explicación muy bajo, del 27%, en un modelo donde aparecen como variables independientes la hemoglobina glucosilada promedio del tercer trimestre y la edad gesta-

cional (Ecuación 50). A mayor hemoglobina glucosilada en el tercer trimestre (que revela un peor control metabólico materno) y mayor edad gestacional, mayor peso neonatal. Se logra también una buena discriminación con un modelo no seleccionado (Figura 4.60). A pesar de su escasa correlación por separado (coeficientes Beta), la tolerancia de las variables es buena lo cual quiere decir que son independientes entre sí. Es interesante destacar que la participación de la HbA₁ apunta en la misma dirección que se había visto al intentar el análisis discriminante y que por falta de casos no llegaba a una significación estadística. Además, al tratarse aquí de un valor promedio de varias determinaciones no se le puede negar en absoluto su valor como índice objetivo de regulación glucémica materna. Respecto a la edad gestacional, puede tratarse de un efecto propio, lógico como manifestación del crecimiento fetal, o bien a un efecto de exposición más prolongada a la situación diabética. Sin embargo esta última posibilidad hubiese disminuido la tolerancia del modelo como consecuencia de una correlación entre la HbA₁ y la edad gestacional, hecho que como se ha señalado no existe. Ya ha sido comentado como Brans y cols.⁽¹⁸⁴⁾, habían rechazado la HbA_{1c}, al no encontrar correlación en su muestra entre ésta medida en el momento del parto y el peso neonatal. Posiblemente esta falta de sensibilidad se deba a no restringir los grupos a estudiar y no utilizar una aproximación multivariada que permite descubrir más relaciones.

Coinciden estos datos con los de una publicación previa realizada por el Servicio de Diabetología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona⁽³⁷⁰⁾, donde se indica una correlación positiva también entre la HbA₁ promedio del tercer trimestre y el peso de los hijos de diabética tipo A de White. Tamura y cols.⁽³⁷¹⁾ en un estudio ultrasonográfico sobre un total de 34 casos, aplican la regresión múltiple con varios modelos matemáticos basados en el diámetro biparietal y la circunferencia abdominal. Los autores no especifican el tipo de diabetes de las pacientes sometidas al estudio, pero la significación obtenida alcanza un 57%, lo cual es lógico teniendo en cuenta que efectúan una medición directa sobre la somatometría fetal. Widnes⁽³⁷³⁾ encuentra también una relación entre la macrosomía, la HbA_{1c} y la glucemia promedio en ayunas. Estas dos últimas muestran asimismo una correlación positiva. Pero también es capaz de detectar una influencia discreta del peso y talla maternos no ocurriendo lo mismo con los mismos parámetros paternos.

Bajo un punto de vista metabólico se ha encontrado correlación del peso neonatal con la ratio molar C-péptido/glucosa en cordón umbilical, la edad gestacional y la hemoglobina glucosilada promedio del tercer trimestre (Ecuación 52), con un nivel de explicación del fenómeno de un 43% y muy buena tolerancia, y de la misma ratio en forma aislada con el pliegue subcutáneo tricípital ofre-

ciendo una explicación del 37% (Ecuación 53). Se ha escogido la ratio C-péptido/glucosa como un parámetro lo más normalizado posible e índice de hiperfunción pancreática, con una mínima interferencia en su determinación. Mediante estudios de regresión bivariada, diversos autores ha demostrado correlaciones significativas, aunque no muy potentes, entre el peso (o parámetros derivados) y la insulina o el C-péptido en el plasma neonatal⁽³⁷³⁾. A la vista de estos resultados debe pensarse que los valores de las hormonas detectados en cordón son el reflejo de una situación metabólica puntual, lo cual puede explicar los bajos valores de los coeficientes de regresión. Nuevamente se ha de volver la vista al líquido amniótico como auténtica fuente de información de lo que sucede intraútero y ya se han comunicado correlaciones de la glucosa, la insulina y el C-péptido amnióticos, especialmente cuando se realizan sucesivas determinaciones y se extrae un promedio, con el peso neonatal⁽¹⁸⁵⁾.

En las diabéticas insulino dependientes es donde se ha logrado una mejor predicción del peso con una explicación significativa que alcanza el 73% de la variabilidad del fenómeno. Sin embargo llama la atención en dicho modelo (Ecuación 51) que las variables independientes sean de una parte y en sentido positivo los anticuerpos anti-insulina maternos ($\text{Beta}=0.77$) y de otra y en sentido negativo la HbA_1 de la última semana previa al parto (Beta

=-0.92). El primer hecho es importante porque como ya se ha visto, existe un claro paso de estos anticuerpos al torrente circulatorio fetal, y ya se comentaba el efecto *buffer* que pueden ejercer sobre la insulinemia. Podría plantearse pues la hipótesis de que a mayor tasa de dichos anticuerpos, mayor reservorio de insulina (de origen materno o fetal) para poder ser liberada en periodos de baja secreción fetal y contribuyendo así al desarrollo macrosómico. El segundo hecho llama la atención porque era de esperar una correlación positiva. Se pueden proponer muchas hipótesis aunque con los datos que se disponen no se pueden demostrar. Entre ellas por ejemplo una mayor tasa de hipoglucemias en la última fase de la gestación consecutivas a un tratamiento intensivo con insulino-terapia a la vista de un mal control previo. También en este grupo se involucra el hiperinsulinismo con el pliegue subcutáneo tricípital (Ecuación 54) medido en forma de ratio molar insulina/glucosa con un nivel de explicación del 53% y buena discriminación con recién nacidos de otros grupos (Figura 4.64). Kerner y cols.⁽¹⁸³⁾ encuentran una correlación bivariada significativa entre la HbA_{1c} materna en el parto y el pliegue tricípital neonatal, aunque de poca intensidad. Este hecho puede ser debido especialmente al excesivo intervalo (hasta 72 horas) tolerado entre el momento del parto y la medición del pliegue, en un momento sujeto a tantos cambios y tendencias metabólicas. En el estudio previo realizado en el Servicio de Diabetología

del Hospital Clínico⁽³⁷⁰⁾ ya se advertía la existencia de una correlación negativa entre la HbA₁ promedio del tercer trimestre y el peso neonatal. Esto puede obedecer a varios hechos. En primer lugar al ser un estudio anterior y practicado durante un periodo más dilatado de tiempo, es posible la existencia de un mayor número de diabéticas con tipos White superiores al D, en las cuales, la existencia de vasculopatía placentaria limita el peso neonatal. En la muestra aquí analizada ninguna de las diabéticas sobrepasaba esta categoría. De otra parte no se corrige dicha correlación con la edad gestacional, pudiendo ocurrir que las gestantes con peor control (y HbA₁ más elevadas) hayan presentado un mayor número de pretérminos (menor peso), apareciendo en consecuencia una asociación inversa.

Por último un dato negativo y de gran interés ha sido la imposibilidad de encontrar una correlación entre alguno de los parámetros hormonales aquí estudiados y la somatometría de los recién nacidos macrosomas en cuya madre no existe evidencia de diabetes mellitus. Tras las coincidencias encontradas y discutidas ampliamente en los apartados 5.2.2.2 y 5.2.3, cabía esperar una cierta relación de la macrosomía con el hiperinsulinismo, sin embargo ésta no se ha podido demostrar. En un estudio muy reciente aun pendiente de publicación, Kitzmiller y cols.⁽³⁷⁴⁾ han demostrado la relación de la IGF-I con la macrosomía como fenómeno aislado, sin embargo no se encuentra en los

macrosomas hijos de diabética. Los mismos autores comentan la necesidad de estudiar otros factores a fondo en estos niños, tales como la IGF-I libre, la IGF-II o los receptores para las IGF. La misma impresión obtienen Susa y cols.⁽³⁷⁵⁾ tanto en determinaciones sobre seres humanos como en animales. Este hecho es muy interesante porque refuerza la hipótesis de un patrón de crecimiento distinto entre los dos grupos y demuestra que el hecho de no hallar diferencias significativas entre dos grupos no debe presuponer la identidad de los mismos.

Por último, no se ha encontrado relación directa entre el peso u otros parámetros somatométricos y el descenso glucémico (Anexo II) al igual que han comunicado otros autores como Sosenko y cols.⁽³¹⁹⁾.

5.3. EVOLUCION METABOLICA EN LA PRIMERA SEMANA DE VIDA

5.3.1. SITUACION BASAL

No hay muchos estudios diseñados con el ánimo de buscar diferencias entre los grupos de recién nacidos aquí considerados respecto a cómo evoluciona su función pancreática a lo largo de la primera semana de vida. En nuestro caso se ha practicado el estudio utilizando un estímulo de glucosa estandarizado por vía oral al segundo, cuarto y séptimo días de vida y teniendo en cuenta en el análisis estadístico no sólo el tipo de recién nacido o el control metabólico materno, sino también el régimen de alimentación utilizado y el aporte exógeno de glucosa por si podían tener algún tipo de influencia. Como limitación del diseño cabe reconocer que el auténtico estímulo pancreático es un conjunto de principios inmediatos y no exclusivamente la glucosa. Varios trabajos como los de Zamboni y cols.⁽³⁷⁶⁾ entre otros, demuestran estas diferencias. Por este motivo se incluyó la consideración de la alimentación neonatal en el análisis estadístico, para conocer si se hallaban diferencias justificadas por este motivo y poder inferir conclusiones a tenor de los resultados. La agrupación de los hijos de diabética se ha realizado mediante los dos sistemas : tipo y control materno. Sin embargo se ha escogido éste último para

mostrar aquí debido a que detecta un mayor número de disimilitudes. Otro dato que se ha considerado ha sido la edad gestacional y puede decirse ya antes de entrar en profundidad en el tema, que ésta no mostró influencias en ninguno de los estudios realizados. Debe concluirse que las pequeñas diferencias existentes en la muestra no pesaron bajo un punto de vista funcional, en los resultados obtenidos.

Respecto a la glucemia basal se aprecia una evolución ascendente en los cuatro grupos que por sí sola es explicativa ya que la gran significación depende del efecto principal que es el día del estudio (Tabla 4.83). Las diferencias máximas se alcanzan entre el segundo y el séptimo día. Este fenómeno ha sido comunicado en la literatura por Massi-Benedetti y cols.⁽³⁷⁷⁾ y Gouédard y cols.⁽³⁷⁸⁾ entre otros, aunque sin el punto intermedio y sin otras consideraciones que el tipo neonatal. No se detectan diferencias sustanciales entre grupos para cada uno de los días considerados, confirmando los hallazgos de Lucas y cols.⁽³⁷⁹⁾. La tendencia parece persistir durante el primer mes de vida, tras lo cual la velocidad de incremento disminuye considerablemente⁽³⁷⁷⁾. También se aprecia como globalmente considerados aquellos recién nacidos alimentados con lactancia artificial presentan unas glucemias basales más elevadas. Ahora bien, al analizar conjuntamente el tipo de alimentación con el factor día, aparece

una discrepancia muy evidente según el tipo de alimentación. Si desglosamos la glucemia según tipo de alimentación (Tabla 4.105) vemos como los alimentados de forma artificial tienen una superioridad glucémica durante el segundo y cuarto día, mientras que al séptimo día, el incremento en los niños que reciben lactancia materna es muy marcado, llegando a superar sus glucemias a los que recibieron lactancia artificial. La misma evolución glucémica siguen los hijos de diabéticas mal controlados, diferenciándose de forma significativa con el resto (Figura 4.67).

La insulinemia basal ofrece escasas diferencias entre los grupos. No se detecta evolución a lo largo de la semana, aunque sí el efecto de la alimentación que es paralelo al de la glucemia (Tabla 4.84). Los niños que recibieron lactancia artificial ofrecen una estabilización de las cifras de insulinemia entre el segundo y el séptimo días, mientras que los alimentados a pecho presentan un incremento brusco entre el cuarto y séptimo días. Ciertas tendencias dentro de la muestra se ponen claramente de manifiesto al analizar el C-peptido que por una serie de razones ya comentadas anteriormente es un parámetro más preciso de la función de la célula B. En este caso se detectan los siguientes efectos (Tabla 4.85). En primer lugar existe en todos los grupos evolución significativa de los valores a lo largo de la primera semana. Pero esta

evolución sigue patrones distintos según una serie de consideraciones. En los recién nacidos normales el incremento es progresivo llegando el séptimo día a valores casi duplicados. Casi superponible es la evolución de los hijos de diabética bien controlados, mientras los mal controlados presentan ya de antemano cifras de C-péptido basal al segundo día muy superiores a la cifra máxima alcanzada por los controles y evoluciona en forma decremental, persistiendo elevada al séptimo día. Este fenómeno discrepante se explica por el propio efecto principal del tipo de recién nacido, aunque también influye globalmente el tipo de alimentación (niños con lactancia artificial presentan valores más elevados de C-péptido sobre todo en los hijos de diabética como se muestra en la tabla 4.107) y la administración de suero glucosado exógeno (los que han recibido aporte exógeno tienen mayores niveles de C-péptido sobre todo en el segundo y cuarto día y con carácter general como se aprecia en la tabla 4.111). Por último los macrosomas cuya madre no es diabética muestran una evolución distinta a los controles debido a la interacción significativa en este grupo de la del suero glucosado con el factor día.

Por último, el glucagón muestra únicamente diferencias globales debidas al hecho de haber administrado suero glucosado (Tabla 4.86). Aquellos que han recibido suero glucosado presentan una glucagonemia basal mas elevada en todos los días (Tabla 4.112).

Ante este panorama del estado hormonal basal evolutivo en estos niños puede intentarse la búsqueda de alguna explicación. La ausencia de diferencias glucémicas intergrupos aunque sí del C-peptido plantean dos preguntas

- ¿por qué mecanismo difiere la evolución glucémica según el tipo de alimentación?.

- ¿por qué los hijos de diabética mal controladas tienen estas cifras tan elevadas de C-peptido en estado basal, especialmente cuando reciben lactancia artificial?.

- ¿entonces por qué mantienen la glucemia cuando cabría esperarla más descendida?.

La primera pregunta parece residir en alguna característica relativa a la composición o técnica de administración de la leche. Es bien conocido que la lactancia materna varía sustancialmente cualitativamente durante los primeros días del puerperio, y también se conoce que cuantitativamente su secreción es escasa durante ese tiempo. Por lo tanto partimos del hecho de que los recién nacidos con lactancia artificial reciben desde el primer momento una leche de composición constante y a un volumen completo (aunque también se ajuste en cantidad durante la primera semana). En un estudio realizado por

Gentz y cols.⁽³⁸⁰⁾ donde se estudiaban 16 hijos de diabética bien controlada alimentados a pecho, se detectó un descenso del cociente respiratorio que llegó a cifras mínimas de 0.7 sobre el cuarto día de vida, coincidiendo con un incremento del β -hidroxibutirato y mostrando ambos valores una correlación inversa. La justificación ofrecida se refiere a un déficit de ingesta de hidratos de carbono que debe ser suplida por la oxidación de ácidos grasos. Este fenómeno parece no observarse en modelos animales alimentados con leche no materna. También en el estudio de Lucas⁽³⁷⁹⁾ se comprobó que los niños alimentados con lactancia artificial presentaban niveles muy inferiores de cuerpos cetónicos que los alimentados a pecho. Sin embargo ni ellos ni en este estudio se han encontrado diferencias a la hora de analizar el glucagón basal, que por el mismo razonamiento debería hallarse elevado en los niños con lactancia natural. Incluso Massi-Benedetti⁽³⁷⁷⁾ encuentra una disminución al séptimo día. Es posible que el disparo del glucagón haya tenido lugar durante el primer día (de hecho ocurre ya en la primera hora de vida como se ha comentado en el apartado 5.1) y que sea el propio metabolismo intracelular el que se automantenga en un sentido catabólico. Mayor y Cuezva⁽¹⁵⁷⁾ han demostrado en ratas como dicho incremento tiene lugar de forma precoz especialmente en la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa hepática (entre primer y segundo día) y persiste con valores máximos durante los primeros 10 días de vida.

La segunda pregunta es todavía más interesante porque hace referencia al grupo patológico estudiado. La coexistencia de glucemias equiparables a los controles con valores de C-péptido basales más elevados cumple los criterios de resistencia a la acción de la insulina comentados en el apartado 2.2.1. Como resistencia hormonal sólo hemos analizado el glucagón, encontrando que éste es mayor en los que recibieron suero glucosado exógeno, los mismos que a su vez tienen mayores niveles de C-péptido. Por lo tanto puede ser que exista un conjunto de interacciones que expliquen que los hijos de diabética con mal control, hiperinsulinémicos ya en la primera hora de vida, persistan en dicha situación (a diferencia de los hijos de diabética con buen control), desarrollen hipoglucemias más pronunciadas (como se ha visto en el apartado 5.1), lo cual de origen a una mayor respuesta de contrarregulación (aunque tardía) y obligue a la administración de suero glucosado, contribuyendo los dos factores al mantenimiento de la glucemia a pesar de la hiperfunción de la célula B del páncreas. Otro de los factores invocados en la hipersecreción insulínica ha sido el eje entero-insular. Tras estudios contradictorios^(381,382), debidos en parte a la imperfección de las técnicas analíticas, más recientemente se ha podido demostrar que existe una maduración con aumento progresivo de los valores basales de motilina, gastrina, enteroglucagón, neurotensina, polipéptido gástrico inhibitorio (GIP) y polipéptido pancreático (PP), a

lo largo de la primera semana de vida⁽¹⁵⁹⁾. Dicho estudio no detectó diferencias según el tipo de alimentación neonatal. Pero un estudio ulterior⁽¹⁶⁰⁾ ha mostrado que en los hijos de diabética y en los macrosomas la sobrecarga oral de glucosa ha provocado liberaciones más intensas y prolongadas de insulina que la misma glucosa administrada de forma parenteral, por lo que se ha propuesto el papel mediador del GIP en la potenciación de la secreción insulínica. La lactancia artificial parece además potenciar la secreción insulínica en los hijos de diabética y especialmente los mal controlados. Quizá el mayor contenido en aminoácidos de la misma estimula más a la célula B. Un estudio clásico⁽³⁸³⁾ ha demostrado mayor grosor de los pliegues subcutáneos en los niños alimentados con lactancia artificial frente a los que recibieron leche materna a igualdad de peso, indicando un mayor efecto lipogénico que podría ser atribuido a una mayor secreción insulínica.

La tercera pregunta ha quedado ya contestada con la discusión anterior.

Respecto a las ratios basales de las diferentes hormonas con la glucosa (Tablas 4.87 a 4.89), siguen una evolución paralela a la de las hormonas. La ratio insulina/C-péptido es discrepante sólo en el grupo de hijos de diabética con mal control (Tabla 4.90), que se caracteriza por su sentido ascendente, consecuencia de la evolución

descendente del C-péptido. En los otros tres grupos la tendencia es de un descenso lento llegando a los siete días a cifras consideradas normales en población adulta.

Respecto a las ratios metabólicas (Tablas 4.91 y 4.92), el grupo control presenta una gran variabilidad sospechosa de la existencia de algún factor no controlado. De todas formas, comparando en resto de grupos patológicos se comprueba que los hijos de diabética mal controlada tienen los valores más elevados, indicando una situación más anabólica que cuadraría con la menor pérdida porcentual de peso detectada en estos niños durante la primera semana de vida.

5.3.2. AREA DE SOBRECARGA Y SITUACION POSTCARGA

El área de sobrecarga es un parámetro de difícil evaluación puesto que responde de una parte a la glucosa exógena que es absorbida en el tubo digestivo, y por otra a la glucosa de producción endógena proveniente de la gluconeogénesis y glucogenolisis. Además está el efecto insulínico actuando en todo momento durante la sobrecarga y por lo tanto en función de este último las cifras alcanzadas serán distintas.

En los resultados expuestos (Tabla 4.104) se detecta una diferencia en el sentido de que los hijos de diabética mal controlados presentan de forma global unas áreas mayores, y muestran una evolución glucémica ascendente frente al resto de grupos cuya tendencia es a que se mantenga estable o tienda a la estabilidad como es el caso de los hijos de diabética con buen control. El mismo fenómeno se comprueba en los resultados relativos a las glucemias máximas alcanzadas en los primeros 60 minutos (Tabla 4.94). El tipo de alimentación y la administración de suero glucosado no parecen influir.

La interpretación de este hallazgo vuelve a plantear preguntas sobre una posible insulín resistencia ya que los valores de C-péptido a los 60 minutos son persistentemente elevados con marcadas diferencias respecto a los controles, hecho también anunciado por Misra y cols.⁽²²⁹⁾. Como ya ha sido comentado los mecanismos de insulín resistencia son muchos. En este trabajo sólo es posible valorar el efecto del glucagón y sorprendentemente encontramos que los valores finales del mismo (Tabla 4.97) siguen precisamente una secuencia evolutiva parecida al estímulo glucémico, especialmente si analizamos los incrementos del mismo. El fenómeno de incremento de glucagón es general, pero se hace más aparente en los hijos de diabética mal controlados. Publicaciones al respecto son contradictorias^(150,377). En general se acepta en los recién

nacidos normales una ausencia de supresión de la célula A ante la hiperglucemia. Pero se ha negado en el caso de los hijos de diabética. En dicho trabajo se practica la sobrecarga por vía endovenosa, lo cual, como es bien sabido⁽²²⁷⁾, produce una respuesta hormonal distinta a la que ocurre tras una sobrecarga oral. A la vista de estos resultados debe concluirse la existencia de un fenómeno característico de estos recién nacidos que puede estar parcialmente mediado por un funcionalismo peculiar de la célula A de los islotes de Langerhans, aunque debe profundizarse más el estudio del funcionalismo del receptor de insulina, de las actividades de las enzimas clave de la neoglucogénesis y de la glucolisis y del establecimiento del eje enteroinsular, sin perder de vista el tipo de alimentación que están recibiendo y los posibles aportes exógenos de glucosa, tanto por vía endovenosa como por vía oral.

Por último otro dato curioso es la homogeneización que se produce en la ratio insulina/C-peptido en situación postcarga, con valores totalmente normales y estables a diferencia de la variabilidad exhibida en la situación basal. Recordando lo que ocurre en la primera hora de vida parece como si mientras la situación metabólica se mantiene constante (cordón umbilical y ayuno preingesta) existiera un desequilibrio, mientras que al encontrarse el organismo, y en particular la célula B, en

una momento que exige un mayor dinamismo (freno de la secreción insulínica a los 60 minutos de vida, o estímulo de la misma tras las sobrecargas), se consiguiera una mayor eficiencia y regularidad. Ulteriores estudios para caracterizar todas aquellas sustancias insulin-*like* son necesarios para dilucidarlo.

5.4. PROPUESTAS SOBRE EL FUTURO DE LOS HIJOS DE DIABETICA

De los resultados presentados se puede ser optimista, ya que si el control materno es bueno parece que, como mínimo, algunos de los problemas aquí analizados deberían desaparecer. De hecho existe cada vez más ejemplos en la literatura médica que apuntan en este sentido⁽³⁸⁴⁾. Ahora bien, este control, aunque puede facilitarse enormemente con una buena educación sanitaria de las gestantes y de las mujeres diabéticas antes de quedar embarazadas, no elimina una actuación sanitaria continua durante el embarazo por parte del diabetólogo y el obstetra con la práctica necesaria de exámenes complementarios. Ejemplos de lo que ocurre cuando el mal control es dominante lo tenemos en modelos animales⁽³⁸⁵⁾ y en estudios longitudinales, algunos de ellos mostrando las consecuencias neurológicas de la hipoglucemia profunda de diagnóstico tardío^(14,15) y la asociación con la obesidad neonatal^(386,387). Más discutido está el efecto a largo plazo sobre el funcionalismo pancreático endocrino. Persson y cols.⁽³⁸⁸⁾ no encuentran diferencias a largo plazo, mientras que otros observan la persistencia de un hiperinsulinismo⁽³⁸¹⁾ incluso en los hijos de diabéticas gestacionales⁽³⁹⁰⁾ en periodos tan alejados del parto como durante la adolescencia. De los resultados aquí expuestos se infiere que como mínimo conviene un seguimiento durante

el primer año de vida puesto que el efecto del mal control se aprecia claramente al final de la primera semana. Este periodo se presta a un estudio exhaustivo puesto que permite una buena evaluación de los parámetros somatométricos y de los hábitos nutritivos.

El mejor tratamiento de la hipoglucemia consiste en evitarla para lo cual es fundamental procurar la normoglucemia durante todo el embarazo pero especialmente en las 24 horas previas al parto y durante el mismo. Parece que con una población de pacientes instruidas el buen control puede conseguirse de forma ambulatoria^(391,392), hasta llegado el momento de dar a luz⁽³⁹⁴⁾. La aplicación de las fórmulas de predicción hipoglucémica puede ayudar a la selección de los neonatos de riesgo, instaurando en ellos de forma muy precoz, ya a los 15 minutos, el control mediante la técnica de glucemias capilares, y en caso de que ésta se produzca recomendamos administrar suero glucosado al 15% a dosis de 10 ml/kg a través de una sonda nasogástrica como medida de urgencia, seguido de una perfusión de glucosa a concentración y ritmo que asegure los 8 mg/kg/día. No es prudente administrar *bolus* de glucosa por vía endovenosa, ni *bolus* de glucagón ya que pueden estimular a la célula B "recordando" la situación intraútero.

No parece que la administración de glucosa más allá de las primeras 24-48 horas de vida sea necesaria,

visto que la célula A es capaz de responder, aunque en las primeras horas de vida sea algo perezosa en su respuesta. Conviene ahora ahondar más en qué factores concomitantes (alimentación, yatrogenia), pueden contribuir a potenciar el hiperinsulinismo. Asimismo, es preciso profundizar más en el desarrollo del eje enteroinsular, conociendo su cronología y los efectos paracrinos.

En el horizonte quedan recursos terapéuticos como el diazóxido y la somatostatina que podrían constituir en el futuro un tratamiento específico de ciertos problemas (inhibición de la secreción de la célula B, bloqueo de los receptores de insulina, etc.).

Por último se debe poder ofrecer una respuesta lo más objetiva posible, a unos padres angustiados ante la posibilidad, por analogía, de que sus hijos hereden la "condición" diabética que han sufrido durante su gestación. En este sentido empiezan a aparecer estudios⁽³⁸⁵⁾ que confirman un riesgo superior en estos niños (3%), relacionado con su identidad genética (HLA B8). Debería pues reservarse el pronóstico en los hijos de diabética insulínica independiente, especialmente aquellas con ICAs positivos, en base a su trasfondo genético y a la posibilidad de un daño inmunológico de las estructuras pancreáticas endocrinas por anticuerpos e inmunocomplejos de transmisión vertical a través de la placenta.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- En las gestantes diabéticas insulino-dependientes existe un estado de insulino-resistencia durante el parto no explicable por una hiper-glucagonemia.
- 2.- La euglucemia materna durante el parto depende más del control metabólico de la diabetes materna que del tipo clínico de la misma.
- 3.- Un mal control metabólico a lo largo del embarazo se relaciona con unas peores condiciones perinatales para el feto, que presentará una mayor tendencia al sufrimiento fetal agudo.
- 4.- Existe un mecanismo de protección fetal frente a la hiper-glucemia materna extrema reproducible matemáticamente por un modelo hiperbólico de regresión no lineal múltiple.
- 5.- En los hijos de diabética existe un hiperinsulinismo en el momento del parto que se mantiene durante la primera hora de vida.

- 6.- En el momento del parto, la situación metabólica global de los hijos de diabética y macrosomas es más anabólica que en los recién nacidos normales, tendiendo a una convergencia a los 60 minutos, aunque no se consigue.
- 7.- La cinética del descenso glucémico espontáneo sigue un proceso de primer orden y por lo tanto es función de la concentración de glucosa en cordón, que a su vez es reflejo de la glucemia materna. De ahí la importancia de mantener una normogluceemia en estas gestantes durante las 24 horas previas al parto.
- 8.- Las células B de los islotes de Langerhans en el hijo de diabética son sensibles al descenso glucémico y capaces de frenar la producción de insulina a pesar de ser hipersecretantes, aunque no logran unos valores mínimos óptimos.
- 9.- Las células A de los islotes de Langerhans en los hijos de diabética con mal control son insensibles a la hipogluceemia, mientras que en los casos con buen control la respuesta es completa y adaptativa.
- 10.- El descenso glucémico patológico es debido más a un fallo de contrarregulación por parte del glucagón que a una ausencia de freno insulínico.

- 11.- Los macrosomas cuyas madres no presentaron evidencia de diabetes mellitus manifiestan un comportamiento metabólico superponible por completo a los hijos macrosómicos de diabética.

- 12.- Los anticuerpos anti-insulina maternos pasan al torrente circulatorio fetal, son responsables de parte de la actividad insulínica inmunorreactiva y están involucrados en efectos de tipo insulínico.

- 13.- La diabetes gestacional está claramente relacionada con la paridad.

- 14.- Es posible predecir el descenso glucémico absoluto de la primera hora de vida en los hijos de diabética con la edad gestacional, la paridad, la hemoglobina glucosilada del tercer trimestre, la glucemia materna en el momento del parto, y la glucemia en cordón umbilical, parámetros de obtención rápida e inmediata a la cabecera del enfermo.

- 15.- La hemoglobina glucosilada se muestra poco sensible como parámetro aislado de control para ofrecer una predicción individual de la hipoglucemia y de la macrosomía en los hijos de diabética gestacional.

- 16.- En los hijos de diabética insulino dependiente es posible predecir la macrosomía con la hemoglobina glucosilada de la última semana de gestación, y las tasas de anticuerpos anti-insulina.
- 17.- El sobrepeso materno previo al parto y la paridad se relacionan más con la macrosomía neonatal que el incremento de peso a lo largo de la gestación.
- 18.- En los hijos de diabética, el crecimiento placentario es proporcionalmente superior a los recién nacidos normales, lo cual puede conducir a una potenciación de su ya elevada oferta nutritiva.
- 19.- La diferencia de peso entre los hijos de diabética y los recién nacidos normales corresponde en parte a un incremento de tejido adiposo como consecuencia del efecto insulínico intraútero.
- 20.- Es posible predecir el estado macrosómico del recién nacido hijo de una gestante normal mediante su edad, superficie corporal, paridad, antecedentes de macrosomía y paridad.
- 21.- La glucemia neonatal sufre una evolución progresivamente ascendente durante la primera semana de vida.

- 22.- Los hijos de diabética mal controlados persisten hiperinsulinémicos durante la primera semana de vida, aunque con una tendencia a la normalización, manteniendo sus glucemias gracias al aporte parenteral de glucosa y a una insulineristencia mediada por una mayor respuesta de la célula A.
- 23.- El hiperinsulinismo de los hijos de diabética mal controlados se potencia por efecto de la lactancia artificial, mientras que no ocurre así con la lactancia materna.
- 24.- En situaciones metabólicas estables se produce un desequilibrio no explicable entre la insulinemia inmunorreactiva y el C-péptido, que tiende a desaparecer cuando se estimula el sistema.
- 25.- Los hijos de diabética con mal control presentan un balance insulina/glucagón tendente al anabolismo, que puede explicar la menor pérdida de peso de estos niños durante la primera semana de vida.

7. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CRUZ M, Tratado de Pediatría.
4ª ed. Espaxs. Barcelona, 1984
- 2.- CAHILL GF, Current Concepts of Diabetes.
En Joslin's Diabetes Mellitus,
12ª ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1985
- 3.- CABERO L., ALTIRRIBA O., Diabetis i embaràs.
En Col.lecció de Monografies Mèdiques, nº : 24.,
Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears
1ª ed. Barcelona, 1982
- 4.- STANBURY JB, WYNGAARDEN JB, FREDRICKSON DS, GOLDSTEIN
JL, BROWN MS, eds., The Metabolic Basis of Inherited
Disease.
5ª ed. McGraw Hill Book Co.. New York, 1983
- 5.- KROLEWSKI AS, WARRAW JH, Epidemiology of Diabetes
Mellitus.
En Joslin's Diabetes Mellitus,
12ª ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1985
- 6.- McFARLAND KF, HEMAYA E, Neonatal Mortality in Infants
of Diabetic Mothers.
Diabetes Care, 1985, 8 : 333-336
- 7.- HOLLINGSWORTH DR, Pregnancy, Diabetes and Birth : a
Management Guide.
1ª ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1984
- 8.- LAVIN JP, Screening of High-Risk and General Popula-
tions for Gestational Diabetes. Clinical Application
and Cost Analysis.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 24-27
- 9.- COUSTAN DR, CARPENTER MW, Detection and Treatment of
Gestational Diabetes.
Clin Obstet Gynecol, 1985, 28 : 507-515
- 10.- MACGILLIVRAY MH, Factors Influencing Fetal Growth in
Infants of Diabetic Mothers.
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1983, 2 (Suppl 1) :
S73-S80
- 11.- OLOFFSON P, LIEDHOLM H, SARTOR G, SJOBERG NO, SVEN-
NINGSEN NW, URSING D, Diabetes and Pregnancy : a 21
Year Swedish Material.
Acta Obstet Gynecol Scand, 1984, Suppl 122
- 12.- WHITE P, Classification of Obstetric Diabetes.
Am J Obstet Gynecol, 1978, 130 : 228-230

- 13.- WHITE P, Pregnancy and Diabetes, Medical Aspects.
Med Clin North Am, 1965, 49 : 1015-1024
- 14.- HAWORTH HC, McRAE KN, DILLING LA, Prognosis of Infants of Diabetic Mothers in Relation to Neonatal Hypoglycaemia.
Develop Med Child Neurol, 1976, 18 : 471-479
- 15.- FLUGE C, Neurological Findings at Follow-up in Neonatal Hypoglycemia.
Acta Paediatr Scand, 1975, 64 : 629-634
- 16.- VIDNES J, SOVIK O, Glucoseoneogenesis in Infancy and Childhood. Studies on the Glucose Production from Alanine in Three Cases of Persistent Neonatal Hypoglycaemia.
Acta Paediatr Scand, 1976, 65 : 297-305
- 17.- FRANÇOIS R, PICAUD JJ, RUITTON-UGLIENCO A, DAVID L, CARTAL MJ, BAUER D, The Newborn of Diabetic Mothers.
Biol Neonate, 1974, 24 : 1-31
- 18.- GRENET P, PAILLERETS F, BADOUAL J, GALLET JP, BABINET JM, TICHET J, Le Nouveau-né de Mère Diabétique.
Arch Franc Ped, 1972, 29 : 925-933
- 19.- De BETHMANN O, MURAT J, Surveillance des enfants de mère diabétique.
En Etat actuel du Diabète Insulino traité au cours de la grossesse, Tchoubroutsky C ed.
1^a ed. S. Karger. Paris, 1981
- 20.- SALVIOLI GP, DALLACASA P, BOTTIGLIONI F, GUERRESI E, Prognosi dei Figli nati da Madri Affete de Diabete Mellito.
Minerva Ped, 1976, 28 : 212-216
- 21.- HADDEN DR, Diabetes in Pregnancy 1985.
Diabetologia, 1986, 29 : 1-9
- 22.- LOWY C, BEARD RW, GOLDSCHMIDT JV, Outcome of Infants of Diabetic Mothers in the United Kingdom.
Diabetologia, 1984, 27 : 305 A
- 23.- LEMONS JA, VARGAS P, DELANEY JJ, Infant of the Diabetic Mother: Review of 225 Cases.
Obstet Gynecol, 1981, 57 : 187-192
- 24.- TSANG RC, BALLARD J, BRAUN C, The Infant of the Diabetic Mother: Today and Tomorrow.
Clin Obstet Gynecol, 1981, 24 : 125-147

- 25.- COWETT RM, SCHWARTZ R, The Infant of Diabetic Mother.
Ped Clin North Am, 1982, 29 : 1213-1232
- 26.- FARQUHAR JW, The Infant of the Diabetic Mother.
Clin Endocrinol Metabol, 1976, 5 : 237-264
- 27.- WIDNESS JA, COWETT RM, COUSTAN DR, CARPENTER MW, OH W
Neonatal Morbidities in Infants of Mothers with
Glucose Intolerance in Pregnancy.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 61-65
- 28.- LUFKIN EG, NELSON RL, HILL LM, MELTON LJ, O'FALLON M,
EVANS AT, An Analysis of Diabetic Pregnancies at Mayo
Clinic : 1950 - 1979.
Diabetes Care, 1984, 7 : 539-547
- 29.- KITZMILLER JL, CLOHERTY JP, DONNA M, TABATABAII A,
RUTHCHILD SB, SOSENKO J, EPSTEIN MF, SINGH S, NEFF RK
Diabetic Pregnancy and Perinatal Morbidity.
Am J Obstet Gynecol, 1978, 131 : 560-580
- 30.- OLOFSSON P, SJOBERG NO, SOLUM T, SVENNINGSSEN NW,
Changing Panorama of Perinatal and Infant Mortality
in Diabetic Pregnancy.
Acta Obstet Gynecol Scand, 1984, 63 : 467-472
- 31.- PEDERSEN J , MØLSTED-PEDERSEN L, Congenital Malforma-
tions: the Possible Role of Diabetes Care Outside
Pregnancy.
Ciba Found Symp, 1979, 63 : 265-281
- 32.- REIHER VH; FÜHRMANN K; SEMLER K, JUTZI E, BESCH W,
HAHN HJ, Der Einfluß des Kohlenhydratstoffwechsels
während der schwangerschaft insulinabhängiger Diabe-
tikerinnen auf das Neugeborene.
Zbl Gynäkol, 1984, 106 : 524-529
- 33.- DOMINICK HC, BURKART W, Kinder Diabetischer Mütter.
Monas Kinder, 1984, 132 : 886-892
- 34.- HERNANDEZ JM, GARRIDO C, GRANDE J, MARTINEZ V, REY M,
GAMEZ F, DE LA FUENTE P, Diabetes y embarazo : su
repercusión sobre el feto y el neonato. V Reunión
Anual de la Sección de Medicina Perinatal.
An Esp Pediatr, 1984, 20 : 440-441
- 35.- GALVEZ E, GALLO M, AZCONA JM, LARRACOECHEA J, HERRERA
J, HERRERO JR, PEREZ BRYAN LA, ABEHSERA M, Influencia
de la diabetes en la morbimortalidad perinatal.
Toko-Gin Pract, 1984, 43 : 133-136
- 36.- BROOK CGD, Growth Assessment in Childhood and Adoles-
cence.
1ª ed. Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1982

- 37.- FREINKEL N, METZGER BE, Pregnancy as a Tissue Culture Experience: the Critical Implications of Maternal Metabolism for Fetal Development.
Ciba Found Symp, 1979, 63 : 3-28
- 38.- OWENS JA, ALLOTA E, FALCONER J, ROBINSON JS, Effect of Restricted Placental Growth Upon Oxygen and Glucose Delivery to the Fetus.
En The Physiological Development of the Fetus and Newborn, Jones CT, Nathanielsz PW, eds.
1^a ed. Academic Press. New York, 1985, pp : 33-36
- 39.- AVERY GB, Neonatology.
2^a ed. J.B. Lippincott Co.. Philadelphia, 1981
- 40.- OWENS JA, ALLOTA E, FALCONER J, ROBINSON JS, Effect of Restricted Placental Growth Upon Umbilical and Uterine Blood Flows.
En The Physiological Development of the Fetus and Newborn, Jones CT, Nathanielsz PW, eds.
1^a ed. Academic Press. New York, 1985, pp 51-54
- 41.- KNOPP RH, MONTES A, CHILDS M, LI JR, MABUCHI H, Metabolic Adjustements in Normal and Diabetic Pregnancy.
Clin Obstet Gynecol, 1981, 24 : 21-49
- 42.- FREINKEL N, Banting Lecture 1980 : Of Pregnancy and Progeny.
Diabetes, 1980, 29 : 1023-1025
- 43.- BUNN HF, Hemoglobin Structure and Function.
En Hematology of Infancy and Childhood., Nathan DG, Osky FA, eds.
2^a ed. W.B. Saunders Co.. Philadelphia, 1981
- 44.- BATTAGLIA FC, The Comparative Physiology of Fetal Nutrition.
Am J Obstet Gynecol, 1984, 148 : 850-858
- 45.- GOODNER CJ, THOMPSON DJ, Glucose Metabolism in the Fetus in Utero : the Effect of Maternal Fasting and Glucose Loading in the Rat.
Pediatr Res, 1967, 1 : 443-451
- 46.- HAUGUEL S, CHALLIER JC, CEDARD L, OLIVE G, Metabolism in the Human Placenta Perfused in Vitro: Glucose Transfer and Utilization, O₂ Consumption, Lactate and Ammonia Production.
Pediatr Res, 1983 : 729-732
- 47.- HAY WW, SPARKS JW, BATTAGLIA FC, MESCHIA G, Maternal-Fetal Glucose Exchange: Necessity of a Three-pool Model.
Am J Physiol, 1984, 246 : E528-E534

- 48.- POTAU N, RIUDOR E, BALLABRIGA A, Insulin Receptors in Human Placenta in Relation to Fetal Weight and Gestational Age.
Pediatr Res, 1981, 15 : 798-802
- 49.- STEEL RB, MOSLEY JD, SMITH CH, Insulin and Placenta: Degradation and Stabilization, Binding to Microvillous Membrane Receptors and Amino Acid Uptake.
Am J Obstet Gynecol, 1979, 135 : 522-529
- 50.- HILL DE, Fetal Effects of Insulin.
Obstet Gynecol Annu, 1982, 11 : 133-149
- 51.- ADAM PAJ, KING KC, SCHWARTZ R, TERAMO K, Human Placental Barrier to 125-I-Glucagon Early in Gestation.
J Clin Endocrinol, 1972, 34 : 772-782
- 52.- CHEZ DA, Placental Transfer of Hexoses and Amino Acids.
En Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine, Volumen 13. 1978
- 53.- RUDOLF MJ, SHERWIN RS, Maternal Ketosis and its Effects on the Fetus.
Clin Endocrinol Metab, 1983, 12 : 413-428
- 54.- PALACIN M, LASUNCION MA, MARTIN A, HERRERA E, Decreased Uterine Blood Flow in the Diabetic Pregnant Rat does not Modify the Augmented Glucose Transfer to the Fetus.
Biol Neonate, 1985, 48 : 197-203
- 55.- HULL D, ELPHICK MC, Evidence for Fatty Acid Transfer Across the Human Placenta.
Ciba Found Symp, 1979, 63 : 75-91
- 56.- SÖNKSEN PJ, WEST TET, Growth Hormone.
En Hormones in Blood, Gray CH, James VHT, eds.
3ª ed. Academic Press Inc. London, 1979
- 57.- MERKATZ IR, ADAM PJ, The Diabetic Pregnancy. A Perinatal Perspective.
1ª ed. Grune and Stratton. New York, 1979
- 58.- HOLLINGSWORTH DR, Alterations of Maternal Metabolism in Normal and Diabetic Pregnancies: Differences in Insulin-Dependent, non Insulin-Dependent and Gestational Diabetes.
Am J Obstet Gynecol, 1983, 146 : 417-429
- 59.- HAGEN TC, Potential Significance of Human Prolactin in Gestational Metabolism.
Sem Perinat, 1982, 6 : 246-248

- 60.- LANDGRAF R, LANDGRAF-LEURS MMC, WEISSMANN A, HORL R, VON WERDER K, SCRIBA PC, Prolactin : a Diabetogenic Hormone.
Diabetologia, 1977, 13 : 99-104
- 61.- CUEZVA JM, VALCARCE V, CHAMORRO M, FRANCO A, MAYOR F, Alanine and Lactate as Gluconeogenic Substrates during Late Gestation.
FEBS, 1986, 194 : 219-223
- 62.- MARLISS EB, Fuel Fluxes in the Fasted, Fed, Pregnant and Diabetic Human.
En Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine, Volumen 13, 1978, pp : 5-22
- 63.- HERRERA E, Metabolismo intermediario durante el embarazo.
Invest Cien, 1978, 4 : 14-24
- 64.- COWET RM, SUSAN JB, KAHN CB, GILETTI B, OH W, SCHWARTZ R, Glucose Kinetics in Nondiabetic and Diabetic Women during the Third Trimester of Pregnancy.
Am J Obstet Gynecol, 1983, 146 : 773-780
- 65.- BUCHANAN TA, UNTERMAN TG, METZGER BE, BEN BT, The Medical Management of Diabetes in Pregnancy.
Clin Perinat, 1985, 12 : 625-650
- 66.- RYAN EA, O'SULLIVAN MJ, SKYLER JS, Insulin Action During Pregnancy: Studies with the Euglycemic Clamp Technique.
Diabetes, 1985, 34 : 380-389
- 67.- BAIRD JC, Some Aspects of the Metabolic and Hormonal Adaptation to Pregnancy.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl 277 : 11-18
- 68.- MILNER RDG, The Role of Insulin and Glucagon in Fetal Growth and Metabolism.
En Vth Nutricia Symposium on Nutrition and Metabolism of the Fetus and The Infant, Visser HKA ed.
1^a ed. Martinus Nijhoff Publishers. The Hague, 1978
- 69.- KAPLAN SL, GRUMBACH MM, SHEPARD TH, The Ontogenesis of Human Fetal Hormones.
J Clin Invest, 1972, 51 : 3080-3093
- 70.- HELLERSTROM C, The Life Story of the Pancreatic B-cell.
Diabetologia, 1984, 26 : 393-400
- 71.- VAN ASCHE FA, AERTS L, DE PRINS FA, The Fetal Endocrine Pancreas.
Europ J Obstet Gynec Reprod Biol, 1984, 18 : 267-272

- 72.- GRASSO S, PALUMBO G, FALLUCA F, LANZAFAME S, INDELICATO B, SANFILIPPO S, The Development and Function of the Endocrine Pancreas of Fetuses and Infants from Normal and Diabetic Mother.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl 277 : 130-135
- 73.- SOLTESZ G, AYNSLEY-GREEN A, Hyperinsulinism in Infancy and Childhood.
Ergeb Inn Med Kinderheilkd, 1984, 51 : 151-202
- 74.- CAMPBELL IL, HELLQUIST LNB, TAYLOR KW, Insulin Biosynthesis and its Regulation.
Clin Sci, 1982, 62 : 449-455
- 75.- HEDESKOV CJ, Mechanism of Glucose-Induced Insulin Secretion.
Physiol Rev, 1980, 60 : 442-509
- 76.- FELIG P, Disorders of Carbohydrate Metabolism.
En Metabolic Control and Disease, Bondy PK, Rosenberg LE, eds.
8^a ed. W.B. Saunders Co.. Philadelphia, 1980
- 77.- PARMAN ÜA, Insulin.
En Hormones in Blood, Gray CH, James VHT, eds.
3^a ed. Academic Press Inc.. London, 1979
- 78.- MALAISSE WJ, SENER AM HUTTON JC, VALVERDE I, Recognition of Insulinotropic Stimuli.
En Handbook of Diabetes Mellitus, Vol II, Brownlee M
1^a ed. John Wiley & Sons. Chichester, 1981
- 79.- DOCHERTY K, STEINER DF, Post-translational Proteolysis in Polypeptide Hormone Biosynthesis.
Ann Rev Physiol, 1982, 44 : 625-638
- 80.- PERMUTT MA, Insulin Biosynthesis and Cell Division
En Handbook of Diabetes Mellitus. Vol II, Brownlee M
1^a ed. John Wiley & Sons. Chichester, 1981
- 81.- OSTLUND RE, Granule Releasing System.
En Handbook of Diabetes Mellitus Vol. II, Brownlee M
1^a ed. John Wiley & Sons. Chichester, 1981
- 82.- BASSETT JM, Integration of Pancreatic and Gastrointestinal Endocrine Control of Metabolic Homeostasis During the Perinatal Period.
En The Physiological Development of the Fetus and Newborn, Jones CT, Nathanielsz PW, eds.
1^a ed. Academic Press. New York, 1985
- 83.- CREUTZFELD W, EBER R, New Developments in the Incretin Concept Today.
Diabetologia, 1985, 28 : 565-573

- 84.- CREUTZFELDT W, The Incretin Concept Today.
Diabetologia, 1979, 16 : 75-85
- 85.- NIELSEN JH, Effects of Growth Hormone, Prolactin and Placental Lactogen on Insulin Content and Release, and Deoxyribonucleic Acid Synthesis in Cultured Pancreatic Islets.
Endocrinology, 1982, 110 : 600-606
- 86.- WEIR GC, Glucagon in Normal Physiology and Diabetes Mellitus.
En Handbook of Diabetes Mellitus. Vol I, Brownlee M 1^a ed. John Wiley & Sons. Chichester, 1981
- 87.- GERICH JE, Somatostatin.
En Handbook of Diabetes Mellitus. Vol I, Brownlee M 1^a ed. John Wiley & Sons. Chichester, 1981
- 88.- LEFEBVRE PJ, LUYCKX AS, Glucagon.
En Hormones in Blood, Gray CH, James VHT, eds. 3^a ed. Academic Press Inc. London, 1979
- 89.- MAITLAND JE, PARRY DG, TURTLE JR, Perifusion and Culture of Human Fetal Pancreas.
Diabetes, 1980, 29 (Supl 1) : 57-63
- 90.- SUSA JB, NEAVE C, SEHGAL P, SINGER DB, ZELLER P, SCHWARTZ R, Chronic Hyperinsulinemia in the Fetal Rhesus Monkey. Effects of Physiologic Hyperinsulinemia on Fetal Growth and Composition.
Diabetes, 1984, 33 : 656-660
- 91.- PHILIPPS AF, M ROSENKRANTZ TS, RAYE J, Consequences of Perturbations of Fetal Fuels in Ovine Pregnancy.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 32-35
- 92.- SUSA JB, SCHWARTZ R, Effects of Hyperinsulinemia in the Primate Fetus.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 36-41
- 93.- CHRISTIE A, CUATRECASAS P, Peptide Hormone-induced Receptor Mobility, Aggregation and Internalization.
N Eng J Med, 1981, 305 : 77-88
- 94.- POLLET RJ, LEVEY GS, Principes of Membrane Receptor Physiology and Their Application to Clinical Medicine
Ann Intern Med, 1980, 92 : 663-680
- 95.- CZECH MP, Second Messengers.
En Handbook of Diabetes Mellitus. Vol II, Brownlee M 1^a ed. John Wiley & Sons. Chichester, 1981

- 96.- JARETT L, KIECHLE FL, Intracellular Mediators of Insulin Action.
En Vitamins and Hormones.
1^a ed. Academic Press Inc.. New York, 1984
- 97.- BLECHER M, BAR RS, Introduction to Receptors.
En Receptors and Human Disease.
1^a ed. Williams and Williams Co.. Baltimore, 1981
- 98.- LARNER J, CHENG K, SCHWARTZ C, KIKUCHI K, TAMURA S, CREAMY S, DUBLER R, GALACO G, PULLIN C, KATZ M, A Proteolytic Mechanism for the Action of Insulin Via Oligopeptide Mediator Formation.
Fed Proc, 1982, 41 : 2724-2729
- 99.- FREYCHET P, ROSSELIN G, RANCON F, FOUCHERAU M, BROER Y, Interactions of Insulin and Glucagon with Isolated Rat Liver Cells I-Binding of the Hormones to Specific Receptors.
En Hormone and Metabolic Research. Series n°: 5 Suppl
1^a ed. George Thieme Publisher. Stuttgart, 1974
- 100.- UNGER RH, Glucagon Physiology and Pathophysiology in the Light of New Advances.
Diabetologia, 1985, 28 : 574-578
- 101.- HERZBERG V, BOUGHTER JM, HILL DE, Erythrocyte Insulin Receptors.
En Red Cell : Fifth Ann Arbor Conference.
1^a ed. Alan R Liss Inc. New York, 1981
- 102.- HELDERMAN JH, Acute Regulation of Human Lymphocyte Receptors. Analysis by the Glucose Clamp Technique.
J Clin Invest, 1984, 74 : 1428-1435
- 103.- McELDUFF A, EASTMAN CJ, The Erythrocyte Insulin Receptor.
Ajebak, 1981, 59 (Pt 4) : 439-448
- 104.- KAPLAN SA, The Insulin Receptor.
J Pediatr, 1984, 104 : 327-336
- 105.- HANDRICKS SA, Insulin Binding to Erythrocytes of Normal Infants, Children and Adults: Variation with Age and Sex.
J Clin Endocrinol Metab, 1981, 52 : 969-974
- 106.- THORSSON AV, HINTZ RL, Insulin Receptors in the Newborn. Increase in Receptor Affinity and Number.
N Eng J Med, 1977, 297 : 908-912
- 107.- NEUFELD ND, KAPLAN SA, LIPPE BM, Monocyte Insulin-Receptors in Infants of Strictly Controlled Diabetic Mothers.
J Clin Endocrinol Metab, 1981, 52 : 473-476

- 108.- NEUFELD ND, KAPLAN SA, LIPPE BM, SCOTT M, Increased Monocyte Receptor Binding of (125I) Insulin in Infants of Gestational Diabetic Mothers.
J Clin Endocrinol Metab, 1978, 47 : 590-595
- 109.- BLAZQUEZ E, RUBALCAVA B, MONTESANO R, ORCI L, UNGER RH, Development of Insulin and Glucagon Binding and the Adenylate Cyclase Response in Liver Membranes of the Prenatal, Postnatal and Adult Rat : Evidence of Glucagon "Resistance".
Endocrinology, 1976, 98 : 1014-1023
- 110.- YOUNG M, Protein Turnover Rate in Early Life.
Acta Paed Acad Sci Hung, 1982, 23 : 99-117
- 111.- STRYER L, Biochemistry.
1ª ed. W.H. Freeman Co.. San Francisco, 1975
- 112.- LEHNINGER A, Bioquímica.
1ª ed. Omega. Barcelona, 1974
- 113.- HAY WW, SPARKS JW, Placental Fetal and Neonatal Carbohydrate Metabolism.
Clin Obstet Gynecol, 1985, 28 : 473-485
- 114.- OGATA ES, Carbohydrate Metabolism in the Fetus and Neonate and altered Neonatal Glucoregulation.
Ped Clin N Am, 1986, 33 : 25-45
- 115.- LILJENQUIST JE, Ketogenesis and its Regulation.
En Handbook of Diabetes Mellitus. Vol III, Brownlee M
1ª ed. John Wiley & Sons. Chichester, 1981
- 116.- MCCOWMICK K, DONLON E, DZIWIS P, Fetal Rat Hyperinsulinism and Hyperglucagonism: Effects on Hepatic Ketogenesis, Lipogenesis and Glucogenesis.
Endocrinology, 1985, 116 : 1281-1287
- 117.- SUSAN JB, GRUPPUSO PA, WIDNESS JA, DOMENECH M, CLEMONS GS, SEHGAL P, SCHWARTZ R, Chronic Hyperinsulinemia in the Fetal Rhesus Monkey Effects of Physiologic Hyperinsulinemia on Fetal Substrates, Hormones, and Hepatic Enzymes.
Am J Obstet Gynecol, 1984, 150 : 415-420
- 118.- SHAMBAUGH GE, KOEHLER RA, FREINKEL N, Fetal Fuels II Contributions of Selected Carbon Fuels to Oxidative Metabolism in Rat Conceptus.
Am J Physiol, 1977, 233 : E457-E461
- 119.- GOODNER CJ, CONWAY MJ, WERRBACH JH, Relation between Plasma Glucose Levels of Mother and Fetus during Maternal Hyperglycemia, Hypoglycemia and Fasting in the Rat.
Pediater Res, 1969, 3 : 121-127

- 120.- SCHWARTZ AL, RAIHA NCR, RALL TW, Hormonal Regulation of Glycogen Metabolism in Human Fetal Liver. I part. *Diabetes*, 1975, 24 : 1101-1112
- 121.- SCHWARTZ AL, RALL TW, Hormonal Regulation of Glycogen Metabolism in Human Fetal Liver. II part. *Diabetes*, 1975, 24 : 1113-1122
- 122.- SHERMETA DW, MENDELSON G, HALLER JA, Hyperinsulinemic Hypoglycemia of the Neonate Associated with Persistent Fetal Histology and Function of the Pancreas. *Ann Surg*, 1980, 191 : 182-186
- 123.- FIGUERAS J, BOTET F, JIMENEZ R, Fisiopatología del Crecimiento Fetal. *Arch Pediatr (Barc)*, 1980, 31 : 5-11
- 124.- HILL DJ, MILNER RDG, Insulin as a Growth Factor. *Pediatr Res*, 1985, 19 : 879-886
- 125.- PRINS FA, VAN ASSCHE FA, Insulin Levels in Amniotic Fluid and Fetal Growth. *Pediatr Pädol*, 1982, 17 : 223-229
- 126.- YOUNG M, HORN J, NOAKES DL, Protein Turnover Rate in Fetal Organs. The Influence of the Insulin. En Vth Nutricia Symposium on "Nutrition and Metabolism of the Fetus and the Infant", Visser HKA, ed. 1^a ed. Martinus Nijhoff Publishers. The Hague, 1978
- 127.- COOKE PS, NICOLL CS, Role of Insulin in the Growth of Fetal Rat Tissues. *Endocrinology*, 1984, 114 : 638-643
- 128.- SCHWARTZ R, SUSA J, Fetal Macrosomia. Animal Models. *Diabetes Care*, 1980, 3 : 430-432
- 129.- CHEZ RA, Effects of Maternal Hyperglycemia on Fetal Development. *Diabetes Care*, 1980, 3 : 435-436
- 130.- SKYLER JS, O'SULLIVAN MJ, HOLSINGER KK, The Relationship between Maternal Glycemia and Macrosomia. *Diabetes Care*, 1980, 3 : 433-434
- 131.- GOLDE DW, Growth Factors. *Ann Intern Med*, 1980, 92 : 650-662
- 132.- JOB JC, PIERSON M, Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. 1^a ed. Científico Médica. Barcelona, 1984

- 133.- HALL K, FRYKLUND L, Somatomedins.
En Hormones in Blood, Gray CH, James VHT, eds.
3^a ed. Academic Press Inc. London, 1979
- 134.- FROESCH ER, ZAPF J, Insulin-like Growth Factors and
Insulin : comparative aspects.
Diabetologia, 1985, 28 : 485-493
- 135.- MERIMEE TJ, GRANT M, TYSON JE, Insulin-like Growth
Factors in Amniotic Fluid.
J Clin Endocrinol Metab, 1984, 59 : 752-755
- 136.- STUART MC, LAZARUS L, Somatomedins.
Med J Austr, 1975, 1 : 816-820
- 137.- HINTZ RL, The Somatomedins.
Adv Pediatr, 1981, 28 : 293-317
- 138.- PHILIPS LS, VASSILOPOULOU R, Somatomedins. First of
two parts.
N Eng J Med, 1980, 302 : 371-380
- 139.- D'ERCOLE J, FOUSCHEE D.B., UNDERWOOD LE, Somatome-
din-C Receptor Ontogeny and Levels in Porcine Fetal
and Human Cord Serum.
J Clin Endocrinol Metab, 1976, 43 : 1069-1077
- 140.- SARA VR, HALL K, MISAKI M, FRYKLUND L, CHRISTENSEN
N, WETTERBERG L, Ontogenesis of Somatomedin and
Insulin Receptors in the Human Fetus.
J Clin Invest, 1983, 71 : 1084-1094
- 141.- PHILIPS LS, VASSILOPOULOU R, Somatomedins. Second of
two parts.
N Eng J Med, 1980, 302 : 438-446
- 142.- GLUCKMAN PD, BRINSMEAD F, Somatomedin in Cord Blood.
Relationship to Gestational Age.
J Clin Endocrinol Metab, 1976, 43 : 1378-1381
- 143.- BENNET A, WILSON DM, LIU F, NAGASHIMA R, ROSENFELD
RG, HINTZ RL, Levels of Insulin-like Growth Factors
I and II in Human Cord Blood.
J Clin Endocrinol Metab, 1983, 57 : 609-612
- 144.- LIU KS, WANG CY, MILLS N, GYVES M, ILAN J, Insulin
Related Genes Expressed in Human Placenta from
Normal and Diabetic Pregnancies.
Proc Nat Acad Sci, 1985, 82 : 3867-3870
- 145.- PATEL MS, VAN LELYVELD P, HANSON RW, The Development
of the Pathways of Glucose Homeostasis in the New-
born.
En Biochemical Development of the Fetus and Neonate,
Jones Ct ed.
1^a ed. Elsevier Biomedical Press. Amsterdam, 1982

- 146.- JIMENEZ R, FIGUERAS J, BOTET F, Procedimientos diagnóstico-terapéuticos en Neonatología.
1ª ed. Espaxs. Barcelona, 1987
- 147.- BERNARD C, Introduction à l'étude de la Médecine Expérimentale
Paris, 1865
- 148.- COWET RM, SCHWARTZ R, The Role of Hepatic Control of Glucose Homeostasis in the Etiology of Neonatal Hypo and Hyperglycemia.
Sem Perinat, 1979, 3 : 327-340
- 149.- 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 : 49-52
- 150.- SPERLING MA, Integration of fuel Hoemostasis by Insulin and Glucagon in the Newborn.
Monogr Paediatr, 1982, 16 : 39-58
- 151.- HETENYI G, COWAN JS, Glucoregulation in the Newborn.
Can J Physiol Pharmacol, 1980, 58 : 881-888
- 152.- PERSSON B, Carbohydrate and Lipid Metabolism in the Newborn.
Acta Chir Scand (Suppl), 1980, 498 : 56-60
- 153.- JAFFE R, HASHIDA Y, YUNIS EJ, The Endocrine Pancreas of the Neonate and Infant.
Perspec Pediat Pathol, 1982, 7 : 137-165
- 154.- KOVAR I, HARVEY D, Endocrine Changes in the Newborn Period.
Clin Endocrinol Metabol, 1981, 10 : 73-87
- 155.- PHILIPPS AF, DUBIN JW, MATTY PJ, RAYE JR, Influence of Exogenous Glucagon on Fetal Glucose Metabolism and Ketone Production.
Pediatr Res, 1983, 17 : 51-56
- 156.- FRANÇOIS R, Regulation de la glycémie chez le nouveau-né.
Pédiatrie, 1977, 32 : 187-200
- 157.- MAYOR F, CUEZVA JM, Hormonal and Metabolic Changes in the Perinatal Period.
Biol Neonate, 1985, 48 : 185-196
- 158.- CUEZVA JM, PATEL MS, Effect of Glucose and Insulin Administration on Hepatic Adenylate Energy Charge and the Cytosolic Redox State in the Neonates of Normal and Insulin Treated Rats.
Biol Neonate, 1985, 48 : 221-227

- 159.- LUCAS A, BLOOM ASR, AYNSLEY-GREEN A, Postnatal Surges in Plasma Gut Hormones in Term and Preterm Infants.
Biol Neonate, 1982, 41 : 63-67
- 160.- OLIVEN A, KING KC, KALHAN SC, Gastrointestinal Enhanced Insulin Release in Response to Glucose in the Newborn Infant.
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1986, 5 : 20-25
- 161.- RUBINAT M, Valoración de la paratormona y calcitonina en el recién nacido. Relación con el metabolismo fosfo-cálcico en diferentes estados neonatales Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona. 1985
- 162.- FOSTER DW, Diabetes Mellitus.
En Harrison's Principles of Internal Medicine, Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG Wilson JD, eds.
9ª ed. McGraw Hill Book Co.. New York, 1980, pp : 1741-1755
- 163.- FARRERAS P, ROZMAN C, eds., Medicina Interna
4ª ed. Marín. Barcelona, 1978
- 164.- CHURCHILL JA, BERENDES HW, NEMORE J, Neuropsychological Deficits in Children of Diabetic Mothers.
Am J Obstet Gynecol, 1969, 105 : 257-268
- 165.- WHITE P, Pregnancy Complicating Diabetes.
Am J Med, 1949, 7 : 609
- 166.- PEDERSEN J, MØLSTED-PEDERSEN J, Prognosis and Outcome of Pregnancy in Diabetes.
Acta Endocrinol, 1965, 50 : 70-78
- 167.- NATIONAL DIABETES DATA GROUP, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other Categories of Glucose Intolerance.
Diabetes, 1979, 28 : 1039-1057
- 168.- ORGANIZING COMMITTEE, Summary and Recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 123-126
- 169.- FREINKEL N, METZGER BE, PHELPS RL, DOOLEY SL, OGATA ES, RADVANY RM, BELTON A, Gestational Diabetes Mellitus.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 1-7
- 170.- KÜLH C, JORNES PJ, ANDERSEN O, Etiology and Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 66-70

- 171.- TYSSON JF, FELIG P, Medical Aspects of Diabetes in Pregnancy and Diabetogenic Effects of Oral Contraceptives.
Med Clin North Am, 1971, 55 : 947-960
- 172.- KÜLH C, HORNESS PJ, Endocrine Pancreatic Function in Women with Gestational Diabetes.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl. 277 : 19-23
- 173.- HORNNES PJ, KÜLH C, Gastrointestinal Hormones and Cortisol in Normal Pregnant Women and Women with Gestational Diabetes.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl 277 : 24-26
- 174.- ANDERSEN O, KÜLH K, BUCH I, Insulin Receptors in Normal Pregnant Women and Women with Gestational Diabetes.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl 277 : 27-30
- 175.- LERARIO AC, WAJCHENBERG BL, EL ANDERE W, OHNUMA LY, MONACI J, SANKOWSKY M, TOLEDO IT, GERMECK O, Sequential Studies of Glucose Tolerance and Red Blood Cell Insulin Receptors in Normal Human Pregnancy.
Diabetes, 1985, 34 : 780-786
- 176.- MANDARINO LJ, CAMPBELL PJ, GOTTESMAN IS, GERICH JE, Abnormal Coupling of Insulin Receptor Binding in Non-Insulin Dependent Diabetes.
Am J Physiol, 1984, 247 : E688-E692
- 177.- GILLMER MDG, BEARD RW, BROOKE FM, OAKLEY NW, Carbohydrate Metabolism in Pregnancy, Part I - Diurnal Plasma Glucose Profile in Normal and Diabetic Women.
Br Med J, 1975, 3 : 399-404
- 178.- DUNCAN JM, On Puerperal Diabetes.
Trans Obst Soc Lond, 1882, 4 : 256-285
- 179.- LECORCHE D, Du diabète : dans ses rapports avec la vie utérine, la menstruation et la grossesse.
Ann Gynecol, 1885, 24 : 257-273
- 180.- AVERY GB, Neonatology.
1^a ed. Lippincott. Philadelphia, 1975
- 181.- SZABO AJ, SZABO O, Placental Free-Fatty-acid Transfer and Fetal Adipose-tissue Development : an Explanation of Fetal Adiposity in Infants of Diabetic Mothers.
Lancet, 1974, II, 498-499
- 182.- PEDERSEN J, BOJEN-MÖLLER B, PULSEN H, Blood Sugar in Newborn Infants of Diabetic Mothers.
Acta Endocrinol, 1954, 15 : 33-52

- 183.- KERNER JA, STEVENSON DK, HATTNER JA, COHEN RS, SCHWARTZ HC, SUNSHINE P, Evidence for the Possible Relationship of Neonatal Skinfold Thickness to Maternal Glucose Metabolism During the Third Trimester. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1982, 1 : 59-62
- 184.- BRANS YW, SHANNON DL, HUNTER MA, Maternal Diabetes and Neonatal Macrosomia. II Neonatal Anthropometric Measurements. *Early Hum Dev*, 1983, 8 : 297-305
- 185.- FALLUCA F, GARGIULO P, TROILI F, ZICARI D, PIMPINELLA G, MALDONATO A, MAGGI E, GERLINI G, PACHI A, Amniotic Fluid Insulin, C-peptide Concentrations and Fetal Morbidity in Infants of Diabetic Mothers. *Am J Obstet Gynecol*, 1985, 153 : 534-540
- 186.- WEISS PAM, HOFFMAN H, WINTER R, PURSTNER P, LICHTENEGGER W, Amniotic Fluid Glucose Values in Normal and Abnormal Pregnancies. *Obstet Gynecol*, 1985, 65 : 333-339
- 187.- NEWMAN RL, TUTERA G, The Glucose-Insulin Ratio in Amniotic Fluid. *Obstet Gynecol*, 1976, 47 : 599-601
- 188.- STANGENBERG M, PERSSON B, VACLAVINKOVA V, Amniotic Fluid Volumes and Concentrations of C-Peptide in Diabetic Pregnancies. *Br J Obstet Gynecol*, 1982, 89 : 536-542
- 189.- GRECO AV, REBUZZI AG, SERRI F, ALTOMONTE L, GHIRLANDA G, MANNA R, MONETA E, Amniotic Fluid Content of Glucose, C-Peptide and Insulin in Normal and Diabetic Pregnancies. *Horm Metabol Res*, 1984, 16 (Suppl) : 180-182
- 190.- TZINGOUNIS VA, LUTRADIS D CH, AGRAPIDIS CH D, TROUVAS DX, Maternal and Fetal Serum and Amniotic Fluid Cortisol and Insulin Levels in Gestational Diabetes. *IRSC Med Sci*, 1985, 13 : 582-583
- 191.- NARBONA JC, SIMON MA, FAJO G, GAIRI JM, KRAUEL J, BARAIBAR R, Estudio de las malformaciones congénitas en 204 hijos de madres diabéticas. V Reunión Anual de la Sección de Medicina Perinatal. *An Esp Pediatr*, 1984, 20 : 443-444
- 192.- BENNET PH, WEBNER C, MILLER M, Congenital anomalies in the Diabetic and Prediabetic Pregnancy. *Ciba Found Symp*, 1979, 63 : 207 - 225

- 193.- KOPPE JG, SMORENBERG SCHOORL ME, VAN DEN BERG-LOONEN EM, MILLS JL, Diabetes, Congenital Malformations and HLA-type.
En Intensive Care in the Newborn, Stern L, Bard H, Fris-Hansen B, eds.
1^a ed. Masson USA. New York, 1983
- 194.- FÜHRMAN K, Congenital Malformations in the Infant of Diabetic Mother.
En Proceedings of the First International Symposium of Disturbances in Carbohydrate Metabolism during Pregnancy. Graz, 1986
- 195.- MILLER E, HARE JW, CLOHERTY JP, DUNN PJ, GLEASON RE, SOELDNER JS, KITZMILLER JL, Elevated Maternal Hemoglobin Alc in Early Pregnancy and Major Congenital Anomalies in Infants of Diabetic Mothers.
N Eng J Med, 1981, 304 : 1331-1334
- 196.- TSAKALAKOS N, MACFARLANE CM, TALJAARD JJF, Evidence of Hypoxaemia and Distribution of Minor Haemoglobin Components in the Cord Blood of Neonates Born to Diabetic Mothers.
S Afr Med J, 1985, 67 : 628-632
- 197.- MACFARLANE CM, TSAKALAKOS N, Evidence of Hyperinsulinaemia and Hypoxaemia in the Cord Blood of Neonates Born to Mothers with Gestational Diabetes.
S Afr Med J, 1985, 67 : 81-84
- 198.- TERAMO KA, WIDNESS JA, CLEMONS GK, VOUTILAINEN P, MCKINLAY S, SCHWARTZ R, Relationship of Fetal Erythropoietin to Amniotic Fluid C-peptide Levels in Diabetic Pregnancy.
Proceedings of the Society for Gynecologic Investigation, 1986, pp : 161. Toronto
- 199.- WIDNESS JA, PIASECKI GJ, CLEMONS GK, OH W, JACKSON BT, Graded Hyperinsulinemia in Fetal Sheep : Effects on Oxygenation and Plasma Erythropoietin.
Proceedings of the Society for Gynecologic Investigation, 1986, pp : 186. Toronto
- 200.- PEDERSEN JF, MØLSTED-PEDERSEN, MORTENSEN HB, Fetal Growth Delay and Maternal Hemoglobin Alc in Early Diabetic Pregnancy.
Obstet Gynecol, 1984, 64 : 351-352
- 201.- STUART MJ, ELRAD H, GRAEBER JE, HAKANSON DO, SUNDERJI SG, BARVICHAK MK, Increased Synthesis of Prostaglandin Endoperoxides and Platelet Hyperfunction in Infants of Mothers with Diabetes Mellitus.
J Lab Clin Med, 1979, 94 : 12-17

- 202.- STUART MJ, SUNDERJI SG, ALLEN JB, Decreased Prosta-
cyclin Production in the Infant of Diabetic Mother.
J Lab Clin Med, 1981, 98 : 412-416
- 203.- STUART MJ, SUNDERJI SG, WALENGA RW, SETTY BNY,
Abnormalities in Vascular Arachidonic Acid Metabo-
lism in the Infant of the Diabetic Mother.
Br Med J, 1985, 290 : 1700-1702
- 204.- KAAPA P, KINP M, VIINIKKA L, YLIKORKALA O, Plasma
six-keto-prostaglandin Fla and Endocrine Pancreatic
Function in the Newborn Infant of the Diabetic
Mother.
Biol Neonate, 1985, 48 : 65-69
- 205.- ROBERT MF, NEFF RK, HUBELL JP, TAEUSCH HW, AVERY ME,
Correlación entre diabetes materna y síndrome respi-
ratorio en el recién nacido.
N Eng J Med (ed esp), 1972, 113 : 19-24
- 206.- ZAPATA A, GRANDE C, HERNANDEZ JM, MARTINEZ I, PEREZ
J, GONZALEZ A, DE LA FUENTE P, Hiperfunción pancreá-
tica del feto : su repercusión en la biosíntesis del
surfactante pulmonar. V Reunión Anual de la Sección
de Medicina Perinatal.
An Esp Pediatr, 1984, 20 : 440
- 207.- ZAPATA A, MARTINEZ I, GRANDE C, HERNANDEZ JM, PEREZ
J, GONZALEZ A, QUERO J, DE LA FUENTE P, Síndrome de
Distress Respiratorio del hijo de madre diabética :
estudio en líquido amniótico de diferentes regula-
dores hormonales de la biosíntesis del surfactante
pulmonar. V Reunión Anual de la Sección de Medicina
Perinatal.
An Esp Pediatr, 1984, 20 : 441-442
- 208.- FERRONI KM, GROSS TL, SOKOL RJ, CHICK L, What Af-
fects Pulmonary Maturation during Diabetic Pregnancy
Am J Obstet Gynecol, 1984, 150 : 270-274
- 209.- TYDEN O, ERIKSSON UJ, BERNE C, Fetal Lung Maturation
in Diabetic Pregnancy.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl 277 : 101-106
- 210.- DUCHOIS MA, GYVES MT, MERKATZ IR, Diabetes and
Pregnancy.
En Behrman's Neonatal-Perinatal Medicine, Fanaroff
AA, Marín RJ, eds.
3ª ed. Mosby. St. Louis, 1983
- 211.- LANGER O, COHEN WR
Persistent Fetal Bradycardia During Maternal Hypo-
glycemia
Am J Obstet Gynecol, 1984, 149 : 688-690

- 212.- RELLER MD, TSANG RC, MEYER RA, BRAUN CP, Relationship of Prospective Diabetes Control in Pregnancy to Neonatal Cardiorespiratory Function.
J Pediatr, 1985, 106 : 86-90
- 213.- WALTER FJ, SIASSI B, KING J, WU P Y-K, Cardiac Output in Infants of Insulin-Dependent Diabetic Mothers.
J Pediatr, 1985, 107 : 109-114
- 214.- BERHMANN RE, Infants of Diabetic Mothers.
En Vaughan VC, McKay RS, Berhman RE, eds., Nelson Textbook of Pediatrics. pp : 466-467
11^a ed. W.B. Saunders Co.. Philadelphia, 1979
- 215.- GIMOVSKY ML, CARITIS SN, Diagnosis and Management of Hypoxic Fetal Heart Rate Patterns.
Clin Perinatol, 1982, 9 : 313-324
- 216.- WIBLE JL, PETRIE RH, KOONS A, PEREZ A, The Clinical Use of Umbilical Cord Acid-Base Determinations in Perinatal Surveillance and Management.
Clin Perinatol, 1982, 9 : 387-398
- 217.- HILL A, VOLPE J, Hipoxic Ischemic Brain Injury in the Newborn.
Sem Perinatol, 1982, 6 : 25-41
- 218.- LAGERCRANTZ H, BISTOLETTI P, Catecholamine Release in the Newborn Infant at Birth.
En Intensive Care of the Newborn.
1^a ed. Masson USA. New York, 1981
- 219.- WAELBROECK M, The pH Dependence of Insulin Binding.
J Biol Chem, 1982, 257 : 8284-8291
- 220.- DE PIRRO R, BERTOLI A, FUSCO A, TESTA I, GRECO AV, LAURO R, Effect of Dexamethasone and Cortisone on Insulin Receptors in Normal Human Male.
J Clin Endocrinol Metab, 1980, 51 : 503-507
- 221.- FANTUS IG, SAVIOLAKIS GA, HEDO JA, GORDEN P, Mechanism of Glucocorticoid-induced Increased Insulin Receptors of Cultured Human Lymphocytes.
J Biol Chem, 1982, 257 : 8277-8283
- 222.- GOODMAN LS, GILMAN A, The Pharmacological Basis of Therapeutics.
5^a ed. Macmillan Publishing Co. New York, 1975
- 223.- WHITE P, Diabetes Mellitus in Pregnancy
Clin Perinat, 1974, 1 : 331-347

- 224.- O'SULLIVAN JB, MAHAM CM, CHARLES D, DARROW RV, Screening Criterion for High Risk Gestational Diabetic Patients.
Am J Obstet Gynecol, 1973, 116 : 895-900
- 225.- HOLLINGSWORTH DR, Endocrine and Metabolic Homeostasis in Diabetic Pregnancy.
Clin Perinat, 1983, 10 : 593-614
- 226.- HOEKSTRA JBL, VAN RIJN HJM, ERKELENS DW, THIJSEEN JHH, C-Peptide.
Diabetes Care, 1982, 5 : 438-446
- 227.- FALORNI A, FRACASSINI F, MASSI F, MAFFEI S, Glucose Metabolism and Insulin Secretion in the Newborn Infant Comparisons Between the Responses Observed the First and Seventh Day of Life to Intravenous and Oral Glucose Tolerance Test.
Diabetes, 1974, 23 : 172-178
- 228.- HUGHES WT, BUESCHER ES, Pediatric Procedures.
2^a ed. WB Saunders Co.. Philadelphia, 1980
- 229.- MISRA PK, SHARMA B, SINGH SK, AGARWAL CG, Oral Glucose Tolerance Test in Newborns.
Indian Pediatr, 1978, 15 : 459-462
- 230.- BROWN EG, SWEET AY, Neonatal Necrotizing Enterocolitis.
1^a ed. Grune and Stratton. New York, 1980
- 231.- PALMER JD, An Introduction to Biological Rhythms.
1^a ed. Academic Press Inc.. New York, 1976
- 232.- BUENO M, Procedimientos diagnósticos en Pediatría.
1^a ed. Espaxs. Barcelona, 1986
- 233.- HERNANDEZ M, Curvas de crecimiento.
1^a ed. Garsi. Madrid, 1985
- 234.- BARRET DA, WHITTE DL, Is Dextrostix Adequate to Assess Neonatal Hypoglycemia? (letter).
J Pediatr, 1976, 88 : 1072
- 235.- DORCHY H, LOEB H, Evaluation of a Dextrostix Scale for Hypoglycemia.
Helv Paediatr Acta, 1974, 29 : 565-573
- 236.- DORCHY H, LOEB H, Correlation of Dextrostix Values with True Glucose in the Range Less than 50 mg/dl (letter).
J Pediatr, 1976, 88 : 692-693

- 237.- KORCHSINSKY T, DANNEHL K, GRIES FA, Reflolux^(R), ein neuer testsystem zur blutglucose-Self-bestkontrolle für diabetiker.
Dtsch Med Wschr, 1984, 109: 991-993
- 238.- BOEHRINGER MANNHEIM, Instrucciones de Servicio de Reflocheck-Glucose.
1ª ed. Boehringer Mannheim. Mannheim, 1984
- 239.- RAYMAN G, SPENCER PD, TILLYER CR, WISE PH, Evaluation of a Self-Calibrating Blood Glucose Monitor.
Diabetes Care, 1984, 7 : 378-380
- 240.- BECKMAN Co., Glucose Chemistry Module. Operating and Service Instructions.
Beckman Instruments Inc.. Brea (California), 1981
- 241.- DI MARIO U, FALLUCA F, GARGIULO P, TIBERTI C, SCARDELLATO A, ARDUINI P, PACHI A, ANDREANI D, Insulin-anti-insulin Complexes in Diabetic Women and their Neonates.
Diabetologia, 1984, 27 : 83-86
- 242.- KANSAL PC, BANDISODE MS, BOSHELL BR, Determination of Insulin Antibodies.
Horm Metab Res, 1979, 11 : 187
- 243.- LABORATORIO DE HORMONOLOGIA DEL HCP, Técnica para la determinación de los anticuerpos anti-insulina.
Protocolos propios. 1985
- 244.- MORGAN CR, LAZAROW A, Immunoassay of Insulin : Two Antibody System.
Diabetes, 1972, 21 (Suppl 2) : 661
- 245.- WILSON MA, MILES LM, Radioimmunoassay of Insulin. En Clinical and Biochemical Analysis Series. Volumen nº 5, Handbook of Radioinmunoassay. Abraham GE ed.
1ª ed. Marcel Dekker Inc. New York, 1977
- 246.- LABORATORIO DE HORMONOLOGIA DEL HCP, Técnica para la determinación de insulina por RIA.
Protocolos propios. 1985
- 247.- BLOCK MB, PILDES RS, MOSSABHOY NA, STEINER DF, RUBENSTEIN AH, C-Peptide Immunoreactivity (CPR): A New Mehtod for Studying Infants of Insulin Treated Diabetic Mothers.
Pediatrics, 1974, 53 : 923-928

- 248.- KANEKO T, OKA H, MUNEMURA M, ODA T, SUZUKI H, YASUDA H, YANAIHARA N, NAKAGAWA S, MAKEBE K, Radioimmunoassay of Human Proinsulin C-Peptide Using Synthetic Human Connecting Peptide.
Endocrinol Jap, 1974, 21 : 141-145
- 249.- LABORATORIO DE HORMONOLOGIA DEL HCP, Técnica para la determinación del C-peptido por RIA.
Protocolos propios. 1985
- 250.- UNGER RH, EISENTRAUT AM, MCCALL MS, KELLER S, LANZ HC, MADISON LL, Glucagon Antibodies and their use for the Immunoassay of Glucagon.
Proc Soc Exp Biol Med, 1979, 102 : 621-623
- 251.- HARRIS V, FALOONA GR, UNGER RH, Glucagon.
En Methods of Hormone Radioimmunoassay, Jaffe BM, Behrman HR, eds.
1ª ed. Academic Press Inc. New York, 1978
- 252.- LABORATORIO DE HORMONOLOGIA DEL HCP, Técnica para la determinación del Glucagón por RIA.
Protocolos propios. 1985
- 253.- McDONALD JM, DAVIS JE, Glycosylated Hemoglobins and Diabetes Mellitus.
Human Pathology, 1979, 10 : 279-291
- 254.- GAREL MC, BLOUQUIT Y, MOLKO F, ROSA J, HbA1c: A Review on its Structure, Biosynthesis, Clinical Significance and Methods of Assay.
Biomedicine, 1979, 30 : 234-240
- 255.- PECOPARO RE, GRAF RJ, HALTER JB, BEITER H, PORTE D, Comparison of a Colorimetric Assay for Glycosylated Hemoglobin with Ion-exchange Chromatography.
Diabetes, 1979, 28 : 1120-1125
- 256.- EDITORIAL, National Diabetes Data Group : Report of the Expert Committee on Glucosylated Hemoglobin.
Diabetes Care, 1984, 7 : 602-606
- 257.- MAYER TK, FREEDMAN ZR, Protein Glycosylation in Diabetes Mellitus: A Review of Laboratory Measurements and of their Clinical Utility.
Clin Chim Acta, 1983, 127 : 147-184
- 258.- WILLEY DG, ROSENTHAL MA, CALDWELL S, Glycosylated Haemoglobin and Plasma Glycoprotein Assays by Affinity Chromatography.
Diabetologia, 1984, 27 : 56-58

- 259.- TALWAR D, BARR BB, KESSON CM, ROBB DA, Determination of Glycosylated Adult and Foetal Haemoglobins by Affinity Chromatography.
Clin Chim Acta, 1983, 128 : 61-67
- 260.- MAIER D, BOYD JJ, SALKIE ML, Hemoglobin A1c Determination (letter).
Clin Biochem, 1979, 12 : 147
- 261.- HELENA LABORATORIES, Glyco Hb Quik Column Procedure. Helena Laboratories Inc.. Beaumont (Texas), 1983
- 262.- SINGER K, CHERNOFF A, SINGER L, Studies on Abnormal Hemoglobins. Their demonstration in Sickle Cell Anemia and Other Hematologic Disorders by Means of Alkali Denaturation.
Blood, 1951, 6 : 413-428
- 263.- LABORATORIO DE HEMATOLOGIA DEL HCP, Técnica para la determinación de la hemoglobina fetal. Protocolos propios. 1985
- 264.- BRION L, FLEISCHMAN AR, SCHWARTZ GJ, Evaluation of Four Length-Weight Formulas for Estimating Body Surface Area in Newborn Infants.
J Pediatr, 1985, 107 : 801-803
- 265.- DIEM K, LENTNER C, Tablas científicas, Geigy División Farmacéutica.
7ª ed. Documenta Geigy. Barcelona, 1975
- 266.- BENHARD S, Estructura y función de las enzimas.
1ª ed. Blume. Madrid, 1977
- 267.- BOWMAN J, RAUD M, Biofarmacéutica y farmacocinética. En Farmacología: Bases químicas y patológicas.
2ª ed. Interamericana. Barcelona, 1980
- 268.- BOXENBAUM HG, RIEGELMAN S, ELASHOFF RM, Statistical Estimation in Pharmacokinetics.
J Pharmacokinet Biophar, 1974, 2 : 123-148
- 269.- AIKAKE H, An Information Criterion (AIC).
Math Sci, 1976, 14 : 5-9
- 270.- YAMAOKA K, TANIGAWARA Y, NAKAGAWA T, UNO T, A Pharmacokinetic Analysis Multiprogram for Microcomputers
J Pharm Dyn, 1981, 4 : 879-885
- 271.- PISKUNOV N, Cálculo diferencial e integral.
1ª ed. Montaner y Simón. Barcelona, 1970

- 272.- SOKAL RR, ROHLF FJ, Biometry.
2^a ed. W H Freeman and Co.. San Francisco, 1981
- 273.- DOMENECH JM, Bioestadística.
4^a ed. Herder. Barcelona, 1982
- 274.- WALONICK DS, StatPac : Statistical Analysis Package
for the IBM PC.
2^a ed. Walonick Ass.. Minneapolis, 1985
- 275.- NORUSIS MJ, SPSS/PC+ for the IBM PC/XT/AT.
1^a ed. SPSS Inc.. Chicago, 1984
- 276.- NORUSIS MJ, Advanced Statistics for the IBM PC/XT/AT
1^a ed. SPSS Inc.. Chicago, 1986
- 277.- DONNER AP, CUNNINGHAM DA, The Use of Multivariate
Analysis of Variance in Physiological Research : the
two-group case.
Med Sci Sports Exerc, 1983, 15 : 545-548
- 278.- DIAMOND GA, FORRESTER JS, Clinical Trials and Sta-
tistical Verdicts, Probable Grounds for Appeal.
Ann Intern Med, 1983, 98 : 385
- 279.- GODFREY K, Statistics in Practice: Simple Linear
Regression in Medical Research.
N Eng J Med, 1985, 313 : 1629-1636
- 280.- KÜHL C, HORNNES PJ, ANDERSEN O, Aetiological Factors
in Gestational Diabetes.
En Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the
Newborn, Shuteherland HW, Stowes JM, eds.
1^a ed. Churchill-Livingsstone. Edinburgh, 1984
- 281.- WARD WK, JOHNSTON CLW, BEARD JC, BENEDETTI TJ,
HALTER JB, PORTE D, Insulin Resistance and Impaired
Insulin Secretion in subjects with Histories of
Gestational Diabetes Mellitus.
Diabetes, 1985, 34 : 861-869
- 282.- FIORE R, MALDONATO A, ZICARI D, PIMPINELLA G, GAR-
GIULO P, TINELLI FP, ARACHI S, PACHI A, FALLUCA F,
Endocrine Pancreatic Function in Insulin-Dependent
Diabetic Pregnant Women.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl 277 : 31-36
- 283.- BUNN HF, CAHILL GF, Glycosylated Hemoglobins.
En Harrison's Principles of Internal Medicine,
Update I, Isselbacher KJ et al., eds.
1^a ed. McGraw Hill Book Co.. New York, 1981

- 284.- GOLDSTEIN DE, Is Glycosylated Hemoglobin Clinically Useful?
N Eng J Med, 1984, 310 : 384-385
- 285.- EDITORIAL, Glucosilación y enfermedad.
The Lancet (Ed. Española), 1984, 5 : 345-347
- 286.- GADJOS A, Glycosylated Hemoglobins. Their Importance in the Diabetic Patient.
Nouv Presse Med, 1979, 8 : 2613-2616
- 287.- NATHAN DM, SINGER DE, HURXTHAL K, GOODSOM JD, The Clinical Information Value of the Glycosylated Hemoglobin Assay.
N Eng J Med, 1983, 310 : 341-346
- 288.- KOENIG RJ, CERAMI A, Glycohemoglobins in the Adult Erythrocyte.
Curr Top Hematol, 1979, 2 : 59-73
- 289.- FADEL HE, HAMMOND SD, HUFF TA, HARP RJ, Glycosylated Hemoglobins in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus.
Obstet Gynecol, 1979, 54 : 322-326
- 290.- VINTZILEOS AM, THOMPSON JP, Glycohemoglobin Determinations in Normal Pregnancy and in Insulin-Dependent Diabetics.
Obstet Gynecol, 1980, 56 : 435-439
- 291.- PETERSON CM, JOVANOVIC L, Glycosylated Proteins in Normal and Diabetic Pregnancy.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl 277 : 107-111
- 292.- JACQUES C, NORTH ML, PINGET M, MOELGLIN D, MAYER S, GANDAR R, DORNER M, L'hémoglobine A1c et ses variations au cours de la grossesse.
Presse Méd, 1983, 12 : 673-676
- 293.- LOPES P, BOUDART D, LEMORT JP, LERAT MF, Evolution des Taux d'Hémoglobine Glycosylée au cours de la Grossesse Normale.
J Gyn Obst Biol Repr, 1982, 11 : 237-239
- 294.- WORTH R, POTTER JM, DRURY J, FRASER RB, CULLEN DR, Glycosylated Haemoglobin in Normal Pregnancy : a Longitudinal Study with Two Independent Methods.
Diabetologia, 1985, 28 : 76-79
- 295.- McFARLAND KF, CATALANO EW, KEIL JE, McFARLAND DE, Glycosylated Hemoglobin in Diabetic and Nondiabetic Pregnancy.
Southern Med J, 1981, 74 : 410-42

- 296.- MADSEN H, DITZEL J, HANSEN P, HAHNEMANN N, ANDERSEN OP, Hemoglobin A1c Determinations in Diabetic Pregnancy.
Diabetes Care, 1981, 4 : 541-546
- 297.- REYNALS EA, Hemoglobina A1, su utilidad en Diabetología.
Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona. 1983
- 298.- POLLAK A, LISCHKA A, BARTL W, LANGER M, WALDHAUSER F, LEVIN S, SCHMID R, GHERARDINI R, Glycated Plasma Proteins in Normal and Diabetic Mothers and Their Offsprings.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl 277 : 141-144
- 299.- LEIPER JM, TALWAR D, ROBB DA, LUNAN CB, MACCUISH AC, Glycosylated Albumin and Glycosylated Proteins : Rapidly Changing Indices of Glycaemia in Diabetic Pregnancy.
Quart J Med (New Series), 1985, 218 : 225-231
- 300.- ARTAL R, PLATT LD, KAMMULA RK, STRANNER HT, GRATACOS J, GOLDE SH, Sympatoadrenal Activity in Infants of Diabetic Mothers.
Am J Obstet Gynecol, 1982, 142 : 436-439
- 301.- YOUNG JB, COHEN WR, RAPPAPORT EB, LANDSBERG L, High Plasma Norepinephrine Concentrations at Birth in Infants of Diabetic Mothers.
Diabetes, 1979, 28 : 697-699
- 302.- HERTEL J, ANDERSEN GE, CHRISTENSEN NJ, Plasma Norepinephrine in Infants of Diabetic Mothers.
Diabetologia, 1980, 19 : 484
- 303.- JOHNSTON DI, BLOOM SR, Plasma Glucagon Levels in the Term Human Infant and the Effect of the Hypoxia.
Arch Dis Child, 1973, 48 : 451-454
- 304.- FRASER RB, FORD FA, LAWRENCE GF, Does Maternal Glucose Homeostasis Really Deteriorate in Pregnancy? En The Physiological Development of the Fetus and Newborn, Jones CT, Nathanielsz PW, eds.
1ª ed. Academic Press. New York, 1985
- 305.- JACQUEZ JA, Red Blood Cell as Glucose Carrier: Significance for Placental and Cerebral Glucose Transfer.
Am J Physiol, 1984, 246 : R289-R298

- 306.- CHALLIER JC, HAUGUEL S, DESMAIZIERES V, Effect of Insulin Glucose Uptake and Metabolism in the Human Placenta.
J Clin Endocrinol Metab, 1986, 62 : 803-807
- 307.- DURAN GARCIA S, GOMEZ NIETO J, MARAÑON A, Effect of Gestational Diabetes on Insulin Receptors in Human Placenta.
Diabetologia, 1979, 16 : 87-91
- 308.- HARRISON LC, BILLINGTON T, CLARKE S, NICHOLS R, EAST I, MARTIN FIR, Decrease Binding of Insulin by Receptors on Placental Membranes from Diabetic Mothers.
J Clin Edocrinol Metab, 1977, 44 : 206-209
- 309.- KÜLH C, ANDERSEN GE, HERTEL J, MØLSTED-PEDRESEN L, Metabolic Events in Infants of Diabetic Mothers During First 24 hours after Birth. 1. Changes in Plasma Glucose, Insulin and Glucagon.
Acta Paediat Scand, 1982, 71 : 19-25
- 310.- SUDAN JP, VOGUE PH, SERMENT H, Insulinémies, Glycémies, et Hyperglycémies Provoquées Neonatales. Comparison entre les Nouveau-nés issus de Mères Normales et Pré-diabetiques.
J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1974, 3 : 75-81
- 311.- HALL RT, RHODES PG, FERNANDEZ F, GRUNT J, Glucose Disappreance in Infants of Diabetic Mothers. Relationship to Maternal Glucose Tolerance and Insulin Production.
Early Hum Dev, 1977, 1 : 247-256
- 312.- KÜHL C, Islet Responsiveness in Infants of Gestational Diabetic Mothers.
En Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn., Shutherland H.W., Stowers J.M., eds.
1^a ed. Churchill-Livingstone. Edinburgh, 1984
- 313.- VAN ASSCHE A, Fetal islets in Gestational Diabetes
En Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn., Shutherland H.W., Stowers J.M., eds.
1^a ed. Churchill-Livingstone. Edinburgh, 1984
- 314.- KING KC, ADAM PAJ, YAMAGUCHI K, SCHWARTZ R, Insulin Response to Arginine in Normal Newborns Infants and Infants of Diabetic Mothers.
Diabetes, 1974, 23 : 816-820
- 315.- MILNER RD, CHOUKSEY SK, MICKLESON KNP, ASSAN R, Plasma Pancreatic Glucagon and Insulin: Glucagon Ratio at Birth.
Arch Dis Child, 1973, 48 : 241-242

- 316.- WILLIAMS PR, SPERLING MA, RACASA Z, Blunting of Spontaneous and Alanine-stimulated Glucagon Secretion in Newborn Infants of Diabetic Mothers.
Am J Obstet Gynecol, 1979, 133 : 51-56
- 317.- SOSENKO IR, KITZMILLER JL, LOO SW, BLIX P, RUBINSTEIN AH, GABBAY KH, The Infant of Diabetic Mother: Correlation of Increased Cord C-peptide Levels with Macrosomia and Hypoglycemia.
N Eng J Med, 1979, 301 : 859-862
- 318.- KALHAN SC, SAVIN SM, ADAM PAJ, Attenuated Glucose Production Rate in Newborn Infants of Insulin-Dependent Diabetic Mothers.
N Eng J Med, 1977, 296 : 375-376
- 319.- SOSENKO JM, KITZMILLET JL, FLUCKIGER R, LOO SWH, YOUNGER DM, GABBAY KH, Umbilical Cord Glycosylated Hemoglobin in Infants of Diabetic Mothers: Relationships to Neonatal Hypoglycemia Macrosomia, and Cord Serum C-peptide.
Diabetes Care, 1982, 5 : 566-570
- 320.- GUIASOLA FJA, HERMOSO F, GOMEZ C, ARQUEROS J, MARTINEZ JV, SANCHEZ VILLARES E, Correlación entre las cifras de glicohemoglobinas maternas y la secreción de insulina en los hijos de madre diabética.
An Esp Pediatr, 1984, 21 : 657-663
- 321.- KOLLEE LA, MONNENS LA, CEJKA V, WILMS RH, Persistent Neonatal Hypoglycaemia due to Glucagon Deficiency.
Arch Dis Child, 1978, 53 : 422-424
- 322.- OGATA ES, FREINKEL N, METZGER BE, PHELPS RL, DEPP R, BOEHM JJ, DOOLEY SL, Perinatal Islet Function in Gestational Diabetes.
Diabetes Care, 1980, 3 : 425-429
- 323.- WOOD GP, SHERLINE DM, Amniotic Fluid Glucose: a maternal fetal and neonatal correlation.
Am J Obstet Gynecol, 1975, 122 : 151-154
- 324.- WEIS P, HOFMAN H, WINTER R, PÜRSTNER P, LICHTENEGGER W, Gestational Diabetes and Screening During Pregnancy.
Obstet Gynecol, 1984, 63 : 776-780
- 325.- SPERLING MA, DELAMATER PV, PHILPS 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 : 1159-1166

- 326.- BLOOM SR, JOHNSTON DI, Failure of Glucagon Release in Infants of Diabetic Mothers.
Br Med J, 1972, 4 : 453-454
- 327.- HERTEL J, KÜHL C, Metabolic Adaptations During the Neonatal Period in Infants of Diabetic Mothers.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl 277 : 136-140
- 328.- GRAJWER LA, SPERLING MA, SACK J, FISHER DA, Possible Mechanisms and Significance of the Neonatal Surge in Glucagon Secretion : Studies in Newborn Lambs.
Pediatr Res, 1977, 11 : 833-836
- 329.- MISRA PK, SHARMA B, SINGH SK, AGARWAL CG, Maternal, Cord and Neonatal Blood Sugar, Plasma Insulin and Cortisol Levels in Full Term Normal Vaginal Deliveries and Neonatal Hypoglycemia.
Indian Pediatr, 1978, 15 : 715-718
- 330.- PEDERSEN O, BECK-NIELSEN H, KLEDGE JG, Insulin Receptors in the Pregnant Diabetic and their Newborn
J Clin Endocrinol Metab, 1981, 53 : 1160-1166
- 331.- ADAM P, Basis of Aberrant Fuel Metabolism in Infants of Diabetic Mothers.
En Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine, Volumen 13. 1978
- 332.- NURJAHN N, KTORZA A, FERRE P, GIRARD JR, PICON L, Effects of Gestational Hyperglycemia on Glucose Metabolism and its Hormonal Control in the Fasted, Newborn Rat during the Early Postnatal Period.
Diabetes, 1985, 34 : 995-1001
- 333.- VIDNES J, OYASAETER S, Glucagon Deficiency Causing Severe Neonatal Hypoglycemia in a Patient with Normal Insulin Secretion.
Pediatr Res, 1977, 11 : 943-949
- 334.- CUEZVA JM, BURKET ES, KERR DS, RODMAN M, PATEL MS, The Newborn of Diabetic Rat I. Hormonal and Metabolic Changes in the Postnatal Period.
Pediatr Res, 1982, 16 : 632-637
- 335.- CUEZVA JM, CHITRA CI, PATEL MS, The Newborn of Diabetic Rat. II. Impaired Gluconeogenesis in the Postnatal Period.
Pediatr Res, 1982, 16 : 638-643
- 336.- DECKERT T, The Immunogenicity of New Insulins.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 94-96

- 337.- TINGLE AJ, LIM G, WRIGTH VJ, DIMMICK JE, HUNT JA, Transplacental Passage of Islet Cell Antibody in Infants of Diabetic Mothers.
Pediatr Res, 1979, 13 : 1323-1325
- 338.- LEIPER JM, FIBEBERG SE, LUNAN CB, MACCUISH AC, Insulin Antibodies in the Maternal and Foetal Circulation of Pregnant Diabetic Women treated with Human Insulin of Recombinant DNA Origin.
Diabet Res, 1984, 1 : 75-81
- 339.- HEDING LG, PERSSON B, STANGENBERG G, B-cell Function in Newborn Infants of Diabetic Mothers.
Diabetologia, 1980, 19 : 427-432
- 340.- MENDIOLA J, GRYLACK LJ, SCANLON JW, Effects of Intrapartum Maternal Glucose Infusion on the Normal Fetus and Newborn.
Anesth Analg, 1982, 61 : 32-35
- 341.- CORNBLATH M, Fetal and Neonatal Hypoglycemia.
J Perinat Med, 1982, 10 (Suppl 2) : 33-45
- 342.- HALL RT, RHODES PG, NEWMAN RL, Glucose Disappearance in Infants of Diabetic Mothers: II Relationship to Lowest Neonatal Blood Glucose and Amniotic Fluid Insulin.
Early Hum Dev, 1977, 1 : 257-264
- 343.- COWETT RM, SUSA JB, GILETTI B, OH W, SCHWARTZ R, Glucose Kinetics in Infants of Diabetic Mothers.
Am J Obstet Gynecol, 1983, 146 : 781-786
- 344.- HALL RT, RHODES PG, SHEEHAN MB, BRAUN WJ, Glucose Disappearance in Infants of Diabetic Mothers. III: Relationship of Spontaneous Glucose Disappearance to Glucose Tolerance, Neonatal Hypoglycemia and Lowest Blood Glucose.
Early Hum Dev, 1980, 4 : 187-194
- 345.- HALL RT, GAY KURTH C, BOWEN SK, Prediction of Neonatal Hypoglycemia in Infants of Diabetic Mothers by Glucose Disappearance in the First Hour of Life.
Early Hum Dev, 1983, 8 : 113-117
- 346.- ANDERSEN O, HERTEL J, SCHMOLKER L, KÜLH C, Influence of the Maternal Plasma Glucose Concentration at Delivery on the Risk of Hypoglycaemia in Infants of Insulin-Dependent Diabetic Mothers.
Acta Paediatr Scand, 1985, 74 : 268-273

- 347.- SEPE SJ, CONNELL FA, GEISS LS, TEUTSCH M, Incidence, Maternal Characteristics and Perinatal Outcome in Gestational Diabetes.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 13-16
- 348.- KLIEGMAN RM, GROSS T, Perinatal Problems of the Obese Mother and her Infant.
Obstet Gynecol, 1985, 66 : 299-306
- 349.- MØLSTED-PEDERSEN L, Detection of Gestational Diabetes.
En Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn., Shutherland H.W., Stowers J.M., eds.
1^a ed. Churchill-Livingstone. Edinburgh, 1984
- 350.- SUTHERLAND HW, GARMER G, STOWERS JM, HAMILTON-NICOL D, Screening by the Use of Features Suggestive of Diabetes.
En Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn., Shutherland H.W., Stowers J.M., eds.
1^a ed. Churchill-Livingstone. Edinburgh, 1984
- 351.- ROSS IS, Glycosylated Haemoglobin in the Detection of Gestational Diabetes in an Unselected Population
En Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn., Shutherland H.W., Stowers J.M., eds.
1^a ed. Churchill-Livingstone. Edinburgh, 1984
- 352.- COUSINS L, DATEL BJ, HOLINGSWORTH D, ZETNER A, Glycosylated Hemoglobin as a Screening test for Carbohydrate Intolerance in Pregnancy.
Am J Obstet Gynecol, 1984, 150 : 455-460
- 353.- SHAH BD, COHEN AW, MAY C, GABBE SG, Comparison of Glycohemoglobin Determination and the One-hour Glucose Screen in the Identification of Gestational Diabetes.
Am J Obstet Gynecol, 1982, 144 : 774-777
- 354.- McFARLAND KF, MURTIASHAW M, BAYNES JW, Clinical Value of Glycosylated Serum Protein and Glycosylated Hemoglobin Levels in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus.
Obstet Gynecol, 1984, 64 : 516-518
- 355.- POLLAK A, BREHM R, HAVELEC L, LUBEC G, MALAMITSI-PUCHNER A, SIMBRUNNER G, WIDNESS JA, Total Glycosylated Hemoglobin in Mothers of Large-for-Gestational-Age of Infants: A Postpartum Test for Undetected Maternal Diabetes?.
Biol Neonate, 1981, 40 : 129-135

- 357.- STELL UM, THOMPSON P, JOHNSTONE F, SMITH AF, Glycosylated Haemoglobin Concentrations in Mothers of Large Babies.
Br Med J, 1981, 282 : 1357-1358
- 358.- SUTHERLAND HW, FARMER G, HAMILTON-NICOL D, A Fetal Role in False Negative Results - the Hypothesis of "Fetal Compensation".
En Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn., Shutherland H.W., Stowers J.M. ,eds.
1ª ed. Churchill-Livingstone. Edinburgh, 1984
- 359.- FOX H, The Placenta in Diabetes: an Update.
En Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn, Shutherland Hw, Stowers JM, eds.
1ª ed. Churchill-Livingstone. Edinburgh, 1984
- 360.- BRACELO LA, BAXI LV, REY HR, MING-NENG YEH, Use of Ultrasound in Antenatal Diagnosis of Large-for-Gestational Age Infants in Diabetic Gravid Patients.
Am J Obstet Gynecol, 1985, 152 : 43-47
- 361.- RUSSELL G., DAWODU A.K., SHENNAN A.T., Glucose Homeostasis in the Heavy-for-date Neonate.
En Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn, Shutherland HW, Stowers JM, eds.
1ª ed. Churchill-Livingstone. Edinburgh, 1984
- 362.- WEISS P, HOFMANN H, PÜRSTNER P, WINTER R, LICHTENEGGER W, Fetal Insulin Balance : Gestational Diabetes and Postpartal Screening.
Obstet Gynecol, 1984, 64 : 65-68.
- 363.- YATSCOFF RW, MEHTA A, DEAN H, Cord Blood Glycosylated Hemoglobin: Correlation with Maternal Glycosylated Hemoglobin and Birth Weight.
Am J Obstet Gynecol, 1985, 152 : 861-866
- 364.- CUADRAS CM, Métodos de análisis multivariante.
1ª ed. Eunibar. Barcelona, 1981
- 365.- KLIEGMAN R, GROSS T, MORTON S, DUNNIGTON R, Intrauterine Growth and Postnatal Fasting Metabolism in Infants of Obese Mothers.
J Pediatr, 1984, 104 : 601-607
- 366.- HORNO M, FABRE E, RAMON J, GONZALEZ R, Factores prenatales de la macrosomía fetal. V Reunión Anual de la Sección de Medicina Perinatal.
An Esp Pediatr, 1984, 20 : 443
- 367.- PACHI A, FALLUCA F, GERLINI GF, MAGGI E, LA TORRE R, Relationship Between Ultrasound Findings in Pregnancy and Neonatal Morbidity.
Acta Endocrinol, 1986, Suppl 277 : 145-149

- 368.- BRANS YW, HUFF, RW, SHANNON DL, HUNTER MA, Maternal Diabetes and Neonatal Macrosomia. I: Postpartum Maternal Hemoglobin A1c Levels and Neonatal Hypoglycemia.
Pediatrics, 1982, 70 : 576-581
- 369.- YLINEN K, RAIVIO K, TERAMO K, Hemoglobin A1c Predicts the Perinatal Outcome in Insulin-Dependent Diabetic Pregnancies.
Br J Obstet Gynecol, 1981, 88 : 961-967
- 370.- REYNALS E, MICALO T, HALPERIN I, FIGUEROLA D, Tipo White de la embarazada diabética y grado de compensación metabólica durante la gestación: su influencia sobre el peso del recién nacido.
Med Clin (Barc), 1985, 84 : 554-556
- 371.- TAMURA RK, SABBAGHA RE, DOOLEY SL, VAISRUB N, SOCOL ML, DEPP R, Real-time Ultrasound Estimations of Weight in Fetuses of Diabetic Gravid Women.
Am J Obstet Gynecol, 1985, 153 : 57-60
- 372.- WIDNESS JA, SCHWARTZ HC, ZELLER P, OH W, SCHWARTZ R, Glycohemoglobin in Postpartum Women.
Obstet Gynecol, 1981, 57 : 414-421
- 373.- KNIP M, LAUTAKA P, LEPPALUOTO J, AKERBLOM HK, KOUVALAINEN K, Relation of Enteroinsular Hormones at Birth to Macrosomia and Neonatal Hypoglycemia in Infants of Diabetic Mothers.
J Pediatr, 1983, 103 : 603-611
- 374.- HILL WC, PELLE DAY G, KITZMILLER JL, SPENCER EM, Insulin-like Growth Factors in Fetal Macrosomia with and without Maternal Diabetes.
(Comunicación personal. En prensa), 1987
- 375.- SUSA JB, WIDNESS JA, HINTZ R, LIU F, SEHGAL P, SCHWARTZ R, Somatomedins and Insulin in Diabetic Pregnancies : Effect on Fetal Macrosomia in the Human and Rhesus Monkey.
J Clin Endocrinol Metab, 1984, 58 : 1099-1105
- 376.- ZAMBONI G, RIGOSA C, MANTOVANELLI F, VALENTINI A, ALBERTINI A, ZOPPI G, Pancreatic Endocrine Response to the First Feed in Term Newborn Infants.
Eur J Pediatr, 1979, 132 : 189-195
- 377.- MASI-BENEDETTI F, SPOSITO M, BARBONI G, GALMACCI G, FALORNI A, Blood Glucose, Plasma Insulin and Glucagon Response to Arginine in Infants During the First Month of Life.
J Endocrinol Invest, 1980, 3 : 113-117

- 378.- GOUEDARD HA, MENEZ JF, MESKAR A, CAROF J, LUCAS D, LEGENDRE JM, Perinatal Assessment of Glycaemic Control in Newborn Infants of Diabetic Mothers. *Diabetologia*, 1984, 27 : 553-557
- 379.- LUCAS A, BOYER S, BLOOM SR, AYNSLEY-GREEN A, Metabolic and Endocrine Responses to a Milk Fed in a Six-day Old Term Infants: Differences Between Breast and Cow's Milk Formula. *Acta Paediatr Scand*, 1981, 70 : 195-200
- 380.- GENTZ J, KELLUM M, PERSSON B, The Effect of Feeding in Oxygen Consumption. RQ and Plasma Level of Glucose, FFA and D-Beta-Hydroxybutyrate in Newborns Infants of Diabetic Mothers and Small for Gestational Age Infants. *Acta Paediatr Scand*, 1976, 65 : 445-454
- 381.- KING KC, SCHWARTZ R, YAMAGUCHI K, ADAM PAJ, Lack of Gastrointestinal Enhancement of the Insulin Response to Glucose in Newborn Infants. *J Pediatr*, 1977, 91 : 783-786
- 382.- ROGERS IM, DAVIDSON DC, LAWRENCE J, ARDILL J, BUCHANAN KD, Neonatal Secretion of Gastrin and Glucagon. *Arch Dis Child*, 1974, 49 : 796-801
- 383.- OAKLEY JR, Differences in Subcutaneous Fat in Breast and Formula Feed Infants. *Arch Dis Child*, 1977, 52 : 79-80
- 384.- PERSSON B, Longterm Morbidity in Infants of Diabetic Mothers. *Acta Endocrinol*, 1986, Suppl 277 : 156-158
- 385.- CATLIN EA, CHA CM, OH W, Postnatal Growth and Fatty Acid Synthesis in Overgrowth Rat Pups Induced by Fetal Hyperinsulinemia. *Metabolism*, 1985, 34 : 1110-1114
- 386.- GERLINI C, ARACHI S, GORI MG, GLORIA F, BONI E, PACHI A, ZUCCARINI O, FIORE R, FALLUCA F, Developmental Aspects of the Offspring of Diabetic Mother. *Acta Endocrinol*, 1986, Suppl 277 : 150-155
- 387.- VERDY M, GAGNON MA, CARON D, Birth Weight and Adult Obesity in Children of Diabetic Mothers. *N Eng J Med*, 1974, 290 : 576
- 388.- PERSSON B, GENTZ J, MOLLER E, Follow-up of Children of Insulin Dependent (Type I) and Gestational Diabetic Mothers. *Acta Paediatr Scand*, 1984, 73 : 778-784

- 389.- GLUCE C, STOAK KF, AARSKOG D, Endocrinological Aspects at Follow-up Studies in Neonatal Hypoglycemia.
Acta Paediatr Scand, 1975, 64 : 280-286
- 390.- PETTITT DJ, BENNETT PH, KNOWLER WC, BAIRD HR, ALECK KA, Gestational Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance During Pregnancy. Long-term Effects on Obesity and Glucose Tolerance in the Offspring.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 119-122
- 391.- PERSSON B, BJORK O, HANSSON U, STAGENBERG M, Neonatal Management 1983.
En Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn., Shutherland H.W., Stowers J.M., eds.
1ª ed. Churchill-Livingstone. Edinburgh, 1984
- 392.- PETTITT DJ, BAIRD R, ALECK KA, BENNET PH, KNOWLER WC Excessive Obesity in Offspring of Pima Indian Women with Diabetes during Pregnancy.
N Eng J Med, 1983, 308 : 242-245
- 393.- JOVANOVIC L, PETERSON CM, Screening for Gestational Diabetes. Optimum Timing and Criteria for Retesting.
Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2) : 21-23
- 394.- MICALO T, SALLEN T, GUTIERREZ A, NOGUERA J, FIGAROLA D, Posibilidad de mantener un control metabólico óptimo en la gestante diabética insulino-dependiente.
Med Clin (Barc), 1986, 87 : 787-790

	Variable distributiva		
	Clase 1	Clase 2	Clase 3
Variable sometida a análisis. Nº de casos Media Mediana Error estándar Desv. estándar	A B	C D	E
Datos apareados	F	G	H
Variable sometida a análisis. Nº de casos Media Mediana Error estándar Desv. estándar	A B	C D	E

A : Análisis de la Varianza entre todas las clases.
 B : Clase 1 (normal), comparada con el resto de clases (2+3)
 C : Clase 1 (normal), comparada con clase 2
 D : Clase 2, comparada con clase 3
 E : Clase 1 (normal), comparada con clase 3
 F,G y H : Análisis de datos apareados.

Significación :

x : indica una p inferior a 0.05
 xx : indica una p inferior a 0.01
 xxx : indica una p inferior a 0.005
 xxxx : indica una p inferior a 0.001

Prueba aplicada :

f : ANOVA (análisis de la varianza paramétrico).
 k : Test de Kruskal Wallis (ANOVA no paramétrico).
 t : Prueba T de Student para datos independientes (test paramétrico).
 u : Prueba U de Mann-Whitney (test no paramétrico)
 a : Prueba T de Student para datos apareados (test paramétrico).
 w : Prueba de Wilcoxon para datos apareados (test no paramétrico).

La inexistencia de estos símbolos en el lugar correspondiente, indica ausencia de significación estadística para la situación analizada y por tanto la aceptación de la hipótesis nula.

	R.N. normal	Macrosoma de madre normal	Macrosoma de madre diabética
Variable analizada Nº de casos Media Error est. Desv. est.	A		B
Efecto principal	C		D
Interacción significat.	E		F
Covariado significat.	G		H
Interacción Covariados	I		J

Esta tabla se utiliza en el estudio de los recién nacidos macrosomas no HMD que se toman como controles figurando en la columna central. Cada letra de la tabla define una región cuyo contenido significa lo siguiente :

- A : significación explicada globalmente por el diseño al comparar los macrosomas cuya madre no es diabética con los recién nacidos normales.
- B : significación explicada globalmente por el diseño al comparar los macrosomas cuya madre no es diabética con los macrosomas hijos de diabética.
- C,D: nivel de significación y porcentaje de variabilidad explicada por el efecto principal (tipo de recién nacido).
- E,F: nivel de significación y porcentaje de variabilidad explicada por la interacción de dos factores.
- G,H: nivel de significación y porcentaje de variabilidad explicado por los covariados.
- I,J: nivel de significación y porcentaje de variabilidad explicado por la interacción de los covariados.

Significación :

- x : indica una p inferior a 0.05
 xx : indica una p inferior a 0.01
 xxx : indica una p inferior a 0.005
 xxxx : indica una p inferior a 0.001



(043)81

F25

