
8 N.L. González González
P. Vázquez
A. Jiménez*
A. Caballero**
J. Parache

Departamento de Obstetricia y Ginecología.

*Unidad de Investigación.

**Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna.
Tenerife.

Correspondencia:

Dra. Nieves L. González González.
Avda. de la Universidad, 27. 38208 La Laguna. Tenerife
Correo electrónico: ngonzalezg@segovia.es

Fecha de recepción: 12/2/01

Aceptado para su publicación: 3/4/01

Estados de comportamiento intraútero en los hijos de madres con diabetes tipo 1

Fetal behavioral states in type 1 diabetic pregnancies

N.L. González González, P. Vázquez, A. Jiménez, A. Caballero,
J. Parache. *Estados de comportamiento intraútero en los hijos de madres con diabetes tipo 1*. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:368-374.

RESUMEN

Objetivo: Establecer la posible existencia de diferencias en el desarrollo neurológico fetal, valorado mediante el análisis de las características de los estados de comportamiento, de los fetos de madres diabéticas.

Material y método: Se comparan los resultados obtenidos en un grupo control, constituido por 15 gestantes con embarazo fisiológico, y un grupo problema, formado por 15 gestantes con diabetes tipo 1. La edad gestacional en el momento del estudio fue ≥ 37 y ≤ 41 semanas. A lo largo de 60 min se registraron simultáneamente la actividad ocular, los movimientos corporales y los patrones de frecuencia cardíaca fetal mediante ecografía y cinetocardiocardiografía. Se valoran el tiempo consumido por los fetos en los diferentes estados de coincidencia o de comportamiento, la capacidad para establecer estados de comportamiento estables y el número de cambios de estado (estabilidad conductual).

Resultados: El tiempo consumido por los fetos en estado de sueño profundo (F1) es significativamente menor en el grupo de hijos de madres diabéticas a las 38 semanas de gestación. La duración de los períodos de incoordinación conductual (F5) es, en cambio, superior en este grupo, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control a las 36-37 semanas. El número de cambios de estado es mayor en los fetos de madres diabéticas que en los controles.

Conclusiones: La diabetes tipo 1 se asocia con una menor capacidad para establecer estados de comportamiento estables en los fetos de madres diabéticas.

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1. Gestación. Estados de comportamiento. Neurofisiología fetal.

ABSTRACT

Objective: To establish the possible existence of differences in fetal neurological development through analysis of the characteristics of fetal behavioral states in diabetic pregnancies.

Material and method: We compared the results obtained in a control group, composed by 15 pregnant women with physiological pregnancy and another group composed by 15 pregnant women with type 1 diabetes. Gestational age at the time of study was ≥ 37 and ≤ 41 weeks. Ocular activity, body movements and patterns of fetal cardiac frequency were simultaneously recorded for 1 h using ultrasonography and kinetocardiography. The time spent by the fetuses in behavioral or coincident states, the ability to establish stable behavioral states and the number of changes in state (behavioral stability) were evaluated.

Results: The time spent by the fetuses in a state of deep sleep (F1) was significantly lower in the fetuses of diabetic women at 38 weeks' gestation. The duration of periods of behavioral incoordination (F5) was, in contrast, higher in this group and differences between groups were statistically significant at 36-37 weeks. The number of changes in state was higher in the fetuses of diabetic women than in controls.

Conclusions: Type 1 diabetes is associated with a lower ability to establish stable behavioral states in the fetuses of diabetic mothers.

KEY WORDS

Type 1 diabetes. Gestation. Behavioral states. Fetal neurophysiology.

INTRODUCCIÓN

En 1982, tras la descripción inicial de la existencia de movimientos oculares en los fetos humanos¹, Nijhuis et al² definen la existencia de 4 estados de comportamiento fetal, análogos a cuatro de los 5

descritos en 1974 por Prechtl³ en los recién nacidos. Diferencian un estado F1, o de sueño tranquilo, durante el cual no existen movimientos oculares ni corporales, el trazado de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) presenta escasa variabilidad de la línea de base (oscilaciones < 6 lat/min) y no hay aceleraciones transitorias (AT). El estado F2, o de sueño activo, se caracteriza por la presencia de movimientos oculares y corporales que se acompañan de AT y de una mayor amplitud de oscilaciones de la FCF (oscilaciones 6-15 lat/min). El estado 3, o de vigilia inactiva, se define ante la ausencia de movimientos corporales, actividad ocular y oscilaciones medias en el trazado cardiotocográfico (oscilaciones 15-25 lat/min). En el estado F4, o de vigilia activa, existen continuos y vigorosos movimientos fetales que provocan amplias y prolongadas AT y una variabilidad de la línea de base incrementada (> 25 lat/min), asociándose una actividad ocular mantenida. Esta combinación de variables ha de mantenerse estable para que pueda reconocerse un estado y, además, las distintas combinaciones deben repetirse secuencialmente, con breves intervalos entre los estados (no más de 3 min) para que pueda considerarse que un feto establece estados de comportamiento estables. Si no es así, la asociación de las variables que caracterizan un estado se define como una *coincidencia*. Los intervalos en los que no puede definirse ninguna combinación preestablecida de las variables caracterizadoras de estado se denominan períodos de incoordinación. Alrededor de las 36-38 semanas la relación entre variables empieza a ser completa y el feto sano es capaz de coordinar estados de comportamiento estables, con períodos transicionales inferiores a 3 min².

La capacidad de un feto, o de un recién nacido, para presentar estados de comportamiento estables se relaciona con el grado de maduración y coordinación de su sistema nervioso. Se ha señalado la posibilidad de que los hijos de madres diabéticas sufren, entre otras, alteraciones psicológicas y del comportamiento, tanto durante el período neonatal como en etapas más avanzadas del desarrollo⁴.

El presente estudio tiene como principal objetivo comprobar si mediante el estudio de los estados de comportamiento fetal es posible detectar la existencia de alteraciones en el desarrollo neurológico de los hijos de madres con diabetes tipo 1.

0 MATERIAL Y MÉTODO

Se ha seleccionado una muestra constituida inicialmente por 30 gestantes, asistidas en la policlínica del Hospital Universitario de Canarias entre octubre de 1995 y septiembre de 1998. En todos los casos se obtuvo el consentimiento de las pacientes para participar en el estudio, tras ser oportunamente informadas del protocolo y objetivos del mismo. La población inicialmente seleccionada se dividió en: *a)* grupo I, control, compuesto por gestantes con embarazos fisiológicos ($n = 15$), y *b)* grupo II, problema, formado por gestantes con diabetes tipo 1, ($n = 15$).

Se consideraron criterios imprescindibles para formar parte del grupo control que se tratase de pacientes sanas, sin hábitos tóxicos, con embarazos de curso fisiológico y gestación única. La edad gestacional debía estar establecida en función de un estudio ecográfico temprano, y en el momento de considerar la inclusión era necesario confirmar la existencia de un crecimiento fetal adecuado a la edad gestacional, cantidad de líquido amniótico normal y ausencia de anomalías placentarias.

El grupo II, problema, se constituyó con gestantes diagnosticadas de diabetes tipo 1, sin complicaciones asociadas a la intolerancia a los hidratos de carbono ni otra patología coincidente, ausencia de hábitos tóxicos y cronología gestacional establecida ecográficamente en el primer trimestre. Únicamente 5 de las 15 gestantes incluidas en el grupo problema habían realizado consultas previas a la gestación y optimización del control metabólico preconcepcional. El tiempo medio de evolución de la diabetes en este grupo fue de $9 \pm 8,41$ años, con un rango mínimo de un año y máximo de 23 años. En todos los casos se utilizaron terapias de insulina intensificadas con dosificaciones múltiples y autocontrol. Se detectaron unos valores medios de hemoglobina glucosilada del $5,93 \pm 1,01\%$ en el primer trimestre y del $5,48 \pm 0,98\%$ y $5,38 \pm 0,96\%$, en el segundo y tercer trimestres respectivamente. Se excluyeron del grupo dos gestaciones en las que se asoció una enfermedad hipertensiva y dos casos en los que la obesidad de la gestante limitaba la calidad de los estudios del comportamiento fetal, quedando finalmente constituido el grupo por 11 gestantes.

La edad media de las gestantes en el grupo control fue similar a la observada en el problema (28,28

$\pm 5,32$ y $29,0 \pm 5,20$ años, respectivamente), así como la paridad. La edad gestacional en el momento del parto fue significativamente inferior en el grupo de gestantes con diabetes tipo 1 ($38,7 \pm 1,38$ años) que en el control ($40,2 \pm 1,40$ años) ($p < 0,05$). La proporción de cesáreas fue mayor en el grupo de diabéticas (el 57,4 frente al 17,8%, $p > 0,02$). El peso de los recién nacidos fue así mismo superior en el grupo problema (3.893 ± 485 frente a 3.180 ± 280 g; $p < 0,05$). La incidencia de recién nacidos deprimidos, valorada en función del test de Apgar y del pH en arteria umbilical, fue semejante en ambos grupos.

El estudio se ha realizado de forma transversal, dadas las condiciones asociadas a la patología estudiada, que en algunos casos condicionó la terminación electiva del embarazo, los requerimientos necesarios para que un estudio pudiera llevarse a cabo (posibilidad de visualización continua prolongada de los cristalinos) y la premisa de que se tratase siempre del mismo observador. En la tabla 1 se presenta la distribución de la muestra en función de la edad gestacional en la que se realizaron los estudios de comportamiento. La edad gestacional mínima para el inicio se fijó en 36-37 semanas, efectuándose cortes posteriores a las 38 y 39 semanas.

Todas las pruebas se practicaron entre las 9 y las 13 h, estando la gestante en un ambiente tranquilo y relajado, prolongándose la observación durante un período útil de 60 min. Se realizó una monitorización cardiotocográfica continua de la FCF y de la actividad somática fetal, registrada simultáneamente de forma automática en un canal específico del monitor (cardiotógrafos Hewlett-Packard 50-A). Mediante ecografía se localizaron las órbitas oculares fetales para seguir los movimientos de uno o ambos cristalinos. Estos movimientos se señalizaron

Tabla 1 Número de estudios realizados en los grupos control y problema (hijos de madres con diabetes tipo 1), en los distintos tiempos gestacionales considerados

	Edad gestacional		
	36-37	38	39 semanas
Grupo I, control (n = 15 gestantes)	15	9	6
Grupo II, diabéticas 1 (n = 11 gestantes)	11	8	4

mediante un pulsador de acontecimientos de forma sincronizada con las anteriores señales en el registro cardiotocográfico. En el canal de dinámica uterina se señalaron, además, los movimientos corporales fetales detectados ecográficamente. Las imágenes ecográficas obtenidas se registraron en soporte magnético por si fuera necesaria una posterior revaluación de las mismas al cuantificar el tiempo consumido por los fetos en cada uno de los estados de comportamiento o de coincidencia descritos por Nijhuis et al², relacionando las características de la FCF con la presencia de movimientos oculares y la actividad corporal fetal⁵.

Se realiza un estudio comparativo de:

1. La duración total, a lo largo de los 60 min de observación, de los períodos en que los fetos presentaron un patrón de FCF A asociado al estado F1, oscilaciones pequeñas (< 6 lat/min) y ausencia de AT; patrón B: asociado al estado F2, oscilaciones pequeñas y medianas (6-15 lat/min), AT frecuentes; patrón C: asociado al estado F3, oscilaciones pequeñas y medianas, (15-26 lat/min), AT aisladas, y patrón D: asociado al estado F4, oscilaciones medianas o grandes (> 25 lat/min) y AT constantes, en muchos casos periódicas y de gran amplitud.
2. El tiempo total durante el que el feto desarrolló actividad ocular.
3. El tiempo total consumido por los fetos en un estado F1, F2, F3, F4 o en un estado de transición o incoordinación de las variables caracterizadoras de estado, al que se denominó F5.

El valor de estos períodos temporales se obtiene de la suma total de los diferentes intervalos en los que el feto presentó un determi-

nado patrón de FCF, actividad ocular o estado de comportamiento en los 60 min de observación, expresándose el resultado en minutos.

4. La capacidad del feto para establecer estados de comportamiento estables.
5. La estabilidad de los estados de comportamiento, es decir, el número de cambios de estado durante el período de observación.

El estudio estadístico se realizó utilizando la prueba ANOVA de una vía para la comparación de promedios. Las comparaciones *a posteriori*, para los casos en los que se detectaron diferencias se llevaron a cabo mediante el test de Newman-Keuls. El contraste de proporciones se efectuó mediante la prueba de la χ^2 . Se ha considerado como límite de significación estadística un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El tiempo durante el que los fetos presentaron un patrón de FCF A, B, C o D, correspondientes a un estado de comportamiento F1, F2, F3 o F4, fue similar en el grupo control y en el de gestantes con diabetes tipo 1 en todos los momentos gestacionales diferenciados.

No se han detectado diferencias entre los dos grupos estudiados al valorar la duración de los períodos de actividad ocular desarrollada por los fetos en ninguna de las edades gestacionales considerada.

En la tabla 2 se recogen los valores numéricos correspondientes a cada grupo y edad gestacional al cuantificar el tiempo que permanecieron los fetos en un estado de comportamiento F1 (sueño profundo), F2 (sueño activo), F3 (vigilia tranquila), F4 (agita-

Tabla 2 Duración, expresada en min, de los períodos durante los que los fetos presentaron un determinado estado de comportamiento (F1, F2, F3 o F4) o un estado de incoordinación o transición (F5)

Estados	Semanas		
	36-37 Control/diabetes	38 Control/diabetes	39 Control/diabetes
F1	9,8 ± 11,0/5,6 ± 9,5	17,5 ± 8,5/5,7 ± 9,6*	12,0 ± 7,9/6,5 ± 7,5
F2	32,2 ± 15,2/19,8 ± 13,5	24,4 ± 14,7/21,3 ± 15,1	34,1 ± 21,2/25,6 ± 15,4
F3	1,5 ± 2,8/0,5 ± 1,4	-/1,1 ± 3,3	-/-
F4	3,7 ± 5,6/-	10,4 ± 20,2/0,6 ± 1,7	4,3 ± 10,6/7,6 ± 12,3
F5	9,1 ± 13,8/32,3 ± 15,5*	7,5 ± 7,3/25,5 ± 21,2	7,8 ± 7,4 /20,0 ± 14,5

*p < 0,05.

Tabla 3 Número de cambios de estado de comportamiento		
	Semanas	
36-37 Control/diabetes	38 Control/diabetes	39 Control/diabetes
2,0 ± 1,4/3,0 ± 2,0	2,0 ± 0,9/2,7 ± 2,3	1,3 ± 1,2/3,6 ± 1,8*
*p < 0,03.		

ción) o F5 (estado de transición o de incoordinación). El tiempo consumido por los fetos en estado F1 es mayor en el grupo control que en el de hijos de madres diabéticas en todos los cortes temporales realizados, aunque las diferencias alcanzan significación estadística únicamente a las 38 semanas de gestación ($p < 0,05$). Las diferencias detectadas al considerar la duración de los períodos de sueño activo, vigilia tranquila o agitación no resultan estadísticamente significativas.

El tiempo que permanecieron los fetos en un estado de incoordinación o período transicional (F5) es muy superior en el grupo de fetos hijos de madres diabéticas, si bien estas diferencias sólo resultan estadísticamente significativas en la observación realizada a las 36-37 semanas ($p > 0,02$).

El número de cambios de estado de comportamiento que presentaron los fetos en el grupo de madres diabéticas fue superior al de los fetos controles en todas las edades gestacionales consideradas, aunque estas diferencias alcanzan significación estadística únicamente en la 39 semanas ($p < 0,039$) (tabla 3).

Ninguno de los fetos pertenecientes al grupo de gestantes diabéticas fue capaz de establecer estados de comportamiento estables a las 36-37 semanas, mientras que el 67% de los fetos incluidos en el grupo control mostraron esta capacidad. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,006$). A las 38 semanas el 100% de los fetos incluidos en el grupo control coordinaban estados de comportamiento estables, mientras que únicamente el 25% de los pertenecientes al grupo de madres diabéticas presentaban esta capacidad ($p < 0,013$). A las 39 semanas, la proporción de fetos incapaces de establecer estados de comportamiento estables siguió siendo superior en el grupo de hijos de madres diabéticas, pero las diferencias detectadas no llegan a tener significación estadística.

DISCUSIÓN

Existen diversos estudios, realizados en animales de experimentación, con el fin de determinar la existencia de anomalías neurológicas atribuibles a la diabetes materna. Se ha demostrado la existencia de cambios morfológicos en las células de Purkinje en los hijos de ratas diabéticas⁶, alteraciones en los valores de progesterona y estrógenos en el hipotálamo de ratas hembras adultas hijas de ratas diabéticas tras la administración experimental de estreptozocina y retrasos en el desarrollo de las funciones neurológicas en los productos de ratas espontáneamente diabéticas⁷. En trabajos posteriores se ha comprobado que las anomalías en el comportamiento neonatal de los hijos de ratas diabéticas experimentales desaparecen en la etapa adulta, en la que no se aprecia ninguna diferencia en el estado neurológico de estas ratas en relación con los controles⁸.

Existen diversos estudios sobre la existencia de alteraciones en el desarrollo neurológico y psicomotor en los niños hijos de madres diabéticas^{9,10}, pero se realizaron fundamentalmente en una época en la que las posibilidades de conseguir unos perfiles glucémicos aceptables a lo largo de la gestación eran muy pocas y en muchos casos se asociaban, además, con la existencia de retrasos de crecimiento intrauterino¹¹ o de infecciones¹².

En estudios posteriores se ha atribuido la posible asociación entre la diabetes materna y la limitación del coeficiente intelectual y el retraso en el desarrollo psicomotor de estos niños no sólo al grado de alteración metabólica experimentado por las gestantes, sino a la presencia de otros problemas frecuentes, como la necesidad que tienen el niño y su familia de enfrentarse a secuelas (p. ej., la obesidad), y no exclusivamente a la diabetes materna. Por otra parte, la incorporación a la práctica clínica de pautas de insulina intensificadas o de bombas de perfusión subcutánea continua, en combinación con las determinaciones de hemoglobina glucosilada y la autodeterminación de las glucemias, ha permitido mejorar las posibilidades de control metabólico en estas gestantes, y con ello la salud de sus hijos.

No obstante, en la actualidad seguimos sin conocer cuál es el efecto de la diabetes sobre el desarrollo neurológico del producto de la gestación. El estudio de los estados del comportamiento fetal

permite realizar una valoración de algunos aspectos de la maduración neurológica cerebral intraútero².

En el presente estudio observamos la existencia de una alteración en el desarrollo neurológico de los hijos de madres con diabetes tipo 1 con respecto a los controles que se manifiesta por una menor duración de los períodos de sueño profundo (F1), significativa a las 38 semanas, una prolongación de la duración de los estados de incoordinación o transición (F5), especialmente manifiesta a las 36-37 semanas, y un mayor número de cambios de estado o inestabilidad en el comportamiento, significativa a las 39 semanas. Globalmente la capacidad fetal para establecer o coordinar estados de comportamiento estables se ve alterada en los hijos de madres con diabetes tipo 1 a las 36-37 y 38 semanas.

Mulder et al¹³ estudian los estados de comportamiento de un grupo de fetos hijos de madres diabéticas con perfiles de glucemia óptimos, controladas con bomba de inyección automática de insulina. Coincidieron sus resultados con los que nosotros hemos obtenido en lo que respecta a la duración de los períodos en los que los fetos permanecen en estado de sueño profundo (F1) o en sueño activo (F2), así como en la existencia de un mayor número de transiciones asincrónicas, acompañadas de una prolongación en la duración de los períodos de no coincidencia, o estados de incoordinación (F5), en los fetos hijos de madres diabéticas cuando se les compara con fetos producto de gestaciones fisiológicas. Estos autores no consideran específicamente los estados F3 o F4. Tanto en su serie como en la nuestra se demuestra la existencia de una alteración en la capacidad para establecer y mantener estados de comportamiento estables entre los hijos de madres diabéticas.

Previamente Dierker et al¹⁴, aunque basándose únicamente en las características de la FCF y en la

actividad corporal fetal, observaron que la duración de los períodos de actividad y reposo se duplica entre las 28 y las 40 semanas en los fetos de madres sanas, disminuyendo el número de transiciones de un estado al otro, pero estos cambios neurológicos madurativos no se producían en los fetos hijos de madres diabéticas.

Se podría considerar que los hijos de madres diabéticas permanecen menos tiempo en un estado de sueño profundo que los fetos sanos con el fin de incrementar el consumo de energía en los períodos de vigilia ante el excesivo aporte de sustrato, pero esta idea es, sin duda, excesivamente simplista. Las gestantes incluidas en el estudio de Mulder et al¹³ fueron controladas con bombas de insulina y, a pesar de ello, sus fetos presentaron alteraciones en el comportamiento. De hecho, sabemos que el estricto control glucémico no siempre previene el desarrollo de macrosomía¹⁵. Los trastornos metabólicos existentes en estas gestantes y sus hijos son indudablemente mucho más complejos. Por ejemplo, se ha comprobado la existencia de una correlación entre los valores de la *Insulin-like growth factor I* (IGF-I) y el crecimiento fetal, especialmente en los depósitos de tejido graso. Los títulos de IGF-I se relacionan directamente con la presencia de macrosomía en los hijos de madres diabéticas, con independencia de los perfiles glucémicos de la gestante¹⁶.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la necesidad de ampliar nuestros conocimientos sobre el desarrollo neurológico de los hijos de madres con diabetes tipo 1 y las alteraciones bioquímicas y metabólicas que se producen en estas gestaciones.

Trabajo financiado por el Gobierno Autónomo de Canarias. Beca de Investigación de la Consejería de Educación y Extensión Universitaria, 1998-2000.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bots RS, Nijhuis JG, Martín CB Jr. Human fetal eyes movements: detection in utero by ultrasonography. *Early Hum Dev* 1982; 6: 177-195.
2. Nijhuis JC, Prechtel HFR, Martin CB Jr, Bots RS. As there behavioural states in the human fetus. *Early Hum Dev* 1982; 6:177-195.
3. Prechtel HFR. The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res* 1974; 76; 185-212.
4. Mulder EJH. Diabetic pregnancy. En: Nijhuis JG. editor. *Fetal behaviour. Developmental and perinatal aspects*. Oxford Med Pub, 1992; 193-209.
5. González González NL, Martín JL, Marcos Y et al. Estados de comportamiento fetal y estimulación vibroacústica con laringe artificial. *Prog Obstet Gynecol* 1998; 41: 2995-2998.
6. Yamamoto M, Shimada M, Fujzeki Y et al. Quantitative synaptic changes on Purkinje cell dendritic spines of rats born from streptozotocin-induced diabetic mothers. *Brain Dev* 1986; 8: 269-273.
7. Brownscheilde CM, Wooten V, Mathieu M et al. The effects of maternal diabetes on fetal maturation on neonatal health. *Metabolism* 1983; 32: 148-155.
8. Jonhansson B, Meyerson B, Erikson UJ. Behavioral effects of an intrauterine or neonatal diabetic environment in the rat. *Biol Neonate* 1991; 59: 225-235.
9. Churchill JA, Berendes HW, Nemoral J. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 257-268.
10. Stebrens JA, Baker GL, Citchell M et al. Outcome at ages 1, 3 and 5 years of children born to diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 408-413.
11. Pedersen MB, Pedersen SA, Greisen G et al. Early growth delay in diabetic pregnancy. Relation of psychomotor development at age 4. *Br Med J* 1988; 196: 598-600.
12. Naeye RL. The outcome of diabetic pregnancies. A prospective study. En: Elliot K, O'Connor M, editores. *Pregnancy metabolism. Diabetes and fetus*. Amsterdam: Excerpta Médica, 1979; 227-238.
13. Mulder EJH, Visser GHA, Bekedam H, Prechtel FR. Emergence of behavioural states in fetuses of type-I-diabetic women. *Early Hum Dev* 1987; 15: 231-251.
14. Dierker IJ, Pillay S, Sorokin W, Rosen MG. The change in fetal activity periods in diabetic and non diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 181-185.
15. Roth S, Abermarthy MP, Lee WH et al. Insulin-like growth factors I and II peptide and messenger RNA levels in macromomic infants of diabetic pregnancies. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3: 78-84.
16. Funakoshi T, Ueda Y, Kobayashi A et al. Studies on insulin-like growth factors (IGF-I, II) and their binding proteins in normal human pregnancy. *Nippon Naiburi Gakkai Zasshi* 1990; 66: 688-699.