

Prediabetes. Períodos de la diabetes mellitus

*Dr. Iván Molina V.

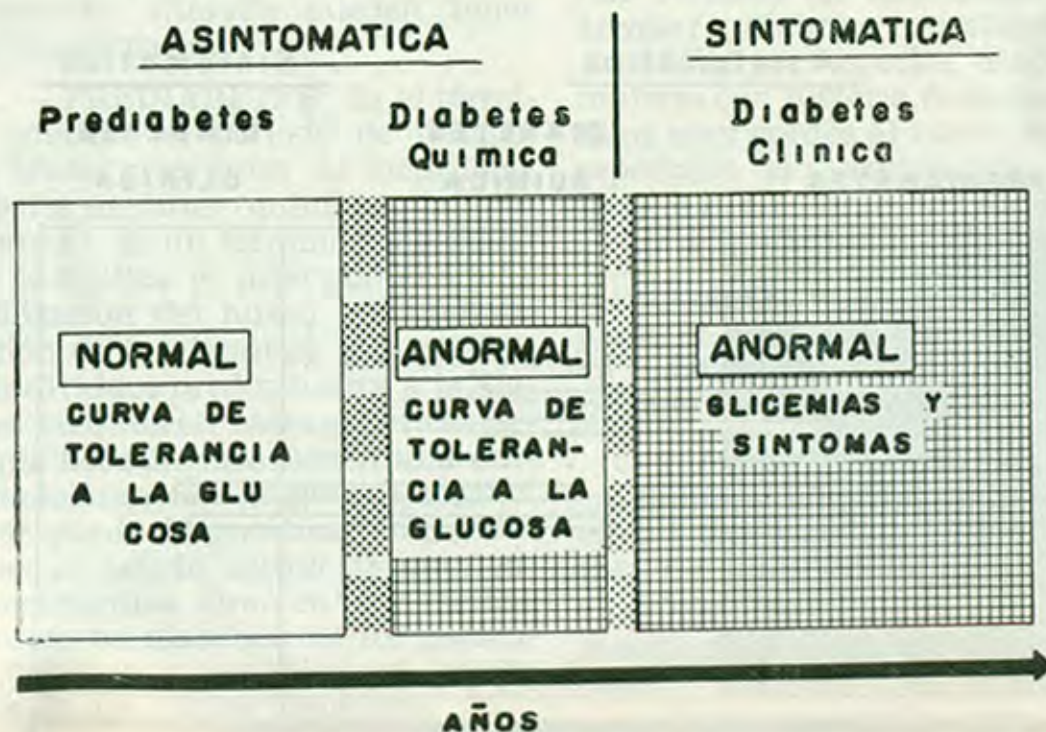
Durante los últimos años ha sido evidente a los investigadores de que la hiperglicemia, o aún una simple anomalía poco importante de la curva de glicemia, ya es hallazgo tardío en el desarrollo del estado diabético. Se ha comprobado el concepto de Naunyn sobre la índole hereditaria de esta enfermedad. La naturaleza del cambio genético todavía se desconoce, pero lo que sí sabemos es que el individuo con diabetes posee uno o más genes alterados. Según lo anterior, la diabetes es una "enfermedad molecular" en la cual impor-

tantes "componentes" celulares faltan, están severamente perturbados o se han perdido.

Si no se conoce el material hereditario que reciben los diabéticos, se puede intentar controlar el efecto que tiene sobre ellas en el período durante el cual solo hay una anomalía latente. Este lapso, desde la concepción hasta la primera curva de glicemia anormal, recibe el nombre de período prediabético. Prediabetes significa "antes de la diabetes" y puede definirse arbitrariamente co-

CUADRO N° 1

DIABETES



mo el estado de aquellas personas que acabarán desarrollando diabetes, pero en quienes no puede demostrarse una anomalía del metabolismo de los hidratos de carbono con una curva de tolerancia a la glucosa (oral o intravenosa) ni después de administrar esteroides. Esta resistencia dinámica a la diabetes, (7) que no siempre tiene éxito, caracteriza lo que se llama hoy el período prediabético.

Evidentemente, este período de prediabetes precede la etapa de diabetes "química", en la cual no hay síntomas, la glicemia en ayunas es normal, pero la curva de glicemia es anormal (con esteroides, embarazo, infección, situaciones de alarma, etc., o sin ellos). Esta etapa de diabetes química señala el término de

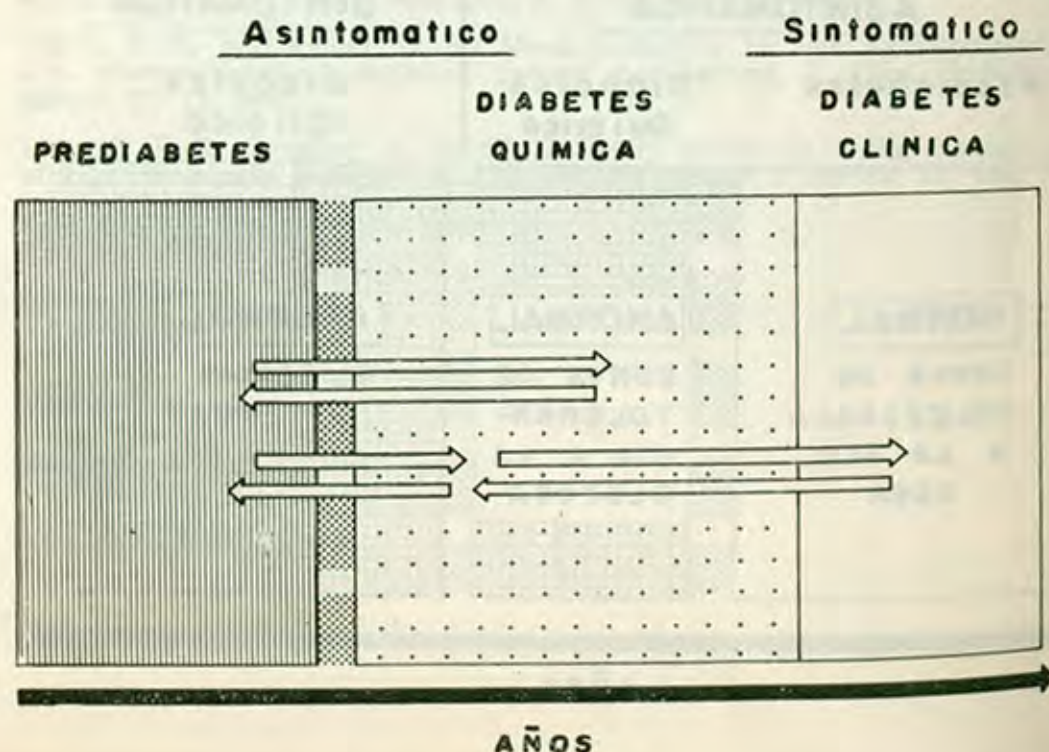
la batalla para resistir el desarrollo de la diabetes y constituye el período más temprano en el cual puede demostrarse una curva de glicemia anormal.

La etapa final es la de diabetes clásicamente manifiesta o sintomática (aguda o crónica) la cual es característico que las glicemias en ayunas dan valores altos.

(Cuadro N° 1).

Estos tres períodos, desde la prediabetes a la diabetes sintomática manifiesta, no son necesariamente progresivas y seriadas; el proceso en algunas puede volver a etapas anteriores (por ejemplo, de la diabetes química a la prediabetes), y esto puede ocurrir sin cambio en el peso corporal ni en el tratamiento. Los

CUADRO N° 2 D I A B E T E S



cambios en el estado de la enfermedad, y en particular de diabetes manifiesta a diabetes química asintomática, son conocidos desde hace años. (Cuadro Nº 2).

Para definir los períodos de la diabetes mellitus un Comité de expertos Diabetólogos a pedido de la Asociación de Diabetes de los Estados Unidos aconseja la siguiente clasificación:

CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS GENETICA

Basada en anormalidades en el metabolismo de los hidratos de carbono. El progreso y la reversión de un estado o período al siguiente puede no presentarse nunca, ser muy lento en varios años o hacerse rápidamente. Esta clasificación no tiene en cuenta la presencia o ausencia de enfermedad vascular. Hay pacientes que con una curva de tolerancia a la glucosa normal o muy ligeramente alterada pueden tener microangiopatía.

1. — **PREDIABETES:** Es el término aplicado al período de tiempo, que transcurre antes de identificar diabetes mellitus (química o latente y franca). Es un término conceptual que identifica el intervalo entre la fertilización del huevo y la demostración de intolerancia a la glucosa en individuos predispuestos a la diabetes mellitus en bases genéticas pero que actualmente tienen una curva de tolerancia a la glucosa normal. No se puede diagnosticar con certeza en el estado actual de nuestros conocimientos sino en un mellizo idéntico no diabético de un paciente diabético y posiblemente en los hijos de dos padres diabéticos.

2. — **SOSPECHA DE DIABETES:** (incluye hiperglicemias con el

"stress"). Son personas que transitoriamente presentan intolerancia a la glucosa con ciertas situaciones fisiológicas ó patológicas y especialmente si hay historia familiar de la enfermedad.

Los síntomas debidos a hiperglicemia severa que se presentan durante períodos de "stress" se deben considerar como diabetes mellitus franca hasta que no se demuestre lo contrario. Los trastornos sintomáticos o asintomáticos se deben reevaluar luego de la completa y total desaparición del "stress". La intolerancia a los hidratos de carbono en las siguientes entidades deben en particular exigir una evaluación prolongada:

a) Embarazo. El término diabetes mellitus gestacional indica presencia de una curva de tolerancia a la glucosa diabética que vuelve a lo normal en el post-partum. En estas pacientes los estudios posteriores han revelado un alto riesgo de desarrollar diabetes posteriormente (también se sospecha diabetes en mujeres con historia de haber tenido hijos muy gordos al nacer, abortos a repetición sin explicación, muerte fetal y neo-natal e hidramnios).

b) Obesidad. Pacientes francamente obesos, con curva de tolerancia a la glucosa diabética que vuelve rápidamente a lo normal con una pérdida de peso moderado.

c) Infecciones, trauma, accidentes vasculares, quemaduras, desnutrición y trastornos emocionales severos.

d) Tratamiento con agentes farmacológicos como corticoides o tiazidas.

e) Endrocrinopatías como la acromegalia, síndrome de Cushing, hipertiroidismo y feocromocitoma.

También se debe sospechar la diabetes en viejos sin síntomas o signos de la enfermedad pero con curva de tolerancia a la glucosa que en un individuo más joven se consideraría anormal.

3. — **DIABETES QUIMICA O LATENTE:** Son personas asintomáticas. La glicemia en ayunas puede estar elevada aunque usualmente es normal y la glicemia post-prandial está frecuentemente anormal. La curva de tolerancia a la glucosa o la intravenosa hechas sin "stress" dan resultados en los niveles aceptados de diabetes mellitus.

4. — **DIABETES MELLITUS FRANCA O ABIERTA:** Es la diabetes común con o sin resistencia a la insulina o predisposición a la Ceto-sis. Hay hiperglicemia en ayunas. Puede haber síntomas por la hiperglicemia y glicosuria. No se necesita curva de tolerancia a la glucosa para su diagnóstico.

INDIVIDUOS SUSCEPTIBLES A PREDIABETES

Sólo en muy pocos casos se puede estar seguros de que hay estado prediabético en presencia de una curva de glicemia normal. Algunos de estos son los siguientes:

A. — El gemelo idéntico no diabético de un paciente diabético.

B. — Los individuos con diabetes en familiares cercanos. Según Steinberg, (14) la posibilidad de que una persona tenga tendencia genética a la diabetes es de aproximadamente 100 por 100 para personas que tienen ambos progenitores diabéticos; 50 a 80% en individuos con progenitor y un hermano diabéticos, con un progenitor y un abuelo del otro progenitor (no diabético) con diabe-

tes o con un progenitor y un hermano diabéticos y un abuelo diabético en la línea del progenitor no diabético y probabilidad de 30 a 40% cuando los familiares diabéticos son dos abuelos (no cónyuges) o cuando un progenitor y un primo hermano del progenitor no diabético presentan el trastorno.

C. — Mujeres con historia obstétrica anormal.

1. — Tener hijos gordos mayores de 9 libras. No todas las futuras madres diabéticas tienen hijos voluminosos, aun cuando tiene varios hijos, pero según Jackson (10) el 62% de madres en las años prediabéticos han tenido por lo menos un hijo de más de 9 libras.

2. — Mortalidad perinatal.

3. — Toxemia del embarazo

4. — Otros procesos obstétricos más dudosos relacionados con la prediabetes incluyen: infertilidad, hidramnios, prematuridad, malformaciones congénitas y lactancia excesiva.

D. — Personas obesas. Karam (11) y otros han visto una respuesta insulínica excesiva a la glucosa en sujetos obesos, medida con valoración inmunoquímica. Hallazgos parecidos se han encontrado por Camerini-Dávalos (6).

E. — El paciente con cambios vasculares similares a las diabéticas. Incluyen retinopatía, nefropatía, acompañadas a veces de trastornos neurológicos de tipo diabético.

DIAGNOSTICO DE LA PREDIABETES

Si se acepta que la primera curva de tolerancia a la glucosa anormal indica el fin de la batalla para resis.

tir el desarrollo de la diabetes hay unas personas más susceptibles o individuos con mayor potencialidad diabetógena. Se han hecho estudios en aquellas personas que se encuentran en la etapa que precede a la primera curva de glucosa anormal con la esperanza de lograr una base de exploración y medios para detener la progresión del proceso patológico.

Han sido normales o negativos los siguientes parámetros;

Los valores de glicemia, las curvas de glicemia standard por vía oral, con cortisona y la I.V. tampoco se observaron diferencias entre individuos normales y prediabéticos en cuanto a colesterol sérico y triglicéridos del suero durante el ayuno; las glicoproteínas (electroforesis en papel de la proteína séri-

CUADRO N° 3

PREDIABETES

HALLAZGOS NORMALES Ó NEGATIVOS

GLICEMIA

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL

" " " " " " I.V.

" " " " " " CON CORTICOIDES

COLESTEROL

TRIGLICERIDOS

GLICOPROTEINAS.

CUADRO N° 4

PREDIABETES

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO RENAL :

SEDIMENTO URINARIO

UROCULTIVO

DEPURACION DE CREATININA

TAMAÑO DE LOS RINONES CON RX

VELOCIDAD DE CONDUCCION NERVIOSA

ARTERIAS EN PIERNAS, PELVIS, NO CALCIFICADAS

VASCULATURA RETINIANA CON OFTALMOSCOPIA, FOTO-

GRAFIA EN COLOR Y FLUORESCENCIA .

ca unida a los glúcidos, hexosa unida a proteína, fracción seromucoide y hexosamina); estudios renales (exámenes de orina, urocultivo, depuración de creatinina, excreción de proteína y volumen de los riñones a los Rx) la velocidad de conducción en nervios motores (cubital, mediano y peroneo) y en el estudio de los vasos (calcificación de arterias de piernas, pelvis y abdomen); electrocardiograma (12 derivaciones); es-

tudios de vasos retinianos por oftalmoscopia, fotografías en color e inyección intravenosa rápida de fluo. resceína sódica. (Cuad Nos. 3 y 4).

HALLAZGOS SUGESTIVOS DE PREDIABETES:

Los datos sospechosos, pero no diagnósticos, descubiertos en los prediabéticos no observados en sujetos controles normales, son los siguientes: (Cuadros Nos. 5 y 6).

CUADRO N° 6

PREDIABETES

B) CAMBIOS VASCULARES

- 1) ONDA DEL PULSO DIGITAL
- 2) RELACION V/A EN VASOS CONJUNTIVA
- 3) VASOS GINGIVALES Y SUBCUTANEOS
- 4) MEMBRANA BASAL GLOMERULAR
- 5) MEMBRANA CAPILAR VASCULAR .

CUADRO N° 5

PREDIABETES

HALLAZOS ANORMALES

- 1) PROMEDIO DE GLICEMIAS EN EN CTG
- 2) ACIDOS GRASOS LIBRES EN CTG I.V.
- 3) ACIDO SIALICO
- 4) ACTIVIDAD DE LA INSULINA
- 5) INSULINA INMUNORREACTIVA
- 6) INSULINA "LIGADA"
- 7) SINALBUMINA ANTAGONISTA
- 8) HORMONA DEL CRECIMIENTO .

1. — Metabolismo de los hidratos de carbono. Valores medios de glucosa en sangre. Cuando se comparó la glicemia media de 50 personas controles normales con la media de 50 prediabéticos en la curva de glicemia oral, las diferencias son significativas a la hora, pero más a los

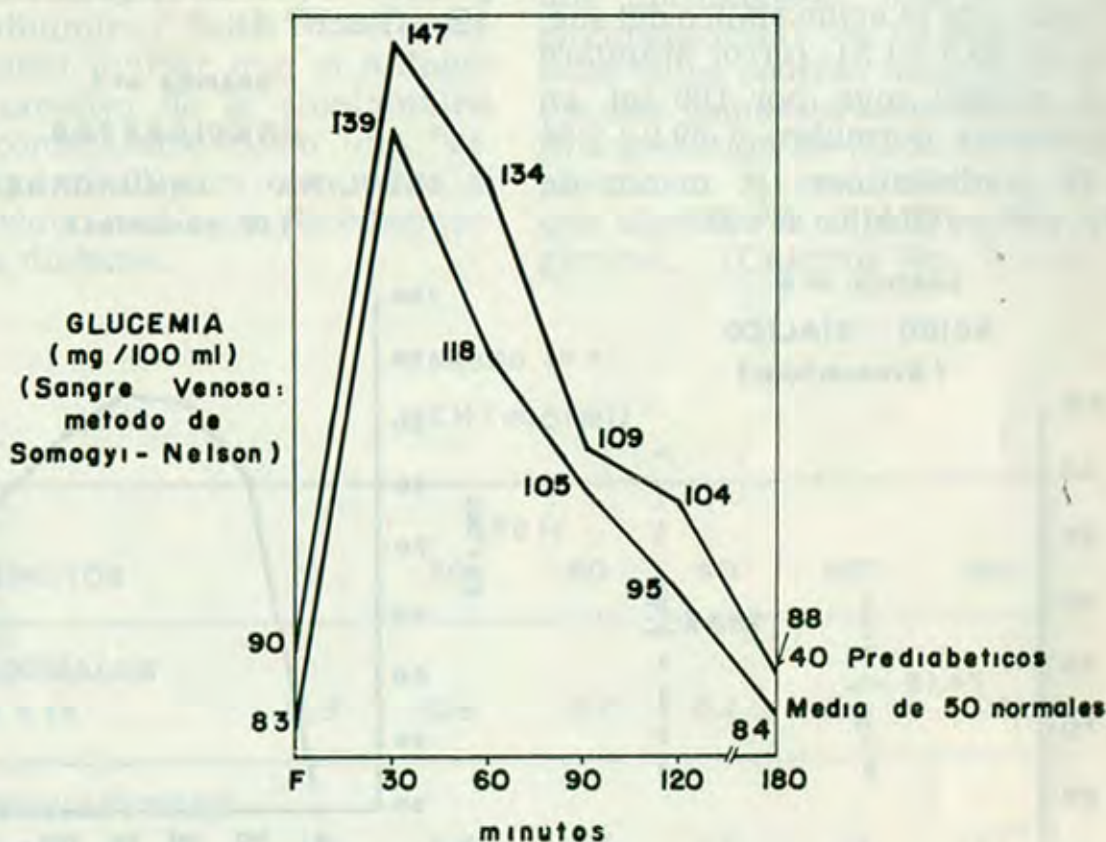
90, 120 y 180 minutos. Estos hechos, una vez más, se refieren solo a promedios de grupo y distinguen entre individuos; en particular, por definición, todos los prediabéticos tienen glicemia normal durante la prueba de tolerancia para la glucosa. (Gráfica N° 1)

GRAFICA N° 1

PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA
POR VIA BUCAL, CON CORTISONA

D. S.

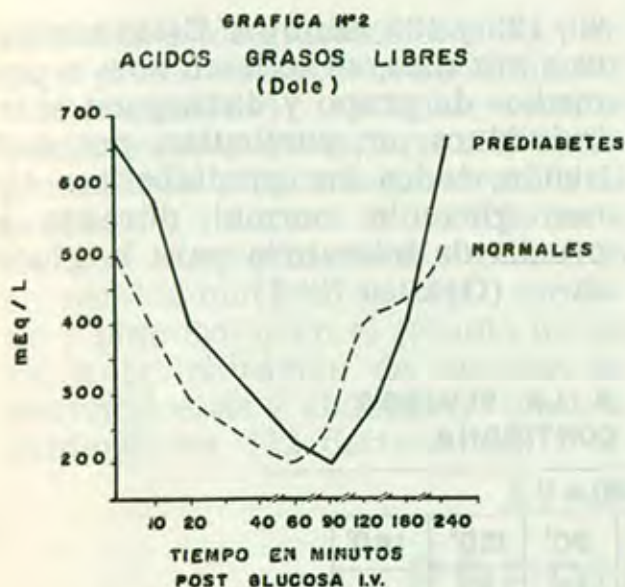
| | A | 30' | 60' | 90' | 120' | 180' |
|---------------|----|-----|-----|-----|------|------|
| Normales | 10 | 24 | 30 | 29 | 27 | 18 |
| Prediabeticos | 13 | 26 | 28 | 25 | 24 | 23 |



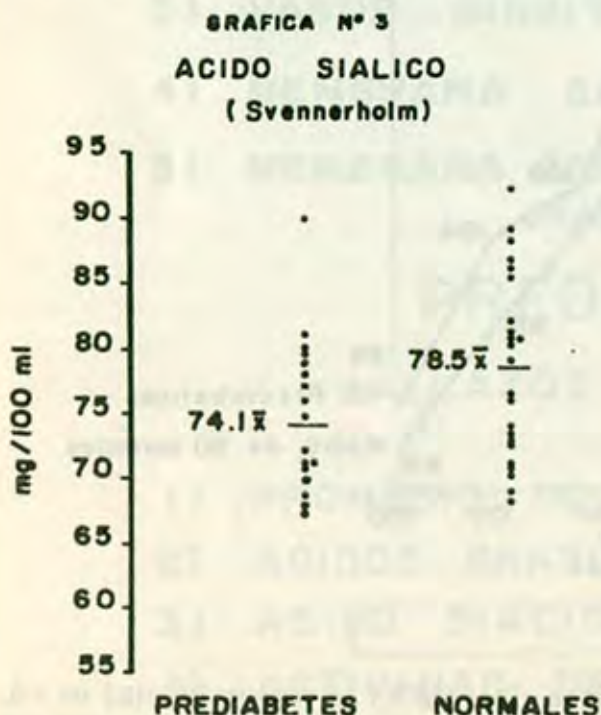
| | |
|---|-------|
| p | <0.05 |
|---|-------|

2. — Metabolismo lípido. En la curva de glicemia por vía intravenosa, los valores de ácidos grasos libres (FFA) son mayores en prediabético en ayunas, y 10 minutos después de terminar la inyección de glucosa (4). Aunque el regreso de la

cifra de (FFA) al valor inicial es rápido y brusco en los normales, se retrasa y la curva era aplanada, en los 12 prediabéticos cuando se expresaba como porcentaje del valor inicial. Los cambios del fósforo sérico no son significativos.



3. — Glucoproteinas. Se ha encontrado que el ácido siálico del suero es de 63.7 ± 1.31 (error standard de la media) mgs. por 100 ml. en 20 personas normales, y 69.9 ± 2.54 en 22 prediabéticos (p. menor de 0.01) (16). (Gráfica N° 3).

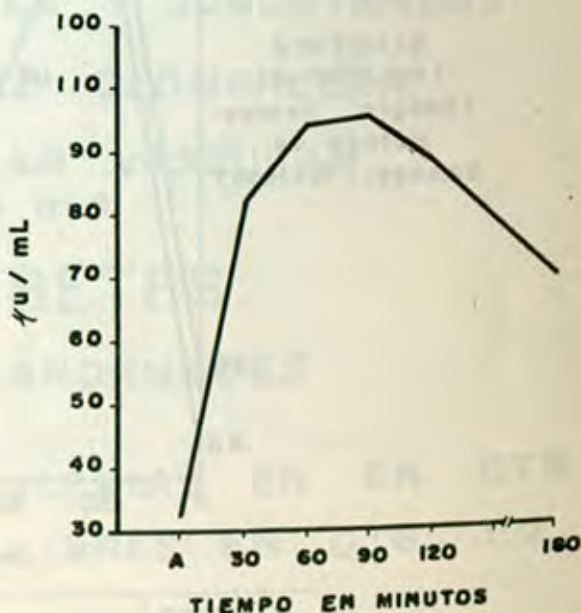


4. — Insulina. Actividad de tipo insulínico (ILA). El valor medio del suero después de un ayuno nocturno en 56 sujetos controles aparentemente en buen estado de salud

fue de 91 ± 7 S.E.M. microunidades por ml. en el suero diluido al 1:4, en comparación con 172 ± 10 microunidades por ml. en el suero diluido en igual forma de 42 prediabéticos (p. menor de 0.001) (5).

Insulina inmunorreactiva (IRI). Estudios de insulina efectuados mediante la técnica del doble anticuerpo (13) durante la prueba de curva de glicemia intravenosa mostraron valores altos en 17 prediabéticos (promedio 31 U/ml.), en comparación con 22 normales (promedio 17 U/ml.). La diferencia es significativa (p. menor de 0.01) una hora después de inyectar la glucosa (5). (Gráfica N° 4).

GRAFICA N° 4
PREDIABETES
INSULINA INMUNORREACTIVA
(15 pacientes)



Estado de la insulina en la sangre. La cantidad relativa de insulina "libre" e insulina "ligada" en el suero de personas normales antes y después de inyectar glucosa es diferente a lo que se encuentra en prediabéticos (1).

En ayunas hay insulina en la sangre venosa periférica de los prediabéticos primariamente como "ligada" o unida y esta forma también predomina con una disminución menor de la normal, después de dar glucosa intravenosa.

5. — Sinalbúmina. Wallace-Owen (19) ha encontrado que la albúmina plasmática de las personas predispuestas a la diabetes tiene mayor antagonismo para la insulina que la albúmina preparada de individuos normales. En cada caso el antagonismo no depende de la propia albúmina, sino de alguna substancia asociada con ella; de ahí el nombre de sinalbúmina. Estas observaciones pueden indicar que el antagonismo excesivo de la sinalbúmina puede considerarse como una "señal bioquímica" para comprobar si un individuo está o no "predispuesto" a la diabetes.

6. — Hormona de crecimiento humano. Unger (18) al estudiar un grupo de prediabéticos (con ambos progenitores diabéticos) no descubrió ninguna anomalía en la curva de glicemia por vía oral, pero si una respuesta excesiva de secreción de hormona de crecimiento después de ingerir la glucosa. Se tomaron muestras de sangre cada cinco horas después de ingerir la glucosa, y se observó una neta diferencia entre los prediabéticos y los sujetos controles hormonales estudiados a las tres horas (se observó un aumento mayor del doble del aumento de la concentración de hormona de crecimiento que normalmente ocurre en estas circunstancias). Se ha sugerido que estos datos podrían interpretarse como una respuesta excesiva, en cuanto a secreción de hormona de crecimiento, a la estimulación normal que significa la rápida presencia de glucosa. (Cuadros Nos. 7 y 8).

CUADRO N° 7

HCH (m μ g/ml)

| MINUTOS | GTG iv | | | | | |
|-------------------------|--------|-----|-----|-----|-----|-------|
| | 0 | 30 | 60 | 90 | 120 | 180 |
| NORMALES N = 14 | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.6 | 2.1 | 3.4 |
| PREDIABETICOS N = 11 | 1.4 | 3.8 | 2.6 | 1.3 | 1.4 | 14.7* |

* DIFERENCIA ENTRE NORMAL VS PREDIABETICO ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA (P < 0.05).

7. — Estudio Vascular. Onda de pulso digital. En personas jóvenes el pulso arterial registrado en el dedo es dicrótico. Los estudios hechos con dispositivos gráficos eléctricos en

sujetos de menos de 40 años mostraron ondas de pulso monocrótico anormales en 13 de 25 prediabéticos (52%) en comparación con 10 de 38 normales (26%).

CUADRO N° 8

HCH (m_g/ml)

| MINUTOS | PTT iv | | | | | | |
|-------------------------|--------|------|-------|-------|-------|-------|------|
| | 0 | 30 | 40 | 50 | 60 | 90 | 120 |
| NORMALES N = 14 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 4.0 | 7.4 | 9.9 | 6.6 |
| PREDIABETICOS N = 11 | 1.7 | 9.8* | 11.8* | 17.9* | 19.8* | 20.8* | 15.4 |

* DIFERENCIA ENTRE NORMAL VS PREDIABETICO ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA (P < 0.05).

Microcirculación en la conjuntiva bulbar. La relación media vena-arteriola de la conjuntiva de 20 individuos normales fue de 2.29 ± 0.26 (D.E.), en comparación con 4.22 ± 0.5 en prediabéticos. La dilatación de las vénulas era máxima durante la mañana y cuando los individuos estaban relativamente inactivos.

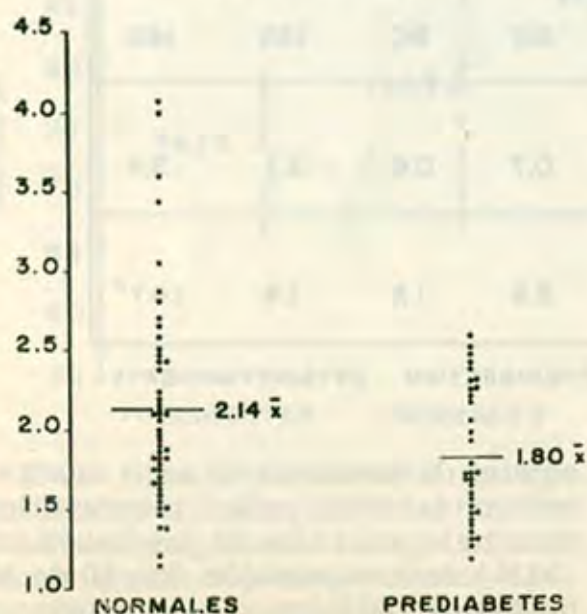
Chazan y colaboradores, (8) con una técnica similar, descubrieron agregados intraarteriolares significativos de glóbulos rojos en madres con curvas de glicemia normales que habían dado a la luz hijos que pesaban más de 9 libras. (Gráfica N° 5).

Biopsias. En 6 casos de prediabéticos de biopsia de encía con microscopio de luz se observó aumento de espesor de las paredes vasculares con material P.A.S. positivo. Lozano-Castañeda (20) y colaboradores señalaron proliferación endotelial e hialinización de la pared vascular del tejido gingival en un grupo de 56 prediabéticos estudiados con microscopio de luz.

En la biopsia del borde cubital de la mano. Abulafia (21) y colaboradores descubrieron lesiones vasculares en el plexo dérmico subpapilar de cuatro de los 12 niños que estudiaron y que tenían ambos progenitores diabéticos.

Biopsia del lóbulo de la oreja. Se han llevado a cabo estudios en 46 sujetos prediabéticos (3). Con microscopio de luz se descubrió engrosamiento de la pared vascular con

GRAFICA N° 3
RELACION VENULA ARTERIOLA
EN CONJUNTIVA



materia que se tenía con P.A.S. en nueve de los 11 prediabéticos. El cambio más importante descubierto en el lóbulo de la oreja con microscopio electrónico se hallaba en el tejido elástico de la dermis que se observa fibrilar, y con microscopio electrónico mucho más denso, en los prediabéticos.

Biopsia renal. Los hallazgos con microscopio de luz en tejido obtenido con biopsias abiertas de riñón en 6 prediabéticos no mostraron pielonefritis, pero si revelaron engrosamiento irregular con material teñido P.A.S. de la membrana basal de los glomérulos renales y en la capa parietal de la cápsula de Bowman (5). El engrosamiento era particularmente neto en zonas vecinas de células intercapilares o mesangiales, mientras que muchas asas capilares periféricas eran completamente normales. Hay engrosamiento fusiforme en la cápsula de Bowman y en la membrana basal de los túbulos proximales y distales.

PREVENCION DE LA DIABETES

Las investigaciones hechas hasta ahora han demostrado varios cambios definidos en los prediabéticos, comparados con personas controles normales sin historia familiar de diabetes. Estos datos indican que en una persona con fuerte predisposición genética puede haber hallazgos anormales en la etapa prediabética. Además, sugieren que estos cambios pueden representar el comienzo de procesos observados en forma más definida en etapas ulteriores de la enfermedad.

En sujetos genéticamente predispuestos, las infecciones, las situaciones de "stress", las endocrinopatías, etc., deben tratarse pronta y enérgicamente, y corregir la obesidad lo

antes posible. Las personas que tienen diabetes, son portadores genéticos de caracteres diabéticos, no deberían casarse entre sí y tener hijos.

Los cambios netos en los prediabéticos y la posible relación con las anomalías presentes en etapas ulteriores de la enfermedad, han obligado a buscar las potencialidades "antidiabéticas" de algunos medicamentos y en particular de los hipoglicemiantes orales.

En la diabetes de comienzo en el adulto la producción de insulina por el páncreas es normal o mayor que la normal, pero que puede ser normal su transformación en su forma compleja inactiva. Este cambio dinámico (de la insulina activa "libre" en su forma "compleja" inactiva) se hace en lugares del páncreas —hígado y posiblemente otros tejidos— y parece controlada por situaciones metabólicas y catalizada por factores tisulares, posiblemente enzimas. Medicamentos administrados al hombre pudieran afectar la intensidad de tales enzimas y permitir al sujeto utilizar su propia insulina endógena.

Con los hipoglicemiantes orales los estudios han mostrado un aumento de insulina "libre" en la sangre y una disminución de la concentración de "complejos" insulínicos. Esto sugiere que estas drogas pueden en los prediabéticos estimular la liberación de insulina por el páncreas, aumentar la "disociación" de los complejos insulínicos, o lograr ambos procesos.

El empleo de estas sustancias como medicamentos en la diabetes temprana ha sido investigada por Fajans y Conn (7), Lozano-Castañeda y colaboradores (20) salans (15) y Marble (12). Camerini-Dávalos recientemente presentó un informe

preliminar de los efectos de la tolbutamida en la diabetes química. Estos estudios indicaban que los valores en la sangre y también otros parámetros, quizás podían modificarse empleando estos agentes por vía oral en la diabetes temprana.

Todavía no se sabe cual sea la verdadera utilidad de las medidas

“protectoras” que se han utilizado en los últimos años por medio de estas drogas en el tratamiento de la prediabetes y su posible prevención; pero los datos indican la necesidad de seguir los estudios si se espera una nueva era —la de la medicina preventiva en la diabetes— en un futuro próximo para individuos muy predispuestos genéticamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Antoniades, H. N., Bougas, J. A., Pyle, H. M., Camerini-Dávalos, R. A., y Gundersen, K., Studies on the state of insulin in blood. The regulation of “free” insulin, and insulin complexes in the blood of diabetic and nondiabetic subjects. *New England J. Med.* 267: 935, 1962.
2. Camerini-Dávalos, R. A., Marble, A., y Antoniades, H. N.: Preliminary studies on the relative amounts of “free” insulin and insulin complexes in prediabetes. *Vox Sang.* 8: 117, 1963.
3. Camerini-Dávalos, R. A.: Biochemical and histological aspects of prediabetes. Fifth Congress of the International Diabetes Foundation, Toronto, Canadá, 1964. En *Nature and Treatment of Diabetes*. Amsterdam, The Netherlands, Excerpta Medical.
4. Catellier, R., Camerini-Dávalos, R. A., Cervantes-Amezcuca, A., Krauthammer, J. P., y Marble, A.: Plasma fatty acids and chosphorus following glucose administration to normal, prediabetic and diabetic subjects. Fifth Congress of the International Diavetes Federation, Toronto, Canada, 1964. *Abstracts and Communications* 241, p. 124.
5. Chamerini-Dávalos, R. A. (1965): Prevention of diabetes mellitus, The medical clinics of North America. *Diabetes* 49/4, 865.
6. Camerini-Dávalos, R. A., Caulfield, J. B., Rees, S. B., Lozano-Castañeda, O., Naldjian, S. and Marble, A. (1963): Preliminary observations on subjects with pre-diabetes. *Diabetes*, 12, 508.
7. Conn, J. W., and Fajans, S. S. (1961): The prediabetic state. A concept of dynamic resistance to a genetic diabetogenic influence. *Amer. J. Med.*, 31; 389
3. Camerini-Dávalos, R. A.: Biochemical and histological aspects of prediabetes. Fifth Congress of the International Diabetes Foundation, Toronto, Canada, 1964. En *Nature and Treatment of Diabetes*. Amsterdam, The Netherlands, Excerpta Medical.
4. Catellier, R., Camerini-Dávalos, R. A., Cervantes-Amezcuca, A., Krauthammer, J. P., y Marble, A.: Plasma free fatty acids and phosphorus follnwing glucose administration to normal, prediabetic and diabetic subjects. Fifth Congress of the International Diabetes Federation, Toronto, Canada, 1964. *Abstracts and Communications* 241, p. 124.
5. Chamerini-Dávalos, R. A. (1965): Prevention of diabetes mellitus, The medical clinics of North America. *Diabetes* 49/4, 865.

6. Camerini-Dávalos, R. A., Caulfield, J. B., Rees, S. B., Lozano-Castañeda, O., Naldjian, S., and Marble A. (1963): Preliminary observations on subjects with pre-diabetes. *Diabetes*, 12, 508.
7. Conn, J. W. and Fajans, S. S. (1961). The prediabetic state. A concept of dynamic resistance to a genetic diabetogenic influence. *Amer. J. Med.*, 31; 389.
8. Chazan, B. I., Eliashar, Y., Brzezinski, A., y Davis, E.: Small blood vessel changes and the chylomicron count in mothers of big babies. *Diabetes* 13: 291, 1964.
9. Dole, V. P., and Neinerz, H. (1960): Microdeterminations of long chain fatty acids in plasma and tissues, *J. biol. Chem* 235, 2595.
10. Jackson, W. P. U.: Prediabetes: A survey. *South African, J. Lab. & Clin. Med.* 6: 127, 1960.
11. Karam, J. H., Grodsky, G. M., y Forsham, P. H.: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay, *Diabetes* 12: 197, 1963.
12. Marble, A. Taton, J. Cervantes-Amezcuca, A. y Camerini-Dávalos, R. A.: Early changes in "chemical" (asymptomatic) diabetes including the long-term effect of tolbutamide and phenformin. Fifth Congress of the International Diabetes Federation, Toronto, Canada, 1964. Abstracts and Communications 164, p. 87.
13. Morgan, C. R., and Lazarow, A. (1963): Immunossay of insulin: Two antibody system, plasma insulin levels of normal, subdiabetic and diabetic rats. *Diabetes*, 12/2, 115.
14. Steinberg, A. G.: Heredity in diabetes mellitus. *Diabetes* 10: 269, 1961.
15. Salans, L. B. y Reaven, G. M.: Effect of oral hypoglycemic agents on serum insulin-like activity of patients with various degrees of carbohydrate intolerance. *Metabolism* 14: 26, 1965.
16. Svennerholm, L. (1957): Quantitative estimation of sialic acids. II. A. Colorimetric resorcinol - hydrochloric acid method *Biochim. Biophys. Acta* 24, 604.
17. Taton, J., Pometta, D., Camerini-Dávalos, R. A., and Marble, A. (1964): Genetic determinism to diabetes and tolerance to glucose. *Lancet*, 1360.
18. Unger, R.: Modes of action of growth hormone. Fifth Congress of the International Diabetes Federation. Toronto, Canada, 1964. En *Nature and Treatment of Diabetes*. Amsterdam, The Netherlands, Excerpta Medica.
19. Vallance-Owen, J. y Ashton, W. L.: Inheritance of essential diabetes mellitus from studies of the synalbumin insulin antagonist. *Diabetes* 12: 356, 1963.
20. Lozano-Castañeda, O., Domenge, L., Lozano, R., García-Alonso, H. Arroyo, P. y Zubiran S.: Estudio de hijos de padre y madre diabéticos, Fifth Meeting of the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology, Abstracts and Communications, 1964, p. 241.
21. Abulafia, J., Faerman, I., Landabure, P. y Serantes N.: Skin capillaries in juvenile diabetes and offspring of diabetes Fifth Congress of the international diabetes federation, Toronto, Canada, 1964. Abstracts and Communications 181, p. 98.
22. Lozano-Casetañeda, O., Camerini-Dávalos, R. A., Caulfield, J., Cervantes-Amezcuca, A., y Marble, A.: Estudio comparativo de pacientes con diabetes latente, Informe preliminar. Fourth Meeting of the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology, Abstracts and Communications, 1963, p. 59.