

Efecto del retardo de crecimiento intrauterino sobre el dimorfismo sexual en recién nacidos de término: una adaptación prenatal en perspectiva evolutiva

Effect of intrauterine growth retardation on sexual dimorphism in full-term newborns: a prenatal adaptation of development

Andrés Guillermo Bolzán ¹

Luis Manuel Guimarey ²

¹ Servicio de Endocrinología y Crecimiento. Hospital Especializado "SSM Ludovica", La Plata. Calle 14 entre 65 y 66. La Plata, Buenos Aires, Argentina

² Dirección Provincial de Medicina Preventiva. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud. Provincia de Buenos Aires. La Plata, Argentina.

Abstract

Objectives: determine full-term newborns sexual dimorphism inhibition in fetal growth under the condition of uterine growth retardation.

Methods: 4931 full-term newborns with (497) and without (4434) intrauterine growth retardation were studied. All were ≥ 37 weeks of gestation. The population was divided into two groups according to intrauterine growth conditions and sex. Anthropometric indicators of prenatal growth included body weight, length and cephalic perimeter.

Results: there were no statistically significant sex differences for birth weight and length for newborns submitted to intrauterine growth retardation. On the other hand, newborns with normal intrauterine growth showed a statistically significant difference between sex, males were heavier and longer than females.

Conclusions: inhibition of sexual dimorphism is present in fetuses under stress as in the intrauterine growth retardation condition. Development perspective for this inhibitory phenomenon is discussed.

Key words Sex characteristics, Fetal growth retardation, Adaptation

Resumen

Objetivos: identificar si se modifica el dimorfismo sexual del crecimiento frente a retardo de crecimiento intrauterino.

Métodos: se compararon 4931 recién nacidos con (n=497) y sin (n=4434) retardo de crecimiento intrauterino. Todos fueron de término (para Argentina ≥ 37 semanas). La población se dividió en dos grupos de acuerdo a la condición de crecimiento fetal y el sexo. Los indicadores antropométricos del crecimiento prenatal incluyeron el peso corporal, la longitud y el perímetro cefálico.

Resultados: no hubo diferencias estadísticas significativas entre sexos en el peso al nacer y la longitud corporal en neonatos con retardo de crecimiento intrauterino. De forma contraria, los neonatos con crecimiento fetal normal evidenciaron diferencias significativas en ambos indicadores entre sexos siendo más grandes los varones.

Conclusiones: la inhibición del dimorfismo sexual está ya presente en etapas prenatales cuando ocurre una situación que afecte el crecimiento como es el caso del retardo de crecimiento intrauterino. Se considera la perspectiva evolutiva de dicho fenómeno inhibitorio.

Palavras-chave Caracteres sexuales, Retardo del crecimiento fetal, Adaptación

Introducción

El término dimorfismo sexual (DS) se emplea para describir aquellas diferencias en caracteres específicos morfológicos y funcionales entre los sexos y se sabe que está presente desde el momento mismo de la concepción. Sin embargo, aún como expresión genéticamente controlada puede en ciertas circunstancias sufrir modificaciones por factores que influyen sobre el proceso de crecimiento y desarrollo. Así, por ejemplo, la conocida hipótesis de mejor canalización del sexo femenino durante el crecimiento frente a factores ambientales desfavorables ha sido ampliamente documentada^{1,2} y ha sido relacionada con la presencia de ciertos caracteres dimórficos desde las etapas prenatales.

El fenómeno del DS se ha estudiado en numerosos aspectos anatómo-fisiológicos, por mencionar: la presión arterial,³ el encéfalo,⁴ tejido adiposo,⁵ músculo cardíaco,⁶ inmunología,⁷ metabolismo de ciertas drogas,⁸ la pleura neonatal,⁹ el hígado, el timo, las glándulas adrenales,¹⁰ etc. En los vertebrados, el DS a nivel de las estructuras cerebrales o el caso de la maduración pleural tiene explicación mediante el sinergismo existente con las hormonas sexuales.^{4,5} Así, se ha postulado un fenómeno de masculinización cerebral en presencia de andrógenos durante el desarrollo a nivel intrauterino. En el caso del tejido adiposo, se ha observado in útero que el DS se asocia a concentraciones diferenciales de leptina.⁵ En fetos con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) dicha concentración se altera y consecuentemente el DS normal se reduce.

La asociación entre el DS en la presión arterial y la presencia de hormonas sexuales se conserva en el adulto y puede observarse que con la ablación del ovario esta manifestación del DS desaparece.³ Globalmente existe un efecto diferencial de alteración del DS a nivel craneano en vertebrados con RCIU: el esplancocráneo resulta más afectado que el neurocráneo y aunque se ha investigado el rol de los andrógenos y las consecuencias epigenéticas sobre el DS del sistema nervioso central (SNC), no hay evidencias definitivas de que los esteroides actúen tempranamente en el desarrollo del cerebro en humanos. Epidemiológicamente, el efecto postnatal de algunos factores ambientales sobre la alteración del DS está bastante documentado¹¹ y, por ejemplo, es sabido que las mayores tasas de mortalidad se verifican en varones. Frente a diferentes factores estresantes, el DS experimenta una modificación reflejada por pérdida de diferencias cuantitativas entre sexos. La alteración del DS sería reflejo, entonces, de dicho proceso. Desde el nacimiento se

observa que, en condiciones normales y a nivel poblacional, los varones presentan mayor masa corporal y longitud que las niñas y que dicho DS se expresa como diferencias significativas entre las curvas de crecimiento de ambos sexos. Cuando ocurre un proceso que afecte el crecimiento prenatal, sea cual sea su causa, el efecto de ese retardo de crecimiento intrauterino se expresaría en disminución del DS. El objetivo del estudio fue verificar si ya a nivel prenatal se observa alteración del DS del crecimiento fetal en presencia de retardo de crecimiento intrauterino como noxa del ambiente materno-fetal.

Metodos

Se estudiaron en forma transversal, retrospectiva, 4931 recién nacidos, durante los años 1996-2002, de los cuáles 497 experimentaron un retardo de crecimiento intrauterino (RCIU: peso para la edad gestacional <10° percentilo) y 4434 fueron normales. Teniendo en cuenta que la prematuridad actúa como un factor importante en la explicación de diferencias de crecimiento, asociado significativamente con el bajo peso al nacer, en el presente estudio sólo hemos incluido recién nacidos sanos de término, esto es, entre las 37 semanas y las 41 cumplidas según las Normas Argentinas de Perinatología. Todos pertenecían al Municipio de La Costa, Buenos Aires, Argentina, y nacieron en el Hospital Materno-infantil de San Clemente. El banco de datos empleado fue el Sistema Informático Perinatal (SIP) del a Panamerican Health Organization (PAHO) e World Health Organization (WHO) que incluye todos los casos con datos completos sobre 90% de las historias perinatales base. El 80% de los nacimientos se verifican en el sistema oficial de Salud y dentro de éstos 98% están incluidos en el SIP.

En la República Argentina las Normas Perinatales consideran recién nacido de término aquel que hubiera completado las 37 semanas. Se incluyeron todos los recién nacidos de término cuyo registro en el SIP garantizara más del 90% de las variables completas. Así, se conformaron dos grupos: recién nacidos con RCIU recién nacidos sin RCIU. Se excluyeron de ambos grupos aquellos neonatos cuya historia perinatal destacara alguna de las siguientes características: parto prematuro (<37 semanas), fecha de última menstruación no confiable, embarazos gemelares y malformación genética. Se compararon en ambos grupos los indicadores antropométricos de crecimiento intrauterino: peso al nacer (PN), longitud corporal (LC) y perímetro cefálico (PC).

Para el análisis estadístico se calcularon las distribuciones de frecuencia para cada indicador antropométrico según sexo y edad gestacional. La contrastación de hipótesis se realizó mediante ANOVA multifactorial y pruebas *post hoc* de comparación de rangos múltiples mediante el método LSD. Las varianzas se testearon previamente mediante la prueba de Breslow para homocedasticidad. Las diferencias porcentuales entre medias (DPM) de P, LC y PC se estandarizaron según la fórmula:

$$\text{DPM} = 100 * (\text{MV} - \text{MM}) / \text{DSV}$$

donde MV es la media de peso al nacer en varones, MM la media de peso al nacer en niñas y DSV desvío estándar de varones. La DPM, ya empleada en otros estudios de DS,² resulta un índice de variación del DS ya que relaciona el crecimiento del sexo femenino tomando como referencia intra poblacional al sexo masculino, estandarizando las diferencias entre medias en términos porcentuales e incluyendo el DS como medida de dispersión a efectos de disminuir el efecto aleatorio del sexo. A diferencia del escore z, no se toma en cuenta la homocedasticidad de las varianzas para normalizar las curvas y comparar ambas. Como límite aceptado para rechazar la hipótesis nula se eligió $p < 0.05$.

Resultados

La Tabla 1 describe la población estudiada. La Tabla 2 muestra la distribución de los indicadores antropométricos en ambos grupos de neonatos, mientras que la Tabla 3 indica el análisis multifactorial de la varianza y la Tabla 4 las pruebas de rangos múltiples para el factor edad gestacional según el sexo. La Figura 1 grafica las DPM en ambos grupos de neonatos, con y sin RCIU.

En los recién nacidos normales se verificaron diferencias estadísticamente significativas en todos los indicadores antropométricos tanto en la edad gestacional como entre los sexos, siendo que los varones fueron siempre para todas las edades gestacionales, de mayor peso corporal y tamaño que las mujeres (Tabla 3). No así respecto de los neonatos con RCIU, en quienes las diferencias significativas entre sexos no se evidenciaron ni para el peso corporal ni para la longitud, y sólo en el caso del perímetro cefálico se mantuvo el DS. No hubo interacción entre los factores edad gestacional y sexo. Las pruebas de rangos múltiples (Tabla 4) para el factor edad gestacional dentro de cada grupo de sexos, indicaron que la tendencia es que a partir de la semana 39 de edad gestacional se dejan de establecer diferencias significativas en los parámetros antropométricos de crecimiento en los neonatos con RCIU, no así en los normales en donde persisten las diferencias a todas las edades gestacionales.

Tabela 1

Población estudiada según sexo, edad gestacional y condición de crecimiento fetal: retardo de crecimiento intrauterino: peso/edad gestacional <10° percentilo) y sin retardo crecimiento intrauterino.

Edad gestacional (semanas)	Sexo femenino		Sexo masculino	
	Con RCIU	Sin RCIU	Con RCIU	Sin RCIU
	n	n	n	n
37	34	165	34	221
38	71	495	51	517
39	80	624	22	704
40	91	632	51	636
41	22	206	11	234
Total	298	2122	199	2312

RCIU = retardo de crecimiento intrauterino

Tabela 2

Peso al nacer, longitud corporal y perímetro cefálico ($\bar{x} \pm dP$). Neonatos con retardo de crecimiento intrauterino y sin retardo de crecimiento intrauterino de acuerdo a sexo y edad gestacional. Recién nacidos de término (37- 41 semanas).

Neonatos con RCIU (n=497)						
Edad gestacional (semanas)	Peso (g)		Longitud corporal (mm)		Perímetro cefálico (cm)	
	Sexo masculino	Sexo femenino	Sexo masculino	Sexo femenino	Sexo masculino	Sexo femenino
37	2360.0 ± 131.2	2287.6 ± 167.3	468.3 ± 17.8	457.4 ± 18.2	32.4 ± 1.3	31.6 ± 1.0
38	2490.1 ± 193.3	2432.2 ± 205.3	468.1 ± 18.5	473.8 ± 22.1	32.5 ± 1.2	32.5 ± 1.4
39	2597.1 ± 222.4	2665.0 ± 127.4	480.0 ± 24.4	475.6 ± 20.6	32.8 ± 1.6	32.7 ± 1.5
40	2710.1 ± 206.3	2706.6 ± 233.6	478.4 ± 28.3	482.4 ± 22.3	33.4 ± 1.3	32.5 ± 1.3
41	2689.1 ± 190.3	2730.4 ± 133.1	490.0 ± 18.4	489.5 ± 21.7	33.9 ± 1.4	33.3 ± 0.9

Neonatos sin RCIU (n=4434)						
Edad gestacional (semanas)	Peso (g)		Longitud corporal (mm)		Perímetro cefálico (cm)	
	Sexo masculino	Sexo femenino	Sexo masculino	Sexo femenino	Sexo masculino	Sexo femenino
37	3141.4 ± 353.2	3025.3 ± 326.4	495.6 ± 22.0	488.2 ± 20.8	34.1 ± 1.3	33.5 ± 1.3
38	3313.0 ± 362.3	3227.3 ± 351.4	502.3 ± 20.7	496.3 ± 24.2	34.3 ± 1.5	34.0 ± 1.4
39	3437.1 ± 363.5	3351.2 ± 342.7	507.2 ± 20.6	502.4 ± 19.9	34.6 ± 1.4	34.1 ± 1.4
40	3566.6 ± 394.5	3454.7 ± 377.3	512.3 ± 20.0	506.8 ± 20.2	34.8 ± 1.4	34.3 ± 1.6
41	3659.4 ± 395.2	3515.1 ± 349.0	516.1 ± 20.8	515.2 ± 22.6	35.1 ± 1.4	34.6 ± 1.3

RCIU = retardo de crecimiento intrauterino.

Tabela 3

Análisis multifactorial de la varianza para los factores edad gestacional, sexo e interacción (valor de p) para ambas condiciones de crecimiento fetal: con retardo de crecimiento intrauterino y sin retardo crecimiento intrauterino.

Neonatos con RCIU (N= 497)							
Variable	Edad gestacional		Sexo		Interacción		
	F	p	F	p	F	p	
Peso al nacer	65.9	<0.001	0.10	(0.74)	2.36	(0.05)	
Longitud corporal	11.9	<0.001	0.01	(0.90)	2.12	(0.07)	
Perímetro cefálico	8.74	<0.001	10.4	(0.001)	2.0	(0.09)	

Neonatos sin RCIU (N= 4434)							
Variable	Edad gestacional		Sexo		Interacción		
	F	p	F	p	F	p	
Peso al nacer	162.0	<0.001	85.6	<0.001	0.74	(0.55)	
Longitud corporal	87.4	<0.001	74.1	<0.001	0.32	(0.86)	
Perímetro cefálico	35.7	<0.001	124.2	<0.001	1.05	(0.37)	

RCIU = retardo de crecimiento intrauterino

Tabela 4

Prueba de comparación de rangos múltiples para la edad gestacional en ambos sexos (test post-hoc LSD).

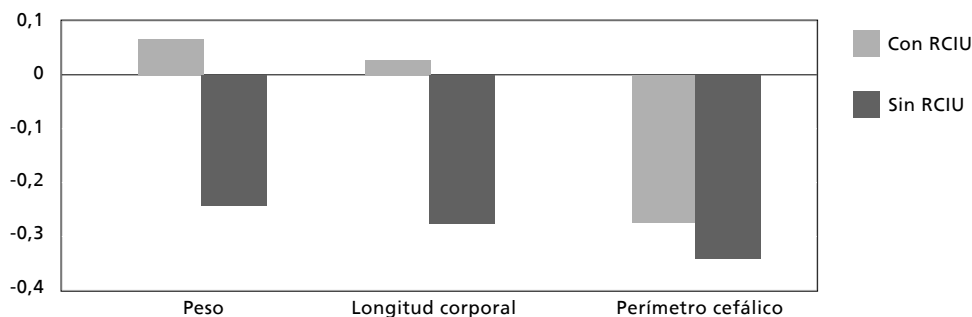
Sexo femenino						
Comparaciones (semanas)	Peso corporal		Longitud corporal		Perímetro cefálico	
	Con RCIU	Sin RCIU	Con RCIU	Sin RCIU	Con RCIU	Sin RCIU
37-38	-144.6 *	-202.0*	-16.4*	-8.1*	-9.6*	-4.9*
37-39	-377.4 *	-325.9*	-18.1 *	-14.2*	-10.8*	-6.1*
37-40	-418.9 *	-429.4*	-24.9*	-18.6*	-9.6*	-7.9*
37-41	-442.8 *	-489.7*	-32.1 *	-22.9*	-17.5*	-10.4*
38-39	-232.7*	-123.8*	-1.6 ns	-6.13*	-1.2ns	-1.1ns
38-40	-274.4*	-227.4*	-8.5*	-10.5*	-0.05ns	-2.9*
38-41	-298.2*	-287.7*	-15.6*	-14.8*	-7.9*	-5.4*
39-40	-41.6 ns	-103.5*	-6.8ns	-4.3*	1.1ns	-1.7*
39-41	-65.4ns	-163.8*	-13.9*	-8.7*	-6.6ns	-4.2*
40-41	-23.8 ns	-60.3*	-7.1 ns	-4.3*	-7.8ns	-2.4*

Sexo masculino						
Comparaciones (semanas)	Peso corporal		Longitud corporal		Perímetro cefálico	
	Con RCIU	Sin RCIU	Con RCIU	Sin RCIU	Con RCIU	Sin RCIU
37-38	-130.9*	-171.5*	0.3ns	-6.7*	-1.5ns	-2.5*
37-39	-237.1*	-295.6*	-11.6*	-11.6*	-4.3ns	-5.7*
37-40	-3.50.9*	-425.1*	-10.0ns	-16.8*	-1.0*	-7.3*
37-41	-329.1*	-517.9*	-21.6*	-20.5*	-14.9*	-10.0*
38-39	-106.1*	-124.0*	-11.9*	-4.9*	-2.7ns	-3.2*
38-40	-220.0*	-253.5*	-10.4*	-10.0*	-8.4*	-4.8*
38-41	-198.1*	-346.4*	-21.9*	-13.8*	-13.3*	-7.6*
39-40	-113.8*	-129.5*	1.6ns	-5.1*	-5.6*	-1.6*
39-41	-91.9ns	-222.2*	-10.ns	-8.8*	-10.6*	-4.3*
40-41	21.8ns	-92.7*	-11.6ns	-3.7*	-4.8ns	-2.7*

RCIU = Retardo de crecimiento intrauterino; * $p < 0.05$; ns = no significativa

Figura 1

Distribución del peso, longitud corporal y perímetro cefálico en niñas recién nacidas de término. Comparación con varones expresadas como unidad de desvío Z. Línea 0 = percentilo 50, de varones.



RCIU = Retardo de crecimiento intrauterino

Discusion

Como mamífero placentario, la especie *Homo sapiens* muestra diferencias morfológicas y funcionales entre sexos^{11,12} las que se conocen como dimorfismo sexual. Algunas características diferenciales de forma y tamaño se evidencian más espectacularmente durante períodos de mayor velocidad de crecimiento, como por ejemplo los indicadores de desarrollo sexual secundario puberales.²

Normalmente el DS se evidencia en condiciones ambientales adecuadas y en cambio sufre modificaciones frente a la presencia de ciertos factores adversos que tienden a modificarlo. Este fenómeno se ha reconocido, por ejemplo, en poblaciones infantiles que viven en situación de desnutrición crónica, algunos aspectos morfométricos como el área grasa, el pliegue del tríceps e incluso las proporciones entre largo del tronco y longitud corporal total se modifican en forma significativa.^{2,13} Dicha alteración se presenta en forma diferencial entre sexos y los varones resultan más afectados, situación que se pone en evidencia al comparar las curvas de crecimiento de distintas dimensiones antropométricas frente a los estándares de crecimiento. Esta alteración del DS, que podríamos denominar inhibición dimórfica, se ha estudiado con menor frecuencia en etapas prenatales en humanos.¹⁴ En el presente estudio se evidencia que el RCIU actuó modificando el patrón dimórfico normal, dado que las diferencias significativas entre sexos desapareció en el grupo RCIU, mostrando una inhibición del DS, en tanto que en los neonatos normales el crecimiento diferencial se mantuvo a todas las edades gestacionales, con diferencias significativas de todos los indicadores antropométricos entre sexos. Este fenómeno ha sido documentado en otros aspectos del DS prenatal. Por caso, el que existe en la cantidad y distribución del tejido adiposo.¹⁵

Se ha medido el nivel sérico de leptina -íntimamente relacionada con la acumulación de tejido adiposo fetal-demostrándose inhibición del DS en fetos con RCIU, siendo que normalmente las niñas presentan concentraciones de leptina mayores.⁵ Otro caso estudiado es la mejor respuesta frente a hipoxia neonatal en las niñas parece tener relación con el DS del sistema neuroendócrino, ya presente en general en los vertebrados.^{4,15} Hay respuesta diferencial de adaptación y reactividad en la organización del SNC fetal.^{16,17} El conocido síndrome de distress respiratorio neonatal muestra también DS, algunos estudios han asociado el DS de los estrógenos con dicha respuesta diferencial; por otra parte, los andrógenos inhiben la maduración fetal a nivel de la pleura.⁹

También la presencia de andrógenos en distintas concentraciones actúan en forma diferencial en el feto y se relacionan con el DS del comportamiento;⁴ los estudios de Goornen y Kruisver¹⁸ han mostrado que el DS en el encéfalo en presencia de andrógenos induciría el tipo de comportamiento ulterior masculino.

Estudios experimentales en ratas han puesto en evidencia que el RCIU produce inhibición del DS,¹⁹ aunque tienden a conservarse los componentes neurocraneales a costo de modificar el esplancocráneo como respuesta adaptativa. La inhibición del DS del crecimiento intrauterino ha quedado reflejada en el presente estudio por la ausencia de diferencias significativas entre las curvas de P y LC masculina y femenina. Siguiendo la línea de pensamiento de los trabajos citados, el RCIU actuó al parecer como factor ambiental desfavorable ejerciendo mayor efecto en el sexo masculino, tal como lo que se observa en etapas postnatales de crecimiento.²⁰

Estudios en poblaciones de niños pequeños, de hasta dos años, muestran como la desnutrición afecta más los niños que las niñas.²¹ La explicación evolutiva afirma que este DS en la respuesta a factores disruptores de los procesos normales de crecimiento, está condicionada por mecanismos adaptativos frente a condiciones ambientales adversas, (como lo sería la escasez de alimentos) que comprometen la sobrevivencia de la especie.^{1,2,12,19} En términos reproductivos, el rol de la mujer es diferente (crecimiento fetal, lactancia) es diferente y si se quiere más comprometido bioenergéticamente que el varón. Los caracteres sexuales secundarios femeninos, son en gran parte, reflejo de dichas funciones. Por consiguiente, no sorprende hallar en los estudios poblacionales que es la mujer quién resulta estar mejor canalizada (homeorrexis) cuando las condiciones del entorno cambian en el sentido del deterioro. Los hallazgos del estudio apoyan la afirmación de que ya en etapas prenatales se delinea este DS de mejor eco resistencia del sexo femenino. Frente al RCIU, los fetos masculinos mostraron un deterioro relativo mayor, inhibiendo el DS normal. Las diferencias halladas en término de gramos de peso al nacer o milímetros de longitud corporal son, desde el punto de vista de la clínica neonatal, poco importantes, pero demuestran que epidemiológicamente hay modificación del DS fetal cuando se altera su crecimiento ponderal in útero y debe interpretarse, siguiendo la teoría evolutiva, como respuestas adaptativas diferenciales entre sexos durante el proceso de crecimiento fetal.

Referencias

1. Stinson S. Sex differences in environmental sensitivity during growth and development. *Yearb Phys Anthropol.* 195; 28: 123-47.
2. Puciarelli H, Carnese F, Pinotti L, Guimarey LM, Goicoechea L. Sexual dimorphism in schoolchildren of the Villa IAPI neighborhood (Quilmes, Argentina). *Am J Phys Anthropol.* 1993; 92: 165-72.
3. Calhoun D, Oparil S. The sexual dimorphism in high blood pressure. *Cardiol Rev.* 1998; 6: 356-63.
4. Cooke B, Hegstrom C, Villeneuve L. Sexual differentiation on the vertebrate brain: principles and mechanism. *Front Neuroendocrinol.* 1998; 4: 323-62.
5. Hart C, Flozack A, Simmons R. Modulation of the glucocorticoid transport in fetal rat lung: a sexual dimorphism. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998; 19: 63-70.
6. Mandarim De Lacerda CA. Morphometry of the human heart in the second and third trimester of gestation. *Early Hum Dev.* 1993; 35: 173-82.
7. Pinchera A. Thyroid autoimmunity and female gender. *J Endocrinol Invest.* 1993; 16: 384-91.
8. Fujii T. Sexual dimorphism in the brain and drug actions with special reference to sex difference. *Yakubutsu Seishin Kodo.* 1991; 11: 17-28.
9. Catlin EA, Powell SM, Manganaro TF, Hudson PL, Ragin RC, Epstein J, Donahoe PK. Sex specific fetal lung development: an mullerian inhibiting substance. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 466-70.
10. Marecki B. Sexual dimorphism of the weight of internal organs in fetal ontogenesis. *Anthropol Anz.* 1989; 47: 175-84.
11. Lieberman L. Normal and abnormal dimorphic patterns of growth and development. In: Hall R, editor. *Sexual dimorphism in Homo sapiens.* New York: Praeger; 1982. p. 263-312.
12. Stini W. Sexual dimorphism and nutrient reserves. In: Hall R, editor. *Sexual dimorphism.* In: *Sexual dimorphism in Homo sapiens.* New York: Praeger; 1982. p. 391-419.
13. Bolzán A, Guimarey L, Puciarelli H. Crecimiento y dimorfismo sexual de escolares según la ocupación laboral paterna. *Arch Lat Nutr.* 1993; 43: 132-8.
14. Hobbins J. Morphometry and fetal growth. *Acta Paediatr.* 1997; 423 (Suppl): 165-8.
15. Hattori K, Numata K, Ikoma M, Fuji T. Sex differences in the distribution of subcutaneous and internal fat. *Hum Biol.* 1991; 63: 53-63.
16. Simons RA, Gounis AS, Bangalore SA. Intrauterine growth retardation: fetal glucose transport is diminished in lung but spared in brain. *Paediatr Res.* 1992; 31: 59-63.
17. Klymenko TM. Accounting for sexual dimorphism in neonatology. *Lik Sprava.* 1999; 6: 73-5.
18. Goornen L, Kruisver F. Androgens and male behaviour. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 30: 31-40.
19. Oyhenart EE, Muñe M, Puciarelli H. Influence of intrauterine blood supply on cranial growth and sexual dimorphism at birth. *Growth Dev Aging.* 1998; 62: 87-98.
20. Orden A, Puciarelli H, Muñe M, Guimarey LM, Villanueva ME, Rodríguez RR, Pons ER. Influencia de la desnutrición sobre el tamaño y la forma del cráneo de la rata Wistar. *Rev Arg Antropol Biol.* 1999; 2: 151-62.
21. Ranieri J, Oyhenart E, Rodrigo A. Influencia de la nutrición sobre la diferenciación sexual. *Rev Argent Antropol Biol.* 1999; 2: 123-34.

Recebido em 15 de março de 2005

Versão final aprovada em 2 de março de 2006

Aprovado em 3 de maio de 2006