

INFLUENCIA DE LA MALNUTRICION INTRAUTERINA TARDIA SOBRE EL CRECIMIENTO CORPORAL Y EL DESARROLLO CRANEOFACIAL AL NACIMIENTO

*Evelia E. Oyhenart¹
María C. Muñe¹
Héctor M. Pucciarelli¹*

RESUMEN

Aún no se conocen en profundidad los factores que modifican las condiciones nutricionales del ambiente intrauterino. Uno de ellos es la disminución del flujo sanguíneo materno. Con el presente estudio se pretende determinar (1) los efectos que una malnutrición gestacional ejercida por obstrucción de vasos uterinos produce sobre peso y longitud corporal y sobre el desarrollo craneofacial de los animales al nacimiento; (2) si el neurocráneo y el esplancocráneo responden de manera similar en caso de que el complejo craneofacial resulte modificado y (3) si las diferencias halladas se corresponden con la ubicación de los animales en los cuernos uterinos. Se constituyeron tres grupos de ratas Wistar adultas: (a) control, (b) operado : a los 15 días de gestación, a cada hembra se le ligó parcialmente ambas arterias uterinas, (c) sham-operado: Se les practicó el procedimiento técnico seguido en (b) exceptuando el ligamiento arterial. Al nacimiento los animales fueron pesados y se les midió la longitud corporal. Sobre cada cráneo se relevaron longitud, ancho y altura neuro y esplancocraneana. Los datos fueron procesados mediante pruebas de ANOVA y test de LSD. Los resultados indicaron que la obstrucción parcial de las arterias uterinas

1. Centro de Investigaciones en Genética Básica y Aplicada (CIGIBA). Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

provoca modificación en las variables corporales y craneanas. Mientras el peso corporal en malnutridos tuvo una disminución del 13% respecto de los controles, la longitud corporal varió un 21%. El retardo del crecimiento craneofacial encontrado, no afectó de manera proporcional al neuro y esplacnocráneo, tanto en machos como en hembras. Mientras el neurocráneo en malnutridos varió un 12% respecto a controles, el esplacnocráneo lo hizo en un 36%. No hubo diferencias significativas que pudieran estar asociadas a la posición del cuerno uterino ni a la ubicación ocupada por los animales en cada cuerno. Estos resultados sugieren que cuando deben estudiarse analíticamente las diferencias morfológicas, además de los bien conocidos factores ambientales post-natales, también deben ser tenidos en cuenta los factores pre-natales como el estudiado en el presente trabajo.

ABSTRACT

Some of the factors which alter the nutritional environment in uterus are not well-known yet. One of them is the variation in maternal blood supply to the fetuses. The purpose of the present study is to determine: (1) the effect of experimentally bound uterine vessels on body weight and length, and on craniofacial growth; (2) whether the neurocranium and face may be differentially altered by the vessel binding; and (3) if the differences found may be related with the position of fetuses in the uterine horns. Three groups of adult Wistar rats were used: (a) control, without any kind of treatment; (b) operated, by binding both uterine vessels to the mother; and (c) sham-operated, similarly treated as (b), except vessel binding. After birth, body weight and length, as well as neurocranial and facial length, width and height were measured on the pups. Data were processed by one way-ANOVA and LSD tests. While body weight diminished 13%, body length was 21% lesser in malnourished than in control animals. Craniofacial growth was not affected uniformly by uterine vessel binding. While neurocranium delayed growth in about 12%, the facial region underwent a growth delay of 36%. There were nonsignificant relationships, however, between growth delay and the placement and the position of fetuses in the uterine horns. These results suggest that when morphological differences are to be analitically studied, beyond the well-known postnatal environmental factors, the antenatal ones must also be taken into account.

INTRODUCCION

Los cambios en los patrones de crecimiento por estrés ambiental, tales como los producidos por deficiencias nutricionales, constituyen un tema relevante para la Antropología Biológica. Independientemente de las causas genéticas del

retardo en el crecimiento, la malnutrición intrauterina es descripta como de causas ambientales (Weiner, 1980; Warshaw, 1985). El efecto de la malnutrición gestacional mediante la aplicación a las madres de dietas deficientes en proteínas y/o calorías, ha sido ampliamente estudiado (Scott y Usher, 1964; Srebnik y Budd, 1981; Nakamoto et al, 1983; Pucciarelli y Oyhenart, 1987). Sin embargo, hay factores uteroplacentarios, como disminución del flujo sanguíneo, modificaciones estructurales de la placenta y otros que pueden contribuir a la modificación de la expresión fenotípica, que hacen por ejemplo, que numerosos niños nazcan con bajo peso, como resultado de un estrés en la vida intrauterina. También han sido estudiadas reducciones agudas de la provisión de oxígeno en los tejidos fetales de animales, a fin de entender los mecanismos adaptativos humanos que subyacen en el desarrollo de anomalías diversas (Thornburg, 1991).

Resultados previos (Oyhenart, 1993) mostraron patrones alterados de crecimiento craneofacial al destete por efecto de una malnutrición intrauterina tardía, con o sin recuperación lactacional. Wigglesworth (1964) informó además, que la obstrucción del flujo sanguíneo uteroplacentario provoca un gradiente en el tamaño y peso corporal de los fetos, dependiente de su ubicación en el cuerno uterino. En el extremo inferior del cuerno experimental (arteria uterina ligada) los fetos fueron extremadamente pequeños a diferencia de los ubicados en el extremo superior (cercano al ovario).

Resta ahora estudiar qué influencia existe sobre el crecimiento corporal y craneofacial al nacimiento. El objeto del presente estudio es determinar: (a) la acción de una malnutrición intrauterina tardía sobre la estructura corporal y craneofacial en ratas recién nacidas; (b) si en caso de existir modificación craneofacial, el neurocráneo y el esplanocráneo responden o no de manera similar; y (c) si existe relación significativa entre grado de desnutrición y posición fetal en el cuerno uterino.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas Wistar endocruzadas del bioterio del Centro de Investigaciones en Genética Básica y Aplicada (CIGEBA). Las hembras fueron colocadas diariamente (entre las 18 y 19 horas) en apareo. A las primeras horas del día siguiente, se realizó un examen exfoliativo vaginal para determinar presencia de espermatozoides, que en caso positivo, fue considerado como inicio de la preñez.

Las hembras preñadas fueron separadas en cajas individuales de cría y se mantuvieron durante toda la gestación con dieta stock y agua ad libitum. Cada tres días se registró el peso corporal y el consumo alimentario de las madres.

A partir del día 1 de preñez se constituyeron los siguientes grupos experimentales: (a) Control; (b) Malnutrido; (c) Sham-operado.

A los 15 días de gestación, se procedió a obstruir ambas arterias uterinas a los animales del grupo (b). Se realizó una laparoscopia bajo anestesia empleando Ketalar, Parke Davis, 50mg/ml en dosis de 0.005ml por cada 100 gramos de peso corporal. La anestesia fue complementada con mascarilla de éter etílico durante todo el período operatorio. Realizada la incisión abdominal en todos sus planos, se retrajeron ambos cuernos uterinos y se procedió a efectuar un ligamiento simple con compresión parcial, en el extremo inferior de las arterias uterinas izquierda y derecha. Una vez ligadas las arterias, ambos cuernos uterinos fueron vueltos a la cavidad abdominal y se procedió a suturar por planos.

Con el objeto de eliminar los efectos provocados por la operación, al grupo (c) se le realizó la misma práctica operatoria que en (b). Se retrajeron los cuernos uterinos, se localizaron ambas arterias uterinas y sin proceder al ligamiento, se suturó según el procedimiento descripto.

A los 21 días de gestación los animales fueron extraídos por operación cesárea. Se procedió a ligar el cordón umbilical y separar la placenta. Los animales se clasificaron según el cuerno uterino al que pertenecían y la posición que ocupaban. Se tuvo especial cuidado en la localización de los fetos reabsorbidos o muertos.

Inmediatamente después del nacimiento, cada animal fue pesado en balanza de precisión (Mettler H80) y se realizó un estudio métrico. Las variables corporales relevadas fueron:

(a) Peso (PC) (g).

(b) Longitud (LC): desde el extremo nasal anterior hasta la base de la cola (mm).

Las variables craneanas relevadas fueron:

Neurocráneo:

(a) longitud (LN): desde el punto medio de la sutura frontonasal hasta el opistocráneo.

(b) ancho (AN): máxima distancia entre parietales (eurion-eurion).

(c) altura (HN): desde la sincondrosis esfeno-occipital al vertex.

Esplacnocráneo:

(a) longitud (LE): desde el punto medio anterior entre los nasales (rhinion) al punto medio de la sutura frontonasal.

(b) ancho (AE): máxima distancia entre los premaxilares.

(c) altura (HE): desde el borde anterior del rudimento del primer molar a la sutura frontonasal (previa extracción de la mandíbula).

Fueron estimadas diferencias relativas entre promedios (DIFREL) entre los

grupos control y malnutrido para cada variable. Fueron calculados un índice volumétrico para el neurocráneo: $IVN = LN \times AN \times HN$ y otro para el esplacnocráneo: $IVE = LE \times AE \times HE$. Además fue calculado un índice neuro-facial: $INF = (IVN / IVE) \times 100$ y un índice de robustez: $IR = \sqrt[3]{\text{peso} / \text{longitud corporal}} \times 100$.

Se emplearon 25 machos y 25 hembras por grupo experimental. Según la posición dentro del cuerno uterino, las crías fueron agrupadas en 3 categorías: Posición 1: agrupó a los 3 primeros animales del extremo inferior del cuerno; Posición 2: agrupó a los 3 animales siguientes; Posición 3: agrupó a los restantes.

El tratamiento estadístico consistió en pruebas de análisis de varianza unifactorial (ANOVA) y en casos de diferencias significativas, tests de diferencias de cuadrados mínimos (LSD).

Las comparaciones realizadas permitieron determinar el factor "malnutrición gestacional" y además, el eventual efecto provocado por la técnica operatoria (tabla 1).

RESULTADOS

Machos

La comparación entre control y sham-operados mostró diferencias no significativas en longitud y peso corporal y en las variables esplacnocraneanas. En el neurocráneo, sólo la diferencia en longitud fue altamente significativa (tabla 2).

Las crías control mostraron diferencias altamente significativas respecto de las de madres con obstrucción arterial uterina. Sólo la altura neurocraneana fue no significativa (tabla 3).

Los DIFREL mostraron una disminución porcentual de 14.97% para peso corporal, 24.40% para longitud corporal, 11.91% para neurocráneo y 39.63% para esplacnocráneo, por efecto de la malnutrición (fig. 1A).

El índice neurofacial fue 5.44 en controles y 7.94 en malnutridos (fig. 1B), mientras que el índice de robustez fue de 3.44 en controles y 3.58 en malnutridos (fig. 1C).

Los controles mostraron diferencias no significativas en todas las variables respecto de la posición y ubicación del animal en el cuerno uterino (tablas 4 y 5). Lo mismo ocurrió en malnutridos, excepto para altura neurocraneana que dio diferencias significativas tanto para posición como para ubicación (tablas 4 y 5).

Hembras

La comparación entre control y sham-operados indicó diferencias no significativas en la longitud corporal y en el neuro y esplacnocráneo. Sólo las diferencias

en peso corporal fueron significativas (tabla 2).

Las crías control mostraron, para todas las variables, diferencias altamente significativas respecto de las crías provenientes de madres con obstrucción de las arterias uterinas (tabla 3), correspondiendo los valores DIFREL a 9.48%, 17.24%, 11.24% y 31.94% de retraso en peso y longitud corporal, y en neuro y esplacnocráneo respectivamente (fig. 2A). El índice neurofacial promedio control fue de 5.90 y de 7.69 en malnutridos (fig. 2B), mientras que el índice de robustez fue de 3.47 y 3.56 respectivamente (fig. 2C).

Hubo diferencias no significativas en todas las variables de los grupos control y malnutridos respecto de la posición y ubicación del animal en el cuerno uterino (tablas 4 y 5).

DISCUSION

Diversos autores atribuyen al uso de anestésicos y/o procedimientos operatorios la aparición de alteraciones indeseables, ocupando en estos casos el grupo sham-operados una posición intermedia entre control y malnutridos (Levitsky et al, 1977; Ogata et al, 1990). En el presente estudio la ausencia de diferencias entre sham-operados y controles indicó un efecto nulo del procedimiento operatorio sobre los resultados.

Los retardos en el crecimiento intrauterino son atribuidos en general a causas ambientales, entre las que figura la insuficiencia uteroplacentaria. Este término engloba un conjunto de condiciones que impiden el normal intercambio fetomaterno (nutrientes, gases, agua, calor, etc.) atribuibles -entre otras causas- a la perfusión placentaria insuficiente o a defectos estructurales de la placenta, que afectan la homeostasis fetal (Thornburg, 1991).

La modificación del peso encontrada, coincide con lo obtenido por Durst-Zivkovic (1977) y Ogata et al (1990) para peso corporal al nacimiento.

La disminución en la longitud corporal hallada en el presente estudio parece no tener correlato en otro estudio experimental, pero coincide con la presencia de baja estatura/edad como característica de niños que viven en países subdesarrollados, así como los provenientes de familias no privilegiadas en países desarrollados. Sin embargo, algunas poblaciones con baja estatura presentan un incremento de peso en relación a la altura. Este patrón fue encontrado en Egipto y Latinoamérica (Bolivia y Perú) entre otros (Trowbridge et al, 1987).

De las dos variables corporales, la longitud tuvo mayor variación proporcional que el peso, situación que se vio reflejada en el aumento del índice de robustez por parte de las crías con crecimiento intrauterino retardado. Según lo descripto por

Haas et al (1987), esto correspondería a una desproporción en el retardo del crecimiento. Otros recién nacidos, en cambio, presentaron retardos tanto en peso como en longitud. Ambas situaciones no obstante encontradas, reflejan el compromiso surgido de la interacción de una medición lábil como la masa corporal, y otra conservativa tal como el tejido esquelético.

Hohenauer y Oh (1969) informaron que el contenido de calcio y fósforo óseo es el mismo en control y malnutridos intrauterinos. Asociaron estos hallazgos al hecho de que en los seres humanos afectados por este tipo de malnutrición, el crecimiento óseo permanece dentro de un rango normal. La modificación experimental obtenida sobre parámetros corporales y craneanos permite coincidir con Amiel-Tison y Pettigrew (1991), en cuanto a que la reducción del crecimiento fetal por disminución del flujo sanguíneo responde a un mecanismo general de adaptación ontogenética.

Por otra parte, ha sido demostrado que los fetos poseen una considerable capacidad de adaptación a deficiencias crónicas de oxígeno, la cual es subsecuente a la reducción del flujo sanguíneo placentario (Block et al, 1989).

Ogata et al (1990) postulan que el factor primario responsable de la disminución del crecimiento en estas condiciones es la baja provisión de glucosa materna, hecho encontrado por Koski et al (1986) en cuanto la glucosa es la principal fuente metabólica para el crecimiento embrionario y el fetal. La disminución de la glucosa conduce además a un descenso de insulina plasmática que por ser un factor de estimulación del crecimiento fetal, se convierte, en combinación con la menor disponibilidad de glucosa, en factor retardante del crecimiento fetal (Ogata et al, 1990).

La variación entre los dos componentes funcionales mayores mostró un comportamiento diferencial del neuro y esplanocráneo frente a la malnutrición. El índice neurofacial -mayor en malnutridos que en controles de ambos sexos- indicó que el esplanocráneo fue más afectado que el neurocráneo. En concreto, hubo un retardo del 32-40% en el crecimiento esplanocraneano y sólo un 12% del neurocraneano, evidenciando que si bien factores estresantes uterinos -tales como deficiencias del flujo sanguíneo materno-, modifican el desarrollo craneofacial, el neurocráneo muestra mayor resistencia que el componente facial. Estos resultados pueden relacionarse con lo descrito por Parkinson et al (1981), Harvey et al (1982) y Berg (1989) quienes asocian disturbios tardíos del sistema nervioso central con la malnutrición intrauterina, y con Amiel-Tison y Pettigrew (1991) cuando consideran que la adaptación fetal temprana a condiciones intrauterinas adversas incluye una aceleración de los procesos madurativos de ciertas regiones del sistema nervioso central.

Wigglesworth (1964) y Simmons et al (1992) informaron que las malnutriciones uteroplacentarias de la rata provocan retardos no lineares, pues mientras el crecimiento somático está modificado, el cerebral permanece normal. Sin embargo, los resultados del presente estudio evidencian modificación somática y craneana que induce a pensar en posibles alteraciones de la estructura cerebral.

Wigglesworth (1964) informó la existencia de un gradiente de tamaño en relación a la ubicación ocupada en el cuerno uterino, siendo mayores los animales del extremo superior (cercano al ovario). Los presentes resultados no mostraron diferencia alguna en la ubicación de los fetos dentro del cuerno uterino ni aún a consecuencia de la obstrucción. Este hecho, unido a que tampoco se encontraron diferencias por efecto de la posición del cuerno, obliga a pensar que el efecto nutricional hallado fue tal, que supera a la variación debida por la distribución posicional del feto.

CONCLUSIONES

La variabilidad presente en toda población humana es fundamentalmente producto del crecimiento diferencial de los individuos que la componen. Las condiciones nutricionales que operan durante la ontogenia constituyen tal vez el factor preponderante de dicha variabilidad y son por consecuencia un factor potencial indirecto de diferenciación microevolutiva. Queda demostrado que, dentro de la franja de variación ontogénica, los sucesos acaecidos durante la etapa prenatal tardía juegan un rol de trascendencia que debe ser tenido en cuenta para la comprensión analítica no sólo de la variabilidad intrapoblacional sino también de los procesos que conducen a la diferenciación interpoblacional.

Tabla 1

Comparaciones realizadas entre Controles (C), Malnutridos (Mg) y Sham-operados (Sh), Machos (M) y Hembras (H).

Comparación	Factor a determinar	Substrato
C M - Mg M	Malnutrición	Sexo (machos)
C H - Mg H	Malnutrición	Sexo (hembras)
C M - Sh M	Técnica operatoria	Sexo (machos)
C H - Sh H	Técnica operatoria	Sexo (hembras)

Tabla 2
Análisis de varianza entre Controles (C) y Sham-operados (Sh)

Variables	Comparación	
	Machos C-Sh	Hembras C-Sh
Long. Corporal	0.21	1.39
Peso Corporal	0.09	6.71*
<u>Neurocráneo</u>		
Longitud	9.76**	0.19
Ancho	2.24	0.07
Altura	1.34	0.00
<u>Esplacnocráneo</u>		
Longitud	0.05	3.22
Ancho	0.90	1.97
Altura	0.23	0.05

* p< 0.05 ** p< 0.01

Tabla 3
Análisis de varianza entre Controles (C) y Malnutridos (Mg)

Variables	Comparación	
	Machos C - Mg	Hembras C - Mg
Long. Corporal	91.07**	28.08**
Peso Corporal	21.01**	7.79**
<u>Neurocráneo</u>		
Longitud	18.16**	4.94**
Ancho	26.65**	8.29**
Altura	1.28	5.07**
<u>Esplacnocráneo</u>		
Longitud	38.76**	10.34**
Ancho	98.45**	90.70**
Altura	78.89**	46.79**

** p< 0.01

Tabla 4
Análisis de varianza para posición de las crías Control y Malnutridas

Variables	Control		Malnutridos	
	Machos	Hembras	Machos	Hembras
Peso Corporal	2.32	0.63	0.64	0.29
Longitud Corporal	1.17	0.88	0.82	0.03
<u>Neurocráneo</u>				
Longitud	0.86	0.28	2.08	1.87
Ancho	3.02	1.34	0.51	0.82
Altura	0.09	0.57	4.18**	1.98
<u>Esplacnocráneo</u>				
Longitud	0.18	0.55	0.70	0.34
Ancho	0.61	0.00	1.78	0.99
Altura	1.20	0.22	1.31	2.11

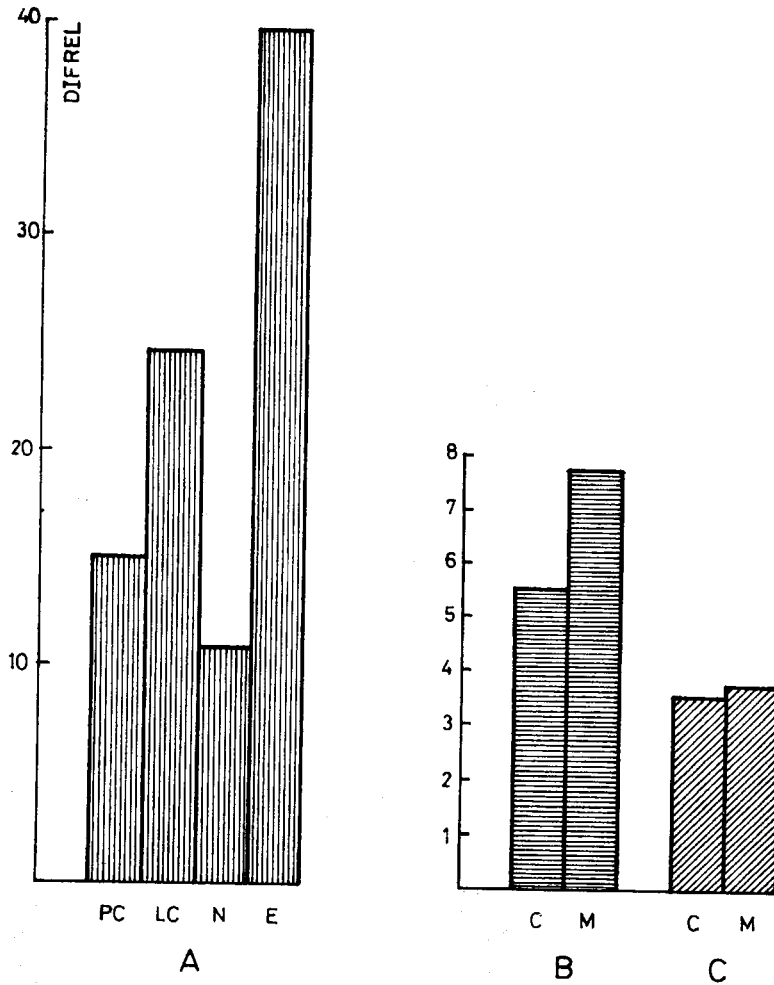
** p<0.01

Tabla 5
Análisis de varianza para ubicación dentro del cuerno uterino

Variables	Control		Malnutridos	
	Machos	Hembras	Machos	Hembras
Peso Corporal	3.99	0.13	1.08	0.02
Longitud Corporal	0.04	0.00	0.06	0.18
<u>Neurocráneo</u>				
Longitud	0.39	0.29	0.31	0.00
Ancho	3.64	0.00	0.00	0.07
Altura	0.09	0.51	5.13*	2.01
<u>Esplacnocráneo</u>				
Longitud	1.95	0.54	0.00	0.05
Ancho	4.40	0.08	0.14	3.78
Altura	0.39	0.26	0.21	0.08

* p<0.05

Figura 1

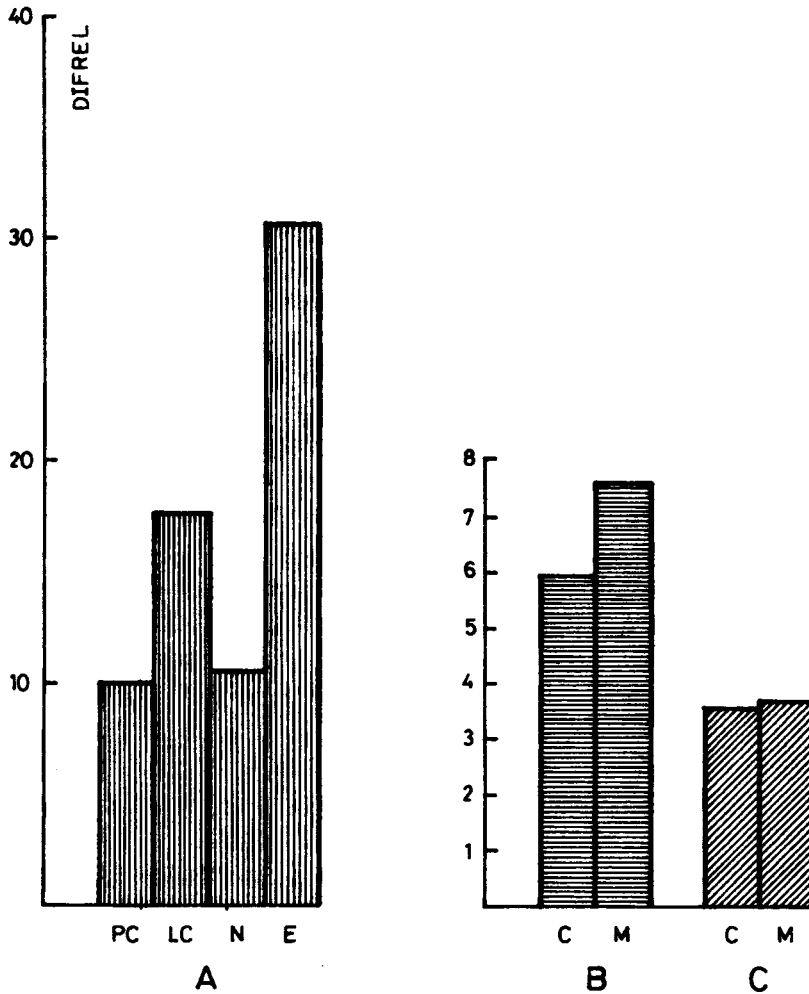


A : Diferencias relativas entre promedios (DIFREL) de grupos machos control y malnutridos. PC: Peso corporal; LC: Longitud corporal; N: Neurocráneo; E: Esplancocráneo.

B: Índice Neurofacial en machos. C: Control; M: Malnutridos.

C: Índice de Robustez en machos. C: Control; M: Malnutridos.

Figura 2



A: Diferencias relativas entre promedios (DIFREL) de grupos hembras control y malnutridas. PC: Peso corporal; LC: Longitud corporal; N: Neurocráneo; E: Esplacnocráneo.

B: Índice Neurofacial en hembras. C: Control; M: Malnutridas.

C: Índice de Robustez en hembras. C: Control; M: Malnutridas.

BIBLIOGRAFIA CITADA

Amiel-Tison C, Pettigrew AG (1991) Adaptive changes in the developing brain during intrauterine stress. *Brain Dev.* 13: 67- 76.

Berg AT (1989) Indices of fetal growth-retardation, perinatal hypoxia-related factors and childhood neurological morbidity. *Early Hum. Dev.* 19: 271-283.

Block BS, Schlafer DH, Wentworth RA (1989) Intrauterine growth retardation and the circulatory responses to acute hypoxemia in fetal sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161: 1576-1579.

Durst-Zivkovic B (1977) Dietary restriction and fetal development. *Experientia* 33: 1371.

Koski KG, Hill FW, Hurley LS (1986) Effect of low carbohydrate diets during pregnancy on embryogenesis and fetal growth and development in rats. *J. Nutr.* 116: 1922-1937.

Harvey D, Prince J, Bunton J, Parkinson C, Campbell S (1982) Abilities of children who were small for gestational age babies. *Pediatrics* 69: 296-300.

Haas JD, Balcazar H, Caulfield L (1987) Variation in early neonatal mortality for different types of fetal growth retardation. *Am. J. Phys. Anthropol.* 73: 467-473.

Hohenauer L, Oh W (1969) Body composition in experimental intrauterine growth retardation in the rat. *J. Nutr.* 99: 23-26.

Levitsky LL, Kimber A, Marchichow JA, Uchara J (1977) Metabolic response to fasting in experimental growth retardation induced by surgical and non-surgical maternal stress. *Biol. Neonate* 31: 311- 315.

Nakamoto T, Porter JR, Winkler MM (1983) The effect of prenatal protein-energy malnutrition on the development of mandibles and long bones in newborn rats. *Br. J. Nutr.* 50: 75-80.

Ogata ES, Swanson SL, Collins JW, Finley SL (1990) Intrauterine growth retardation: altered hepatic energy and redox states in the fetal rat. *Pediatr. Res.* 27: 56-63.

Oyhenart EE (1993). Estudio gestacional de la diferenciación craneana racial y sexual por el Método de los Elementos Finitos. Trabajo no publicado.

Parkinson CE, Wallis S, Harvey D (1981) School achievement and behavior of children who were small-for-dates at birth. *Dev. Med Child. Neurol.* 23: 41-50.

Pucciarelli HM, Oyhenart EE (1987) Influence of food restriction during gestation on craniofacial growth of the weanling rat. *Acta anat.* 129: 182-187.

Scott KE, Usher R (1964) Epiphyseal development in fetal malnutrition

syndrome. *New Engl. J. Med.* 270: 822.

Simmons RA, Gounis AS, Bangalore SA, Ogata ES (1992) Intrauterine growth retardation: fetal glucose transport is diminished in lung but spared in brain. *Pediatr. Res.* 31: 59-63.

Srebnik HH, Budd JM (1981) Postnatal growth of progeny of rats fed protein-free diet during pregnancy. *Nutr. Rep. Int.* 24: 855-866.

Thornburg KL (1991) Fetal response to intrauterine stress. En: *The Childhood environment and adult disease*. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 156), pp.17-37.

Trowbridge FL, Marks JS, Lopez de Romana G, Madrid S, Boutton TW, Klein PD (1987) Body composition of Peruvian children with short stature and high weight-for-height. II Implications for the interpretation for weight-for-height as an indicator of nutritional status. *Am. J. Clin. Nutr.* 46: 411-418.

Warshaw JB (1985) Intrauterine growth retardation: adaptation or pathology. *Pediatrics* 76: 998-999.

Weiner M (1980) The significance of marginal nutritional deficiency during pregnancy. *Nutr. Rep. Int.* 21: 653-658.

Wigglesworth JS (1964) Experimental growth retardation in the foetal rat. *J. Path. Bact.* 88: 1-13.