
**METABOLISMO DE LA GLUCOSA,
LA HIPOGLICEMIA Y SU MANEJO**

Dr. Edison Altamirano*
Dr. Gabriel Ordóñez**

- * Coordinador del Departamento de Pediatría
** Instructor de Pediatría

El nacimiento del ser humano es un hito en el largo proceso de desarrollo y tiene la particularidad de provocar una serie de ajustes bioquímicos y fisiológicos en el recién nacido para promover un adecuado funcionamiento del organismo y enfrentar con éxito a la vida extrauterina.

El metabolismo de los hidratos de carbono es uno de los eventos que sufre modificaciones, puesto que la síntesis de las enzimas que lo gobiernan va de acuerdo con las necesidades del feto o del recién nacido. El primero tiene un suministro constante y selectivo de glucosa a través de la placenta por lo cual la acumulación de glucógeno en el hígado y la gluconeogénesis no son cuantitativamente importantes, al final de la gestación adquieren relevancia y las enzimas relacionadas con este mecanismo aumentan considerablemente, dando como consecuencia la presencia de una vía metabólica indispensable para la síntesis de glucosa y buenas cantidades de glucógeno en el hígado y otros tejidos. En el período neonatal inmediato el consumo de glucosa es alto, el aporte de hidratos de carbono bajo o nulo debido a la supresión del flujo placentario y al ayuno transitorio, todo lo cual provoca un descenso de la glicemia que se compensa en los neonatos saludables mediante la glucogenolisis, mecanismo que a su vez agota las reservas tisulares de glucógeno y sirve para satisfacer los requerimientos de glucosa en un lapso que varía de 8 a 12 horas. Después de un ayuno de 24 a 36 horas la glucosa depende por entero de la gluconeogénesis y los músculos adoptan como combustibles a los ácidos grasos libres.

Por otra parte, el feto posee un suministro de oxígeno limitado, por ser transferido por la placenta desde la hemoglobina materna a la fetal por esto se considera que el feto es relativamente hipóxico frente al adulto; el recién nacido en cambio dispone de mayor cantidad de oxígeno y estos hechos relacionados con el metabolismo de los carbohidratos, permite suponer que en el primero éste se detiene en gran proporción, a nivel del lactato que retorna a la madre para resíntesis de glucosa, mientras en el segundo es más oxidativo y más dirigido hacia la síntesis que a la utilización

de la hexosa.

Estas y otras diferencias hacen imperativo revisar, aunque sea someramente, los aspectos más importantes del metabolismo glúcido, pues a parte de ofrecer algunos detalles de interés, facilitan el entendimiento de la hipoglucemia, como el fracaso, transitorio o permanente, de uno de los mecanismos encargados de su regulación y que se asocia con varios estados fisiológicos o patológicos.

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

La glucosa mediante difusión atraviesa fácilmente la placenta, alcanza la circulación fetal y en ésta, su concentración es proporcional a la glicemia materna, en condiciones normales de 70 a 80 miligramos por ciento (1-2). En caso de hiper o hipoglicemia en la gestante, el monosacárido pasará en mayor o menor cantidad respectivamente y esto explicará parcialmente algunos de los cambios en el recién nacido. Determinaciones simultáneas de glucosa tanto en sangre venosa como arterial han demostrado valores ligeramente superiores en la primera lo que sugiere su aprovechamiento durante la circulación. El ácido láctico uno de los productos de su metabolismo pasa

seguramente de nuevo a la madre para resíntesis de glucosa. En estas condiciones el feto no requiere de algunos de los mecanismos necesarios para sintetizar, almacenar y degradar glucógeno ni para la gluconeogénesis y por lo mismo las enzimas indispensables para su ejecución se hacen presentes antes del nacimiento y algunas incrementan su actividad hasta límites adecuados poco después de que éste se ha producido.

La acumulación de glucógeno comienza a realizarse en el último cuarto de gestación, coincidiendo con el incremento de las respectivas actividades enzimáticas, (3, 4, 5). Hay importante descenso de glucógeno hepático en el período neonatal que se debe a la activación de la glucogenolisis, mediada por la glucosa 6 fosfatasa y la pirófosforilasa, para satisfacer la demanda de glucosa provocada por la supresión del aporte materno y el ayuno transitorio del neonato, esto hace evidentemente que las enzimas mencionadas aparezcan también poco antes del nacimiento y adquieran su máxima actividad en las primeras horas de vida extrauterina. Para inducir la fosforilasa debe aumentar la secreción de adrenalina y glucagón poniéndose de manifiesto en este momento la participación hormonal en el metabolismo de los hidratos de carbono. Jaquot y Kreychmer propusieron en 1964 las siguientes secuencias: Fig. 1.

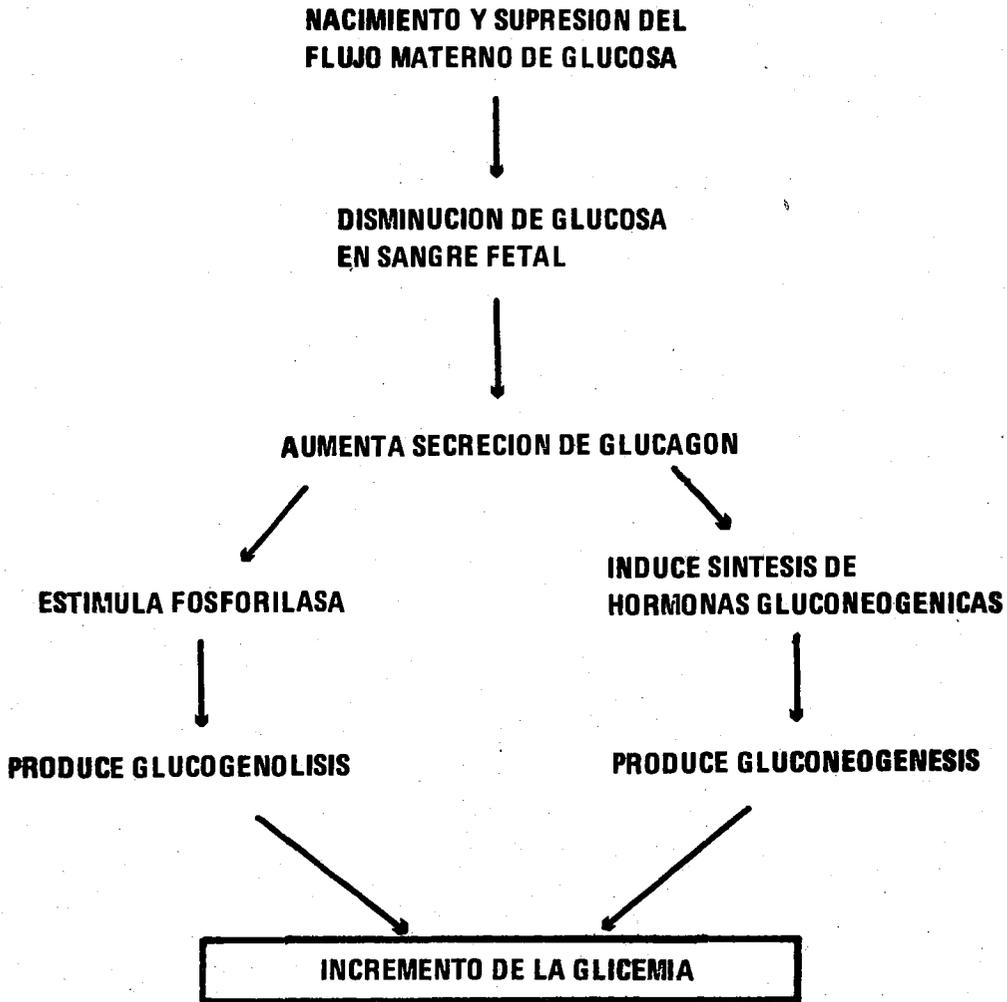


Figura 1

La adrenalina y el glucagón generan AMP cíclico el cual activa el sistema fosforilasa, incrementa la glucogenólisis e inhibe la síntesis de glucógeno (6, 7).

Por otro lado se destaca el inicio de gluconeogénesis consistente en la conversión de ciertos aminoácidos, lactato (vía Cori), piruvato, glicerol y propionato a glucosa (8, 9, 10, 11, 12, 13). Este importante proceso metabólico se efectúa en el hígado principalmente y en forma especial participan

las siguientes enzimas:

1. Fosfoenolpiruvato
2. Piruvato carboxilasa
3. Fructosa 1-6 difosfatasa
4. Glucosa 6 fosfatasa

Las dos primeras catalizan la formación de fosfoenol piruvato a partir del piruvato; la tercera está involucrada en la producción de glucosa a

partir de glicerol, fructuosa, piruvato y aminoácidos; la última participa en la liberación de la glucosa generada de esta manera. Como se muestra en la figura No. 2 el desarrollo de estos procesos enzimáticos es postnatal casi en su totalidad (14, 15,

16, 17) y está determinada como se ha dicho por las necesidades del producto (18). El glucagón y las catecolaminas a través del AMP cíclico también estimulan a las enzimas de esta vía metabólica (18, 19, 20, 21, 22, 23).

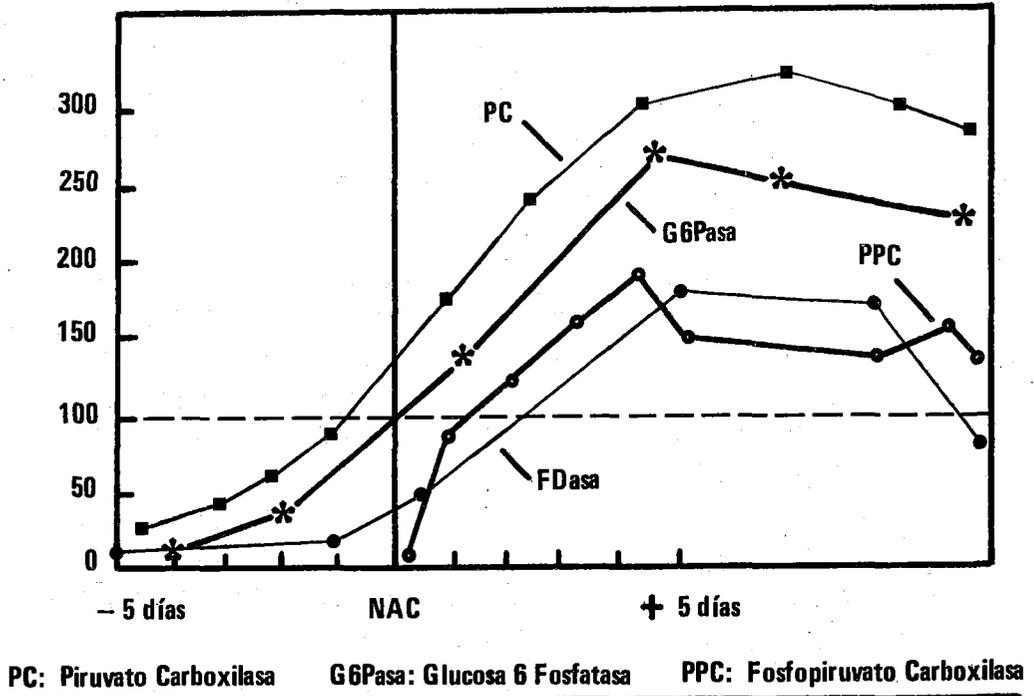


Figura 2

El lactato sanguíneo es alto en el feto (53), declina poco después del nacimiento debido a la gluconeogénesis, disminuye la utilización periférica de la glucosa y aumenta la oxigenación. La disponibilidad de cetonas y lactato para utilización cerebral explica la resistencia de algunos neonatos para desarrollar signos de hipoglicemia, puesto que las enzimas para la utilización de cetonas en el cerebro están presentes en el recién nacido.

Con el inicio de la vía oral el recién nacido pone en juego su habilidad para desdoblar y absorber los carbohidratos de la dieta. Dispone de escasa amilasa salival cuyo efecto es mínimo; la amilasa pancreática hidroliza los almidones hasta disacáridos y dextrinas que a su vez son atacados por las disacaridasas y dextrinasas,

presentes en el borde en cepillo de las células epiteliales y cuya actividad puede ser demostrada en fetos de 12 semanas o más (27), para aumentar progresivamente y alcanzar su valor máximo alrededor del 8vo mes en el caso de la sucrasa y maltasa y al finalizar el período de embarazo, de la lactasa. Los prematuros tienen una relativa deficiencia de lactasa y en los nacidos a término es alta y se mantiene igual durante toda la infancia. (28).

Como producto del desdoblamiento de la maltosa se obtienen dos moléculas de glucosa, de la sucrosa, una de glucosa y una fructosa y de la lactosa una de glucosa y una galactosa, los monosacáridos son absorbidos mediante transporte activo o difusión facilitada y pasan a la circulación, llegan a la vena porta y al hígado. La glucosa sirve

para llenar los requerimientos energéticos y/o para síntesis de glucógeno; la galactosa y fructosa en el hepatocito se transforman en glucosa que tienen finalmente las mismas utilidades, cuando existen deficiencias enzimáticas en estas vías se trastorna su metabolismo y de esto derivan padecimientos como la galactosemia (29, 30) y la intolerancia hereditaria a la fructosa (31, 32).

PAPEL DE LAS HORMONAS EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

Insulina.— Se detecta insulina circulante en el feto humano entre las semanas 8 y 10 de gestación (33), esta insulina es producida por el páncreas fetal toda vez que la insulina materna no atraviesa la placenta (34). El contenido de insulina en el tejido pancreático aumenta progresivamente hasta el nacimiento (35).

Las acciones de la Insulina predominan cuando el organismo recibe un aporte adecuado de nutrientes, mientras en las épocas de ayuno su actividad se reduce al mínimo para permitir a otras hormonas su participación en el metabolismo glúcido y utilizar las reservas de glucógeno, grasas y proteínas musculares para mantener la glicemia natural y aprovecharlas como fuentes de energía.

Las actividades de la Insulina se pueden resumir de la siguiente manera:

1.— Reduce la concentración de glucosa extracelular por favorecer su incorporación a los tejidos, especialmente al adiposo y al muscular.

2.— Incrementa la lipogénesis, disminuye la lipólisis y estimula la esterificación de los ácidos grasos (36).

3.— Evita la glucogenólisis por inhibir la activación de la fosforilasa por el glucagón, las catecolaminas y AMP cíclico (37).

4.— Inhibe la gluconeogénesis en la que también intervienen el glucagón y el AMP cíclico (38).

5.— Estimula la síntesis de glucógeno por activación del sistema glucógeno sintetasa e inactivación de la fosforilasa hepática (39), probablemente como resultado de una disminución en la concentración celular del AMP cíclico (40).

6.— La Insulina es una hormona anabólica que estimula en el feto y el neonato la síntesis protéica y su crecimiento (41). En la fibra muscular, por ejemplo, facilita el transporte de aminoácidos, incrementa su incorporación en las proteínas musculares, estimula por tanto su síntesis y suprime su metabolismo (41).

Glucagón.— Las células Alfa de los islotes de Lagerhans se detectan histológicamente desde la 8va semana de gestación aproximadamente, en el feto humano (42—43).

Se menciona sin embargo que existe glucagón en el páncreas fetal desde la sexta semana de vida intrauterina y ha sido cuantificada en fetos nacidos vivos con edades gestacionales de 15 a 26 semanas (44). Está presente en la sangre del cordón de todos los niños nacidos a término (45), y coincidiendo con el descenso de la glicemia, en el período neonatal aumenta su concentración en el plasma (46).

Las actividades de esta hormona son contrarias a las de la Insulina, pues básicamente estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis a través de la activación de la fosforilasa y la fosfoenol piruvato carboxiquinasa, enzimas claves en estas etapas del metabolismo de los carbohidratos (47—48).

Cortisol.— La secreción de Cortisol en el feto es necesaria para el depósito de glucógeno cerca del término de la gestación. Sus efectos más importantes en el metabolismo son sobre el catabolismo protéico y graso, de cuyos derivados se puede obtener glucosa a través de la gluconeogénesis. La decapitación fetal y la adrenalectomía impiden acumular ACTH, cortisol y glucógeno durante la vida intrauterina (49).

Catecolaminas.— La adrenalina y la noradrenalina también tienen actividades contrarias a las de la Insulina y similares al glucagón. El recién nacido aumenta la secreción de estas sustancias frente a situaciones estresantes como la hipoglucemia, el frío, etc.. Participan en el metabolismo produciendo glucogenólisis, gluconeogénesis y lipólisis a través del incremento del AMP cíclico intracelular (50).

Hormona del Crecimiento.— La hipófisis del feto comienza a sintetizar y almacenar hormona del crecimiento entre las 9na y 10ma semanas de gestación (51).. En sangre del cordón los niveles de esta hormona son elevados y se mantienen altos durante las primeras 48 horas, luego descienden pero a la 8va semana aún están altos en comparación con los niveles del adulto. La acción de esta hormona en el período neonatal es incierta, sus niveles altos pueden contribuir a la lenta desaparición de una carga de glucosa, porque inhibe la utilización periférica mediada por la Insulina (52).

CRITERIO DIAGNOSTICO PARA LA HIPOGLICEMIA

De acuerdo con Cornblath (53) se considera como hipoglicemia a las siguientes situaciones:

1.— Recién nacido a término con glicemia inferior a 30 mg o/o en dos o más determinaciones con método específico para glucosa en los tres primeros días de vida.

2.— Prematuro y pequeño para edad gestacional dos o más valores por debajo de 20 mg o/o durante los tres primeros meses de vida.

3.— Glicemia menor a 40 mg o/o en niños mayores a los mencionados anteriormente.

Si bien estas determinaciones obtenidas mediante métodos estadísticos son generalmente aceptadas, vale la pena preguntarse si el límite de 20 mg o/o para prematuros y pequeños para la edad gestacional es suficiente para proteger a niños que de alguna manera se encuentran en desventaja al enfrentar la vida extrauterina ya sea por su madurez orgánica, dificultad respiratoria y para controlar la temperatura corporal, depósitos de

ficientes de glucógeno, grasas, etc.. Quizás convenga considerar la cifra de 30 mg o/o como el límite independiente de edad gestacional y peso durante los tres primeros días y 40 mg o/o posteriormente.

CLASIFICACION DE LA HIPOGLUCEMIA EN EL RECIEN NACIDO

a) **Transitoria precoz.**— Detectada mediante estudios de rutina, sin signología atribuible a hipoglicemia y duración menor de 24 horas.

b) **Hipoglicemia secundaria.**— Aquella que acompaña a otras entidades patológicas de período prenatal y la administración de glucosa tiene una acción variable en el cuadro clínico (51)

c) **Hipoglicemia clásica transicional sintomática.**— Con signos clínicos de hipoglicemia y no otra enfermedad concomitante. Generalmente responde bien al tratamiento con glucosa (51).

d) **Persistente.**— Cuando recurre o persiste a pesar del manejo adecuado y dura más de 4 días (50).

CAUSAS DE HIPOGLUCEMIA EN EL RECIEN NACIDO

Durante la gestación del ser humano están en íntima relación la madre, la placenta y el feto, que en realidad integran una trinidad que por una parte está sujeta a la influencia del medio ambiente y por otra debe encarar en cualquier momento de su evolución a la inevitable contingencia del parto en alguna de sus formas (Fig. No 3).

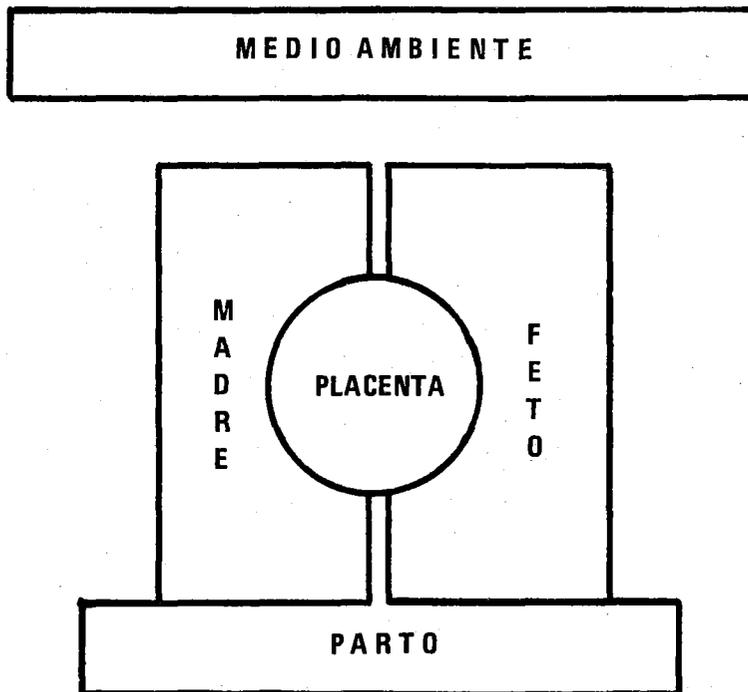


Figura 3

Una alteración de uno de esos elementos conducirá a cambios de mayor o menor importancia en los otros y en el caso de hipoglucemia neonatal, se pueden ejemplificar típicamente algunas situaciones de patologías maternas que condicionan patología o cambios metabólicos en el feto y hacen de éste un producto con riesgo alto y conocido para desarrollar hipoglucemia y debe ser estrechamente vigilado y monitorizado en el período neonatal.

(Fig. No. 4).

En este grupo se incluyen las siguientes:

1.— Hijos de madres diabéticas, con o sin fetopatía (54, 55, 56, 57, 58). La teoría más aceptada para explicar la Hipoglucemia indica que existe hiperinsulinismo secundario e hiperplasia de las células beta de los islotes inducida por la transferencia de la glucosa contenida en alta proporción en la sangre materna (35, 59, 60).

Los niveles de glucagón son también más bajos de lo normal en estos niños cuando cursan con

hipoglucemia severas (43).

2.— Enfermedad hemolítica por incompatibilidad a grupo Rh, en cuyo caso también se cree que hay hiperinsulinismo o hiperplasia de los islotes (61, 62). El mecanismo no es claro pero se supone que los productos de la eritrolisis pueden inactivar a la Insulina y el páncreas responde compensadoramente con la hiperplasia (63).

3.—Las Sulfonilureas atraviesan la placenta y desencadenan en el feto el hiperinsulinismo mediado por estas drogas (64).

4.— En el caso de fetopatía toxémica (65, 66) de los prematuros, y los pequeños para la edad gestacional (64, 65, 66, 67, 68).

La hipoglucemia se relaciona con mecanismos como la insuficiente reserva de glucógeno hepático retardo en la maduración de sistemas enzimáticos, etc..

5.— Supresión brusca de soluciones endovenosas que contienen concentraciones elevadas de glucosa. Ejemplo: alimentación parenteral.

A parte de estos existen otros estados anorma-

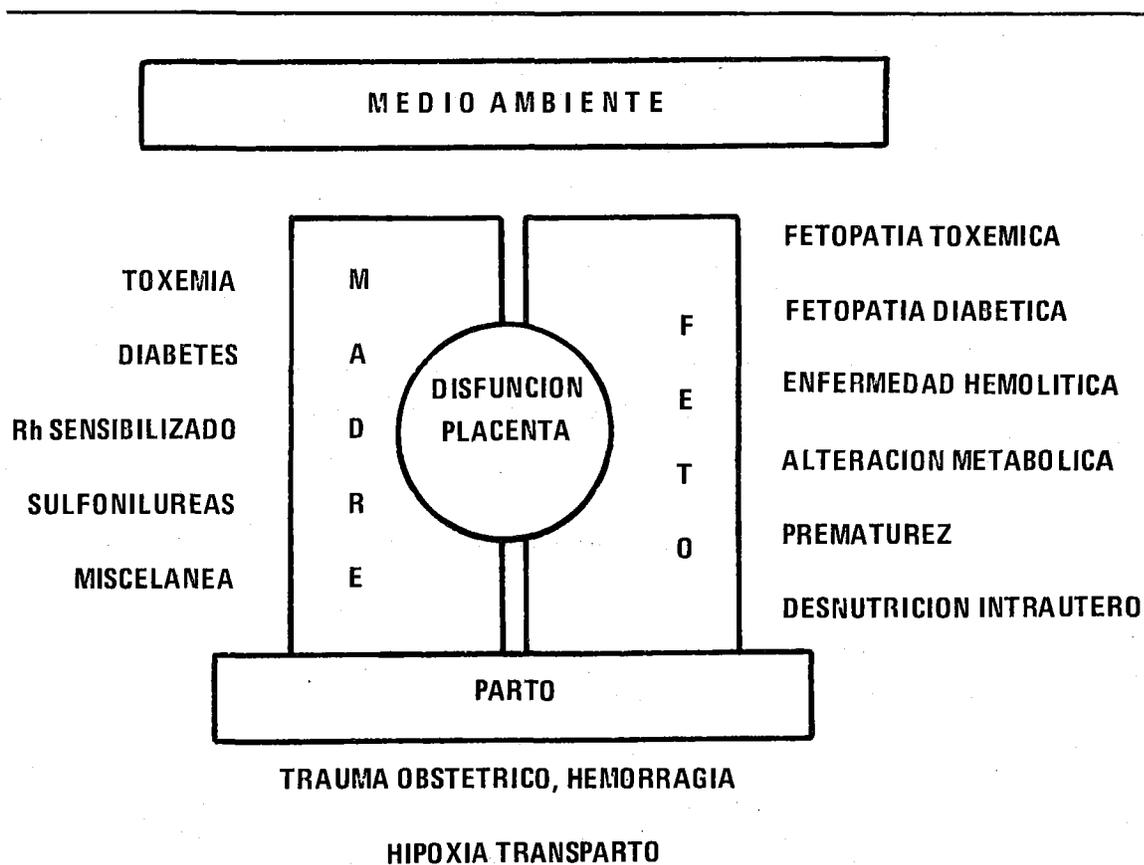


Figura 4

les que simulan o se acompañan de hipoglucemia y que se deben tener en mente para el diagnóstico oportuno. Como ejemplos de hipoglucemia secundaria se incluyen los siguientes:

- Infección, hemorragia, malformación del sistema nervioso central.
- Septicemia.
- Síndrome de dificultad respiratoria.
- Enfriamiento del neonato.
- Insuficiencia y/o hemorragia suprarrenal.
- Hipocalcemia, alteraciones electrolíticas.

Ante la hipoglucemia persistente se deben investigar trastornos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos, aminoácidos, deficiencias hormonales, etc..

TERAPIA DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL (1-69)

INMEDIATO:

0,5 – 1 gm/kg. (2 a 4 cc./Kg. glucosa 25 o/o l. V.), velocidad 1 cc. por minuto.

Mantenimiento: 8 a 10 mg/Kg/minuto de glucosa lo que equivale a 65-85 cc./Kg/día de glucosa al 15 o/o o en su defecto 115 a 145 cc./Kg./día de glucosa al 10 o/o después de 12 a 24 horas se debe añadir 40 meq. de ClNa. Posteriormente si la diuresis de 24 a 48 horas es buena, añadir 1-2 meq/Kg/día de ClK.

Se debe realizar controles cada dos horas tan-

to de la glicemia como de la glucosa de orina mediante tiras reactivas.

A las 4-6 horas de tratamiento de debe realizar control de laboratorio mediante el método de la glucosa oxidasa y si los síntomas persisten o recurren o si la glicemia es de 40 mg/100 cc. o menos se debe añadir hidrocortisona en razón de 5 mg/Kg/día, I.M. cada 12 horas o Solucortef 5 mg/Kg/día I.V., cada 6 horas o Prednisona 2 mg/Kg/día, vía oral.

Estos medicamentos deben ser discontinuados paulatinamente. Es recomendable mantener tanto la dextrosa como los corticoides por lo menos 48 horas, coincidiendo con la desaparición de los síntomas y la estabilización de la glucosa. En este mismo tiempo la glucosa debe disminuirse progresivamente, así la glucosa al 5 o/o o de otro modo a 6 mg/Kg/minuto luego a 4 mg, etc..

PREVENCION (69)

Aunque los últimos meses de embarazo hay cambios en el desarrollo que facultarán al recién nacido a resistir el drástico evento del nacimiento, creemos que es conveniente:

1.— Evitar niveles bajos de glicemia en madres en labor, es decir ayunos prolongados y enfriamiento. Especialmente en las que se cree tendrían un producto en riesgo de hipoglicemia, ya que sabemos que la glicemia neonatal es en un 70 o/o de la glicemia de la madre. Esta claramente demostrado que en líquidos amnióticos de mujeres en tal situación disminuyen las concentraciones de glucosa con incremento concomitante de aceto—acetato.

2.— Se debe pensar en la posibilidad de hipoglicemia en los neonatos que se encuentran ubicados en las tablas relativas a las categorías de hipoglucemia y por lo tanto instaurar alimentación precoz.

3.— En los grupos de riesgo se deberá realizar determinaciones mediante el método de la glucosa oxidasa al nacimiento (vena umbilical), a las 2 o 3 horas, a las 6, 12, 24, 48 y 72 horas con el fin de graficar el ritmo de descenso de la glucemia neonatal y cuando éste sea muy acentuado estar lis-

tos para emplear las medidas adecuadas antes que el niño haga hipoglicemia.

4.— Se debe prevenir la injuria hipotermizante de manera particular en los neonatos más vulnerables, en los que el baño inicial debería ser reemplazado por una limpieza rápida y superficial de la piel con excepción del vernix. Una vez que los recién nacidos hayan cumplido 12 a 24 horas y se encuentren en buen estado y con una temperatura estable podrían ser sometidos a baño de ducha.

5.— Los neonatos de menos de 1.250 gramos y los que ameriten deben recibir dextrosa parenteral desde el nacimiento, con la alimentación precoz concomitante (70).

6.— Hay que recordar que la infiltración de sueros es la causa yatrógena más frecuente de hipoglicemia por lo que hay que evitarla.

SUMARIO

En el presente estudio se han revisado los mecanismos fisiológicos del metabolismo de la glucosa con especial mención de los fenómenos neonatales.

Se ha realizado el estudio particular de los cambios fisiopatológicos que sufren las diferentes vías metabólicas de la glucosa que dan lugar a hipoglucemia.

Someramente se han descrito y se han clasificado los cuadros clínicos de hipoglucemia neonatal.

Finalmente se recomiendan normas sencillas de tratamiento y prevención de hipoglicemia en el recién nacido.

BIBLIOGRAFIA

- 1) CORNBLATH, M, SCHWARTZ, R.: Disorders of carbohydrate metabolism in intancy. Saunders, Philadelphia and London, 1.967.
- 2) ADAM, P. A. J.: Control of glucose metabolism in the human fetus and newborn infant,

- Adv. Metab. Disord, 5: 183-275, 1.971.
- 3) BALLARD, F. J., OLIVER, J. T.: Ketohexokinase, isoenzymes of glucokinase and glycogen synthesis from hexoses in neonatal rat liver, *Biochem J.*, 90: 261, 1.964.
 - 4) PHILIPPIDIS, H., BALLARD, F. J.: The development of gluconeogenesis in rat liver. *Biochem J.*, 113: 651, 1.969.
 - 5) SEREM, F.: The developmen of enzyme sistems. *Pediat. Clin. N. Amer*, 12: 515, 1.965.
 - 6) SODERLING, T. R.: Inactivation of glycogen synthetase and activation of phosphorylase Kinase by muscle adenosine 3', 5' monophosphate dependent protein Kinases, *J. Biol. Chem.* 245: 6317, 1.970.
 - 7) SUTHERLAND, E. W.: The role of cyclcye AMP in the control of carbohydrate metabolism, *Diabetes* 18: 797, 1.969.
 - 8) FELIG, P., OWEN, E.: Amino acid metabolism during prolonged starvation, *J. Cli. Invest.* 48: 584, 1.969.
 - 9) MARLISS, E. B.: Muscle and splachnic glutamine and glutamate metabolism *J. Clin Invest.* 50:814, 1.971.
 - 10) MALLETE, L. E.: Control of gluconeogenesis from amino acids in the perfused rat liver, *J. Biol. Chem.* 244: 5712, 1.969.
 - 11) Exton, J. H., Friedman, N.: Interaction of glucocorticoids with glucagon and epinephrine in the control of gluconeogenesis in liver and lipolysis in adipose tissue. *J. Biol. Chem.* 247: 3579, 1.972.
 - 12) ENGEL, F. L., WHITE, J. W.: Some hormonal influences on fat mobilization from adipose tissue. *Am. J. Clin. Nutr.* 8: 691, 1.960.
 - 13) CATT, K. J.: Adrenal Cortex, *Lancet* 1: 1275, 1.970.
 - 14) YOUNG, D., OLIVER, I. T.: Development of gluconeogenesis in neonatal rat liver. *Biochem J.* 105: 1129, 1.967.
 - 15) YEUNG, D., OLIVER, I. T.: Induction of phosphopyruvate carboxylase in neonatal rat liver by adenosine 2', 5' menophosphate. *Biochemistry* 7: 3231, 1.968.
 - 16) YEUNG, D., OLIVER, I. T.: Factor Affecting the premature induction of phosphopyruvate carboxylase in neonatal rat liver.
 - 17) BURCH, H. B.: Changes in patterns of enzymes of carbohydrate metabolism in the developing rat liver. *J. Biol. Chem*, 238: 2267, 1.963.
 - 18) PAGLIARA, A. S.: Hypoglycemia in infancy and childhood. (Part I) *J. Pediatr.* 82; 365, 1.973.
 - 19) Exton, J. H.: Gluconeogenesis, *Metabolism* 21: 945, 1.972.
 - 20) YEUNG, D., OLIVER, J. T.: Gluconeogenesis from aminoacids in neonatal rat liver. *Biochem, J.* 103: 744, 1.967.
 - 21) GARCIA, A.: Studies of the perfused rat liver. II. Effect of glucagon on gluconeogenesis. *Diabetes* 15: 188, 1.966.
 - 22) GENTZ, J. C. H.: Intravenous glucose tolerance, plasma insulin free fatty acids and hydroxybutyrate in underweight newborn infants, *Acta Pediatr. Scand.* 58: 481, 1.969.
 - 23) PERSSON, B.: The patern of blood lipids, glycerol and Ketones bodies during the neonatal period, infancy and childooh, *Acta Pediatr. Scand.* 55: 353, 1.966.
 - 24) KAYE, R., BAKER, L.: Catecholamine excretion in spontaneously occurring asymptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatr. Res.* 4: 295, 1.970.
 - 25) PAGE, M. A.: Enzymes and Ketone Body utilization in human brain. *Lancet* 2: 66, 1.971.
 - 26) TILGON, J. T.: Succinyl-CoA: 3 Keto-acid CoA transferase deficiency - a cause for Ketoacidosis in infancy.
 - 27) FOMON, S. J.: *Infant Nutrition. Second Edition.* X. B. Saunders Company, Philadelphia, 1.974.
 - 28) BORGSTROM, B., LINDQUIST, B.: Enzyme concentration and absorption of protein and glucosa in duodenum of premature infants *Am. J. Dis. Chil* 99: 388, 1.960.
 - 29) DONNELL, G. N.: Galactosemia, *Biochem. Med.* 1: 29, 1.967.
 - 30) SCHWARTZ, V.: Disorders of galactose metabolism. *J. Clin. Pathol. (Supp, 2)* 22: 72-75, 1.969.
 - 31) CORNBATH, M., ROSENTHAL, I. M.: He-

- reditary fructose intolerance *N. Engl. J. Med.* 269: 1271, 1.973.
- 32) LEVIN, B., SNODGRASS, G. J.: Fructosemia Observations on Seven cases. *Am. J. Med.* 45: 826, 1.968.
 - 33) ADENSAYA, T., GRILLO, I.: Insulin content and enzyme histo chemistry of the human fetal pancreatic islet, *J. Endocrinol.* 36: 151, 1.966.
 - 34) ADAM, P. A. J., TERAMO, K.: Human fetal insulin metabolism early in gestation. *Diabetes* 18: 409, 1.969.
 - 35) STEINKE, K., DRISCOLL, S. G.: The extractable insulin content of pancreas from fetuses and infants of diabetic and control mothers, *Diabetes* 14: 573, 1.965.
 - 36) PAIN, J. N.: Antilipolytic action of insulin on fat cells, *Diabetes (Supp, 2)* 21: 414, 1.972.
 - 37) PARK, C. R., LEWUS, S.B.: Relationship of some hepatic actions of insulin to the intracellular level of cyclic adenylate, *Diabetes (supp. 2)* 21: 439, 1.972.
 - 38) BISHOP, J. S., LARNER, J.: Rapid activation-inactivation of liver uridine diphosphate glucose-glycogen transferase and phosphorylase by insulin and glucagon vivo. *J. Biol. Chem.* 242: 1354, 1.967.
 - 39) EXTON, J. H.: Gluconeogenesis in the perfused liver. *Am. J. Med.* 40: 709, 1.966.
 - 40) SAMOLS, E.: Interrelationships of glucagon, insulin and glucose. *Diabetes* 15: 855, 1.966.
 - 41) MANCHESTER, K. L.: Effecto of insulin on protein synthesis, *Diabetes (supp. 2)* 21: 447, 1.972.
 - 42) LIU, H. M.: The development of the human pancreas. *Arch. Pathol.* 74: 439, 1.962.
 - 43) ROBB, R.: The development of the islets of Langerhans in man, *Arch. Dis. Child.* 36: 229, 1.961.
 - 44) ASSAN, R.: Pancreatic glucagon and glucagon like material in tissues and plasma from human fetuses 6-26 weks old. *Pathol Biol.* 21: 149, 1.973.
 - 45) MILNER, R. D. G.: Plasma pancreatic glucagon and insulin: Glucagon ratio at birth. *Arch. Dis. Chil* 48: 241, 1.973.
 - 46) BLOOM, S. R., JOHNSTON, D. L.: Failure of glucagon release in infants of diabetic mothers, *Br. Med. J.* 4: 453, 1.972.
 - 47) GIRARD, J., BAL. D.: Glucagon Secretion during the early post natal period in the rat. *Horm. Metab. Res.* 4: 168, 1.972.
 - 48) BALLARD, F. J.: Phosphoenolpyruvate carboxikinase and pyruvate carboxilase in developing rat liver. *Biochem. J.* 104: 886, 1.967.
 - 49) JOST, A., PICON. L.: Hormonal control of fetal development and metabolism. *Adv. Metab. Disord* 4:123, 1.970.
 - 50) EXTON, J. H., PARK, C. R.: Control of gluconeogenesis in liver *J. Biol. Chem* 243: 4189, 1.968.
 - 51) KAPLAN, S. L., GRUMBACH, M. M.: The ontogenesis of human fetal Hormones I. Growth Hormone and insulin *J. Clin. Invest.* 51: 3080, 1.972.
 - 52) GOODMAN, H. M.: Permissive effects of hormones on lipolysis. *Endocrinology* 86: 1064, 1.970
 - 53) CORNBLATH, M., SCHWARTZ, R.: Disorders of Carbohydrate Metabolism In Infancy Philadelphia: WB Saunders Co., 1.977.
 - 54) B. THALME, L., EUGSTROM, V.: Infants of diabetic mothers II *acta Paediat scand* 61: 315 - 320, 1.972.
 - 55) PILDES, R., FORBES, A. E., O'CONNOR, S. M., CORNBLATH, M.: The incidence of neonatal hypoglycemia - a completed - survey, *J. Pediatr.* 70: 76-80, 1.967.
 - 56) GREENBERG, R. E., CHRISTIANSEN, R. O.: The critically ill child: Hipoglycemia, *Pediatric* 46: 915, 1.970.
 - 57) RARIO, K. O., HALLMAN, N.: Neonatal Hypoglycemia. I. Ocurrance of hypoglycemia in patients with various neonatal disorders. *Acta Paediatr. Scand.* 57: 517, 1.968.
 - 58) JOASSIN, G., PARKER, M. L., PILDES, R. S., CORNBLATH, M.: Infants of diabetic mothers, *Diabetes* 16: 306, 1.967.
 - 59) BAIRD, J. D.: Insulin-secreting capacity in newborn infants of hormonal and diabetic mothers, *Lancet* 1: 137, 1.964.
 - 60) STIMMLER, L., BRAZIE, J. V.: Plasma insulin levels in the newborn infants of diabetic

- women, *Lancet* 1: 137, 1.964.
- 61) BARRET, C. T., OLIVER, T. K.: Hypoglycemia and hiperinsulinism in infants with erythroblastosis fetalis. *New Eng. J. Med.* 278: 1260, 1.968.
- 62) RAIRO, K. O., OSTERLUND, K.: Hypoglycemia and hiperinsulinism associated with erythroblastosis fetalis. *Pediatrics*, 43: 217, 1.969.
- 63) STEINKE, J., GRIES, F., DRISCOLL, S. G.: In vivo studies of insulin inactivation with reference to erythroblastosis fetalis. *Blood* 30: 359, 1.967.
- 64) KEMBALL, L., McIVER, C.: Neonatal hypoglycemia in newborn infants classified by weight and gestational age. *Pediatrics*. 47: 831, 1.971.
- 65) KOIVISTO, M.: Neonatal hypoglycemia and maternal toxemia *Acta Paediatr Scand* 63: 743, 1.974.
- 66) LUBCHENCO, L. O., BARD, H.: Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by weight and gestational age. *Pediatrics*, 47: 831, 1.971.
- 67) CORNBLATH, M., ODELL, G. B.: Symptomatic neonatal hypoglycemia associated with toxemia of pregnancy *J. Pediatr.* 55: 545, 1.959.
- 68) BROWN, L. J., WALLIS, P. G.: Hypoglycemia in Newborn infant. *Lancet* I: 1278, 1.963.
- 69) ALTAMIRANO, E., NOBOA, E.: Glicemia normal en el recién nacido del Hospital Andrade Marín y problemas en el manejo de los cuadros de hipoglicemia. *Sociedad Ecuatoriana de Pediatría*. 1.978 (mimeo).