

Estudo Pré-Natal da Miocardiopatia Hipertrófica e sua Associação com os Níveis de Insulina em Fetos de Mães Diabéticas

Lauro Luís Hagemann, Paulo Zielinsky
Porto Alegre, RS

Objetivo - Testar a hipótese de associação entre miocardiopatia hipertrófica e hiperinsulinismo no período pré-natal.

Métodos - Foram estudados pela ecocardiografia e dosagem de insulina amniótica 37 fetos de gestantes diabéticas e 28 de gestantes não diabéticas.

Resultados - A prevalência de miocardiopatia hipertrófica foi de 27,02% entre as gestantes diabéticas, enquanto nenhum dos fetos sem o fator de risco foi afetado ($p=0,001$). As médias de insulina amniótica foram $22,16(\pm 44,25)\mu\text{U/ml}$ e $6,50(\pm 3,45)\mu\text{U/ml}$, para gestantes diabéticas e controles, respectivamente ($p=0,004$). A associação entre hiperinsulinismo fetal e miocardiopatia hipertrófica foi significativa, tanto quando analisada isoladamente ($p=0,007$), quanto por regressão logística ($p=0,013$).

Conclusão - Existe associação entre miocardiopatia hipertrófica e hiperinsulinismo fetal.

Palavras-chave: feto, miocardiopatia hipertrófica, hiperinsulinismo, diabetes mellitus, gravidez

Prenatal Study of Hypertrophic Cardiomyopathy and its Association with Amniotic Insulin Levels in Fetuses of Diabetic Mothers

Purpose - To test the hypothesis that hypertrophic cardiomyopathy during prenatal life in diabetic pregnancies is related to fetal hyperinsulinism.

Methods - Thirty seven fetuses of diabetic mothers and 28 of non-diabetic mothers were studied by echocardiography and fetal insulin levels measured.

Results - Mean fetal insulin levels were $22.16(\pm 44.25)\mu\text{U/ml}$ (3.20 to $240\mu\text{U/ml}$) in the group with diabetes and $6.50(\pm 3.45)\mu\text{U/ml}$ (3.10 to $17.00\mu\text{U/ml}$) in the control group ($p=0.004$). Ten out of 37 fetuses of the diabetic group were considered to have hypertrophic cardiomyopathy (27.02%), while none of the fetuses of the control group showed increase in septal thickness ($p=0.001$). A significant association between prenatal hypertrophic cardiomyopathy and fetal hyperinsulinism was demonstrated ($p=0.013$).

Conclusion - There is association between hypertrophic cardiomyopathy and high levels of fetal insulin.

Key-words: fetal heart, hypertrophic cardiomyopathy, pregnancy, diabetes, hyperinsulinism

Arq Bras Cardiol, volume 66 (nº4), 193-198, 1996

A hipótese mais amplamente aceita para explicar a maior prevalência de macrossomia em filhos de mães diabéticas é a do hiperinsulinismo fetal, proposta por Pedersen em 1954¹ e reforçada por Freinkel² em 1980. Esta hipótese baseia-se no estudo das glicemias materna e do neonato e é apoiada pelos achados de hipertrofia das ilhotas pancreáticas e hiperplasia das células beta nos recém-nascidos,

conforme relatam Cardell³ e Steink e Driscoll⁴, além da demonstração da elevação dos níveis séricos e amnióticos de insulina em fetos de mães diabéticas^{5,6}. Do ponto de vista fetal, o excesso de todos os nutrientes oferecidos na presença de hiperinsulinismo é atualmente aceito como o mecanismo fisiopatológico básico do diabetes na gestação.

Weiss mostrou de forma gráfica a evolução dos valores médios e os do percentil 97 da insulina dosada no líquido amniótico de gestantes normais de acordo com a idade gestacional^{5,7}. Mensurações da insulina a intervalos de semanas ou meses revelam que os níveis amnióticos conservam-se no mesmo percentil durante toda a gestação^{7,8}. Mensurações horárias não revelam variações significativas dos níveis de insulina amniótica. Da mesma forma, nem ingestão de alimentos nem administração de insulina à mãe

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia
Correspondência: Lauro Luís Hagemann - Instituto de Cardiologia do RS - Unidade de Pesquisa

Av. Princesa Isabel, 395 - 90620-001 - Porto Alegre, RS

Recebido para publicação em 6/11/95

Aceito em 10/1/96

exercem influência sobre os níveis de insulina amniótica⁹.

Susa e col^{10,11} e Susa e Schwartz¹², trabalhando com macacos, relataram que a macrossomia em filhos de mães diabéticas deve-se aos efeitos da insulina e não a um excesso de substratos disponíveis. Implantando mini-bombas para liberação de insulina no tecido subcutâneo fetal em baixas e altas doses para torná-los hiperinsulinêmicos, sem hiperglicemia, demonstraram não haver diferença nas concentrações plasmáticas fetais de aminoácidos e ácidos graxos livres, como também não eram diferentes as concentrações plasmáticas fetais de cortisol, quando comparados com controles. Demonstraram, também, que os efeitos da insulina sobre o feto afetam primordialmente tecidos moles, não havendo efeito sobre comprimento e circunferência craniana. O único órgão que seletivamente apresentava aumento significativo de peso, mesmo com pequeno aumento da insulinemia fetal, era o coração.

O coração fetal é um dos órgãos mais atingidos pelo diabetes complicando a gravidez materna. Becerra e col¹³ referiram um risco absoluto para grandes malformações cardiovasculares de 8,5 por 100 nascidos vivos em filhos de mães diabéticas. Relataram, ainda, que filhos de mães com diabetes gestacional em uso de insulina durante o 3º trimestre da gestação estão 20,6 vezes mais propensas a exibir malformações cardiovasculares que bebês de mães não diabéticas.

Já foi amplamente demonstrada a maior tendência ao aparecimento de hipertrofia miocárdica desproporcional, especialmente do septo interventricular (SIV), em filhos de mães diabéticas. Vários autores descreveram essa associação^{12,14-18}, em estudos realizados no período pós-natal. Em nível local, Zielinsky e col¹⁹ determinaram os padrões de normalidade do SIV fetal e já relataram uma prevalência de 27,1% para miocardiopatia hipertrófica fetal (MHF) numa população de gestantes diabéticas sob controle ambulatorial em Porto Alegre, RS.

Inicialmente, as alterações anatômicas e funcionais encontradas em recém-nascidos de mães diabéticas foram atribuídas à hiperglicemia materna e/ou fetal. Posteriormente, consolidou-se a hipótese de ser a hiperinsulinemia fetal, e não a hiperglicemia fetal, a responsável pelo aumento exagerado do SIV^{14,16,18,20-24}.

Mais recentemente, a hipertrofia tem sido atribuída a mecanismo um pouco mais complexo, envolvendo uma associação da hiperinsulinemia fetal com o nível normalmente aumentado de receptores de insulina no coração fetal, causando hiperplasia e hipertrofia das células miocárdicas pelo aumento da síntese de proteínas e gorduras. Este aumento de síntese ocorre independentemente do aumento dos depósitos de glicogênio^{12,14,25-28}.

Susa e col¹⁰ demonstraram, em animais de experimentação, que corações fetais, diferentemente de outros órgãos, já mostram, mesmo com infusões de insulina pouco acima das fisiológicas, aumento de peso. Demonstraram, igualmente, que as concentrações de proteína, RNA e DNA no coração e no músculo esquelético eram simila-

res.

Entretanto, a detecção de miocardiopatia hipertrófica no período pré-natal foi objeto de poucos relatos, não tendo sido ainda extensivamente estudada, e sua etiologia permanece desconhecida.

Este trabalho foi realizado com o objetivo de mensurar a insulina fetal e testar a hipótese de que a miocardiopatia hipertrófica prevalente em fetos de mães diabéticas está associada ao hiperinsulinismo fetal.

Métodos

Desenvolvemos um estudo transversal numa população de fetos de mães com diabetes gestacional ou prévio, buscando identificar a presença de hipertrofia miocárdica, correlacionando-a com os níveis de insulina fetal dosada no líquido amniótico e comparando-os com os dados obtidos de uma população de fetos sem esses fatores predisponentes, considerados como controles. As pacientes incluídas neste estudo foram encaminhadas após consentimento para a realização de ecocardiograma (ECO) fetal, em ordem seqüencial e não-intencional, sem exclusões, por ambulatório de acompanhamento de gestantes de risco de hospital universitário, no período de março/92 a junho/93.

Foram considerados critérios para inclusão o encaminhamento das gestantes por seus médicos para a realização de ECO pré-natal, a obtenção de imagem ecocardiográfica do SIV fetal passível de mensuração fidedigna, a obtenção de líquido amniótico não contaminado com sangue materno através de amniocentese na mesma semana gestacional do ECO fetal, e registros hospitalares da mãe e do recém-nascido. Foram excluídas as gestantes que não preenchessem os critérios acima e/ou com malformações congênitas associadas, cardiovasculares ou não.

Os critérios para o diagnóstico de diabetes gestacional utilizados eram os propostos por O'Sullivan e Mahan^{29,30}, após sobrecarga oral com 100g de glicose, com jejum prévio de 12h.

Os estudos ecocardiográficos fetais utilizaram ecocardiógrafo Toshiba® 140, de alta resolução, uni e bidimensional, com capacidade para Doppler e mapeamento de fluxos em cores, seguindo a técnica de abordagem seqüencial segmentar^{31,32}, sendo a medida do SIV fetal feita no módulo M em três pontos vizinhos da estrutura em foco, estabelecendo-se posteriormente sua média aritmética, e cotejando-a com o nomograma local de espessura miocárdica, publicado por Zielinsky e col¹⁹.

Considerou-se miocardiopatia hipertrófica septal quando a medida do septo no final da diástole fosse maior que 2 desvios-padrão para a idade gestacional considerada. Os exames realizaram-se na mesma semana em que se obtinha líquido amniótico para a dosagem de insulina fetal.

A amniocentese foi realizada na mesma idade gestacional em que foram obtidos os ECO fetais, sendo retirados cerca de 10-20ml de líquido amniótico por procedimento.

Tabela I - Características dos grupos estudados					
	Diabéticas	Não diabéticas	Teste estatístico	Valor calculado	Nível de significância (p)
n	37	28	-	-	-
Gestações	3,33 ± 1,96	3,93 ± 1,82	ANOVA	F= 1,608	0,206
Paridade	1,89 ± 1,56	2,57 ± 1,93	ANOVA	F= 2,461	0,117
Idade materna (anos)	34,84 ± 5,92	33,18 ± 5,99	ANOVA	F= 1,239	0,269
Feto do sexo feminino	14/37	13/27	X ²	X ² = 2,02	0,364
Recém-nascido com PN* >2DP	21/37	10/26	X ²	X ² = 1,38	0,240
Recém-nascido com PN* >4000g	11/37	4/26	X ²	X ² = 1,03	0,309
HbA1C (%) †	7,84 ± 1,30	6,63 ± 0,74 ‡	ANOVA	F= 4,734	0,036
Idade gestacional (semanas)	31,40 ± 3,66	30,39 ± 3,38	ANOVA	F= 1,301	0,257
Malformações congênicas	0	0	-	-	-
Complicações amniocentese	0	0	-	-	-
Uso medicamentos	27/37	15/28	X ²	X ² = 1,84	0,174

Valores expressos em média DP; * peso de nascimento; † hemoglobina glicosilada; ‡ n=6

A insulina presente no líquido amniótico foi determinada por radioimunoensaio, utilizando-se kit *Phadeseph Insulin Ria*® (Kabi Pharmacia Diagnostics AB, Uppsalla, Sweden). Os resultados são expressos em µU/ml, sendo que valores ≤3,0µU/ml são considerados indetectáveis.

Considerou-se hiperinsulinismo fetal quando a dosagem em líquido amniótico fosse maior que o percentil 97 para a idade gestacional considerada, de acordo com Weiss⁷.

Na identificação de diferenças entre os grupos estudados foram utilizados teste “t” de Student ou análise da variância para dados parametricamente distribuídos, teste de Mann-Whitney ou análise da variância de Kruskall-Wallis para dados não paramétricos e análise de regressão logística. O nível discriminativo de significância estatística convencional foi de 0,05.

Resultados

No período compreendido pelo estudo, 65 gestantes (37 diabéticas e 28 não diabéticas) realizaram, na mesma idade gestacional, amniocentese, ecograma obstétrico, ECO fetal, e possuíam registros laboratoriais e clínicos dis-

poníveis. A tabela I descreve as populações estudadas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quando consideradas as médias de número de gestações, paridade, idade materna, idade gestacional à época da realização da amniocentese, bem como em relação ao nascimento de bebês grandes para a idade gestacional e/ou com peso superior a 4.000g ou do sexo feminino.

Nenhuma gestante apresentou complicações da amniocentese, nem fizera ou fazia uso de drogas beta-simpaticomiméticas à época de sua realização. Igualmente, nenhum neonato apresentou malformação congênita. Não foram observadas diferenças entre as idades gestacionais estimadas pelas medidas ecográficas e pela data da última menstruação.

Foi significativa, apenas, a diferença entre as médias de hemoglobina glicosilada materna entre os grupos.

A prevalência de MHF foi de 27,02% (10/37) entre as gestantes com diabete (gestacional ou prévio), contra nenhuma (0/28) no grupo de gestantes não diabéticas (tab. II). A figura 1 mostra a dispersão das mensurações do SIV fetal.

Foram identificados, entre as 37 gestantes diabéticas, 13 fetos com aumento dos níveis de insulina amniótica para a idade gestacional em que se encontravam (35,13)% e 2

Tabela II - Miocardiopatia hipertrófica fetal e nível de insulina no líquido amniótico					
	Diabéticas	Não diabéticas	Teste estatístico	Valor	Nível de significância (p)
n	37	28	-	-	-
Miocardiopatia hipertrófica fetal	10 (27,02%)	0	X ² com teste exato de Fisher	X ² = 6,99	0,001
Hiperinsulinismo fetal	13 (35,13%)	2 (7,14%)	X ²	X ² = 5,55	0,018
Insulina no líquido amniótico (µU/ml ± DP)	22,16 ± 44,25	6,50 ± 3,45	Kruskall Wallis	H= 8,156	0,004

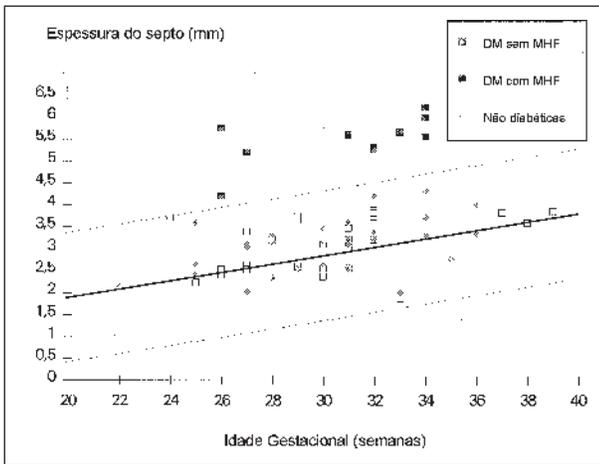


Fig. 1 - Espessura do septo interventricular fetal de acordo com a idade gestacional em diabéticas e não diabéticas. DM- diabetes melito; MHF- miocardiopatia hipertrófica fetal.

entre as 28 gestantes não diabéticas (7,14%).

A concentração de insulina no líquido amniótico foi, em média, $22,16 \pm 44,25 \mu\text{U/ml}$ nas gestantes diabéticas, em contraste com $6,50 \pm 3,45 \mu\text{U/ml}$ nas gestantes não diabéticas, excluídos os valores considerados indetectáveis ($\leq 3,0 \mu\text{U/ml}$), diferença estatisticamente significativa (tab. II, Kruskal-Wallis, $p=0,004$). Entre as gestantes diabéticas, a amplitude da insulina amniótica variou de 3,20 a $240,00 \mu\text{U/ml}$, a moda foi $3,40 \mu\text{U/ml}$, a mediana foi $9,90 \mu\text{U/ml}$, e os percentis 25 e 75 foram 5,90 e $16,80 \mu\text{U/ml}$, respectivamente. Entre as gestantes não diabéticas, a amplitude variou de 3,10 a $17,00 \mu\text{U/ml}$, a moda foi $3,10 \mu\text{U/ml}$, a mediana foi $5,50 \mu\text{U/ml}$, e os percentis 25 e 75 foram 4,10 e $8,65 \mu\text{U/ml}$, respectivamente.

A figura 2 mostra os níveis de insulina em líquido amniótico obtidos em cada feto estudado e a ocorrência ou não de miocardiopatia fetal.

Quando cotejados em separado, houve significativa associação entre hiperinsulinismo e miocardiopatia hipertrófica fetais (X^2 , teste exato de Fisher; $p=0,007$), diabetes melito materno e MHF (X^2 , $p=0,001$) e diabetes materno e hiperinsulinismo fetal (X^2 , $p=0,018$). Não hou-

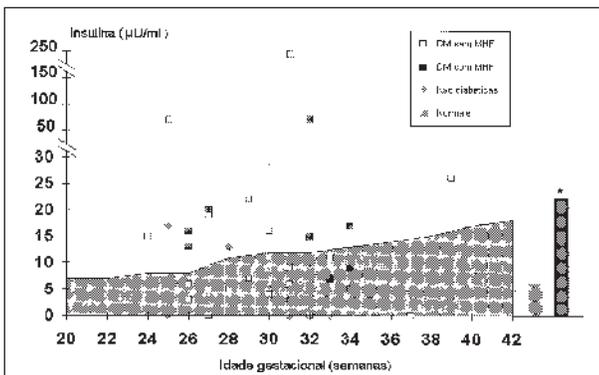


Fig. 2 - Níveis de insulina no líquido amniótico e miocardiopatia hipertrófica fetal; as barras à direita do gráfico indicam, respectivamente, as médias de insulina amniótica para gestantes não diabéticas e diabéticas. (* $p=0,004$); DM- diabetes melito; MHF- miocardiopatia hipertrófica fetal.

ve outras associações significativas.

Fatores que eventualmente pudessem trazer vieses de confusão aos testes de associação realizados (morte fetal, retardo de crescimento intra-uterino, doença hemolítica fetal, emprego de glicocorticóides pela mãe, malformações congênitas, pré-eclampsia), diminuindo ou aumentando a concentração de insulina no líquido amniótico, não estiveram presentes nos grupos de pacientes analisados.

Na análise de regressão logística efetuada para identificação de potenciais fatores de confusão (número de gestações e paridade, idade materna, sexo do concepto, macrosomia fetal, uso de medicamentos pela mãe, incluindo insulina), salienta-se o aumento das concentrações de insulina no líquido amniótico como o principal fator predisponente para o desfecho MHF.

Discussão

A miocardiopatia hipertrófica tem sido estudada no período pós-natal, e suas relações com o aumento dos níveis plasmáticos de insulina levantados em vários trabalhos ao longo dos últimos anos^{12,14-18}. Entretanto, não há registro na literatura médica internacional de estudo associando miocardiopatia hipertrófica e hiperinsulinismo no período pré-natal.

A ecocardiografia fetal vem sendo amplamente empregada por vários centros de pesquisa cardiológica, tendo tornado possível o estudo dos mais diversos aspectos fisiológicos e patológicos do coração humano em formação³³⁻³⁶.

O critério utilizado para a caracterização de MHF (maior que dois desvios-padrão em relação à idade gestacional) tem sido largamente utilizado. Em relatos prévios³⁶ usamos como parâmetro uma medida de SIV fetal $\geq 5\text{mm}$ em qualquer idade gestacional, valor este que é superior a dois desvios-padrão ao final da gestação, ganhando-se, pois, em especificidade. Neste trabalho, podemos identificar 9 dos 10 fetos com valores de medida do SIV $\geq 5\text{mm}$.

A prevalência de miocardiopatia hipertrófica (27,02%) encontrada é similar à relatada na literatura internacional^{14,15,36} e nos trabalhos do grupo local envolvido nesta linha de pesquisa³⁶⁻⁴², sendo ausente nas gestantes sem o fator de risco.

A dosagem de insulina no líquido amniótico, considerada inteiramente de origem fetal⁴³⁻⁴⁵, foi obtida por amniocentese. As evidências da origem fetal da insulina presente no líquido amniótico foram relatadas, entre outros autores, por Greco e col⁴⁶, quando determinaram os níveis de insulina no líquido amniótico de gestantes com fetos vivos, mortos e anencéfalos em resposta à infusão intravenosa materna de glicose. Não houve detecção de insulina no líquido amniótico de gestantes com fetos mortos. Os fetos vivos e os anencéfalos mostraram níveis normais de insulina no líquido amniótico, sugerindo pouca influência do eixo hipotálamo-hipofisário na maturação morfológica e funcional das ilhotas pancreáticas fetais. A

administração de glicose à mãe não alterou as concentrações de insulina no líquido amniótico, enquanto modificações significativas foram observadas nas concentrações de glicose amniótica e nas concentrações plasmáticas maternas de insulina.

A maioria dos relatos disponíveis na literatura sustenta a tese da barreira placentária à passagem da insulina materna, encontrando-se apenas mais recentemente evidências sugestivas de transferência parcial dessa substância, cujo significado ainda não foi de todo esclarecido⁴⁷. Sheehan e col, em 1986⁴⁸, estudando a associação de miocardiopatia hipertrófica em recém-nascidos de mães diabéticas e controle glicêmico materno no 3º trimestre da gestação, avaliado pela hemoglobina glicosilada, não encontraram associação significativa, concluindo não haver suporte, portanto, para a hipótese da hiperinsulinemia fetal resultante da hiperglicemia materna ser mecanismo etiológico da hipertrofia miocárdica. A provável explicação para esse resultado, contrário a nossos achados, talvez esteja na escolha da hemoglobina glicosilada como critério para definição do que seria “diabete materno bem controlado”. A hemoglobina glicosilada é somente um parâmetro materno e não pode ser utilizada para predizer fetopatia diabética^{49,50}. Como reflete a glicemia de 8 semanas anteriores a sua mensuração, é incapaz de traduzir adequadamente pequenas variações da glicemia e suas repercussões sobre o conceito. Nos resultados relatados por Susa e col¹⁰, o coração fetal aparece como o único órgão que mostrava aumento significativo de tamanho, mesmo com concentrações de insulina discretamente acima das normais.

Na figura 2, verificamos a presença de dois fetos, um com 25 e outro com 28 semanas de idade gestacional à época da investigação, filhos de mães não diabéticas, apresentando níveis de insulina em líquido amniótico classificados como elevados para aquelas idades gestacionais. A busca de informações posteriores na tentativa de esclarecer se teria havido uma modificação dos testes laboratoriais para a triagem de diabete materno, ainda naquela oportunidade não percebida, revelou que no primeiro (25 semanas) a gestação evoluiu sem testes diagnósticos maternos que permitissem classificá-la como diabética, mas o feto apresentou peso grande para a idade gestacional ao nascer. No segundo (28 semanas), a gestação evoluiu para alteração da curva glicêmica, terapêutica inicial com dieta e posterior necessidade de insulina. Os dados neonatais não foram encontrados.

Mais que uma variação biológica, pode estar a corroborar a baixa sensibilidade dos exames laboratoriais empregados no diagnóstico e no controle metabólico de distúrbios dos carboidratos na gestação, ressaltando a necessidade de

aferição da repercussão desses distúrbios no ambiente fetal.

Pode-se observar, ainda, que 4 dos 10 fetos com miocardiopatia hipertrófica possuíam níveis de insulina em líquido amniótico considerados normais para a sua idade gestacional, da mesma forma que 7 fetos tinham hiperinsulinismo mas não mostravam evidências ecocardiográficas de miocardiopatia hipertrófica. Esta constatação parece indicar que existam fetos mais predispostos a desenvolver hipertrofia miocárdica que outros, permitindo a especulação sobre a possibilidade de outros mecanismos etiopatogênicos estarem envolvidos com a gênese desta entidade. Burke e col⁵¹ já relataram que gestações gemelares em diabéticas podem produzir um feto sadio e outro doente. A repetição dos ECO fetais em idades gestacionais posteriores, por outro lado, poderia vir a demonstrar se a exposição sustentada ao hiperinsulinismo tornaria estes fetos portadores de miocardiopatia hipertrófica.

Na análise de regressão logística efetuada ressalta-se o hiperinsulinismo fetal como o único fator predisponente significativamente associado à MHF, quando controladas às demais variáveis (idade materna, sexo fetal, número de gestações, paridade e macrosomia fetal). Outros fatores potencialmente associados, como somatomedinas, glicorticóides, cortisol, hiperaminoacidemia, não foram objeto do presente estudo e sua possível participação na gênese de MHF necessita ser esclarecida.

Neste trabalho, pudemos documentar, através da mensuração dos níveis de insulina presentes no líquido amniótico de gestantes diabéticas, a associação entre a elevação destes níveis e a ocorrência de MHF.

Em que pese testes de associação não permitirem conclusões definitivas sobre a relação causa-efeito, são o ponto de partida para a elaboração de estudos prospectivos que tentem responder a partir de que idade gestacional ou concentração de insulina fetal ficam os fetos expostos ao maior risco de miocardiopatia hipertrófica, qual o papel e quando estariam indicadas múltiplas amniocenteses durante a rotina de atenção pré-natal de uma gestante diabética, quais parâmetros maternos seriam mais fidedignos ou suprimiriam a necessidade de amniocentese nessas gestantes ou quais testes alternativos poderiam ser utilizados na busca de maior sensibilidade no diagnóstico e no controle metabólico materno, entre outros. Estudo longitudinal, em andamento, controlando simultaneamente outros fatores potencialmente associados à miocardiopatia hipertrófica, além do hiperinsulinismo fetal, busca estabelecer relação causa-efeito e responder a questionamentos complementares acerca da etiopatogenia dessa entidade.

Referências

1. Pedersen J - Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol* 1954; 16: 330-42.
2. Freinkel N - Banting lecture 1980: Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023-35.
3. Cardell BS - Hypertrophy and hyperplasia of the pancreatic islets in newborn infants. *J Pathol Bact* 1953; 66: 325-46.
4. Steink J, Driscoll SG - The extractable insulin content of pancreas from fetus and infants of diabetic and control mothers. *Diabetes* 1965; 14: 573-8.
5. Weiss PAM - Gestational diabetes: a survey and the Graz approach to diagnosis and therapy. In: Weiss PAM, Coustan DR, ed - *Gestational Diabetes*. Wien-New York: Springer-Verlag, 1988.
6. Weiss PAM, Hofmann HMH, Kainer F, Haas JG - Fetal outcome in gestational diabetes with elevated amniotic fluid insulin levels. Dietary versus insulin treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5: 1-7.
7. Weiss PAM, Pürstner P, Winter R, Lichtenegger W - Insulin levels in amniotic fluid of normal and abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 371-5.
8. Weiss PAM - Die Überwachung des Ungeborenen bei diabetes mellitus an Hand von Fruchtwasserinsulinwerten. *Wien Klin Wochenschr* 1979; 91: 293-304.
9. Weiss PAM, Winter R, Pürstner P, Lichtenegger W - Amniotic fluid glucose values in normal and abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 333-9.
10. Susa JB, Neave C, Sehgal P, Singer DB, Zeller WP, Schwartz R - Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey: effects of physiologic hyperinsulinemia on fetal growth and composition. *Diabetes* 1984; 33: 656-60.
11. Susa JB, Widness JA, Hintz R, Liu R, Sehgal P, Schwartz R - Somatomedins and insulin in diabetic pregnancies: effects on fetal macrosomia in the human and rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1099-105.
12. Susa JB, Schwartz R - Effects of hyperinsulinemia in the primate fetus. *Diabetes* 1985; 2(suppl)34: 36-41.
13. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD - Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990; 85: 1-9.
14. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC, Kaplan S - Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 1980; 96: 535-9.
15. Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS - Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation* 1980; 61: 441-50.
16. Gutgesell HP, Mullins CE, Gillette PC - Transient hypertrophic subaortic stenosis in infants of diabetic mothers. *J Perinatol* 1976; 89: 120-5.
17. Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, Bender RL, Jaffe RB, Ruttenberg HD - The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979; 95: 1020-5.
18. Wolfe RR, Way GL - Cardiomyopathies in infants of diabetic mothers. *Johns Hopkins Medical J* 1977; 140: 177-80.
19. Zielinsky P, Vinholes SK, Hagemann LL, Sfoglia L - O septo interventricular no feto: padronização da medida ecocardiográfica da espessura normal. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61: 90.
20. Hurwitz D, Irving FC - Diabetes and pregnancy. *Am J Med Sci* 1937; 194: 85-92.
21. Miller HC, Wilson HM - Macrosomia, cardiac hypertrophy, erythroblastosis, and hyperplasia of the islets of Langerhans in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1943; 23: 251-66.
22. Driscoll SG, Benirschke K, Curtis GW - Neonatal deaths among infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child* 1960; 100: 818-35.
23. Naeye RL - Infants of diabetic mothers - a quantitative, morphologic study. *Pediatrics* 1965; 35: 980-8.
24. Maron BJ, Edwards JE, Henry WL, Clark CE, Burgle GJ, Epstein SE - Asymmetric septal hypertrophy in infancy. *Circulation* 1974; 50: 809-20.
25. Neufeld ND, Kaplan SA, Lippe BM - Insulin binding studies in normal infants and infants of diabetic mothers. *Pediatr Res* 1978; 12: 397.
26. Joassin G, Parker ML, Pildes RS, Comblath M - Infants of diabetic mothers. *Diabetes* 1967; 16: 306-11.
27. Thorsson AV, Hintz RL - Insulin receptors in newborn, increase in receptor affinity and number. *N Engl J Med* 1977; 297: 908-12.
28. Steven J, Whitsett JA - Insulin binding to neonatal human, guinea pig and rat myocardial membranes. *Pediatr Res* 1979; 13: 482.
29. National Diabetes Data Group - Classification and diagnosis of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
30. O'Sullivan JB, Mahan CM - Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85.
31. Zielinsky P, Haertel JC, Lucchese FA - Abordagem seqüencial das cardiopatias congênitas: um enfoque ecocardiográfico bidimensional. *Arq Bras Cardiol* 1985; 45: 129-44.
32. Zielinsky P - Abordagem diagnóstica e terapêutica pré-natal das anormalidades cardíacas fetais. *Rev Bras Ecocard* 1992; 17: 10-25.
33. Silverman NH, Golbus MS - Echocardiographic techniques for assessing normal and abnormal fetal cardiac anatomy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 20S-9S.
34. Veille JC, Sivakoff M, Nemeth M - Accuracy of echocardiography measurements in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1225-32.
35. Klinkenbijn J, Wenink AC - Morphology of sections through the fetal heart. *Int J Cardiol* 1988; 20: 87-98.
36. Zielinsky P - Role of prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. *Echocardiography* 1990; 8: 661-8.
37. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt LE, Behle I - A pre and postnatal analysis of factors associated with fetal myocardial hypertrophy in diabetic pregnancies. *J Mat Fet Invest* 1992; 163-7.
38. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt LE, Behle I, Rodrigues R - The fetus with hypertrophic cardiomyopathy related to maternal diabetes: a pre and postnatal analysis of the associated factors. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 342-A.
39. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt LE, Behle I - Estudo dos fatores associados a hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57: C43.
40. Zielinsky P - Prenatal diagnosis of cardiac abnormalities in fetuses of diabetic mothers. In: *Ann 3rd Int Fetal Cardiol Symp*, Bangkok 1989.
41. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt LE - Transient fetal hypertrophic cardiomyopathy: a prenatal echocardiographic study. In: *Ann 4th Int Fetal Cardiol Symp*, Tokyo, 1990.
42. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt LE, Behle I - Fetal myocardial hypertrophy in maternal diabetes: is it related to the adequacy of hyperglycemia control? In: *Ann 5th Int Fetal Cardiol Symp*, Rome 1991.
43. Adam PA, Teramo K, Raiha N, Gitlin R, Schwartz R - Human fetal insulin metabolism early in gestation. *Diabetes* 1969; 18: 409-16.
44. Buse MG, Roberts MJ, Buse J - The role of the human placenta in the transfer and metabolism of insulin. *J Clin Invest* 1962; 41: 29-41.
45. Kalhan SC, Schwartz R, Adam PAJ - Placental barrier to human insulin-1125 in insulin-dependent diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 139-42.
46. Greco AV, Rebuzzi AG, Bellati U et al - Fetal origin of amniotic fluid insulin in the human mother. *Clinical Endocrinology* 1980; 12: 67-70.
47. Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WS, Mimouni F, Khoury JC - Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 323: 309-15.
48. Sheehan PQ, Rowland TW, Shah BL, McGravey VJ, Reiter EO - Maternal diabetic control and hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 1986; 25: 266-71.
49. O'Shaughnessy R, Russ J, Zuspan FP - Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 783-90.
50. Fadel HE, Hammond SD, Huff TA, Harp RJ - Glycosylated hemoglobins in normal pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 322-26.
51. Burke BJ, Sheriff RJ, Savage PE - Diabetic twin pregnancy: an unequal result. *Lancet* 1979; 1: 1372-3.