

## Aspectos hormonales en la hipoglucemia del recién nacido de madre diabética\*

M. CRUZ, R. JIMÉNEZ y X. PASTOR

*Dedicado por los autores y los estamentos que representan al Maestro de Maestros de la Pediatría española, Profesor E. Sánchez Villares, siempre ejemplar en su trayectoria docente, científica y humana.*

**RESUMEN:** La hipoglucemia del recién nacido HMD, aunque ya conocida, ha sido estudiada de forma poco rigurosa por lo que respecta al estudio cinético de la glucemia e influida por la hipótesis dominante del hiperinsulinismo. En un estudio de 100 RN, 65 de ellos hijos de diabéticas, se demuestra la relación de la hipoglucemia en la 1.<sup>a</sup> hora de vida de control metabólico materno, el hiperinsulinismo, la capacidad de inhibición de la célula B y especialmente por la insensibilidad de la célula A frente a la hipoglucemia. Este último es el factor más importante entre los citados, estando especialmente alterado en los hijos de diabética con mal control. **PALABRAS CLAVE:** INSULINA. GLUCAGÓN. DIABETES MELLITUS. GESTACIÓN. RECIÉN NACIDO. HEMOGLOBINA GLUCOSILADA.

**HORMONAL ASPECTS RELATED TO HYPOGLYCEMIA IN THE INFANT OF DIABETIC MOTHER (SUMMARY):** Although well known, the hypoglycemia in the infants of Diabetic Mothers has not been studied strictly as related to the close follow-up of the glycemic levels, and it has been influenced by the dominant hypothesis of hyperinsulinism. In this study, with a total of 100 newborns, 65 of them delivered from a diabetic mother, the relation of the early hypoglycemic changes with the degree of maternal metabolic control, hyperinsulinism, blockage capacity of B-cell and especially the insensibility of the A-cell in front of the hypoglycemia is well demonstrated. The last one is the most important factor among the ones cited above and is especially impaired in the Infants of Diabetic Mothers with poor control. **KEY WORDS:** INSULINISM. GLUCAGON. DIABETES MELLITUS. PREGNANCY. NEWBORN. GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN.

### INTRODUCCIÓN

El recién nacido hijo de madre diabética (HMD) ha sido considerado como un «compendio de patología neonatal» (1, 2), comprobando su elevada morbi-mortalidad,

dad, que justifica su inclusión en el grupo de «alto riesgo» (3). Estudios muy precoces como los llevados a cabo por P. White en el período comprendido entre los años 1940 y 1960 (4, 5) pusieron de relieve este hecho, confirmado posteriormente en es-

studios epidemiológicos realizados en diversos países (6, 7, 8, 9, 10, 11) incluido el nuestro, donde se ha estudiado la gestación diabética y toda su problemática en distintos centros, siendo incluso tema destacado en varias reuniones científicas (12, 13).

En una amplia revisión llevada a cabo en nuestro Departamento (14), se comprobó una frecuencia de 2.85 % de RN HMD sobre el total de partos, coincidiendo con el intervalo aceptado universalmente que oscila entre el 1 y el 3 % según otras series (15, 16, 17, 18). Dentro de este grupo, que comprende unos 300 HMD, destaca como patología más frecuente la hipoglucemia neonatal, presente en un 22.3 % de casos (Figura 1). Al revisar este fenómeno en la literatura no se encuentran estudios en profundidad sobre el comportamiento *in vivo* de la glucemia y de las principales hormonas encargadas de su regulación y menos aun cuando el objeto de la investigación es el propio ser humano. Se suele referir siempre «la hipoglucemia precoz que acontece hacia las 2 horas de vidas» (19, 20) y se relaciona con el «hiperinsulinismo fetal intraútero» como causa fundamental, siguiendo la hipótesis de Pedersen (21). Sin embargo nunca ha sido contrastado con la teoría de un fallo en los mecanismos de contrarregulación. Por este motivo se ha realizado dicho estudio para conocer en profundidad la variación de la glucemia durante la primera hora de vida, evaluar el funcionalismo de las células A y B del páncreas a través de los niveles plasmáticos de sus productos hormonales, el péptido-C y el glucagón y dilucidar la importancia de cada uno de ellos en la génesis del fenómeno hipoglucémico.

glucemia precoz que acontece hacia las 2 horas de vidas» (19, 20) y se relaciona con el «hiperinsulinismo fetal intraútero» como causa fundamental, siguiendo la hipótesis de Pedersen (21). Sin embargo nunca ha sido contrastado con la teoría de un fallo en los mecanismos de contrarregulación. Por este motivo se ha realizado dicho estudio para conocer en profundidad la variación de la glucemia durante la primera hora de vida, evaluar el funcionalismo de las células A y B del páncreas a través de los niveles plasmáticos de sus productos hormonales, el péptido-C y el glucagón y dilucidar la importancia de cada uno de ellos en la génesis del fenómeno hipoglucémico.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Se estudian un total de 80 RN a término (37-42 semanas de gestación), sin sufrimiento fetal y agrupados en 15 RN con estado neonatal normal (RNN), 38 hijos de madre con diabetes mellitus gestacional

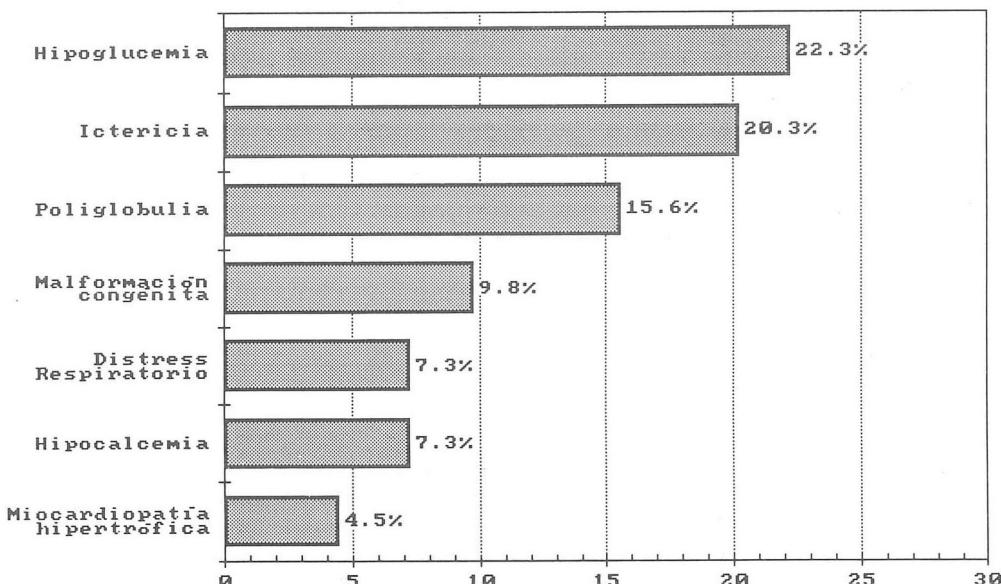


FIGURA 1. Morbilidad neonatal en el recién nacido hijo de diabética

(HMDG) diagnosticados según los criterios de O'Sullivan y Mahan actualizados (22), y 27 hijos de madre diabética insulino-dependiente (HMDID). El parámetro discriminativo de control metabólico materno ha sido la determinación por cromatografía de intercambio iónico (23) de la hemoglobina glucosilada materna (HbA1) en el parto. Con este criterio el grupo de HMD ha quedado subdividido en 48 RN con buen control ( $HbA1 \leq 8.2\%$ ) y 16 RN con mal control ( $HbA1 > 8.2\%$ ). Bajo un punto de vista analítico en todos los RN se determina la glucemia por polarografía, y el péptido-C (CPR) (24) y glucagón (IRG) (25) inmunorreactivos por RIA, en plasma de vena umbilical y de vena femoral a los 65 minutos de vida. Durante este intervalo se determina cada 15 minutos la glucemia capilar por reflectometría (26). La razón para utilizar el CPR en vez de la insulinemia se basa en evitar la interferencia que esta última tendría con los inmunocomplejos de anticuerpos anti-insulina maternos. De esta forma se valora exclusivamente la secreción de la célula B del páncreas neonatal sin interferencias (27). Derivados de estos resultados se calculan las «ratios» molares CPR/glucosa e IRG/glucosa mediante los siguientes factores de conversión:

$$\text{Ratio CPR/Glucosa} =$$

$$= \frac{\text{CPR (ng/ml.)}}{\text{Glucosa (mg/dl)}} * 595.8 * 10^{-8}$$

$$\text{Ratio IRG/Glucosa} =$$

$$= \frac{\text{IRG (ng/ml.)}}{\text{Glucosa (mg/dl)}} * 0.52 * 10^{-8}$$

Como parámetros de descenso glucémico se calcula la caída glucémica absoluta y porcentual, así como la semivida de la glucosa mediante la fórmula  $t_{1/2} = 0.693/K$ , siendo K la pendiente de la regresión exponencial de las cinco determinaciones de glucosa capilar. Todos los resultados se expresan con la media  $\pm$  el

error estándar ( $X \pm es$ ). Para el cálculo estadístico se han utilizado los procedimientos ANOVA, ONENAY, NPAR-TEST y REGRESSION del paquete de programas SPSS/PC+ (28) en un microordenador IBM PC/XT, estableciendo en 0.05 el nivel de significación válido para rechazar la hipótesis nula.

## RESULTADOS

La glucemia en cordón no mostró diferencias significativas entre los distintos grupos neonatales. Tampoco el IRG resultó discrepante en dicho momento. Sin embargo, se comprueba la elevación del CPR en el grupo de HMDID con valores dobles ( $2.47 \pm 0.28$ ) a los RNN ( $1.14 \pm 0.12$ ) y también elevados respecto a los HMDBC ( $1.53 \pm 0.20$ ), ( $p < 0.001$ ). Estas diferencias se comprueban, asimismo, al analizar las ratios CPR/Glucosa donde los HMDID ostentan unos valores muy elevados ( $17.26 \pm 2.66$ ) respecto a los RNN ( $7.78 \pm 0.82$ ) y los HMDG ( $9.15 \pm 0.96$ ), ( $p < 0.005$ ) (Figura 2). La ratio IRG/Glucosa en cordón no muestra diferencias significativas. Si se utiliza el control metabólico materno en vez del tipo clínico de diabetes mellitus materna, los resultados son superponibles (Tabla 1).

A los 65 minutos de vida aparecen importantes modificaciones: la glucemia muestra diferencias correspondiendo los valores más bajos a los HMDID ( $44 \pm 5$ ) mientras que los RNN se mantienen ( $64 \pm 5$ ), así como los HMDG ( $58 \pm 3$ ) ( $p < 0.01$ ), persisten las diferencias en el péptido-C ( $p < 0.005$ ) e incluso seacentúan en la ratio CPR/Glucosa (Figura 2) debido al mayor descenso glucémico. Sin embargo, el glucagón sigue sin mostrar diferencias. Si cambiando de óptica se utiliza el control metabólico materno como parámetro discriminativo (Tabla 2) aumentan las diferencias entre las glu-

TABLA I. VALORES HORMONALES EN PLASMA DE VENA UMBILICAL  
SEGUN TIPO CLINICO DE DIABETES MELLITUS MATERNA  
(Para significado de las abreviaturas, véase texto)

|                   | RNN        | HMDG       | HMDID      | Sign. |
|-------------------|------------|------------|------------|-------|
| Glucemia          | 89 ± 5     | 102 ± 4    | 98 ± 6     | n.s.  |
| Péptido-C         | 1.14 ± .12 | 1.53 ± .2  | 2.47 ± .28 | 0.001 |
| Glucagón          | 222 ± 60   | 179 ± 18   | 161 ± 21   | n.s.  |
| Ratio CPR/Glucosa | 7.78 ± .82 | 9.15 ± 9.6 | 17.3 ± 2.7 | 0.005 |
| Ratio IRG/Glucosa | 1.39 ± .44 | .94 ± .10  | .98 ± .16  | n.s.  |

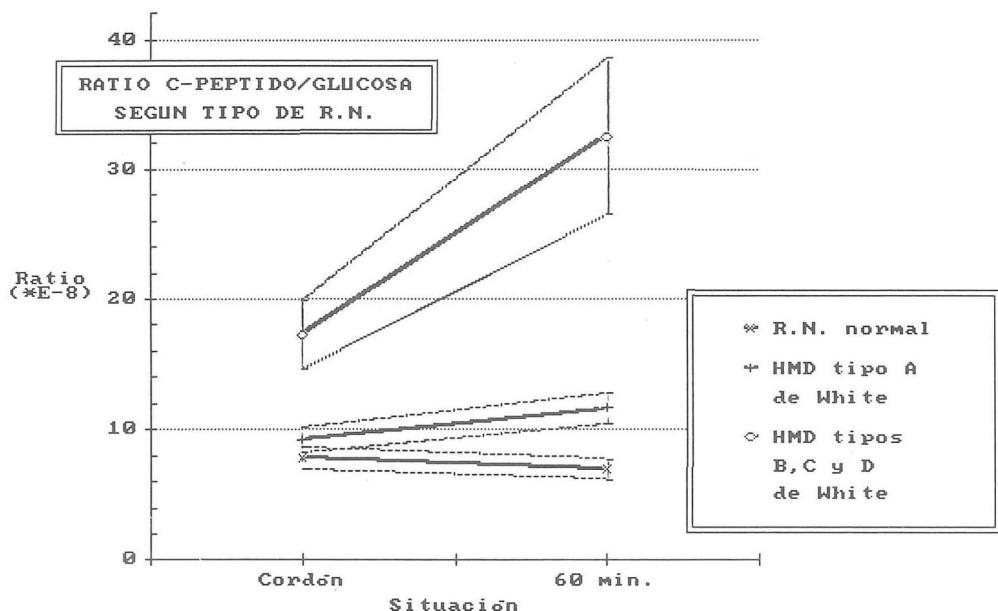


FIGURA 2. Variación de la Ratio CPR/Glucosa durante la primera hora de vida

TABLA 2. VALORES HORMONALES EN PLASMA DE VENA FEMORAL A LOS 65 MINUTOS DE VIDA, SEGUN CONTROL METABOLICO MATERNO  
(Para significado de las abreviaturas, véase texto)

|                   | RNN        | HMDBC       | HMDMC      | Sign. |
|-------------------|------------|-------------|------------|-------|
| Glucemia          | 64 ± 5     | 55 ± 3      | 36 ± 6     | 0.005 |
| Péptido-C         | .69 ± .04  | 1.31 ± 16   | 1.31 ± .21 | 0.005 |
| Glucagón          | 243 ± 72   | 207 ± 14    | 132 ± 12   | 0.05  |
| Ratio CPR/Glucosa | 6.9 ± .75  | 18.98 ± 3.7 | 30.2 ± 6.2 | 0.001 |
| Ratio IRG/Glucosa | 2.32 ± .86 | 2.38 ± .36  | 3.31 ± .94 | n.s.  |

mias ( $p < 0.005$ ), péptido-C ( $p < 0.005$ ), ratio CPT/Glucosa ( $p < 0.001$ ) y aparece diferencia significativa en las cifras de IRG, de forma que los RNN tienen unos valores casi dobles ( $242 \pm 71$ ) que los HMDMC ( $132 \pm 12$ ) ( $p < 0.05$ ).

Al analizar la semivida de la glucosa en minutos durante este intervalo se constata una diferencia muy significativa ( $p < 0.001$ ) entre los RNN ( $244 \pm 78$ ), los HMD-BC ( $113 \pm 17$ ) y los HMDMC ( $47 \pm 10$ ) (Figura 3). Al comparar los mismos datos utilizando la prueba  $t$  de Student para datos aparedados puede comprobarse la reducción de la secreción de CPR en todos los grupos neonatales y sin embargo el incremento de IRG sólo ocurre significativamente en los HMDBC ( $p < 0.001$ ) (Figura 4).

ra 4). De un total de 72 modelos de regresión múltiple, el más significativo fue el que se relaciona mediante la siguiente expresión:

#### Descenso glucémico porcentual

$$= 0.19 * \text{Variación porcentual de CPR} + \\ + 1.46 * \text{CPR en cordón umbilical} - \\ - 0.07 * \text{IRG a los 65 minutos} + \\ + 67.82$$

$$R = 0.6999; R^2 = 0.4899; F = 5.76; \\ p < 0.01$$

El coeficiente  $\beta$ , índice de correlación dentro del modelo, resultó ser de 0.38 para el IRG a los 60 minutos, 0.32 para la variación porcentual del CPR y tan sólo de un 0.14 para el CPR en cordón.

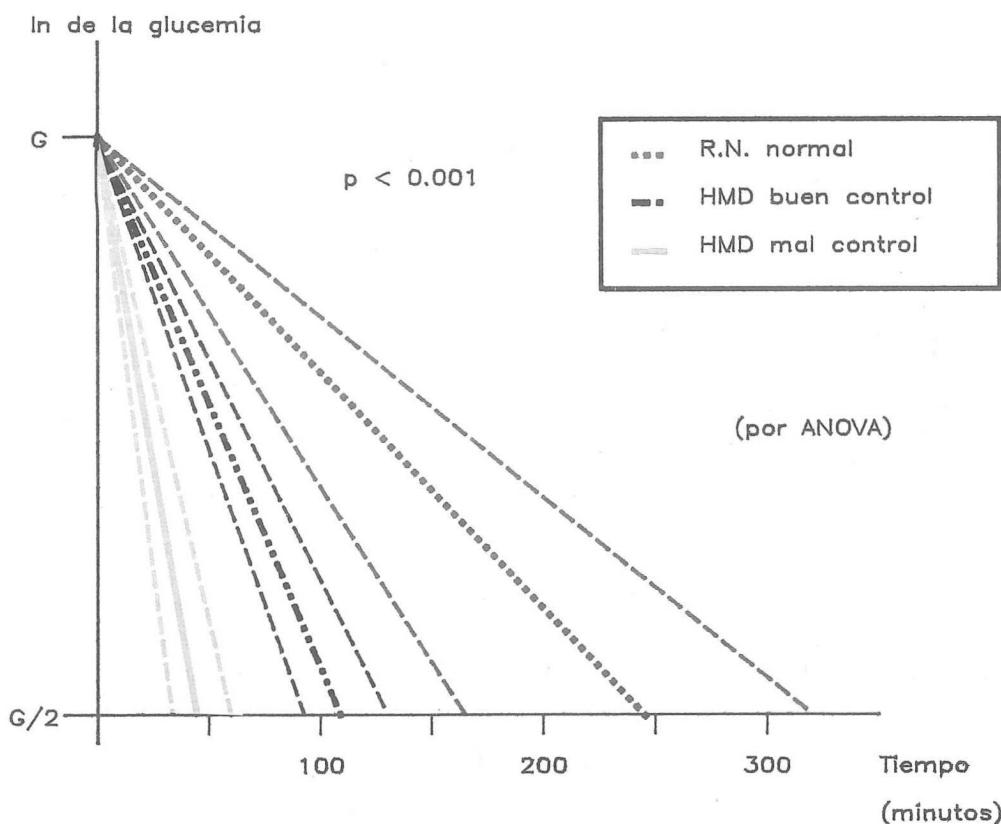


FIGURA 3. Semivida de la glucosa en los tres grupos neonatales según control metabólico materno

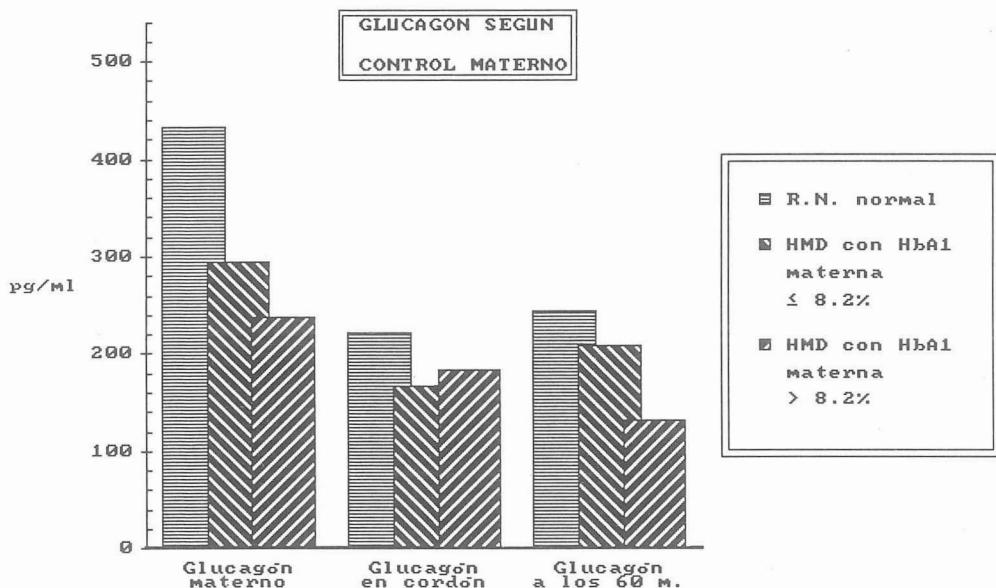


FIGURA 4. Variación de la IRG en los tres grupos neonatales según el control materno

## DISCUSIÓN

A la vista de los resultados es evidente el enorme dinamismo endocrino-metabólico en esta etapa tan temprana de vida. Queda bien establecido que la hemoglobina glucosilada materna es un fiel índice del impacto hiperglucémico en el feto al discriminar muy bien a los grupos neonatales. En ciertos trabajos se demuestra la correlación entre la HbA1c materna y la hipoglucemía neonatal (29), pero el grado de correlación es muy débil para intentar ser predictivo. No se pretende aquí ofrecer una fórmula para predecir la glucemía. Aunque sea interesante no sería práctica puesto que las determinaciones hormonales se hacen en diferido. Para este problema clínico se ha utilizado otro tipo de aproximación más útil (30).

Como ya se ha señalado al inicio, para la mayoría de los autores el hiperinsulinismo sería la causa principal (19, 20, 31, 32). Incluso ciertos trabajos realizados en líquido amniótico confirman dicha relación (33, 34). Pero tan importante como

los niveles de insulina, en el momento de cortar el cordón umbilical y sin ninguna otra manipulación exógena, puede serlo la propia capacidad de inhibición de la secreción de la célula B, como la reacción de la célula A frente a la hipoglucemía que es un estímulo más potente (35). En este sentido el resultado de la regresión múltiple refleja bien dichos fenómenos y establece la importancia de cada uno merced al coeficiente  $\beta$ . A mayor CPR en cordón, mayor descenso glucémico, confirmando los datos previos. Aunque la variación del CPR tiene una correlación positiva con el descenso glucémico, debe tenerse en cuenta que en la realidad se expresa con signo negativo, pues se trata de una reducción de los valores; por lo tanto, a mayor reducción de CPR menor descenso glucémico. Esta posibilidad ha sido recientemente apuntada por Kühl (19) haciendo frente a la idea «clásica» nunca demostrada, en el sentido de que la célula B adolece de una marcada inercia para inhibir su secreción excesiva. En el presente estudio las mayores reducciones se han visto precisamente en los

HMD más hiperinsulinémicos, con cifras de hasta 44 %.

Respecto al IRG destaca una correlación inversa: a mayor IRG menos descenso glucémico. En especial en el grupo de HMD-MC, donde el descenso glucémico es más intenso con una media de 76 mg/dl/1.<sup>a</sup> hora, la célula A se muestra insensible a los 65' para responder a esta situación; mientras que los HMDBC reaccionan favorablemente aún con un estímulo menor, ya que la media de su descenso glucémico es de 41 mg/dl/1.<sup>a</sup> hora, fenómeno ya expuesto en 1972 por Johnston y Bloom (36) y en 1974 por Sperling y cols. (37). Queda por aclarar si esta falta de respuesta es debida a una incapacidad de secreción por hipoplasia de las células A, merced a un conflicto de espacio por hiperplasia e hipertrofia a la célula B (38), o bien a un bloqueo paracrino u hormonal de la secreción de la célula A por el hiperinsulinismo (39). Datos propios (30) y de la literatura (40) parecen apuntar hacia esta segunda hipótesis, si bien se requieren ulteriores estudios para confirmarlo.

Así y todo, las variables independientes introducidas en el modelo sólo explican un 50 % del fenómeno hipoglucémico ( $R^2 = 0.4899$ ), indicando que otros factores o el azar explican el 50 % restante. Entre éstos, otros factores aquí no contemplados, estarían las catecolaminas, el estado de los receptores de insulina (número y afinidad) y el estado metabólico intracelular (estado REDOX y ratios ADP/ATP).

En resumen, la hipoglucemia del HMD es un fenómeno dinámico precoz y complejo, donde están involucrados múltiples mecanismos hormonales y metabólicos. El impacto del control metabólico materno sobre el feto condiciona un hiperinsulinismo y una insensibilidad de la célula A que explican parcialmente la hipoglucemia en la 1.<sup>a</sup> hora de vida a pesar de una inhibición importante de la secreción de la célula B. Nuevas investigaciones deben aclarar el papel de otras hormonas de contrarregulación, de los receptores hormonales, los segundo mensajeros y la cinética enzimática.

#### BIBLIOGRAFIA

1. AVERY, G. B.: *Neonatology*. 2.<sup>a</sup> ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1981.
2. FREINKEL, N.; *Banting Lectura 1980: Of Pregnancy and Progeny*. Diabetes, 1980; 29: 1023-1025.
3. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: *Committee on Fetus and Newborn Identification of High-risk Fetus*. En *Standards and Recommendations for Hospital Care of Newborn Infants*. 6.<sup>a</sup> ed., Evanston, 1977; pp. 41-50.
4. WHITE, P.: *Pregnancy Complicating Diabetes*. Am. J. Med., 1949; 7: 609.
5. WHITE, P.: *Pregnancy and Diabetes, Medical Aspects*. Med. Clin. North. Am., 1965; 49: 1015-1024.
6. GRENET, P.; PAILLERETS, F.; BADOUAL, J.; GALLET, J. P.; BBINET, J. M.; TICHET, J.: *Le Nouveau-né de Mère Diabétique*. Arch. Franç. Ped., 1972; 29: 925-933.
7. SALVIOLI, G. P.; DALLACASA, P.; BOTTIGLIONI, F.; GUERRESI, E.: *Prognosi dei Figli nati da Madri Affette de Diabete Mellito*. Minerva Ped., 1976; 28: 212-216.
8. LOWY, C.; BEARD, R. W.; GOLDSCHMIDT, J. V.: *Outcome of Infants of Diabetic Mothers in the United Kingdom*. Diabetologia, 1984; 27: 305 A.
9. COWETT, R. M.; SCHWARTZ, R.: *The Infant of Diabetic Mother*. Ped. Clin. North. Am., 1982; 29: 1213-1232.
10. FARQUHAR, J. W.: *The Infant of the Diabetic Mother*. Clin. Endocrinol. Metabol., 1976; 5: 237-264.

11. OLOFSSON, P.; SJOBERG, N. O.; SOLUM, T.; SVENNINGSSEN, N. W.: *Changing Panorama of Perinatal and Infant Mortality on Diabetic Pregnancy*. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1984; 63: 467-472.
12. *Resúmenes y comunicaciones de la V Reunión Anual de la Sección de Medicina Perinatal*. Córdoba. An. Esp. Pediatr., 1984, 20.
13. *Resúmenes y Comunicaciones de Symposium Internacional sobre Diabetes y Embarazo*. Sevilla, 1985, 1987, Ediciones de la Universidad de Sevilla.
14. PASTOR, X.; JORBA, J. M.; CRUZ, O.; DOMECH, P.; MARTÍNEZ, A.; ROSELLÓ, M.; MICALO, T.; JIMÉNEZ, R.: *Recién nacido de madre diabética: estudio clínico del período 1980-1985*. An. Esp. Pediatr., 1987, en prensa.
15. MCFARLAND, K. F.; HEMAYA, E.: *Neonatal Mortality in Infants of Diabetic Mothers*. Diabetes Care, 1985; 8: 333-336.
16. HOLLINGSWORTH, D. R.: *Pregnancy, Diabetes and Birth: a Management Guide*. 1.<sup>a</sup> ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1984.
17. LAVIN, J. P.: *Screening of High-Risk and General Populations for Gestational Diabetes. Clinical Application and Cost Analysis*. Diabetes, 1985; 34 (Suppl. 2): 24-27.
18. COUSTAN, D. R.; CARPENTER, N. W.: *Detection and Treatment of Gestational Diabetes*. Clin. Obstet. Gynecol., 1985; 28: 507-515.
19. KÜHL, C.; ANDERSEN, G. E.; HERTEL, J.; MØLSTED-PEDRESEN, L.: *Metabolic Events in Infants of Diabetic Mothers During First 24 hours after Birth. I. Changes in Plasma Glucose, Insulin and Glucagon*. Acta Paediat. Scand., 1982; 71: 19-25.
20. SOSENKO, I. R.; KIRZMILLER, J. L.; LOO, S. W.; BLIX, P.; RUBINSTEIN, A. H.; GABBAY, K. H.: *The Infant of Diabetic Mother: Correlation of Increased Cord C-peptide Levels with Macrosomia and Hypoglycemia*. N. Engl. J. Med., 1979; 301: 859-862.
21. PEDERSEN, J.; BOJEN-MÖLLER, B.; PULSEN, H.: *Blood Sugar in Newborn Infants of Diabetic Mothers*. Acta Endocrinol., 1954; 15: 33-52.
22. O'SULLIVAN, J. B.; MAHAM, C. M.: *Screening Criterion for High Risk Gestational Diabetic Patients*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1973; 116: 895-900.
23. HELENA LABORATORIES: *Glyco Hb Quink Column Procedure*. Helena Laboratories Inc. Beaumont (Texas), 1983.
24. 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. Japan., 1974; 21: 141-145.
25. HARRIS, V.; FALOONA, G. R.; UNGER, R. H.: *Glucagon*. En *Methods of Hormone Radioimmunoassay*, Jaffe, B. M., Behrman, H. R., eds. 1.<sup>a</sup> ed. Academic Press Inc. New York, 1978.
26. BOEHRINGER MANNHEIM: *Instrucciones de Servicio de Reflocheck-Glucose*. 1.<sup>a</sup> ed. Boehringer Mannheim. Mannheim, 1984.
27. HOEKSTRA, J. B. L.; VAN RIJN, H. J. M.; ERKELENS, D. W.; THIJSEEN, J. H. H.: *C-Peptide*. Diabetes Care, 1982; 5: 438-446.
28. NORUSIS, M. J.: *SPSS/PC+ for the IBM PC/XT/AT*. 1.<sup>a</sup> ed. SPSS Inc. Chicago, 1984.
29. COWETT, R. M.; SUSA, J. B.; GILETTI, B.; OH, W.; SCHWARTZ, R.: *Glucose Kinetics in Infants of Diabetic Mothers*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1983; 146: 781-786.
30. PASTOR, X.: *Regulación Glucémica y Páncreas Endocrino en el Recién Nacido Normal e Hijo de Diabética. Estudio Funcional y Evolutivo*. 1987, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona.
31. KALHAN, S. C.; SAVIN, S. M.; ADAM, P. A. J.: *Attenuated Glucose Production Rate in Newborn Infants of Insulin-Dependent Diabetic Mothers*. N. Eng. J. Med., 1977; 296: 375-376.
32. GUIASOLA, F. J. A.; HERMOSO, F.; GÓMEZ, C.; ARQUEROS, J.; MARTÍNEZ, J. V.; SÁNCHEZ-VILLARES, E.: *Correlación entre las cifras de glicohemoglobinas maternas y la secreción de insulina en los hijos de madres diabéticas*. An. Esp. Pediatr., 1984; 21: 657-663.
33. STANGENBERG, M.; PERSSON, B.; VOCLAVINKOVA, V.: *Amniotic Fluid Volumes and Concentrations of C-Peptide in Diabetic Pregnancies*. Br. J. Obstet. Gynecol., 1982; 89: 536-542.
34. GRECO, A. V.; REBUZZI, A. G.; SERRI, F.; AL-TOMONTE, 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.
35. WEIR, G. C.: *Glucagon in Normal Physiology and Diabetes Mellitus*. En *Handbook of Diabetes Mellitus*. Vol. I, Browhlee, M. 1.<sup>a</sup> ed. John Wiley & Sons. Chichester, 1981.
36. BLOOM, S. R.; JOHNSTON, D. I.: *Failure of Glucagon Release in Infants of Diabetic Mothers*. Br. Med. J., 1972; 4: 453-454.
37. SPERLING, M. A.; DELAMATER, P. V.; PHILPS, D.; FISER, R. H.; OH, W.; FISHER, D. A.: *Spontaneous and Amino-Acid Stimulated Glucagon Secretion in the Immediate Postnatal Period; Relation to Glucose and Insulin*. J. Clin. Invest., 1974; 53: 1159-1166.

38. VAN ASCHEE, A.: *Pancreatic Islet Cells in the Infant of Diabetic Mother*. 1972, Tesis Doctoral. Universidad de Leuven.
39. FELIG, P.: *Disorders of Carbohydrate Metabolism*. En *Metabolic Control and Disease*, Bondy P. K., Rosenberg, L. E. eds. 8.<sup>a</sup> ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1980.
40. HERTEL, J.; KÜHL, C.: *Metabolic Adaptations During the Neonatal Period in Infants of Diabetic Mothers*. *Acta Endocrinol.*, 1986; Suppl. 277: 136-140.