

Estudio comparativo de las alteraciones capilares en piel de diabéticos, prediabéticos genuinos y síndrome prediabético

Por los Dres.:

ANTONIO MÁRQUEZ GUILLEN(1) EMIL NAKOV(2)

y alumnos:

DAYSI NAVARRO DESPAIGNE(3) Y GUILLERMO VAILLANT SUÁREZ(4)

INTRODUCCION

La importancia de las alteraciones capilares en la Diabetes Mellitus, es de sobra conocida. Su presencia en casi todos los tejidos de la economía ha hecho surgir el concepto de "*Microangiopatía Diabética Universu*". Ha sido encontrada además en todas las fases de la afección, desde el estado prediabético hasta la diabetes franca, en que lógicamente predomina y su intensidad es mayor.

El objetivo de esta publicación lo constituye la búsqueda y el análisis de esas alteraciones en el síndrome prediabético, y determinar si es posible incorporar su estudio como de importancia diagnóstica en la afección.

HISTORIA

El primer reporte sobre alteraciones capilares en la Diabetes Mellitus aparece en 1879, al apreciarse microaneurismas en el fondo de ojo de un diabético.¹

Es en 1929 que se describe el engrosamiento de la membrana basal de los capilares del diabético unida a proliferación endotelial.²

Un año más tarde, 1930, se realizan los primeros estudios sobre la respuesta de los capilares del diabético a la administración de histamina.³ Este análisis de la respuesta vasomotora fue después realizada por diversos investigadores, con variados procedimientos, encontrándose siempre alteración en la Diabetes Mellitus.^{4,5,6,7,8,9}

Kimmelstiel y Wilson en 1936 describen las lesiones de los capilares glomerulares de tipo nodular.¹⁰

Ballantyne, en 1943, redescubre, describe y establece la naturaleza de los microaneurismas capilares en la retinopatía diabética.¹¹

Tienen que transcurrir 6 años para que se demuestre que la substancia presente en

1 Instructor del Departamento de Medicina Interna de las Universidades de La Habana y Oriente. Especialista en Primer Grado de Medicina Interna. Miembro del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Docente "Cmdte. M. Fajardo" y "Pedro Borrás". Director: Profesor Mateo de Acosta.

2 Patólogo del Hospital Militar de Sofia. Bulgaria. Patólogo consultante del Hospital Provincial Docente de Santiago de Cuba, Oriente, Cuba.

NOTA.—Este trabajo fue recibido en esta redacción en el mes de abril de 1967.

4 Alumnos de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Oriente, Cuba.

la retinopatía diabética es un polisacárido.¹² En 1952, es señalada la existencia de la lesión exudativa en el *Kimmelstiel y Wilson*.^{13>14} y un año más tarde, *Bell* separa netamente la forma difusa de la forma nodular.¹⁵ En 1956, se plantea que el factor predisponente de la microangiopatía diabética radica en la pared del capilar.¹⁶ *Goldenberg*, tres años más tarde, demuestra el acumulo de substancia P.A.S. positiva, hierro coloidal negativa, con proliferación endotelial en las arteriolas digitales de piernas amputadas de diabéticos. No las encontró en arterioescleróticos no diabético.¹⁷ En ese mismo año se demuestra por biopsias renales seriadas que la lesión difusa del *Kimmelstiel y Wilson*, coexiste frecuentemente con la nodular, a la que casi siempre precede y que a menudo existe en ausencia de la lesión nodular.¹⁸

Es en 1960 que se plantea la naturaleza autoinmunitaria de la microangiopatía diabética al demostrarse la presencia de gamma-globulina en el glomérulo del *Kimmelstiel y Wilson*.¹⁹ Un año más tarde toma cuerpo la hipótesis de que en la microangiopatía diabética juegan papel la cortisona y la somatotrofina.²⁰

La importancia del determinismo genético en la microangiopatía diabética es planteada en 1962, apareciendo importantes trabajos sobre su estudio en el estado prediabético.²¹ En ese mismo año se demuestra la presencia de anticuerpos anti-insulina marcada en los capilares renales del diabético, planteándose por algunos la reacción antígeno- anticuerpo.²² Estos anticuerpos fueron encontrados por otros autores en ojos de diabéticos.²³

Continuando la búsqueda de la microangiopatía en ese mismo año, se demuestra su presencia en la caduca basal placentaria.²⁴

El microscopio electrónico contribuye a esclarecer la fisiopatología de la microangiopatía diabética, demostrando la importancia de los pericitos en la formación de la membrana basal.

Recientemente (1965), algunos autores, tratando de explicar la disociación presente en algunos pacientes, entre el trastorno metabólico y el daño vascular, han planteado la existencia de tres vías genéticas en la Diabetes Mellitus.

1. Herencia de un rasgo único, que ocasiona trastornos metabólicos que de no corregirse favorecen el daño vascular.
2. Herencia de un rasgo único, que ocasiona trastornos metabólicos y daño vascular.
3. Herencia concurrente y relativamente independiente, de dos rasgos, uno que ocasiona trastornos metabólicos y otro responsable del daño vascular.²⁵

HIPOTESIS DE TRABAJO

Es nuestro criterio, que la luz en los vasos gruesos dado su papel de conductos, no tiene igual significado que a nivel capilar ya que al realizarse en ese sitio el intercambio metabólico, comportándose la pared como membrana dializaste, su grosor facilitará o dificultará el proceso. Sin embargo, el grosor de la pared por sí misma no es útil para establecer comparaciones, ni permite evaluar la gravedad de las alteraciones, ya que varía según el tamaño del vaso.

Por el contrario la relación pared-luz, debe constituir un método posible de evaluar ambos, no solamente en un sentido morfológico sino también en un sentido fisiológico y permitirá conocer de una manera más sensible los cambios

existentes, siempre que se pueda establecer una significación estadística de los resultados obtenibles, como índice de la severidad lesional.

Por otra parte, la relación pared-luz, puede facilitar el establecimiento de comparaciones entre vasos de distintos tamaños, ya que la luz y el grosor de la pared, aumentan de manera más o menos paralela.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 55 pacientes distribuidos en cuatro grupos:

1. Compuesto por ocho gestantes normales.
2. Compuesto por seis personas hijos de padre y madre diabéticos.
3. Compuesto por 23 pacientes diagnosticados como portadores del síndrome prediabético.
4. Compuesto por 18 pacientes diabéticos conocidos en fase de diabetes clínica.

El criterio a seguir para el diagnóstico del síndrome prediabético, fue reportado anteriormente por uno de nosotros.²⁹

El primer grupo de gestantes normales fue obtenido en la Consulta Externa de Obstetricia del Hospital Docente Materno-Infantil de Santiago de Cuba. Estaba compuesto por ocho pacientes sin antecedentes familiares o personales de D. M., con PTGC normal y sin antecedentes obstétricos patológicos. Su edad osciló entre 16 y 29 años, el tiempo de embarazo fluctuó entre tres y medio y ocho y medio mes. (Tabla I).

De esa misma consulta externa de obstetricia, fue extraído el grupo con síndrome prediabético. Está constituido por veinte y tres pacientes, cuya edad osciló entre 19 y 23 años, al momento del estudio estaban embarazadas trece de las mismas, siete en el primer trimestre, cuatro en el segundo y dos en el tercero. Los antecedentes de diabetes familiar se encontraron en quince de las pacientes, en siete se constataron

antecedentes de toxemia gravídica y en solamente dos, se apreciaron signos de polineuritis. Los antecedentes obstétricos, considerando globalmente, embarazos logrados y perdidos, muestran un total de 52 logrados y 93 perdidos. (Tabla VII).

El grupo de los enfermos diabéticos corresponde a pacientes ingresados en las salas del Hospital Provincial Docente de Santiago de Cuba. Este grupo estaba constituido por 18 pacientes cuya edad osciló entre 18 y 64 años, dos de los pacientes eran hombres y dieciséis mujeres. De estas últimas, tres estaban embarazadas, estando dos en el segundo trimestre y una en el tercero. El tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la biopsia, osciló entre 15 días y 15 años. Estaban sometidas a terapéutica insulínica sola, cinco pacientes; a compuestos orales hipoglicemiantes 11 pacientes; y a terapéutica combinada de ambos, 2 pacientes. Diez de los casos ingresaron en el Hospital presentando acidosis diabética, dos pacientes presentaban insuficiencia coronaria y arterioesclerosis generalizada clínicamente evidente; una presentaba insuficiencia coronaria y otra insuficiencia coronaria e insuficiencia cardíaca.

Cinco pacientes tenían hipertensión arterial constatada a su ingreso, dos presentaban pielonefritis aguda y un caso tenía síndrome de *Kimmelstiel y Wilson* comprobado posteriormente por necropsia. Quince pacientes presentaban neuropatía en mayor o menor grado.

Los hijos de padre y madre diabéticos, prediabéticos genuinos, fueron localizados previo estudio de los padres en la Consulta Externa de Diabetes del Hospital

Provincial Docente de Santiago de Cuba. Se estudiaron seis hijos de padre y madre diabéticos, su edad osciló entre 13 y 48 años. Uno de los casos de este grupo estaba embarazada en el quinto mes, ninguno de los casos presentaba alteraciones clínicas, excepto una paciente afectada de pielonefritis crónica.

El examen oftalmoscópico, fue normal con excepción de un caso, en que se apreciaron microaneurismas en el fondo de ojo.

Además del estudio clínico, se les realizó a los pacientes de los grupos 1, 2 y 3, PTGC, según la técnica de *Conn* y *Fajans* modificada¹⁷¹ y a todos ellos se les practicó biopsia de piel. La región escogida para realizarla fue la cara anterior del muslo, utilizándose como anestesia Novocaína al 2%. (Ver figs. Nos. 1, 2 y 3).

Seleccionamos esta región por consideraciones de tipo estético, ninguno de los pacientes estudiados padecía de afecciones dérmicas que pudieran falsear los resultados obtenibles. La evolución posterior a la biopsia fue normal en todos los casos.

El material fue fijado en formol neutro al 10% durante 24 a 36 horas, e incluido en parafina, en algunos casos se trató además una muestra en fijador de Bouin, empleamos coloraciones de hematoxilina-eosina, ácido periódico (PAS) Azul de Toluidina e impregnación por plata (técnica de Gomori). Bajo estudio microscópico se realizó la medida de diez capilares en cada caso, tomando solamente material fijado en formol; dichos capilares oscilaban entre 7 y 19 micras de diámetro y no se hizo selección de acuerdo al grado de lesión. Se midieron solamente los capilares

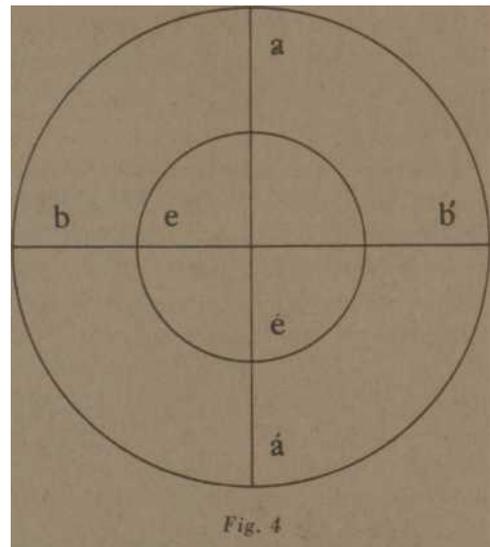
del dermis superficial que aparecieron en las preparaciones cortados transversalmente, a fin de obtener una imagen real de las dimensiones de la luz capilar y del grosor de la pared. Las mediciones fueron efectuadas con ocular micrométrico 10 X y objetivo de inmersión 100, en preparaciones teñidas con PAS. A cada capilar se le practicaron seis mediciones, cuatro correspondientes a la pared y dos a la luz, siendo dichas mediciones efectuadas perpendicularmente (Ver fig. No. 4). Después se obtuvo el promedio de la luz y del grosor de la pared, para lo cual se aplicó la fórmula siguiente:

Promedio del grosor de la pared:

$$\frac{a + a' + b + b'}{4}$$

Promedio de la luz:

$$\frac{l + l'}{2}$$



Se determinó la relación pared-luz de cada uno de los capilares medidos, sacando el promedio del grupo de los



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

capilares según su calibre, así como el promedio común de cada uno de los cuatro grupos examinados. El promedio de cada grupo y su error típico se obtuvo considerando todos los valores individuales.

Posteriormente, comparamos los promedios de los distintos grupos entre sí buscando la significación estadística de la diferencia existente. Seguimos el criterio de que una diferencia es estadísticamente significativa, cuando es mayor que el triple del error típico de la misma ($X_2 - X_1 > 3 \text{ MfD}$), y que no lo será cuando es menor que el doble de dicho error ($X_2 - X_1 > 2 \text{ MfD}$). Trabajamos con un grado de confiabilidad de 0.2%.^{30,31}

Las mediciones fueron hechas sin conocerse previamente el diagnóstico de cada caso, a fin de evitar el factor subjetivo. Consideramos como valores normales (sin alteraciones del coeficiente pared-luz), aquellos con resultados iguales al promedio del grupo de gestantes normales más tres veces el error típico del mismo, que resultó ser 0.27. Ligeramente alterados los comprendidos entre

0.28 y 0.34. Moderadamente alterados los valores entre 0.35 y 0.41 y marcadamente alterados los que resultaran superiores a 0.41.

RESULTADOS

Primer Grupo. Gestantes normales Con la coloración de PAS se tiñó solamente una banda fina correspondiente a la membrana basal. Se midieron en total 80 capilares. Como promedio del coeficiente pared-luz de este grupo obtuvimos 0.24, con un error típico de

0.0109 (Tablas I y VI). Los valores del grosor de los vasos examinados de este grupo, se pueden apreciar en la Tabla III. Los valores máximos fueron excepcionales, estando la mayoría cerca de los límites inferiores. Las células endoteliales no mostraron alteraciones y solamente en un caso se observó discreta infiltración linfocitaria perivasculosa (Tabla IV t).

Los valores agrupados de acuerdo al grosor de los capilares pueden apreciarse en la tabla V. Un caso de este grupo, mostró un coeficiente pared-luz de 0.29.

SEGUNDO GRUPO. Prediabéticos genuinos: Observamos un cúmulo de sustancia PAS positiva en las paredes vasculares en forma homogénea y laminar, produciendo un engrosamiento de los mismos cuyos valores pueden verse en la Tabla III. Se midieron en total 60 capilares. El promedio de la relación pared-luz de este grupo fue de 0.39, con un error típico de 0.0192 (Tabla II). La mayoría de los valores se encontraban más cerca de los límites superiores. En tres casos encontramos distintos grados de proliferación y tumefacción de las células endoteliales, y en dos, se observó ligera infiltración linfocitaria perivasculosa: otros dos mostraron aumento del número de capilares del dermis superior (Tabla IV), los valores agrupados de acuerdo con el diámetro de los capilares, pueden verse en la Tabla V.

Dos casos de este grupo estuvieron comprendidos dentro de las alteraciones ligeras, teniendo ambos PTGC normal. Tres casos en las alteraciones moderadas, dos con PTGC normales y una patológica. Un caso en las alteraciones marcadas con PTGC normal (Tabla VI).

TERCER GRUPO. Síndrome prediabético: Se midieron en total 230 capilares. El coeficiente pared-luz de este grupo fue de 0.40 con un error típico de 0.111. La mayoría de los valores estaban cerca de los límites superiores. Los valores agrupados de acuerdo al diámetro de los capilares,

pueden apreciarse en la Tabla V. En catorce casos, 60.9% encontramos hiperplasia y tumefacción de las células endoteliales de los vasos examinados. En 16 casos, 69.6% encontramos infiltración perivascular de células redondas. En 10 casos, 43.5%, observamos aumento del número de capilares del dermis superficial en distintos grados y en dos casos, 8.7%, se pudo apreciar gran número de Mastzellen en el dermis (Tabla IV).

Estuvieron comprendidos en las alteraciones ligeras, 10 casos, de los cuales, dos, tenían PTGC normal, cinco sospechosas y tres patológicas. Desde el punto de vista obstétrico presentaban 26 logrados y 42 perdidos, con una mortalidad de 61.7%.

En las alteraciones moderadas, ocho casos, seis de los cuales tenían PTGC normal y dos, patológicos. Desde el punto de vista obstétrico, presentaban 17 embarazos logrados y 28 perdidos, con una mortalidad de 62.2%.

En las alteraciones marcadas, cinco casos, dos de los cuales tenían PTGC normal y tres patológicos. Desde el punto de vista obstétrico presentaban nueve embarazos logrados y veinte y tres perdidos, con una mortalidad de 74.5% (Tabla VII).

CUARTO GRUPO. *Diabetes Mellitus.* Se observó marcado acúmulo de substancia PAS positiva, dando un aspecto homogéneo laminar a las paredes vasculares extendido irregularmente. Se midieron en total 180 capilares. La relación pared-luz de este grupo fue de 0.42, con un error típico de 0.0144 (Tabla II). Los valores del grosor de las paredes se pueden apreciar en la Tabla III. La mayoría de las cifras se encontraban cerca de los límites superiores, los valores inferiores fueron excepcionales. En catorce casos, 67.4%, pudimos encontrar distintos grados de tumefacción y proliferación de las células endoteliales de los capilares examinados. En doce casos, 66.2%, apreciamos aumento del número de capilares del plexo papilar del dermis. En

dos casos, 11.2%, se encontró aumento del número de Mastzellen. En un caso 5.5%, se apreció marcada arterioesclerosis (Tabla IV).

Los valores agrupados de acuerdo al diámetro de los capilares pueden apreciarse en la Tabla V, estando comprendidas como alteraciones ligeras cuatro casos, moderadas cuatro y marcadas diez.

Comparando los promedios obtenidos de los distintos grupos examinados, de acuerdo con el criterio anteriormente expresado, encontramos que: Existió una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de gestantes normales y los grupos de prediabéticos genuinos, síndrome prediabético y diabéticos, siendo los resultados siempre mayores que el triple del error típico de la diferencia correspondiente.

No existió una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de prediabéticos genuinos, síndrome prediabético y diabéticos, al ser dichos grupos comparados entre sí, siendo siempre los resultados menores que el doble del error típico de la diferencia correspondiente. (Tabla IX).

DISCUSION

Como base de comparación entre los grupos examinados, usamos el coeficiente pared-luz por las siguientes razones:

1. La luz en los vasos gruesos, que hacen el papel de conductos, no tiene igual significado a nivel capilar, ya que al realizarse en ese sitio el intercambio metabólico, comportándose la pared como membrana dializante, su grosor facilitará o dificultará el proceso.

2. El grosor de la pared por sí mismo, no es útil para establecer comparaciones y tampoco permite valorar la gravedad de las alteraciones, puesto que varía según el tamaño del vaso.
3. La relación pared-luz, nos brinda la posibilidad de valorar ambos, no solamente para hacer deducciones morfológicas, sino también para sacar conclusiones fisiológicas.
4. Esa relación nos permite también valorar de una manera más sensible los cambios existentes, puesto que las dos alteraciones se suman y se hacen más evidentes.
5. Usándola podemos establecer la significación estadística de los resultados obtenidos y graduar la severidad de las alteraciones.
6. Además, la relación pared-luz nos facilita establecer comparaciones entre vasos con distintos tamaños, siempre que su diámetro no varíe en más de 10 micras, ya que la luz y el grosor de la pared aumentan de una manera más o menos paralela y guardan una relación similar.

La ausencia de una norma establecida para valorar las alteraciones capilares de la D.M. nos obligó a crear una clasificación como base de comparación, que ya fue mencionada anteriormente.

Revisando las tablas correspondientes a los distintos grupos examinados, se ve que no existe relación proporcional entre el aumento del coeficiente pared-luz y la edad de los pacientes. Así, en el grupo de los diabéticos, los más jóvenes, (13 y 14 años de edad), tenían valores iguales a los pacientes más viejos, (57 y 64 años). Los mayores promedios pertenecen a casos con 40 y 49 años de edad respectivamente.

Tampoco encontramos una relación

estrecha entre el tiempo de evolución aparente de la Diabetes Mellitus y el grado de alteración, como se puede apreciar en la Tabla VIII. Afirma este hecho también, la presencia de alteraciones en los prediabéticos genuinos y en el síndrome prediabético, casos todos en los que no se ha manifestado aún la diabetes franca. Aún dentro de estos mismos grupos, no existe relación evidente entre el grado de alteración vascular y el daño metabólico, expresado por la PTGC.

Esta observación nuestra, concordante con la de otros autores,³² está en contra de lo aportado por otros investigadores.³³

No pudimos encontrar correlación entre el daño vascular y el embarazo, analizado éste, como factor etiológico o predisponente (Tabla VI - VII). El hecho inverso parece evidente, al aumentar la mortalidad fetal a medida que se agravan las alteraciones capilares. No dimos mucha importancia a la intensidad de la coloración de la sustancia teñida por el PAS, ya que este dato no es confiable. Coincidimos en ello, con otros autores.³⁴

La frecuencia de las alteraciones observadas en las muestras de piel examinadas, y el grado de las mismas, nos permite destacar como hallazgos típicos los siguientes hechos:

1. Engrosamiento de la pared de los vasos pequeños en la dermis superficial, determinado por un cúmulo de sustancias P.A.S. positiva en la misma, produciéndose estrechamiento de la luz, y alteración de la relación pared-luz respectivamente. Este proceso no toma de la misma forma a todos los vasos, ni a un mismo vaso a todo lo largo de su trayecto cuando se examinan en corte seriado.
2. Tumefacción y proliferación endotelial.

Tabla I

GESTANTES NORMALES							
Grado de alteración	Edad	H.C.	No. biopsia	Biopsia de piel relación pared/luz	PTGC	Tiempo de gestación (meses)	
O H B	21	48009	7950	0,17	Normal	4	
M H N	26	38542	7949	0.20	Normal	5	
J J M	20	58014	8823	0,23	Normal	8	
Z A R	20	58330	8825	0,23	Normal	8.5	
M M V C	28	22376	8824	0,23	Normal	3.5	
M G D	21	59835	8970	0,24	Normal	8	
NFF	29	7140	483	0,27	Normal	8.5	
M F G	16	49619	8822	0,29	Normal	6	

TABLA II

	Promedio de pared luz \bar{X}	Desviación típica	Error típico de la media aritmética
Gestantes normales	0.24	0.098	0.0109
Prediabetes genuina	0.39	0.148	0.0192
Síndrome prediabético . .	0.40	0.169	0.0111
Diabetes mellitus	0.42	0.184	0.0144

TABLA III

Calibre	Gestantes	Pred iabetes	Síndrome	Diabetes
	normales	genuina	prediabético	mellitus
9	0.9-1.8	0.9-2.2	0.9-2.7	0.9-3.2
10	0.9-2.2	1.4-2.7	0.9-2.7	1.1-4.1
11	0.9-2.2	0.9-2.7	0.9-3.2	0.9-3.2
12	0.9-2.7	1.8-3.2	1.4-3.2	1.8-3.2
13	1.8-2.7	1.4-3.6	1.8-3.6	0.9-3.6
14	1.8-2.7	1.8-3.6	1.8-3.6	1.8-4.7
15	1.8-2.2	1.8-3.2	1.8-3.2	2.2-4.1
16	1.4-1.8	1.8-2.7	2.2-3.6	2.1-3.6
17	1.8-2.7	3.2	2.7-3.2	3.2-4.5
18	—	2.7	3.2	3.2-5.4
19	1.8-2.7	2.7-4.5	2.7-4.5	3.2-5.6

TABLA VI

PREDIABETICOS GENUINOS

Grado de alteración	Nombre	Sexo	Edad	H.C.	No. biopsia	Biopsia de piel Relación pared/luz	PTGC	Hipertensión	Neuropatía	Nefropatía	Tiempo de gestación (edo. biopsia)	Alt. vasculares a otro nivel
Ligero	V P A	F	26	39339	7951	0,28	Normal	No	No	No	5 meses	No
	A L C	F	16	184171	7272	0,33	Normal	No	No	No	No	Microaneurismas (fondo de ojo)
Moderado	T D D	F	20	173575	6320	0,37	Normal	No	No	Pielonefritis crónica	No	No
	H P A	F	29	163129	8564	0,39	Normal	No	No	No	No	No
	G C A	F	48	176973	7270	0,40	Patológica	No	No	No	No	No
Marcado	A L C A	F	13	184172	7273	0,44	Normal	No	No	No	No	No

TABLA IV

Casos	Proliferación endotelial				Infiltración perivascular				Aumento del número de los capilares en dermis superficial	Aumento del número de Mastzellen	Arteriolo-sclerosis
	-	+	++	+++	-	+	++	+++			
Gestantes normales	8	—	—	—	7	1	—	—	—	—	—
Prediabéticas genuinas	3	1	2	—	4	2	—	—	2	—	—
Síndrome prediabético	9	6	5	3	7	10	6	—	10	2	—
Diabetes mellitus	4	2	6	6	6	4	8	—	12	2	1

TABLA V

Diámetro de los capilares	Gest. Normales					Prediab. Genuinos					Síndrome Prediabéticos					Diabetes Mellitus				
	No. de casos	No. de cap.	Pared/Luz	σ	μ_s	No. de casos	No. de cap.	Pared/Luz	σ	μ_s	No. de casos	No. de cap.	Pared/Luz	σ	μ_s	No. de casos	No. de cap.	Pared/Luz	σ	μ_s
9	8	19	0.22	0.078	0.013	5	14	0.32	0.104	0.027	22	63	0.40	0.200	0.025	16	52	0.46	0.214	0.029
10	6	10	0.24	0.099	0.017	5	8	0.40	0.132	0.046	20	34	0.43	0.157	0.027	15	25	0.41	0.132	0.026
11	8	17	0.27	0.100	0.025	5	10	0.38	0.157	0.049	19	43	0.39	0.145	0.022	12	23	0.37	0.138	0.028
12	5	11	0.29	0.143	0.043	5	7	0.41	0.015	0.006	17	29	0.34	0.130	0.024	12	23	0.38	0.157	0.028
13	4	4	0.32	0.050	0.025	5	5	0.55	0.237	0.106	10	13	0.37	0.138	0.038	7	9	0.44	0.157	0.052
14	5	5	0.24	0.046	0.020	4	5	0.36	0.210	0.094	13	21	0.43	0.187	0.040	12	18	0.45	0.208	0.051
15	4	4	0.17	0.037	0.018	3	3	0.31	0.115	0.066	7	9	0.38	0.147	0.049	9	9	0.39	0.126	0.042
16	2	3	0.26	0.095	0.054	2	2	0.23	0.115	0.081	7	9	0.34	0.134	0.044	6	9	0.31	0.092	0.030
17	4	4	0.22	0.091	0.045	1	1	0.35	0.002	0.002	2	2	0.30	0.071	0.050	4	4	0.50	0.124	0.031
18	—	—	—	—	—	1	1	0.25	0.019	0.019	1	1	0.29	0.012	0.012	3	3	0.54	0.266	0.153
19	3	3	0.19	0.059	0.034	2	4	0.38	0.112	0.056	5	6	0.36	0.116	0.047	4	5	0.45	0.296	0.131
9-19	8	80	0.24	0.098	0.0109	6	60	0.39	0.148	0.0192	23	230	0.40	0.169	0.0111	18	180	0.42	0.18	0.0144

TABLA VII

SÍNDROME PREDIABÉTICO

Alteración Grado de	Nombre	Edad	H.C.	No. de biopsia	Biopsia de piel. Relación pared/luz.	P T G C	Diabetes familiar	Hiper- tensión arterial	Neuropatía	Nefropatía	Alteraciones vasculares	Antecedentes obstétricos		T. de gestación (edo. biopsia)
												Embarazos		
												logrados	perdidos	
Ligero	T A C	19	56137	3843	0,30	Patológica	Si	No	No	No	No	1	2	5,5 M
	E P G	43	20550	3181	0,30	Patológica	Si	No	No	No	No	10	2	No
	E L E	29	42510	4505	0,30	Sospechosa	No	Si	No	No	No	3	2	No
	F R V	32	21190	3681	0,31	Patológica	Si	No	No	No	No	3	11	1,5 M
	A B R	30	53471	3842	0,32	Normal	Si	No	No	No	No	0	4	2 M
	V S A	21	27689	2791	0,33	Sospechosa	No	No	No	No	No	2	4	3 M
	M S M	33	32763	3860	0,33	Sospechosa	Si	No	No	No	No	4	4	4,5 M
	I C M	19	60701	3682	0,34	Sospechosa	Si	No	No	No	No	1	11	6,5 M
	J P S P	19	46857	4506	0,34	Normal	Si	No	No	No	No	0	2	No
	A F A	38	60376	3683	0,34	Sospechosa	Si	No	No	No	No	2	0	No
Moderado	N A M	29	38629	4819	0,37	Patológica	No	Si	No	No	No	3	1	No
	C O C	33	53888	2017	0,37	Normal	Si	Si	No	No	No	8	7	No
	R R	36	37318	4820	0,36	Patológica	No	No	No	No	No	0	6	No
	C B M	33	55997	3679	0,37	Normal	Si	Si	No	No	No	1	2	2 M
	A M T	23	51501	2792	0,38	Normal	Si	Si	No	No	No	1	1	6 M
	E B G	23	19408	1838	0,40	Normal	Si	No	No	No	No	2	3	3 M
	C M S	35	27984	2016	0,40	Normal	Si	No	No	No	No	0	5	No
D R M	41	46347	2577	0,41	Normal	No	Si	Polineuritis	No	No	2	3	No	
Marcado	M N Q	28	43629	4824	0,41	Normal	No	No	No	No	No	1	4	8 M
	G R R	29	48605	3454	0,43	Patológica	No	No	No	No	No	0	8	No
	M R B	33	26647	3007	0,44	Normal	Si	Si	No	No	No	1	2	6 M
	A A	35	23934	2581	0,47	Patológica	No	No	Polineuritis	No	No	6	5	1 M
	A E A	30	40687	4733	0,49	Patológica	Si	No	No	No	No	1	4	2,5 M

TABLE VIII
DIABETICOS

Alteración	Nombre	Sexo	Edad	H.C.	No. de biopsia	Biopsia de piel. Relación pared/luz	Tiempo de evolución	Tipo de tratamiento	Alt. vascular a otro nivel	Hipertensión	Nefropatía	Neuropatía	Acidos
	M M T	F	30	44757	1834	0,34	2 años	C.O.H. y dieta	No	No	No	Polineuritis	No
	L A J	F	21	21513	2453	0,30	1 año	C.O.H. y dieta	No	No	No	No	No
	M H V	F	30	102145	1423	0,30	1 año	C.O.H. y dieta	No	No	No	Polineuritis	Si
	I R R'	F	41	26874	1989	0,32	2 años	C.O.H. y dieta	No	Si	No	Polineuritis	No
	I V R	F	45	159494	1718	0,34	4 años	Insulina y dieta	No	Si	No	Polineuritis	Si
	G G J	F	38	163166	1805	0,34	4 meses	C.O.H. y dieta	No	No	No	Polineuritis	Si
	C S C	F	18	94829	2761	0,35	8 años	C.O.H., dieta e Insulina	No	No	No	Polineuritis	Si
	J R D	F	37	39420	2451	0,38	2 años	C.O.H. y dieta	No	No	No	Polineuritis	No
	N D S	F	39	47302	2793	0,43	3 años	C.O.H. y dieta	No	No	No	Polineuritis	No
	E B L	F	53	165253	2760	0,44	1 año	C.O.H. y dieta	Insuficiencia coronaria e insuficiencia cardiaca.	Si	Pielonefritis	Polineuritis	No
	S A G	M	25	143222	2124	0,45	15 días	C.O.H. y dieta	No	No	Pielonefritis	Polineuritis	Si
	R P S	M	13	155897	2135	0,45	1 año	Insulina y dieta	No	No	No	No	Si
	E A R	F	36	20259	2578	0,45	16 meses	C.O.H., dieta e Insulina	No	No	No	No	No
	J G P	F	64	54257	2871	0,47	7 años	C.O.H. y dieta	Insuficiencia coronaria, arteriosclerosis generalizada	Si	No	Polineuritis	Si
	G R M	F	57	164225	2103	0,47	4 meses	C.O.H. y dieta	Insuficiencia coronaria	No	No	Polineuritis	No
	L R G	F	14	147242	2923	0,47	10 meses	Insulina y dieta	No	No	No	Polineuritis	Si
	R P	F	49	114642	2873	0,53	3 años	Insulina y dieta	No	No	No	Polineuritis	Si
	F S*	F	40	68444	2762	0,57	15 años	Insulina y dieta	Insuficiencia coronaria, arteriosclerosis generalizada	Si	Si	Polineuritis	Si

* Kimmelstiel Wilson.

TABLA IX

Grupos	$X_2 - X_t$	MfD	Dos veces MfD	Tres veces MfD	Significación estadística $X_2 - X_t >$ MfD
Gestantes normales y prediabéticas germinas	0.15	0.022	0.044	0.066	0.15 > 0.066 D.E.S.
Gestantes normales y síndrome prediabético	0.16	0.016	0.032	0.048	0.16 > 0.048 D.E.S.
Gestantes normales y y diabetes mellitus . .	0.18	0.018	0.036	0.054	0.18 > 0.054 D.E.S.
Prediabetes genuina y síndrome prediabético	0.01	0.022	0.044	0.066	0.01 < 0.048 D.N.S.E.
Prediabetes genuina y diabetes mellitus . .	0.03	0.024	0.048	0.072	0.03 < 0.048 D.N.S.E.
Síndrome prediabético y diabetes mellitus . .	0.02	0.018	0.036	0.054	0.02 < 0.036 D.N.S.E.

X_A .— Promedio del primer grupo a comparar en cada caso.

X_2 .— Promedio del segundo grupo a comparar en cada caso.

$X_2 - X_j$. — Diferencia entre los promedios de grupos comparados.

MfD.— Error típico de diferencia entre los dos promedios (X_2, X_1). D.E.S.— Diferencia significativa estadísticamente.

D.N.S.E.— Diferencia no significativa estadísticamente.

3. Infiltración perivascular linfocitaria.
4. Aumento del número de los capilares en el dermis superficial.

Este último signo no aparece reportado en la literatura revisada, pero tiene importancia si nos atenemos a la frecuencia con que se observó en los casos de prediabéticos genuinos (33.2%), síndrome prediabético (43.5% y Diabetes Mellitus (66.2%). Parece estar en una relación más estrecha con la duración del trastorno metabólico y la gravedad de las otras alteraciones observadas. Consideramos este hecho como un fenómeno compensatorio.

La similitud de los hallazgos obtenidos en los prediabéticos genuinos, síndrome

prediabético y Diabetes Mellitus, destaca aún más la evidencia de que estos no son más que estadios de una misma afección básica, la enfermedad diabética.

CONCLUSIONES

1. En los prediabéticos genuinos, síndrome prediabético y Diabetes Mellitus, se encuentran las alteraciones propias de la microangiopatía diabética.
2. La relación entre la pared del vaso y su luz (coeficiente pared-luz) es un índice aceptable para valorar la severidad de la microangiopatía diabética y un elemento de importancia para el diagnóstico.

3. El embarazo, a pesar de sus repercusiones sobre el metabolismo hormonal, hidromineral, y la permeabilidad capilar, no determina alteraciones vasculares similares a la microangiopatía diabética.
4. La biopsia de piel es un método de valor para el diagnóstico del síndrome prediabético.
5. A reserva de futuras observaciones en un mayor número de casos, el coeficiente pared-luz en gestantes normales es de 0.27 como máximo.
6. La diferencia en los hallazgos entre prediabéticos genuinos, síndrome prediabético y Diabetes Mellitus es de tipo cualitativo.
7. La severidad de las alteraciones no está en relación estrecha con la edad ni con el tiempo de evolución de la enfermedad diabética.
8. El aumento del número de capilares del dermis superficial, es encontrado como signo de valor en el diagnóstico de la microangiopatía diabética, unido al resto de los hallazgos previamente descritos.

CONCLUSIONS

- 1) In true pre-diabetic patients and in those with Pre-diabetic Syndrome or Diabetes Mellitus, changes corresponding to diabetic Microangiopathy are found. 2) The relations between thickness of vessel walls and average lumen diameter and (wall-lumen coefficient) is an acceptable index for estimating severeness of diabetic Microangiopathy and an important element for diagnosis. 3) Pregnancy, in spite of its repercussions on the metabolism of hormones and water

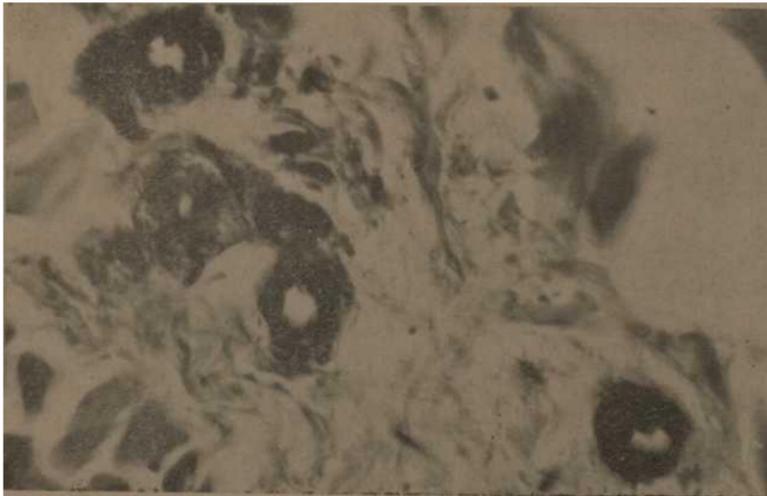
and electrolyte metabolism and capillary permeability, does not cause vascular changes similar to those of diabetic angiopathy. 4) Skin biopsy is a valuable method for diagnosis of pre-diabetic syndrome. 5) Although subject to results of future observations based on a larger number of cases, we can state at present that the wall-lumen coefficient in normal pregnancies is of 0.27 maximum. 6) Difference in findings of true Pre-diabetic, patients and those with Pre-diabetic Syndrome and Diabetes Mellitus, is qualitative. 7) Severeness of changes not strictly related to age nor evolution time of the diabetic disease. 8) We find that the increase in number of superficial Dermis Capillaris is a valuable sign in the diagnosis of diabetic Microangiopathy together with the findings previously described.

CONCLUSION

1^{er}— Chez les malades vrais prédiabétiques et chez ceux atteints du syndrome prédiabétique ou du diabète sucré on trouve les alterations propres de la microangiopathie diabétique. 2^{eme}— Le rapport entre l'épaisseur de la paroi vasculaire et le diamètre moyen de la lumière des vaisseaux (coefficient paroi lumière) est un indice acceptable pour juger de la sévérité de la microangiopathie diabétique et constitue un élément important pour le diagnostic de celle — ci, 3^{eme}—La grossesse, malgré ses repercussions sur le métabolisme des hormones et celui de l'eau et des électrolytes et sur la perméabilité des capillaires ne cause pas d'alterations vasculaires similaires á celles de la microangiopathie diabétique. 4^{eme}—La biopsie cutanée est une méthode de valeur pour le diagnostic du syndrome diabétique. 5^{eme}—En attendant les résultats de des futures observations sur un nombre plus grande de cas nous pouvons donner comme le coefficient paroi-lumière chez les femmes enceintes normales comme de 0.27 au maximum. 6^{eme}—La difference trouvée entre les



Síndrome prediabético.—Marcado engrasamiento de las paredes, proliferación endoteiial y discreta infiltración perivascular de células redondas. PAS reacción. X 400.



Diabetes Mellitus.—Marcado engrosamiento de las paredes capilares, proliferación, y tumefacción de las células endotheliales. PAS reacción. X 400.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Me Kenzie, S.*: A case of glycosuric retinitis with comments (Microscopical examination of the eyes by E. Nettleship). Royal London Ophthal. Hosp. Rep. 9: 134, 1879. Tomado de Diabetes, Vol. 10: No. 6, Pag. 452, Nov.-Dic., 1961.
2. —*Woltman, H. W. and Wilder, R. M.*: Diabetes Mellitus, Patliological Changes int the spinal cord and peripheral nerves. Arch. Intern. Med. 44: 576-603, 1929.
3. —*Starr, I.*: Studies on the circulation of the feet in diabetes mellitus with and without gangrene. Am. J. Med. S. C. 18: 149-71, 1930.
4. —*Megibow, R. S.; Megibow, S. J.; Pallock, H. ; Bookman, J. J and Osserman, K.*: The mecanism of acelerated peripheral vascular selerosis in Diabetes Mellitus. Am. J. Med. 15: 322-29, 1953.
5. —*Handelsman, M. B.; Levitt, L. M. and Conrad, H. Jr.*: Small vessels Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus. Am. J. Med. Se. 224: 34-38. 1952.
6. —*Mendlowitz, M.; Grossman, E. B. and Alpert, E.*: Decreased Hallucal Circulation, an Early manifestation of Vascular Dis- ease in Diabetes Mellitus. Am. J. Med. 15: 316-21, 1953.
7. —*Barany, F. R.*: Abnormal Vascular Reactions in Diabetes Mellitus. Acta Med. Scand. Suppl. 304, 1955.
8. —*Sigroth, K.*: Reflex Vasodilatation of the Fingers in the study of Peripheral Vascular Disorders with special references to Diabetes Mellitus. Acta Med. Sean. Suppl. 325, 1957.
9. —*Fernández Rodríguez, Juan*: Estudio de la permeabilidad de la pared capilar en enfermos con Diabetes Mellitus. Rev. Iber. Endoci. 10: 56, 211-5, 1963.
10. —*Kimmelstiel, P. and Wilson, C.*: Intercapi- llary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. Am. J. Path. 12: 83-97, 1965.
11. —*Ballantyne, A. J. and Louienstein, A.*: The Pathology of Diabetic Retinopathy. TR. Ophth. Soc. U. Kingdom, 63: 195-1943.
12. —*Mac Manus, J. F. A.*: The development of intercapillary glomerulosclerosis. Proc. Am. Diab. Áss. 9: 303, 1949.
13. —*Koss, L. G.*: Hyaline Material with stain- ing reaction of Fibrin in Renal lesions of Diabetes Mellitus. Arch. Path. 54: 52847, 1952.
14. —*Hall, G. F. M.*: J. Path, J. Bact. 64: 103-20, 1952.
15. —*Bell*: Tomado de Diabetes. 23: 76, 1956.
16. —*Nichols, N.; Mornat, P. and Tuller, E.*: Changes in Serum Proins and Polysachar- ides in rats with Uncontroller Diabetes. Diabetes. 5: 468, 1956.
17. —*Goldemberg, S.; Alex, M.; Loskin, R. A. and Blumenthal, //.*: Nonatheromatosis peripheral vascular disease of the lower extremicy in Diabetes Mellitus. Diabetes. 8: 261, 93, 1959.
18. —*Gelmmann, Pirane et al*: Diabetic Nephopathy: a clinical and Pathologic study based on renal biopsias. Medicine. 38: 321. Dec., 1959.
19. —*Blumenthal, H. T.; Alex and Goldemberg*: A study of lesions of the intramural coro- nary artery branches in diabetes mellitus. Arch Path. 70: 13, 1960.
20. —*Couveia Monteiro, J.*: La Angeopatía diabética. Symp. Ciba. 9: 64, 1961.
21. —*Rifkin, //.; Lester, L. and Berkman, G.*: Current concepts of diabetic microangio- pathy. Advances Int. Med. 11: 235, 1962.
22. —*Berns, A. B.; Otven, C. I.; Hirata, Y.*: The pathogenesis of diabetic glomerulosclerosis, Diabetes. 11: 296, 1962.
23. —*Coleman, S.; Becker, B.; Canaan, S.; Ro- senbaun, L.*: Fluorescent Insulin staining of the diabetic eye. Diabetes. 11: 375, 1962.
24. —*Bur, G.; Pinto, R. M.; Serantes, N. A.*: Placenta y diabetes. Jornada Rioplatenses de diabetes. Bs. As. Octubre 1962. Tomado de Arch. Argent. Dermat. No. 2. págs. 77- 85, Junio, 1964.
25. —*Agenaes, O., M.D. and H. Moe, H., M.D.*: Light and electrón microscope study of skin capillaires of diabetics. Diabetes. 10: 4, 253-259, 1961.
26. —*Banson, B. B., MD. and P. E. Lacy, MJ).*, Ph. D.: Diabetic Microangiopathy in Human Toes. Amer. J. Path. 45, 41, 48, 1964.
27. —*Friederici, H. H. R., M.D.; W. Randolph; Tucker, M.D. and Theodore B. Schwartz, M.D.*: Chicago Diabetes. Vol. 15: No. 4. Págs. 233-250, April, 1966.
28. —*Marble, A.*: Relation of control of Diabetes to vascular sequelae. The Medical Clinics of North America. Vol. 49: No. 4. Págs. 1137-1145. July, 1965.
29. —*Márquez, Guillen A.*: Rev. Cubana de Medicina. Vol. 4: No. 1. Feb. 28, 1965.
30. —*Peláez, Juan F.*: Metodología Estadística. Imprenta Nacional de Cuba. 1962.
31. —*Bradford Hill*: Principios de Estadísticas Médicas. Segunda edición. Buenos Aires. Editorial El Ateneo.
32. —*Garrochón, J.; Muñoz, J. y Ortega M.*: Estudio mediante biopsia de los capilares dérmicos del diabético. Revista Clínica Española. Agosto 31, 1964.
33. —*Puchulún, F.; Huberman, E. y Malamud, 5. W .*: Arterioesclerosis y Diabetes. Acta del Primer Congreso Rioplatense de Medicina Interna. Pág. 121, 1961. Citado por Fernando Valdés E. Prensa Med. Argentina. 52: 67, Págs. 67-71, 1965.