

## Ubicación nosológica de la microangiopatía diabética de las extremidades

EDUARDO FERNANDO VALDES

Instituto Angel Roffo. Dto. Médico. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Buenos Aires (Argentina)

Ha recibido gran impulso en los últimos años el estudio de las lesiones microvasculares diseminadas observadas en pacientes con diabetes mellitus. A partir de las primeras descripciones de WOLTMAN (1), referentes a las características histopatológicas de los capilares diabéticos, numerosos autores se han ocupado del tema, describiéndose más tarde alteraciones similares en el glomérulo (2 a 8), la retina (9 a 14), la placenta, la mucosa del tubo digestivo (23 a 25), el oído interno y los miembros inferiores (15 a 22).

Así mismo se ha acrecentado la importancia de su estudio al constituirse dicha lesión, conjuntamente con la arteriosclerosis clásica, en la causa más frecuente de muerte en la diabetes mellitus (26, 27).

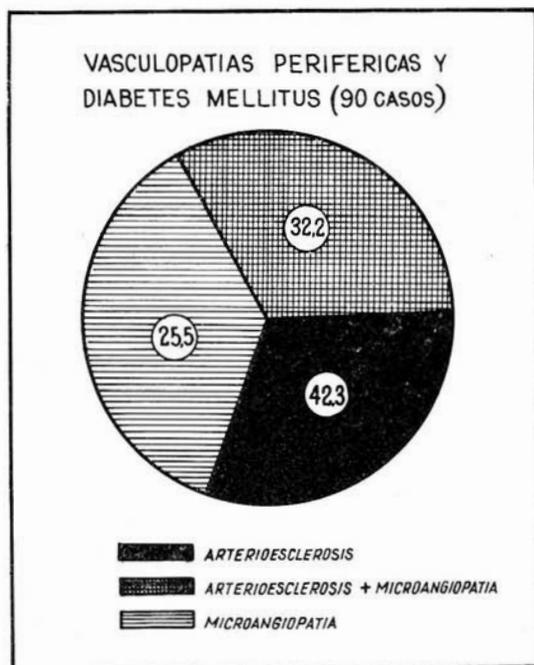
En el momento actual es necesario establecer una separación clara entre ambos tipos de lesiones vasculares observables en diabéticos (28), dado que no sólo difieren por las características clínicas sino también por histoquímica de dichas lesiones y del territorio arterial afectado. La arteriosclerosis se presenta en los diabéticos con las características clásicas ya conocidas y la particularidad de ser en estos casos más precoz, intensa y frecuente que en los no diabéticos. Afecta los troncos arteriales de grande y mediano calibre, con depósito parietal de lípidos y formación de placas ateromatosas. A menudo coexiste con alteraciones de los lípidos sanguíneos (31) (aumento de las betalipoproteínas, etc.). Por el contrario la microangiopatía diabética compromete el territorio arteriolo-capilar, acompañándose de depósitos de mucopolisacáridos en la íntima arteriolar y lesiones endoteliales. De acuerdo con nuestros hallazgos coexiste con alteraciones humorales de las mucoproteínas séricas (en especial fracción alfa 2), no evidenciable en los diabéticos sin microangiopatía (29, 30).

### CUADRO I

#### CARACTERISTICAS DE LA MICROANGIOPATIA DIABETICA DE LOS MIEMBROS INFERIORES

1. Pacientes de más de 40 años de edad y diabetes de larga evolución.
2. Predominio cutáneo de las manifestaciones clínicas. Lesiones tróficas.
3. Depuración muy alterada de trazadores radiactivos inyectados en la piel.
4. Aumento de las mucoproteínas séricas, en especial de la fracción Alfa-2.
5. Biopsia cutánea positiva para lesiones arteriolo-capilares. Depósito de substancia PAS positiva y proliferación endotelial.

Por otra parte creemos interesante consignar que en el territorio vascular periférico coexisten con frecuencia ambos tipos de vasculopatías. En una casuística de 90 diabéticos con trastornos vasculares periféricos encontramos incidencia simultánea de ambas variedades lesionales en el 32 % de ellos (44).



CUADRO II

casos de diabetes secundarias. BLOWORTH (39) encuentra en perros con diabetes aloxánica o por administración de somatotrofina bovina lesiones típicas al cabo de cinco años en retina y glomérulo. Asimismo, en humanos se han observado, en casos de pancreatectomía y pancreatopatías difusas, típicas lesiones de microangiopatía diabética en glomérulo y retina (40 a 42).

BECKER (43) en 22 casos de hemocromatosis con diabetes encuentra 7 lesiones de glomerulopatía, mientras que no era evidenciable en 30 casos de hemocromatosis sin diabetes.

Otra teoría responsabiliza en el desarrollo de la microangiopatía diabética a la insulina exógena (33 a 35). En la actualidad se tiende a aceptar la acción de la insulina sobre el metabolismo de los mucopolisacáridos. PAVEL (33), en un estudio estadístico sobre 6000 casos de vasculopatías diabéticas, encuentra el doble de arteriopatías en aquellos casos que recibían insulina. MAYALL (34) apoya esta teoría interpretando el mecanis-

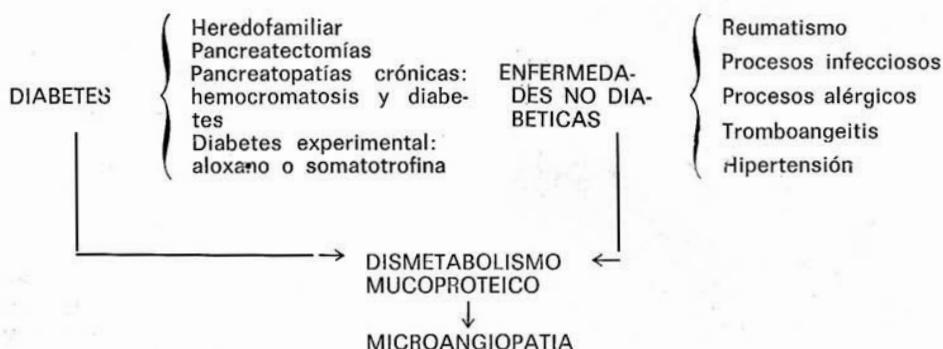
A continuación nos referiremos a algunos aspectos poco conocidos en la revisión de la microangiopatía diabética de los miembros inferiores.

### FISIOPATOGENIA

No existe en la actualidad una opinión concordante con referencia a la patogenia de las lesiones microvasculares diabéticas. Algunos autores sostienen la predeterminación genética de la microangiopatía diabética (32), basándose en el hecho de su aparición en la prediabetes y su ausencia en ciertas diabetes de larga evolución. Esta teoría estaría rebatida por observaciones recientes que, desde el punto de vista experimental y patológico, demuestran la existencia de microangiopatía en muchos

mo lesional vascular como originado en un vasospasmo terminal por acción insulínica, hipoxia y lesiones histopatológicas. Sin embargo, existen diferentes estudios estadísticos que hablan de lo contrario. Los efectuados en el Massachussets Hospital (32) evidencian mayor compromiso glomerular en los casos de diabéticos no tratados con insulina.

**CUADRO III**



Nosotros, por otra parte, en una estadística sobre 90 diabéticos con vasculopatías periféricas (separando la arteriosclerosis periférica de la microangiopatía diabética de las extremidades) no encontramos diferencias en la incidencia de microangiopatía en los diabéticos tratados con insulina y los que lo fueron con hipoglucemiantes orales (44).

Asimismo se ha inculcado a ciertas hormonas (cortisona y somatotrofina) (36, 37) el desempeñar un directo papel en la patogenia de la microangiopatía diabética. Esta teoría se vería apoyada por los efectos favorables conseguidos en retinopatías diabéticas mediante suprarrenalectomías e hipofisectomías.

ALLEN considera que la hiperfunción corticosuprarrenal tiene un papel importante en el desarrollo de la retinopatía diabética. RIFKIN, por el contrario, no encuentra diferencias en la concentración plasmática y urinaria de 17-ceto y 17-hidroxicorticoides en diabéticos con angiopatía.

BLUMENTHAL (32, 37) sugiere un mecanismo autoinmunitario para explicar las lesiones microvasculares, basándose en el hecho de haberse descubierto por técnicas fluorescentes la presencia de gamma globulina en la glomerulopatía diabética. Por nuestra parte consideramos que el dismetabolismo mucoproteico juega un papel importante en la patogenia de la

microangiopatía diabética (29, 30). El mecanismo cuya vía común final sería la angiopatía diabética se originaría en lesiones hísticas inespecíficas que llevarían a un aumento sérico de las mucoproteínas (en especial de la fracción alfa 2) y subsecuentemente al depósito de éstas en las paredes arteriolares. Es decir la microangiopatía diabética sería una enfermedad vascular de depósito originada en un dismetabolismo mucoproteico. De cualquier manera creemos en la necesidad de proseguir las investigaciones para aclarar con precisión los factores que intervienen predisponiendo o favoreciendo el desarrollo de la microangiopatía diabética.

#### CUADRO IV

##### FISIOPATOGENIA PROBABLE DE LA MICROANGIOPATIA DIABETICA

1. LESION HISTICA INICIAL	} Inflamación Destrucción Regeneración
2. ALTERACION HUMORAL	} Aumento sérico de las Alfa-2 mucoproteínas
3. LESION HISTICA FINAL	} Depósito de mucopro- teínas en las paredes arteriolares

##### ESPECIFICIDAD DE LA LESION MICROVASCULAR DIABETICA

Un interrogante se abre en la actualidad sobre la especificidad de las lesiones histopatológicas e histoquímicas de la microangiopatía diabética. En ese sentido los resultados obtenidos hasta el presente han sido contradictorios.

AAGENAES (45) realizando el estudio histopatológico cutáneo en dedos de los pies y de las manos, así como exámenes necrópsicos, afirma la inespecificidad de las lesiones microvasculares diabéticas.

HANDELSMAN (46, 47) concuerda con estos hallazgos realizando la biopsia digital y el examen del plexo papilar. Encuentra que las lesiones descritas como características de la microangiopatía diabética pueden hallarse no sólo en otros procesos patológicos sino también en sujetos sanos, aunque con menor intensidad y frecuencia.

GARRACHON (48, 49, 50), en el 80 % de los diabéticos examinados sin manifestaciones clínicas de insuficiencia circulatoria, describe presencia de depósitos capilares de substancia PAS positiva. Observa lesiones semejantes en enfermos infecciosos: tifóicos y reumáticos en período

agudo, tromboangéuticos y en fibrosis pulmonar. STRANDNESS (52) niega la individualidad histopatológica de la microangiopatía diabética, explicando las lesiones tróficas por arteriosclerosis más neuropatía. DOLMAN (53) halla lesiones similares a la microangiopatía diabética en hipertensos no diabéticos. PETERSEN (51) sostiene como lesión diabético-específica de la microangiopatía diabética el depósito de sustancia PAS positiva, restándole especificidad a las lesiones endoteliales que ha encontrado en procesos alérgicos, infecciosos y en la sífilis.

Para BANSON (56), que realiza el estudio mediante microscopía electrónica, la lesión diabético-específica sería la tumefacción de la membrana basal capilar con valores promedios de 13000 A.º contra 6000 A.º de los normales. Dicha tumefacción estaría originada en el depósito de mucoproteínas y llevaría a una disminución del flujo capilar.

Por nuestra parte creemos que si bien en el momento actual no es posible afirmar o negar la especificidad lesional de la microangiopatía diabética, el factor patogénico común con otros procesos capaces de dar lesiones microvasculares semejantes debe buscarse en el dismetabolismo mucoproteico (54, 55). Apoyaría esta observación el hecho de que ciertas enfermedades que se acompañan de modificaciones de las mucoproteínas séricas (procesos infecciosos, reumáticos, etc.) pueden acompañarse de lesiones de microangiopatía. Refiriéndose específicamente a la diabetes, se ha sugerido la intervención de la glucosa en la síntesis hepática de mucoproteínas, proponiendo REES (55) la existencia de un «shunt» glucosa-glucosamina de las mucoproteínas.

#### ¿LA MICROANGIOPATIA ES UNA COMPLICACION DIABETICA?

Consideramos que en este momento se impone ampliar el concepto nosológico de la diabetes mellitus y sus complicaciones vasculares. No es posible ya observar la microangiopatía como una complicación diabética, dado que puede ser un signo precoz de la misma (57) y constituir una manifestación inicial de la enfermedad. Es un hecho conocido que en los casos de prediabetes las lesiones microvasculares se desarrollan en forma precoz, fenómeno factible de comprobar en conjuntiva, donde se han demostrado cambios reversibles consistentes en aumento de la tortuosidad venular, disminución de la velocidad del flujo sanguíneo y edema perivascular. Por otra parte, el desarrollo de la microangiopatía no estaría vinculado a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado que pueden coexistir sin diabetes manifiesta química o clínica, como asimismo una adecuada compensación dietética no impide su aparición (58 a 60).

Consideramos que en el territorio vascular periférico es necesario separar, desde el punto de vista nosocronológico, dos procesos vasculares diferentes (61): la arteriosclerosis verdadera complicación de la diabetes y la microangiopatía lesión precoz que formaría parte, al igual que las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, del ente nosológico complejo que es la diabetes. PETERSEN, por el contrario, une patogénicamente

ambos procesos al postular una relación de causa a efecto entre las microangiopatía diabética (que por el compromiso de los vasa vasorum daría lesiones tronculares) y la arteriosclerosis.

En conclusión, la diabetes sería un complejo sindrómico integrado por distintos elementos (alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, microangiopatía diabética, aborto habitual, etc.) cuyas relaciones entre sí no están aún bien definidas.

### RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se presentan diversos aspectos de conocimiento reciente relacionados con las vasculopatías que pueden acompañar la diabetes mellitus.

Se considera que es posible en la actualidad diferenciar desde el punto de vista clinicotopográfico, bioquímico e histopatológico la arteriosclerosis de la microangiopatía diabética en el territorio vascular periférico.

Se discute la especificidad lesional de la microangiopatía diabética, dado que procesos extradiabéticos pueden originarla, postulándose la hipótesis referente al dismetabolismo mucoproteico como común denominador de todos los procesos que se acompañan de microangiopatía.

Se ubica la microangiopatía diabética no ya como una complicación diabética sino como un elemento integrante al igual que las perturbaciones del metabolismo hidrocarbonado del complejo nosológico diabético.

### SUMMARY

Distinction is made between atherosclerotic disease in diabetic patients and diabetic microangiopathy. In this last disease, the arteriole-capillary sector is mostly involved, and there is storage of mucopolisaccharids in the intimal layer of the arterial wall. The cause of diabetic microangiopathy is still obscure. It seems that most important mechanism in its production would be the storage of mucoproteins in the vessel walls. PAS positive reaction have been found at capillary level. We believe that diabetic microangiopathy is directly caused by a disturbance of the metabolism of proteins. It should not be considered as a complication of diabetes, but as a clinical entity with its own personality in the diabetic syndrom.

### BIBLIOGRAFIA

1. WOLTMAN, H. W. y WILDER, R. M.: *Diabetes mellitus: pathological changes in the spinal cord and peripheral nerves*. "Arch. Int. Med.", 44:576:1929.
2. MAC MANUS, J. F. A.: *The development of intercapillary glomerulosclerosis*. "Proc. Am. Diab. Ass.", 9:303:1949.
3. BERGTRAND, A. y BUCHT, H.: *Electron microscopic investigations on the glomerular lesions in diabetes mellitus*. "Lab. Investig.", 6:293:1957.
4. GOETZ, F. C.; HARTMAN, 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, I.: *The ultrastructure of the renal glomerulo in intercapillary 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*. "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 retinosis 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. Opht.", 47:521;1963.
11. YAMASHITA, T. y BECKER, B.: *The basement membrane 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.; BERKMANN, J.; LEITER, H.: *Symposium on influence of hypophysectomy and adrenalectomy on diabetic retinopathy*. "Diabetes", 11:367;1962.
14. BLOODWORTH, J. M. B.: *Diabetic retinopathy*. "Diabetes", 11:1;1963.
15. GOLDBERG, S.: *Non atheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus*. "Diabetes", 8:261;1959.
16. PRATT, T. C.: *Gangrene and infection in the diabetic*. "Med. Clin. EE.UU.", 49:987;1955.
17. LOCKE, S.: *Diabetes and nervous system*. "Med. Clin. EE.UU.", 49:1081;1965.
18. HOLLE, G.: *Über elektronen mikroskopische befunde bei diabetischer angiopathie*. "Langenbecks Arch. Klin. Chir.", 295:253;1963.
19. VALDES, E. F.: *Microangiopatía diabética de miembros inferiores. Característica clinicas, bioquímicas e histopatológicas*. "Prensa Méd. Argentina", 52:67;1965.
20. VALDÉS, E. F.: *Vasculopatías periféricas y diabetes mellitus*. "Rev. Clin. Española", en prensa.
21. ZAKS, S. I.: *Interstitial muscle capillaries in patients with diabetes mellitus*. "Metabolism", 11:381;1962.
22. HANDELSMAN, M.; MORRIONE, T. G.; HITMAN, E.: *Skin vascular alterations in diabetes mellitus*. "Arch. Int. Med.", 110:70; 1962.
23. ANGERVALL, L.; DOTEVALL, G.; LEHMANN, K.: *The gastric mucosa in diabetes mellitus. A functional and histopathological study*. "Acta Méd. Scand.", 109:339;1961.
24. ANGERVALL, L.; DOTEVALL, G.; TILLANDER, H.: *Amelioration of diabetes mellitus following gastric resection*. "Acta Med. Scand." 169:743;1961.
25. BOJSEN MOLLER, F.; GRONBAECK, P.; ROTSGAARD, J.: *Light microscopic study of gastrointestinal and skin capillaries in diabetes mellitus*. "Diabetes", 12:429;1963.
26. PUCHULU, F.; HUBERMAN, E.; MALAMUD, S. W.: *Arteriosclerosis y diabetes mellitus*. Actas del I Congreso Rioplatense de Medicina Interna, Montevideo 1961. Pág. 121.
27. DOLGER, H.: *Vascular complications of diabetes mellitus*. "Bull New York Acad. Med.", 26:779;1950.
28. VALDÉS, E. F.: *Terapéutica actual de la microangiopatía diabética de miembros inferiores*. "Angiología", 18:144;1966.
29. VALDÉS, E. F. y GOTELELLI, C.: *Bioquímica de la microangiopatía diabética de miembros inferiores*. VIII Congreso Internacional de Medicina Interna, Buenos Aires (Actas, pág. 284), y "Prensa Méd. Argentina", 52:1623;1965.
30. VALDÉS, E. F. y GOTELELLI, C.: *Mucoproteína e microangiopatía diabética*. "Giorn. Clin. Med.", en prensa.
31. ALBRINK, M. J.; LAVIETES, P.; MANN, E. B.: *Vascular disease and serum lipids in diabetes mellitus*. "Ann. Int. Med.", 11:235;1963.
32. RIFKIN, H.; LEITER, L.; BERKMANN, J.: *Current concepts of diabetic microangiopathy*. "Adv. Int. Med.", 11:235;1962.
33. PAVEL, I.: *Insulinoterapie et artérite diabetique. Rôle etiologique de l'insuline*. "Presse Méd.", 69:912;1961.
34. MAYALL, C.: *Acción vascular nociva de la insulina sobre los diabéticos*. "Gaceta Sanitaria", 3:14;1965.
35. JONAS, V. y ZACK, P. H.: *Diabetic microangiopathy*. IV Congreso Internacional de Cardiología, Méjico. (Actas, pág. 648). Tomo IV, 1962.
36. GOUVEIA MONTEIRO, J.: *La angiopatía diabética*. "Symp. Ciba", 9:64; 1961.
37. BLUMENTHAL, H. T.; ALEX, M.; GOLDBERG, S.: *A study of lesion of intramural coronary artery branches in diabetes mellitus*. "Arch. Path.", 70:13;1960.
38. ALLEN, A. y DEMBY, A.: *Diabetic retinopathy and retinal micro aneurysms*. "J. Mount Sinai Hcsp." 1:53;1960.
39. BLOODWORTH, J. M. B.: *Experimental diabetic glomerulosclerosis. The dog*. "Arch. Path.", 79:113;1965.

40. BURTON, T. Y.; KEARNS, T. P.; RYNEARSON, E. H.: *Diabetic retinopathy following total pancreatectomy*. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 32:735;1958.
41. ENGERMAN, R. L. y BLOODWORTH, J. M. B.: *Experimental diabetes retinopathy in dogs*. "Arch. Ophth.", 73:205;1965.
42. SPRAGE, R. G.: *Diabetes mellitus associated with chronic relapsing pancreatitis*. "Proc. Staff Meet. Mayo Clinic", 22:553;1947.
43. BECKER, D. y MILLER, E.: *Presence of diabetic glomerulosclerosis in patients with hemochromatosis*. "New England J. Med.", en prensa.
44. VALDÉS, E. F.: *Vasculopatías periféricas y diabetes mellitus*. "Rev. Clin. Española", en prensa.
45. AAGENAES, A.: *Diabetic microangiopathy*. "Diabetes", 10:253;1961.
46. HANDELSMAN, M. B.; LEWITH, C. M.; CONRAD, H.: *Small vessels dysfunction in patients with diabetes mellitus*. "Am. J. Med. Sc.", 224:34;1952.
47. HANDELSMAN, M. B.; MORRIONE, T. G.; GHITMAN, B.: *Skin vascular alterations in diabetes mellitus*. "Arch. Int. Med.", 110:70;1962.
48. GARRACHON, J.: *Estudios mediante biopsia de los capilares dérmicos del diabético*. "Rev. Clin. Española", 94:359;1964. — 94:268;1964. — 94:445;1964.
49. GARRACHON, J.; LÓPEZ FERNÁNDEZ, R., MOLINA, J.: *Los capilares dérmicos en recién nacidos de madres con anomalías del metabolismo hidrocarbonado*. "Rev. Clin. Española", 96:282;1965.
51. PETERSEN, J. y OLSEN, S.: *Small vessel disease of the lower extremity in diabetes mellitus*. "Acta Med. Scand.", 171:559;1962.
52. STRANDNESS, D. E.; PRIEST, R.; GIBBONS, S.: *Combined clinical and pathologic study of diabetic neuropathy*. "Neurology", 13:135;1963.
53. DOLMAN, C. L.: *The morbid anatomy of diabetic neuropathy*. "Neurology", 13:135;1963.
54. VALDÉS, E. F.; PECORINI, V.; GARCÍA DEL RÍO, H.; GOTTA, H.: *Bewertung geja baktiver drogen mittels clearance-bestimmungen von radioaktiven natrium*. "Med. Welt.", 50:2708;1964.
55. VALDÉS, E. F.: *Modern treatment of diabetic microangiopathy of lower limbs*. "Angiology", en prensa.
56. BANSON, B.: *Diabetic microangiopathy in human toes*. "Am. J. Path.", 45:41;1964.
57. ELLEMBERG, M.: *Diabetic complications without manifest diabetes*. "J. A. M. A.", 183:926;1963.
58. BERKMANN, J.: *The morphogenesis of the capillary vascular lesions*. "Diabetes", 4:265;1955.
59. MEGIBOW, R.; MEGIBOW, J.; POLLACK, H.; BOOKMAN, J. J.; OSSEERMAN, K.: *The mechanisms of accelerated peripheral vascular sclerosis in diabetes mellitus*. "Am. J. Med.", 15:322;1953.
60. DOLGER, H.: *Vascular complications and diabetes mellitus*. "Bull. New York Acad.", 26:779;1950.
61. VALDÉS, E. F.: *Radioisótopos y circulación periférica*. "Rev. Clin. Española", 46:362;1965.