

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

## Nodulo y cáncer del tiroides y diabetes mellitus<sup>25</sup>

Por los Dres.:

LUIS M. PEREZ PEREZ,<sup>26</sup> ERNESTO ALVAREZ MARTIN<sup>27</sup>

Pérez, L. M. et al. *Nodulo y cáncer del tiroides y diabetes mellitus*. Rev Cub Med 16: 2, 1977.

Se presentan los resultados obtenidos del estudio de 110 pacientes portadores de un nódulo solitario del tiroides, y se analiza la posible correlación entre esta entidad, la intolerancia a los carbohidratos y el cáncer en dicha glándula. Se señalan brevemente teorías y opiniones encontradas en la literatura médica, relacionadas con estos criterios. Se encuentra una alta incidencia de intolerancia a los carbohidratos, así como también algunas características en estos pacientes que parecen serles propias. En este grupo no se encontró correlación entre cáncer y diabetes en cuanto a frecuencia, pero sí la presencia del carcinoma de tiroides en los diabéticos en edades más tempranas. Se señala la posibilidad del origen genético de tipo inmunológico de lo anteriormente expresado.

Es bien conocida la estrecha relación que existe entre las glándulas de secreción interna; la influencia de la hipófisis, tiroides y adrenales sobre la diabetes mellitus, así como también la participación de las hormonas tiroideas prácticamente en todos los aspectos del metabolismo de los carbohidratos. La asociación relativamente frecuente de tiropatía y diabetes

mellitus es conocida desde 1867, año en que *Dumontpellier* notificó la coincidencia de diabetes mellitus e hipertiroidismo.<sup>1</sup> Desde entonces se ha continuado señalando esta asociación, no sólo con hiperfunción, sino también con hipo y eutiroidismo,<sup>13-45</sup> aunque son pocos los informes en relación con el nódulo único tiroideo.<sup>5,6,7</sup>

Las teorías que se exponen para explicar las causas de esta asociación de tiropatía y diabetes mellitus, pueden agruparse como sigue:

1. Descompensación pancreática en los sujetos normales y en los genéticamente predispuestos por perturbación del metabolismo glucídico, secundario al exceso de hormona tiroidea.<sup>8</sup>

---

<sup>25</sup> Trabajo presentado en el Congreso Nacional de Medicina Interna. La Habana, noviembre, 1974.

<sup>26</sup> Especialista de primer grado en endocrinología. Jefe del servicio de endocrinología del hospital clínico-quirúrgico de Matanzas. Endocrinólogo de los hospitales Ginecobstétrico y Pediátrico de Matanzas.

<sup>27</sup> Especialista de primer grado de endocrinología. Instructor de medicina interna de la Universidad de La Habana. Subdirector docente del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D. Vedado, La Habana.

1. Interacción hormonal:
  - a) acción estimulante de la insulina sobre las células tiroideas.<sup>8,11</sup>
  - b) acción estimulante de la tiroxina sobre las células beta del páncreas, que puede llegar a deprimir la formación de células alfa.<sup>7</sup>
2. Procesos vasculares y degenerativos debidos a la diabetes mellitus, que determinan disminución de la capacidad funcional tiroidea.<sup>8,10</sup>
3. Procesos autoinmunitarios, tanto genéticos como adquiridos:
  - a) microangiopatía diabética con afección posterior del tiroides.<sup>7</sup>
  - b) mecanismos autoinmunitarios mixtos antipáncreas y antitiroides.<sup>8,10</sup>
  - c) tiroiditis postterapia insulínica prolongada.<sup>11</sup>
  - d) asociación genética. \*

Se ha mencionado que la autoinmuni- dad es un factor predisponente para las aberraciones cromosómicas, a lo cual atribuyen, por ejemplo, la asociación: disgenesia gonadal y tiroiditis o diabetes mellitus.<sup>12</sup>

En cuanto a la relación cáncer y diabetes mellitus, los resultados informados en la literatura médica internacional son contradictorios, pues mientras algunos señalan que el cáncer es más frecuente en la población diabética que en la no diabética, especialmente el cáncer de páncreas y de endometrio,<sup>13,14</sup> hay autores que no llegan a la misma conclusión.

Por otra parte, ya *Freund*, en 1885, informó el hallazgo de hiperglicemia en 62 de 70 pacientes con cáncer. Estudios posteriores señalan un aumento en la incidencia de diabetes entre personas con cáncer, mientras que otros consideran que es un fenómeno inespecífico que acompaña a enfermedades crónicas.<sup>13,14</sup>

Puede haber fenómenos inmunitarios involucrados en las tres enfermedades planteadas, ya que también se ha señalado asociación frecuente entre tiroiditis y cáncer del tiroides.<sup>1,10</sup>

informamos nuestros hallazgos sobre la relación entre intolerancia a los hidratos de carbono y cáncer del tiroides, en una serie de pacientes portadores de nódulo único en dicha glándula.

#### MATERIAL Y METODO

A un grupo de 110 pacientes estudiados prospectivamente, portadores de nódulo del tiroides como única estructura palpable de dicha glándula, sin tratamiento previo alguno (médico, ni quirúrgico) y sin selección, se les hizo determinaciones de glicemia en ayunas, posprandial y prueba de tolerancia a la glucosa simple, sensibilizada con corti- coides, a aquéllos que despertaron sospecha de intolerancia a los carbohidratos por síntomas, síndrome prediabético y antecedentes patológicos familiares. Todos los pacientes de la serie fueron intervenidos quirúrgicamente, cualesquiera que hayan sido los resultados del programa de estudio realizado, y la pieza quirúrgica estudiada macro y microscópicamente. Se analizaron los resultados de las determinaciones de glicemia, relación en el tiempo de los diagnósticos de las entidades, motivos de sospecha de intolerancia a los carbohidratos, sexo, promedios de edad de los diabéticos y no diabéticos, por grupos y según tipo histológico tiroideo, antecedentes patológicos familiares, peso corporal, conducta gammagráfica, grupo sanguíneo, porcentaje de carcinoma entre diabéticos y no diabéticos y porcentaje de diabetes entre pacientes portadores de tejido tiroideo benigno y maligno. Los resultados se compararon con el estudio sobre diabetes mellitus realizado por el Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas en el sector urbano- rural de Artemisa. Según las variables analizadas se utilizaron como

estadígrafos: promedios y diferencia de promedios, porcentaje y diferencias de porcentajes, y se compararon series de datos mediante la prueba de  $X^2$ ; se aceptó el 5% y el 1% como niveles de significación.

#### RESULTADOS

Fueron investigados como presuntos diabéticos 40 pacientes portadores de nódulo único del tiroides (36,4% de la serie total de 110), y se encontraron patológicas algunas de las pruebas en 28 (25,5% del total y 70,0% del grupo estudiado); en 3, los resultados son dudosos (2,7% del total y 7,5% de los posibles diabéticos); en 6, las investigaciones disponibles en estos momentos fueron negativas (5,5% del total y 15,0% de los casos considerados como probables); y 3 (2,7% del total y 7,5% de los sospechosos), aún tienen investigaciones pendientes (cuadro I). Además, en una paciente con PTG (s) plana y PTG (c) normal, hay datos clínicos suficientes para continuar planteando la diabetes mellitus, y, por tanto, se mantiene en observación. De los 28 pacientes, en uno el diagnóstico de diabetes mellitus fue hecho 16 años antes que el de nódulo del tiroides, y se mantiene controlada con hipoglucemiantes orales y dieta adecuada; en 1, el diagnóstico fue simultáneo, y se controla con la alimentación solamente; en los 26 restantes el diagnóstico de la intolerancia a los carbohidratos fue inmediatamente posterior al de la afección tiroidea y se controlan solamente con alimentación controlada, excepto uno, al que le hicimos el diagnóstico de diabetes química, previo a la intervención quirúrgica, y que en los meses posteriores, bajo tratamiento supresivo con tiroides desecado por carcinoma papilar del tiroides asociado con enfermedad de Hashimoto, a forma nodular, presentó manifestaciones clínicas (astenia, pérdida de peso, polifagia, polidipsia y poliuria), por lo que requirió tratamiento insulínico desde entonces. El 23,1% presentaba el síndrome prediabético; el 31,8% síntomas; y el 79,7% antecedentes patológicos familiares diabéticos.

En cuanto al sexo, 2 (7,1%) pertenecen al masculino (15,4% de dicho grupo) y 26 (92,9%) al femenino (29,9% de su grupo). Entre los no diabéticos,

11 fueron del sexo masculino (13,4% y 84,6% respectivamente) y 71, del femenino (86,6% y 70,1%, respectivamente).

La edad promedio de la serie completa fue de 41,9 años; la de los diabéticos, 42,4 y la de los no diabéticos, 41,7.

En relación con los antecedentes patológicos familiares, 37 pacientes (33,6%) tenían los de diabetes mellitus; pudieron ser investigados 26, de los cuales 20 (77,0%) fueron PTG positiva, 3 (11,5%) están aún en estudio y 3 (11,5%) tuvieron normales las pruebas realizadas (cuadro II). Veinticinco pacientes, tuvieron antecedentes familiares de tiroidopatía (22,7%), de los cuales 7 (28,0%) fueron diabéticos (el 25,0% de los diagnosticados), y 18 (72,0%) no lo fueron. Cinco diabéticos tuvieron ambos antecedentes patológicos familiares.

Cinco pacientes eran hipertensos (17,9%), mientras 10 de los no diabéticos lo eran (12,1%).

En cuanto al peso corporal, 12 (42,9%) tenían sobre-peso; 12 (42,9%) normo-peso y 4 (14,2%) bajo-peso; estos dos últimos suman 57,1%. Los datos de los no diabéticos son: 30 (30,5%), 25 (36,6%) y 27 (32,9%), respectivamente; los dos últimos suman 69,5%.

Todos los diabéticos fueron eutiroideos, clínica y químicamente; uno solo de los no diabéticos presentaba un hipertiroidismo leve.

Se observó que 5 diabéticos (17,9%) tenían otras neoplasias asociadas, así como 16 no diabéticos (19,5%).

Gammagráficamente, 18 (64,4%) presentaban nódulos "tibios"; 7 (25,0%), nódulos "fríos"; 2 (7,1%), "calientes" y 1 (3,5%), "fresco". Los datos de los no diabéticos fueron 34 (41,5%), 44 (53,6%), 3 (3,7%) y 1 (1,2%), respectivamente. El

colesterol estuvo normal en 22 (78,6%) de los pacientes y alto en 6 (21,4%).

Los pacientes con grupo sanguíneo O presentaron en la serie total una proporción similar (49,0%) a la del grupo de cubanos con el cual fue comparado (48,6%); entre los no diabéticos en una proporción algo mayor (50,6%) y entre los diabéticos en una proporción menor (44,4%). Los del A, en los tres grupos, en menor proporción, sobre todo entre los diabéticos (36,4%; 33,0%; 34,2% y 29,0%, respectivamente). Los del B, por el contrario, en los tres grupos se presentó en un porcentaje evidentemente mayor, sobre todo en los diabéticos (11,7%, 16,0%; 13,6% y 22,2%, respectivamente). En cuanto a los del grupo AB, no procede mencionarlo, por el escaso número de pacientes con dicho grupo (gráfico 1).

En relación con el aspecto diabetes mellitus y cáncer, 41 (28,6%) de los pacientes a quienes se les detectó intolerancia a los carbohidratos, eran portadores de carcinoma tiroideo, mientras que lo presentaron el 25,6% de aquéllos en quienes no se comprobó dicha intolerancia.

Analizando ahora a los pacientes portadores de un carcinoma tiroideo, encontramos que el 27,6% era diabético, mientras que el 24,7% de aquéllos que no presentaban tejido tiroideo maligno, lo era.

En cuanto al promedio de edad, en la serie completa el promedio de los portadores de nódulo benigno fue de 41,0 años mientras que entre los portadores de tejido tiroideo maligno, fue de 44,3. El promedio de edad entre los diabéticos con tejido tiroideo benigno fue mayor (45,4) que la del grupo total de diabéticos (42,4), mientras que la de aquéllos con tejido tiroideo maligno, fue evidentemente menor (35,1). Entre los no diabéticos, el promedio de edad entre los portadores de tejido benigno fue de 39,6 años, algo menor que la del grupo completo (41,7); y la de los malignos 47,8 años, promedio francamente mayor que los dos mencionados (gráfico 2).

#### COMENTARIOS

El porcentaje de diabéticos en esta serie de pacientes portadores de nódulo solitario del tiroides, es elevado, 25,5%. Según los estudios del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas de nuestro país,<sup>20</sup> el porcentaje de personas diabéticas esperado en la población general es de 2,8%, y la prevalencia ha sido de 3,8%, diferencia altamente significativa. Márquez y colaboradores, encontraron 5,9% de diabéticos en su estudio de pacientes con enfermedades del tiroides.

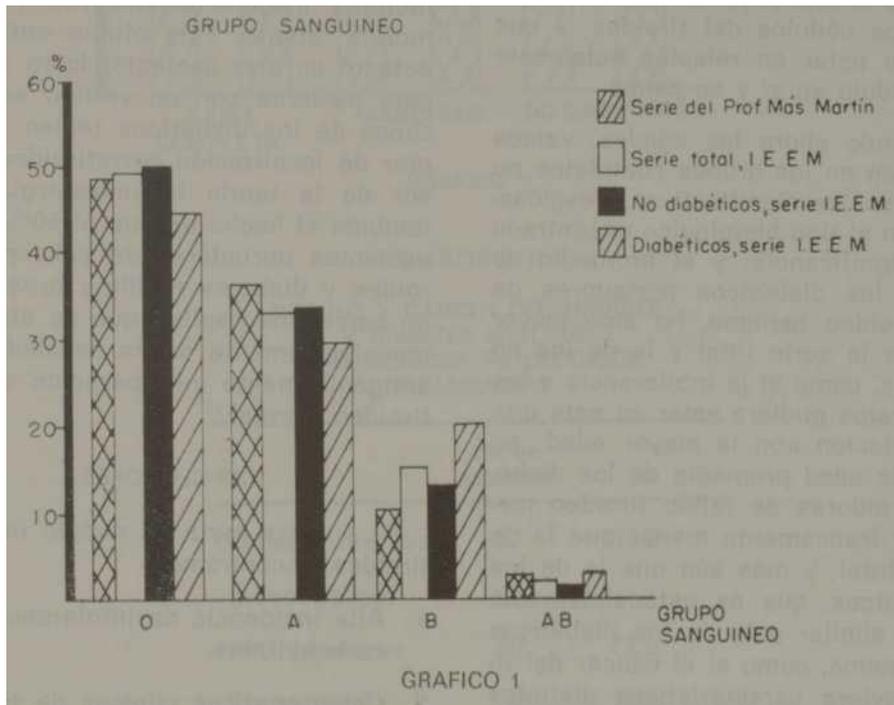
En términos generales, el diagnóstico de la intolerancia a los carbohidratos fue posterior al de nódulos del tiroides; ésta es del tipo III o no insulino dependiente.

El mayor número de mujeres que hombres diabéticos no es significativo si se compara con el grupo no diabético; luego, parece estar en relación con el predominio de mujeres en la serie total por ser en ellas más frecuente las tiropatías y no por el mismo predominio en la diabetes.

La edad no parece influenciar en el determinismo del fenómeno encontrado, pues el promedio de edad es similar en el grupo total, en el de diabéticos y en el de no diabéticos, y las diferencias no han sido significativas.

Comparando los porcentajes de antecedentes patológicos familiares en nuestra serie (33,6%) con el encontrado en el sector urbano-rural de Artemisa<sup>20</sup> (22,5%), encontramos una diferencia muy significativa ( $< 0,0027$ , al nivel del 1%). Es igualmente muy significativa nuestra diferencia entre los PTG positivos con familiares diabéticos (75,7%) y los de Artemisa (33,3%).

Esta ampliamente reconocido que el exceso de peso y la diabetes mellitus están íntimamente relacionados. En nues



CUADRO I

NODULO Y CANCER DEL TIROIDES, Y DIABETES MELLITUS.  
RESULTADO DE LAS DETERMINACIONES DE GLICEMIA

	No. de pacientes	Serie total %	Grupo investigado %
Presuntos diabéticos	40	36,4	
Alguna prueba patológica	28	25,5	70,0
Resultados dudosos	3	2,7	7,5
Pruebas negativas	6	5,5	15,0
Pruebas pendientes	3	2,7	7,5
		36,4	100,0

tra serie, los diabéticos tienen un sobrepeso significativamente diferente a los no-diabéticos, pero con valores que la hacen dudosa. Si se presentó el sobrepeso en un porcentaje superior al de la población general (20,4%), pero inferior al estudio con el que se compara (80,95%). Por lo expresado, la obesidad en nuestra serie no parece ser determinante de la intolerancia a los carbohidratos. En cuanto a complementarios, la conducta gammagráfica de los nodulos de los

pacientes diabéticos fue "activa" en un porcentaje significativamente mayor que los nodulos de pacientes no diabéticos, los cuales fueron "fríos" en un alto porcentaje.

En relación con el grupo sanguíneo, la mayor frecuencia del grupo B en la serie total no es significativa comparada con su presencia en la población general,<sup>21</sup> pero su mayor porcentaje en los diabéticos sí lo es (< 0,20); por tanto,

parece presentarse el grupo sanguíneo B con mayor frecuencia entre los diabéticos y entre los pacientes que presentan la asociación nódulo tiroideo y diabetes mellitus.

Refiriéndonos ahora al aspecto diabetes mellitus y cáncer, las diferencias encontradas en cuanto a porcentaje en el número de pacientes que integran nuestra serie, no es significativa, como tampoco lo es la encontrada entre diabéticos y no diabéticos entre los pacientes portadores de carcinoma del tiroides. Esto nos permite aseverar que la alta incidencia de intolerancia a los carbohidratos en nuestra serie, no determinó ni influyó en el alto porcentaje de malignidad de los nódulos del tiroides, y que éste debe estar en relación solamente con el nódulo en sí y su causa.

Analizando ahora las edades, vemos que si bien en los grupos completos no hay diferencias significativas, desglosados según el tipo histológico encontrado sí hay significancia; y el promedio de edad en los diabéticos portadores de tejido tiroideo benigno, ha sido mayor que la de la serie total y la de los no diabéticos, como si la intolerancia a los carbohidratos pudiera estar en este grupo en relación con la mayor edad; en cambio, la edad promedio de los diabéticos portadores de tejido tiroideo maligno fue francamente menor que la de la serie total, y más aún que la de los no diabéticos, que es ostensiblemente mayor y similar a la de los diabéticos sin carcinoma, como si el cáncer del tiroides tuviera características distintas en los diabéticos, apareciendo en edades más tempranas en ellos y sin relación con ésta, y no así en los no diabéticos, en quienes el carcinoma pudiera tener cierta relación con el aumento de la edad.

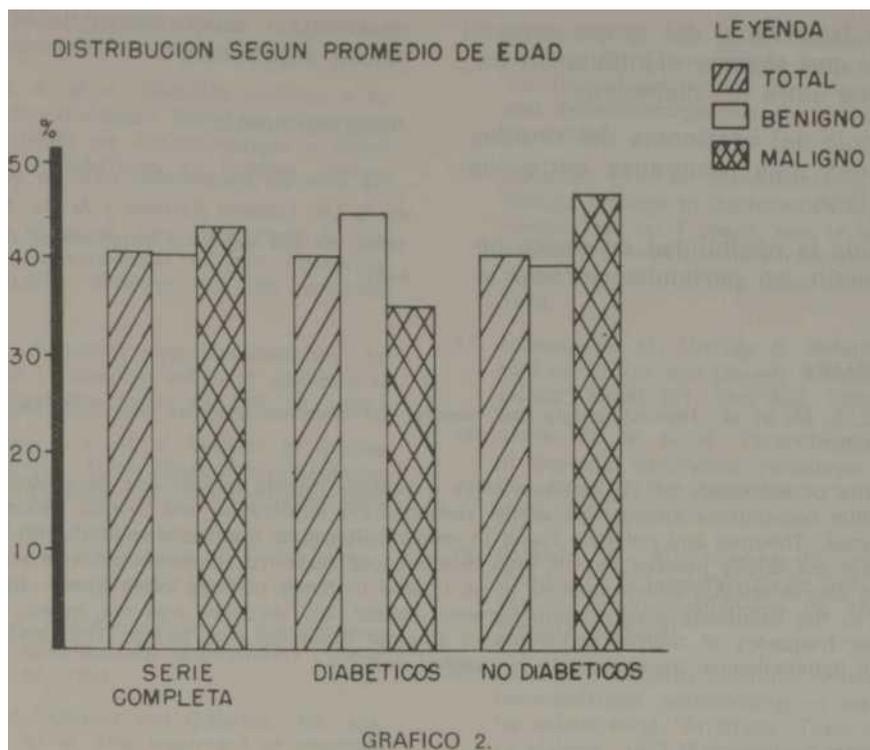
Al ser nuestros pacientes diabéticos todos eutiroides, clínica y químicamente, consideramos que la asociación de ambas entidades es debida a factores genéticos, posiblemente de tipo inmunológico. Esto podría explicar también las características diferentes

encontradas en el sobre-peso, en las edades y cáncer, en la conducta gammagráfica y en la asociación con el grupo sanguíneo B. Apoya lo anteriormente expresado el alto porcentaje de antecedentes patológicos familiares diabéticos, existiendo la posibilidad que entre esos familiares los haya hecho con afección tiroidea asociada y no diagnosticada aún. También la presencia casi absoluta de un tipo de diabetes mellitus, la no insulino-dependiente, como en el trabajo de Márquez y colaboradores.<sup>7</sup> En una de las pacientes hubo la asociación de tiroiditis de Hashimoto a forma nodular, carcinoma papilar microscópico, diabetes mellitus insulino-dependiente y espasmofilia latente. Esta última entidad se detectó en otra paciente; hubo una tercera paciente con un vitíligo asociado. Cinco de los diabéticos tenían otro tumor de localización extratiroidea. A favor de la teoría inmuno-alérgica está también el hecho de que el 50% de los pacientes portadores de cáncer del tiroides y diabetes mellitus presentaban un carcinoma papilar, que es el que inmunológicamente se ha señalado como antigénicamente más parecido al tejido tiroideo normal.<sup>17</sup>

#### CONCLUSIONES

En nuestra serie de nódulo único del tiroides, encontramos:

1. Alta incidencia de intolerancia a los carbohidratos.
2. Características clínicas de tipo III o no-insulinodependiente.
3. Alta incidencia de antecedentes patológicos familiares diabéticos.
4. Menor tendencia de los diabéticos al sobre-peso, en relación con la población diabética con la que fueron comparados.
5. Conducta gammagráfica del nódulo en los pacientes diabéticos, del tipo "activa", principalmente.



CUADRO II

NODULO Y CANCER DEL TIROIDES,  
Y DIABETES MELLITUS.  
ANTECEDENTES PATOLOGICOS  
Y FAMILIARES

	No. de pacientes	%
Diabetes mellitus	37	33,6
Investigados	26	
PTG positivos	20	77,0
En estudio	3	11,5
Normales	3	11,5
		%*
Tiroidopatía	25	22,7
Diabéticos**	7	28,0
No diabéticos	18	72,0

\* Del grupo de diabéticos diagnosticados.

\*\* Tenían también antecedentes patológicos familiares de diabetes mellitus, 5 pacientes.

6. Mayor frecuencia del grupo sanguíneo B, que alcanza significación estadística entre los diabéticos.
  7. Presencia del carcinoma del tiroides a edades más tempranas entre los diabéticos.
- Se señala la posibilidad de causa genética común, en particular de tipo inmunológica,

como causa de lo anteriormente expresado.

#### Agradecimiento

Ha sido de inestimable valor la participación de la Lic. Carmen Barroso y la Ca. Maura González, en los aspectos estadísticos de este trabajo.

#### SUMMARY

Pérez. L. M. et al. *Thyroid nodule and cancer and diabetes mellitus*. Rev Cub Med 16: 2, 1977.

Results of the 'Study of 110 patients with a solitary thyroid nodule are presented, and possible correlations among this entity, carbohydrate intolerance and thyroid cancer are analyzed. Theories and opinions found in medical literature that were related with these criteria are briefly pointed out. A high incidence of carbohydrate intolerance as well as some characteristics which seemed to be unique to these patients were found. In relation to the frequency a correlation between cancer and diabetes was not found, but a higher frequency of thyroid carcinoma in younger diabetics was found. The possibility of an immunological genetic origin is pointed out.

#### RESUME

Pérez. L. M. et al. *Nodule et cancer de la thyroïde et diabetes mellitus*. Rev Cub Med 16: 2, 1977.

Les auteurs présentent les résultats obtenus dans l'étude de 110 patients porteurs d'un nodule solitaire de la thyroïde et analysent la possible corrélation entre cette entité, l'intolérance aux carbohydrates et le cancer dans cette glande. Les théories et les opinions ayant un rapport avec ces ententes trouvées dans la littérature médicale, sont brièvement signalées. Une haute incidence d'intolérance aux carbohydrates a été trouvée, ainsi que quelques caractéristiques qui semblent être propres à ces patients. Dans ce groupe on n'a pas trouvé de corrélation entre le cancer et la *diabetes mellitus* en ce qui concerne la fréquence, mais on a trouvé la présence du carcinome de la thyroïde chez les diabétiques les plus jeunes. On signale la possibilité de l'origine génétique de type immuno-logique de ce qui a été mentionné précédemment.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Modigliani, E. et al.* Glycorégulation et thyrotoxicose. Etude de la secretion d'insuline sous perfusion d'arginine. Role des catécholamines. Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hotel-Dieu, 10me. année, p. 251. Editions médicales Flammarion, Paris, Vie, mai, 1969.
2. *Bernheim, C. et al.* Goutte et diabete. Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hotel-Dieu, 10me année, p. 53. Editions médicales Flammarion, Paris, Vie, mai, 1969.
3. *Butterfield, W. J. Y.J. Whicelow, M. J.* ¿Son las hormonas tiroideas diabetogénicas? Un estudio del metabolismo de la glucosa periférica durante las infusiones de glucosa en sujetos normales y pacientes hipertiroideas antes y después del tratamiento. Clin Exper 73:620, julio 1964.
4. *Kosak, G.* Diabetes and other endocrinologic disorders. En: *Joslin, E. P. et al.* Diabetes mellitus. 11th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1971.
5. *Root, H. F.; Bradley, F. F.* Clinical disorders of the glands of internal secretion complicating diabetes. En: *Joslin, E. P. et al.* The treatment of diabetes mellitus, 10th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1959.
6. *Amaro, S.* Características clínicas de la diabetes mellitus en 250 pacientes de 15 años y más. Tesis de grado. La Habana, 1971. (Especialidad: endocrinología).

7. *Márquez, A. et al.* Diabetes mellitus y enfermedades tiroideas. Simposio sobre tiroides. Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, La Habana, diciembre, 1971.
8. *Sendrail, M. et al.* Les corrélations du diabete et dumyxoedeme et leur interpretation actuelle. *Diabete* 16: 103, avril-juin 1968.
- 9 *Catz, B.* Estudios microhistométricos del efecto de la insulina sobre la glándula tiroidea. *Proc Soc Exper* 13: 620, jul. 1964.
10. *Codaccioni, J. L. et al.* Diabete et myxoedeme primitif. Deux observations anatomocliniques. *Diabete*. 16: 109, avril-juin 1968.
11. *Foldes, J. et al.* Thyroid activity in diabetes mellitus. *Magy Belorv Arch* 23: 141, 1970. Tomada de: *Hung Med J* 19: 39, 1971.
12. *Fialkow, P. J.* Autoimmunity: a predisposing factor to chromosomal aberrations? *Lancet*, 475, Feb. 29, 1964.
13. *Marble, A.* Cáncer and diabetes. En: *Joslin, E. P. et al.* The treatment of diabetes mellitus, 10th ed., p. 577. Philadelphia, Lea & Febiger, 1059.
14. *Marble, A.; E. Ramos.* Cáncer and diabetes. En: *Joslin, E. P. et al.* Diabetes mellitus. 11th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1971.
15. *Buchanan, W. W. et al.* Hashimoto's thyroiditis. Its differentiation from simple goitre, thyroid neoplasms, drug induced goitre and dysmorphogenesis. *Br Med J* 52: 430, June 1965.
16. *Cavallari, L. et al.* Considerations on immunologic findings in Hashimoto's disease; serologic test on 7 cases, one of which was associated with papillary carcinoma of the thyroid gland. *G Clin Med* 46:775, Sept. 1965.
17. *Hirabayashi, N.; Lindsay, S.* Relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynec Obstet* 121: 243, Aug. 1965.
18. *Meier, D. W. et al.* Parenchymal findings in thyroidal carcinoma. Pathologic study of 256 cases. *J Clin Endocrinol* 19: 1962, Jan. 1959.
19. *Paramio, A.* Alteraciones del parénquima tiroideo en la neoplasia de de esta glándula. Estudio anatomopatológico de 163 casos. Reporte personal.
20. *Díaz, O.* Diabetes mellitus: prevalencia y características epidemiológicas en un sector urbano-rural. Artemisa. Tesis de grado La Habana, 1973 (Especialidad: Endocrinología).
21. *Mas, J. C. et al.* Contribución al estudio de los grupos sanguíneos ABO y factor Rho-D en Cuba. X Congreso Médico Nacional, La Habana, febrero 17-24, 1963. *Rev Cub Med* 3: 348, junio 30, 1964.