

La relación de concurrencia entre asma y diabetes mellitus

Por el Dr.: JOSÉ MIGUEL REYES PULLÉS²⁰

Reyes Pullés, J. M. *La relación de concurrencia entre asma y diabetes mellitus*. Rev Cub Med 13: 6, 1974.

Se plantea que la relación entre asma, alergia y diabetes es un tema complicado, razón que explica el porqué en la literatura al respecto, se han presentado tantas contradicciones, al punto de no existir hoy en día común acuerdo. No obstante, es posible encontrar un orden en esa complicación. Eso se ha logrado, en el curso de este trabajo, mediante la utilización del modelo para el estudio de la relación de concurrencia entre enfermedades recientemente propuesto por el autor. Así se ha podido comprobar la importancia de distinguir los tipos de concurrencia y las variedades clínicas de las enfermedades en estudio, pues de no hacerlo, se obtienen resultados distorsionados. En la bibliografía revisada se ha encontrado base para formular varias hipótesis que pueden ser sometidas a prueba mediante experimentos sencillos, al menos en parte, aunque la comprobación directa de algunas de estas pudiera requerir experimentos más complejos, como seguimientos a largo plazo. Las implicaciones prácticas de todo esto van, desde la posibilidad de encontrar un medio sencillo, la curva de tolerancia a la glucosa (CTG) para detectar el trastorno diabético en una etapa muy precoz, hasta la posibilidad de encontrar nuevos recursos terapéuticos para el asma y nuevos medios profilácticos para la diabetes. Las implicaciones teóricas van, desde la posibilidad de profundizar mucho nuestro conocimiento sobre ambas enfermedades, hasta la de proporcionar una mejor comprensión de los mecanismos generales que conducen a la enfermedad.

I. *Introducción*

La relación de concurrencia entre asma y diabetes mellitus ha sido intensamente debatida en las publicaciones médicas, a pesar de lo cual no puede considerarse satisfactoriamente resuelta en la actualidad. Su solución tiene importancia práctica y teórica, pues podría abrir el camino a nuevos métodos terapéuticos y profilácticos, y porque podría arrojar luz sobre los mecanismos que conducen a la enfermedad.

Recientemente ha sido propuesto un modelo general para el estudio de la relación de concurrencia entre enfermedades.¹ El

presente informe tiene un doble objeto: arrojar luz sobre la relación entre asma y diabetes, utilizando dicho modelo, y al mismo tiempo que esto sirva como ejemplo de aplicación del mismo.

II. *Material y método*

Este trabajo se basa en una revisión crítica de la bibliografía. Los materiales discutidos son² datos de segunda y tercera manos (reportes originales de autores y citas hechas por unos, acerca de los hallazgos de otros). Cuando se refieren hechos de común aceptación se citan fuentes de cuarta o quinta mano (textos, manuales o artículos de alta divulgación). Se ha seguido este método por considerar que existe suficiente información publicada acerca del tema para permitir la estructuración de hipótesis.

²⁰ Residente de endocrinología, Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Calzada y D, Vedado, Habana, (Director: profesor Dr. Oscar Mateo de Acosta).

111. *Definición y clasificación de asma y diabetes*

En la actualidad existen diversos criterios en lo referente al concepto y clasificación del asma bronquial.^{3,17}

No obstante, parece ser de general aceptación que el asma es un síndrome y su clasificación en tres grupos; las divergencias son referentes a la interpretación etiológica de los mismos.

La clasificación por lo general aceptada es la siguiente:

Asma extrínseca: se puede establecer la relación de las crisis con la presencia de alérgenos externos y se detecta la presencia de anticuerpos circulantes en sangre. Predomina en edad temprana.

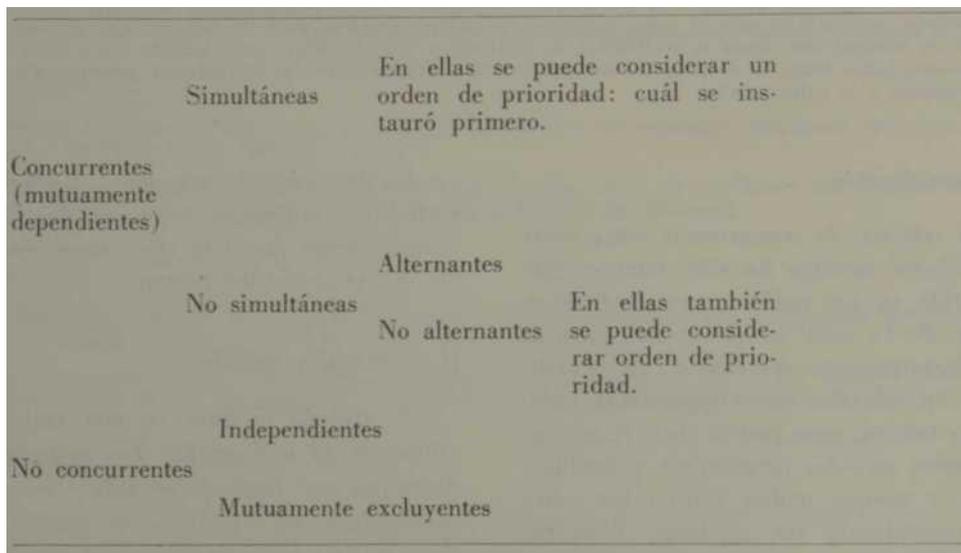
Asma intrínseca: asma en paciente mayor de 45 años que no ha sido posible clasificar como extrínseca ni secundaria.

Asma secundaria: asma causada por alguna enfermedad de las muchas que han sido descritas capaces de producirla.

Sobre el diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus no se hacen observaciones por no ser necesarias a los fines del presente trabajo, ya que en la literatura revisada sólo se hace referencia a diabetes clínica, la cual es de diagnóstico bien establecido y no se plantea clasificación de la misma. En lo adelante, por brevedad, siempre que se haga referencia a diabetes se quiere decir diabetes mellitus.

IV. *Sobre la relación de concurrencia entre enfermedades*

La concurrencia entre enfermedades se considera sobre un paciente dado, y en un intervalo dado de su vida. Según su concurrencia, las enfermedades se clasifican de la siguiente forma:



Se ha convenido usar para la clasificación todo el intervalo de la vida del paciente. Cambiar la longitud del intervalo puede cambiar el tipo de concurrencia: enfermedades

que resultan no concurrentes en un intervalo corto de la vida del paciente, pueden resultar concurrentes en el intervalo de toda la vida del mismo, ya que una enfermedad puede predominar en un período y la otra en otro.

V. *La concurrencia entre asma y diabetes*

Lo primero es determinar si asma y diabetes concurren o no. Diversos autores han intentado resolver este problema. (Véase cuadro I).

Estos autores en general establecen sus comparaciones entre el conjunto de los asmáticos y el de los diabéticos, sin distinguir variedades clínicas de asma ni de diabetes, salvo algunas excepciones que se verán más adelante. En general proceden a comparar el porcentaje de diabéticos entre los asmáticos y viceversa en sus muestras hospitalarias con la prevalencia reportada en su país para dichas enfermedades. Toda comparación en estas con-

diciones es poco confiable, pues sus muestras no son representativas de la población de asmáticos y de diabéticos, y por otra parte los mismos estimados de prevalencia de las enfermedades dejan mucho que desear para una comparación tan fina como la que representa este problema. (Fig. 1).

Es pues preferible abstenerse de emitir opinión sobre la concurrencia de asma y diabetes basándose en esos datos.

Pero puede plantearse otro problema: ¿Cómo concurren entre sí las distintas variedades clínicas de asma y diabetes? ¿Habrán resultados más notables que permitan una decisión? En caso de haber concurrencia, ¿es ésta simultánea o no?

Tres autores aportan datos que permiten responder a esas preguntas. Así *Helander*²²

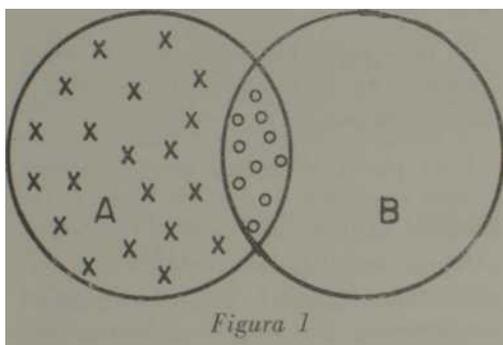
CUADRO I
ESTUDIO DE LA CONCURRENCIA ENTRE ASMA Y DIABETES
REPORTADA EN LA LITERATURA

Referencia bibliográfica	Casos de diabetes			Casos de asma		
	Total	También asma	%	Total	También diabetes	%
(18)	16,016	30	0,1			
(19)	18,439	69	0,3			
(20)	766	5	0,7	563	5	0,9
(21)	1,240	3	0,3			
(22)	3,236	36	0,1	3,151	36	1,1
(23)				2,000	5	0,2
(24)				600	2	0,3
(25)				547	3	0,5
(26)				500	1	0,2
(27)*				100	5	5,0
(28)**	1,870	2	0,001	4,762	2	0,0004

* Este reporte incluye alérgicos en general, resistentes al tratamiento. Se recoge aquí porque los casos de diabetes encontrados entre los alérgicos eran asmáticos, y el informe contiene datos que los hace útiles al efecto de la discusión posterior.

** Sucede lo mismo que en el anterior, pero los alérgicos no eran resistentes al tratamiento.

refiere que “todos sus 36 pacientes con asma y diabetes tuvieron asma de tipo intrínseco”. La concurrencia era simultánea. Wilmer²⁸ estudió un grupo de alérgicos y otro de diabéticos. Los dos casos



La no distinción entre las clases de asmáticos altera los resultados de la investigación

Sea el conjunto A = conjunto de los asmáticos.

Sea el conjunto B = conjunto de los diabéticos.

Marcados con (x) los casos de asma extrínseca.

Marcados con un (o) los casos de asma intrínseca.

Si al hacer el estudio de la concurrencia entre asma y diabetes no se toma en cuenta la clasificación del asma, se encuentra que hay un porcentaje de asmáticos entre los diabéticos más o menos concordante con el de asmáticos en la población general, pero variable según la proporción en que se encuentran ambas clases de asmáticos en la muestra, e idem con respecto al porcentaje de diabéticos entre los asmáticos.

Si se toma en cuenta la clasificación se pone en evidencia un hecho notable: todos los casos de concurrencia son de asma intrínseca, y no hay caso alguno de concurrencia de asma extrínseca reportado. Según esto asma y diabetes son dependientes, y no independientes.

de concurrencia encontrados entre los alérgicos eran “asmáticos bacterianos, sin evidencia definida de hipersensibilidad a los alimentos o pólenes”. Era pues asma intrínseca. La concurrencia era simultánea. No presenta datos que permitan clasificar los asmáticos que encontró en el grupo de diabéticos.

En este cuadro se hace evidente la amplia divergencia entre distintos autores. Además, todos carecen de grupo de comparación adecuado.

La prevalencia de asma en la población general es, según diversos autores, de 0,5 a 4,0%.^{7,13,29,30}

La de la diabetes es de 1 a 3%.^{3,4,19,31,32}

^{3,1,34,35,30,37}

Coliman²¹ reporta 5 casos de concurrencia de asma y diabetes. Fueron detectados haciéndole curvas de tolerancia a la glucosa a un grupo de cien alérgicos resistentes al tratamiento. Los 5 casos de concurrencia eran asmáticos. No los clasifica, pero dice que eran resistentes al tratamiento antialérgico y que el rango de sus edades era de 55 a 72 años. Con estos datos debe pensarse que eran intrínsecos. La concurrencia era simultánea.

En total, de 43 casos de concurrencia estudiados por tres autores (cuadro II) todos fueron clasificables como asma intrínseca y la concurrencia fue simultánea. No hubo caso alguno de asma extrínseca que concurriera con la diabetes. Cuando los resultados son tan netos^{35,36} uno se inclina a darles valor. De estos resultados puede plantearse, en hipótesis, lo siguiente:

- Que asma extrínseca y diabetes son mutuamente excluyentes, en intervalos cortos de la vida del paciente.
- Que asma intrínseca y diabetes son mutuamente dependientes, de concurrencia simultánea. Dado que asma intrínseca es un diagnóstico que se hace por exclusión, y lo difícil de su

CUADRO II-A

ESTUDIO PORMENORIZADO DE LOS CASOS DE CONCURRENCIA DE ASMA Y DIABETES

Referencia bibliográfica	Tipo de asma		Tipo de concurrencia	
	Extrínseca	Intrínseca	Simultánea	No simultánea
(22)	0	36	36	0
(27)	0	5	5	0
(28)	0	2	2	0
Total	0	43	43	0

CUADRO II-B

OTRA FORMA DE PRESENTAR EL TOTAL DE LOS DATOS

Tipo de asma	Tipo de concurrencia	Simultánea	No simultánea
Extrínseca		0	0
Intrínseca		43	0

Se hace evidente que todos los casos de concurrencia eran de asma intrínseca, y el tipo de concurrencia era simultánea. También se evidencia que no hubo caso alguno de concurrencia de asma extrínseca y diabetes.

diagnóstico diferencial,¹⁶ no puede descartarse la posibilidad de que en este grupo caigan algunos casos de asma secundaria. Por ejemplo: la insuficiencia respiratoria crónica puede dar lugar a un tipo de asma secundaria. Se ha sugerido que la misma puede ser causa de diabetes³⁷ con lo que se ve que en estos casos hay concurrencia simultánea de asma y diabetes.

Independientemente de que se discutan las similitudes y diferencias en los mecanismos de producción de asma intrínseca y extrínseca, el hecho es que tienen grandes diferencias clínicas, a las cuales es posible agregar, en hipótesis, una más: el diferente comportamiento en la relación de concurrencia con la diabetes.

El modelo para el estudio de la relación de concurrencia entre enfermedades permite hacer una predicción: si asma extrínseca y diabetes son mutuamente excluyentes entre sí, en intervalos cortos de la vida del paciente, entonces, las enfermedades que concurren de forma simultánea o no simultánea alternante con el asma extrínseca han de ser mutuamente excluyentes con la diabetes.

Las distintas enfermedades que integran el grupo de la "alergia" (reacciones de hipersensibilidad inmediata) tienen similitud etiopatogénica con el asma extrínseca, que es una de ellas, con la cual suelen concurrir de forma simultánea o de forma no simultánea alternante.

El estudio del comportamiento de estas enfermedades "alérgicas" con respecto a la diabetes resulta pues interesante.

CUADRO III
ESTUDIO DE LA CONCURRENCIA ENTRE ALERGIA Y DIABETES
REPORTADA EN LA LITERATURA

Referencia bibliográfica	Casos de diabetes			Casos de alergia		
	Total	También alergia	%	Total	También diabetes	%
(28)	1,870	2	0,1	4,762	2	0,04
(41)	1,000	23	2,3			
(42)				4,000	6	0,10
(43)				2,000	5	0,25

Se puede observar la gran variabilidad de los resultados obtenidos por diversos autores.

VI. La concurrencia entre alergia y diabetes

En el cuadro III pueden verse los resultados de algunos autores. Aquí existen también opiniones contrapuestas. Sin embargo, en la literatura existe un informe que puede ayudar a explicar estas contradicciones. *Kern*⁴¹ citado por *Joslin*⁴² “confirmó la creencia de que diabetes mellitus y alergia raras veces concurren en un paciente solo si la frase “al mismo tiempo” es añadida. Sus estadísticas demostraron que la historia médica pasada de los diabéticos mostraba una incidencia de alergia aún superior que la de las personas de la comunidad en su conjunto. Padres diabéticos tendían a tener hijos alérgicos, pero padres alérgicos sólo muy raramente tenían hijos diabéticos. *Kern* comentó que esto era de esperar puesto que diabetes mellitus es una característica recesiva, y alergia es de tipo dominante. En 300 pacientes diabéticos una historia personal de alergia era positiva en un 20,3% de los casos (61 pacientes). En 46 de ellos las reacciones alérgicas habían cesado antes del comienzo de la diabetes. Puede ser añadido que no es extraño que los diabéticos tengan hijos alérgicos puesto que la alergia a menudo se desarrolla en los primeros años de la vida. Además.

la diabetes mellitus no acostumbra a aparecer en niños de personas con alergia puesto que la enfermedad usualmente aparece en la edad madura”.

Al final *Joslin* concluye: “la alegada infrecuencia de los estados alérgicos en asociación con diabetes mellitus es probablemente más aparente que real. Nuestra experiencia sugiere que con una historia clínica más cuidadosa y la indagación de los síntomas alérgicos pasados o presentes, se encontrará que los diabéticos padecen estados alérgicos aproximadamente en la misma proporción que los no diabéticos”. Esto equivale a decir que ambos trastornos serían independientes en probabilidad.

Las conclusiones de Joslin son opuestas a las de Kern. Obsérvese que *Joslin* no distingue entre la concurrencia simultánea y la no simultánea, en tanto *Kern* sí lo hace. Según *Kern* diabetes mellitus y alergia “coinciden raras veces si la frase “al mismo tiempo” es añadida”. Es decir, que distingue entre ambos tipos de concurrencia y según sus datos la concurrencia simultánea de ambos trastornos está disminuida. Eso quiere decir que, estudiando intervalos cortos de la vida de los pacientes, alergia y diabetes mellitus son trastornos mutuamente excluyentes, lo cual concuerda

con la hipótesis formulada en el epígrafe anterior y representa una comprobación de una hipótesis basada en el modelo. *Joslin*, al no distinguir la amplitud de los intervalos de tiempo de la vida de los pacientes que se estudian, parte de una base inadecuada, pues hace una mezcla de datos que no corresponde a la naturaleza del problema. *Kern* no solo estudió intervalos cortos, sino que indagó la historia médica pasada de los diabéticos, y según *Joslin*, “sus estadísticas demostraron que la historia médica pasada de los diabéticos mostraba una incidencia de alergia aún superior que la de las personas de la comunidad en su conjunto”.

Esto equivale a decir que, considerando intervalos largos de la vida de los pacientes,

alergia y diabetes serían enfermedades mutuamente dependientes, lo cual no se contradice con la hipótesis de mutua exclusión en intervalos cortos, como se vio en el epígrafe

IV. (Fig. 2). *La combinación de ambas características permite definir la relación de concurrencia supuesta en hipótesis entre alergia y diabetes, en el intervalo de toda la vida del paciente, como de concurrencia no simultánea.*

Examínese ahora cómo explica *Kern* algunos de sus hechos: “no es extraño que los diabéticos tengan hijos alérgicos puesto que la alergia se desarrolla a menú» do en los primeros años de la vida” y “la diabetes mellitus no acostumbra a aparecer en niños de personas con alergia puesto que la enfermedad usualmente aparece en

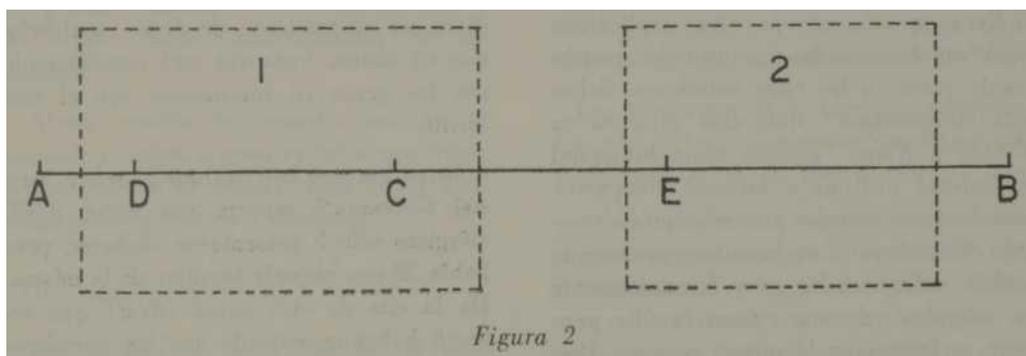


Figura 2

Importancia del intervalo de la vida que se estudia para caracterizar el tipo de concurrencia

Sea el segmento AB el intervalo de toda la vida de un paciente.

Sea el segmento DC el período durante el cual padeció asma extrínseca.

Sea el segmento EB el período durante el cual padeció diabetes.

Si se estudia el intervalo enmarcado en el recuadro (1) se encontrará que el paciente padece asma extrínseca y no diabetes. Si se estudia el intervalo enmarcado en el recuadro (2) se encontrará que el paciente padece diabetes y no padece asma extrínseca. Estudiando el intervalo de toda la vida del

paciente (intervalo AB) es posible encontrar que el paciente ha padecido ambos trastornos.

En tal intervalo asma extrínseca y diabetes son mutuamente dependientes.

Si se mezclan casos sin distinguir la longitud del intervalo de la vida que se ha estudiado en cada uno, y el carácter simultáneo o no de la relación, sucede que en el intervalo corto no hay casos de asma extrínseca entre los diabéticos, en tanto que en el intervalo largo están en proporción mayor que entre la población general. De esta forma la mezcla puede arrojar el resultado de que “los diabéticos padecen estados alérgicos aproximadamente en la misma proporción que los no diabéticos .

la edad madura". Con esta explicación resta importancia a los hechos que encontró. Con ella quiere decir que no hay nada en la diabetes que haga que los diabéticos tengan hijos alérgicos con más frecuencia que los no diabéticos, y que no hay nada en los alérgicos que hace que tengan hijos diabéticos con menos frecuencia que los no diabéticos. Y como éstos fueron sus hechos, se tiene que la explicación que da contradice los hechos que intenta explicar, por lo tanto, no es válida.

Si los padres diabéticos tienen hijos alérgicos con más frecuencia que los no diabéticos, y si los alérgicos tienen hijos diabéticos con menos frecuencia que los no alérgicos, estos son hechos importantes y debe haber algo que los explique.

Kern aportó además otra explicación para sus hechos, de tipo genético, según puede verse en las citas anteriores. Sobre ésta *Abrahamson*⁴³ dice algo más, en su alusión a *Kern*: "aunque asma bronquial y diabetes mellitus a menudo comparten una herencia común, son en cierta extensión mutuamente excluyentes, ocurriendo ambas enfermedades muy frecuentemente en miembros de una misma familia, pero muy raramente en la misma persona. Postuló una relación genética entre ambas y pensó que eran debidas a un defecto en el mismo gene que puede tomar una de dos direcciones opuestas". En esta cita de *Abrahamson* se ve que *Kern*, aunque estudió la alergia en general, particularizó en el asma extrínseca, encontrando al parecer la misma relación que para otros tipos de alergia.

Dado que la relación de susceptibilidad hereditaria parece existir, pudiera tratarse de un trastorno que presenta una evolución a lo largo de la vida del paciente, siendo favorable a que ocurra la alergia y adverso a que ocurra la diabetes en los primeros años de la vida, y presentando una evolución que lo lleva a un extremo opuesto con el decursar del tiempo,

siendo en los años tardíos adverso a la ocurrencia de alergia y favorable a la diabetes.

Este trastorno, aún en los casos en que es patente la susceptibilidad hereditaria, no tiene necesariamente que conducir a ninguna de las dos enfermedades, o puede conducir a una de ellas pero no a la otra, y por otro lado pueden ocurrir ambas enfermedades en personas que no tienen antecedentes hereditarios, siendo todo esto debido al influjo de las circunstancias ambientales.

La hipótesis genética no se contrapone a cualquier otra que pudiera formularse en la que intervengan trastornos del equilibrio endocrinometabólico, sino que se complementa con ella, pues el trastorno referido y que presenta tal evolución pudiera ser un trastorno de dicho equilibrio, que en última instancia está condicionado por los genes en interacción con el ambiente.

Otros autores han trabajado sobre esto. Así *Gutmann*¹⁰ reporta que entre 2.000 alérgicos sólo 5 presentaron diabetes, pero había 38 con historia familiar de la misma. Da la cita de otro autor (*Rost*) que reportó haber encontrado que los miembros diabéticos de familias con alergia no padecían ésta y viceversa.

Dos autores^{40 f 43} han reportado casos de alternancia de asma intrínseca y diabetes. Esto representa una ampliación de la hipótesis anteriormente expuesta. Hay un reporte⁴¹ cuyas conclusiones se contradicen con lo anterior, pero no aporta datos que permitan hacer el análisis necesario.

IV. *Mecanismos posibles para la relación de concurrencia entre alergia y diabetes*

En el epígrafe anterior se trató algo de esto, y prácticamente la discusión ha conducido a suponer la existencia de un trastorno evolutivo que actúa como factor condicionante común de

la alergia y la diabetes, con lo cual se explica su mutua dependencia (conurrencia) que es susceptible de tomar valores extremos en cierto sentido opuestos, de los cuales uno condicionaría la alergia y el otro la diabetes, con lo cual se explica el carácter no simultáneo de la conurrencia.

Además de esas características de la conurrencia de ambas enfermedades, el supuesto trastorno tendría que ser capaz de explicar las características epidemiológicas de cada una de ellas, debe ser desplazado en sentido opuesto al que condiciona cada una de esas enfermedades por muchos de los medicamentos eficaces en el tratamiento de la enfermedad respectiva, y, por definición de factor condicionante, debe ser posible localizar otros factores capaces de actuar como condicionantes de las mismas.

Ahora resulta interesante proceder a estudiar si existe alguna variable que tenga probabilidades de actuar como factor condicionante de alergia y diabetes.

V. *Glicemia y alergia*

La diabetes en la actualidad es considerada como un síndrome endocrinometabólico en el que se atribuye participación importante al páncreas, pero representa un desequilibrio en el que participan también otras glándulas. La hiperglicemia es un síntoma muy notable de la misma, al punto que se ha tomado como criterio diagnóstico. A tal efecto se ha reconocido la importancia de estudiar el comportamiento de la glicemia en el tiempo luego de la administración de glucosa y se ha desarrollado la prueba de tolerancia a la glucosa (PTC) de la cual existen varias modalidades. Al gráfico que resulta se le llama curva de tolerancia a la glucosa (CTG).

En realidad, no se ha llegado aún a aceptar unánimemente ninguna de las modalidades de

la PTG pues todas tienen sus ventajas y sus desventajas, y existen ligeras discrepancias en cuanto a las cifras que delimitan lo normal de lo patológico. Esas discrepancias tienen importancia en cuanto a los casos limítrofes o dudosos, pero no en los casos manifiestos.

Se conoce también que la glicemia no solo puede tomar valores muy altos como en la diabetes, sino valores muy bajos. Con estos valores bajos de glicemia se han relacionado ciertos síntomas neurosíquicos, aunque no existe concordancia en cuanto a aceptar que la hipoglicemia sea la causa de dichos síntomas o un factor que concommita con ellos. Los valores bajos de glicemia ocurren en el tratamiento con insulina y otros agentes hipoglicemiantes, en el curso de ciertos tumores pancreáticos y por otras causas. En realidad, la hipoglicemia constituye hoy día un extenso capítulo de la clínica endocrina.^{49,50,51,52,53,54}

Los trastornos de la glicemia relacionados con valores anormalmente bajos pudieran agruparse en dos grupos:

a) la hipoglicemia reactiva, que consiste en un descenso exagerado de la CTG generalmente a la 4ta. ó 5ta. hora. Si los valores de ayunas son normales se denominan a ésta "hipoglicemia reactiva esencial" para distinguirla de las hipoglicemias que cursan con hipoglicemia de ayuno.⁵⁵

b) las curvas "planas", que consiste en un aumento a las primeras horas después de la ingestión de glucosa menor que lo normal. A éstas se les considera como un "aumento" de la tolerancia a la glucosa, con lo cual se destaca el carácter opuesto de este trastorno al que ocurre en la diabetes.

Ambos trastornos (curvas planas e hipoglicemia reactiva) pueden coexistir, y en realidad es frecuente encontrar curvas planas con hipoglicemia reactiva.

La hipoglicemia reactiva esencial ha venido siendo relacionada con muchos trastornos. Se

han relacionado⁵⁰ un total de 30 trastornos en los que ocurre ésta, entre los que se incluye "asma bronquial" aunque no "alergia" en general. El original a que se refiere⁴³ presentó doce casos, todos de asma extrínseca, en los cuales encontró curvas planas con hipoglicemia reactiva, y todos fueron mejorados en sus síntomas con el tratamiento dietético específico de la misma. A pesar de sus pocos casos, la homogeneidad del grupo que presenta y la uniformidad de sus resultados, así como la respuesta del asma a la terapéutica específica para el trastorno de la glicemia, confieren valor a su trabajo. Según *Abralianson*⁴³ sería posible afirmar que asma extrínseca es mutuamente excluyente (en intervalos cortos) con la diabetes ya que sus CTG tienen características opuestas. Concluye que se puede afirmar que las CTG planas constituyen una condición necesaria pero no suficiente para que el asma extrínseca ocurra.

Son varios los reportes que afirman la existencia de CTG planas en enfermos alérgicos.^{28,57,63} Otros autores^{64,65} han encontrado CTG planas tanto en el transcurso de los síntomas alérgicos como en el síndrome de tensión premenstrual, con lo que explican la mayor frecuencia con que ocurren los síntomas alérgicos durante dicho síndrome. Otros reportan valores de glicemia en ayunas, bajos o en el rango normal bajo en pacientes asmáticos y alérgicos en general.^{66,67} *Eiselberg*⁶⁸ "probó que durante el *shock* anafiláctico experimental disminuye la glicemia". *Urbach*^{9,10} y *Waldott*¹⁰ "encontraron durante el paroxismo alérgico elevación inmediata pero fugaz de la glicemia seguido de prolongada hipoglicemia". *Wilmer and Miller*²⁸ estudiaron un grupo de pacientes con hipersensibilidad a alérgenos externos y otro con asma intrínseca. Ellos concluyen que tanto unos como otros difieren de lo normal en el comportamiento de la CTG y que entre los pa-

cientes sensibles a alérgenos externos y los asmáticos intrínsecos hubo diferencias. Las CTG de estos últimos muestran una disminución de la tolerancia a la glucosa en la primera hora en comparación con un grupo control normal, al contrario de los que tienen reacción a alérgenos externos, en los que encontraron aumento de dicha tolerancia.

*Wagner and Rackernann*⁷¹ concluyeron en un estudio de 24 sujetos asmáticos y de fiebre del heno (coriza) que sus curvas dieron todas uniformes y normales. No se precisa el tipo de asma de los 7 asmáticos presentes. Tampoco mencionan cuáles son los criterios de normalidad que usaron. En fin, se hace imposible someter sus resultados a un análisis crítico.

*Balletero y col.*⁷² encontraron un elevado porcentaje de CTG planas en 42 enfermos alérgicos. Las curvas de los que padecían diferentes trastornos alérgicos tuvieron diferencias entre sí.

Según se ha observado muchos autores concuerdan en que cierto tipo de alteración de la CTG opuesta a la que se encuentra en la DM se presenta en el asma extrínseca y la alergia en general. Esto era predecible según el modelo expuesto en¹ y significa que, al igual que una disminución de la tolerancia a la glucosa es condición necesaria para que la diabetes ocurra, un aumento de la misma pudiera ser condición necesaria para la ocurrencia del asma extrínseca y otros trastornos alérgicos. De esta forma la CTG explicaría la no simultaneidad de la concurrencia entre dichos trastornos.

Las diferencias reportadas por *Balletero y col.*, entre las CTG de los distintos trastornos alérgicos pueden ser explicadas, pues aunque todos tengan de común el substrato alérgico, tienen diferencias clínicas y en sus mecanismos de producción a los cuales pueden corresponder diferencias en la morfología de la CTG correspondiente y/o en su comportamiento fren-

te a ciertos estímulos relacionados con el control de la glicemia.

El tipo de CTG reportado en los asmáticos intrínsecos es compatible con la relación de concurrencia simultánea encontrada entre este trastorno y la diabetes.

VI. *Más datos acerca del posible papel de un trastorno evolutivo de la regulación de la glicemia como factor condicionante común del asma extrínseca y la diabetes*

El conocido efecto hiperglicemiante de muchos de los medicamentos más eficaces en el tratamiento del asma extrínseca y la alergia en general^{67,73} así como el no menos conocido efecto hipoglicemiante de los medicamentos antidiabéticos son datos a favor de la hipótesis propuesta. En nuestro país *De Los Santos*⁶⁷ ha presentado una hipótesis acerca del papel etiopatogénico de la glicemia en el asma extrínseca.

En cuanto a las características epidemiológicas del asma y la diabetes, actualmente se acepta,^{74,75,76,77,78,79,80} que en edades tempranas la tolerancia a la glucosa suele estar normal o aumentada, y en edades tardías disminuida.

Esto puede explicar la mayor prevalencia de la alergia en edad temprana y de la diabetes en edad tardía, en base a la hipótesis de que la glicemia actúa como factor condicionante común de ambas.

Hay otro aspecto que resulta interesante: tal parece que el trastorno de la regulación metabólica que caracteriza a la diabetes es susceptible de pasar por una evolución en el paciente.^{81,82,83,84} En orden retrospectivo se tiene que en los pacientes con cifras elevadas de glicemia en ayunas la CTG no demuestra hipoglicemia reactiva; en ocasiones sí lo hace en pacientes con diabetes clínicamente establecida en remisión; existen pacientes con una primera fase de la CTG diagnóstica de diabetes e

hipoglicemia reactiva en la cuarta, quinta o sexta hora; parece haber evidencia de que los pacientes con ese tipo de curva tienen mayor probabilidad de evolucionar hacia la diabetes clínica. Es más, se han reportado casos en los cuales una CTG inicialmente "normal" con hipoglicemia reactiva se trocó en otra típicamente diabética, también con hipoglicemia reactiva.
85,86,87,88

O sea, tal parece que la diabetes clínica es el punto culminante de un trastorno de la regulación del metabolismo, capaz de evidenciarse por alteraciones de la glicemia, que atraviesa por diversas etapas, que son las siguientes, en orden cronológico:

- CTG "normal" con hipoglicemia reactiva ;
- CTG diabética con hipoglicemia reactiva ;
- cifras altas de glicemia en ayunas y descompensación clínica de la diabetes.

Hasta aquí las cosas como parecen ser aceptadas en la actualidad.

Si a esto se adiciona una cuarta etapa que preceda a todas las demás, constituida por CTG "plana" con hipoglicemia reactiva, se tiene un cuadro evolutivo que permite explicar muchas de las cosas discutidas aquí. Al considerar la curva plana con hipoglicemia reactiva como una fase previa a la secuencia anterior, se está ante la presencia de un trastorno único de la regulación de la glicemia, o mejor dicho, del metabolismo, capaz de evidenciarse por alteraciones de la glicemia, que permite explicar por qué el asma extrínseca y la alergia en general tiene mayor prevalencia en edades tempranas de la vida en tanto la diabetes la tiene en edades tardías, y porqué el individuo alérgico tiene mayor probabilidad de ser diabético.

Al ser un único trastorno el que padecen tanto el alérgico como el diabético, por un posible mecanismo genético, los hijos tanto de unos como de otros tienen mayor probabilidad

de ser alérgicos, que es el tipo de enfermedad que viene condicionado por la primera fase del trastorno, en tanto que es difícil encontrar diabetes en ellos, a menos que se les siga hasta edades tardías

No solamente es razonable la secuencia propuesta, sino que concuerda con la reportada ocurrencia de una mayor concentración de insulina plasmática en los estados previos a la diabetes.^{89,90} Si se comprobara la existencia que se ha reportado de un factor tímico con actividad insulínica,⁹¹ citado por⁹² esto tal vez pudiera tener relación con la participación del timo en los procesos inmunitarios⁹³ cuya alteración es tan conocida en los procesos alérgicos.

Además, debe señalarse que el tratamiento dietético para la hipoglicemia reactiva esencial es similar al que se usa en la diabetes: ambos son pobres en hidratos de carbono y ricos en grasas y proteínas, aconsejándose en ambos la regularidad y fraccionamiento de las comidas. Recientemente se atribuye importante papel a un trastorno de los receptores betadrenérgicos en la patogenia tanto del asma como de la diabetes. No pudieran ambos hechos tener relación. Esto puede ser base de interesantes hipótesis de trabajo.

La existencia de otras variables con posibilidad de estar actuando como factores condicionantes del asma extrínseca ha sido comentada^{43,79,94,95,96,97} por diversos autores. De comprobarse las hipótesis expuestas en este trabajo, sería natural proseguir a valorar el papel de éstos y las interrelaciones entre ellos.

Figura 3-A

Representación gráfica del hecho encontrado por Kern de que los padres diabéticos tienen hijos alérgicos con más frecuencia que los padres no diabéticos

Sea A -f- el conjunto de los padres que tienen hijos alérgicos.

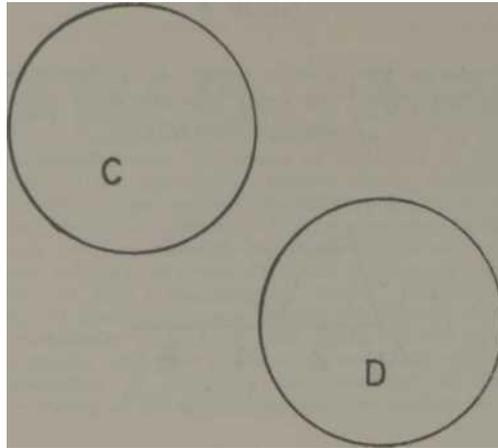
Sea B el conjunto de los padres diabéticos.

Simbólicamente esta situación se representa así:

$$P(A/B) = P(A) \Leftrightarrow P(B/A) = P(B)$$

Esta situación no se explica por el hecho de desarrollarse la alergia a menudo en los primeros años de la vida, lo cual querría decir que el hecho de ser diabético no influye sobre el hecho de tener hijos alérgicos, y contradice el hallazgo de Kern. Esta situación se representaría simbólicamente así:

$$P(A/B) > P(A) \Leftrightarrow P(B/A) > P(B)$$



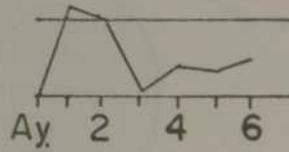
Agradecimiento'. Al Dr. *Julio De los Santos*.*
por haberme suministrado parte importante de
la bibliografía; por haberme guiado con mano de
maestro por los complicados caminos de la

alergia por la cuidadosa revisión que hizo del
manuscrito original de este informe; por el calor
humano de su amistad, y sobre todo, por haber
sido, en nuestro país, un *pionero* de muchas de
estas ideas.

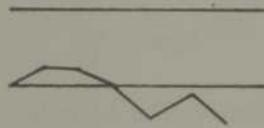
Figura 4

Idea básica de un trastorno que, siendo capaz de evolucionar por distintas etapas a lo largo de la vida del sujeto, en cada una de estas etapas puede condicionar trastornos distintos.

(1)
CTG normales.

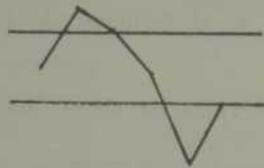


(2)
CTG "planas"
con hipoglicemia
reactiva.

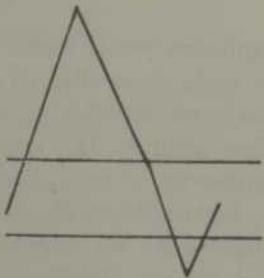


..... Alergia

(3)
CTG "normales"
con hipoglicemia
reactiva.

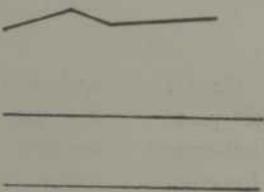


(4)
CTG diabéticas
con hipoglicemia
reactiva.



..... Diabetes clínica
o química

(5)
CTG diabéticas
sin hipoglicemia
reactiva.



..... Diabetes clínica
descompensada

SUMMARY

Reyes Pullés, J. M. *The concurrence relation between asthma and diabetes mellitus* Rev. Cub. Med. 13 : 6, 1974.

The relation among asthma, allergy and diabetes is a complicated subject, which explains why so many contradictions have appeared in literature, to such an extent that there is not a common agreement about it. Nevertheless, it is possible to find an order in such a complex question. This has been attained during the course of this work by using the model proposed by the author for the study of the concurrence relation among diseases. Thus, the significance of distinguishing the concurrence types and the clinical varieties of the diseases under study has been proved, since distorted results are obtained if acted otherwise. In the bibliography reviewed a base has been found to set forth several hypotheses which can be submitted to trial by simple experiments, at least partially, although the direct evidence of some of these could require more complex experiments, as long term follow-up studies. Practical implications of all this range from the possibility of finding a simple means, the glucose tolerance curve (GTC) for detecting the diabetic disturbance in a very early stage, to the possibility of finding new therapeutic resources for asthma and new prophylactic means for diabetes. Theoretical implications range from the possibility of deepening our knowledge on both diseases to that of providing a better understanding of the general mechanisms leading to the disease.

RESUME

Reyes Pullés, J. M. *Le rapport de concurrence entre l'asthme et le diabète sucré (diabète mellitus)*. Rev. Cub. Med. 13: 6, 1974.

Le rapport entre l'asthme, l'allergie, et le diabète est un sujet très compliqué, c'est pourquoi il existe dans la littérature bien des contradictions à ce propos. Cependant, il est possible de trouver un ordre dans cette complication. Au cours de ce travail on a essayé, au moyen de l'utilisation d'un modèle pour l'étude du rapport de concurrence parmi les maladies récemment proposé par l'auteur, de trouver cet ordre. Ainsi, on a pu constater l'importance qu'il y a dans la façon de distinguer les types de concurrence et les variétés cliniques des maladies en voie d'étude, autrement les résultats obtenus seront altérés. Dans la bibliographie consultée, on a trouvé la base pour formuler les hypothèses pouvant être soumises à une épreuve par des expériences simples, bien que la vérification directe de quelques unes puisse nécessiter d'expériences plus complexes, comme par exemple une poursuite à long terme. Dans les implications pratiques, il existe la possibilité de trouver un moyen simple, une courbe de tolérance (CTG) pour détecter le trouble diabétique dans une étape très précoce, ainsi que la possibilité de trouver de nouvelles thérapeutiques pour l'asthme et de nouveaux moyens prophylactiques pour le diabète. Les implications théoriques peuvent nous permettre d'approfondir dans ces maladies, et aussi nous proportionner une plus grande compréhension des mécanismes généraux conduisant à la maladie.

FE3KME

Peñec Hyfiec X. M. *CooTHomeHHe KOHKypeHUHH actmh h caxaphoro juratieTa*. Rev Cub Med 13: 6, 1974.

OTMenaETcn, *ito cbh3b Meayiy acmoñ, ajuiepraen n jniatieTOM HBjHeTCH bo- npOCOM CJIOSHHM, B CBH3II C HeM CTaHOBHTCfl IIOHHTHHM OOT&mOe KOJIJWeCTBO nnoTiiBope'qHñ, KOTopoe OTpasaeTCH b JiHTepaType, RO TaKoi cTeneHH, sto He cymecTByeT jio cinc nop'otimero MHeHw Ha Ter^y. OflHaKO, bo3mo@ho yc- TaHOBHTB nopnjOK b st-om CJIOSHOM jiejie. 3to yjiajiocB, b Hameii paóTe, nocpenTBOM npHMeHeHHH Mojiem *px* m cooTHoneHHH KOHKypeHna MeKpy 3a<5ojieBaHiMMHt n pe juróse hooü He#aBHO aBTopoM. Tan, yjiaJiocí. ycTa- hobhtl 3Ha^eHiie npaBBüBHoro onfleJieHHH bhaob KOHKypeHna h KJXHHjnc- khx pa3HOBHjmOCTe2 tíojie3neñ, nojuiesautnx M3yqeHmo, Taic KaK mane mojk- ho npiDCOBHTB k HCKasteHHHM pe3yjiBTaTaM. B npocMOTpeHHOM JiHTepaType on- napyseHH naHHHe, n03B0junawie npe,iyiojKHti> HeckOJitKO ranoTe3, Ko-ropae MOiyT nnoBepHTcH nyTeM npocTHX oiihtob, mm no MeHimefi Mepe b ^acTHO- ctu, xoth HenocejcTBeHHaH nnoBepKa HeKOTOpax H3 hhx moxet TpeóBaTB óojiee cjiokhhx oiihtob, KaK Hanpmie eojitidc cpokob HadjnoseHHH. IipaKTH- qecKoe 3Ha^eHiie npeyiojseHHoro oxBaraBaET ot bosmoxhocth pacnojiaTa. npocTHM MeToa - kphboii TOJiepaHTHOCTH k ivncK03e (KTT) - iüih ono3HaBa- hm juaóeTiraecKoro pacTPOHCTBa Ha BecBMa pairneM 3Tane, po bosmoshoc- th HañTH HOBHe TepanesTiraecKi-ie pecypcH juñ óoptón npoTHB acTMH h ho- Bue npoftHjaKTOTecKHe cpenCTBa npoTHB juiaaeTa. TeopeTirecKoe 3HaneHHe jiaeT bosmoxhoctb yTjiyóJiHTt HaniH 3HaHiw oó 3Tiix jcByx 3aóojieBaraix h Bep.eT k tíojiee nojmowy npejrcTaBjieHHK) o<5 o<5jmix MexaHH3f.rax, icoTopae bh- 3UBaE)T jiaHHoe 3atiojieBaHiie.

1. —*Reyes Palles, J. M.* La relación de concurrencia entre enfermedades: su estudio y significación. *Rev Cub Med* 12: 195-205, 1973.
2. —*Pardiñas, F.* Metodología y técnicas de investigación de ciencias sociales. Ed. Ciencias Sociales, pp. 17, La Habana, 1971.
3. —*Manual Merk, E. R.* La Habana. 196r-, reimpresión de la 3ed., en español, de la 10a., en inglés, 1961.
4. —*Pons, P.* Tratado de patología y clínica médicas. Ed. Salvat. S. A. España, 1963.
5. —*Harrison, T. B.* Medicina interna. 3ed., en español, E. R. La Habana, pp. 1265, La Habana, 1968.
6. —*Gordon, B. L.* Clínica cardiopulmonar, 2ed. Edit. Científico-Médica, Barcelona, 1966.
7. —*Arasa, F.* Tratado de alergia. Edit. Científico-Médica, Barcelona, 1960.
8. —*Derbes and Engelhardt.* Treatment of bronchial asthma. Ed. J. B. Lippincott Co., pp. 16, 1946.
9. —*Unger.* Bronchial asthma. Ed. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1946.
10. —*Vaughan, V. C. en IF. E. Nelson.* Tratado de pediatría, E. R., pp. 1733, tomo II, La Habana, 1969.
11. —*Cecil-Loeb.* Tratado de medicina interna. ED. Cooperativa del libro. FEU, La Habana, 1961, reimpresión de la lued.
12. —*Segal, M. S. y B. E. Weiss.* Conceptos actuales sobre tratamiento del paciente con estado asmático. *Clin Med North Am.* E. R. La Habana, pp. 373, 1968.
13. —*Forreras Valenti.* Medicina interna, E. R. La Habana, reimpresión de la 6ed., en español, pp. 590 y 1758, 1962.
14. —*Criep, L. H.* Inmunología clínica y alergia. Ed. Paz Montalvo, Madrid, pp. 405, 1964.
15. —*Suinejord, O.* Definitions of asthma: a critical review. *Asthma Res* 2: 4, 283, 1965.
16. —*Delos Santos, J.* El problema del asmático en Cuba. *Rev Cub. Med.* 5: 4, 1966.
17. —*De los Santos, J.* Tratamiento integral del paciente asmático. *Rev. Cub. Med.* 2: 2-6, 1963.
18. —*Joslin, E. P. et al.* The treatment of diabetes mellitus. Lea & Febiger, Phila, pp. 478, 1940.
19. —*Idem,* pp. 405-6, 1959.
20. —*Jarvineen.* *Ann. Med. Intem. Fenn.* 39: 240, 1950.
21. —*Kónig, F.* Coincidencia de diabetes mellitus and bronchial asthma. *Medizinische Klinik* 31: 545, 1935.
22. —*Helander, E.* Asthma and diabetes. *Acta Med. Scand.* 3: 162, 1958.
23. —*Diehm.* *Med. Klin* 31: 545, 1035. (Cit. por 22).
24. —*Hajos, C.* (Cit. por 22)
25. —*Peipers, A.* *Monatschr Unfallheilkd* 40: 346, 1935. (Cit. por 22).
26. —*iffitts.* *Lancet* 1: 275, 1934.
27. —*Goltman, A. M.* Diabetes mellitus as a factor in intractable asthma. *South Med. J.* 35: 854, 1942.
28. —*Wilmer and Miller.* Recent advances in the diagnosis and treatment of allergic diseases. *South Med J* 29: 197, 1936.
29. —*Vaughan, J. V. T.* Practice of allergic. St. Louis, 1939. (Cit. por 22).
30. —*Rackemann, F. M.* Clinical allergy. New York, 1931. (Cit. por 22).
31. —*Forreras Valenti.* Medicina interna, E. R. La Habana, reimpresión de la 6ed., en español, pp. 1270, 1962.
32. —*Arasa y col.* Tratado de alergia. Edit. Científico-Médica, Barcelona, 1960.
33. —*ffitkerson and Krall.* *J Am Med Assoc* 152, 1332, 1953. (Cit. por 19).
34. —*Oakley, et al.* Clinical diabetes mellitus and its biochemical basis. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968.
35. —*Maleo de Acosta, O. et al.* Características epidemiológicas de la diabetes mellitus en un sector urbano de salud. *Rev. Cub. Med.* 12: 1, 1973.
36. —*Amaro Méndez, S. et al.* Frecuencia de la diabetes mellitus en Cuba según el registro de consumidores de productos antidiabéticos. *Bol. Hig. Epid.* 11: 1, 1973.
37. —*Rojas Ochoa, F.* Epidemiología de la diabetes mellitus, en *Mateo de Acosta, O.* Diabetes Mellitus. Ed. Ciencia y Técnica, La Habana, 1971.
38. —*Freund, E. J.* Estadística elemental moderna, 2ed. Empresa ediciones en colores, La Habana, pp. 7, 1960.
39. —*Schwartz, D.* Métodos estadísticos para médicos y biólogos. Traducción del profesor A. González, CNIC, Habana (edición mimeografiada), 1973.
40. —*Gómez Valdés, A.* La insuficiencia respiratoria crónica: otra causa de diabetes mellitus. *Rev. Cub. Med.* 10: 1, 1971.
41. —*Ktsch, G. C. R.,* 1er. Congr. Intemat. IV Allergie. Basel, 1952. (Cit. por 22).
42. —*Swern, J.* *Allergy* 2. 375, 1931. (Cit. por 19).
43. —*Gutmann, M. J.* Antagonism between allergic diseases and diabetes mellitus. *JAMA* 152: 16, 1572, 1953 (resumen).
44. —*Kern.* Studies in heredity in allergy and diabetes. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 49, 23, 1934.
45. —*Joslin, E. P. et al.* The treatment of diabetes mellitus, Lea & Febiger, Phila, pp. 404-5, 1959.
46. —*Abrahamson, E. M.* Asthma, diabetes mellitus and hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol* 1, 402, 1941.
47. —*Sánchez Medina, M. y J. Cortázar.* Co-existence of allergy and diabetes. *J. of Asthma Res.* 3, 3, 1966.
48. —*Malins, J.* Clínica de diabetes mellitus. Ed. Eyre & Spottiswoode Ltd. London, pp. 25, 1968.
49. —*Marks, V. y F. Clifford Rose.* Hipoglucemia. Ed. Toray, S.A. Barcelona, 1967.
50. —*Oakley, et al.* Clinical diabetes mellitus and its biochemical basis. Blackwell Scientific Publications, Oxford, cap. 27, 1968.
51. —*Marble, A. en E. P. Joslin et al.* The treatment of diabetes mellitus Lea & Febiger, Phila. pp. 314-347, 1959.
52. —*Harrison, T. R.* Medicina interna, 3ed., en español, E. R. La Habana, pp. 659, 1968.
53. —*Duncan, C. G.* Diseases of metabolism. 5th. Ed. W. B. Saunders Co. Phila. and London, cap. 12, 1964.
54. —*Arce Hidalgo, B.* Estados hipoglucémicos, en

- Mateo de Acosta, O. Diabetes mellitus. Ed. Ciencia y Técnica, La Habana, 1971.
55. —Marks, V. y F. Cufford Rose. Hipoglicemia. Ed. Toray, S.A. Barcelona, pp. 154, 1967.
 56. —Idem, pp. 171.
 57. —Barber, H. W. y G. H. Oriol. Lancet 2: 1009, 1928.
 58. —Ohler, J. (Cit. por 27).
 59. —Black. (Cit. por 27).
 60. —Erikson, L. Acta Ped. 40: 116 (sup. 83), 1951. (Cit. por 72).
 61. —Ramírez, et al. (Cit. por 27).
 62. —Reyes, J. M. y col. Glicemia y Estados disreactivos. Informe preliminar. Rev. Cub. Med. 9: 119-125, 1970.
 63. —Carta firmada J. F. The Letters of the International Correspondence Society of Allergists 33: 63, 1970.
 64. —Groeger, R. J. The Letters of the International Correspondence Society of Allergists 33: 98, 1970.
 65. —Morton, H. F. y col. J. Obstet & Gynec. 65, 1182. 1953. (Cit. por 72).
 66. —Edwards, M. H. y col. Am. J. Obstet. Gynecol. 70: 1129, 1955.
 67. —De los Santos, J. Metabolismo de los hidrocarbonados en relación con el asma. Tratamiento del estado asmático con glucosa por vía intravenosa. Rev. Vida Nueva LXVII, 6, 1951.
 68. —Eiselberb, K. P. Wien Klin Wochenschr 53: 790, 1940. (Cit. por 72).
 69. —Urbach, E. Alergia. Ed. Salvat, Barcelona, pp. 72, 1950.
 70. —Walbdott, G. L. y col. J. Allergy 10: 220, 1939. (Cit. por 72).
 71. —IVagner, H. and F. M. Rackemann. J. Allergy 8, 353, 1937.
 72. —Herraiz Ballester, L. y C. Rodríguez Fontela. Comportamiento de la glucemia en los enfermos alérgicos. La Sem Med 68: 1074, Buenos Aires, 1961.
 73. —Townley, R. C. y Solenke. The effect of agents used in the treatment of bronchial asthma on carbohydrate metabolism and histamine sensitivity after beta-adrenergic blockade. JA 2: 71, 45, 1970.
 74. —Campagnoli, M. y col. Sem. Med. 122: 458-60, 1963.
 75. —Beaser, S. B. Clinical States with decreased glucose tolerance. JAMA, 199: 990-1, 1967.
 76. —Beaser, S. B. Diagnosis of early diabetes mellitus. JAMA 199: 835-6, 1967.
 77. —Knick, B. Diagnosis of diabetes. Definition and classification of D.M. Ed. C.F. Boehringer & Gmb H. Maunheim, Germany, pp. 42, 1967.
 78. —Andós, R. et al. Effect of aging on carbohydrate metabolism, en Camerini-Dávalos and Colé, Early Diabetes (suppl. 1). Academic Press, New York and London, pp. 349, 1970.
 79. —Serantes, N. A. y L. J. Cardonnet. Diabetes. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, pp. 16, 1970.
 80. —Rilliet, B. Reflexions sur le diabete des gens ages. Rev. Med. Suisse Romande 9119: 599-606, 1971.
 81. —Marble, A. Early stages of the diabetic state: Definition and concepts en Camerini-Dávalos and Colé. Early Diabetes (suppl. 1). Academic Press, New York and London, 1970.
 82. —Camerini-Dávalos and col. Prospective diagnosis of diabetes, en Camerini-Dávalos and col. Early Diabetes (suppl. 1). Academic Press, New York and London, pp. 327-8, 1970.
 83. —Knick, B. Diagnosis of diabetes. Definition and classification of DM. Ed. C.F. Boehringer & Bmb H. Maunheim, Germany, pp. 9, 1967.
 84. —Mateo de Acosta, O. Diabetes mellitus. Ed. Ciencia y Técnica, La Habana, pp. 9, 1971.
 85. —Idem, pp. 525.
 86. —Malins, J. Clinical diabetes mellitus. Ed. Eyre & Spottswode Ltd. London, pp. 441, 1968.
 87. —Farbwerke, 11. Detection precoce du diabete. Laboratoires Hoechst, Somsdia, S.A. Paris pp. 41 (sin fecha).
 88. —Marks, V. y F. Clifjord Rose. Hipoglicemia. Ed. Toray, S.A. Barcelona, pp. 177, 1967.
 89. —Serantes, N. A. y L. J. Cardonnet. Diabetes. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, pp. 333, 1970.
 90. —Steinke, J. et al. Studies on insuline-like serum activity (ILSA) in prediabetes and early diabetes. Diabetes 12: 502.
 91. —Pansky et al. Insulin-like thymic factor. Preliminary report. Diabetes 14: 325, 1965.
 92. —Arce Hidalgo, B. Estados hipoglicémicos, en Mateo de Acosta, O. Diabetes mellitus. Ed. Ciencia y Técnica, La Habana, pp. 516-7, 1971.
 93. —A Ciba Foundation Symposium. Thymus: Experimental and Clinical Studies. J. & Churchill Ltd. London, 1966.
 94. —De los Santos, J. Factores endocrinos condicionantes del asma alérgica. Rev. Confed. Med. Panam. 5: 267, 11, 1964.
 95. —De los Santos, J. Alergia, y el sistema endocrino: asma-ovarios. Rev. Med. Cub. 55: 4 252, 1944.
 96. —Bodansky, O. Biochemistry of diabetes, 2nd. Ed. MacMillan, New York, 1957.
 97. —De los Santos, J. La tensión arterial en relación con la alergia. Rev. Cub. Med. 2, 1, 1963.