

El fill de mare diabètica: un experiment de la natura

X. Pastor i Duran

Subdivisió de Pediatria, Hospital Clínic i Provincial, Universitat de Barcelona.

Introducció

Del fill de mare diabètica (FMD) s'ha dit que es tracta d'un autèntic "experiment de la natura"¹ per tractar-se d'un ésser que al llarg dels seus creixement i desenvolupament intrauterins es relaciona amb un medi ambient diferent al d'una gestació normal. Enfront d'aquesta anomalia, l'embrió primer i el fetus més tard no resten passius, sinó que generen una resposta adaptativa al medi estrany arribant a un altre nivell d'homeostasi però definitivament compensadora de la nova situació. Ara bé, en néixer i "normalitzar-se" l'ambient, es fa palesa la malaltia.

No és aquest un cas únic. Altres patologies maternes, cada cop més freqüents degut als avenços de la Medicina, poden influir sobre el fetus. Per exemple, la insuficiència renal crònica, o bé problemes més puntuals com la infecció pre-natal o les malalties autoimmunes per pas d'anticossos maternos a través de la placenta.

Però potser de totes elles és en el FMD on es poden donar més problemes que obliguen a considerar-lo com un nadó d'alt risc^{2,3}. Una sèrie de patologies tenen lloc amb molta més freqüència en el FMD que en el nadó normal. En un estudi propi⁴, fet a la Unitat de Nadons de l'Hospital Clínic de Barcelona, s'ha comprovat en primer lloc la freqüència de la gestació diabètica que se situa en un 2,85 %, dintre dels intervals comunicats en la bibliografia⁵⁻⁹, i, d'altra banda, les patologies més corrents que pateix el nadó (fig. 1). Els problemes ací recollits són molt diversos, i encara són descrits més a la literatura. Al llarg d'aquesta revisió, repassarem les principals complicacions sota un punt de vista fisiopatològic per tal d'unificar-los al màxim.

Fisiopatologia de la gestació diabètica: la resposta fetal

La gestació normal és ja *per se* una situació diabetogènica en ultrapassar la meitat de l'embaràs^{6,10,11}. Els mecanismes que hi menen són exposats a la figura 2. En el cas d'una mare diabètica, sigui quin sigui el seu tipus, a la hiperglucèmia, que és constant, s'afegeixen altres anomalies de caire bioquímic tals com l'augment en dejú dels AGL, triglicèrids i lipoproteïnes. Però després d'un àpat es provoca una hiperglucèmia aguda, bé per manca d'insulina (tipus I) o per una resposta enlentida, tardana i incompleta de la cèl·lula B de l'illot

de Langerhans (tipus II i diabetis gestacional)^{1,12}, resistència perifèrica a l'acció de la insulina¹³, manca de receptors¹⁴, bloqueig postreceptor¹⁵ o àdhuc problemes en l'acoblament de les subunitats receptora i efectora del receptor¹⁶. En la diabetis tipus I poden donar-se, a

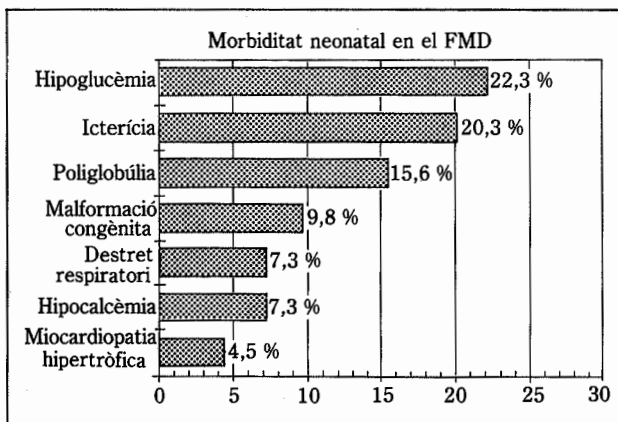


Fig. 1. Morbidity neonatal en el FMD.

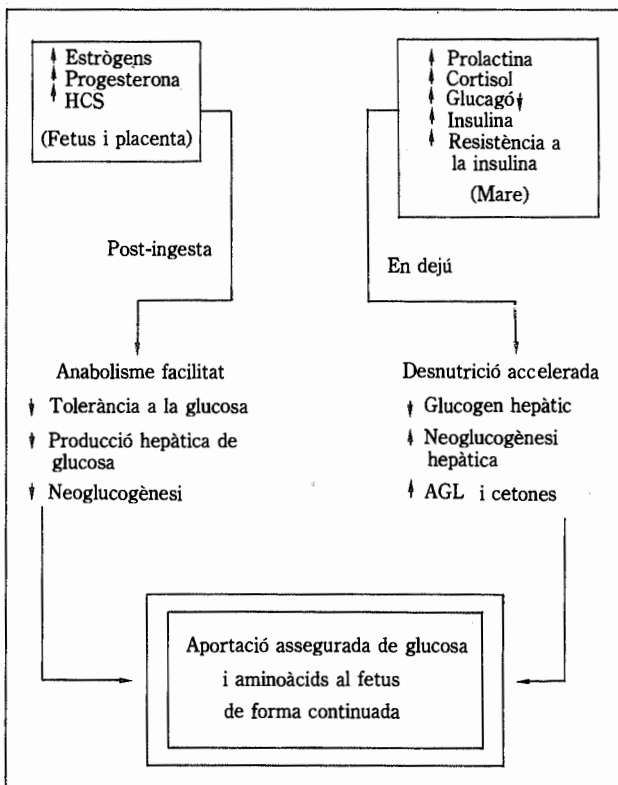


Fig. 2. Modificacions metabòliques fonamentals a la segona meitat de l'embaràs.

Correspondència: X. Pastor i Duran.
C/ Rosselló, 253, 2.ª 2.ª, 08008 Barcelona.

Ann Med (Barc) 1988; 74:243-247.

Paraules clau:

Diabetes mellitus. Nadó. Hipoglucèmia. Hipocalcèmia. Poliglobúlia. Macrosomia. Malformacions congènites. Insulina. Glucagó. Hemoglobina glicosilada.

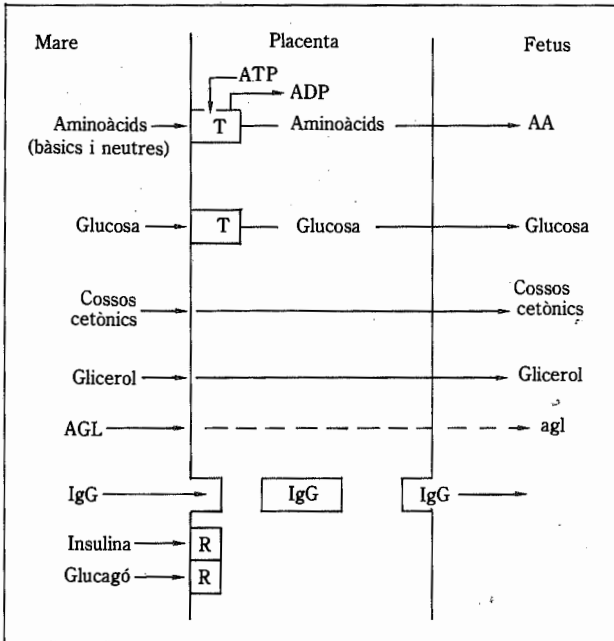


Fig. 3. Intercanvis metabòlics entre els compartiments matern i fetal a través de la placenta.

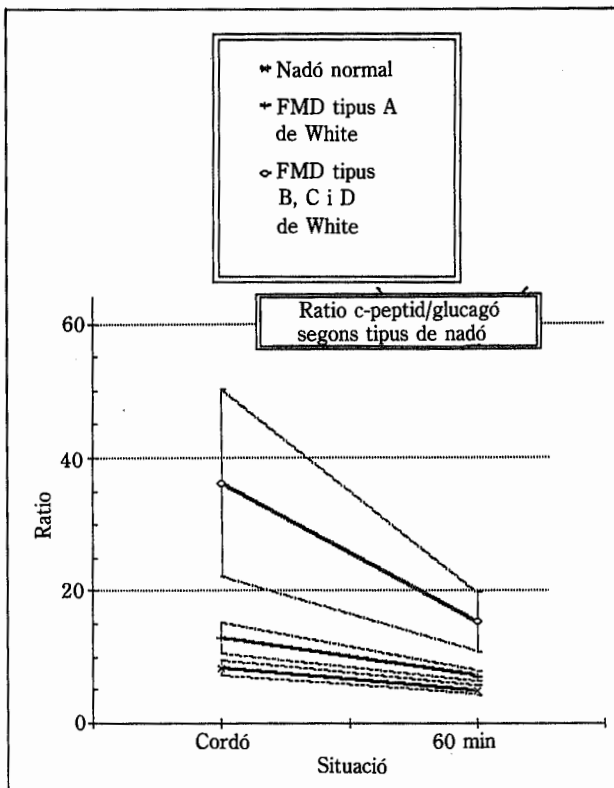


Fig. 4. Ratio C-peptid/glucagó segons tipus de nadó.

més a més, una cetosi en cas de descompensació, situació força greu, i una tendència a la hipoglucèmia durant el primer trimestre secundària a l'estímul dels estrògens sobre una cèl·lula B materna encara amb un cert grau de reserva sumat amb l'aportació exògena. En definitiva, el que passa és un estat de major oscil·lació glucèmica que en la gestació normal¹⁷.

Enfront d'aquesta alteració de la composició metabòlica materna reflectida en plasma, es troba la placenta com a òrgan que simultàniament ha d'aïllar el fetus, alhora que li ha de proporcionar els nodrients necessaris per al seu creixement i que provenen quasi en la seva totalitat de la mare. El seu paper funcional serà definitiu per determinar quina part de l'oferta metabòlica materna passa al compartiment fetal¹⁸. Així trobem que, precisament la glucosa, els AGL i els cossos cetònics la travessen per mecanismes de difusió¹⁹⁻²¹ amb la qual cosa, el seu pas depèn de la concentració materna d'aquests nodrients, sempre més alta que en el fetus. En el cas de la glucèmia sembla estar implicat un transportador. Els aminoàcids són manlevats per transport actiu contra gradient, mentre que les proteïnes (excepció feta dels anticossos de la classe IgG) no poden travessar-la i s'assegura l'obtenció de les unitats fonamentals per a la síntesi de les proteïnes fetals pròpies, i es manté immunològicament verge i aïllat del sistema d'immunovigilància materna (fig. 3).

Davant d'aquesta complexa i exagerada oferta de nodrients amb la glucosa al capdamunt és comprensible que, ja el 1954, Pedersen et al²² proposessin la hipòtesi del binomi hiperglucèmia-hiperinsulinisme com el factor fisiopatològic *princeps* per explicar els problemes del FMD. Ara sabem que els AGL i els cossos cetònics augmentats potencien l'estímul crònic de la glucosa sobre el pàncreas fetal capaç de segregar insulina des de la quinzena setmana de vida intrauterina²³.

De fet, el FMD es presenta com un ésser hiperanabòlic tal i com mostren puntualment les dades referents a les ratios molars insulina/glucagó (fig. 4) obtingudes al nostre Departament²⁴.

Problemes derivats de l'augment en l'ofrena de nodrients

El primer fenomen ja esbossat anteriorment i relacionat amb l'oferta augmentada de nodrients és la macrosomia o hipercreixement. Quan s'estudia aquest fenomen es pot comprovar la hipertròfia d'aquells teixits que són sensibles a l'acció de la insulina (múscle, teixit adipós, fetge, etc.) mentre que d'altres com el cervell tenen un desenvolupament superposable als nadons normals^{24, 25}. Cal recordar aquí que la insulina és la principal hormona de creixença en el període neonatal^{27, 28}, amb correlacions demostrades entre la glucèmia materna, C-peptid en líquid amniòtic i els índexs somatomètrics neonatals²⁹⁻³¹ i confirmat també en models animals³²⁻³⁴; però encara hi ha noves diferències. En estudiar els nens macrosòmics en els quals la mare no ha patit de diabetis gestacional, trobem que el seu creixement és més "harmònic", amb una proporcionalitat entre el múscul, el greix i l'os, mentre que el FMD presenta una clara hipertròfia del teixit adipós subcutani. Aquest fenomen sembla que podria ésser explicat per diferències en la síntesi i la secreció d'altres factors de creixença com les somatomedines³⁵, especialitzades en actuar sobre el cartílag de creixement.

El fenomen de la macrosomia no fóra més que una curiositat si no fos perquè en ell està la gènesi d'una colla de problemes perinatals greus com són la desproporció pelvifàlica, el patiment fetal que pot abocar a un patiment cerebral, l'augment de les distòcies de part

que obliguen a una major instrumentalització (fòrceps, cesàrees) i el risc de traumatismes neonatals, des de la fractura de clavícula fins a les paràlisis braquials per distensió cervical. Tots aquests problemes es troben augmentats en el FMD²⁴.

Un altre problema tres vegades més freqüent en el FMD que en la població general és el de les malformacions congènites. A la nostra sèrie, d'uns 300 casos se n'ha enregistrat una freqüència del 9,8 %; altres autors ofereixen xifres entre el 7 i el 10 %^{36,37}. La distribució es mostra a la figura 5. Encara el problema es fa més important en veure la gravetat i la complexitat que presenten en afectar el cor, el sistema nerviós i el genito-urinari. Pel tipus de malformacions sabem que es tracta d'una embriopatia que s'estableix entre la tercera i la sisena setmanes de l'embaràs, moltes vegades abans que la dona conegui el seu estat gestant. Moltes teories hi ha al respecte, però dos fets són clars: en primer lloc, hi ha una relació molt evident entre la presència de malformacions i els valors d'hemoglobina glucosilada materna al primer trimestre de la gestació³⁸. En segon lloc, estudis prospectius ja publicats³⁹ han demostrat palesament que l'estricta millora del control metabòlic abans de la gestació ha rebaixat la freqüència de malformacions en el FMD fins a nivells idèntics a la població general. Per explicar la gènesi del problema s'ha proposat, d'una banda, els canvis en l'osmolaritat produïts en el curs de les oscil·lacions glucèmiques (fenomen freqüent en les diabètiques insulíndependents en la primera fase de la gestació). La hiperosmolaritat provocaria danys irreversibles en els nuclis inductors embrionaris, la qual cosa explicaria la malformació. D'altra banda, la glucosilació proteica podria provocar una disfunció de les proteïnes inductores que derivarien en una mala migració d'aquestes al llarg del teixit embrionari. Possiblement, són més d'un els factors responsables.

Problemes derivats directament de l'hiperinsulinisme

Com es pot contemplar a la figura 1, l'hipoglucèmia és la patologia més freqüent en el FMD. ¿Com és possible que un macrosoma, carregat de substàncies de reserva potencialment energètiques (glucogen i triglicèrids), no sigui capaç de mobilitzar-los en els moments més necessaris? Precisament el nadó es troba en l'etapa de la vida humana on el cervell té uns requeriments de glucosa més elevats (6 mg/kg/min), tres vegades superiors que en l'adult. Aquesta hipoglucèmia presenta algunes característiques: és de molt ràpida instauració (és present ja als 30 minuts de vida), és intensa (costa de vèncer) i en més del 50 % de casos no dona manifestacions clíniques en el moment agut. En tot cas, aquestes apareixen darrerament en forma de convulsions per dany cerebral, però la seva causa no és tan simplista com aparenta. Evidentment, l'hiperinsulinisme facilita l'entrada de glucosa a les cèl·lules diana⁴⁰⁻⁴²; ara bé, hi ha d'altres factors que hi semblen estar relacionats, com l'augment en el nombre i l'afinitat dels receptors de la insulina^{43,44}, les alteracions de la càrrega energètica acetilada (ADP/ATP) i de l'estat Redox (NAD⁺/NADH)⁴⁵ que dificultaria l'acció dels mecanismes de contraregulació. Precisament, aquests últims apareixen

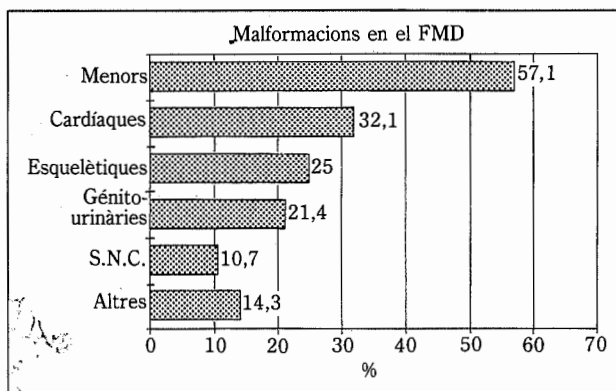


Fig. 5. Tipus de malformacions en els FMD.

especialment alterats en els FMD. La cèl·lula A dels FMD és insensible a la hipoglucèmia, fet relacionat amb el grau de control metabòlic matern^{24,46}.

La poliglobúlia és un altre dels fenòmens paradoxals del FMD. Si es tracta d'una poliglobúlia secundària reactiva a una hipòxia crònica intrauterina, com és que el nadó té un pes normal o elevat quan caldria esperar-lo més baix? Una hipòtesi que comença a ésser comprovada⁴⁷⁻⁴⁹ proposa l'existència d'una hipòxia relativa al consum exagerat d'oxigen degut a l'hiperanabolisme produït per l'excés d'insulina. De fet, s'ha comprovat un augment de l'eritropoietina que sembla estar relacionat amb la insulinèmia.

Íntimament lligat amb l'anterior es troba la hiperbilirubinèmia, secundària en aquest cas a l'excés de massa eritrocitària, que en produir-se la crisi hemolítica fisiològica postpart no pot ésser absorbida per un fetge immadur com és propi del nadó. No cal fer esment del risc de *kernicterus* o encefalopatia bilirubínica³ o d'immunodeficiència cel·lular adquirida⁵⁰ per efecte tòxic sobre els limfòcits T.

Un fenomen molt interessant és el de l'existència en els FMD d'un estat d'hipercoagulabilitat. Eren coneguts els trastorns trombòtics en el FMD perquè presentaven amb més freqüència trombosi de la vena renal, enterocolitis necrotitzant i trombosis organitzades prenatalment a nivell de la circulació coronària en fetus morts abans del part de causa inexplicable. En un principi es van relacionar amb la hiperviscositat derivada de la poliglobúlia, però darrerament s'han descrit trastorns específics dels mecanismes de la coagulació. És ben demostrat un augment de l'agregabilitat plaquetària per disminució de la síntesi de prostaglandina PGI₂ amb augment relatiu del tromboxà TxA₂. És ben palesa la relació amb el grau de control metabòlic matern i s'ha proposat un bloqueig del metabolisme de l'àcid araquidònic en aquests nens⁵¹⁻⁵³. Molt recentment ha estat comunicada una correlació negativa entre el C-peptid i la PGI₂⁵⁴.

Una altra relació directa amb la insulina s'ha trobat amb l'aparició d'una pneumopatia greu del nadó, la malaltia de la membrana hialina, que es presenta més freqüentment i a edats gestacionals més tardanes⁵⁵⁻⁵⁷. És ben conegut el dèficit que es produeix en la síntesi de fosfatidilglicerol, un component fonamental del surfactant pulmonar⁵⁷. S'ha proposat que la insulina bloquegi directament la incorporació de colina a la lecitina en el pneumòcit tipus II^{58,59}, però darrerament ha estat

comunicat el paper directe de la hiperglucèmia com a bloquejant de la maduració pulmonar fetal degut a una reducció en la capacitat de mobilització del glucogen⁶⁰.

Efecte dels cossos cetònics i la hipoglucèmia

La cetosi és pròpia de la diabetis tipus I, però també pot tenir lloc en els altres tipus per un mecanisme de "desnutrició accelerada". Com ja ha estat esmentat, aquestes substàncies poden travessar la placenta i distribuir-se per l'organisme fetal. Els episodis de cetoacidosis aguda estan clarament relacionats amb la mortalitat avantpart^{61, 62}, però la cetosi subaguda, és dolenta per al desenvolupament fetal? Un estudi fet per Churchill et al⁶³ demostra que els FMD amb cetosi tenen, als 8 mesos de vida, una disminució significativa del quocient de desenvolupament psicomotriu respecte a controls normals. Una prolongació de l'estudi⁶⁴ en nadons de mares amb cetosi d'altra etiologia va mostrar els mateixos resultats. És difícil implicar la cetosi amb exclusiva com a causa de retard psicomotriu, però l'associació és evident. Caldria esbrinar la coexistència d'altres factors simultanis.

La hipoglucèmia fetal és conseqüència directa de la materna. Està ben documentada l'associació d'hipoglucèmia materna i bradicàrdia fetal⁶⁵, però d'altra banda, utilitzant models animals, en sotmetre les mares a dejú perllongat s'ha pogut comprovar en el fetus una disminució d'aminoàcids neoglucogènics, un augment dels cossos cetònics (de probable origen matern) i una major activitat dels enzims clau de la neoglucogènesi (PEPCK, F 1, 6 bifosfatasa) i glucogenolisi (fosforilases)⁶⁶⁻⁶⁸. En altres experiments, on s'ha provocat una reducció del 50 % en l'oferta de glucosa al fetus, el consum d'aquesta ha estat invariable, la qual cosa suggereix la participació de glucosa de procedència endògena⁶⁹. Per tant, el fetus sembla capaç de canviar la tendència del seu metabolisme anabòlic vers el catabolisme en una situació límit extrema.

Altres problemes propis del FMD

Dues patologies més completen l'espectre dels problemes propis del FMD. La primera és la hipocalcèmia, que sol tenir lloc entre les 24 i les 48 hores⁷⁰. El calci passa al fetus per transport actiu contra gradient. En tallar el cordó umbilical es perd aquesta aportació i, per tant, s'inicia l'autoregulació. Sembla que aquests nens tenen un hipoparatiroidisme més intens que els propis nadons normals⁷¹. La relació amb els trastorns del metabolisme glucídic i els seus reguladors encara no han estat ben establerts. Tsang, un autor que ha estudiat profundament aquest tema, ha proposat darrerament⁷² l'existència simultània d'hipomagnesèmia. Falta comprovar quin dels dos fenòmens és primari o bé si tots dos són secundaris.

Pel que fa a la miocardiopatia hipertrofica, és important destacar que no es tracta d'una malformació, si més no d'un creixement miocàrdic ben relacionat amb els nivells d'hemoglobina glucosilada materna i la síndrome de dificultat respiratòria del nadó^{73, 74}. Sol tractar-se d'una hipertrofia septal que provoca un quadre d'obstrucció subaòrtica donant lloc a una insuficiència cardíaca, en la qual la digital està contraindicada perquè el

seu efecte inotrópic empitjora la dificultat de buidat del ventricle esquerre. En aquest cas el fàrmac d'elecció són els betabloquejants. L'ecocardiografia és molt demostrativa i permet el seu seguiment, i la hipertrofia acostuma a desaparèixer cap a l'any de vida.

Una visió optimista de cara al futur

Si la major part de tots aquests problemes abans esmentats són la conseqüència d'un "medi de cultiu" intrauterí inadequat, la millor profilaxi és redreçar-lo. Això actualment ja és possible, però vol la concurrència de dues condicions^{24, 75, 76}:

1. Existència d'un equip de treball coordinat i compost per diabetòlegs, obstetres i neonatòlegs que coneguin bé el problema i sàpiguen aconseguir el màxim grau de compensació en tot moment, conduïts per indicadors objectius de risc.

2. Acceptació d'aquesta aproximació d'equip per part de la parella que vol tenir el fill, iniciant una preparació pre-concepcional en el cas de les diabètiques insulino-dependents, i un seguiment molt pròxim a partir de la vintena setmana de gestació.

Si som capaços de dur a terme aquesta tasca, el capítol de la patologia del FND passarà a l'arxiu històric de la Medicina, la qual cosa fóra la millor satisfacció per a tots els que tractem aquests problemes diàriament.

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn Identification of High Risk. A "Standarts and Recommendations for Hospital Care of Newborn Infants". 6a ed, Evanston, 1977, pàgs. 41-50.
- Jiménez R, Figueras J, Botet F. Neonatología. 1.ª ed, Barcelona, Espax, 1987.
- Pastor X, Jorba JM, Cruz O et al. El recién nacido de madre diabética: estudio clínico del período 1980-1985. An Esp Pediatr, 1987; 27:431-434.
- McFarland KF, Hemaya E. Neonatal Mortality in Infants of Diabetic Mothers. Diabetes Care 1985; 8:333-336.
- Hollingsworth DR. Pregnancy, Diabetes and Birth: A Management Guide. Baltimore, Williams and Wilkins, 1984.
- Lavin JP. Screening of High-Risk and General Populations for Gestational Diabetes. Clinical Application and Cost Analysis. Diabetes, 1985, 34 (Suppl 2): 24-27.
- Coustan DR, Carpenter MW. Detection and Treatment of Gestational Diabetes. Clin Obstet Gynecol 1985; 28:507-515.
- Cabero L, Altirriba O. Diabetis i embaràs. A: Col·lecció de Monografies Mèdiques, n.º 24, Barcelona, Acadèmica de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, 1982.
- Freinkel N. Banting Lecture 1980: Of Pregnancy and Progeny. Diabetes 1980; 29:1.023-1.025.
- Marliss EB. Fuel Fluxes in the Fasted, Fed, Pregnant and Diabetic Human. A: Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine. Vail (Colorado) 1978; 13:5-22.
- Kühl C, Hornnes PJ, Andersen O. Etiology and Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1985; 34:66-70.
- Kühl C, Hornnes PJ. Endocrine Pancreatic Function in Women with Gestational Diabetes. Acta Endocrinol 1986; 277:19-23.
- Andersen O, Kühl K, Buch I. Insulin Receptors in Normal Pregnant Women and Women with Gestational Diabetes. Acta Endocrinol 1986; 27-30.
- Lerario AC, Wajchenberg BL, El Andere W et al. Sequential Studies of Glucose Tolerance and Red Blood Cell Insulin Receptors in Normal Human Pregnancy. Diabetes 1985; 34:780-786.
- Mandarino LJ, Campbell PJ, Gottesman IS, Gerich JE. Abnormal Coupling of Insulin Receptor Binding in Non-Insulin Dependent Diabetes. Am J Physiol 1984; 247:688-692.
- 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.
- Hauguel S, Chailier JC, Cedard L, Olive G. Metabolism in the Human Placenta Perfused in Vitro: Glucose Transfer and Utilisation, O2 Consumption, Lactate and Ammonia Production. Pediatr Res 1983; 729-732.
- Hay WW, Sparks JW, Battaglia FC, Meschia G. Maternal-Fetal Glucose Exchange: Necessity of a Three-pool Model. Am J Physiol 1984; 246:528-534.

20. Chez DA. Placental Transfer of Hexoses and Amino Acids. A: Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine. Vail (Colorado) Vol 13, 1978.
21. Hull D, Elphick MC. Evidence for Fatty Acid Transfer Across the Human Placenta. London, Ciba Found Symp 1979; 63:75-91.
22. Pedersen J, Bojen-Møller B, Pulsen H. Blood Sugar in Newborn Infants of Diabetic Mothers. *Acta Endocrinol* 1954; 15:33-52.
23. Hill DE. Fetal Effects of Insulin. *Obstet Gynecol Annu* 1982; 11:133-149.
24. Pastor X. Regulación glucémica en el recién nacido normal e hijo de diabética. Estudio funcional y evolutivo. Tesis Doctoral, 1987. Universitat de Barcelona.
25. 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.
26. Brans YW, Shannon DL, Hunter MA. Maternal Diabetes and Neonatal Macrosomia. II Neonatal Anthropometric Measurements. *Early Hum Dev* 1983; 8:297-305.
27. Figueras J, Botet F, Jiménez R. Fisiopatología del Crecimiento Fetal. *Arch Pediatr (Barc)* 1980; 31:5-11.
28. Hill DJ, Milner RDG. Insulin as a Growth Factor. *Pediatr Res* 1985; 19:879-886.
29. Newman RL, Tuter G. The Glucose-Insulin Ratio in Amniotic Fluid. *Obstet Gynecol* 1976; 47:599-601.
30. 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.
31. Greco AV, Rebuzzi AG, Serri F et al. Amniotic Fluid Content of Glucose, C-Peptide and Insulin in Normal and Diabetic Pregnancies. *Horm Metabol Res* 1984; 16:180-182.
32. Schwartz R, Susa J. Fetal Macrosomia. *Animal Models. Diabetes Care* 1980; 3:430-432.
33. Chez RA. Effects of Maternal Hyperglycemia on Fetal Development. *Diabetes Care* 1980; 3:435-436.
34. Skyler JS, O'Sullivan MJ, Holsinger KK. The Relationship between Maternal Glycemia and Macrosomia. *Diabetes Care* 1980; 3:433-434.
35. Hill WC, Pelle Day G, Kitzmiller JL, Spencer EM. Insulin-like Growth Factors in Fetal Macrosomia with and without Maternal Diabetes. *Am J Obstet Gyn* (en prensa).
36. Pedersen J, Molsted-Pedersen L. Congenital Malformations: the Possible Role of Diabetes Care Outside Pregnancy. London, Ciba Found Symp 1979; 63:265-281.
37. 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.
38. Miller E, Hare JW, Cloherty JP et al. Elevated Maternal Hemoglobin A1c in Early Pregnancy and Major Congenital Anomalies in Infants of Diabetic Mothers. *N Eng J Med* 1981; 304:1.331-1.334.
39. Führman K. Diabetic control in the pregnant patient and consequences on the malformation rate. Proceedings of the International Symposi "Diabetes and Pregnancy". Publicaciones Universidad de Sevilla, 1987:207-224.
40. Küh C, Andersen GE, Hertel J, Molsted-Pedersen 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.
41. 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.
42. 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.
43. Neufeld ND, Kaplan SA, Lippe BM. Monocyte Insulin-Receptors in Infants of Strictly Controlled Diabetic Mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:473-476.
44. 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.
45. 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.
46. Hertel J, Kühl C. Metabolic Adaptations During the Neonatal Period in Infants of Diabetic Mothers. *Acta Endocrinol* 1986; Suppl 277: 136-140.
47. Tsakalakos N, MacFarlane CM, Taljaard JFF. 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.
48. 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.
49. 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. Toronto, Proceedings of the Society for Gynecologic Investigation, 1986, pp 161.
50. Cabre J. Efecto de la bilirrubina sobre la inmunidad neonatal. Tesis Doctoral, 1986. Universitat de Barcelona.
51. 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.
52. Stuart MJ, Sunderji SG, Allen JB. Decreased Prostacyclin Production in the Infant of Diabetic Mother. *J Lab Clin Med* 1981; 98:412-416.
53. Stuart MJ, Sunderji SG, Walenga RW, Setty BNY. Abnormalities in Vascular Arachidonic Acid Metabolism in the Infant of the Diabetic Mother. *Br Med J* 1985; 290:1.700-1.702.
54. Kaapa P, Kimp M, Viinikka L, Ylikorkkala O. Plasma six-keto-prostaglandin F_{2a} and Endocrine Pancreatic Function in the Newborn Infant of the Diabetic Mother. *Biol Neonate* 1985; 48:65-69.
55. Robert MF, Neff RK, Hubell JP, Taeusch HW, Avery ME. Correlación entre diabetes materna y síndrome respiratorio en el recién nacido. *N Eng J Med* (ed esp), 1972; 113:19-24.
56. Ferroni KM, Gross TL, Sokol RJ, Chick L. What Affects Pulmonary Maturation during Diabetic Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:270-274.
57. Zapata A, Grande C, Hernández JM et al. Hiperfunción pancreática 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.
58. Zapata A, Martínez I, Grande C et al. Síndrome de Distres Respiratorio del hijo de madre diabética: estudio en líquido amniótico de diferentes reguladores hormonales de la biosíntesis del surfactante pulmonar. V Reunión Anual de la Sección de Medicina Perinatal. *An Esp Pediatr* 1984; 20:441-442.
59. Merkatz IR, Adam PJ. The Diabetic Pregnancy. A Perinatal Perspective. New York, Grune and Stratton, 1979.
60. Tyden O, Eriksson UJ, Berne C. Fetal Lung Maturation in Diabetic Pregnancy. *Acta Endocrinol* 1986; Suppl 277: 101-106.
61. Tysson JF, Felig P. Medical Aspects of Diabetes in Pregnancy and Diabetogenic Effects of Oral Contraceptives. *Med Clin North Am* 1971; 55:947-960.
62. Duchois MA, Gyves MT, Merkatz IR. Diabetes and Pregnancy. En Behrman's Neonatal-Perinatal Medicine, Fanaroff AA, Marin RJ, eds. 3a ed. St. Louis, Mosby, 1983.
63. Churchill JA, Berendes HW, Nemore J. Neuropsychological Deficits in Children of Diabetic Mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105:257-268.
64. Rudolf MJ, Sherwin RS. Maternal Ketosis and its Effects on the Fetus. *Clin Endocrinol Metab* 1983; 12:413-428.
65. Langer O, Cohen WR. Persistent Fetal Bradycardia During Maternal Hypoglycemia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:688-690.
66. McCowmick K, Donlon E, Dziwis P. Fetal Rat Hyperinsulinism and Hyperglucagonism: Effects on Hepatic Ketogenesis, Lipogenesis and Glucogenesis. *Endocrinology* 1985; 116:1.281-1.287.
67. Schwartz AL, Raiha NCR, Rall TW. Hormonal Regulation of Glycogen Metabolism in Human Fetal Liver. I part. *Diabetes* 1975; 24:1.101-1.112.
68. Milner RDG. The Role of Insulin and Glucagon in Fetal Growth and Metabolism. A: V Nutricia Symposium on Nutrition and Metabolism of the Fetus and The Infant, Visser HKA ed. L'Haia, Martinus Nijhoff Publishers, 1978.
69. Palacín M, Lasunción MA, Martín 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.
70. Tsang RC, Ballard J, Braun C. The Infant of the Diabetic Mother: Today and Tomorrow. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24:125-147.
71. Rubinat M. Estudio del metabolismo calcio-fósforo en el Recién nacido normal y patológico. Tesis Doctoral, 1985. Universitat de Barcelona.
72. Mimouni F, Tsang R, Hertzberg VS, Miodovnik M. Polycythemia, Hypomagnesemia and Hypocalcemia in Infants of Diabetic Mothers. *Am J Dis Child* 1986; 140:798-800.
73. 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.
74. 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.
75. Persson B. Longterm Morbidity in Infants of Diabetic Mothers. *Acta Endocrinol* 1986; 277:156-158.
76. Micalo T, Sallent N, Gutiérrez A, Noguera J, Figarola D. Posibilidad de mantener un control metabólico óptimo en la gestante diabética insulínodépendiente. *Med Clin (Barc)* 1986; 87:787-790.