

# El recién nacido hijo de madre diabética (RNHMD). I- Macrosomía y factores de crecimiento

G. Martín Carballo<sup>1</sup>, G. Fernández Cano<sup>1</sup>, C. Grande Aragón<sup>2</sup>, J. Méndez Alavedra<sup>2</sup>, F. Hawkins Carranza<sup>3</sup>,  
R. Gracia Bouthelier<sup>1</sup>

**Resumen.** *Objetivo:* Determinar la incidencia de macrosomía en el recién nacido hijo de madre diabética (RNHMD), y analizar su posible correlación con los niveles de insulina, péptido C, hormona de crecimiento (GH) e IGF-1 en sangre de cordón umbilical.

*Diseño:* Estudio de cohortes prospectivo en 58 RNHMD y 58 recién nacidos (RN) controles (33 niños y 25 niñas en cada grupo).

*Resultados:* La incidencia de macrosomía fue del 25,8% en los RNHMD y del 61,5% en los RNHMDID, frente a un 5% en el grupo control. Existió correlación positiva entre los niveles de Hgb A1c materna durante el tercer trimestre del embarazo y los niveles de insulina y péptido C, con el peso en los RNHMD (y especialmente en el grupo de RNHMDID). Los niveles de IGF-1 se correlacionaron positivamente con el peso del recién nacido tanto en el grupo control como en los RNHMD. En ningún grupo se observó correlación entre las concentraciones de GH e IGF-1.

*An Esp Pediatr 1997;47:295-301.*

**Palabras clave:** Macrosomía fetal; Hormona de crecimiento; Factores de crecimiento insulina-like; Insulina; Péptido C; Hijo de madre diabética.

## THE INFANT OF THE DIABETIC MOTHER (I). MACROSOMIA AND GROWTH FACTORS

**Abstract.** *Objective:* The objective of this study was to determine the incidence of macrosomia in infants of diabetic mothers (IDM) and to analyze its possible correlation with insulin, C-peptide, growth hormone (GH) and IGF-I levels in umbilical cord blood.

*Patients and methods:* A prospective study of 58 IDM and 58 control newborns (33 males and 25 females in both groups) was carried out.

*Results:* The incidence of macrosomia was 25.8% in the IDM group and 61.5% in the IIDDMM group (infant of insulin-dependent diabetic mother) compared to 5% in the control group. There was a positive correlation between maternal Hgb A1c levels in the third trimester of gestation and insulin and C-peptide levels with newborn weight in the IDM group (especially in the IIDDMM group). IGF-I levels were positively correlated with newborn weight in both control and IDM groups. There was no correlation between GH and IGF-I levels in any group.

**Key words:** Fetal macrosomia. Growth hormone (GH). Insulin-like growth factors (IGFs). Insulin. C-peptide. Infant of the diabetic mother (IDM).

## Introducción

Está bien establecido en la literatura que la macrosomía fetal en el embarazo diabético esta asociada a mayores tasas de morbilidad y mortalidad perinatal.

El crecimiento fetal es considerado como un fenómeno multifactorial, aunque sus mecanismos exactos no son claramente conocidos. Básicamente es el resultado de la interrelación de múltiples factores: herencia, nutrición materna, estado intrauterino, interacciones hormonales e intercambio placentario materno-fetal. En fetos normales, aproximadamente el 15% del peso al nacimiento es dependiente del genotipo fetal y un 20% es atribuible al genotipo materno<sup>(1)</sup>.

Las hormonas maternas traspasan escasamente la barrera placentaria y tienen, por tanto, escasa incidencia en el crecimiento fetal<sup>(2)</sup>. Niños con anencefalia, así como niños con insuficiencia hipotálamo-hipofisaria y niños en los que la hormona de crecimiento es inactiva (síndrome de Laron), presentan una talla y peso normal al nacer y su crecimiento discurre con normalidad hasta al menos el primer año de vida<sup>(3,4)</sup>. Todo ello induce a pensar que la GH no actúa de forma decisiva en las primeras etapas del crecimiento.

Estudios realizados por Ashton y cols.<sup>(5)</sup> muestran que los niveles circulantes de IGF-1 en sangre de cordón umbilical se correlacionan positivamente con el peso, la talla y la edad gestacional al nacer.

Los IGF-1 maternos no son capaces de atravesar la barrera placentaria y por lo tanto serían fundamentalmente los IGF-1 producidos por la placenta y el propio feto, los que actuarían estimulando el crecimiento fetal y placentario<sup>(6)</sup>.

La insulina ejerce también un papel somatotrópico directo sobre los órganos fetales, como lo demuestra el hecho de que el hiperinsulinismo fetal en los hijos de madre diabética se asocia a macrosomía. Por el contrario, el hipoinsulinismo fetal se asocia a retraso del crecimiento y a bajas concentraciones séricas fetales de IGF-1<sup>(7)</sup>.

## Material y métodos

Se ha realizado un estudio de cohortes prospectivo en 58 RNHMD (33 niños y 25 niñas) y 58 recién nacidos (RN) controles (33 niños y 25 niñas) nacidos en la maternidad del Hospital La Paz.

Hospital Infantil La Paz. Paseo de la Castellana 261. Madrid 28046.

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología. <sup>2</sup>Servicio de Laboratorio. <sup>3</sup>Servicio de Neonatología.

Correspondencia: Guillermo Martín Carballo.

Avda. Moratalaz 176 2ºD. Madrid 28030

Recibido: Noviembre 1996

Aceptado: Abril 1997

Tabla I Variables estudiadas en el grupo control y en el grupo de RNHMD

	Controles n=58	RNHMD n=58
Edad gestacional (Semanas)	39,53±1,56 (34-42)	38,38±1,31** (35-41)
Peso RN (Gramos)	3.137±390 (1.950-4.250)	3.194±497 (2.200-4.350)
Talla RN (Centímetros)	49,27±1,19 (47-53,2)	49,47±1,82 (44-53,5)
Glucemia cordón (mg/dl)	91,1±24,1 (52-168)	82,5±30,06 (21-180)
Insulinemia (µ/ml)	4,84±3,66 (1-22)	19,71±24,93** (1-124)
Péptido C (ng/ml)	1,1±0,48 (0,2-2,7)	2,41±2,12** (0,3-11,8)
GH (ng/ml)	3,28±2,62 (1-16)	3,7±3,41 (1-17)
IGF-1 (ng/ml)	81,48±36,77 (19,8-183)	99,92±46,08 (31,3-250)
Hg A1c 3T (%)	-	5,38±0,78 (4-8,5)
Glucemia previa (mg/dl)	-	104,29±34,85 (47-228)

*HgA1c 3T = Hemoglobina A1c materna en el tercer trimestre de gestación. \*p<0,05 \*\*p<0,01*

Las gestantes diabéticas habían sido controladas durante el embarazo por la unidad obstétrico-diabetológica del hospital. Las dosis de insulina administradas variaron entre 0,3-1,2 UI/kg/día en las madres con diabetes preconcepcional y 0,3-0,5 UI/kg/día en las que presentaban diabetes gestacional.

Los RNHMD se dividieron a su vez en 3 subgrupos:

- Recién nacidos hijos de madres con diabetes gestacional tratadas exclusivamente con dieta (RNHMDG): 28 casos.

- Recién nacidos hijos de madres con diabetes gestacional tratadas con dieta e insulina (RNHMDGID): 17 casos.

- Recién nacidos hijos de madres con diabetes pregestacional (RNHMDID): 13 casos. En este grupo, atendiendo a la clasificación de White<sup>(8)</sup>, la diabetes materna se distribuía de la siguiente forma: 4 casos de tipo B, 5 de tipo C, 3 de tipo D, 1 de tipo G.

En el momento del parto se realizó la reanimación de los recién nacidos y se recogieron los datos obstétricos. Los datos clínicos fueron obtenidos durante su ingreso en la maternidad o la planta de neonatología. Los RNHMD permanecieron ingresados al menos 24 horas en la Unidad de Neonatología, donde se procedió a su observación y manejo siguiendo las pautas habituales en este tipo de pacientes<sup>(9)</sup>.

Las determinaciones analíticas se realizaron en sangre mixta de cordón recogida inmediatamente después del parto en tubos impregnados con EDTA. Una vez recogidas las muestras,

se procedió a su centrifugación a 2.000 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente, conservándose posteriormente el plasma

a -20°C hasta el momento de realizarse las determinaciones.

Para determinar el peso se utilizó un pesabebés marca Anglo-Sañol con capacidad para 14 kg y sensibilidad de 10 g. La medición de la talla se realizó con un tallímetro de 2 piezas marca Anglo-Sañol de 90 cm de longitud y 0,5 cm de precisión.

La glucemia se cuantificó por el método enzimático de la hexoquinasa en un autoanalizador Hitachi 704 (Behringer Mannheim). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 1,5 y 2,7% respectivamente. La hemoglobina A1c se determinó mediante cromatografía de intercambio iónico (Variant Biorad), con un coeficiente de variación interensayo e intraensayo de 3,7% y 4,1% respectivamente. Se utilizó la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) (Sorin Biomédica, Italy) para la determinación de la insulinemia, con una variación intraensayo del 6,2% e interensayo del 6,6%. El péptido C se determinó mediante RIA (Megdenix Diagnostics, Belgium), siendo los coeficientes de variación intraensayo e interensayo del 5,5% y 7,8% respectivamente. La determinación de GH se realizó con enzimoimmunoanálisis (EIA) (Eurogenetic). La variación intraensayo era del 4,2 al 5,4 % y la variación interensayo del 2,6 al 3,3%. La IGF-1 se cuantificó mediante RIA tras extracción con etanol (Nichols Institute Diagnostics). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 2,4-3% y 5,2-8,4% respectivamente.

## Análisis estadístico

Para valorar los datos cuantitativos entre los grupos, se utilizaron el test de la "t de Student" (test paramétrico), y el test de la "U de Mann-Witney" (test no paramétrico). Se utilizó un análisis de la varianza para relacionar variables cuantitativas con factor de más de dos categorías, utilizándose el test de Newman-Keuls como test de comparación múltiple de medias. La comparación de las variables cualitativas se realizó con el test de la Chi cuadrado de Pearson con corrección de Yates y el test exacto de Fisher. La correlación entre los diferentes parámetros cuantitativos se valoró mediante el coeficiente de correlación "r" de Pearson. Las pruebas se realizaron de forma bilateral y se consideraron significativos los valores de p<0,05 y muy significativos los valores de p<0,01.

## Resultados

### Grupo control versus grupo RNHMD (Tablas I y II)

No hubo diferencias en la forma de presentación, el tipo de reanimación y la aparición de poli u oligoamnios. El parto inducido y por cesárea fueron más frecuentes en el grupo de RNHMD (p<0,05). La edad gestacional fue significativamente mayor (p<0,01) en el grupo control.

La insulinemia y el péptido C (p<0,01) fueron mayores en el grupo de RNHMD, no existiendo diferencias en los niveles de glucemia de cordón, GH e IGF-1.

La morbilidad perinatal fue más frecuente (p<0,01) en los

Tabla II Patología observada en los distintos grupos de estudio. La patología de cadera consistió en 7 clicks y 2 displasias

Patología	Controles n= 58	RNHMD n= 58	RNHMDG n= 28	RNHMDGID n= 17	RNHMDID n= 13
RNT	53	51	26	17	8
RNPT	1	7**	2		5**
RNPOST	4				
PEEG	3	15**	5	2	8**
PBEG	1	2	1	1	
Hipoglucemia	2	30**	11**	7**	12**
I/ G > 0,3		12**	2	1	9**
Pat. cadera		9**	4**	2*	3**
Anti-A		1	1		
MAP		5*	2		3**
Neumotórax		1			1
Hiperbilirrubinemia		10**	3*		7**
Policitemia		3	2		1
Malf. renal		3	1	1	1
SFA		2	2		
Sepsis		1	1		
Cefalohematoma		2	1	1	
Fractura clavícula	1	1			1
Lesiones faciales		1		1	
Pies zambos	1				
Hipovolemia		1	1		
Hipocalcemia		1			1
HipoPTH		1			1

\*  $p < 0,05$  entre grupo control y los distintos grupos de RNHMD. \*\*  $p < 0,01$  entre grupo control y los distintos grupos de RNHMD.  
RNT: recién nacido a término. RNPT: recién nacido pretérmino. RNPOST: recién nacido postérmino. PEEG: peso elevado para la edad de gestación. PBEG: peso bajo para la edad de gestación. I/G > 0,3: índice insulinemia/glucemia > 0,3 (hiperinsulinismo). Anti-A: Isoinmunización anti-A. MAP: maladaptación pulmonar. HipoPTH: Hipoparatiroidismo. SFA: sufrimiento fetal agudo.

RNHMD. En este grupo fue significativamente mayor la existencia de peso elevado para la edad gestacional, hipoglucemia e hiperinsulinismo (insulina/glucemia >0,3) ( $p < 0,01$ ).

#### Grupo control versus RNHMDG (Tablas II, III)

La edad gestacional fue mayor en el grupo control ( $p < 0,05$ ). La insulinemia ( $p < 0,05$ ) y la existencia de hipoglucemia neonatal ( $p < 0,01$ ) fueron mayores en los RNHMDG, mientras que la glucemia de cordón fue menor en este grupo ( $p < 0,01$ ). No existieron diferencias en las concentraciones de GH e IGF-1.

#### Grupo control versus RNHMDGID (Tablas II y III)

La edad gestacional fue mayor en el grupo control ( $p < 0,05$ ). La insulinemia ( $p < 0,01$ ) y la existencia de hipoglucemia neonatal fueron más frecuentes en los RNHMDGID ( $p < 0,01$ ). No existieron diferencias en las concentraciones de GH e IGF-1.

#### Grupo control versus RNHMDID (Tablas II y III)

La edad gestacional fue significativamente menor en el grupo de los RNHMDID ( $p < 0,01$ ), mientras que en este grupo fueron mayores el peso de recién nacido ( $p < 0,05$ ), la insulinemia ( $p < 0,01$ ) y el péptido C ( $p < 0,01$ ), y la presencia de hipogluce-

mia, hiperinsulinismo y peso elevado para la edad gestacional ( $p < 0,01$ ). No existieron diferencias en las concentraciones de GH e IGF-1.

#### Comparación de los distintos grupos de RNHMD (Tabla IV)

La edad gestacional fue menor en el grupo de RNHMDID ( $p < 0,05$ ), mientras que los niveles de insulina y péptido C fueron mayores en este grupo ( $p < 0,05$ ). No existieron diferencias en el resto de las variables.

#### Comparación entre los niños del grupo control y los niños de los distintos grupos de RNHMD

Los niños RNHMDG presentaron menores cifras de glucemia de cordón ( $65,76 \pm 23,7$  vs  $96,24 \pm 27,27$ ) que los niños del grupo control ( $p < 0,01$ ).

Los niños RNHMDGID presentaron mayores niveles de insulina ( $8,8 \pm 6,26$  vs  $4,72 \pm 4,14$ ) ( $p < 0,05$ ) que los del grupo control. También fue más frecuente en este grupo la hipoglucemia neonatal ( $p < 0,01$ ).

El peso de recién nacido ( $3.549 \pm 487$  vs  $3.209 \pm 381$ ) ( $p < 0,05$ ), la insulinemia ( $49,5 \pm 33,4$  vs  $4,72 \pm 4,14$ ) ( $p < 0,01$ ) y

Tabla III Variables cuantitativas en el grupo control y los distintos grupos de RNHMD

	Controles n=58	RNHMDG n=28	RNHMDGID n=17	RNHMDID n=13
Semanas de gestación	39,53±1,56 (34-42)	38,82±1,16 (36-41)*	38,82±0,73 (38-40) *	36,85±1,07 (35-39)**
Peso RN (Gramos)	3.137±390 (1.950-4.250)	3.106±466 (2.200-4.100)	3.150±519 (2.400-4.200)	3441±485* (2750-4350)
Talla RN (Centímetros)	49,27±1,19 (47-53)	49,02±1,89 (44-52,5)	50,09±1,74 (47-53,5)	49,65±1,59 (47-52)
Glucemia de cordón (mg/dl)	91,1±24,1 (52-168)	72,29±26,03 (21-138)**	89,35±31,6 (53-162)	95,54±30,71 (61-180)
Insulinemia (µu/ml)	4,84±3,66 (1-22)	8,82±8,34 (1-34)*	12,12±11,23 (1-41)**	53,08±32,62 (9-124)**
Péptido C (ng/ml)	1,1±0,48 (0,2-2,7)	1,55±1,12 (0,3-4,5)	1,66±1,01 (0,6-3,8)	5,22±2,48 (1,8-11,8)**
GH (ng/ml)	3,28±2,62 (1-16)	4,5±4,38 (1-17)	3,13±1,64 (1-5)	2,62±1,98 (1-7)
IGF-1 (ng/ml)	81,48±36,77 (19-183)	99,77±44,18 (31-220)	95,27±40,5 (35-165)	106,33±58,58 (48-250)
Hg A1c 3T (%)	–	5,12±0,59 (4-6,1)	5,24±0,47 (4,5-6,1)	6,05±1,03 (4,7-8,5)
Glucemia previa (mg/dl)	–	100,36±35,02 (47-187)	96,65±25,72 (70-159)	122,77±40,48 (73-228)

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ . FN: Fibronectina. Hg A1c 3T: Hemoglobina A1C materna en el tercer trimestre.

el péptido C ( $5,22 \pm 2,82$  vs  $1,12 \pm 0,47$ ) ( $p < 0,01$ ) fueron más elevados en los niños RNHMDID que en los del grupo control. Además, los RNHMDID mostraron más frecuentemente hipoglucemia, hiperinsulinismo y peso elevado para la edad gestacional ( $p < 0,01$ ). No existieron diferencias en las concentraciones de GH e IGF-1.

#### Comparación entre las niñas del grupo control y las niñas de los distintos grupos de RNHMD

Las niñas RNHMDG presentaron niveles más elevados de insulina ( $11,2 \pm 7,44$  vs  $5 \pm 2,94$ ) y péptido C ( $1,83 \pm 1,12$  vs  $1,07 \pm 0,49$ ) ( $p < 0,05$ ) y mayor frecuencia de hipoglucemia neonatal ( $P < 0,01$ ) que las niñas controles.

Los niveles de insulina ( $16,85 \pm 15,25$  vs  $5 \pm 2,94$ ), péptido C ( $2,14 \pm 1,21$  vs  $1,07 \pm 0,49$ ) e IGF-1 ( $120,97 \pm 34,5$  vs  $84,66 \pm 38,99$ ) fueron más elevados ( $p < 0,05$ ) en las niñas RNHMDGID. También fue más frecuente la hipoglucemia neonatal ( $p < 0,05$ ).

En el grupo de niñas RNHMDID se observaron mayores niveles de insulina ( $65 \pm 32,92$  vs  $5 \pm 2,94$ ) y péptido C ( $5,23 \pm 0,98$  vs  $1,07 \pm 0,49$ ) ( $p < 0,01$ ) que en el grupo control. Además, presentaron con mayor frecuencia hipoglucemia e hiperinsulinismo ( $p < 0,01$ ). No existieron diferencias en las concentraciones de GH.

#### Comparación entre niños y niñas del grupo control

La glucemia de cordón ( $84,32 \pm 17,41$  vs  $96,24 \pm 27,27$ ) y la talla ( $48,84 \pm 0,92$  vs  $49,59 \pm 1,27$ ) fueron significativamente

menores ( $p < 0,05$ ) en las niñas que en los niños. No existieron diferencias en el resto de las variables estudiadas.

#### Comparación entre niños y niñas RNHMD

No existieron diferencias en las variables estudiadas.

#### Comparación entre los niños controles y RNHMD

Los niveles de insulina ( $20,06 \pm 27,1$  vs  $4,72 \pm 4,14$ ) y péptido C ( $2,46 \pm 2,49$  vs  $1,12 \pm 0,47$ ) eran mayores en los niños RNHMD ( $p < 0,01$ ).

Además, en este grupo se observaron con mayor frecuencia peso elevado para la edad gestacional, hiperinsulinismo e hipoglucemia ( $p < 0,01$ ). No existieron diferencias en las concentraciones de GH e IGF-1.

#### Comparación entre las niñas controles y RNHMD

Los niveles de insulina ( $19,24 \pm 22,29$  vs  $5 \pm 2,93$ ), péptido C ( $2,32 \pm 1,55$  vs  $1,07 \pm 0,49$ ) e IGF-1 ( $107,91 \pm 42,14$  vs  $84,66 \pm 38,99$ ) fueron más elevados en las niñas RNHMD ( $p < 0,01$ ). La hipoglucemia ( $p < 0,01$ ) y el hiperinsulinismo ( $p < 0,05$ ) fueron más frecuentes en las niñas RNHMD.

#### Comparación entre ambos sexos en los distintos grupos de RNHMD

No hubo diferencias entre las variables estudiadas.

#### Correlaciones observadas entre variables en los distintos grupos de estudio

Tabla IV Variables cuantitativas en los distintos grupos de RNHMD

	<i>RNHMDG</i> <i>n=28</i>	<i>RNHMDGID</i> <i>n=17</i>	<i>RNHMDID</i> <i>n=13</i>
Semanas de gestación	38,82±1,16 (36-41)*	38,82±0,73 (38-40)*	36,85±1,07 (35-39)
Peso RN (Gramos)	3.106±466 (2.200-4.100)	3.150±519 (2.400-4.200)	3.441±485 (2.750-4.350)
Talla RN (Centímetros)	49,02±1,89 (44-52,5)	50,09±1,74 (47-53,5)	49,65±1,59 (47-52)
Glucemia de cordón (mg/dl)	72,29±26,03 (21-138)	89,35±31,6 (53-162)	95,54±30,71 (61-180)
Insulinemia (µu/ml)	8,82±8,34 (1-34)*	12,12±11,23 (1-41)*	53,08±32,62 (9-124)
Péptido C (ng/ml)	1,55±1,12 (0,3-4,5)*	1,66±1,01 (0,6-3,8)*	5,22±2,48 (1,8-11,8)
GH (ng/dl)	4,5±4,38 (1-17)*	3,13±1,64 (1-5)*	2,62±1,98 (1-7)*
IGF-1 (ng/dl)	99,77±44,18 (31-220)	95,27±40,5 (35-165)	106,33±58,58 (48-250)
Hg A1c 3T (%)	5,12±0,59 (4-6,1)	5,24±0,47 (4,5-6,1)	6,05±1,03 (4,7-8,5)
Glucemia previa (mg/dl)	100,36±35,02 (47-187)	96,65±25,72 (70-159)	122,77±40,48 (73-228)

\*  $p < 0,05$ . Hg A1c 3T: Hemoglobina A1C materna en el tercer trimestre.

Las tablas V y VI muestran las correlaciones existentes entre las variables en los distintos grupos del estudio.

## Discusión

La incidencia de macrosomía, definida como el peso fetal mayor de 4.000 g varía del 16 al 45%<sup>(9)</sup>. Otros autores prefieren definirla como el peso al nacimiento por encima del percentil 90 para la edad de gestación, según las curvas de crecimiento intrauterino de Lubchenco. Con esta última definición, Berk<sup>(10)</sup> describió una incidencia de macrosomía del 43% en RNHMDID frente al 11,4% de la población normal. Los RNHMD de nuestro estudio mostraron una incidencia de macrosomía del 25,8%, llegando a ser del 61,5% en los RNHMDID, frente a un 5% en el grupo control.

Coincidiendo con los hallazgos de Berk<sup>(10)</sup>, en nuestro estudio se apreció una correlación positiva entre los niveles de Hg A1c materna durante el tercer trimestre del embarazo y el peso del recién nacido en los RNHMD, y especialmente en el grupo de RNHMDID, lo que induce a pensar que el grado de control metabólico materno puede influir en el desarrollo de la macrosomía.

Pese a que la insulina ha sido considerada como la hormona más importante para el crecimiento fetal<sup>(11)</sup>, algunos autores afirman que la insulina juega solamente un papel permisivo en el desarrollo de la macrosomía.

Stenninger<sup>(12)</sup> evidenció correlación significativa entre macrosomía y las concentraciones de péptido C en sangre de cordón,

no observando ningún tipo de correlación con las cifras de Hg A1c. Sin embargo, Berk<sup>(10)</sup> encontró relación entre macrosomía y el mal control metabólico durante los dos últimos meses de embarazo. Nosotros encontramos correlación entre las concentraciones de insulina y péptido C con el peso al nacimiento, la Hg A1c materna durante el tercer trimestre, la glucemia materna previa al parto y la glucemia de cordón en los RNHMD. Estos datos nos hacen pensar que el grado de control metabólico materno durante el tercer trimestre del embarazo puede jugar un papel importante en el desarrollo del hiperinsulinismo y la macrosomía de estos pacientes.

Curiosamente, se observó una correlación negativa entre los niveles de insulina y péptido C en sangre de cordón y la edad gestacional en los RNHMD, y especialmente en el grupo de RNHMDID.

En todos los grupos de RNHMD existió una alta correlación entre los niveles de insulina y péptido C, los cuales eran significativamente mayores en los diversos grupos de RNHMD. Estos datos concuerdan con lo expuesto previamente por Sozenko<sup>(13)</sup>. Se observó hiperinsulinismo (índice insulina/glucemia > 0,3) en el momento del nacimiento en el 20,6% de los RNHMD en su conjunto, y en el 69,2% en los RNHMDID.

Aunque el papel fisiológico de la GH sobre el crecimiento intrauterino aún no ha sido establecido<sup>(1,14)</sup>, se han encontrado niveles elevados de GH durante las primeras 48-72 horas de vida, los cuales, aunque disminuyen progresivamente, todavía se

Tabla V Correlaciones existentes entre las distintas variables en el grupo control el grupo de RNHMD

Grupo control	Coefficiente correlación	Significación estadística
E. Gestación - Peso RN	0,4662	**
E. Gestación - Talla RN	0,3249	**
Peso RN - Talla	0,5960	**
Peso RN - Glucemia cordón	- 0,2932	*
Insulina - Péptido C	0,2284	*
Grupo RNHMD	Coefficiente correlación	Significación estadística
E. Gestación - Hg A1c 3T	- 0,5217	**
Hg A1c 3T - Peso RN	0,3128	**
Gluc. previa - Gluc. cordón	0,2782	*
Peso RN - Talla RN	0,6207	**
Insulina - Hg A1c 3T	0,4204	**
Insulina - Glucemia previa	0,2674	*
Insulina - E. Gestación	- 0,6174	**
Insulina - Peso RN	0,2276	*
Insulina - Glucemia cordón	0,2461	*
Péptido C - Hg A1c 3T	0,3253	**
Péptido C - Glucemia previa	0,2553	*
Péptido C - E. gestación	- 0,5949	**
Péptido C - Peso RN	0,2921	*
Péptido C - Glucemia cordón	0,2529	*
Fibronectina - E. Gestación	0,2717	*
Fibronectina - Gluc. cordón	- 0,2398	*
Insulina - Péptido C	0,8993	**

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ . Hg A1c 3T: Hemoglobina glicosilada materna en el tercer trimestre del embarazo.

Tabla VI Correlaciones existentes entre las distintas variables en los distintos grupos de RNHMD

Grupo RNHMDG	Coefficiente correlación	Significación estadística
E. Gestación - Talla RN	0,3484	*
E. Gestación - IGF-I	- 0,3184	*
Gluc. previa - Gluc. cordón	0,4169	*
Peso RN - Talla RN	0,5848	**
Insulina - Peso RN	0,3456	*
Insulina - Glucemia cordón	0,4654	**
Péptido C - Glucemia cordón	0,4665	**
Fibronectina - E. Gestación	0,3823	*
Insulina - Péptido C	0,8365	**
Grupo RNHMDGID	Coefficiente correlación	Significación estadística
Hg A1c 3T - E. Gestación	- 0,613	**
Gluc. previa - E. Gestación	- 0,471	*
Peso RN - Talla RN	0,748	**
Talla RN - Gluc. cordón	- 0,4380	*
Péptido C - Hg A1c 3T	0,4278	*
Péptido C - Peso RN	0,4858	*
Insulina - Péptido C	0,6814	**
Grupo RNHMDID	Coefficiente correlación	Significación estadística
Hg A1c 3T - Peso RN	0,5467	*
Peso RN - Talla RN	0,6391	**
Insulina - E. Gestación	- 0,6382	*
Péptido C - E. Gestación	- 0,561	*
Insulina - Péptido C	0,8244	**

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ . Hg A1c 3T: Hemoglobina glicosilada materna en el tercer trimestre del embarazo.

encuentran elevados a las 8 semanas de vida. La GH actúa sobre el crecimiento del esqueleto fetal a través de los IGF, los cuales aumentan progresivamente a lo largo del embarazo, y cuyos niveles en sangre de cordón guardan relación con el tamaño fetal al nacimiento<sup>(15,16)</sup>.

Hill y cols.<sup>(17)</sup> objetivaron un aumento de los niveles de IGF totales e IGF-I en sangre de cordón umbilical de RNPEEG de madres normales, los cuales se correlacionaban con el peso al nacimiento. Sin embargo, en RNHMD macrosómicos los niveles de IGF eran semejantes a los hallados en RNHMD de PAEG y no existía correlación con el peso al nacimiento.

En nuestro estudio, tanto en el grupo control como en el grupo de RNHMD existía una correlación negativa entre las concentraciones de GH en sangre de cordón y el peso RN, existiendo también una correlación negativa entre la GH y la talla RN en el grupo control pero no en los RNHMD. En el grupo control y en los RNHMDG y RNHMDGID se observó una correlación negativa entre los niveles de GH y la edad gestacional, lo que contrasta con lo expuesto previamente por otros autores.

Los niveles de IGF-I se correlacionaron positivamente con el peso RN tanto en el grupo control como en los RNHMD. Correlación positiva entre la talla RN y las concentraciones de IGF-I solamente se apreciaron en el grupo control y los RNHMDGID. Únicamente existió correlación negativa entre IGF-I y edad gestacional en el grupo de RNHMDG.

En todos los grupos de estudio existió una buena correlación positiva entre peso y talla RN, pero en ninguno se observó correlación entre las concentraciones de GH e IGF-I.

Si la macrosomía fetal pasa desapercibida, puede contribuir a aumentar la cifra de partos prolongados, asfixia fetal, lesiones obstétricas y cesáreas. En nuestra serie se produjeron lesiones obstétricas en el 6,9% de los RNHMD y el 1,7% de los controles.

El retraso del crecimiento intrauterino, definido por un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, es poco frecuente en diabéticas embarazadas<sup>(18)</sup>. Nuestros datos coinciden con esta afirmación, ya que en nuestra serie la

incidencia fue del 3,4% en los RNHMD frente a un 1,7% en el grupo control.

### Conclusiones

1. La macrosomía fue más frecuente en los RNHMD, y sobre todo en los RNHMDID. Existió correlación positiva entre el peso de recién nacido y las cifras de insulina, péptido C y Hgb A1c materna durante el tercer trimestre del embarazo.

2. Los niveles de insulina y péptido C en sangre de cordón fueron significativamente mayores en los RNHMD, y se correlacionaron con la Hgb A1c materna durante el tercer trimestre del embarazo, la glucemia previa al parto, y la glucemia de cordón.

3. Los RNHMD mostraron una correlación negativa de los niveles de insulina y péptido C con la edad gestacional.

4. Las concentraciones de GH presentaron correlación negativa con el Peso RN tanto en el grupo control como en los RNHMD, mostrando una correlación negativa con la talla RN sólo en el grupo control.

5. Los niveles de IGF-I mostraron correlación positiva con el peso RN. También se correlacionaron con la talla RN en el grupo control y los RNHMDID.

6. No se observó correlación entre las concentraciones de GH e IGF-I.

### Bibliografía

- 1 Langer O. Prevention of macrosomia. In Oats JN (ed.): *Diabetes in pregnancy. Bailliere's clinical obstetrics and gynecology*. 1991; **5**:333-347.
- 2 Hay WW, Sparks JW. Placental, fetal and neonatal carbohydrate metabolism. *Clin. Obstet. Gynecol*. 1985; **28**:473-485.
- 3 Labhart A. *Clinical Endocrinology. Theory and Practice*. Springer. Berlin. 1986.
- 4 Laron Z, Pertzalan A, Karp M, Kowaldo-Silbergeld A, Daughaday WH. Administration of growth hormone to patients with familial dwarfism with high immunoreactive growth hormone: measurement of sulfation factor, metabolic and linear growth responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; **33**:332-342.
- 5 Asthon IK, Zapf J, Einschenk I, MacKenzie IZ. Insulin-like growth factors (IGF) 1 and 2 in human foetal plasma and relationship to gestational age and foetal size during midpregnancy. *Acta Endocrinologica* 1985; **110**:558-563.
- 6 Wang HS, Lim J, English J, Chard T. The concentration of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J Endocrinol* 1991; **129**:459-464.
- 7 Milner RDG, Hill DJ. Fetal growth control: the role of insulin and related peptides. *Clin Endocrinol* 1984; **21**:415-433.
- 8 White P. "Clasificación of obstetric diabetes". *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1978; **130**:228-230.
- 9 Benedetti TJ, Gabbe SG. Shoulder dystocia: a complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labor with midpelvic delivery. *Obstet Gynecol* 1978; **52**:526-529.
- 10 Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, Hertzberg V, Valuck J. Macrosomia in infants of insulindependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; **83**:1029-1034.
- 11 Laron Z. Somatomedin, insulin, growth hormone and growth. In Cimnello G; Sperling M (eds): *Recent progress in Pediatric Endocrinology*. New York, Raven Press 1983;67-80.
- 12 Stenninger E, Schollin J, Aman J. Neonatal macrosomia and hypoglycaemia in children of mothers with insulin-treated gestational diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* 1991; **80**:1014-1018.
- 13 Sosenko IR, Kitzmiller JL, Loo SW, Blix P, Rubenstein AH, Gabbay KH. The infant of the diabetic mother: correlation of increased cord C-peptide levels with macrosomia and hypoglycemia. *N Engl J Med* 1979; **301**:859-862.
- 14 Pildes RS, Lilien LD. Metabolic and endocrine disorders. In Neonatal-perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant. Fanaroff AA; Martin RJ (eds.) 5th ed. Mosby Year Book Inc. 1992;1152-1180.
- 15 D'ercole AJ, Underwood LE. Growth factors in fetal growth and development. In Novy MJ; Resko JA (eds): *Fetal endocrinology*. New York. Academic Press. 1981;158.
- 16 Tresguerres JAF. Somatomedinas. En Moreno Esteban B, Tresguerres JAF (eds): *Retrasos del crecimiento. Fisiopatología*. Ediciones Díaz de Santos. Madrid. 1992;55-68.
- 17 Hill WC, Pelle-Day G, Kitzmiller JL, Spencer EM. Insulin-like growth factors in fetal macrosomia with and without maternal diabetes. *Horm Res* 1989; **32**:178-182.
- 18 Tamura RK, Dooley SL. Ultrasonografía en el tratamiento de diabéticas embarazadas. En diabetes durante el embarazo. *Clin Obstet Gynecol North Am* (ed. española); 1991; **3**:511-518.