

11237

172
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"



DIABETES NEONATAL TRANSITORIA
Presentación de un Caso y Revisión
de la Literatura

Tesis de Postgrado

Que para obtener el título de:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA

P r e s e n t a :

Dr. Jaime Julio Unda Gómez

Director de Tesis: *Dra. Dina Villanueva*

México, D. F.

1990

Jaime Unda
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	PAG.	1
CASO CLINICO.....	PAG.	4
DISCUSION.....	PAG.	8
CONCLUSIONES.....	PAG.	16
BIBLIOGRAFIA.....	PAG.	17

INTRODUCCION

1

Los trastornos que condicionan hiperglicemia en el periodo neonatal son múltiples, el síndrome de Diabetes Neonatal Transitoria constituye uno de ellos. Se describe como una entidad rara y se ha intentado definirla en base a las características somáticas del RN, presentación clínica y curso evolutivo. Sin embargo al momento actual no hay una definición satisfactoria.

Este trabajo pretende lograr una definición más clara en base a la información disponible en la literatura, y hacer una revisión de las causas más frecuentes de hiperglicemia en el periodo neonatal.

La hiperglicemia neonatal se define como niveles séricos de glucosa mayores a los 125 mg/dl (27). Esta definición se basa sobre análisis estadísticos y por lo tanto no toma en cuenta la variabilidad biológica u otros factores que puedan alterar la respuesta del neonato a la glucosa exógena.

El riesgo de hiperglicemia se correlaciona positivamente con el peso al nacimiento. Se calcula que es 18 veces mayor en los neonatos que pesan menos de 1000 gramos en comparación con aquellos que pesan 2000 gramos (24).

Los factores etiológicos asociados con elevaciones de la glucosa plasmática además de las relacionadas con la administración excesiva de glucosa incluyen: infusiones de lípidos, drogas tales como la cafeína, teofilina, diazóxido, esteroides, fenitoina, síndrome de dificultad respiratoria, hipoxia, sepsis, alteraciones del SNC como tumor o hemorragia.

La patogénesis de la intolerancia a la glucosa dependerá del o de los factores etiológicos subyacentes. De tal manera que las infusiones de

lipidos causan hiperglicemia mediante un incremento de la gluconeogénesis secundaria a un aumento en la oxidación de ácidos grasos. Se postula que el dióxido de carbono condiciona hiperglicemia incrementando la producción hepática de glucosa directamente, e inhibiendo la captación de glucosa (1). Se propone que la hipoxia causa hiperglicemia a través de la estimulación de los receptores alpha adrenérgicos que a su vez condicionan una disminución en la respuesta a la insulina (6). Se describe además que en pacientes con peso bajo al nacimiento sin factores de riesgo conocidos, la hiperglicemia es condicionada por una producción persistente de glucosa hepática no obstante elevaciones significativas en la insulina plasmática. Se desconoce porqué el hígado es insensible a la insulina en estos casos.

La hiperglicemia puede causar disuresis osmótica deshidratación y pérdida de peso. La importancia de su adecuado control radica en los estudios que demuestran un incremento de la morbimortalidad en los neonatos con hiperglicemia (2). Se ha propuesto que la hiperglicemia puede causar hemorragia cerebral secundaria a cambios en la osmolaridad sérica con el consecuente cambio en la distribución del agua del compartimiento intracelular al extracelular. La contracción del volumen intracelular en el cerebro predispondría a los neonatos con peso bajo a una hemorragia cerebral (27). También existen estudios que correlacionan un incremento en el daño cerebral en pacientes sometidos a isquemia e hiperglicemia vs aquellos sometidos solamente a isquemia (30).

En la mayor parte de los casos la reducción del aporte parenteral de glucosa será suficiente para corregir la hiperglicemia. Esto debe realizarse en forma gradual y ordenada : 2 mg/kg/min cada 4-6 horas

hasta que se alcancen valores séricos de glucosa en el rango de los 60 - 100 mg/dl. Se pueden utilizar soluciones sin glucosa por tiempos muy cortos. En general no se recomienda el uso de soluciones que contengan menos de 2,5% de dextrosa dados los riesgos inherentes a las soluciones hipotónicas. El uso de galactosa no se recomienda en el momento actual ya que aunque normaliza los niveles de glucosa, condiciona concentraciones excesivas de galactosa sérica. Se acepta el empleo de la insulina cuando los niveles de glucosa plasmática se encuentren entre 250 - 300 mg/dl.

Ante un paciente con hiperglicemia persistente, dependiente de insulina, debe considerarse la posibilidad de una diabetes neonatal transitoria vrs. permanente.

Son necesarios estudios sistemáticos en estos pacientes en un intento por establecer la etiología del padecimiento. Al saber más sobre esta enfermedad probablemente la podamos enfrentar mejor.

CASO CLINICO

Masculino de 9 días de vida a su ingreso, hijo de madre de 46 años de edad, gesta 7, para 4, abortos 2, de término por FUM. Su peso al nacimiento de 2000 grs. Como único antecedente de importancia se refiere diabetes en un tío materno lejano.

Se detectó vulvovaginitis e infección de vías urinarias al séptimo mes de gestación manejada con nitrofurantoina por tiempo no especificado. Se realizó operación cesárea por displasia de cadera.

Acude al hospital por un padecimiento de 72 hrs de evolución caracterizado por rechazo a la vía oral, hipoactividad y poliuria (incremento en el volumen urinario en por lo menos 100%).

La exploración a su ingreso revelaba un RN hipotrófico con un peso de 1500 grs, talla de 40 cms , PC 30 cms, Temp 35°C, deshidratado. Su peso al rehidratarse 1610 grs. cursaba además con criptorquidia izquierda y limitación bilateral a la abducción de las caderas.

El laboratorio a su ingreso evidenció un sodio de 120 meq/lt, calcio de 9 mg/lt, un ph arterial de 7,33 y bicarbonato de 9,3 meq/lt.

La glucosa sanguínea medida con un glucómetro fué de 400 mg, glucosurias positivas (+++), acetest negativo. Se manejó con una carga rápida de solución salina isotónica a razón de 30 ml/kg de peso. Posteriormente la glucosa baja a 210 mg/dl y se dejan soluciones parenterales que aportan 3 mg/kg/min de glucosa. Inicialmente se intenta corregir la glicemia con un aporte bajo de glucosa , pero para el tercer día es necesaria la administración de insulina exógena se inicia con insulina subcutánea a razón de 0.01 u/kg dosis res - puesta. La evolución es satisfactoria, se inicia la vía oral al

cuarto día de internamiento con leche maternizada en concentración al 15%, calculada a razón de 120 ml/kg/día. Nuevamente cursa con hiperglicemias y glucosurias positivas. La diuresis incrementa y se reponen las pérdidas urinarias con solución salina isotónica por vía parenteral. Al séptimo día de internamiento se decide incrementar la cantidad de leche a 150 ml/kg/día sin modificar la concentración. El control de la glicemia es malo y se administra insulina por vía endovenosa hasta el décimo primer día de vida. Del día 12 al 21 de estancia se maneja con insulina subcutánea a dosis de 0,1 a 0,2 unidades/kilo/dosis. A partir del día 22 de estancia se utiliza insulina de acción intermedia por vía subcutánea a razón de 0,5 unidades/kilo/dosis (en promedio dos dosis diarias). En un intento por mejorar la glicemia se decide disminuir la concentración al 7,5% al día 42 de internamiento. Se observó un mejor control de la glicemia pero concomitantemente ocurrió una detención en el peso por lo que al día 52 de estancia se modifica nuevamente la concentración de la leche al 15% , la dosis de insulina se reajusta a 0,15 unidades/kilo/día con lo que nuevamente se logra un control de la glicemia y un adecuado incremento de peso. Al día 72 de internamiento se realiza una determinación de péptido C que se reporta en 2 ng/ml (normal 1 a 5 ng/ml). Se utilizó un hipoglucemiante oral tipo sulfoniurea sin encontrar una respuesta adecuada. Al tercer mes de vida se ablacta , la cantidad de insulina requerida para su control era de 0,8 unidades/kilo/dosis en dos dosis diarias. Es dado de alta al cuarto mes de vida con insulina NPH a razón de 0,6/unidades/kilo/día, su dieta excluía azúcares y cereales.

Problemas adicionales que presentó este paciente fueron anemia y un soplo de persistencia de conducto arterioso sin repercusión hemodinámica. En relación al primer problema fué necesario transfundir con glóbulos rojos empaquetados al octavo día de estancia por cursar con una hemoglobina de 6.2 grs. No requirió manejo específico para el soplo y su seguimiento al momento actual evidencia un cierre espontáneo.

Se efectuaron pruebas para evaluar la función exócrina del páncreas, el Sudán III resultó negativo y la actividad triptica en las heces fué de 1:128. Con esto se descartó sensiblemente alteración a este nivel.

Llamaba la atención una elevación de las cifras de potasio sérico a su ingreso, pero la evaluación de la función renal y la imagen ultrasonográfica de los riñones fueron normales.

Se efectuaron pruebas de función tiroidea completas ya que cursaba con un retraso en la edad ósea. Estas se reportaron como normales. En el momento actual su edad ósea se encuentra acorde con su edad cronológica.

La evaluación del desarrollo psicomotor mediante la prueba de Gessel durante su estancia y a los 14 meses de edad es compatible con un desarrollo promedio (CD 107). También se efectuaron potenciales evocado de tallo a los 14 meses evidenciando una audición normal bilateral.

La limitación a la abducción de las caderas había hecho sospechar la posibilidad de una displasia de caderas a su ingreso. La evaluación ortopédica descartó este problema.

Su desarrollo pondoestatural ha sido adecuado, al año de edad media 75

cms y pesaba 9,800 gramos. Dos meses después de haber suspendido la insulina su ganancia de peso se encuentra dentro del rango de la normalidad.

El control de su glicemia y los requerimientos de insulina a partir de el egreso fueron como sigue: 4 meses, control irregular, destrostix 84-386 (medidos con un glucometer Ames II), glucosurias negativas a (+++), requerimientos de insulina 0,5 unidades NPH/kilo/día.

5 meses, mejor control , requerimientos de insulina 0,44 unidades/kilo/día. Siete meses. buen control, requerimientos de insulina 0,39 unidades/kilo/día. Nueve meses, buen control , requerimientos de insulina 0.21 unidades/kilo/día. Once meses, euglicemia, se suspende insulina. Ha tenido un control adecuado de su glicemia 2 meses después de su suspensión.

Se planea complementar el estudio de este paciente con determinaciones de péptido C e insulina. Se seguirá por un periodo de seis meses antes de su publicación.

DISCUSION CLINICA

Se presenta un caso de Diabetes Neonatal Transitoria fundamentado en la presentación clínica y laboratorial. Concordando además con lo reportado en la literatura. 3,12,15,26,31,33

El sujeto estudiado fué un producto hipotrófico, desnutrido in útero. Cursó con una deshidratación moderada en ausencia de diarrea y vómito ; poliuria manifestada por un incremento en el volumen y número de micciones. Su ganacia ponderal fué mala y de hecho se registró una pérdida ponderal de 390 gramos, tomando su peso al rehidratarse, en la primera semana de vida.

Laboratorialmente presenta glicemias arriba de 400 mg/dl, glucosurias fuertemente positivas, no cursó con cetosis. Esto último acorde con la mayoría de reportes en la literatura. El control de la glicemia fué pobre lo que obligó a utilizar insulina por espacio de 11 meses. Su seguimiento a 2 meses evidencia un buen control de la glicemia en ausencia de insulina.

Existen algunos aspectos interesantes en este paciente que vale la pena comentar. En primer lugar el tiempo de administración de insulina rebasó el tiempo promedio que es de tres meses. Cursó además con alteraciones laboratoriales previamente reportadas : hiponatremia (11), anemia (21). Estas parecen representar asociaciones no causales y su frecuencia es muy baja.

Además de su peso el paciente no tenía factores de riesgo para desarrollar hiperglicemia. Si bien desarrolla anemia ulteriormente, esta se corrigió adecuadamente y a pesar de ello la hiperglicemia persistió, la persistencia del conducto arterioso detectada al día 43

de estancia no tenía repercusión hemodinámica. Factores que predisponen al desarrollo de hiperglicemia según Louik (24) son : uso de oxígeno, respiradores, soluciones parenterales altas, sepsis etc. Otro antecedente interesante en el paciente fué el hecho de que su madre cursó con una vulvovaginitis y una infección de vías urinarias al séptimo mes de gestación. Se ha establecido una asociación entre infección viral y diabetes en el adulto. En Diabetes Neonatal, Barbotte y Cois (2), aislaron un Coxsackie B1 de uno de sus pacientes, pero la serología fué negativa por lo que no se pudo establecer una relación causal para este hallazgo. Se sabe que algunas infecciones in útero condicionan alteraciones placentarias y retraso en el crecimiento intrauterino. En un porcentaje alto de estos pacientes se reportan alteraciones placentarias. Sería interesante estudiar a las madres de estos productos en búsqueda de una etiología infecciosa. La relación placenta- esteroides-páncreas es interesante. La placenta constituye una fuente importante de esteroides fetales y existe evidencia in vivo y in vitro de que los esteroides juegan un papel en el desarrollo del páncreas endócrino fetal. En 1956 Lee y Ring desarrollaron precozmente el páncreas exócrino del conejo al administrar ACTH o hidrocortisona a conejas embarazadas. Estudios similares de Zagury en 1959 y Murell 1966 corroboran este hecho. Ferguson se plantea la hipótesis en 1970 al preguntarse si la falta de esteroides causada por una insuficiencia placentaria podría alterar la secreción de insulina in útero ya fuese directamente o mediante un efecto sobre la corteza suprarrenal fetal. No descarta la teoría ya descrita proponiendo la etiología de la diabetes neonatal transitoria como un defecto madurativo de las

células beta del páncreas. Considera que el problema es mixto y secundario a una combinación de factores maternos y placentarios. Basado en el reporte de Gerrad y Chin, 1962, propone que un nivel de azúcar materno que no fluctue deprime a la célula beta del estímulo para su desarrollo. De la misma manera una pobre función placentaria contribuye a un retardo en la maduración de la célula beta a través de la deficiencia en la producción de hormonas esteroideas.

Esta teoría se apoya posteriormente en los hallazgos de Pagliara y cols (26), quienes estudiaron la respuesta de un neonato con diabetes neonatal transitoria a la glucosa, tolbutamida y cafeína. Se observó un incremento sustancial en la liberación de insulina con el estímulo de la cafeína y no así con la glucosa y la tolbutamida. Ya que la cafeína es un inhibidor de la fosfodiesterasa se propone que el defecto se relacione con un retardo en la maduración del sistema adenil-ciclasa adenil-monofosfato, como resultado de la deficiencia de una adenil-ciclasa de la célula beta o un aumento en la actividad de la nucleótido fosfodiesterasa.

En cuanto a la herencia se reporta un tío materno lejano con diabetes (se desconce tipo), la curva de tolerancia a la glucosa fué normal en la madre. Existen dos reportes en la literatura de transmisión asociada con factores hereditarios. El primero de ellos de Coffey (4,7), en 1967. Describe el caso de dos medios hermanos con una historia paterna familiar de diabetes, en 1982 reporta el caso de un tercer hijo que también desarrolló diabetes neonatal transitoria. El curso evolutivo en este tercer caso fué prácticamente idéntico al de sus hermanos. El segundo reporte corresponde a Ferguson en 1970 (11), quien reporta diabetes neonatal transitoria en dos productos

sucesivos. Al evaluar a la madre de estos productos se encontró una curva de tolerancia a la glucosa de tipo plano. Previamente se discutió el papel de las fluctuaciones maternas de glucosa como estímulo para el desarrollo de las células beta del páncreas.

Se han propuesto otras alteraciones para explicar la diabetes neonatal transitoria. En 1955 Keidan postuló una influencia hipotalámica ya que un paciente cursó con un LCR xantocrómico y hubo elevación de las proteínas en el mismo. Hutchinson describe un caso con elevación de las proteínas en el LCR en 1962 (15), sin embargo no hubo ningún otro dato que sugiriera un disturbio hipotalámico, lo que hace difícil aceptar esta causa.

En base al estudio sistemático de insulina efectuado por Ferguson en 1967, se postula una insensibilidad de la célula beta a la glucosa como otra causa para la diabetes neonatal transitoria. Sin embargo esto no ha sido demostrado posteriormente.

En 1966 Scott propone que podría ocurrir un antagonismo contra la insulina debido al paso transplacentario de anticuerpos. Esta teoría se basaba sobre la observación de que existen anticuerpos maternos pasivamente adquiridos en el lactante por un periodo de 12-16 semanas, que representa el promedio de duración de una diabetes neonatal transitoria. Sin embargo también existen muchos productos de madres diabéticas que reciben anticuerpos anti-insulina transplacentariamente y que nunca desarrollan diabetes.

En nuestro paciente la determinación de péptido C fué normal, lo que sugiere la producción de una forma inactiva de insulina, dada la adecuada respuesta a la insulina exógena. La falta de respuesta a los hipoglucemiantes orales sugiere que este tipo de diabetes es insulino

dependiente.

Para determinar las variables asociadas a este síndrome y con el fin de establecer una definición más clara del mismo se realizó un estudio preliminar de multivarianza en 18 casos descritos en la literatura.

Los resultados son los siguientes :

TABLA UNO

ANTECEDENTES MATERNOS

GESTACION

PRIMIGESTAS	6	33%
DATO NO PROPORCIONADO	9	50%

CARACTERISTICAS PLACENTARIAS

PLACENTAS INFARTADAS CALCIFICADAS

O PEQUEÑAS	5	27%
------------	---	-----

COMPLICACIONES MATERNAS

TOXEMIA	2	11%
DIABETES	?	MADRE CON GLUCOSURIA GESTACIONAL

De estos resultados se desprenden varias consideraciones, en primer lugar las primíparas parecen ocupar un lugar importante dentro de los antecedentes gestacionales, claro está que la cifra podría modificarse si se hubieran obtenido los antecedentes gestacionales en todos los casos. Es probable que se pudiera establecer una relación entre la gestación - características placentarias - retraso en el crecimiento

to intrauterino. El porcentaje de placentas con alteraciones es alto y probablemente fuese mayor si se buscaran alteraciones intencionadamente en todo producto hipotrófico. Probablemente esta cifra sea aún mayor. Recordando las teorías de Ferguson, la diabetes neonatal transitoria probablemente sea causada por una combinación de factores tanto maternos como placentarios. De igual manera deben buscarse intencionadamente antecedentes maternos, el 11% de las madres cursó con toxemia. La correlación entre toxemia y alteraciones placentarias está bien establecida. Quizá al controlar mejor los factores maternos podremos prevenir el desarrollo de problemas como este en el producto.

En cuanto a las características de los productos los resultados se esquematizan en la tabla número dos.

TABLA NUMERO DOS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

PESO AL NACER

RANGO DE PESO	1430- 2510	gramos
PROMEDIO DE PESO	1997	gramos
MEDIANA	2155	gramos

EDAD GESTACIONAL

RANGO	36- 43	semanas
MEDIANA	40	semanas

MANIFESTACIONES CLINICAS

DESHIDRATACION	17 casos	94%
ALT. NEUROLOGICAS	3 casos	16%

* IRRITABILIDAD	1 caso	
*SOMOLENCIA	2 casos	
DIF. RESPIRATORIA	1 caso	5%
HIPOTROFICOS	18 casos	100%

Como se puede apreciar lo encontrado concuerda con lo reportado en la literatura. El 94% de estos pacientes tiene un peso bajo para su edad gestacional, definido como un peso menor a 2500 grs en un RN a término. Dado que los datos evaluados son discontinuos se proporciona la mediana como la medida idónea de tendencia central.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, las centrales continúan siendo la deshidratación (77%), el aspecto de hipotróficos descrito como niños con piel arrugada, viejitos, caquéuticos, post-maduros etc.

Una característica importante en un porcentaje de estos pacientes es la pobre ganancia ponderal a pesar de cursar con una ingesta adecuada de fórmula (33%) de los pacientes.

En relación al inicio del padecimiento el rango fué de 1-42 días con un promedio de 11 días y una mediana de 7 días. La duración del trastorno fué de 17 días a 18 meses, con un promedio y una mediana de tres meses. El 94% de los pacientes requirió de insulina .

Las alteraciones laboratoriales fueron hiperglicemia y glucosurias en un 100% de los pacientes. Solo un paciente cursó con una cetosis descrita como moderada. Un paciente cursó con una acidosis . Un paciente con diabetes neonatal transitoria quien había permanecido sin insulina por 15 años , debutó a esa edad como diabético tipo I.

TABLA TRES
ALTERACIONES LABORATORIALES

HIPOCALCEMIA	1 caso	5%
HIPERFOSFATEMIA	1 caso	5%
HIPONATREMIA	1 caso	5%
RETENCION DE AZOADOS	2 casos	11%

* Un paciente con IRA secundaria a riñones poliquísticos

La tabla tres muestra algunas alteraciones laboratoriales en estos pacientes. El problema metabólico hiperfosfatemia e hipocalcemia corresponde al mismo paciente. Representan alteraciones nuevas pero su frecuencia es baja por lo que no se pueden establecer conclusiones Finalmente la retención de azoados ocurrió en un paciente con IRA secundaria a riñones poliquísticos.

CONCLUSIONES

La Diabetes neonatal transitoria constituye un síndrome caracterizado por hiperglicemia, glucosuria y en raras ocasiones cetosis. Puede cursar además con deshidratación, incapacidad para incrementar peso adecuadamente, somnolencia, irritabilidad, rechazo a la vía oral y dificultad respiratoria. Invariablemente se trata de pacientes hipotróficos y casi siempre requerirán de insulina exógena para su control. Su etiología se desconoce pero probablemente represente una combinación de factores feto-maternos. Su duración es variable.

Se ha descrito a la diabetes neonatal transitoria como un síndrome raro, sin embargo su frecuencia real probablemente sea superior a la reportada por lo que es recomendable monitorizar a todo recién nacido hipotrófico ante la posibilidad de desarrollar este problema. Otros grupos de pacientes que deben monitorizarse incluyen aquellos con incapacidad para ganar peso adecuadamente, los deshidratados en ausencia de vómito y/o diarrea, y los hijos de madres con curvas de tolerancia a la glucosa de tipo plano.

Cada paciente debe individualizarse en su estudio, y debe canalizarse a un centro adecuado para su seguimiento al estabilizarse.

Finalmente este reporte espera haber planteado algunas inquietudes, se espera que trabajos ulteriores aclaren algunas de ellas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Altzuler N, Hampshire J, On the Mechanism of Diazoxide - induced Hyperglycemia. Diabetes 1977 ; 26 : 931- 935.
- 2.- Babotte E, Simonin G, Le Diabete Neonatal a propos de deux observations. Pediatrie 1986 ; 41 : 553-557.
- 3.- Bórquez G, Reyes A : Diabetes Neonatal Transitoria. Rev Chil Pediat 1984 ; 55 : 193-195.
- 4.- Coffey J, Womeck N : Transient Neonatal Diabetes Mellitus in Half Sisters. Amer J DisChild 1967 ; 113 : 480- 482.
- 5.- Cowett RM, Oh W, Pollak A, Schartz R, Stonestreet BS: Glucose disposal of Low Birth Weight Infants: Steady State Hyperglycemia Produced by Constant Intravenous Glucose Infusion. Pediatrics 1979 ; 63 : 389-396.
- 6.- Cowett R : Mechanism of Glucose Desequilibrium in Perinatal Hipoxia. Pediatric Res 1986 ; 20 : 408 A.
- 7.- Coffey J, Killelea D : Transient Neonatal Diabetes in Half Sisters : a sequel. Amer J Dis Child 1982 ; 136 : 626-627.
- 8.- Croxton SCM : Insulin Dependant Diabetes Following Neonatal Diabetes. Aust Peaedia J. 1988 ; 24 : 157
- 9.- Dweck HS, Cassaday G : Glucose Intolerance in Infants of Very Low Birth Weight. Pediatrics 1974 ; 53 : 189- 195.
- 10.- Ferguson IC : Neonatal Hyperglycaemia : Case Report with Plasma Insulin Studies. Arch Dis Childh 1967 ; 42 : 509- 513.
- 11.- Ferguson AW, Milner RDG : Transient Neonatal Diabetes in Sibs . Arch Dis Childh 1970 ; 45 : 80- 83.
- 12.- Gerrard JW, Chin W : The Syndrome of Transient Diabetes. J.

Pediatrics 1962 ; 61 : 89- 93.

13.- Goldman SL, Hirata T : Attenuated Response to Insulin in Very Low Birthweight Infants . Pediat Res 1980 ; 14 : 50- 53.

14.- Grasso S, Falluca F, Mazzone D, Giangrande L : Inhibition of Glucagon Secretion in the Human Newborn by Glucose Infusion .Diabetes 1983 ; 32 : 489-492.

15.- Hutchinson JH, Keay AJ, Kerr MM : Congenital Temporary Diabetes Mellitus. Brit Med J. 1962 ; 2: 436-440.

16.- Ivarsson SA, Marner B, Lernmark A, Nilsson KO : Nonislet Pancreatic Autoantibodies in sibship With Permanent Neonatal Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes 1988 ; 37 : 347-350.

17.- James T : Recurrent Hyperglycemia Associated with Sepsis in a Neonate. Amer J Dis Child 1979 ; 133 : 645-646

18.- Jung AL, Done AK : Extreme Hyperosmolarity and "Transient Diabetes" . Amer J Dis Child 1969 ; 118 : 859-863.

19.- Knip M, Kiovisto M, Käär ML : Pancreatic Islet Cell Function and Metabolic Control in an Infant with Permanent Neonatal Diabetes . Acta Paediatr Scand 1983 ; 72 : 303-307.

20.- Kramer LI : Hyperglycemia and Sepsis in a Newborn. Amer J Dis Child 1980 ; 134 : 427

21.- Le Dune MA : Insulin Studies in Temporary Neonatal Hyperglycaemia. Arch Dis Childh 1971 ; 16 : 392-394.

22.- Leisti J, Raivio K, Krohn K : Neonatal Hyperglycemia and Chromosome Deletion (46,XX,Dq-). J Pediatrics 1976 ; 88 : 989-990.

23.- Lilien LA, Rosenfield RL, Baccaro MM, Pildes RS, Hyperglycemia in Stressed Small Premature Neonates. J pediatrics 1979; 94 :454-459.

24.- Louik C , Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S : Risk Factors for

Neonatal Hyperglycemia Associated with 10% Dextrose Infusion . Amer J Dis Child 1985 ; 139 : 783-786 .

25.- Mac Donald MJ : Neonatal Diabetes . Lancet 1974 ; 1 : 737 .

26.- Pagliarria AS, Karl IE, Kipnis DB : Transient Neonatal Diabetes : Delayed Maturation of the Beta Cell . J Pediatrics 1973; 82 : 97-100.

27.- Pildes R : Neonatal Hyperglycemia . J Pediatrics 1986 ; 109 : 905-907 .

28.- Pollak A, Cowett RM, Schwartz R, Oh W : Glucose Disposal in Low Birth Weight Infants During Steady State Hyperglycemia : Effects of Exogenous Insulin Administration . Pediatrics 1978 ; 61 : 546-549 .

29.- Schiff D, Colle E, Stern L : Metabolic and Growth Patterns in Transient Neonatal Diabetes. N Engl J Med ; 287 : 120-122 .

30.- Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F : Increased Damage After Isquemic Stroke in Patients with Hyperglycemia with or without established Diabetes Mellitus. Amer J Med 1983 ; 74 : 540-543

31.- Sodoyez -Goffaux F, Sodoyez JC : Transient Diabetes Mellitus in a Neonate. J Pediatrics 1977 ; 91 : 395-399 .

32.- Milner RDG, Ferguson AW, Naidu SH : Aetiology of Transient Neonatal Diabetes . Arch Dis Childh 1971 ; 46 : 724- 726.

33.- Widness JA, Cowett RM, Zeller WP, Susa JB : Permanent Neonatal Diabetes in an Infant of an Insulin Dependant Mother. J Pediatrics 1982 ; 100 : 926-929 .

34.- Zarif M, Pildes RS, Vidyasagar D . Insulin an Growth Hormone Responses in Neonatal Hyperglycemia . Diabetes 1976 ; 25 : 428-433.