

# REVISTA CUBANA DE MEDICINA

Acogida a la franquicia postal como correspondencia de segunda clase en la

Administración de Correos de la Habana.

VOLUMEN 5 - No. 2  
CIRCULACION 3,000 EJEMPLARES

ABRIL 30, 1966

LA HABANA

Rev. Cub. Med. 5: 129-152, Mar-Abr. 1966

## *Microangiopatía diabética*

Por los Dres.:

IGNACIO MACÍAS CASTRO,(1) ALFREDO ESPINOSA

BRITO,(2) SANTIAGO CÁRDENAS GARCÍA(3) E ISRAEL

BORRAJERO MARTÍNEZ (\*\*\*\*\*)

La frecuencia con que habíamos asistido en nuestras salas a la presentación de púrpura en diabéticos que no obedecían a las causas más comunes, y la coincidencia de éstas con ciertos hallazgos como la prueba de Rumpel-Leede positiva, nos llevó a la revisión de los conceptos actuales sobre estas alteraciones en la diabetes mellitus.

Como la diabetes mellitus es una enfermedad que afecta órganos tan disímiles

como el riñón, la retina, los nervios periféricos, etc., cosa que nos permite catalogarla como una verdadera enfermedad sistémica, es lógico que numerosos investigadores traten de hallar una explicación única para las "complicaciones" diabéticas. Es por eso que actualmente se tiende a explicar éstas aceptando la presencia de una patología generalizada en los capilares del diabético (microangiopatía diabética), concepto de reciente adquisición.

Hemos querido presentar un estudio de un reducido número de diabéticos para correlacionar las alteraciones descritas por otros autores en la piel de estos enfermos con el estudio clínico de los mismos.

### HISTORIA

Aunque la retinopatía diabética fue reconocida por primera vez hace más de cien años, la investigación ulterior de la naturaleza de las alteraciones vas-

1 Jefe del Servicio de Medicina del Hospital Nacional "Enrique Cabrera". Profesor de Medicina Interna. Altahabana, Prov. Habana, Cuba.

(\*\*\* y \*\*\*) Ex-internos del Hospital Nacional "Enrique Cabrera", Altahabana, Prov. Habana, Cuba.

(\*\*\*\*\*) Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional "Enrique Cabrera", Profesor de Anatomía Patológica. Altahabana, Prov. Habana, Cuba.

culares en diabéticos fue extremadamente lenta hasta el descubrimiento de la insulina en 1922. Con el aumento de la longevidad en los diabéticos tratados con insulina, la enfermedad vascular degenerativa aumentó significativamente. En 1936 Kimmestiel y Wilson describieron la lesión nodular típica de la gloméruloesclerosis diabética que se conoce con sus nombres. Después, Bell y otros definieron una gloméruloesclerosis difusa que fue atribuida al proceso diabético. Sin embargo esta última patología fue observada en otras entidades y su relación exacta con la gloméruloesclerosis nodular diabética permaneció oscura antes del desarrollo del microscopio electrónico. En 1943 Ballantvne y Lowenstein y luego Friedenwald y Ashton establecieron firmemente la naturaleza de los microaneurismas capilares y los exudados en la retinopatía diabética utilizando preparaciones "fiat" y Pas (Periodic acid Schiff).

En 1954 Lundbaek llamó la atención sobre lo que él denominó angiopatía diabética específica, completamente diferente de la arterioesclerótica. En 1959 Goldenberg publica las alteraciones encontradas por él en las pequeñas arterias y capilares en amputaciones de miembros inferiores en diabéticos. Lo esencial era un engrasamiento PAS positivo de la pared de los vasos y proliferación de la capa endotelial. Estudios posteriores auxiliados del microscopio electrónico han revelado cambios en la membrana basal en el glomérulo, en los capilares de la retina, músculo, piel, nervios, mucosa gástrica, oído interno y articulaciones en todos los estados de la enfermedad diabética.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 38 casos de diabetes mellitus declarada escogidos al azar que correspondían a distintas edades y con

grados variables de severidad. Todos los casos presentaban una o más complicaciones de su diabetes.

A dichos pacientes se les sometió al siguiente estudio: Glicemia a tres horas diferentes del día (7 a.m.), (3 p.m.) y (10 p.m.), orina, urea, hemograma, colesterol, urocultivo, examen del fondo del ojo, examen neurológico completo y de la coagulación que incluye: coagulación por el método de Lee-White y el de Ivy, tiempo de sangramiento, tiempo de protrombina, protrombina residual, generación de tromboplastina, prueba del lazo, conteo de plaquetas, E. C. G. y Rayos X del tórax.

Se realizó electroíoresis de las proteínas en 23 de los casos.

A todos los casos se les practicó una biopsia de piel y músculo de la región de la pantorrilla para estudiar los capilares, el aspecto de los nervios periféricos y el grado de atrofia muscular existente.

En 10 de los pacientes se realizó biopsia renal con trocar de Vin-Silnerman. Los cortes se fijaron en Zanker, Bouin, formol y alcohol absoluto. Se colorearon por hematoxilina y eosina y por el método de Schiff del ácido periódico (PAS) para estudiar la membrana basal de los capilares.

En las biopsias de piel y músculo se estudiaron los capilares, la lesión degenerativa de las fibras nerviosas y el grado de atrofia muscular existente. En los capilares se clasificó el engrosamiento de la membrana basal de x a xxxx. La lesión de las fibras nerviosas y de atrofia muscular se clasificaron de x a xxxx igualmente.

Se estudió con especial énfasis la prueba del lazo o de Ruinpel-Leede. Dicha prueba se realizó en la forma siguiente: se trazó en el antebrazo un círculo de 5 cins. de diámetro, cuyo lí-

mi te superior se halle 4 cms. por debajo del pliegue del codo, una vez examinado el antebrazo se deja el manguito del esfignomanómetro a una presión intermedia entre la sistólica y la diastólica durante 8 minutos. El número de petequias que aparezcan se cuentan 5 minutos después. Normalmente no deben existir más de 10, como máximo, 15.

Las edades fluctuaron de 15 a 83 años. En 19 de los casos la diabetes llevaba 10 o más años de establecida. En los 19 casos restantes menos de 10 años de evolución de su enfermedad.

Todos los casos habían ingresado en el Hospital por alguna complicación de su enfermedad. La complicación vascular con grados variables de insuficiencia arterial crónica de sus miembros inferiores y mal perforante plantar eran muy frecuentes debido al hecho de que un gran número de casos pertenecían al Servicio de Angiología.

Todos los casos recibían tratamiento con insulina.

#### RESULTADOS

La prueba del lazo resultó positiva en 15 casos o sea, en el 39.4%.

En el estudio del engrasamiento de la membrana basal encontramos lo siguiente:

I Véase Fig. 1).

Los 7 casos con (XXXX) dieron prueba del lazo positiva.

6 casos	(15.7%)	.....	( X)
10 "	(26.3%)	.....	( XX)
15 "	(39.4%)	.....	( XXX)
7 "	(18.6%)	.....	(XXXX)

De los 15 casos con (XXX), 8 dieron prueba del lazo positiva y 7 negativas.

Los casos con (X) y (XX), que fueron 16, tuvieron prueba del lazo negativa.

Se observa una clara y definida relación entre el engrosamiento de la membrana basal de los capilares y la positividad de la prueba del lazo. A mayor engrasamiento de la basal más fragilidad capilar.

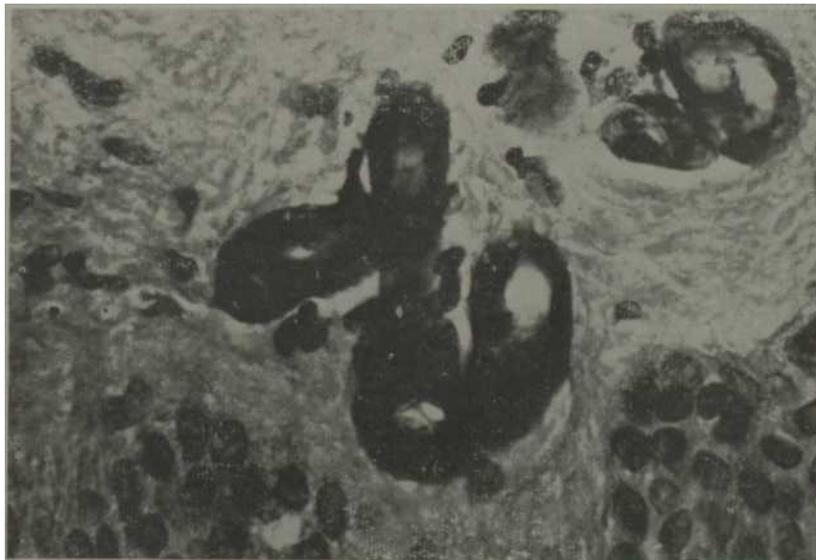
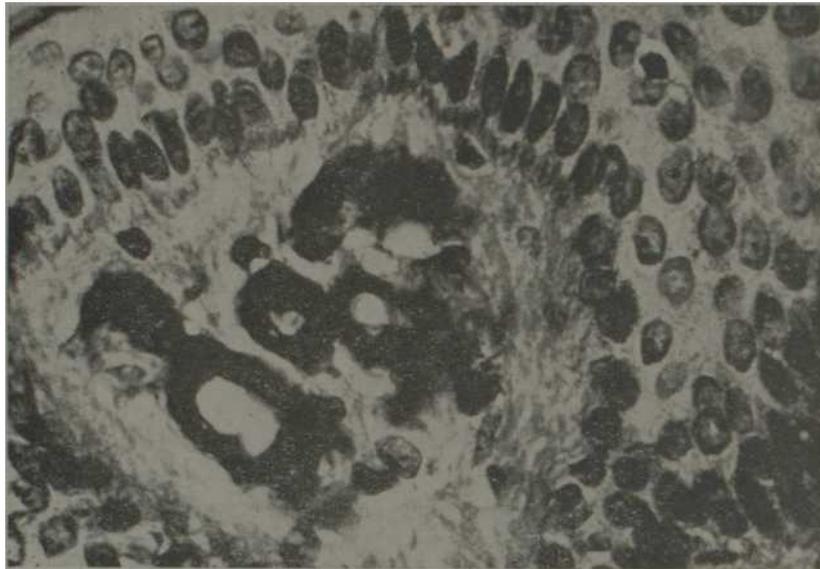


Fig. 1 Se observa el gran engrasamiento de la membrana basal de los capilares de la piel PAS positivo.



*Fig. 2.- En una papila dérmica se aprecia gran engrosamiento de la membrana basal de los capilares PAS positivo.*

De los 7 casos con capilares de i XXXX), en 6 de ellos la diabetes tenía una evolución de más de 10 años. En un solo caso de 4 años (Fig. 2).

En los 15 casos con capilares de IXXX) encontramos lo siguiente con

respecto al tiempo de evolución de la diabetes:

7 casos con más de 10 años.

6 casos con menos de 10 años.

En el grupo de capilares de (XXX ) se encontraron 8 pruebas del lazo posi-



*Fig. 3.- Engrosamiento de la membrana basal de los capilares de la piel de menor grado, pero evidente. PAS positivo.*

livos, de los cuales, 5 casos tenían más de 10 años de evolución y 3 casos menos de 10 años de evolución (Fig. 3).

En los casos con capilares de (XX) tenemos:

5 casos con más de 10 años de diabetes.

5 casos con menos de 10 años de diabetes.

En los casos con capilares de (X), que fueron 6, tenemos:

5 casos con menos de 10 años de diabetes.

1 caso con 15 años de diabetes.

Si relacionamos la positividad de la prueba del lazo con el tiempo de evolución de la diabetes, observamos lo siguiente:

15 pruebas del lazo positivas.

10 casos, más de 10 años de diabetes.

4 casos, menos de 10 años de diabetes.

Como vemos por los resultados anteriormente expuestos, a mayor tiempo

de evolución de la diabetes corresponden más lesiones capilares y mayor fragilidad capilar.

Los casos cuyos capilares fueron clasificados con (XXXX) y (XXX) presentaban todos retinopatía de grado severo. En todos ellos se encontraron microaneurismas, exudados y hemorragias con una marcada disminución de la agudeza visual.

En el grupo de casos clasificados como capilares de (X) y (XX), las lesiones retinianas fueron:

7 casos sin lesiones del fondo del ojo debidas a la diabetes.

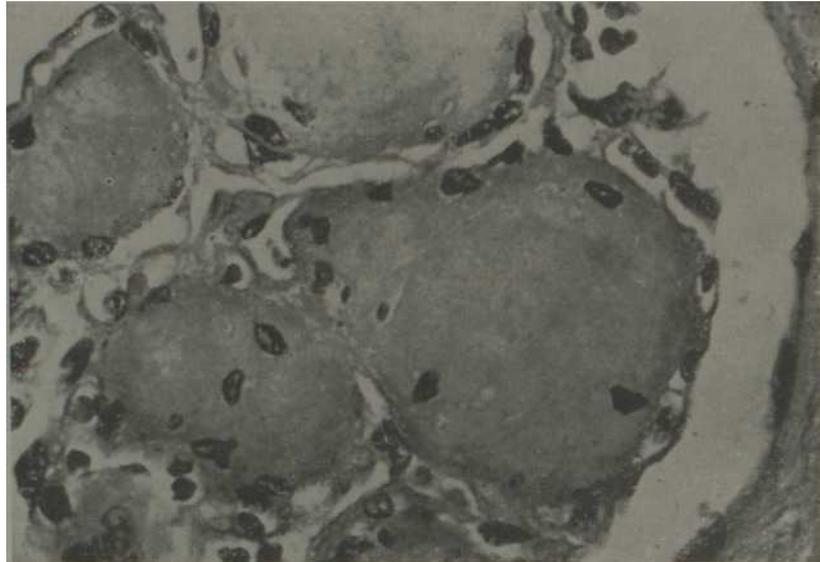
7 casos con lesiones retinianas en relación con la diabetes.

Las lesiones retinianas son más intensas mientras mayor es la lesión capilar y la diabetes de mayor tiempo de evolución.

Se realizaron 10 biopsias renales, cuyos resultados fueron los siguientes:

Caso	Capilares	Función Renal	Resultado Biopsia	Prueba del Lazo
E. G. O. F.	(XXX)	Uremia	K.W.	Positiva
M. G. S.	(XXXI)	Uremia	K.W.	Positiva
R. C. V. (*>	(XXXXI)	Uremia	K.W.	Positiva
M. C. M.	(XXI)	Uremia	K.W.	Negativa
J. G. M.	(XXXX)	Uremia	K.W.	Positiva
R. P. de L.	(XXXXI)	Infección Renal	Esclerosis Vascular	Positiva
A. F. R.	(XXX)	Uremia	K.W.	Negativa
R. G. Y.	(XXXX)	Uremia	K.W.	Positiva
C. V. A.	(XXX)	Uremia	K.W.	Positiva
E. S.	(XX)	Infección Renal	K.W.	Negativa

(\*) Este caso fue sometido a una hipofisectomía. Falleció un año después de crisis hipo-glicemia. (Fig. 4)



*Fig. i.- Biopsia renal que muestra un grado avanzado de gloméruloesclerosis intracapilar de forma nodular.*

Aunque se encontraron dos casos con capilares de (XX) cuyas biopsias renales mostraron lesiones de Kimmelstiel- Wilson (K. W.) y 2 casos con capilares (XXXX) a (XXX), cuyas biopsias renales no mostraron la lesión (K. W.),

en general puede verse que la lesión de K. W. se acompañó de uremia, de capilares de piel y músculos de (XXXX) a (XXX) y de intensas lesiones retinianas.

Las lesiones degenerativas de los nervios que se observaron en las biopsias



*Fig. 5.- Lesiones degenerativas de los nervios a nivel de las haces musculares.*



*Fig. 6.- Engrosamiento de la membrana basal de los capilares entre los haces musculares: PAS positivo.*

de músculos fueron clasificados igualmente de (X) a (XXXX) y se puede apreciar, que a mayor lesión capilar correspondió una más intensa lesión de los nervios. (Fig. 5)

La atrofia y degeneración muscular fue clasificada igualmente de (X) a

(XXXX) y se pudo ver del análisis de los casos que a mayor lesión capilar correspondió una mayor lesión muscular. (Figs. 6 y 7)

La Electroforesis de las proteínas se realizó en 23 casos con los siguientes resultados:



*Fig. 7.- Degeneración y atrofia muscular.*

Normal..... 2 casos  
Alterada ..... 21 casos (91%)

Con respecto a las distintas fracciones, obtuvimos lo siguiente:

#### *Albúmina*

Baja ..... 15 casos (65.2%)  
Normal ..... 6 casos (34.8%)

La fracción Alfa-1 fue normal en todos los casos.

La fracción Alfa-2 mostró lo siguiente:

Alta en 11 casos (47.8%)

Normal en 12 casos (52.2%)

En los casos con Alfa-2 globulina elevada, encontramos lo siguiente:

7 casos con capilares (XXXX) a (XXX)

4 casos con capilares (XX) a (X)

3 casos con nefropatía (K. W.1)

8 casos sin nefropatía.

La fracción Beta globulina se mostró en un solo caso.

La fracción Gamma Globulina fue normal en 20 casos y elevada en sólo 3 casos.

#### COMENTARIOS

##### *Lesiones en la piel.*

Dos tipos principales de lesiones han sido encontradas en los capilares de la piel de los diabéticos por medio de biopsias realizadas al efecto.

Si miramos al microscopio de luz los capilares de estos enfermos, veremos:

- a) Una marcada proliferación con tumefacción y aumento de tamaño en las células endoteliales que tapizan los capilares; y
- b) Un engrosamiento en la membrana basal subendotelial.

Los capilares que se encuentran en el estrato papilar del dermis son los más particularmente afectados y aunque las lesiones parecen progresar dentro de las arteriolas y vénulas, casi siempre los vasos de más calibre en las capas más profundas de la piel no muestran los cambios tan claramente y las lesiones de los vasos mayores no pueden ser evidentemente correlacionados con la diabetes.

Numerosas técnicas han sido descritas para demostrar lo señalado anteriormente, pero las biopsias fijadas en la solución Bouin y coloreadas por la técnica de PAS son las que dan mejores resultados al teñir la membrana basal de capilar de un color violeta intensamente PAS positivo.

Las observaciones más recientes con el microscopio electrónico confirman y ponen más de manifiesto los hallazgos del microscopio de luz.

La incidencia de estos cambios varía según las estadísticas entre un 60 y un 79% en los diabéticos. Entre los casos estudiados con hallazgos positivos, son los diabéticos complicados con retino y nefropatía con uremia los que más intensamente mostraron las alteraciones capilares. Pero en grupos de diabéticos entre una semana y seis años de evolución sin complicaciones vasculares, los cambios fueron también evidentes y aún varios casos (5 sobre 19 diabéticos en una estadística de Morrione) que presentaron alteraciones definidas habían sido descubiertos como diabéticos asintomáticos desde hacía muy poco (solamente un mes).

En un grupo control no diabéticos en las estadísticas señaladas anteriormente, solamente una vez ocurrieron los cambios típicos. La especificidad, luce, por tanto, ser evidente, a favor de la diabetes.

Aunque los cambios son más marcados en aquellos casos en que la enfermedad comenzó antes de los cuarenta años, no se ha podido aun correlacionar la edad, el sexo, la severidad y la duración de la diabetes con la capilaropatía encontrada.

De esta forma pueden los dermatólogos separar en dos grandes grupos las lesiones dérmicas en la piel del diabético: a) la necrobiosis lipoidica diabetiorum y b) las lesiones vasculares ya descritas.

Evidentemente y he aquí lo más importante, estos hallazgos histopatológicos tienen una significación fisiopatológica, ya que la resistencia capilar está disminuida y la fragilidad capilar muy aumentada en los capilares afectados con la capilaropatía diabética. Así Rodríguez señala que en el 100% de los diabéticos hipertensos nunca halla un índice normal de petequias, y otros autores oscilan esas cifras entre un 40 y un 54% en casos de diabéticos no hipertensos. El índice petequial aumentando confirma la existencia de fragilidad capilar.

A estos efectos señalaremos que en 462 casos estudiados por Fernández de Barcelona, un 59% de los casos tenían aumentada su permeabilidad capilar, siendo mayor la incidencia mientras más joven es el enfermo cuando aparece la diabetes. La importancia de estos hechos es evidente, al señalar que 20 sobre 25 casos con albuminuria tenían aumentada la permeabilidad capilar midiéndola según el aumento del número de petequias y es por ese mecanismo que se explican algunos el paso de proteínas plasmáticas al exterior del glomérulo. Cinco de esos casos tuvieron accidentes vasculares encefálicos, acen- tuándose en tres de ellos, meses o semanas antes del accidente la disminución de la resistencia capilar, pues se vio

que en estos casos aumentaba el índice petequial poco antes de producirse dichos accidentes.

#### *Lesiones de los músculos.*

En estudios realizados con microscopios de luz y electrónico se ha encontrado una proliferación endotelial y un aumento en el grosor de la membrana basal diez veces sobre lo normal, y en forma semejante a la descrita en la piel, en los capilares que se encuentran entre las fibras musculares estriadas de diversas regiones del organismo.

El microscopio electrónico demostró que el engrosamiento de la membrana basal en estos casos no es uniforme, sino que existe más engrosamiento en ciertas regiones de la pared capilar que en otras.

La severidad, la duración y el control de la diabetes no influyeron en los hallazgos de las lesiones musculares.

#### *Lesiones en la retina.*

Con el *microscopio de luz* se pueden ver:

1. Microaneurismas. Alteraciones vasculares retinianas específicas de la diabetes. Comienzan como una dilatación por pared delgada. Desaparecen por varios mecanismos: O, sufren trombosis, o reduplicación múltiple de la membrana basal o proliferación celular dentro del aneurisma, o división o disección de la pared del aneurisma.
2. Áreas focales de capilares con dilatación difusa o varicosa.
3. Otros focos de capilares pueden mostrar degeneración con desaparición de todos los elementos de la pared, excepto la membrana basal.

Las áreas irrigadas por estos capilares están isquémicas y pueden ser comparadas con infartos. Es frecuente la neoformación secundaria de vasos alrededor de la periferia de esta área.

4. Otra lesión similar al infarto observada tanto en la retinopatía diabética como en la hipertensiva es la placa de lana de algodón que consiste en una completa degeneración de las capas internas de la retina y contiene cuerpos redondos, todavía inexplicados.
5. Exudado de cera, profundos, que se ramifican irregularmente a través de las capas plexiformes de la retina.
6. Atrofia irregular y degeneración de los derivados neuroectodérmicos.
7. Hemorragias. Se ven en ocasiones en la retinopatía ligera, pero cuando el proceso avanza se encuentran muy frecuentemente. Las pequeñas hemorragias ocurren en la capa plexiforme externa donde están bien circunscritas por la presión de los elementos nerviosos que la rodean y son, por tanto, generalmente redondas. Se ven también en la porción interna de la retina y en la capa plexiforme interna, de células ganglionares y de fibras nerviosas; aquí son menos circunscritas. Frecuentemente los microaneurismas muestran una pequeña ruptura en su pared y se ve una pequeña hemorragia circunscrita adyacente. Las hemorragias se localizan más a menudo en la parte posterior de la retina, alrededor de la emergencia del nervio óptico y de la mácula, se reabsorben en pocos días. Puesto que todas estas lesiones son focales y no relacionadas con grandes vasos — arteriolas y

vénulas— el defecto responsable de la retinopatía debe afectar a los capilares mismos o a grupos focales de neuromas y células gliales que rodean totalmente los capilares de las retinas.

Las observaciones en los capilares retinianos de los pacientes autopsiados con diabetes Mellitus, han revelado que aún en capilares que parecen normales a la oftalmoscopia y al microscopio de luz, hay cambios en la membrana basal vistos con el *microscopio electrónico*.

Los cambios típicos consisten en engrosamiento de la membrana basal y aumento en la reduplicación de la membrana, acentuando la apariencia de “queso suizo” de las capas externas de la membrana basal del capilar normal.

Las rupturas en la membrana basal son más frecuentes en los capilares retinianos diabéticos que en los no diabéticos. A veces se observan pericitos degenerados en la pared de los, por lo demás, capilares normales en la retina del diabético. No se han observado cambios específicos en las células endoteliales. El depósito de lípidos en la pared del capilar diabético precediendo a la formación de un aneurisma como postuló Pope no ha sido observado por otros.

Existe una correlación grosera entre el grado de engrosamiento de la membrana basal y la angiopatía en otras partes del cuerpo.

En cuanto a los microaneurismas es importante enfatizar que el término microaneurisma de pared delgada como se usa con el microscopio de luz, no significa que el microaneurisma tiene una delgada membrana basal. Un aneurisma que con el microscopio de luz aparece sin duda de pared delgada, con el microscopio electrónico muestra una membrana basal considerablemente más gruesa que la de los capilares retinianos de los no diabéticos.

Los cambios descritos se pueden ver tempranamente en el curso de la diabetes

clínica y pueden preceder posiblemente al desarrollo de la diabetes clínica o declarada.

Esta aún por explicar la causa de la toma focal de los capilares. Cogan y cois, han postulado que la degeneración focal de los pericitos (o células murales que se encuentran situados entre las capas de la membrana basal) pueden ser la lesión inicial de la retinopatía diabética. Actualmente la mayoría de los investigadores favorecen la degeneración capilar como incidente inicial en la retinopatía y que la enfermedad capilar retiniana es parte de la micro- angiopatía universal de la diabetes Mellitus.

#### *Lesiones en el glomérulo renal.*

El microscopio electrónico ha revelado cambios en la membrana basal del capilar glomerular antes de la evidencia clínica de enfermedad renal o anomalías renales con el microscopio de luz.

La pared del capilar glomerular vista con el microscopio electrónico consta de tres componentes: La célula epitelial, la membrana basal y la célula endotelial.

La porción más importante del asa capilar es la membrana basal, de ancho aproximadamente uniforme en las porciones periféricas del asa capilar. Con un gran aumento muestra estructura finamente fibrilar.

La superficie interior de la membrana basal está cubierta por el citoplasma de las células endoteliales. El citoplasma de estas células es muy delgado en la parte periférica del capilar, presentando numerosos poros, estando el plasma de la sangre en contacto directo con la membrana basal donde uniera que estos poros estén presentes. Los núcleos de estas células, no muy abundantes, se proyectan dentro de la luz del capilar.

La superficie exterior de la membrana basal está cubierta parcialmente por células epiteliales, también llamadas podocitos, que constan: a) de la masa principal de la célula que contiene el núcleo y b) derivados de este cuerpo celular, ramificaciones o procesos terminales. Estas ramificaciones se envuelven alrededor de una pelota. Esto significa que los capilares no tienen un revestimiento epitelial continuo y, por lo tanto, en algunas áreas en las cuales existe un poro en el citoplasma de la célula endotelial opuesto a un espacio entre las ramificaciones o procesos terminales de la célula epitelial, la única estructura que separa el plasma sanguíneo del filtrado glomerular es la membrana basal.

La primera anomalía notada en el glomérulo del diabético es un engrosamiento difuso de la membrana basal del capilar. Aunque sospechada por algunos, no fue firmemente establecida hasta el advenimiento del microscopio electrónico. Puede verse aún antes de haber diabetes clínica reconocible y está presente en la mayoría de los diabéticos.

El próximo paso en la patogénesis de la gloméruloesclerosis diabética es la formación de múltiples pliegues de la membrana de la célula endotelial. Algunas veces la membrana presenta ramificaciones muy peculiares dentro del citoplasma de la célula endotelial. Estos pliegues son llenados gradualmente con material semejante a la membrana basal, creciendo a poco en forma de proyecciones digitiformes, ramificándose dentro del citoplasma de la célula endotelial, acercándose a veces al lado luminal de la célula. Para los propósitos prácticos estos pliegues están dentro de las células endoteliales, suponiéndose que éstas los fabrican.

En esta etapa, el examen con el microscopio de luz revela gloméruloesclerosis difusa. Actualmente está bien esta

blecido que esta gloméruloesclerosis difusa no puede ser considerada como lesión específica de la diabetes, pues otras enfermedades también pueden producirla, pero sí que la misma es una etapa intermedia en la formación de las lesiones nodulares descritas por Kimmelstiel y Wilson.

A medida que la gloméruloesclerosis diabética progresa, las ramas digitiformes descritas anteriormente aumentan de tamaño y gradualmente se fusionan en masas mayores de una sustancia PAS positiva, eosinófila, acabando por formar los nodulos típicos. Los núcleos de las células endoteliales son atrapados frecuentemente dentro de estas masas. El citoplasma de estas células está muchas veces aumentado, desapareciendo los poros. Muchas asas capilares son destruidas completamente por el aumento del citoplasma endotelial y las proyecciones digitiformes. Las células epiteliales permanecen generalmente sin cambios hasta tarde en el curso de la gloméruloesclerosis diabética cuando, concurrente con la aparición de proteinuria hay una fusión del citoplasma de los procesos terminales epiteliales, de manera que la superficie exterior de la membrana basal se cubre completamente de citoplasma de las células epiteliales.

Así con la aparición de proteinuria, el ancho de la pared capilar a través de la cual las proteínas deben pasar está aumentado por: a) aumento de la cantidad de citoplasma endotelial y desaparición de los poros, b) el mayor grosor de la membrana basal, c) fusión de los procesos terminales, estando la superficie externa de la membrana basal del capilar cubierta por entero por citoplasma de la célula epitelial. Además, ambas células, endotelial y epitelial, muestran numerosas mitocondrias y aumento del retículo endoplásmico, cambios

usualmente asociados con un aumento en el trabajo celular y en las síntesis de proteínas. Estos hallazgos morfológicos sugieren la posibilidad de que la proteinuria —por lo menos en la diabetes— pueda ser debida al trabajo de la célula endotelial y epitelial.

Casi todos los pacientes con gloméruloesclerosis avanzada tienen hipertensión y esclerosis arteriolar generalizada que envuelve las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo. La esclerosis de la arteriola eferente como enfatizó Bell, es específica de la diabetes Mellitus. Los cambios producidos por la isquemia del glomérulo diabético son bastante frecuentes y similares a los vistos en la esclerosis arteriolar del no diabético.

En los estados finales de la gloméruloesclerosis diabética predominan las típicas lesiones nodulares. Son de naturaleza fibrilar, se colorean rojo pálido con hematoxilina-eosina y son PAS positiva. Los nodulos están localizados en la periferia del glomérulo, opuestos al polo vascular, siendo rodeados a menudo por algunos capilares. Es frecuente que parte del glomérulo esté ocupada por nodulos, mientras otra parte solo muestra una gloméruloesclerosis difusa.

En casos avanzados de gloméruloesclerosis diabética, específicamente aquellos con esclerosis arteriolar severa y muchos glomérulos isquémicos se ve con frecuencia un segundo grupo de lesiones, las llamadas "lesiones exudativas", consistentes en depósitos eosinófilos brillantes, fuertemente PAS positivos, los cuales pueden aparecer: a) entre la célula endotelial y la membrana basal; b) dentro de la luz capilar, donde ellos pueden ser homogéneos o contener una gran cantidad de lípidos que les dan una apariencia espumosa; c) entre la célula "epitelial" parietal de la cápsula de Bowman y la membrana basal. Estas lesiones han sido definidas

claramente por el microscopio electrónico como masas oscuras, osmofílicas y homogéneas. Histoquímicamente se tiñen como fibrinoides. Se ha demostrado que los depósitos contienen gammaglobulina y a veces lípidos. Se debe enfatizar que estas lesiones no son específicas de la diabetes y probablemente no están relacionadas directamente con el proceso diabético. Lesiones similares se ven en glomérulos de pacientes con enfermedades colágenas y otras patologías.

En cuanto a la patogénesis, etiología y especificidad de la gloméruloesclerosis existen algunos hechos intrigantes. Así, se ha postulado que los caracteres tinte-reales e inmunológica de las lesiones glomerulares sugieren un mecanismo inmunológico. Estas lesiones fueron observadas raramente cuando se revisaron los cortes de riñones de autopsias de diabéticos muertos antes de 1923 (estos pacientes no pudieron recibir terapéutica "insulínica". Por otra parte se han reportado menos lesiones glomerulares en pacientes que no recibieron insulina. Finalmente se ha demostrado la presencia de una capacidad de fijación para la insulina (insulin'binding) en las lesiones gloméruloescleróticas, diabéticas, no así en enfermedades renales no diabéticas como glomérulonefritis crónica y nefroesclerosis maligna. Aunque estas observaciones sugieren que la insulina inyectada o exógena podría actuar como un antígeno y realmente participar en la formación de gloméruloesclerosis, ellas no explican el hecho de que se puedan ver cambios tempranos de la membrana basal en el inicio de la enfermedad. Algunos (Lee) creen que el engrosamiento submicroscópico de la membrana basal puede ser una parte invariable de la diabetes, pero que la gloméruloesclerosis evidente microscópica o clínicamente podría ser el resultado de actividades antigénicas más otros factores

desconocidos que podrían agravar este cambio patológico básico.

#### *Lesiones de los nervios.*

El análisis de las alteraciones anatómicas de la neuropatía diabética es fragmentario, debido a la evolución favorable de la mayoría de los pacientes. Hay pocas autopsias. La solución es hacer biopsias, pero este método no ha sido difundido aún de manera suficiente, no habiendo estudios completos sobre el tema hasta el momento actual.

Los cambios anatómicos en los nervios son: la disminución en el número de fibras nerviosas con desmielinización irregular seguida de degeneración cilindroaxil y proliferación del tejido conjuntivo en do y perineural.

Las teorías invocadas clásicamente para explicar la neuropatía diabética son dos: la vascular degenerativa (neuritis isquémica por arterioesclerosis) y la bioquímica (deficiencias vitamínicas y otros trastornos del metabolismo).

Por no satisfacer completamente ninguna de las teorías mencionadas anteriormente se ha planteado que la neuropatía diabética estaría en relación con mecanismos más complejos, vinculados a la patogenia misma de la diabetes.

Fagerberg (1956), estudiando la base nervorum con tinciones especiales en 80 casos con y sin neuropatía, demostró la presencia en sus paredes de mucopolisacáridos en exceso, como se ve en los capilares del riñón, y la retina.

Ellenberg (1959) encontró constricción de los vasos con engrosamiento de la pared por depósito en capas de mucopolisacáridos. También en 1959, Goldenberg halla en las pequeñas arterias, arteriolas y capilares que irrigan los nervios proliferación endotelial y engrosamiento de la pared vascular con un material PAS positivo.

Este tipo de alteración podría dar unidad y base anatómica y bioquímica a la angiopatía diabética específica de Lunbaek o inicroangiopatía diabética.

Es posible que todas las complicaciones del diabético no obedezcan a la misma causa. Sullivan pone cuidado en distinguir de una parte los accidentes neurológicos asimétricos, desconcertantes por su brusquedad y recaídas (como los que aparecen en los nervios craneales o en la clásica neuralgia crural) y de otra parte los accidentes bilaterales, simétricos de las extremidades, complicaciones tardías de una vieja diabetes.

#### *Lesiones en la mucosa gástrica*

Angervall y cois., empleando la coloración de PAS en muestras de biopsias — obtenidas por sondaje— de mucosas gástricas en 8 diabéticos con anaclorhidria o hipoclorhidria, encontraron que todos los casos de gastritis crónica atrófica asociada a una reducción en el calibre de los vasos de la mucosa y un engrosamiento PAS positivo de las paredes capilares. Biopsias tomadas en 3 diabéticos por operaciones de cáncer del estómago también mostraron capilaropatía.

#### *Lesiones en el oído interno*

De los 32 casos de hueso temporal de pacientes diabéticos estudiados por Jorgensen en 1961, en 18 se encontró un engrosamiento marcado (+++ o + +++) de la pared de los capilares de la stria vascularis, haciendo coloraciones con PAS. Sólo en 3 no hubo cambios y el resto (11) presentaron cambios ligeros (+ o ++).

Como es sabido, la diabetes Mellitus puede dar lugar a una lesión del oído interno, caracterizada por una pérdida

bilateral de la audición de tipo perceptivo, de una evolución lentamente progresiva en la mayoría de los casos. A veces, sin embargo, puede haber casos con inicio brusco de sordera acompañada de síntomas vestibulares.

#### *Lesiones en las articulaciones*

Aegenaes y Haagensen encontraron un engrosamiento PAS positivo de los vasos capilares de las membranas sinoviales de pacientes que sufrían de artropatía diabética.

#### *Otras lesiones*

Aquí incluimos las lesiones encontradas en las placentas de madres diabéticas, así como las lesiones encontradas en las pequeñas arterias de pacientes diabéticos y la relación entre diabetes y arterioesclerosis. Aunque los hallazgos que describiremos en este epígrafe se apartan aparentemente sobre en lo que al calibre de vasos se refiere, de los encontrados en los capilares diabéticos, motivo principal de este trabajo, es indudable que existen ciertas analogías que por considerarlas de sumo interés expondremos a continuación a grandes rasgos.

Comparando grupos de placentas de madres diabéticas con placentas de casos de toxemia-hipertensión, así como con placentas de embarazos normales a término, se ha visto que en placentas diabéticas aparecen cambios que lucen ser específicos de la enfermedad. Así se ha observado la aparición de una marcada endarteritis con tumefacción y proliferación del endotelio de revestimiento arteriolar con reduplicación de la membrana basal (PAS positiva) en 17 sobre 20 casos de placentas diabéticas en una estadística de Burstein y cois.

Estos cambios no aparecieron en 106 placentas de madres normales y toxémicas-hipertensas que se tomaron como control, y es de interés apuntar que los cambios más severos en las diabéticas aparecieron en los casos en que los fetos no sobrevivieron.

Respecto a la arterioesclerosis, clásicamente se ha señalado que la diabetes acelera este proceso a todos los niveles arteriales, exponiendo unos que esto se debería al trastorno en el metabolismo lipídico existente en la diabetes y más recientemente, otros lo relacionan con lesiones del tipo de la microangiopatía a nivel de los vasos vasorum.

Lo que sí se puede afirmar es que la diabetes está íntimamente vinculada con la arterioesclerosis, pudiéndose decir que ésta: a) se produce más frecuentemente en el diabético que en el no diabético; b) se observa con una frecuencia igual en el hombre y en la mujer diabéticos, mientras en los sujetos indemnes a esta afección hay siempre una neta predominancia masculina; c) se produce con una frecuencia que, en igualdad de edades, es el doble de lo normal y no cesa de aumentar en función de la antigüedad de la diabetes y de la edad del paciente; d) es favorecida por la coincidencia de obesidad e hipertensión arterial.

Randerath y Ditzel usando coloraciones especiales y luz polarizada en el estudio de arterias musculares aseguran haber demostrado mucopolisacáridos fibrilares altamente polimerizados acumulados en la íntima de los vasos (relacionados con la placa ateroinatosa) en mayor abundancia en diabéticos que en no diabéticos.

La arterioesclerosis de las extremidades inferiores se caracteriza por una intensidad decreciente de las lesiones vasculares a medida que las arterias disminuyen en tamaño. Las arterias de menor grosor que las digitales no mues-

Irán lesiones usualmente, excepto en sujetos hipertensos, donde se encuentra fibrosis con hialinización de la íntima e hipertrofia e hialinización de la media (arterioesclerosis). Goldenberg realizó estudios con piernas amputadas, observando en las pequeñas arterias lesiones completamente distintas en grupos de diabéticos y no diabéticos arterioescleróticos. Así son hallazgos habituales en los diabéticos: proliferación endotelial; integridad de la elástica interna, muchas veces fuertemente PAS positiva; e integridad de la capa media. En la arterioesclerosis: depósito de un material acelular hialino, cubierto en la cara interna por un solo estrato de endotelio aplanado; reduplicación y ruptura de la elástica interna; y a veces hipertrofia o hialinización de la media. En la diabetes se han observado numerosas fibrillas formando un retículo entre las células endoteliales y bandas paralelas a través de la media PAS positiva y hierro coloidal negativas, mientras que en la arterioesclerosis las lesiones toman de modo variable el PAS y el hierro coloidal es generalmente positivo. Las diferencias entre las lesiones diabéticas específicas y la arterioesclerosis a este nivel son pues evidentes. La lesión de las pequeñas arterias explica el carácter "en parches" o parcelario de las gangrenas en los diabéticos.

En fin, nos parece que las lesiones vasculares aquí descritas, tanto en relación con la placenta como con la arterioesclerosis, tienen mucho en común con las lesiones específicas diabéticas descritas anteriormente en los capilares de diversos órganos y tejidos.

#### *Patogenia de la angiopatía específica*

La fisiopatología de la microangiopatía diabética permanece oscura todavía. Como se ha visto en la descripción de las lesiones, los órganos y tejidos

afectados no guardan relación entre sí aparentemente, pero las alteraciones capilares fundamentales son similares en todos: engrosamiento de la membrana basal teñida fuertemente con el PAS y negativa al hierro coloidal (caracteres tintoreales de los mucopolisacáridos) y proliferación de las células endoteliales. Es por esto que la idea más aceptada actualmente es que las lesiones capilares diabéticas tienen un mecanismo de producción similar en todos los tejidos, con caracteres locales, más o menos acentuados (microaneurismas en la retina, lesiones nodulares en el glomérulo) y con cierta selectividad por determinados tejidos en cada paciente (ejemplo) : diabéticos con lesiones bien evidentes en la piel, pueden no presentar alteraciones capilares en otros órganos como el estómago, etc.

Mucho se ha estudiado las alteraciones que la diabetes puede provocar en el metabolismo de los mucopolisacáridos, ya que éstos son componentes importantes de la membrana basal, engrosada en los diabéticos no sólo en los capilares, sino también en la cápsula de Bowman, tubos renales, glándulas sudoríparas y otros tejidos. Según Warren y Le Compte los mucopolisacáridos serían el común denominador de la patología de la diabetes, depositados en los vasos y acarreados en el medio sanguíneo. Para Ditzel los mucopolisacáridos circularían en exceso en la sangre y se depositarían en las paredes capilares favorecidas por la lentitud circulatoria.

El estudio de las proteínas, lipoproteínas del plasma ha demostrado que existen alteraciones propias de la diabetes aún complicada y, según algunos, específicas de la angiopatía diabética potencial. Así se pueden encontrar por electroforesis, en la diabetes clínicamente bien regulada y no complicada, cifras de serina levemente descendida, globulina alfa 2 algo elevada (las que contendrían

el valor más alto de polisacáridos) ; grasas neutras con lípidos totales o algo ascendidos y glucosaminas ligeramente elevadas. Estas alteraciones son interpretadas de diversas maneras: la hiposerinemia sería un índice de aumento de la permeabilidad capilar, las glucosaminas y alfa 2 globulinas aumentadas podrían ser anunciadoras de la angiopatía (Adlersberg) ; Kelsey y Fry y otros sostienen que es improbable que esos niveles altos de glucoproteínas se relacionan directamente con la presencia de lesiones del tipo de la angiopatía diabética. En la diabetes complicada se acentúan las alteraciones humorales: la hiposerinemia es mayor, especialmente si hay nefropatía con hipoproteinemia total; aumento de la alfa 2 globulina y a veces de la beta globulina, aumento de las betalipoproteínas y de la fracción S<sub>12</sub> y S<sub>20</sub> (por ultracentrifugación) y aumento de la fracción glucoproteica (mucopolisacáridos).

En el mecanismo fisiopatológico de base de las complicaciones vasculares diabéticas se ha tratado de involucrar el sistema endocrino, principalmente al eje hipófisis-suprarrenal, buscándose en ciertos hechos clínicos y experimentales que no están confirmados por el momento.

Se sabe que la hiperglicemia de por sí no crea los fenómenos descritos y así, por ej., no se ha reportado en la enfermedad o síndrome de Cushing.

Se ha postulado por algunos (Heraud), que estas alteraciones diabéticas específicas son de curso inexorable y progresivo, independientemente de la causa y el tratamiento impuesto. Acelerarían estos cambios: una diabetes inestable, oscilaciones importantes de la glicemia y las crisis hipoglicémicas frecuentes.

Por haberse observado las lesiones capilares aún en estudio prediabético, al

gunos han sugerido la existencia de una predisposición heredada, cosa que no puede sustentarse actualmente por haberse encontrado estas lesiones en pacientes con diabetes pancreática por lesión orgánica.

Parece que el engrosamiento de la membrana basal puede perturbar la difusión de oxígeno o la excreción de metabolitos de desecho, aunque para asegurar estos hechos tendríamos que conocer la constante de difusión y la naturaleza exacta de la membrana basal. lo que se desconoce actualmente.

Se dice que es el endotelio capilar quien segrega los constituyentes de la membrana basal y que ésta a su vez no es algo inerte, sino un elemento activo que responde a la anoxia y otros estímulos, y a cuyo nivel se producen reacciones metabólicas de importancia. Así se ha señalado que la membrana basal de los microaneurismas retinianos contiene una gammaglobulina que está unida a la insulina. Esta unión es específica de la diabetes y de ese modo la insulina de la sangre sería filtrada antes de llegar a los tejidos. La tesis de que la diabetes es causada por una interrupción o detención anormal de la insulina en el tránsito de la sangre al tejido tiene el atractivo de ayudar a explicar la paradoja de un contenido normal o aumentado de insulina en la sangre de la mayoría de los diabéticos adultos.

Se ha planteado que el engrosamiento de la membrana basal de los capilares diabéticos retardaría los fenómenos de diapedesis y fagocitosis leucocitaria lo que nos ayudaría a explicar la pobre defensa de estos pacientes frente a las infecciones.

Aún no ha podido ser explicada la paradoja de una fragilidad capilar aumentada en diversos tejidos (púrpura

en la piel, albuminuria en el glomérulo, hemorragias y exudados en la retina) asociada con el engrosamiento de la membrana basal y el aumento de grosor del endotelio encontrados en los estudios microscópicos de estos tejidos. Algunos autores han pensado que existe un trabajo activo de la membrana basal y o la célula endotelial, pero lo cierto es que hasta el momento no hay una explicación satisfactoria de este fenómeno.

Las teorías que se invocan para cada una de las lesiones particulares han sido expuestas brevemente en cada epígrafe.

El hecho de que la microangiopatía pueda explicar, sino todas, la mayoría de las complicaciones de la diabetes, nos da la medida de su importancia, no sólo en cuanto a una interpretación acertada de la fisiología y anatomía patológica del proceso diabético sino en cuanto a la prevención de la angiopatía y tratamiento adecuado, que son en definitiva el futuro de la diabetes.

#### *Valor de la microangiopatía en el diagnóstico de la prediabetes.*

Llamamos prediabetes al período de tiempo que media desde la concepción de un individuo hasta el momento en que se puede demostrar en él una alteración en los test de la tolerancia a la glucosa.

La posibilidad de impedir la progresión de la enfermedad diabética a otros estadios más avanzados mediante un tratamiento adecuado no da la medida de la importancia que tiene hacer un diagnóstico precoz de la prediabetes. Como veremos posteriormente las lesiones vasculares descritas juegan un papel fundamental en el diagnóstico de la prediabetes.

Actualmente se conocen una serie de datos que nos hace sospechar clínicamente este diagnóstico:

- a) Historia familiar: Hijos de padres diabéticos, gemelo univitelino de un diabético, historia familiar cargada.
- b) Historia obstétrica: Peso excesivo de los fetos al nacimiento; antecedentes de fetos muertos; abortos, prematuridad; polihidramnios: toxemia; esterilidad; lactación excesiva, malformaciones congénitas fetales; crecimiento rápidamente acelerado del niño, comprobación en los fetos muertos de luteinización de los ovarios e hiperplasia de los islotes de Langerhans, curva de tolerancia a la glucosa positiva durante el embarazo. Esta última condición no es aceptada por todos, pues algunos opinan que estos casos deben ser considerados como de diabetes química.
- c) Aumento en el peso fetal de causa paterna.
- d) Crecimiento mayor que el correspondiente a la edad cronológica (en niños).
- e) Obesidad.
- f) Crisis hipoglicémicas espontáneas.
- g) Historia de glucosuria transitoria con motivo de un embarazo o haber sufrido un stress físico o químico.
- h) Individuo con resultados dudosos en las curvas de tolerancia a la glucosa.
- i) Menarquia temprana.
- j) Mujeres premenopáusicas con: Ataques repetidos de pancreatitis o cáncer del cuerpo del útero, o infarto del miocardio.
- k) Individuos jóvenes con retino, neuro o nefropatía, enfermedad vascular periférica o coronaria de causa desconocida.

*El diagnóstico de prediabetes lo confirmamos por los siguientes estudios:*

A. — Lesiones vasculares:

- a) Relación vénula-arteriola aumentada en la conjuntiva bulbar (positiva en el 92% de los casos).
- b) Lesiones capilares ya referidas en diferentes órganos. La mayoría de los estudios realizados hasta el momento se basan en material obtenido de biopsias renales.
- c) Cambios característicos en las biopsias obtenidas del lóbulo de la oreja estudiadas por el microscopio electrónico.

—Constricción de los capilares del dermis.

—En las vénulas: Cierta grado de separación de las células endoteliales y aumento del espacio entre la membrana basal y las células endoteliales.

—Tejido elástico: Tanto el tejido elástico vascular como el dérmico muestran una densidad aumentada.

- d) Los trazados oscilográficos del pulso tienden a ser comparables a los de los diabéticos declarados. El segundo componente de la onda dicrótica normal está obliterado (26% de sensibilidad).

B. — Alteraciones humorales:

- a) Niveles elevados de actividad insulínica (insulin-like activity: ILA) en suero. Lo normal es  $83 \pm 4$  E. 6 microunidades por ml. en suero diluido 1:4. En prediabéticos: 203 S. E. 23 microunidades por ml. en la misma dilución de suero.

- I») Probable disociación incompleta de la insulina ligada (bound insulin) a insulina simple en suero después de la inyección de glucosa endovenosa.
- c) Las curvas simultáneas de sangre venosa y capilar obtenida en el curso de tests de tolerancia a la glucosa son significativas. La suma de la diferencia entre la sangre capilar y la venosa a los 30 y 60 minutos debe ser mayor que la suma de la diferencia entre la sangre capilar y venosa a los 60 y 90 minutos y el índice debe ser mayor que 1. Lo contrario sucede en la diabetes, y la prediabetes muestra la curva característica de diabetes con niveles de glicemia normales. La sensibilidad es de 41%.
- d) I Estudios de las proteínas, glicoproteínas y lípidos.

#### SUMARIO

Se estudian 38 casos de diabetes Mellitus declarada, con diversos grados de severidad de su enfermedad, aunque todos eran casos complicados que necesitaron ingreso en el Hospital.

Se les realizó biopsia de piel y músculo para estudio de los capilares, y en un número de ellos biopsia renal.

El engrosamiento de la membrana lial de los capilares fue más intenso en los casos de mayor tiempo de evolución de la diabetes.

La prueba del Lazo positiva y las manifestaciones purpúricas estuvieron presentes fundamentalmente en los casos con más intensas lesiones capilares.

Las lesiones retinianas y renales del tipo Kimmelstiel-Wilson fueron más intensas en los casos con mayores lesiones capilares.

Se encontró en los pacientes con bastante frecuencia hipoalbuminemia y elevación de la alfa-2 globulina. Estas alteraciones electroforéticas de las proteínas sanguíneas se observaron igualmente en los pacientes con más intensas lesiones capilares.

Se hace una revisión de los conceptos y criterios sobre la microangiopatía diabética y podemos concluir de nuestras observaciones que dichas lesiones se desarrollaron a lo largo de la evolución de la diabetes y presentaron mayor intensidad en el diabético peor regulado. Sin embargo, las lesiones parecen ser muy precoces, ya que aparecen en ocasiones en el prediabético, pero podrían tal vez detenerse si logramos aplicar al prediabético medidas profilácticas y preventivas para evitar la progresión de su enfermedad a la fase diabetes química y de ésta a la diabetes declarada.

Caso	Edad	Sexo	Tiempo Diabetes	Retinopatía	Complicaciones	Prueba Lazo	Colesterol	Riñón	Electroforesis	Capilares Nervios Músculos
H. A. D.	70	F	15 a.	Grado III	Gangrena Polineu. Anemia	Positiva	No	No	No	Cap. XXXX Ner. XXX Musc. XXX
E. G. O'F.	53	F	13 a.	Grado III	Anemia	Positiva	No	Uremia K. W.	No	Cap. XXX Ner. XXX Musc. XXX
M. G. S.	43	M	20 a.	Grado II	No	Positiva	398	Uremia K. W.	Normal	Cap. XXX Ner. XX Musc. XXX
R. C. V.	19	M	13 a.	Grado IV	Polineu.	Positiva	420	Uremia K. W.	Normal	Cap. XXXX Ner. XXX Musc. XXX
G. A. B.	70	M	8 a.	Grado III	Gangrena	Positiva	144	Leucocitos	A1.26.3-1.62 A2.17. - -1.04 Gam.28- -1.70	Cap. XXX Ner. XXX Musc. XXX
A. Z. M.	15	M	7 a.	Exudados Hemorrag.	E.E.G. lento Meningitis	Negativa	No	No	No	Cap. X Ner. X Musc. X
J. A. V.	59	F	7 a.	No	Fiebre	Negativa	No	Leucocitos	No	Cap. X Ner. X Musc. X
M. C. M.	33	F	20 a.	Microa. Micron.	Anemia Ulcera pie	Negativa	No	Uremia K. W.	A1.32-1.72 A2.23-1.25 Gam.14.5-0.78	Cap. XX Ner. XX Musc. X
C. M. D.	82	F	1 a.	Hemorrag. Exud. Microan.	Anemia	Negativa	446	Pielonef. (Proteus)	No	Cap. XX Ner. XX Musc. XX
J. G. M.	51	M	15 a.	Grado III	Polin. Ins. Cardíaca Anemia	Positiva	No	Uremia K. W.	A1.36-2.20 A2.19.4-1.12 Gm.30.05-1.74	Cap. XXXX Ner. XXXX Musc. XXX

Caso	Edad	Sexo	Tiempo Diabetes	Retinopatía	Complicaciones	Prueba Lazo	Colesterol	Riñón	Electroforesis	Capilares Nervios Músculos
A. T. M.	30	M	5 mes	Micro Exud.	Pielon.	Negativa	No	Pielonef. (Esch.)	No	Cap. X Ner. X Musc. X
R. P. L.	60	F	25 a.	Grado II Microan.	Gangrena Anemia	Positiva	259	Pielonef. (Esch.)	A1.42.40-3.20 A2.15-1.12 Gm.21-1.56	Cap. XXXX Ner. XXXX Musc. XXX
T. G. C.	55	F	15 a.	Grado III Microan. Microhe.	Mal perforante Anemia	Negativa	200	Pielonef.	A1.33.69-2.60 A2.13-1.03 Gm.36-2.90	Cap. X Ner. X Musc. X
I. G. B.	50	F	25 a.	Exudados	Mal Perforante Anemia	Positiva	No	Pielonef. (Esch.)	A1.31-1.78 A2.18-1.02 Gm.30-1.70	Cap. XXX Ner. XXX Musc. XXX
F. J. R.	52	M	8 a.	Exud.	Absceso Polineu.	Negativa	104	No	A1.51-3.30 A2.14.60-0.91	Cap. XXX Ner. XX Musc. XX
C. H. V.	64	M	12 a.	Exud.	T. B. Pul.	Negativa	No	Pielonef. (Alcalig.)	No	Cap. XX Ner. XX Musc. XX
A. F. R.	83	M	15 a.	Grado II Microhem. Microaneu	Polineu.	Negativa	No	Uremia	No	Cap. XXX Ner. XX Musc. XX
V. A. D.	36	M	3 a.	Exud. Hem.	Polineu. Otitis	Negativa	259	Leucocitos	No	Cap. XX Ner. XX Musc. XX
J. M. I.	60	F	20 a.	Grado II Microan. Exud. Hemorr.	Mal perforante	Positiva	380	Leucocitos	A1.34.8-2.45 A2.16.5-1.17 B.18-1.29 Gm.24-1.71	Cap. XXX Ner. XX Musc. XX

Caso	Edad	Sexo	Tiempo Diabetes	Retinopatía	Complicaciones	Prueba Lazo	Colesterol	Riñón	Electroforesis	Capilares Nervios Músculos
F. E. S.	45	M	15 a.	Grado II Microan. Microex. Microhem.	Absceso Polineu. Diarreas	Negativa	200	Leucocitos	A1.34-1.57 A2.16-0.74	Cap. XXX Ner. XX Musc. XX
J. G. E.	66	M	5 a.	Esc. Vas.	Gangrena	Negativa	310	Leucocitos	A1.35-2.03 A2.14-0.81 Gm.27-1.57	Cap. XX Ner. XX Musc. X
T. Ch. B.	48	F	15 a.	Grado III Microan. Microex. Microhem.	Polineu. Ulcera pie	Positiva	223	No	A1.44-6-2.9 Gm.29.6-1.92	Cap. XXXX Ner. XXX Musc. XX
C. A. N.	55	F	2 a.	Grado III	Absceso	Negativa	210	Leucocitos	A2.10.8-0.78 Gm.24-1.75	Cap. XXX Ner. XX Musc. XX
R. G. Y.	80	M	4 a.	Grado III	Absceso	Positiva	230	Uremia	A1.36-2 A2.15.2-0.83 Gm.29-1.6	Cap. XXXX Ner. XXX Musc. XXX
C. V. A.	61	M	8 a.	Microa. Hemorr. Exud.	Gangrena Anemia Polineu.	Positiva	345	Uremia	No	Cap. XXX Ner. XX Musc. XXX
R. F. V.	32	M	9 a.	Escl. Vas.	Polineu. Absceso	Negativa	205	No	No	Cap. X Ner. X Musc. X
R. A. H.	29	M	2 a.	Grado I	Polineu.	Negativa	No	No	No	Cap. X Ner. X Musc. X
A. R. P.	47	F	10 a.	Exud. Hemorr.	No	Negativa	275	No	No	Cap. XX Ner. XX Musc. XX

ISO

Caso	Edad	Sexo	Tiempo Diabetes	Retinopatía	Complicaciones	Prueba Lazo	Colesterol	Riñón	Electroforesis	Capilares Nervios Músculos
P. R.	75	M	10 a.	Esc. Vas.	Pielon. Uremia	Negativa	No	Pielon.	No	Cap. XX Ner. XX Musc. X
I. M. M.	53	F	14 a.	Microan. Exud. Hemorr.	Lesión pie Anemia	Positiva	275	No	No	Cap. XXX Ner. XXX Musc. XX
J. S. G.	61	F	6 a.	Microan. Exud. Hemorr.	Anemia Tromb.	Negativa	210	Leucocitos	A1.39.2-2.62 A2.15.7-1.05	Cap. XXX Ner. XXX Musc. XXX
L. Ch.	60	M	7 a.	Microan.	Gangrena	Positiva	217	No	A2.10-0.82 B.14.5-1.2 Gm.27.4-2.3	Cap. XXX Ner. XXX Musc. XXX
R. F. N.	53	F	11 a.	Microan. Microhem. Microex.	Absceso Anemia	Positiva	285	Leucocitos	A1.28.5-2.10 A2.13-0.95 Gm.36-2.62	Cap. XXXX Ner. XXX Musc. XXX
M. J. H.	59	M	6 a.	Microan. Microhem. Microexu.	Mal perforante	Negativa	164	No	A2.13.7-1.10	Cap. XXX Ner. XX Musc. XXX
J. R. A.	53	M	8 a.	Microan. Microex. Microhem.	Aneur. Aorta	Negativa	190	No	A2.10.60-0.79	Cap. XX Ner. XX Musc. XX
E. S.	43	F	4 mes	Grado II Microan.	Pielon. Polineu. K. W.	Negativa	No	K. W.	A1.29-1.68 A2.17.5-1.02 Gm.29-1.68	Cap. XX Ner. XX Musc. X
M. C.	77	F	20 a.	Catarat.	Mal perforante	Negativa	230	Leucocitos	A1.38.4-2.3 A2.13.5-0.81 B.24-1.45	Cap. XX Ner. XX Musc. X
C. L.	56	F	3 mes	Esc. Vas.	No	Negativa	310	No	A2.14.7-1.19	Musc. XX Cap. XX Ner. XX

## BIBLIOGRAFIA

1. —*Aegenaes, U. y cois.*: Light-and electrón-microscope study of skin capillaries of diabética. *Diabetes* 10: 253-9, 1961.
2. —*Aegennes, O. y Haagensen, N. R.*: Diabetisk arthropati. *Ugeskr. laeger.* 121: 572-7, 1958. citado por Jorgensen M. B. (ver cita 21).
- J.—*Alien, A. C.*: The Kidney medical and surgical diseases. Edit. Grune & Stratton. New York, Second Edition, 1962.
- I. —*Angervall, L. y cois.*: The gastric mucosa in diabetes mellitus. A functional and histopathological study. *Acta Med. Sc.* 169: 33949, 1961.
- ¿.—*Hechor, D. y Miller, AL*: Presence of diabetic glomerulosclerosis in patients with hemochromatosis. *New Engl. J. Med. Sc.* 263 : 367-73, 1960.
- 6.—*Bloodworth, J. Vl.*: Diabetic retinopathy. *Diabetes.* 11: 1-22, 1962.  
*Bloeurh. K. M. y cois.*: Diabetic microangiopathy. *Diabetes.* 12: 99-114, 1963.
8. —*Bojsen-Moller, F. y cois.*: Light microscopic study of gastrointestinal and skin capillaries in diabetes mellitus. *Diabetes.* 12: 429-33, 1963.
9. —*Burstein. R. y cois.*: Histogenesis of pathological processes in placentas of metabolic diseases in pregnancy. II The Diabetic State. *Am. J. Obst. and Gynec.* 74: 96-104, 1957.
10. —Conference en diabetic retinopathy. *Arch. of Oplital. bS:* 324, 1962.
11. —*Camerini-Dávalos, R. A. y cois.*: Preliminary observations on subjects with prediabetes. *Diabetes.* 2: 508-18. Nov-Dic., 1963.
12. *Ditzel, J. y Rooth, G.*: Micro-angiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes.* 4: 474-6, 1955
13. —*Fagerberg, S. E.*: Diabetic neuropathv. *Acta Med. Sc.* 164. (Suppl.) 345, N 1-97, 1959.
14. —*Fernández Rodríguez, J.*: Estudio de la permeabilidad de la pared capilar en enfermos con diabetes mellitus. *Rev. Ibér. Endocr.* 10: 211-5, 1963.
15. —*Goldenberg, S. y cois.*: Nonatheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus. *Diabetes.* 8: 261-73, 1959.
- lo.—*romensoro, J. B. y cois.*: Neuropatía diabética. *Rev. Cl. Esp.* 80: 1-15, Ene. 1961.
17. —*Guédib, G. y col.*: Artérites diabétiques. Nosologie, étude clinique et traitement medical. *Angéiologie.* 13: 9-14, Oct-Nov., 1961.
18. —*Ham, A. W.*: Histology. Edit. Lippincott. Philadelphia-Montreal. Third edition, 1957.
- ! '—*Unndelmsan, M. B. y cois.*: Skin vascular alterations in diabetes mellitus. *Arch. Int. Med.* 110: 70-7, 1962.
20. —*Hentud, G.*: Aspeets actuais de la pathologie vasculaire du diabétique, *Angéiologie.* 13: 15-7, Oct.-Nov., 1961.
21. —*Jucobsen, C., Dube, A., Sullivan, J. J. y otros*: Symposium-Diabetic retinopathy. New York St. J. Med. 63: 2783-94, 1963.
22. —*Jorgensen, M. B.*: The inner ear in diabetic mellitus. *Arch. Otolaring.* 74: 373-81, 1961.
- 2S.—*Jackson, W. P. V.*: Present Status of Prediabetes. *Diabetes.* 9: 373-8. Sept.-Oct., 1960.
21. —*Le Comj>te, P.*: Newer concepts of arterioesclerosis. *Diabetes.* 10: 396-7, 1961.
25. —*Lee Ch., T.*: Renal disease in diabetes mellitus. *Med. Cl. Am.* 47: 1069-80, Jul., 1963.
26. —*Levitt, L. M.*: Skin lesions in diabetes. *New York J. Med.* 61: 3685-9, 1961.
27. —*Logothetis, J. y Baker, A. B.*: Neurología manifestations in diabetes mellitus. *Med. Cl. N. Am.* 47: 1459-66, Nov., 1963.
28. —*Lundbnck, K.*: Diabetic specific, angiopathy. *Lancet.* 266: 1954.
29. —*Mateo de Acosta, O.*: Algunas ideas sobre el diagnóstico de la diabetes mellitus. *Rev. Cub. Med.* 3: 31, Agosto, 1964.
30. *Pedersen, J. y col.*: Small-vessel disease of the lower extremity in diabetes mellitus, on the pathogenesis of the foot lesions in diabetic. *Acta. Med. Sc.* 171: 551-9, 1962.
31. —*Pickering, G.*: The anatomical and functional aspects of the neurological lesions of diabetes. *Proc. Roy. Soc. Med.* 53: 142-3, 1960.
32. *Rifkin, II. y col.*: Diabetic microangiopathy. *New York J. Med.* 61: 1920-7, 1961.
- Vi.—*Rinchart, J. F. y Abul-Haj*: An improved method for histologic demonstration of acid mucopolisaccharide in tissues. *Arch. Patli.* 52: 189-94, 1961.
34. —*Rodríguez Barrios, R.*: Miero-angiopatía retiniana diabética. *El Dia Médico.* 34: 2042-5, 15 Oct., 1962.
35. —*Steinke, J. y cois.*: Studies on Serum Insulin-like Activity (ILA) in Prediabetes and Early Overl Diabetes. 12: 502-7.
36. —*Toussaint, D. y cois.*: Extravascular lesions of diabetic retinopathy. *Arch. Ophtal.* 67: 42-7, 1962.
37. —*Toussaint, D. y Dustin, P.*: Electron microscopy of normal and diabetic retinal capillaries. *Arch. Ophtal.* 70: 96-106, 1963.
38. —*n introbe, M. M.*: Fundamentos de Hematología. Tomo I. Edit., Inter-Méd. Argentina. Cuarta edición revisada, 1960.
39. —*Wildberger, H. L. y Ricketts, H. T.*: Prediabetes. *Med. C. N. A.* 47: 61-66, Jan., 1963.
- 10.—*II hite, P.*: The treatment of diabetes mellitus. *Med. Cl. N. A.* 46: 1177-89, Sept., 1962.
- Zacks, S. I. y cois.*: Interstitial muscle capillaries in patients with diabetes mellitus: A light and electrón microscope study. *Metabolism.* 11: 381-93, 1962.
42. *Zacks, S. I.*: Diabetic microangiopathy. *Diabetes.* 13: 90-91, Jan.-Feb., 1964.