

**HIPERGLUCEMIA EN LA INFANCIA**  
**Aproximación etiopatogénica y actitud terapéutica**

Luis Castaño

Profesor Titular – Departamento de Pediatría – UPV  
Médico Adjunto – Unidad de Investigación – Hospital de Cruces

Dirección para Correspondencia:

Dr. Luis Castaño, Unidad de Investigación – Hospital de Cruces  
Barakaldo – Bizkaia – 48903  
E.mail: [lcastano@hcru.osakidetza.net](mailto:lcastano@hcru.osakidetza.net)

## INTRODUCCIÓN

En el pasado la mayoría de los casos diagnosticados de diabetes tipo 1 en los niños se acompañaban de una sintomatología característica y bien conocida, lo que facilitaba el diagnóstico y la orientación terapéutica. Sin embargo, la mejora en la asistencia sanitaria y el estrecho control pediátrico, unido a un incremento en la analítica realizada ha supuesto en ocasiones el hallazgo de hiperglucemias, generalmente asintomáticas cuyo significado fisiopatológico inicialmente puede ser incierto.

Muchas de estas hiperglucemias, pueden ser aisladas o transitorias, o pueden ser el resultado de situaciones de estrés y en la mayoría de los casos quizás no relacionadas con el desarrollo posterior de diabetes. No obstante, aunque las hiperglucemias raramente serán índice de una futura diabetes, en uno u otro caso, exigirán una reflexión en el planteamiento diagnóstico y en un futuro próximo también un enfoque terapéutico diferente.

Por otra parte, si bien clásicamente una diabetes en la infancia siempre era interpretada como una diabetes tipo 1 (o de etiopatogenia autoinmune) dependiente de insulina, los cambios en los usos sociales o la comprensión en algunos mecanismos etiopatogénicos y la disponibilidad de métodos de diagnóstico precoz ha variado esta posibilidad diagnóstica y está cambiando la oportunidad terapéutica. Así, el incremento en los países desarrollados de la obesidad infantil hace que sean más frecuentes casos de hiperglucemias mantenidas secundarias a insulinoresistencias que se acompañan de diabetes tipo 2. También, los avances en el conocimiento genético han permitido diagnosticar algunas diabetes como de tipo MODY (*Mature Onset Diabetes in the Young*) o también llamada diabetes infantil del tipo del adulto, pero de herencia autosómica dominante.

Por otra parte, si nos centramos en la diabetes tipo 1, hoy sabemos que es un proceso crónico, lento y silencioso de destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas y conocemos que el momento del diagnóstico clínico (con la triada clásica de poliuria, polidipsia, polifagia, o pérdida de peso) no es más que casi el final de una historia natural cuyo comienzo tuvo lugar muchos años antes. En este sentido, el diagnóstico se puede y debe hoy hacer mucho tiempo antes, aún en la fase presintomática e incluso prehiperglucémica, y parece ser que la actuación en estos estadios tempranos sería la más adecuada para lograr algún día curar la enfermedad.

En este punto podríamos plantear preguntas cuya respuesta discutiremos. Por ejemplo:

- ¿A que llamamos hiperglucemia?
- ¿El hallazgo de una hiperglucemia aislada se seguirá irremediamente de diabetes en un futuro? y, ¿Cuándo puede esto ocurrir?
- ¿Una diabetes en la infancia es siempre de tipo 1?. ¿Qué otros tipos podemos encontrar? y, ¿Cómo los podemos diagnosticar? O, ¿Cómo los debemos tratar?
- ¿Podemos hacer algo para evitar la evolución hacia una diabetes clínica (o insulinodependiente) cuando nos encontramos con hiperglucemia u otros parámetros que nos indiquen riesgo a la enfermedad?

Aquí, me gustaría incorporar el concepto de “Pre-diabetes”, que durante años fue desaconsejado, sobre todo por las connotaciones sociales que podría acompañar. Hoy tenemos medios diagnósticos para detectarla y avanzamos hacia la disponibilidad de útiles terapéuticos que nos están haciendo cambiar nuestra actitud ante ella y ante un cuadro de hiperglucemia. Revisaremos en forma esquemática y breve alguno de estos conceptos, algunos de ellos (como la definición de hiperglucemia) muy novedosos y fundamentales en el planteamiento sanitario general.

### **1.- Concepto y tipos de hiperglucemia. Criterios de diabetes mellitus**

En los últimos años se ha debatido ampliamente sobre los criterios analíticos de hiperglucemia y/o de diabetes mellitus. Atendiendo a criterios de prevención de complicaciones crónicas (aparición de retinopatía, o de vasculopatía) la Asociación Americana de Diabetes recientemente ha disminuído los niveles de glucemia a partir de la cual se habla de diabetes (Tabla 1), con respecto a los aceptados clásicamente por la OMS. Con diferentes discusiones, otros organismos internacionales están aceptando estos criterios.

#### **NUEVOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DIABETES MELLITUS &**

	<b>NORMAL</b>	<b>IFG**</b>
<b>DIABETES#</b>		
<b>GLUCEMIA PLASMÁTICA EN AYUNAS*</b>		
mg/dl	<110	≥110 y <126 ≥ 126
mmol/l	<6,1	≥6,1 y <7 ≥ 7
	<b>NORMAL</b>	<b>IGT***</b>
<b>DIABETES#</b>		
<b>GLUCEMIA PLASMÁTICA TRAS 2h DE OGTT****</b>		
mg/dl	<140	≥140 y <200 ≥ 200
mmol/l	<7,8	≥ 7,8 y < 11,1 ≥ 11,1

& referencias 1 y 2 del texto

\* se define ayunas como la no ingesta calórica de al menos 8 horas.

\*\* IFG= *Impaired Fasting Glucose*.

\*\*\* IGT= *Impaired Glucose Tolerance*

\*\*\*\* La prueba de OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*) se hace con 1,75 g/kg peso (max. 75 gr), en ayunas y después de varios días con dieta normal de hidratos de carbono

# El diagnóstico de diabetes se establece a partir de cualquiera de los siguientes criterios: 1.- Síntomas clásicos de diabetes más glucemia en cualquier momento superior a 200 mg/dl, o si no hay síntomas clínicos 2.- glucemias en criterios de diabetes (basal o tras OGTT, medidas en dos días diferentes)

**TABLA 1**

Según los mismos, hablaremos de patrón de normalidad, o de hiperglucemia compatible bien con una glucemia basal inadecuada (o *impaired fasting glucose - IFG*) o con una intolerancia a la sobrecarga de glucosa (o *impaired glucose tolerance - IGT*) o con diabetes (Tabla 1). Cuando hablamos de hiperglucemia en función de su duración ésta puede ser aislada (una ocasión) o puede ser permanente (los niveles elevados son frecuentes).

## **2.- Tipos de diabetes** (figura 1)

En la infancia y adolescencia la diabetes mellitus es, en la mayoría de los casos, de tipo 1 y de origen autoinmune, y en este proceso las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans son destruidas, siendo necesario el tratamiento insulínico desde el inicio del cuadro clínico. Generalmente el origen autoinmune se pone en evidencia al detectar, en cerca del 90% de los niños al diagnóstico de diabetes, autoanticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos de los islotes. Asimismo, algunos parámetros clínicos que acompañan la diabetes como la cetoacidosis reflejan el déficit de insulina característico de la enfermedad.

Aunque la diabetes tipo 2, caracterizada por una insulinoresistencia ha sido tradicionalmente rara en la infancia, el aumento de la obesidad en las sociedades desarrolladas está haciendo que cada vez sea más prevalente a estas edades. Esta alteración es secundaria y se beneficiaría del control del sobrepeso.

En tercer lugar, el avance en el conocimiento de los trastornos genéticos asociados a enfermedad, hace que hoy en día podamos individualizar un grupo de diabéticos cuyas características son la de presentar una diabetes de tipo 2 (con escasa insulinoresistencia, pero con alteración en la función de la célula  $\beta$ ) y que no requiere insulinización inmediata el diagnóstico. Siempre se presenta en edades inferiores a los 25 años, sin obesidad y con un patrón de herencia autosómica dominante. Se le tipifica como diabetes tipo MODY (*mature onset diabetes in the young*) o diabetes del adulto de comienzo infantil (Tabla 2).

Existen en la infancia otros cuadros clínicos que se asocian frecuentemente con hiperglucemia y diabetes (figura 1). Además, la mejora en el tratamiento de algunas enfermedades, como la fibrosis quística y el alargamiento de la vida de estos pacientes, hace que desarrollen a partir del final de la primera década cuadros de hiperglucemias con diabetes insulino dependiente (no autoinmune) por destrucción del páncreas. Una situación similar puede ocurrir en la diabetes postpancreatectomía terapéutica en algunos casos de hipoglucemia del neonato/lactante. Por último algunos fármacos, como los corticoides, utilizados de forma crónica en diferentes procesos alteran el metabolismo hidrocarbonado y hay que tenerlos en consideración en cuadros de hiperglucemia.

## **3.- Diabetes tipo MODY**

Si bien la diabetes tipo 1 y sobre todo la de tipo 2 tienen una base, al menos parcialmente, genética y en este sentido se pueden presentar a menudo en varios individuos de la misma familia (aunque sin un patrón mendeliano establecido), existe como indicábamos anteriormente una diabetes que se diagnostica en la infancia,

adolescencia o adultos jóvenes, con herencia autosómica dominante (o sea presencia de diabetes en todas las generaciones y en el 50% de los hijos) y que clínicamente se comporta como una diabetes tipo 2, sin cetoacidosis de comienzo. Su origen se ha asociado con trastornos en diferentes genes que codifican para proteínas implicadas en la función de la célula  $\beta$  (glucokinasa, HNF 1 $\alpha$ , HNF 4 $\alpha$ , HNF 1 $\beta$ , ...). Desde el punto de vista clínico sus características varían en función del gen alterado, yendo desde cuadros infantiles de hiperglucemias permanentes pero leves o moderadas y con buen pronóstico clínico (el déficit de glucokinasa o MODY 2), a cuadros con hiperglucemias mantenidas que se acompañan, si existe un mal control glucémico, de complicaciones crónicas graves y precoces (MODY 3 o déficit de factor HNF 1 $\alpha$ ) (Tabla 3). Al diagnóstico la diabetes MODY puede confundirse con una tipo 1, pero no se acompaña de cetoacidosis, no tiene autoanticuerpos circulantes y tiene una herencia dominante característica (Tabla 2).

**CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES MODY**

- 1.- Comienzo de la hiperglucemia antes de los 25 años
- 2.- Enfermedad monogénica, con herencia autosómico dominante (2 o 3 generaciones afectas)
- 3.- Alteración de la secreción de insulina, por alteración de la función de la célula  $\beta$  pancreática
- 4.- No insulino-dependencia al menos durante 5 años después del diagnóstico
- 5.- Ausencia de cetosis severa al diagnóstico.
- 6.- Ausencia de signos de autoinmunidad (no autoanticuerpos)

**TABLA 2**

La prevalencia de la diabetes MODY es más alta de lo que inicialmente se pensaba y los estudios genéticos e inmunológicos están facilitando su caracterización, en muchos casos a partir de cuadros hiperglucémicos no diagnosticados o mal incluidos en otro tipo de diabetes .

**TIPOS DE DIABETES MODY**

	<b>MODY 3</b>	<b>MODY 2</b>	<b>MODY 1</b>	<b>MODY 5</b>	<b>MODY 4</b>
<b>DEFECTO GENETICO</b>	HNF 1 $\alpha$	GLUCOKIN ASA	HNF 4 $\alpha$	HNF1 $\beta$	IPF 1
<b>CROMOSOMA</b>	12p	7p	20q	17q	13q
<b>Frecuencia* (%)</b>	30-40	30-40	5-10	<2	<2
<b>Comienzo de Hiperglucemia</b>	Pubertad y joven adulto	Infancia	Pubertad y joven adulto	Pubertad y joven adulto	Diabetes neonatal
<b>Severidad de Hiperglucemia</b>	Progresiva y puede ser severa	Leve y persistente	Progresiva y puede ser severa	Progresiva y puede ser severa	Severa
<b>Fisiopatología</b>	Disfunción de célula $\beta$	Disfunción de célula $\beta$ Sensor anormal de glucosa	Disfunción de célula $\beta$	Disfunción de célula $\beta$	Agenesia
<b>Complicaciones</b>	Frecuentes y graves	Raras	Frecuentes y graves	?	?

\* Depende la población que se estudie. Si se estudian hiperglucemias de tipo MODY en la infancia, la mayoría son por déficit de Glucokinasa

#### **4.- Planteamiento diagnóstico en una hiperglucemia.**

La detección de una glucemia elevada puede ser un hallazgo aislado y sin consecuencias fisiopatológicas de interés o puede ser indicador de una diabetes subyacente o futura. Diferentes aspectos clínicos y analíticos nos permitirán aclarar esta situación y poder plantear una terapéutica idónea en cada caso. En primer lugar, es importante valorar los niveles de glucemia y si éstos se mantienen o son un hallazgo casual, aislado y no repetible; además se valorará la presencia de síntomas y signos acompañantes y la existencia de antecedentes familiares de diabetes o la presencia de otras enfermedades o tratamientos que expliquen este hecho. Diferentes parámetros analíticos, desde estudios genéticos, inmunes o metabólicos, nos permitirán en cada caso orientar el hallazgo de una hiperglucemia aislada o mantenida (figura 2 y 3).

Desde el punto de vista genético, además de la asociación absoluta de la diabetes tipo MODY con trastornos en genes implicados en la función de la célula  $\beta$  pancreática (glucocinasa, HNF 1 $\alpha$ , HNF 4 $\alpha$ , HNF 1 $\beta$ , ...), la diabetes tipo 1 se ha asociado con la presencia de diferentes alelos HLA DR/DQ. Así, la presencia de HLA DR3/DR4 se acompaña de riesgo, mientras que la presencia de DR2 protege de la enfermedad. Sin embargo, en este caso la asociación no es absoluta, e individuos normales pueden llevar estos alelos de riesgo. Este hecho hace que en la actualidad, aún cuando no se conoce realmente el papel de los alelos HLA en la diabetes, éstos se utilizan para definir riesgo hacia la enfermedad, pero teniendo en cuenta que este riesgo no es absoluto.

Reflejo de la agresión inmune característica de la diabetes de tipo 1 está la presencia de autoanticuerpos circulantes contra antígenos del islote [anti-insulina (IAA), anti-GAD, anti-IA2, anti-islote (ICA), ...]. Estos se detectan en el momento del diagnóstico clínico (el 90% de los niños que debutan tiene al menos 1 o 2 anticuerpos), pero también muchos años antes, en la fase preclínica. Hoy en día se pueden utilizar como marcadores de riesgo de diabetes futura en cuadros de hiperglucemias. El riesgo es mayor cuanto mayor sea el número de anticuerpos presentes. Su presencia en cuadros de diabetes franca nos dirige al tipo 1 (la tipo 2 y la MODY no tienen autoanticuerpos).

Así, una hiperglucemia aislada o en una situación de estrés, la mayoría de los casos, no es índice de diabetes, sin embargo una situación clínica similar pero asociada a presencia de anticuerpos anti-páncreas [anti-insulina (IAA), anti-GAD, anti-IA2, anti-islote (ICA), ...], aún cuando la función pancreática sea en ese momento normal, será indicador de evolución a diabetes en tiempo no preciso.

Por otra parte, una hiperglucemia en el contexto de una obesidad nos puede alertar de la presencia de una diabetes tipo 2 secundaria; no obstante, sería conveniente descartar en ese caso de diabetes tipo 2 la ausencia de marcadores de autoinmunidad (autoanticuerpos), ya que su presencia nos sugeriría una posible diabetes tipo 1.

También, una hiperglucemia leve y repetida en una familias con antecedentes de hiperglucemias o diabetes en todas las generaciones, sin alteraciones autoinmunes, posiblemente es índice de una diabetes tipo MODY y en ese caso podría estar indicado un estudio genético exhaustivo.

## **5.- Estudio de la función pancreática**

La detección de una hiperglucemia, nos puede plantear la necesidad de establecer la situación funcional del páncreas endocrino. Diferentes estudios basales (glucemia, insulina, hemoglobina A1c, etc ...) o dinámicos (tolerancia oral o intravenosa de glucosa, sobrecarga con glucagón, ...) nos orientarán sobre la situación real de las células  $\beta$  pancreáticas (figuras 2 y 3).

La glucemia basal (en ayunas) o la sobrecarga oral con glucosa (OGTT) son los parámetros que se utilizan para establecer el diagnóstico de diabetes (Tabla 1). Sin embargo, en situaciones de hiperglucemias si estas pruebas son normales pueden utilizarse otras más sensibles, como la sobrecarga intravenosa de glucosa (IVGTT), que se alteran antes que las primeras y que detecta mínimas alteraciones que otras pruebas no detectarían. Hay que insistir que en términos generales ante un defecto de las células  $\beta$  del páncreas o en presencia de una hiperglucemia leve, la IVGTT se altera de forma más precoz que la glucemia basal, que la sobrecarga de glucosa oral o que la hemoglobina glicosilada A1c. Este último parámetro quizás sea el más tardío en su alteración, ya que es indicador de hiperglucemia mantenida de forma crónica y por consiguiente se utiliza solo como control de la evolución de los diabéticos.

La respuesta pancreática a una IVGTT, prueba indicada en fases muy precoces de alteración pancreática, se puede valorar con dos parámetros, la secreción de insulina en la fase precoz de secreción (suma de los valores de insulina en los minutos 1 y 3 después de la administración de glucosa) o el índice "Kg" que mide el ritmo de desaparición de la sangre de la glucosa administrada. Una secreción insulínica baja después de una IVGTT nos indicará un reserva pancreática limitada. Un índice "Kg" disminuído (que nos indicaría una desaparición lenta en el tiempo de la glucosa administrada) sería indicador también de ausencia de insulina o de ausencia en su función. Según todo ésto, ante una hiperglucemia, que en un momento determinado se acompaña de OGTT normal, una IVGTT puede ser normal (en ese caso la posibilidad de desarrollar diabetes a corto plazo es rara) o disminuída la secreción de insulina en su fase de secreción precoz junto con el índice "Kg" (en ese caso podríamos estar ante una prediabetes tipo 1). Existe una tercera posibilidad en la que la secreción de insulina en fase precoz (insulina en minuto 1+ insulina en minuto3) está normal, pero el índice "Kg" está disminuído, tratándose de una prediabetes tipo 2, (con secreción insulina pero con resistencia a su acción).

En resumen, el análisis de la función del páncreas endocrino debe hacerse conjugando la información obtenida con varios de estos parámetros. Si bien las glucemias basales o la prueba OGTT nos indicarán si hay o no una diabetes subyacente, en fases precoces de daño de la célula  $\beta$ , éstas pueden ser normales y pequeñas alteraciones pueden ser detectadas con pruebas más sensibles como la IVGTT (figura 3).

## **6.- Riesgo a Diabetes ante una hiperglucemia**

Ante una hiperglucemia aislada o permanente y moderada, es importante en la medida de lo posible definir el riesgo que ese niño tiene en un futuro de desarrollar

diabetes. Hoy en día la predicción de diabetes tiene como base disminuir ansiedad en familias o evitar posibles complicaciones en el diagnóstico del cuadro clínico (acidosis, coma, ...). En un futuro próximo el interés radicará además en la posibilidad de detener la destrucción del páncreas endocrino y evitar la diabetes

El riesgo ha de definirse en función de todos los parámetros clínicos y analíticos revisados hasta aquí. Los antecedentes familiares y otros datos de la historia clínica son muy importantes y es diferente el riesgo del hallazgo de una hiperglucemia en una persona sin historia familiar de diabetes, que cuando esto ocurre en una familia con hiperglucemias en todas las generaciones o con otras enfermedades autoinmunes en el propio individuo o en su familia.

Asimismo, ya recordábamos que una hiperglucemia acompañada de la presencia de anticuerpos contra el páncreas circulantes aumenta de forma considerable el riesgo a diabetes tipo 1 en 5 años y este riesgo es superior si son varios los anticuerpos presentes (por ejemplo IAA + anti-GAD + anti-IA2). Además, el riesgo aumenta en presencia de HLA de riesgo (DR3/DR4). Por el contrario la presencia de HLA DR2 (DQB1 0602) es protector de diabetes y, salvo excepciones (DQB1 0502), un individuo con este haplotipo no desarrolla diabetes.

También, una hiperglucemia leve y repetida en una familias con antecedentes de hiperglucemias o diabetes en todas las generaciones, sin alteraciones autoinmunes, posiblemente es índice de una diabetes tipo MODY y en ese caso estaría indicado un estudio genético completo.

En resumen una definición de riesgo se debe de hacer a partir del análisis conjunto de todos los parámetros inmunes, genéticos y metabólicos y en el contexto de una historia familiar y personal exhaustiva (figura 3).

## **7.- Prevención de diabetes sobre la base etiopatogénica.**

En los últimos años, los avances experimentados en la definición de la etiopatogenia de la diabetes tipo 1, y los limitados resultados obtenidos en el control de la enfermedad (evitar complicaciones) con el tratamiento insulínico, han dirigido los esfuerzos a buscar nuevas alternativas de intervención encaminadas a evitar la destrucción de la célula  $\beta$  pancreática y así evitar la diabetes. Los resultados preliminares no han sido totalmente satisfactorios, pero permiten deducir que la curación de la enfermedad se basará en su prevención y para ello es fundamental el diagnóstico precoz.

Para conseguir estos objetivos, en la última década se están aunando esfuerzos que permitan definir la historia natural de la diabetes, se están caracterizando parámetros que permitan establecer un diagnóstico precoz, y se están analizando diferentes estrategias inmunomoduladoras que consigan evitar la enfermedad. La historia natural de la diabetes es ya bien conocida en familias con diabetes (por ej.: proyectos Babydiab, Daysy, ...) y estudios en población general infantil tratan de establecer la evolución del problema autoinmune ya en la época fetal, neonatal y en la infancia temprana (por ej. proyecto ENI, ...). Además, como hemos indicado anteriormente se están definiendo diferentes marcadores que nos permiten detectar riesgo a diabetes antes de la aparición de hiperglucemias (por ej: autoanticuerpos) e

incluso se empiezan a definir variantes genéticas asociadas a riesgo de desarrollar la enfermedad antes incluso de la activación del sistema inmune contra la célula  $\beta$  pancreática (marcadores genéticos).

Estos hechos y la propuesta de algunos agentes ambientales (virus, dieta, ...) como asociados a la activación del sistema inmune, está permitiendo poner en marcha diferentes ensayos terapéuticos experimentales dirigidos a modular la respuesta inmune (prevención secundaria) o evitarla antes de que se active en sujetos con riesgo genético (prevención primaria) (figura 4).

Los estudios están en marcha, y en un futuro próximo veremos los resultados. Con todo esto es importante tener en cuenta que si bien la mayoría de las hiperglucemias aisladas no representan un riesgo real a diabetes y pocos casos evolucionan a la misma, es difícil precisar cuáles lo harán. Se deben analizar todos los parámetros en conjunto y su utilización racional será la base para poder evitar la diabetes.

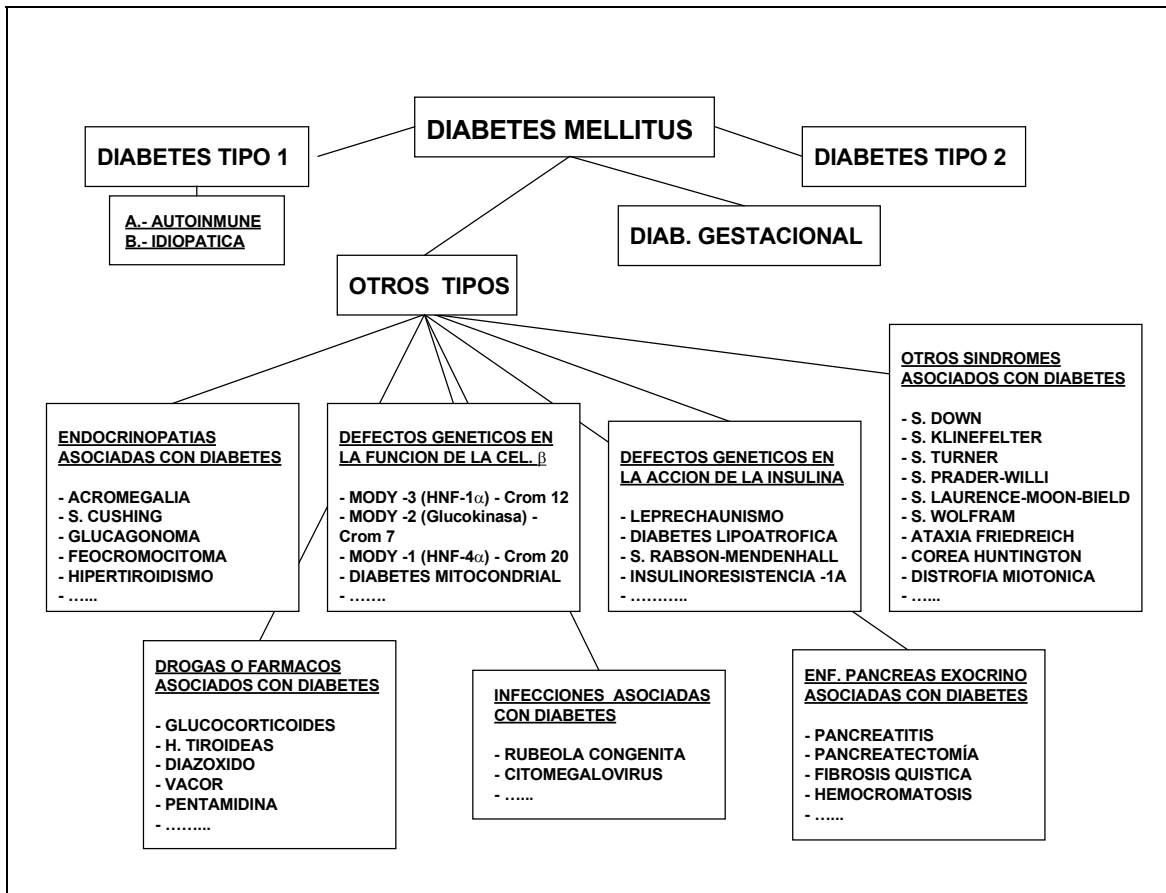


FIGURA 1: Tipos de Diabetes Mellitus

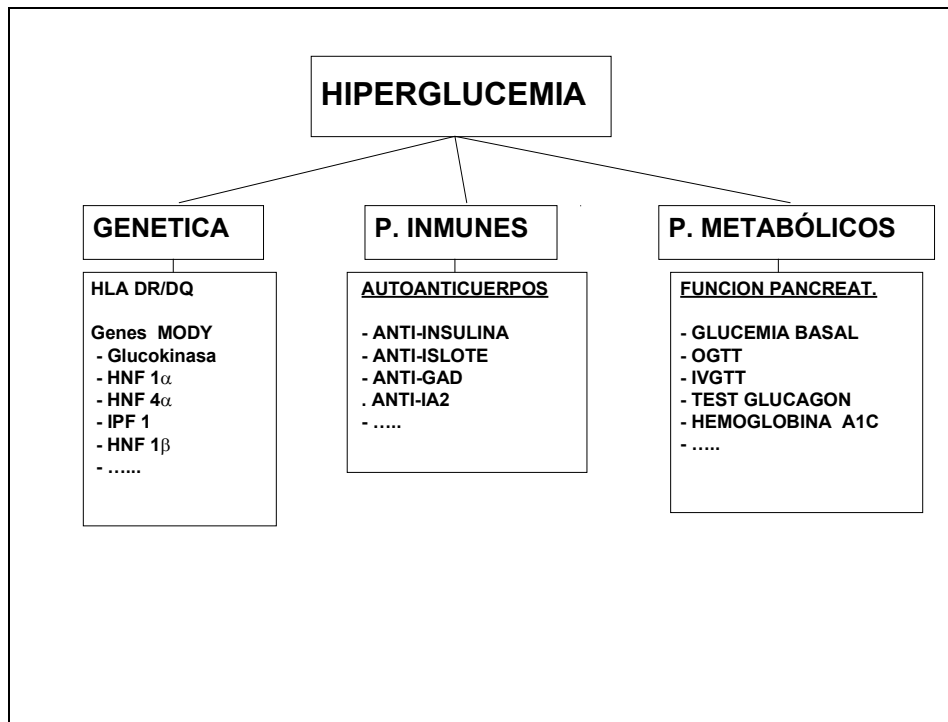
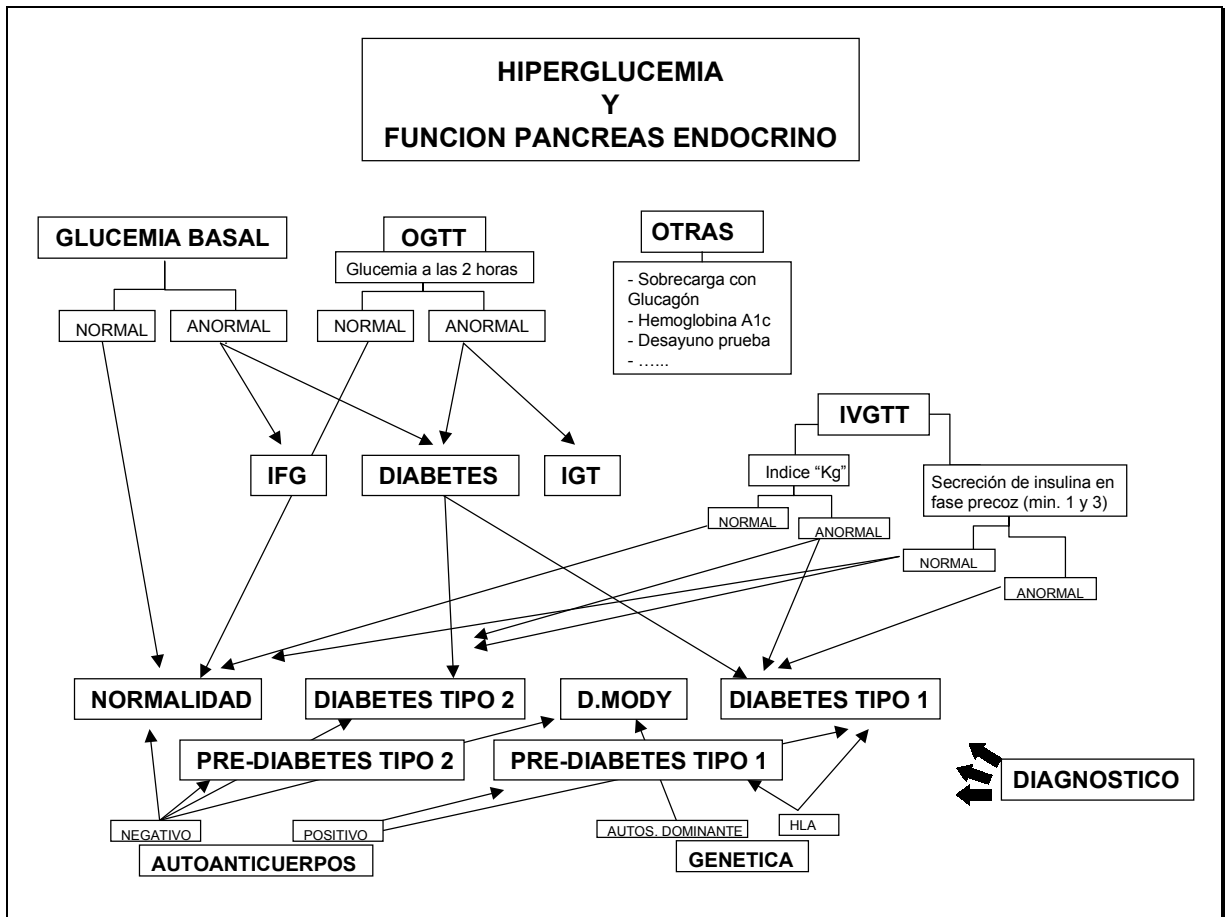
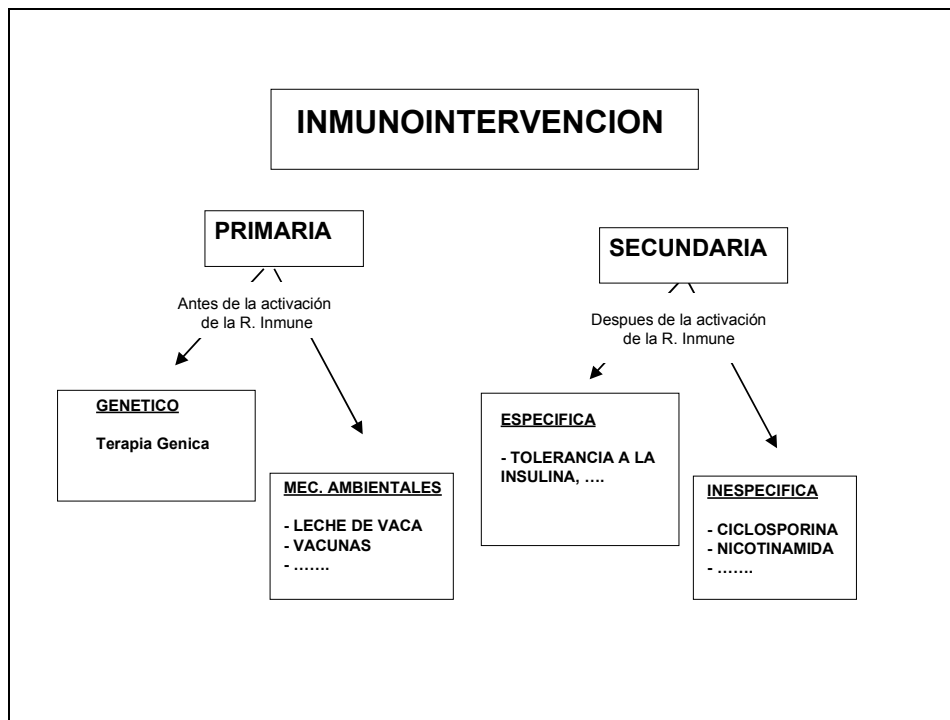


FIGURA 2: Parámetros genéticos, inmunológicos y metabólicos a valorar en una hiperglucemia si se quiere descartar una diabetes subyacente o futura.



**FIGURA 3:** Pruebas de función del páncreas endocrino e hiperglucemia. Análisis funcional en relación a la genética y a los autoanticuerpos.



**FIGURA 4.-:** Estrategias de inmunointervención en diabetes tipo 1

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Gavin J. et al. Diabetes Care, 24 Suppl 1:S5-S20, 2001
- 2.- ISPAD Consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Ed.: Swift P., Medical Forum international. Zeist, Netherlands 2000.
- 3.- Castaño L, y col. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1. En: Pavía C y col. Diabetes Mellitus en la infancia y adolescencia. Ed.: Diaz de Santos, Madrid 1997
- 4.- Castaño y col. Diabetes mellitus (V) Prediabetes. En: Argente y col. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Edit. EDIMSA 1ª ed. Madrid 1995
- 5.- Vardi P et al. Stress hyperglycemia in childhood: A very high risk group for the development of type 1 diabetes. J. Pediat. 117: 75-7, 1990
- 6- Herskowitz R, et al. Transient hyperglycemia in childhood: Identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. Diabetes res. 9: 161-7, 1988
- 7.- Schatz D, et al. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. J Pediat. 115:676-680, 1989
- 8.- Barrio R y col. Diabetes mellitus en la fibrosis quística. En: Pavía C y col. Diabetes Mellitus en la infancia y adolescencia. Ed.: Diaz de Santos, Madrid 1997.
- 9.- Vitoria JC, et al. Association of IDDM and celiac disease: A study based on serologic markers. J Ped. Gastroent. & Nutrition 27:47-52, 1998
- 10.- Muñoz MT y col. Diabetes tipo MODY. En: Pavía C y col. Diabetes Mellitus en la infancia y adolescencia. Ed.: Diaz de Santos, Madrid 1997.
- 11.- Tattersall R, Maturity onset diabetes in the young. Diabetic Medicine, 15:11-4, 1998
- 12,- Bingley P et al. Standardization of IVGTT to predict IDDM. Diabetes Care, 15:1313-6, 1992
- 13.- Allen H, et al. First-Phase insulin release in normal children. J Pediat. 123:733-8, 1993
- 14.- Akerblom H, et al Putative environmental factors in type 1 diabetes. Diabetes Metab Rev 14:31-67 1998
- 15.- Knip M. et al. IDDM prevention trials in progress - A critical assessment. J. Ped. Endocrinol & Metab. 11: 371-7, 1998