

Microangiopatía diabética de miembros inferiores (*)

EDUARDO FERNANDO VALDES

Instituto de Oncología, Departamento Médico (Prof. D. L. Perazzo). Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Buenos Aires (Argentina).

INTRODUCCION

El estudio de las lesiones microvasculares observadas en pacientes con diabetes mellitus ha recibido en estos últimos años un gran impulso. A partir de las primeras descripciones de **Woltman** (1), referentes a las características histopatológicas de los capilares diabéticos, se han realizado numerosas investigaciones describiéndose alteraciones similares en glomérulos (2 a 8), retina (9 a 13), placenta (14), mucosa del tubo digestivo (15 a 17), oído interno (18) y miembros inferiores (19 a 33).

En el momento actual se pueden separar dos tipos de lesiones vasculares periféricas en los diabéticos (20): 1) arteriosclerosis común (en estos casos más precoz, frecuente e intensa) y 2) microangiopatía diabética o enfermedad vascular diseminada de Goldemberg. En el primer caso las lesiones se localizan en los troncos arteriales de grande y mediano calibre, caracterizándose por el depósito parietal de lípidos con formación de placas ateromatosas. En el segundo caso se encuentra afectada de modo exclusivo la red circulatoria terminal, con lesiones endoteliales y depósito de mucopolisacáridos en la íntima arteriolar (24, 41).

Es, por otra parte, un hecho conocido que la introducción de insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus ha modificado las estadísticas de mortalidad por complicaciones de la enfermedad, ya que las vasculopatías han pasado al primer puesto como causa más importante de muerte, desplazando a la acidosis (23). En consecuencia, es importante considerar los factores diversos que favorecen en mayor o menor grado la aparición de las complicaciones vasculares en los diabéticos (37, 38, 39 y 46). **Puchulu** (1961), considerando las vasculopatías diabéticas en forma global y sin discriminar localización, encuentra que la aparición de las mismas está en relación directa con el tiempo de evolución de la enfermedad, adquiriendo valores significativos después de los diez años de evolución. **Albrink** (25), en 1963, separa en su estadística la arteriosclerosis común de la microangiopatía, encontrando la microangiopatía diabética en el 14 % de los casos, de los cuales el 6 % presentaba simultáneamente arteriosclerosis. Nosotros (21), en 1965, en un estudio estadístico realizado en 90 diabéticos con vasculopatías peri-

(*) Trabajo de adscripción docente a la Facultad de Medicina de Buenos Aires (Argentina).

féricas (arteriosclerosis y/o microangiopatía diabética), encontramos que la edad juega un papel importante en la incidencia de ambas vasculopatías (se exteriorizan clínicamente a partir por lo común de los 40 años), siendo la edad de máxima incidencia para la arteriosclerosis la comprendida entre los 40 y 50 años y para la microangiopatía diabética la comprendida entre los 60 y 70 años. Por otra parte, el tiempo de evolución de la enfermedad estuvo en relación directa con la aparición de la arteriosclerosis (máxima incidencia de 10 a 15 años) y la microangiopatía diabética (20 a 25 años). El tipo de tratamiento recibido (35, 36), insulina o hipoglucemiantes orales, no influyó en la incidencia de ambas vasculopatías. Asimismo, en nuestra casuística encontramos simultaneidad de ambos procesos en el 32 % de los casos.

A continuación pasaremos revista a los principales aspectos fisiopatológicos, clínico-bioquímicos e histopatológicos de la microangiopatía diabética de las extremidades.

MICROANGIOPATIA DIABETICA DE MIEMBROS INFERIORES: FISIOPATOLOGIA

Con objeto de estudiar la fisiopatología de la microangiopatía diabética de miembros inferiores se han propuesto numerosas pruebas. **Schelling y Ross** (20, 47) aconsejan la termometría cutánea, la infiltración novocaínica del nervio tibial posterior (vasodilatación) y la inmersión del pie en agua fría (vasoconstricción).

Bencosme (1966) en la microangiopatía diabética localizada en el músculo esquelético de las extremidades encuentra respuesta subnormal a la adrenalina, con mantenimiento de la hiperemia reactiva; hecho que no sucede en la arteriosclerosis periférica (69).

Nosotros (33) propusimos en 1961 las pruebas de depuración hística con trazadores radioactivos realizadas en piel con el propósito de objetivar el compromiso diabético de la red circulatoria terminal cutánea (29, 30). Empleamos el «clearance» subdérmico de radiosodio en pacientes con microangiopatía diabética de miembros inferiores. Los resultados obtenidos, que se expresaron en tiempo medio de depuración, evidenciaron una remoción muy defectuosa del radiosodio inyectado en dermis con valores promedios superiores a los 60' (normal: 37').

Aconsejamos la prueba como método incruento y sencillo de diagnóstico complementario de la arteriopatía diabética de las extremidades.

CLINICA Y BIOQUIMICA

Las principales manifestaciones clínicas de la microangiopatía diabética de las extremidades las constituyen los trastornos tróficos cutáneos. La presencia de los siguientes signos en un diabético de larga evolución y pulsos pedios conservados es de valor en la orientación diagnóstica: palidez y frialdad cutánea de miembros inferiores, alopecias regionales, anhidrosis, onicodistrofias y ulceraciones poco dolorosas de evolución tórpida. Salvo coexistencia de arteriosclerosis, no presentan claudicación intermitente. Pueden aparecer lesiones tróficas de otros tejidos: muslo, hueso, etc.

En todos los casos es necesario descartar el compromiso de la circulación troncular por arteriosclerosis concomitante (palpación de los pulsos periféricos y arteriografía).

Con relativa frecuencia coexisten con la microangiopatía diabética lesiones tronculares arterioscleróticas (32 % en la casuística estudiada por nosotros). Es frecuente, por otra parte, la existencia de fenómenos neuríticos: parestesias, hipostesias, arreflexia patelar y aquilea, etc.

En la actualidad existe una concordancia casi general en señalar la relación entre microangiopatía diabética y los trastornos del metabolismo de los mucopolisacáridos. **McManus** (2) fue uno de los primeros en demostrar la presencia de un polisacárido en la glomerulopatía diabética; fenómeno que **Friedewald** (20) confirma más tarde en la retina. **Nichols** sugiere la existencia de un factor predisponente en la pared arteriolocapilar, que facilitaría el depósito de las mucoproteínas séricas. En este sentido actuarían las lesiones venulares y los microaneurismas capilares.

Nosotros realizamos (50 a 52) el fraccionamiento de las mucoproteínas séricas en una serie de 30 pacientes con microangiopatía diabética de miembros inferiores, con resultados que evidenciaron un aumento cualicuantitativo de la fracción alfa-2 (23 %, ± 3), dando un «pattern» característico al mucoproteinograma sérico.

En base a estos estudios sugerimos la posibilidad de una relación de causa a efecto entre las alteraciones humorales y el desarrollo de la microangiopatía diabética, constituyendo las lesiones microvasculares la expresión histórica final de las modificaciones bioquímicas de las mucoproteínas séricas.

HISTOPATOLOGIA

Goldemberg, en su trabajo original (19) realizado en 1959 sobre 152 piernas de amputados, describe las lesiones arteriolas diabéticas en el 92 % de los casos estudiados. En esta oportunidad efectuó las tinciones con coloración de **McManus** (PAS), **Rinehart** (hierro coloidal) y **Werhoeff** (fibras elásticas). Especificó como elementos característicos de la microangiopatía diabética de las extremidades: a) proliferación y tumefacción del endotelio, lesión precoz; y b) depósito en forma de trama fibrilar de una sustancia PAS positiva y hierro coloidal negativa de la íntima arteriolar. Esta lesión diferiría de las similares halladas en el glomérulo: el depósito de los mucopolisacáridos se hace en forma de retículo fino, mientras que en el glomérulo lo hace en masas prominentes. Este mismo autor señala las siguientes diferencias histopatológicas e histoquímicas entre la arteriosclerosis y la microangiopatía diabética de las extremidades;

MICROANGIOPATIA

Proliferación endotelial.
Depósito de sustancia PAS positiva y hierro coloidal negativa.

ARTERIOSCLEROSIS

Ruptura y proliferación de la limitante elástica interna.
Depósito de sustancia hialina, en general hierro coloidal negativa.

Con respecto a la localización de las lesiones, **Goldemberg** halla la siguiente frecuencia: nervios 75 %, dermis 60 %, adventicia de los grandes troncos arteriales 98 %, vasos septales del músculo 45 %. **Petersen** (52) confirma estos hallazgos con la biopsia cutánea del tercio proximal de la cara posterior de la pierna. Jerarquiza la especificidad lesional del depósito de mucopolisacáridos neutros en la íntima arteriolar, restando importancia en cambio a las lesiones endoteliales, que ha encontrado asimismo en procesos alérgicos, sifilíticos y zonas infectadas.

Aagaenæs (53), en la biopsia del pulpejo digital de la mano y del pie de diabéticos sin manifestaciones clínicas de insuficiencia circulatoria, encuentra lesiones arteriolas por depósito de sustancia PAS positiva no presente en los normales.

Banson (54), con la ayuda del microscopio electrónico, encuentra en el 88 % de los diabéticos estudiados (sin sintomatología circulatoria) tumefacción de la membrana basal arteriolar. Atribuye esta alteración al depósito de mucoproteínas que dificultaría el flujo capilar nutritivo. La tumefacción se presentaría de acuerdo a los distintos estados evolutivos en forma estratificada, homogénea o mixta. No encuentra proliferación endotelial. **Garrachon** (58, 59 y 60), realizando la biopsia cutánea en diabéticos sin alteraciones circulatorias clínicamente evidenciables, encuentra lesiones arteriolas PAS positivas, proliferación endotelial e infiltrados linfocitarios perivasculares en el 80 % de los casos estudiados.

Bencosme (69), con microscopio electrónico, halla tumefacción de la membrana basal capilar en laminillas concéntricas en la microangiopatía diabética periférica localizada en el músculo.

Por nuestra parte, estudiamos 30 diabéticos de ambos sexos, larga evolución y edades entre 50 y 75 años, con lesiones trófico cutáneo de miembros inferiores y pulsos pedios conservados, mediante la biopsia cutánea de la cara anterior de la pierna. El examen histopatológico fue complementado por las siguientes coloraciones especiales: PAS, azul al Siam, hematoxilina-eosina, azul de toluidina y coloración de Werhoeff. Se demostró presencia de lesiones dérmicas y/o microvasculares en el 100 % de los casos estudiados, hecho que atribuimos al criterio clínico utilizado en la selección de pacientes diabéticos que fueron biopsiados (diabéticos de larga evolución con lesiones trófico cutáneas y pulsos pedios conservados). Otros autores (**Aagaenæs**, **Banson**, **Garrachon**) efectuaron las biopsias cutáneas en diabéticos sin signos de insuficiencia circulatoria periférica, hallando **Garrachon** un 88 % de positividad y **Goldemberg** un 60 %.

La lesión que con mayor frecuencia se halla es el depósito de sustancia PAS positiva en la íntima arteriolar (67.7 %). Dada la afinidad tintórea de la coloración de McManus, coincidimos con otros autores al interpretar que la sustancia depositada podría corresponder a mucoproteína conteniendo mucopolisacáridos neutros (fig. 1 y Cuadro I). A diferencia de **Goldemberg** no pudimos confirmar el depósito en reticulado fino descrito por él, ya que en nuestras observaciones encontramos masas irregulares de sustancia PAS positiva.

Este tipo de lesión fue seguido en orden de frecuencia por las alteraciones endoteliales: proliferación y tumefacción de las células endoteliales (63.3 %).

En orden decreciente corresponde citar (fig. 2) las rupturas con desorganización de las fibras elásticas (60 %), metacromasia de la dermis superficial (46.6 %) y atrofia epidérmica (30 %).



FIG. 1

FIG. 1. La lesión que con mayor frecuencia se observó fue el depósito de substancia PAS positiva en la íntima arteriolar.

FIG. 2. En orden decreciente corresponde citar las rupturas con desorganización de las fibras elásticas, metacromasia de la dermis superficial y atrofia epidérmica.

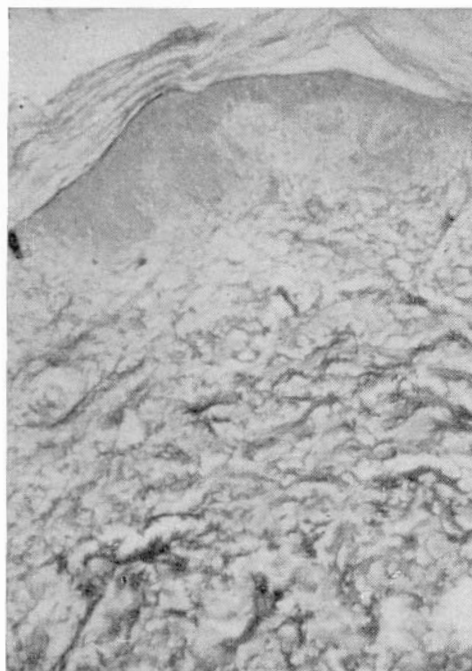


FIG. 2

CUADRO I

BIOPSIA CUTANEA EN 30 CASOS

TIPO DE LESION	N.º CASOS	%
Depósito substancia PAS positiva	20	67.7
Lesiones endoteliales	19	63.3
Depósito substancia azul al Siam positiva	7	23.3
Ruptura fibras elásticas	18	60.0
Infiltrados linfocitarios dérmicos	6	20.0
Metacromasia dermis superficial	14	46.6
Deshilachamiento fibras colágenas	5	16.6
Atrofia epidérmica	9	30.0

Con menor frecuencia encontramos el depósito en la íntima arteriolar de una substancias con afinidad tintórea por el azul al Siam y que podría corresponder a la presencia de mucopolisacáridos ácidos (23.3 %). Asimismo, en el 20 % de los casos, infiltrados linfocitarios dérmicos de localización perivascular; y en el 16.6 %, deshilachamiento de las fibras colágenas dérmicas.

Es indudable que de todas las lesiones dérmicas y microvasculares descritas surge la importancia, por la frecuencia e intensidad presentadas, de las alteraciones endoteliales y el depósito de la substancia PAS positiva en la íntima arteriolar aproximadamente en los dos tercios de los casos estudiados.

Cabría considerar que dichas lesiones podrían construir el principal factor de compromiso de la red circulatoria terminal de los diabéticos con microangiopatía de las extremidades, fenómeno factible de objetivar con las pruebas de depuración hística con trazadores radioactivos. Es decir, la alteración de la membrana de filtración capilar por las lesiones ya descritas llevaría a una perturbación del flujo capilar nutritivo y por ende a la aparición de las lesiones trófico cutáneas de las extremidades.

Por otra parte, la coincidencia en el depósito de mucoproteína (substancia PAS positiva) en la íntima arteriolar, con el aumento de la fracción alfa-2 de las mucoproteínas séricas, sugeriría la posibilidad de una relación de causa a efecto entre las alteraciones humorales de las mucoproteínas séricas y el desarrollo de la microangiopatía diabética.

Conviene abrir un interrogante en lo referente a la especificidad de estas lesiones para la diabetes mellitus.

Las opiniones de los diversos autores que se han ocupado del tema son, en la actualidad, divergentes: **Aagenaes** (53), **Handelsman** (55) y **Garrachon** (60) afirman su inespecificidad. El primero encuentra lesiones semejantes en sujetos sanos, aunque con menor intensidad y frecuencia. Nosotros en 6 casos normales desde el punto de vista metabólico y circulatorio no pudimos demostrar la presencia de lesiones arteriolares como las antes descritas, en tanto que **Garrachon** describe las lesiones del mismo tipo en enfermos infecciosos (tifódicos y reumáticos), tromboangieíticos y con fibrosis pulmonar.

Por nuestra parte creemos que si bien en el momento actual no es posible afirmar o negar la especificidad lesional de la microangiopatía diabética de las

extremidades, el factor patogénico común con otros procesos capaces de dar lesiones microvasculares semejantes debe buscarse en el dismetabolismo mucoproteico. Apoyaría esta observación el hecho de que ciertas enfermedades que se acompañan de modificaciones de las mucoproteínas séricas (procesos reumáticos, infecciosos, etc.) pueden presentar lesiones de microangiopatía.

En consecuencia, la microangiopatía diabética de miembros inferiores podría constituir la expresión hística final de las perturbaciones de las mucoproteínas séricas.

CONCLUSION Y SINTESIS

Se presentan las principales características fisiopatológicas, clínico-biológicas e histopatológicas de la microangiopatía diabética de los miembros inferiores.

Se señalan las etapas diagnósticas: examen clínico, procedimiento complementarios y biopsia cutánea, destacando como medio diagnóstico incruento las pruebas de depuración hística con trazadores radioactivos realizadas en la piel.

Las alteraciones bioquímicas más importantes corresponden a las modificaciones cualicuantitativas de las mucoproteínas séricas muy probablemente previas al desarrollo de la microangiopatía.

En la biopsia cutánea las lesiones dérmicas y/o microvasculares más frecuentemente observadas fueron: depósito de substancias PAS positiva en la íntima arteriolar (67.7 %); lesiones endoteliales (63.3 %); ruptura de fibras elásticas (60.0 %); metacromasia de la dermis superficial (46.6 %); y depósito de substancia azul al Siam positiva (23.3 %).

Se plantea la posibilidad de una relación de causa a efecto entre las alteraciones humorales de las mucoproteínas séricas y el desarrollo de la microangiopatía diabética, que constituiría la expresión hística final de las perturbaciones del metabolismo mucoproteico.

SUMMARY

Two types of peripheral vascular lesions in diabetic patients are differentiated: 1) Common arteriosclerosis. 2) Diabetic microangiopathy. The first appears in large and medium size arteries. The second in the terminal circulation.

The statistics of mortality due to complications of diabetes have been widely modified since the use of insulin. In our days, the death of diabetic patients due to a vascular complication is far more common than acidotic coma. The author studies a series of 90 patients with vascular complications. Among them, maximal age incidence for arteriosclerosis was between 40 and 50 years of age. Maximal age incidence for microangiopathy, was between 60 and 70 years of age. Clinically trophic disturbances of the skin are typical of diabetic microangiopathy, while peripheral pulses remain positive. Neuritic signs and symptoms also appear with dysesthesias and numbness. Among other diagnostic technics, the author recommends the study of clearance with radioactive tracers in the skin. There seems to be in diabetic microangiopathy a definite relation with mucopolysaccharide me-

tabolic disturbances. Skin biopsy shows endothelial proliferation in the small vessels. A storage of PAS positive substance is found in the intimal layer. It is still difficult to know whether diabetic microangiopathy may be definitely due to seric mucopolysaccharide disturbances.

BIBLIOGRAFIA

1. — WOLTMAN, H. W.: *Diabetes Mellitus: Pathological changes in the spinal and peripheral nerves*. "Arch. Int. Med.", 44:576;1929.
2. — McMANUS, J. F. A.: *The development of intercapillary glomerulosclerosis*. "Proc. Am. Diab. Ass.", 9:303;1949.
3. — BERGSTRAND, A. y BUCHT, H.: *Electron microscopic investigations on the glomerular lesions in diabetes mellitus*. "Lab. Invest.", 6:293;1957.
4. — GOETZ, F. C.; HARTMANN, J. F.; LAZAROW, A.: *Electron microscopy of the human glomerulus in early diabetes*. "J. Clin. Invest.", 39:991;1961.
5. — BLOODWORTH, J. M. B.: *Diabetic microangiopathy*. "Diabetes", 12:99;1963.
6. — IRVINE, E.; RINEHART, J. F.; MORTIMORE, G. E.; HOPPER, R.: *The ultra structure of the renal glomerulo in intracapillary glomerulosclerosis*. "Am. J. Path.", 32:647;1956.
7. — KOSS, L. G.: *Hyaline material with staining reacting reaction of fibrinoid in renal lesions in diabetes mellitus*. "Arch. Path.", 54:528;1952.
8. — DAISOG, A.; DOBSON, H. L.; BRENNAN, J. C.: *Renal glomerular and vascular lesions in prediabetes and diabetes mellitus; a study with renal biopsy*. "Am. Int. Med.", 54:672;1961.
9. — DRY, T. J. y HINES, E. A.: *The role of diabetes in the development of degenerative vascular disease with special reference to the incidence of retinitis and peripheral neuritis*. "Ann. Int. Med.", 14:1893;1941.
10. — ASHTON, N.: *Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies*. "Brit. J. Ophthalm.", 47:521;1963.
11. — YAMASHITA, T. y BECKER, B.: *The basement membrans in the human diabetic eye*. "Diabetes", 10:167;1961.
12. — LUFT, R.: *Use of hypophysectomy in juvenile diabetes mellitus with vascular complications*. "Diabetes", 11:461;1962.
13. — RIFKIN, H.; BERKMAN, J.; LEITER, H.: *Symposium on influence of hypophysectomy and adrenalectomy on diabetic retinopathy*. "Diabetes", 11:461;1962.
14. — BURSTEIN, R.; BLUMENTHAL, H. T.; SOULE, S. D.: *Histogenesis of pathological processes in placentas of metabolic disease in pregnancy. The diabetic stage*. "Am. J. Obst. & Gyn.", 74:96;1957.
15. — ANGERVALL, L.; DOTEVALL, G.; TILLANDER, H.: *Amelioration of diabetes mellitus following gastric resection*. "Acta Med. Scand.", 169:743;1961.
16. — ANGERVALL, L.; DOTEVALL, G.; LEHMANN, K.: *The gastric mucosa in diabetes mellitus. A functional and histopathological study*. 109:339;1961.
17. — BOJSEN MOLIER, F.; GRONBAECK, P.; ROSTGAARD, J.: *Light microscopic study of gastrointestinal and skin capillaries in diabetes mellitus*. "Diabetes", 12:429;1963.
18. — JORGENSEN, M. B.: *The inner ear in diabetes mellitus*. "Arch. Otolaring.", 74:373;1961.
19. — GOLDBERG, S.: *Non atheromatous peripheral vascular diseases of the lower extremity in diabetes mellitus*. "Diabetes", 8:261;1959.
20. — VALDES, E. F.: *Microangiopatía diabética de miembros inferiores*. "Prensa Med. Argent.", 52:67;1965.
21. — VALDES, E. F.: *Vasculopatías periféricas y diabetes mellitus*. "Rev. Clín. Española", 99:106;1965.
22. — VALDES, E. F.: *Terapéutica actual de la microangiopatía diabética de las extremidades*. "Angiología", 18:144;1966.
23. — PUCHULU, F.; HUBERMAN, E.; MALAMUD, S. W.: *Arteriosclerosis y diabetes mellitus*. "Actas I Congr. Rioplatense de Med. Int.", 1961. Pág. 121.
24. — VALDES, E. F.: *Ubicación nosológica de la microangiopatía diabética de las extremidades*. "Angiología", 18:240;1966.
25. — ALBRINK, M. J.; LAVIETES, P.; MANN, E. B.: *Vascular diseases and serum lipids in diabetes mellitus*. "Am. Int. Med.", 11:235;1963.
26. — PRATT, T. C.: *Gangrene and infection in the diabetes*. "Med. Clin.", 49:987;1955.
27. — LOCKE, S.: *Diabetes and the nervous system*. "Med. Clin.", 49:1081;1965.
28. — HOLLE, G.: *Über elektronische mikroskopische befunde bei diabetischer angiopathie*. "Langenbecks Arch. Klin. Chir.", 295:253;1963.
29. — VALDES, E. F.; PECORINI, V.; GARCÍA DEL RÍO, H.; GOTTA, H.: *Bewertung gefassaktiver drogen mittels clearance-bestimmungen von radioaktiven natrium*. "Med. Welt.", 50:2708;1964.

30. — VALDÉS, E. F.; PECORINI, V.; GARCÍA DEL RÍO, H.; GOTTA, H.: *Evaluation of vasoactive drugs by clearance of radiosodium*. "Angiology", 15:354;1964.
31. — ZACHS, S. I.: *Interstitial muscle capillaries in patients with diabetes mellitus*. "Metabolism", 11:381;1962.
32. — HANDELSMAN, M.; MORRIONE, T. G.; GHITMAN, B.: *Skin vascular alterations in diabetes mellitus*. "Arch. Int. Med.", 110:70;1962.
33. — VALDÉS, E. F.; PECORINI, V.; GOTTA, H.: *Clearance de radiosodio. Su utilidad diagnóstica en las arteriopatías periféricas*. "Prensa Méd. Argent.", 49:615;1962.
34. — RIFKIN, H.; LEITER, L.; BERKMAN, J.: *Current concepts of diabetic microangiopathy*. "Adv. Int. Med.", 11:235;1962.
35. — PAVEL, I.: *Insulinthérapie et artérite diabétique. Rôle étiologique de l'Insuline*. "Presse Méd.", 69:912;1961.
36. — MAYALL, R. C.: *Acción vascular nociva de la insulina sobre los diabéticos*. "Gaceta Sanitaria", 3:14;1965.
37. — JONAS, V. y ZAK, P. K.: *Diabetic microangiopathy*. IV Congr. Mundial de Cardiol., Méjico. Actas. Galve, Ed. 1962. Tomo IV, pág. 648.
38. — GOUVEIA MONTEIRO, J.: *La angiopatía diabética*. "Symposium Ciba", 9:64;1961.
39. — BLUMENTHAL, H. T.; ALEX, M.; GOLDBERG, S.: *A study of lesions of intramural coronary artery branches in diabetes mellitus*. "Arch. Path.", 70:13;1960.
40. — ALLEN, A. y DEMBY, A.: *Diabetic retinopathy and retinal microaneurysms*. "J. Mount Sinai Hosp.", 1:53;1960.
41. — BLOODWORTH, J. M. B.: *Experimental diabetic glomerulosclerosis*. "Arch. Path.", 79:113;1965.
42. — BURTON, T. Y.; KEARNS, T. P.; RYNEARSON, E. H.: *Diabetic retinopathy following total pancreatectomy*. "Proc. Staff Meet. Mayo Clin.", 32:735;1958.
43. — ENGERMAN, R. L. y BLOODWORTH, J. M. B.: *Experimental diabetic retinopathy in dogs*. "Arch. Ophthalm.", 73:205;1965.
44. — SPRAGUE, R. G.: *Diabetes mellitus associated with chronic relapsing pancreatitis*. "Proc. Staff Meet. Mayo Clin.", 22:553;1947.
45. — BECKER, D. y MILLER, P.: *Presence of diabetic glomerulosclerosis in patients with hemochromatosis*. "New Engl. J. Med.", 263:367;1960.
46. — SCHELLING, J. L. y ROSSI, G.: *L'angiopathie diabétique; une forme particulière de troubles circulatoires périphériques*. "Helv. Med. Acta", 28:506; 1961.
47. — VALDÉS, E. F. y PECORINI, V.: *El clearance de radiosodio*. XIII Reunión de la Soc. Argent. Méd. Int., diciembre 1961.
48. — NICHOLS, N.; MOINAT, P.; TULLER, E.: *Changes in serum proteins and polisacarides in rats with uncontrolled diabetes*. "Diabetes", 5:468;1956.
49. — VALDÉS, E. F. y GOTELLI, C.: *Bioquímica de la microangiopatía diabética de miembros inferiores*. "Prensa Méd. Argent.", 52:1623;1965.
50. — VALDÉS, E. F. y GOTELLI, C.: *Mucoproteína e microangiopatía diabética delle membri inferiori*. "Gior. Clin. Med.", 46:643;1965.
51. — VALDÉS, E. F. y GOTELLI, C.: *Mucoproteínas séricas y microangiopatía diabética*. VIII Congr. Intern. Méd. Int., Buenos Aires, 1964. Actas, pág. 384.
52. — PETERSEN, J. y OLSEN, S.: *Small vessel disease of the lower extremity in diabetes mellitus*. "Acta Med. Scand.", 171:359;1962.
53. — AAGENAES, A.: *Diabetic microangiopathy*. "Diabetes", 10:253;1961.
54. — BANSON, B.: *Diabetic microangiopathy in human toes*. "Am. J. Path.", 45:41;1964.
55. — HANDELSMAN, M. B. y LEWITH, C. M.: *Small vessel dysfunction in patients with diabetes mellitus*. "Am. Med. Sc.", 224:34;1952.
56. — DOLMAN, C. L.: *The morbid anatomy of diabetic neuropathy*. "Neurology", 13:135;1963.
57. — STRADNESS, D. E.; PRIEST, R.; GIBBONS, S.: *Combined clinical and pathological study of diabetic neuropathy*. "Neurology", 13:135;1963.
58. — GARRACHÓN, J.: *Estudio mediante biopsia de los capilares dérmicos del diabético*. "Rev. Clín. Española", 94:268,359,445;1964.
59. — GARRACHÓN, J.; LÓPEZ FERNÁNDEZ, R.; MOLINA, J.: *Los capilares dérmicos en embarazadas con anomalías del metabolismo hidrocabonado*. "Rev. Clín. Española", 96:282;1965.
60. — GARRACHÓN, J.: *Los capilares dérmicos en recién nacidos de madres con anomalías del metabolismo hidrocabonado*. "Rev. Clín. Española", 96:289;1965.
61. — BERKMAN, J.: *The morphogenesis of the capillary vascular lesions in diabetes*. "Diabetes", 4:265;1965.
62. — DOLGER, H.: *Vascular complications and diabetes mellitus*. "Bull. New York Acad.", 26:779; 1950.
63. — MEGIBOW, R.; MEGIBOW, J.; POLLACK, H.; BOOKMANN, J. J.; OSSERMANN, K.: *The mechanisms of accelerated peripheral vascular sclerosis in diabetes mellitus*. "Am. J. Med.", 15: 322;1953.
64. — RANDEATH, E. y DIETZEL, P. B.: *Morphologische pathologie der extrarenalen angiopathie beim diabetes mellitus*. Proc. Congr. Int. Diabetes Fed., Dusseldorf, 1958, G. Thieme Verlag pág. 4.

65. — RATHERATH, E. y DIETZEL, P. B.: *Biochemische untersuchungen der arteriosklerose bei diabetes mellitus*. "Deutch. Arch. f. Klin. Med.", 205:523;1959.
66. — Editorial: *Newer concepts of atherosclerosis*. "Diabetes", 10:896;1961.
67. — VALDÉS, E. F.: *La biopsia cutánea en el diagnóstico de la microangiopatía diabética de miembros inferiores*. "Rev. Clin. Española" (en prensa).
68. — MONSERRAT, A.: Comunicación personal.
69. — BENCOSME, S. A.; ROXROY, O.; WEST KERR, J. W.; WILSON, L.: *Diabetic capillary angiopathy*. "Am. J. Méd.", 40:67;1966.