
MODIFICACIONES CARDIOVASCULARES Y METABÓLICAS MATERNAS SECUNDARIAS AL USO DE BETAMETASONA PARA LA MADURACIÓN PULMONAR FETAL

Jiménez Castillejo Keibis, Reyna Villasmil Eduardo, Guerra Velásquez Mery, Ruiz López Yolima, Torres Cepeda Duly, Santos Bolívar Joel, Aragón Charris Jhoan, Mejía Montilla Jorly Reyna Villasmil Nadia
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Central Dr. "Urquinaona"
ereynav@hotmail.com

Resumen

La investigación tiene como propósito determinar las modificaciones cardiovasculares y metabólicas maternas secundarias, al uso de betametasonas para la maduración pulmonar fetal. La investigación es explicativa, prospectiva y longitudinal, con un diseño cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 30 pacientes que acudieron a la consulta prenatal de alto riesgo del Hospital Central "Dr. Urquinaona". Una vez seleccionadas las pacientes se le administró inyecciones intramusculares de betametasona (12 mg) por dos días consecutivos. La edad materna promedio fue de $24,1 \pm 5,9$ años y la edad gestacional promedio, al momento de la aplicación de las inyecciones de betametasona, fue de $31,9 \pm 2,3$ semanas. El valor de presión arterial sistólica presentó un leve aumento luego de la primera inyección y la segunda inyección ($p = ns$). La presión arterial diastólica presentó un aumento significativo luego de la primera inyección y un nuevo aumento significativo posterior a la segunda inyección ($p < 0,05$). Se observó aumentos significativos el valor promedio de la frecuencia cardiaca materna luego de la primera y segunda inyección de betametasona ($p < 0,05$). Se encontró que las inyecciones con betametasona producían un incremento significativo de las concentraciones de glicemia en ayunas luego de la primera y segunda inyección ($p < 0,05$). No se encontraron modificaciones significativas en las concentraciones de sodio y potasio después de las dos inyecciones ($p = ns$). El uso de betametasona para inducir la maduración pulmonar fetal produce modificaciones cardiovasculares y metabólicas maternas.

Palabras clave: modificación cardiovascular, metabólicas maternas, *betametasona*, maduración pulmonar.

Introducción

El descubrimiento de Liggins y Howie, (1972) que los esteroides tienen un papel importante en la maduración del feto durante el último trimestre del embarazo ha llevado al uso rutinario del tratamiento con corticosteroides prenatales para tratar a las pacientes con parto pretérmino. Un meta-análisis de estudio al azar controlados por placebo demostró que el uso de corticosteroides prenatales produjo una reducción significativa en la mortalidad neonatal, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante asociadas al parto pretérmino [Murphy *et al.*, (2001)].

Datos experimentales sugieren que una dosis única de corticosteroides puede alterar en forma perjudicial la función cardiovascular fetal. En la oveja cercana al término del embarazo, se ha reportado que los corticosteroides producen una reducción significativa del flujo cerebral fetal [McCallum *et al.*, (2008)], elevación sostenida de la presión arterial, aumentos de los valores basales de cortisol [Jellyman *et al.*, (2005)], aumento de la resistencia vascular y periférica [McCallum *et al.*, (2008); Jellyman *et al.*, (2005)] y alteración de la sensibilidad vascular a los factores derivados del endotelio [Dorcherty *et al.*, (2001)]. En el embarazo tardío en ratas, la dexametasona produce alteraciones de la inervación cardíaca y de la función beta-adrenérgica [Zeiders *et al.*, (1997)]. Más aún, la experiencia experimental demuestra que existe una alteración de la respuesta perinatal a la hipoxia la cual puede alterar la adaptación al trabajo de

parto [Ervin *et al.*, (2000)].

El uso de algunos tipos de corticosteroides prenatales ha demostrado que produce una considerable reducción en la frecuencia cardíaca y los movimientos corporales fetales después de la primera dosis [Mulder *et al.*, (1997)]. En algunos casos, las marcadas alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal que se observan han sido malinterpretados como sufrimiento fetal. Estos cambios temporales no parecen ser debidos a la hipoxemia inducida por los corticosteroides debido a que no se han encontrado cambio en los índices de flujo Doppler de los diferentes vasos fetales ni alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal [Nozaki *et al.*, (2009)].

En la actualidad, sólo existen datos clínicos limitados y conflictivos sobre la influencia del uso de corticosteroides en la función cardiovascular de la embarazada que los recibe. En los adultos se ha reportado que la dexametasona tiene una amplia variedad de efectos adversos sobre las funciones cardiovascular, metabólica y endocrina [Hallman *et al.*, (2010)].

La administración materna de dexametasona al final del embarazo induce solo efectos cardiovasculares transitorios, mientras que dosis bajas en ovejas embarazadas no producen efectos sobre la presión arterial. En contraste, la betametasona en monos causa una elevación aguda de la presión arterial por al menos 24 aunque los efectos posteriores son desconocidos horas [Koene *et al.*, (2002)]. Todo esto ha llevado a considerar los posibles efectos adversos maternos de la potencia excesiva de los esquemas actuales

de dosificación de los corticoides sintéticos en la práctica clínica actual (Spencer y Neales, 2000). El objetivo de la investigación fue determinar las modificaciones cardiovasculares y metabólicas maternas secundarias al uso de betametasona para la maduración pulmonar fetal.

Materiales y Métodos

La investigación fue explicativa, prospectiva y longitudinal con un diseño cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 30 pacientes que acudieron a la consulta pre-natal de alto riesgo del Hospital Central “Dr. Urquinaona”. El Comité de Ética del hospital aprobó la investigación y se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes.

Fueron elegibles pacientes con embarazos simples entre 29 y 36 semanas con un índice de masa corporal menor de 30 Kg/m² que por ser catalogadas como embarazadas de alto riesgo que ameritaron el uso de betametasona para inducir la maduración pulmonar fetal. Se excluyeron pacientes con gestaciones múltiples, antecedentes de diabetes pregestacional o gestacional, antecedentes personales de síndrome de ovarios poliquísticos, con condiciones médicas (enfermedades hepáticas, pancreáticas, renales o sistémicas) que contraindicaran el uso de cualquiera de los medicamentos, presencia de infección intrauterina, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, hemorragia anteparto o polihidramnios. También se excluyeron aquellas pacientes que hayan sido tratadas con cualquier tipo de medicamento tocolítico en los siete

días previos al inicio de la evaluación y aquellas pacientes que no desearon participar en el estudio.

Una vez seleccionadas las pacientes se le administró inyecciones intramusculares de betametasona (12 mg) por dos días consecutivos. Las mediciones de presión arterial y frecuencia cardíaca se realizaron en tres ocasiones: La primera, antes de la administración de la primera dosis de betametasona; la segunda, 24 horas después de la segunda y última inyección; y la tercera ocasión, siete días luego de la administración de la última dosis de betametasona para la maduración pulmonar fetal. La presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se midieron en posición sentada después de 15 minutos de descanso.

Las muestras de sangre para la determinación de glucosa, sodio y potasio se recolectaron en todas las pacientes en las mismas tres ocasiones que se realicen las mediciones cardiovasculares. Se tomaron las muestras (10 ml) de la vena antecubital y se les dejaron coagular a temperatura ambiente, posteriormente fueron centrifugadas y almacenadas a -80° C. Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de las dos mediciones fue el resultado final. La glucosa sérica se cuantificó por el método de la glucosa oxidasa. Las concentraciones séricas de sodio y potasio se determinó utilizando colorimetría.

Los resultados se presentan en tablas. Se utilizaron medidas absolutas y relativas. Las variables cuantitativas de los pacientes se compararon utilizando la prueba de ANOVA utilizando la post-prueba de Dunnett utilizando como valor

control los valores previos al uso de *la betametasona*. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Resultados y Discusión

Se seleccionaron un total de 30 embarazadas que cumplieron los criterios de inclusión y cuyas características se muestran en la Tabla 1. La edad materna promedio fue de $24,1 \pm 5,9$ años y la edad gestacional promedio al momento de la aplicación de las inyecciones de *betametasona* fue de $31,9 \pm 2,3$ semanas. El peso y la talla promedio de las pacientes seleccionadas fue de $68,7 \pm 12,4$ kilogramos y $158,9 \pm 14,5$ centímetros, respectivamente.

Tabla 1. Características generales

	(n = 30)
Edad materna, años	$24,1 \pm 5,9$
Edad gestacional, semanas	$31,9 \pm 2,3$
Peso, Kilogramos	$68,7 \pm 12,4$
Talla, centímetros	$158,9 \pm 14,5$

En la Tabla 2 se muestran las modificaciones cardiovasculares posterior a las inyecciones de betametasona. El valor de presión arterial sistólica inicial fue de $108,8 \pm 19,6$ mm de Hg, observándose un leve aumento a las luego de la primera inyección ($112,8 \pm 6,4$ mm de Hg) y la segunda inyección ($113,7 \pm 4,3$ mm de Hg), estas diferencias no se consideraron estadísticamente significativas ($p = ns$). En cuanto a la presión arterial diastólica el valor inicial fue de $64,9 \pm 7,3$ mm de Hg, el cual presentó un aumento significativo luego de la primera inyección para alcanzar valores de $71,8 \pm 6,9$ mm de Hg y un nuevo aumento significativo posterior a la segunda inyección, siendo el valor promedio de $74,2 \pm 5,1$ mm de Hg ($p < 0,05$). De igual forma, el valor promedio inicial de la frecuencia cardiaca materna fue de $83,3 \pm 5,9$ latidos por minuto, y luego de la primera y segunda inyección de betametasona se observó aumentos significativos de los valores que alcanzaron $89,2 \pm 7,0$ y $87,2 \pm 6,7$ latidos por minutos, respectivamente ($p < 0,05$). Con respecto a las modificaciones metabólicas (Tabla 3), se observó que las inyecciones con betametasona producían un incremento significativo de las concentraciones de glicemia en ayunas, ya que de los valores iniciales de $78,1 \pm 10$, mg/dL, las concentraciones aumentaron a $94,2 \pm 13,4$ mg/dl luego de la primera inyección y a $86,5 \pm 7,3$ mg/dL, luego de la segunda inyección ($p < 0,05$). No se encontraron modificaciones significativas en las concentraciones de sodio y potasio entre los dos periodos de estudio y los valores iniciales ($p = ns$).

Tabla 2. Modificaciones cardiovasculares maternas de las inyecciones de betametasona.

(n = 30)	Inicial	Primera inyección	Segunda inyección
Presión arterial sistólica, mm de Hg	108,8 ± 19,6	112,8 ± 6,4	113,7 ± 4,3
Presión arterial diastólica, mm de Hg	64,9 ± 7,3	71,8 ± 6,9*	74,2 ± 5,1*
Frecuencia cardiaca materna, latidos por min	83,3 ± 5,9	89,2 ± 7,0*	87,2 ± 6,7*

* p < 0,05 comprado con los valores iniciales.

Tabla 3. Modificaciones metabólicas maternas de las inyecciones de betametasona.

(n = 30)	Inicial	Primera inyección	segunda inyección
Glicemia en ayunas, mg/dl	78,1 ± 10,2	94,2 ± 13,4*	86,5 ± 7,3*
Sodio, mEq/L	138,1 ± 3,0	139,5 ± 2,9	138,8 ± 2,1
Potasio, mEq/L	4,2 ± 0,5	4,5 ± 0,6	4,5 ± 0,5

* p < 0,05 comprado con los valores iniciales.

Clínicamente, tanto la betametasona como la dexametasona disminuyen significativamente la morbilidad y mortalidad neonatal, pero el tratamiento con betametasona ha demostrado producir una mayor reducción en el síndrome de dificultad respiratorio, sepsis puerperal y mejores resultados de desarrollo neurológico en la infancia [Sotiriadis *et al.*, (2009)]. La betametasona parece ser el corticosteroide óptimo para el uso en mujeres con amenaza de parto pretérmino, aún cuando sus efectos maternos sean marcados durante el uso de esquema de dosis múltiple.

Un hallazgo clave de la investigación es que los cambios hemodinámicos después de la inyección de la betametasona son significativos más no dramáticos. Aunque se observó un aumento significativo en los valores promedios de presión arterial diastólica pero no en la presión arterial sistólica, esta última presentó un aumento que aunque no fue estadísticamente significativo tienen una importancia clínica manifiesta. Los resultados de la presente investigación son similares a reportes previos que reportan un incremento sostenido en el incremento de la presión y resistencia vascular que se observa por lo menos en las 48 horas siguientes después de la administración de pequeñas dosis endovenosas en ovejas (Jellyman, 2005). Los datos de esta investigación son consistentes con el tratamiento a largo plazo en observados con

diferentes dosis en ovejas después de la segunda mitad de la gestación [Moss *et al.*, (2003)].

Varios estudios han demostrado que el tratamiento materno con corticosteroides prenatales elevan la presión arterial en neonatos, ratas adultas y en fetos de ovejas y ovejas adultas [Shaltout *et al.*, (2010)]. En el feto de ovejas, la administración de corticosteroides sintéticos incrementa la presión arterial, si administra directamente al feto o a la madre [Quaedackers *et al.*, (2005)]. La betametasona puede inducir vasoconstricción en los lechos placentarios periféricos y umbilicales [Angelo-Khattar, (1983); Makila (1984)]. Se ha estudiado el postulado del incremento en la resistencia vascular como el mecanismo responsable del incremento la presión arterial posterior a la inyección de betametasona. El incremento en la resistencia vascular no está relacionado con los cambios en las catecolaminas circulantes, puede ocurrir, en parte, por la inhibición de vasodilatadores como la prostaciclina y el óxido nítrico, lo cual puede llevar a un exceso de liberación o sensibilidad a vasoconstrictores como la endotelina I [Radomski *et al.*, (1990)]. Se ha reportado un incremento en la circulación de angiotensina II y un incremento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II en respuesta al cortisol, a la betametasona y a la dexametasona.

En forma particular, la administración de glucocorticoides eleva la concentraciones de adrenalina y neuropéptido. Tanto durante como después de la administración, al igual que eleva el número de receptores

de endotelina subtipo A [Dochertu *et al.*, (2001)]. Más aún, el incremento de la presión arterial puede también estar relacionado, parcialmente, con un incremento en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, con un aumento sostenido en las concentraciones basales de cortisol en las 48 horas siguientes a la administración de la betametasona con concentraciones normales de ACTH (5) y por la hipercortisolemia (Forhead y Fowden, 2004). Consistente con esa hipótesis, es conocido que la exposición a corticosteroides in útero (en ovejas al principio del embarazo) produce hipertensión que puede estar relacionada con los cambios en el sistema renina angiotensina [Wintour *et al.*, (2003)].

El neuropéptido también puede contribuir a acentuar la vasoconstricción en las pacientes que reciben corticosteroides por mecanismos endocrinos y neuro-moduladores. En animales adultos, el neuropéptido ejerce una vasoconstricción potente y duradera por la acción directa sobre los receptores NPY-Y1 en la vasculatura periférica y/o potenciando los efectos de las sustancias vasoconstrictoras circulantes como las catecolaminas [Balasubramaniam *et al.*, (2003)].

Los corticosteroides no parecen estimular la liberación de catecolaminas sistémica [Shaltou *et al.*, (2010)], se conoce que el incremento de las concentraciones locales en los tejidos, incluyendo el cerebro y el corazón. La exposición a los esteroides incrementa la sensibilidad vascular a las catecolaminas, tanto in vitro como in vivo, y la administración de corticosteroides sintéticos, como la dexametasona, han probado aumentar la

respuesta simpática [Segar *et al.*, (2006); Aszlalos *et al.*, (2007)]. Es posible que el aumento de la frecuencia cardíaca materna pueda estar relacionado con el incremento transitorio de las concentraciones de catecolaminas o a un incremento de la sensibilidad a las concentraciones circulantes de catecolaminas.

Es un hecho comprobado que la infusión de glucosa aumenta la frecuencia cardíaca, probablemente en respuesta al incremento de la tasa metabólica basal. Como se observó en esta investigación mientras las concentraciones de glucosa se mantuvieron elevadas, la frecuencia cardíaca también se mantuvo elevada. Además, es conocido que los corticosteroides tienen un efecto cronotrópico directo, mediado por un aumento de la unión de los beta-adrenoreceptores a la señal de transducción post receptor en la célula. Segar *et al.*, (2006) y Padbury *et al.*, (1995) han demostrado que los recién nacidos que recibieron corticosteroides prenatales tienen un aumento significativo de la presión arterial, gasto y contractilidad cardíaca, a pesar de tener pre-cargas similares. En parte, eso puede ser debido a un incremento significativo en la generación de monofosfato de adenosina cíclico dependiente del receptor beta-adrenérgico.

Aún cuando en los estudios previos se ha demostrado que la aplicación de ciclos cortos de corticosteroides exógenos para el tratamiento del nacimiento pretérmino, se asocian con un incremento de las cifras de glucemia y con resultados anormales en la prueba de tolerancia glucosada en las mujeres embarazadas sanas, estos

efectos son generalmente transitorios, y son más evidentes si tales pruebas se realizan en las siguientes 24 horas al suministro del fármaco [Yildirim *et al.*, (2006)]. Sin embargo, los resultados de esta investigación demuestran que las elevaciones en las concentraciones de glucosa pueden mantenerse hasta 7 días más allá de la inyección de la segunda dosis de betametasona.

Los esteroides reducen la sensibilidad a la insulina tanto en la administración aguda como crónica, produciendo un incremento en las concentraciones de insulina. Estudios previos han demostrado que la administración de dexametasona en embarazadas no afectan las concentraciones circulantes de insulina y glucosa [Zhou *et al.*, (2001)]. Sin embargo, sólo 1 mg de dexametasona fue administrado por vía oral cuatro veces al día por un promedio de 7,8 días, lo cual es substancialmente diferente al esquema propuesto internacionalmente y utilizado en esta investigación. Datos de otra investigación demostraron que el régimen de uso actual de betametasona y dexametasona induce un incremento transitorio en las concentraciones de glucosa e insulina 24 horas después de completar el tratamiento [Aszlalos *et al.*, (2007)]. Aunque el feto también es expuesto a altas concentraciones de glucosa y probablemente también de insulina, la naturaleza transitoria de estos cambios puede significar que no son importantes.

Sin embargo, aún los incrementos transitorios de las concentraciones de glucosa e insulina pueden ser suficientes para alterar en forma permanente la homeostasis de la glucosa, si ocurre

en un momento crítico del desarrollo fetal. Tal coincidencia es más probable que ocurra con la administración de dosis repetidas de corticosteroides (y en especial de betametasona) en mujeres con riesgo continuo de parto pretérmino. Este efecto no se observa si los corticosteroides son administrados en la primera o segunda semana del embarazo en ratas. Por lo tanto, la exposición excesiva a *corticosteroides* puede predisponer a intolerancia a la glucosa (Vidaff y Blackely, 2011). Los datos actuales y los resultados de este estudio sugieren que el incremento en la glucemia materna que ocasiona la betametasona como inductor de madurez pulmonar muestra una tendencia a la normalización.

Conclusiones

Sobre la base de los resultados obtenidos en esta investigación, se puede concluir que el uso de betametasona para inducir la maduración pulmonar fetal produce modificaciones cardiovasculares (presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca) y metabólicas (glicemia).

Referencias Bibliográficas

Asztalos, E. (2007). The need to go beyond: evaluating antenatal corticosteroid trials with long-term outcomes. *J. Obstet. Gynaecol Can.* 29(5): 429-432.

Berry, L.; Ikegami, M.; Jobe, A. (1995). Postnatal cardiovascular and metabolic responses to a single intramuscular dose of betamethasone in fetal sheep born prematurely by cesarean section. *Pediatr Res.* 38(5): 709-715.

Balasubramaniam, A. (2003). Neuropeptide Y (NPY) family of hormones: progress in the development of receptor selective agonists and antagonists. *Curr Pharm Des.* 9(15): 1165-1175.

Yang, S.; Zhang, I. (2004). Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2(1): 1-12.

Docherty, C.; Kalmar-Nagy, J.; Engelen, M.; Nathanielsz. (2001). Development of fetal vascular responses to endothelin-1 and acetylcholine in the sheep. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 280(2): R554-562.

Ervin, M.; Padbury, J.; Polk, O.; Ikegami, L.; Berry, Jobe; A. (2000). Antenatal glucocorticoids alter premature newborn lamb neuroendocrine and endocrine responses to hypoxia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279(3): R830-838.

Forhead, A.; Fowden, A. (2004). Role of angiotensin II in the pressor response to cortisol in fetal sheep during late gestation. *Exp. Physiol.* 89(3): 323-329.

Hallman; Peltoniemi; Kari, M. (2010.) Enhancing functional maturity before preterm birth. *Neonatology* 97(4): 373-378.

Jellyman, J.; Gardner, D.; Edwards, C.; Fowden, A.; Giussani, D. (2005). Fetal cardiovascular, metabolic and endocrine responses to acute hypoxaemia during and following maternal treatment with dexamethasone in sheep. *J. Physiol.* 567(2): 673-688.

Koenen, S.; Mecenas, C.; Smith, S.; Jenkins; Nathanielsz, P. (2002). Effects of maternal betamethasone administration on fetal and maternal blood pressure and heart rate in the baboon at 0.7 of

- gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 186(4): 812-817.
- Liggins, G.; Howie, J. (1972). A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50(4): 515-525.
- ACOG committee opinion. (2002). Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 78(1): 95-97.
- McCallum, J.; Smith, M.; Schwab, T.; Coksaygan, B.; Reinhardt, P.; Nathanielsz, R. (2008). Effects of antenatal glucocorticoids on cerebral substrate metabolism in the preterm ovine fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198(1): 105-109.
- Moss, T.; Nitsos, I.; Harding, J.; Newnham, J. (2003). Differential effects of maternal and fetal betamethasone injections in late-gestation fetal sheep. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 10(8): 474-479.
- Mulder, E.; Derks, J.; Visser, G. (1997). Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 104(11): 1239-1247.
- Murphy, K.; Aghajafari, Hannah, M. (2001). Antenatal corticosteroids for preterm birth. *Semin Perinatol.* 25(5): 341-347.
- Nozaki, A.; Francisco, R.; Fonseca, E.; Miyadahira, E.; Zugaib, M. (2009). Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 88(3): 350-354.
- Quaedackers, J.; Roelfsema, V.; Fraser, M.; Gunn, A.; Bennet, A. (2005). Cardiovascular and endocrine effects of a single course of maternal dexamethasone treatment in preterm fetal sheep. *BJOG* 112(2): 182-191.
- Radomski, M.; Palmer, R.; Moncada, R. (1990). Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24): 10043-10047.
- Segar, J.; Roghair, R.; Segar, M.; Bailey, T.; Scholz, Lamb, F. (2006). Early gestation dexamethasone alters baroreflex and vascular responses in newborn lambs before hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 291(2): R481-R488.
- Shaltout, H J.; Rose, J.; Figueroa, M.; Chappell, D. Averill, D. (2010). Acute AT (1)-receptor blockade reverses the hemodynamic and baroreflex impairment in adult sheep exposed to antenatal betamethasone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299(2): H541-H547.
- Sotiriadis, A.; Makrydimas, P.; Papatheodorou, Ioannidis. (2009). Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD006614.
- Spence, C.; Neale, K. (2000). Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome. We do not know whether repeated doses are better than a single dose. *BMJ* 320(7231): 325-326.
- Vidaeff, A.; Blackwell, S. (2011). Potential risks and benefits of antenatal corticosteroid therapy prior to preterm

birth in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 38(2): 205-214.

Wintour, E.; Johnson, K.; Koukoulas, I.; Moritz, K.; Tersteeg, M.; Dodic, M. (2003) Programming the cardiovascular system, kidney and the brain--a review. *Placenta* 24 Suppl A: S65-S71.

Yildirim, Y.; Tinar, S.; Oner, B.; Kaya ; Toz, E. (2006). Gestational diabetes mellitus in patients receiving long-term corticosteroid therapy during pregnancy. *J Perinat Med* 34(4): 280-284.

Zeiders, J.; Seidler, F.; Slotkin, T. (1997). Ontogeny of regulatory mechanisms for beta-adrenoceptor control of rat cardiac adenylyl cyclase: targeting of G-proteins and the cyclase catalytic subunit. *J Mol Cell Cardiol.* 29(2): 603-615.

Zhou, X.; Loke, K.; Pillai, C.; How, H.; Yap; Lee, K. (2001). IGFs and IGF-binding proteins in short children with steroid-dependent nephrotic syndrome on chronic glucocorticoids: changes with 1 year exogenous GH. *Eur J Endocrinol* 144(3): 237-43.