

INSTITUTO DE ANGIOLOGIA

Microangiopatía diabética.

Estudio clínico-histopatológico

Por los Dres.:

BRAULIO LIMA SANTANA* y CARLOS VILLAR RENTERIA**

Lima Santana, B.; C. Villar Rentería. *Microangiopatía diabética. Estudio clínico- histopatológico.* Rev Cub Med 22: 6, 1983.

Se estudiaron 120 pacientes ingresados en el Instituto de Angiología en los meses comprendidos desde agosto a diciembre de 1974. A cada uno de ellos se le realizó biopsia de piel y de músculo de la pierna, y se dividieron del modo siguiente: 60 diabéticos (tres grupos de 20 pacientes cada uno con arteriosclerosis, abscesos y mal perforante plantar, respectivamente). Veinte pacientes potencialmente diabéticos (con herencia familiar o asociación de tres o más factores de riesgo). Cuarenta pacientes no diabéticos (todos con várices esenciales, sin antecedentes personales ni familiares de diabetes mellitus, los cuales se toman como grupo control). En cada uno de los casos se investiga la edad y el sexo; además, en los diabéticos, el tiempo que hace que conocen su enfermedad, el tipo de tratamiento utilizado para controlarla y el tipo de complicación vascular que ha motivado su ingreso. A cada uno de los cortes de biopsias se le realiza coloración de hematoxilina-eosina y Schiff; a los grupos de los no diabéticos con engrasamiento de los capilares se les realiza coloración de Schiff, así también a dos diabéticos de cada grupo. Aparecen lesiones de microangiopatía diabética en el 76,6% de los diabéticos, en el 50% de los potencialmente diabéticos y en el 35% de los no diabéticos. Al estudiar los diferentes grupos se aprecia que las lesiones microvasculares son más frecuentes después de la quinta década de la vida, o en los diabéticos de más de cinco años de evolución. No se aprecian diferencias fundamentales en cuanto a la lesión micro-vascular en cada uno de los grupos que la presentaron, aunque en los diabéticos de larga evolución el engrasamiento de la pared de los capilares es discretamente mayor. La membrana basal en cada uno de los grupos se tiñó indistintamente PAS positivo. No se encuentran diferencias entre los diabéticos con lesiones tratados con diferentes medicamentos para el control de su enfermedad.

Especialista de I grado en angiología. Miembro del Dpto. de Angiopatía Diabética. Jefe del Dpto. de Servicios Externos. Instituto de Angiología.

Especialista de I grado en angiología. Profesor auxiliar de la Facultad de Ciencias Medicas No. 2. Instituto de Angiología.

INTRODUCCION

En el momento actual se establecen dos tipos de lesiones vasculares en el paciente diabético:

- La macroangiopatía diabética (similar a la arteriosclerosis común, pero con características topográficas, hemodinámicas e histopatológicas bien definidas).
- La microangiopatía diabética (MAD).

A partir de las primeras investigaciones de *Woltman*, referentes a las características microscópicas de los capilares del diabético, se han realizado numerosas investigaciones.

La microangiopatía diabética (MAD)¹ es la lesión que aparece en los pequeños vasos de los pacientes diabéticos (arteriolas, vénulas y capilares), generalizada en toda la economía. Su característica fundamental es el engrasamiento de la membrana basal^{1,6} y gran número de autores la señalan como una lesión específica de la diabetes,^{2,3,7,10} basándose fundamentalmente en criterios clínicos, bioquímicos e histopatológicos.

Se describen en la MAD lesiones de piel, músculo, epineuro, y adventicia de las grandes arterias, informándose además en estos pacientes aumento de las mucoproteínas séricas.

Desde el punto de vista histopatológico se encuentran depósitos de sustancias PAS positivas en hierro coloidal negativo en la íntima arteriolar y en la membrana basal de los capilares; esta última puede aumentar varias veces su grosor.

También existe prominencia de células (hipertrofia, hiperplasia, o ambas). Algunos autores¹⁰ señalan marcado aumento de los pericitos y completa integridad de la limitante elástica interna, a lo que *Deuil* agrega que los capilares del tejido adiposo no están tomados.

*Mateo de Acosta*¹¹ manifiesta que de todas las lesiones de los pequeños vasos, la más patognomónica es la glomeruloesclerosis nodular diabética, seguida de la retinopatía, la cual puede dar el diagnóstico de diabetes subclínica.

Por otra parte, considerable número de autores^{11,12,14} encuentran lesiones similares a las de MAD en pacientes con otras enfermedades, tales como: artritis reumatoidea, hipertensión arterial, tromboangiitis obliterante y otras, aunque no en todos los casos tan bien definidas ni caracterizadas.

La University Group Diabetes Program (UGDP)¹⁵, señala que hay un 15% de diabéticos donde no se encuentra ni macro ni microangiopatía.

El presente trabajo es un estudio mediante el cual queremos conocer el comportamiento de esta entidad en nuestras pacientes angiológicas, con vistas a determinar la magnitud del problema en nuestro medio.

MATERIAL Y METODO

El presente estudio abarca un total de 120 pacientes ingresados en el Instituto de Angiología en el segundo semestre de 1979. A cada uno de ellos se le realiza biopsia de piel y de músculo de la pierna (cara posterior, tercio medio), bajo anestesia espinal o peridural, en el momento en que fueron sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica, estableciéndose los grupos siguientes:

Grupo No. 1: 20 pacientes diabéticos con síntomas y signos de insuficiencia arterial crónica de miembros inferiores (pie diabético isquémico).

Grupo No. 2: 40 pacientes diabéticos, con o sin pulso, con mal perforante plantar, con absceso o flemón difuso (pie diabético neuroinfeccioso).

Grupo No. 3: 20 pacientes considerados potencialmente diabéticos (hijos de padre o madre diabéticos, que tuvieron asociados algunos factores de riesgo, tales como obesidad, macrofetos y abortos espontáneos).

Grupo No 4: 40 pacientes no diabéticos (que no tuvieron antecedentes familiares de diabetes, ni otros factores de riesgo como los señalados en el grupo No. 3).

En cada grupo se analiza la edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, diagnóstico al ingreso y tipo de tratamiento utilizado para su control metabólico.

Una vez tomadas las biopsias, éstas se fijan en formol al 5%, para su posterior inclusión en parafina; las láminas se tiñen con hematoxilina-eosina y coloración de Schiff.

Las muestras para el microscopio electrónico una vez tomadas, se fijan en glutaraldehído con paraformaldehído (fijador de Karnovsky) durante una hora. Posteriormente se fijan en tetraóxido de osmio al 2% en solución amortiguadora de fosfato a pH 7,3. Se lavan en solución tope de fosfato, y se deshidratan en alcoholes de concentraciones crecientes. Más tarde se infiltran con óxido de propileno y se incluyen en Epon 812. Se cortan en el ultramicrotomo LKB y se observan en el microscopio electrónico japonés HS 7 de la Hitachi.

Los resultados se someten a análisis estadísticos por el método de Chi cuadrado (X^2).

RESULTADOS

Los pacientes estudiados están comprendidos, fundamentalmente, en la quinta, sexta y séptima décadas de la vida.

El grupo de diabéticos estuvo constituido por igual número de hombres que de mujeres, y en los restantes grupos predominó el sexo femenino.

En el cuadro I observamos que 46 pacientes diabéticos presentaron microangiopatía diabética, lo que corresponde al 76,6%.

CUADRO I
PRESENCIA DE MICROANGIOPATIA EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Grupo	Con microang.		Sin microang.		Total
	No.	%	No.	%	
Diabéticos	46	76,6	14	23,4	60
Potencialmente diabéticos	10	50,0	10	50,0	20
No diabéticos	14	35,0	26	65,0	40
Total	70		50		120

Diferencias significativas: $p < 0,01$.
Fuente: Expedientes clínicos. Instituto de Angiología.



En el grupo de potencialmente diabéticos, en 10 pacientes aparece la lesión microangiopática (50%).

Por último, en el grupo de pacientes no diabéticos, 14 enfermos presentaron engrosamiento de la membrana basal, lo que constituye el 35%. En las figuras 1, 2 y 3 apreciamos las características al microscopio óptico y al electrónico de algunos de los pacientes estudiados.

En el cuadro II apreciamos que el 100% de los pacientes diabéticos entre 20 y 49 años presentan la lesión en estudio, no así en los de 70 y más años en donde se constata la lesión solamente en el 55%.



Figura 2



Figura 3

En el cuadro III observamos que en los trabajos con hipoglucemiantes orales, la microangiopatía está presente solamente en el 71,4% contra el 82,3% en los que utilizan insulina e hipoglicemiantes asociados.

En el cuadro IV se refleja que el engrosamiento de la membrana basal aparece después de los cinco años de conocida la diabetes.

554

Por último, en el cuadro V la asociación de macro y microangiopatía constituye solamente el 8,3% de los sujetos a estudios, así como que el

CUADRO II

PRESENCIA DE MICROANGIOPATÍA EN PACIENTES DIABÉTICOS SEGUN EDAD

Edades	No. de pacientes	Pacientes con microang.	%
20 - 40	7	7	100,0
50 - 69	42	33	78,5
70 y más	11	6	55,0

Fuente: Expedientes clínicos. Instituto de Angiología.

CUADRO III

PACIENTES DIABÉTICOS. PRESENCIA DE MICROANGIOPATIA Y TIPO DE TRATAMIENTO UTILIZADO

Tipo de tratamiento	No. de pacientes	Pacientes con microang.	%
Hipoglicemiantes orales	28	20	71,4
Insulina	10	8	80,0
Hipoglicemiantes + insulina	17	14	82,3
Dieta	5	4	80,0

Fuente: Expedientes clínicos. Instituto de Angiología.

15,1% de éstos no presentaban macro ni microangiopatía, correspondiendo al 68,3% la presencia de las lesiones microscópicas en los enfermos con pulsos presentes.

DISCUSION

En nuestro trabajo hemos comprobado que efectivamente el estudio de las lesiones microvasculares en los pacientes diabéticos presenta importantes interrogantes para el investigador.

En el cuadro I apreciamos que solamente el 76,6% de los diabéticos de nuestra serie presentaban la lesión microvascular, lo cual concuerda con *Lukens*,¹⁶ *Chazan*¹⁷ y otros autores.⁵¹

CUADRO IV

PACIENTES DIABETICOS. PRESENCIA DE MICROANGIOPATIA Y TIEMPO DE EVOLUCION DE LA DIABETES

Tiempo de Evolución DM (años)	Con microang.	%
0 a 5	0	—
6 a 10	10	21,7
11 a 15	13	28,3
16 a 20	8	17,3
21 y más	10	21,7
Ignorado	5	10,9

Fuente: Expedientes clínicos. Instituto de Angiología.

CUADRO V

PACIENTES DIABETICOS. PRESENCIA DE MICRO Y MACROANGIOPATIA

Con macro y microang.		Con micro y sin macroang.		Sin micro y Con macroang.		Sin micro ni macroang.	
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
5	8,3	41	68,3	5	8,3	9	15,1

Fuente: Expedientes clínicos. Instituto de Angiología.

El 50% de los potencialmente diabéticos sí presentan microangiopatía, lo que habla en favor de que la lesión puede desempeñar un importante papel en el diagnóstico precoz de la diabetes mellitus, criterio que también comparten *Abulofia*² y *Berkman*,⁸

Para nosotros ha sido sumamente interesante haber encontrado microangiopatía en el 35% de pacientes no diabéticos. Si bien esto está de acuerdo con otros investigadores, quienes encuentran lesiones similares en otras enfermedades,^{2,3,12-14} no hemos encontrado en la literatura revisada la descripción de la lesión en los pacientes con várices quirúrgicas, de ahí para nuestro medio angiológico, sea este un hallazgo relevante, fuente de futuras investigaciones.

Con respecto al control medicamentoso de la diabetes y su relación con las vasculopatías, éste es un punto muy controvertido, nos limitaremos

a señalar que nuestros hallazgos no concuerdan con los de la UGDP,³ ya que en nuestra serie los de menor incidencia de microangiopatía son los tratados con hipoglicemiantes orales.

Con respecto al tiempo de evolución de la diabetes, apreciamos que ésta estuvo presente después de los cinco años de conocida la enfermedad, lo cual confirma que esta entidad no está presente en todos los diabéticos, tal y como hemos planteado anteriormente.

En el cuadro II aparece que solamente el 55% de los diabéticos de 70 y más años presentaron la lesión, lo que concuerda con la UGDP¹⁵ quien describe que el 15% de los diabéticos descubiertos en etapas tardías y poco severos, no presentan vasculopatías.

Por último, en el cuadro V apreciamos que el 15,1% de los enfermos con pulsos presentes no tienen microangiopatía.

Esto, si bien corresponde a lo informado por otros autores,¹⁵ cabría la interrogante de que si realmente no tenían una macroangiopatía, pues como bien se ha señalado por *Me Cook* y *colaboradores*, los enfermos con pulsos presentes pueden tener una macroangiopatía, ya sea por arteria pedia o por arterias plantares, pudiendo diagnosticarse mediante la pietismografía con compresión alterna de los pulsos del pie.¹⁸

CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio corroboramos que la microangiopatía no es una lesión específica de los pacientes diabéticos, aunque sí es más frecuente en los que padecen esta enfermedad (76,6%).
2. Aparecen lesiones idénticas a las de la MAD en el 50% de los potencialmente diabéticos.
3. Aparecen lesiones idénticas a las de la MAD en el 35% de los no diabéticos con várices esenciales.
4. En nuestra serie aparece la MAD después de los cinco años de diagnosticada la diabetes, y en el 100% de los enfermos menores de 49 años.
5. Los pacientes tratados con hipoglicemiantes orales presentaron un menor porcentaje de MAD.

SUMMARY

Lima Santana, B.; C. Villar Rentería. *Diabetic microangiopathy. Ciinico-histopathological study*. Rev Cub Med 22: 6, 1983.

One hundred and twenty patients admitted at the Institute of Angiology during the months comprehended from August to December 1974, were studied. To each patient biopsy of the skin and muscle of the leg was performed, and they were grouped as follows: 60 diabetic patients (three groups of 20 patients suffering arteriosclerosis, abscesses, and mal perforant, respectively); 20 potential diabetic patients (with diabetes familiar background or association of three or more risk factors); 40 non-diabetic patients (all of them with essential varices, without personal or familiar background of diabetes

mcHitus who are taken as control group). In each case, age and sex are investigated; besides, in diabetic patients, time they know about presence of disease, type of treatment used for its control, and type of vascular complication causing their hospitalization. To each biopsy section hematoxylin-eosin and Schiff staining was performed; to the groups of non-diabetic patients with capillary thickness, Schiff staining was performed as well as to two diabetics in each group. Lesions of diabetic microangiopathy appear in 76,6% of diabetics, in 50% of potentially diabetics, and in 35% of non-diabetic patients. At the study of different groups it is appreciated that microvascular lesions are more frequent after life five decade or in diabetic patients with more than five years of disease evolution. No basic differences were found with regard to microvascular lesion in each group presenting it, although in diabetics with long evolution, thickness of capillary wall is slightly greater. Basal membrane in each of the groups was PAS positive stained, indistinctly. No differences were found among diabetic patients with lesions, who were treated with different drugs in order to control their disease.

RÉSUMÉ

Lima Santana, B.; C. Villar Renteria. *Microangiopathie diabétique. Etude clinico-histopathologique*. Rev Cub Med 22: 6, 1983.

L'étude a porté sur 120 patients hospitalisés dans l'institut d'Anqiologie au cours des mois compris entre août et décembre 1974. Chaque patient a été soumis à une biopsie de peau et de muscle de la jambe, et ils ont été groupés de la façon suivante: 60 diabétiques (trois groupes de 20 patients chacun, avec artériosclérose, abcès et mal perforant plantaire, respectivement); vingt patients diabétiques en puissance (avec hérédité familiale ou association de trois facteurs de risque ou davantage); quarante patients non diabétiques (tous ayant des varices essentielles, sans antécédents personnels ni familiaux de diabetes mellitus, groupe qui est utilisé comme contrôle). Dans chaque cas on a tenu compte de l'âge et du sexe; en plus, chez les diabétiques on a considéré l'ancienneté du diabète, le type de traitement utilisé pour son contrôle et le type de complication vasculaire qui a motivé l'hospitalisation. Toutes les coupes de biopsies ont été colorées à l'hématoxyline-éosine et Schiff; les groupes des non diabétiques avec grossissement des capillaires sont aussi soumis à la coloration de Schiff, ainsi que deux diabétiques de chaque groupe. Les lésions de microangiopathie diabétique apparaissent chez 76,6% des diabétiques, chez 50% des diabétiques en puissance et chez 35% des non diabétiques. L'étude des différents groupes montre que les lésions microvasculaires sont plus fréquentes après la 5e décennie de la vie, ou chez les diabétiques ayant un diabète d'une évolution de plus de cinq ans. Il n'est pas observé de différences fondamentales en ce qui concerne la lésion microvasculaire dans chacun des groupes qui l'ont présenté, quoique chez les diabétiques ayant une large évolution le grossissement de la paroi des capillaires soit légèrement supérieur. La membrane basale, dans chaque groupe, s'est colorée indistinctement PAS positif. Il n'est pas trouvé de différences parmi les diabétiques porteurs de lésions traités avec différents médicaments pour le contrôle de la maladie.

BIBLIOGRAFIA

1. Marble, A.: Angiopathy in diabetes: an unsolved problem. Diabetes 16: 825-38, Dec., 1967.
2. Abuloiia, J. et al.: Microangiopatía en piel normal de diabéticos juveniles y de hijos de diabéticos. Arch Arg Dermatol 14: 77-85, Jun, 1964.
3. Berkman, J. et al: Newer aspects of diabetic microangiopathy. Ann Rev Med 17: 83-112, 1966.
4. Deuil, R.: Microangiopathie diabétique. L'expansion Editeur. 99-101, Paris, 1972.
5. Kimura, J.: Vascular complications in diabetes mellitus. Dimurs and Cayqill Editors, 112-114, 1967.

6. *Langcron, P.*: Peripheral microcirculation in diabetic arteriosclerotic patients. *J Cardiovasc* 15: F.: 41-46, Jan.-Feb., 1974.
7. *Valdés, E. F.*: Vasculopatía periférica y diabetes mellitus. *Rev Clin Esp* 23, Oct. 31 de 1965.
8. *Jauregui, G.*: Arteriosclerosis. Endocrinopatías como factor etiológico. *Pren Med Arg* 58: 1344-8, agosto, 1971.
9. *Giabbani, V. et al.*: Nosological, clinical, topographic and histological elements of diabetic arteriopathy. *J Cardiovasc Surg* 15: 33-37, Jan.-Feb. 1974.
10. *Van Der Strick, J.*: Mesa Redonda de Arteriopatía Diabética. *J Cardiovasc Surg (Edición especial)* 27-39, jun. 28-30, 1972.
11. *Mateo de Acosta, O.*: Diabetes mellitus. Ediciones Ciencia y Técnica. Instituto Cubano del Libro. 1971. Págs. 1, 8, 17, 48, 427.
12. *Vital, C.*: Ultrastructure study of peripheral neuropathies caused by diabetes mellitus. *New Press Med* 1: 2695-8, 11 Nov., 1972.
13. *Romani, J. D. et al.*: Incidencia de la diabetes y de la microangiopatía. *La Nouvelle Presse Medicale* 40, 11 nov., 1972.
14. *Valdés, E. F.*: Microangiopatía diabética de miembros inferiores. *Angiología* 19: 286- 95, 1967.
15. The University Group Diabetes Program (UGDP). Estudio de los efectos hipoglucémicos en las complicaciones vasculares en pacientes adultos con diabetes. *Diabetes (Suppl.)* 18, 2. 1970.
16. *Lukens, F. D. et al.*: Long-term diabetes without vascular disease. *Med Clin North Am* 50: 1385-91, Sep., 1966.
17. *Chazan, B. J. et al.*: Twenty five to forty five years of diabetes with and without vascular complication. *Diabetology* 6: 565-99, Dec., 1970.
18. *Mc Cook, J. et al.*: Pletismografía digital y arteriografía en la microarteriopatía diabética de los pies. *Rev Mex Ang* 5 (29), julio-agosto. 1978.

Recibido: 12 de noviembre de 1982.

Aprobado: 4 de febrero de 1983.

Dr. Braulio Lima Santana
 Calle 19 No. 92 A 20
 e/ 92A y 94 Apto. 3. Reparto Guiteras
 Habana del Este. Ciudad de La Habana.