



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

ANORMALIDADES CAPILARES DÉRMICAS EN
EMBARAZADAS DIABÉTICAS Y EN EL RECIÉN
NACIDO DE MADRE DIABÉTICA.

AUTOR: José Molina Miró

DIRECTOR: José María Bedoya González.

26 de Julio de 1966



*Don José María Bedoya González Catedrático Numerario
de la Facultad de Medicina de la Universidad de Se -
villa*

*C E R T I F I C A que la presente tesis docto -
ral titulada " Anormalidades capilares dérmicas en
embarazadas diabéticas y en el recién nacido de madre
diabética ", ha sido efectuada bajo su dirección en
el servicio, a su cargo, de Ginecología y Obstetri -
cia de esta Facultad de Medicina; por el firmante del
trabajo.*

Sevilla a 26 de julio de 1.966

Firma

R. 9.092



Ilustre Tribunal:

Al someter a vuestra consideración este trabajo, con el que aspiro al grado de Doctor, es mi primer propósito agradecer vuestra deferencia al escucharme. Consciente de vuestro superior juicio, espíritu de justicia y benevolencia me acojo a los últimos con el tímido deseo de no verme defraudado.

No creo pecar de hiperbólico al afirmar que la diabetes es una de las enfermedades que despierta en el clínico y en el investigador mayores inquietudes. Estudiada entre las enfermedades del metabolismo y endocrinológicas, ocupa también, por sus múltiples manifestaciones, a varias especialidades. Bien conocidas son sus relaciones con la Obstetricia, relaciones a las que nuestro maestro, el profesor Bedoya, ha dedicado desde hace tiempo un interés particular. Prueba de ello es la organización, dentro de nuestra clínica de un centro destinado especialmente al estudio y tratamiento de la embarazada diabética. Lo son tam

bién sus publicaciones y las de distintos colaboradores sobre este tema, así como sus aportaciones a diversos congresos nacionales e internacionales. En ellos han quedado expuestos nuestros halagueños resultados prácticos en la embarazada diabética, reflejados en una neta disminución de la mortalidad fetal. Han sido obtenidos empleando fundamentalmente anti-diabéticos orales, terapéutica en la que nuestra clínica se ha colocado en vanguardia de la Obstetricia universal.

Paralelamente a estos problemas, de interés práctico indiscutible, seguimos con gran atención la evolución patogénica y conceptual de la diabetes, de modo especial en lo que atañe a nuestra especialidad. Como fruto de esta atención, abierta a múltiples inquietudes, ha surgido este trabajo, debido a la sugerencia y estímulo del Dr. Garrachón y dirigido por el profesor Bedoya. Es deber, que cumplo gustosísimamente, agradecer públicamente a ambos sus orientaciones y, en cuanto respecta al profesor Bedoya, su dirección en él y su influjo en toda mi formación.

La microangiopatía diabética

Las alteraciones vasculares han adquirido actualmente una importancia excepcional dentro del cuadro clínico-patológico de la diabetes. La terapéutica insulínica y la antibioterapia han facilitado sustancialmente el tratamiento del diabético, prolongando su vida de tal modo que no son excepcionales, ni mucho menos, los sujetos que superan los 20 ó 30 años de enfermedad, aún con formas graves. Puesto que, según se acepta tradicionalmente, es en la fase de evolución avanzada (metadiabetes, síndrome diabético tardío) cuando se observan las alteraciones degenerativas - consecuencia de las lesiones vasculares - se comprueban hoy en un gran número de diabéticos, constituyendo la causa habitual de muerte o de invalideces, que ensombrecen el pronóstico de la enfermedad. Baste considerar, en efecto, que las posibilidades terapéuticas de estas alteraciones degenerativas son prácticamente nulas.

La retinopatía y la nefropatía diabéticas han

sido aceptadas, desde hace tiempo, como producto de lesiones vasculares características de la diabetes. Varios investigadores (26, 37, 43) han descrito las lesiones de los pequeños vasos del riñón y de la retina, llamando la atención sobre el depósito de una sustancia PAS positiva en la basal de los capilares y en la íntima de las arteriolas. BALLANTYNE y LOWENSTEIN (5) han visto edema y proliferación del endotelio en los vasos retinianos del diabético. Estudios ulteriores con microscopía electrónica (9, 34, 50) - han revelado un engrosamiento de la basal de los capilares del glomérulo en la gloméruloesclerosis diabética, acompañado de precipitación de un material hialino, derivado del citoplasma del endotelio, y de una proliferación de las células endoteliales.

En contraste con la precisión con que se habían definido estas alteraciones, las restantes lesiones vasculares del diabético no habían sido estudiadas detenidamente. Había sido expuesta la sospecha (26) de que las alteraciones comprobadas en los pe -

queños vasos del riñón y de la retina podían ser generalizadas; pero no existían pruebas de ello.

GOLDENBERG y cols. (32) estudiando piezas de amputación procedentes de diabéticos y de enfermos no diabéticos, han sistematizado tres tipos de lesión vascular posibles en la diabetes: Arterioloesclerosis, arterioesclerosis y microangiopatía diabética.

Tanto la arterio como la arterioloesclerosis son histológicamente idénticas a las observables en sujetos no diabéticos. La segunda se da exclusivamente en el diabético hipertenso, siendo producida por la hipertensión. En cuanto a la arterioesclerosis parece tener ciertos rasgos clínicos peculiares dentro de esta enfermedad: repartición equiparable estadísticamente en ambos sexos (sin predominio en el masculino) mayor precocidad en su aparición y superior -- gravedad evolutiva. Las anomalías del metabolismo lipóideo y quizá también del mucoprotéico en la diabetes, pueden jugar un papel patogénico, favoreciendo estas peculiaridades.

La microangiopatía diabética es llamada así por

afectan exclusivamente a vasos pequeños: arterias de calibre inferior al de las digitales, arteriolas, capilares y vénulas. Difiere de las precedentes por -- sus rasgos histológicos e histoquímicos, que son idénticos a los descritos en la retina y en el riñón: hinchazón y proliferación endotelial y engrosamiento de la íntima o de la basal por una sustancia PAS positiva. Ha sido observada en muy diversas localizaciones mucosa gástrica (3), oído interno (36), vasa vasorum (32, 48), vasa nervorum (32, 48, 25), músculo (32, 48, 62, 1), placenta (12), ramas intramurales de las coronarias y piel (32, 48, 1, 33, 27, 28, 29, 30, 31, 10, 6, 42, 2, 13, 49). Todo hace sospechar que esta lesión vascular es difusa, si se exceptúan los vasos del tejido adiposo en los que al parecer no se observa.

La responsabilidad patogénica de estas tres lesiones es distinta. La arterioesclerosis y la arterioesclerosis producen alteraciones orgánicas idénticas a las habituales en otros sujetos. La microangiopatía diabética es responsable con seguridad de la retinopatía, de la glomerulosclerosis y de la neu-

ropatía diabéticas, aunque quizá contribuyan otros factores a producir ésta. Es causante, probablemente también de algunos infartos de miocardio y lesiones isquémicas de los miembros. Con frecuencia, estas diversas lesiones vasculares coinciden en el mismo enfermo, especialmente la arterioesclerosis y la microangiopatía, lo que según GOLDENBERG y cols. (32) podría explicar la malignidad evolutiva de la arterioesclerosis del diabético.

Microangiopatía diabética y biopsia dérmica

El estudio de la microangiopatía diabética en el plexo papilar de la piel ha suscitado un gran interés. La posibilidad de obtener biopsias dérmicas, con insuperable sencillez técnica e inocuidad absoluta para el enfermo, han sido probablemente dos razones que han impulsado a prodigar estos estudios, unidas como es lógico, al interés intrínseco del problema. Es evidente también que la biopsia tiene una

marcada superioridad sobre la necropsia, pue, sobre todo, permite analizar la conducta de estos vasos en momentos evolutivos precoces.

Del conjunto ya numeroso de trabajos en que se han estudiado los capilares dérmicos del diabético pueden deducirse los hechos siguientes:

En un gran porcentaje de diabéticos (70-80%) los capilares del plexo papilar se ven engrosados por el depósito en la basal de una sustancia PAS positiva y por la hinchazón y proliferación de las células endoteliales. El engrosamiento, puede oscilar desde ser poco marcado hasta producir la oclusión vascular. Habitualmente afecta a todos los capilares con intensidad uniforme aunque, a veces, se observan distintos grados de lesión en una misma biopsia e incluso, algunos capilares normales junto a otros de paredes muy engrosadas.

Estas lesiones parecen ser, en cierto modo, in-
dependientes del tiempo de evolución y del tipo de la diabetes.

Cuando existe retinopatía o nefropatía diabéticas las lesiones vasculares dérmicas son constantes y muy frecuentemente intensas; pero no siempre hay proporcionalidad entre la intensidad lesional dérmica y el grado de retinopatía por ejemplo.

Mediante biopsias realizadas en controles no diabéticos se descubren accidentalmente alteraciones vasculares, estructuralmente similares, aunque siempre de intensidad mínima. De todas formas, el porcentaje de sujetos no diabéticos con lesiones capilares es escaso (10% entre 51 observaciones según GARRACHON y cols.) (27, 28, 29). No obstante, de ello cabe deducir la naturaleza no patognomónica de estas lesiones vasculares con respecto a la diabetes.

La patogenia de la microangiopatía diabética

Es particularmente interesante la observación de lesiones capilares idénticas en fases muy precoces de la diabetes (27, 29), en diabetes químicas (29) y en la prediabetes (42, 2, 13), interés motivado por dos cir -

circunstancias.

Son numerosos los esfuerzos que vienen realizándose para diagnosticar la diabetes precozmente, en su fase química o, mejor aún, en la prediabetes. La demostración de estas lesiones capilares dérmicas puede ser punto de apoyo importante para el diagnóstico tanto de una diabetes larvada (29) como de un estado de prediabetes. (13).

Su comprobación en la prediabetes ha servido también para corroborar investigaciones anteriores, en las que se habían demostrado lesiones capilares en la conjuntiva bulbar de hijos de diabéticos (19) y en el riñón (18, 13). Estos hechos, unidos a diversas observaciones clínicas, han sugerido la posibilidad de que la microangiopatía diabética no sea realmente una complicación de la diabetes, sino más bien una lesión autónoma, de naturaleza probablemente hereditaria.

En efecto, un punto de controversia con respecto a esa lesión vascular es la interpretación de su pa-

togenia, cuestión que afecta indirectamente al propio concepto nosológico de la diabetes. Las varias hipótesis patogénicas expuestas pueden resumirse en dos: O la herencia diabética afecta exclusivamente a factores a la larga responsables de las alteraciones humorales características de esta enfermedad, las cuales serán a su vez causa de la microangiopatía diabética, o, por el contrario, la microangiopatía diabética es también hereditaria y, por tanto, autónomamente independiente de las alteraciones humorales. Distintos argumentos, expuestos en pro de uno u otro punto de vista, han sido recogidos en recientes revisiones (44, 55). Exponiendo brevemente los puntos de apoyo primordiales podemos resumirlo como sigue:

Quienes estiman que la microangiopatía diabética es secundaria a las alteraciones humorales, esgrimen, como argumentos clínicos, que las manifestaciones degenerativas (retinopatía, gloméruloesclerosis, neuropatía diabéticas) se ven habitualmente en diabetes de larga evolución y mal controladas, y que, a la inversa, el tratamiento precoz y correcto de la enfer -

medad las hace más infrecuentes. Es argumento difícil mente rebatible la demostración de lesiones retinianas y de gloméruloesclerosis en diabetes de génesis no hereditaria (Diabetes sintomáticas a pancreopatías exógenas, pancreatectomías y hemocromatosis) y en el animal experimental. (11, 21, 40, 53, 7).

Opuestamente, los sostenedores de una hipótesis patogénica hereditaria para la microangiopatía diabética, aducen la observación precoz, en algunos enfermos, de la retinopatía, de la gloméruloesclerosis y de la neuropatía diabética, así como su ausencia en otros diabéticos de larga evolución y mal controlados, excepciones no raras. Es cierto que en una enfermedad de comienzo insidioso, como la que nos ocupa, es muy difícil precisar su iniciación. Por ello tiene más interés argumental la demostración de lesiones vasculares, con los rasgos peculiares de la microangiopatía diabética, en un buen número de sujetos, en momentos realmente muy precoces: biopsias renales en prediabéticos (13, 18) y biopsias dérmicas en diabetes químicas (29) y en prediabetes (15, 2, 42).

Dado el interés y plena actualidad de estas cuestiones, nos pareció que las enfermas de que disponemos habitualmente en nuestra clínica podrían ser utilizables para profundizar en el estudio de estos puntos. Un 1% aproximadamente de nuestras embarazadas padecen de diabetes, bien de diabetes clínica de tipo lábil, bien de diabetes subclínica, latente o química. En las últimas enfermas se descubre el proceso en el curso del embarazo y una vez rebasado el parto habitualmente desaparece, de inmediato o poco después. Aunque quizá en algunas el trastorno metabólico se haya manifestado ya en embarazos anteriores a nuestra observación - en otras nos consta que efectivamente ha sido así - la precocidad y lo leve de su diabetes invitaba a examinar sus capilares dérmicos mediante biopsias. Tal investigación podría constituir una aportación, que a priori estimábamos interesante, para juzgar la conducta de los capilares dérmicos en una fase con seguridad precoz de la diabetes.

Más importante aún nos pareció el examen de los capilares dérmicos en el recién nacido de madre dia-

bética. Expuesta ya, sintéticamente, la controversia actual sobre la interpretación patogénica de la lesión vascular que nos ocupa, la observación de lesiones capilares dérmicas, de estructura identificable con la microangiopatía diabética en el recién nacido, podía ser argumento decisivo en pro de su etiología congénita. Considerada, en primer término, la inocuidad de la biopsia dérmica, esta investigación nos pareció perfectamente factible.

La comparación entre los resultados de la biopsia dérmica en la embarazada y en su respectivo recién nacido, podría ser igualmente fructífera para, juzgando de la concordancia o discordancia de la conducta de los capilares en ambos, puntualizar, hasta tanto fuera posible, si estas lesiones pueden ser aceptadas o no como hereditarias, siempre dentro de los límites de nuestra investigación.

Con anterioridad han sido publicados algunos resultados preliminares de estas investigaciones (30, 31). Desde entonces hemos incrementado considerablemente nuestra experiencia, de lo que es fruto esta tesis doctoral.

Concepto y fases evolutivas de la diabetes

Dadas las modificaciones que ha sufrido el concepto y la terminología de la diabetes, así como los diversos criterios expuestos sobre sus distintas fases evolutivas, nos ha parecido oportuno revisar someramente algunos aspectos con el fin primordial de precisar la terminología que usaremos y fijar las ideas en torno a esta cuestión.

Conceptuada la diabetes como una enfermedad metabólica cuya característica central e imprescindible es la hiperglicemia, o, al menos una disminuida tolerancia a la sobrecarga hidrocarbonada, pueden definirse dos tipos dentro de ella: (4).

a) Diabetes secundarias, no hereditarias o sintomáticas, en las que el trastorno aparece secundariamente a otras enfermedades (síndrome de Cushing, feocromocitoma, acromegalia, pancreopatías exógenas y probablemente, hipertiroidismo). (Cabe incluir dentro de este grupo a las llamadas diabetes yatrogénicas

provocadas por corticosteroides o diuréticos tiazídicos.

b) Diabetes idiopática, espontánea o primaria, de génesis hereditaria, que puede adoptar dos formas clínicas:

- 1.- Diabetes juvenil, grave o lábil.
- 2.- Diabetes del adulto, leve o estable, que se inicia pasados los 40 años.

La diabetes juvenil no siempre se observa en jóvenes por lo que parece preferible denominarle grave o lábil. En cuanto a la diabetes del adulto puede observarse también en edades juveniles; de ahí que el nombre de estable o leve parece corresponderle mejor.

Aunque, en términos generales, este esquema se adapte a lo que habitualmente se comprueba en la clínica y su utilidad sea indudable, conviene advertir que no es totalmente exacta la excisión tajante de estos diversos grupos:

Por ejemplo: una diabetes de génesis hereditaria puede ser actualizada por una enfermedad de las in-

cluidas en el primer grupo, en cuyo caso ésta actúa como factor desencadenante.

Como puede observarse en la clínica, si el tiempo de evolución de la diabetes leve o estable se prolonga suficientemente, se llega a una forma de la enfermedad semejante, en todos sus caracteres (dependencia insulínica obligada y consiguiente labilidad y tendencia a la acidosis, ausencia de actividad insulínica plasmática, ausencia de insulina extractable del páncreas, atrofia de los islotes de Langerhans, etc.) a la diabetes grave.

White (58) ha destacado diversas fases evolutivas de la diabetes juvenil que la acercan a la del adulto:

Después de un comienzo brusco, en el que se comprueba una actividad insulínica plasmática superior incluso a la normal, insulina extractable del páncreas, hipertrofia de los acinis pancreáticos y respuesta a los antidiabéticos orales, se inicia un periodo de compensación metabólica en que desaparecen los

síntomas. No obstante, en el plazo de dos a cinco años sobreviene una tercera fase, definitivamente irreversible, con ausencia de actividad insulínica plasmática, atrofia insular, carencia de insulina pancreática, falta de respuesta a los antidiabéticos orales y dependencia insulínica, peculiaridades características de la diabetes grave.

Como se deduce de lo expuesto, el paralelismo de ambos tipos de diabetes hereditaria es notable. La diferencia fundamental estriba en el tiempo que ha de transcurrir hasta llegar a la descompensación absoluta o diabetes total. Si en la diabetes juvenil es corto, en la del adulto es muy prolongado. De ahí que muchos enfermos con diabetes estables mueran antes de llegar a la diabetes total.

Uno de los problemas tradicionalmente planteados en el estudio de esta enfermedad ha sido el definir claramente sus fases evolutivas. Tiene especiales dificultades concretar los límites y el concepto de la llamada prediabetes, cuestión sobre la que

aún las decisiones no son unánimes.

El interés diagnóstico en estos enfermos gravita hoy, sobre todo, en la detección de la enfermedad en momentos evolutivos muy precoces (51, 14, 58). Aunque la diabetes sea hereditaria - autosómica y recesiva - y la herencia constituya su único factor patogénico determinante, otras influencias desencadenantes (obesidad, sedentarismo, enfermedades infecciosas, enfermedades endocrinas y embarazos, entre otras) pueden actualizarla (22, 23, 52, 58, 46, 60). Es pues muy interesante conocer qué sujetos pueden llegar a ser diabéticos o padecen la enfermedad en momentos evolutivos precoces para vigilarles sometiéndoles a un control periódico, evitar los factores patogénicos desencadenantes y adicionar muy tempranamente una terapéutica con antidiabéticos orales o insulina (24, 42, 57, 45, 16). Con ello se intenta ejercer una labor profiláctica que retarde o impida la aparición de la enfermedad o una terapéutica precoz y suficiente para reducir al mínimo las incidencias tardías, prácticamente irreversibles.

La prediabetes (antes de la diabetes) empieza en el momento del nacimiento o incluso en el de la concepción (38), conclusión lógicamente derivada de la naturaleza hereditaria de la diabetes. La dificultad realmente estriba en definir cuando termina la prediabetes o, lo que es lo mismo, en afirmar cuando empieza la diabetes.

Puesto que esta enfermedad se caracteriza por un trastorno del metabolismo hidrocarbonado que puede consistir en hiperglicemia basal, con o sin glucosuria, pero también en una simple disminución de la tolerancia hidrocarbonada, parece obvio que todo sujeto en que se den estas alteraciones deba ser aceptado como diabético. No importará que esta anomalía sea transitoria. Basta considerar que la actuación temporal de uno o varios factores desencadenantes puede descompensar, durante cierto tiempo, al diabético, aunque más tarde, su metabolismo vuelva a compensarse suficientemente, hasta la normalidad absoluta, una vez cesada la actuación de aquellos. Parece

por tanto, que una vez demostrado el trastorno metabólico característico de la diabetes - aunque sea transitoriamente - es ya incorrecto hablar de prediabetes puesto que diabetes y prediabetes se excluyen termino lógicamente y deben excluirse conceptualmente.

Mas aún, dentro de la diabetes propiamente dicha pueden establecerse ciertas diferencias. En efecto, hay sujetos en quienes la enfermedad cursa con rasgos clínicos evidentes; en cambio en otros su única anomalía, como tales diabéticos, consiste en la alteración metabólica que, con frecuencia, debe ser buscada intencionadamente, si se quiere llegar al diagnóstico. En este caso hablamos de diabetes química, subclínica o latente.

Recientemente han sido expuestos varios esquemas (16, 35, 14) en que se sistematizan con mayor claridad los momentos evolutivos de esta enfermedad. En términos generales pueden destacarse las siguientes fases dentro de la historia natural de la diabetes o por ser más correctos del diabético:

1.- Fase asintomática, la cual comprende a su

vez otras dos:

a) Prediabetes. - Ha sido definida por CAMERINI DAVALOS (14) como el estado de aquellos individuos que eventualmente desarrollarán una diabetes, pero en quienes no es demostrable ninguna anomalía del metabolismo hidrocarbonado.

La ausencia de anomalías del metabolismo hidrocarbonado no quiere decir que sean sujetos absolutamente normales. Una historia obstétrica anormal, la obesidad y alteraciones vasculares similares a las observadas en la diabetes son, junto a una herencia diabética, rasgos que permiten sospechar la existencia de una prediabetes. A ellos se unen determinadas anomalías bioquímicas, tales como ligeras elevaciones del valor medio de la glucosa ante la sobrecarga hidrocarbonada, incremento de los ácidos grasos libres del plasma durante la sobrecarga de glucosa y su lentificada recuperación a la normalidad, incrementos moderados de las glicoproteínas plasmáticas, aumento de la actividad insulínica plasmática, idem de insulina inmunorreactiva (predominantemente como complejos de insulina) antagonismo insulínico plasmáti-

co incrementado, debido a un aumento de sinalbúmina (56), elevación de hormona de crecimiento en el plasma y alteraciones vasculares detectadas en la conjuntiva bulbar, en la piel, en la mucosa gingival y en el riñón.

b) Diabetes química, subclínica o latente. - Si la prediabetes representa, en sentido fisiopatológico la fase durante la que el organismo ejerce una resistencia dinámica a la presentación de la diabetes, la diabetes química, subclínica o latente constituye el fin de la batalla para resistir el desarrollo de la enfermedad. (CONN y FAJANS) (17).

Durante este estadio no hay síntomas de diabetes. La glicemia basal es con frecuencia normal; pero no así la tolerancia a la sobrecarga hidrocarbonada, que es patológica con o sin adición de un "stress" (esteroides, embarazos, infección, etc.).

2.- Fase sintomática o de diabetes clínica. - Es el momento en que, a lo anterior, se suman síntomas clínicos, agudos o crónicos, de diabetes. Es la fase mejor conocida de la enfermedad, pero la que, dentro de nuestra orientación actual en la práctica, interesa menos.

Las alteraciones vasculares y sus consecuencias degenerativas persisten, por regla general, una vez ya presentes.

La evolución general del diabético no supone un avance continuo desde la prediabetes hasta los últimos estadios evolutivos. La enfermedad puede no pasar de una fase inicial. En efecto, un cierto número de sujetos pueden seguir siendo prediabéticos; otros llegarán a la diabetes química sin pasar adelante. En otros casos, después de darse una diabetes clínica se observa un retroceso, quedando en el estadio de la diabetes subclínica o llegando incluso a la normalización metabólica.

Estos avances y retrocesos, que son posibles reiteradamente, son generalmente causados por la actuación temporal de distintos factores patogénicos desencadenantes de la diabetes. A veces pueden pasar desapercibidos y dejan sin explicación aparente estas alternativas de la evolución.

El envejecimiento, adicionado o no de los factores desencadenantes va empujando a la mayoría de es-

tos enfermos a través de estas distintas fases evolu
tivas. Frecuentemente, entre avances y retrocesos, pro
gresan hacia la diabetes total, temprana en la diabe -
tes juvenil, tardía en la diabetes del adulto. Pero
otros, como ya hemos dicho, morirán antes de llegar a
la diabetes clínica.

La embarazada diabética

Quando dentro de un embarazo se descubre una alteración del metabolismo hidrocarbonado - prescindi-
mos de la glucosuria simple de embarazo, que puede
ser debida a una diabetes renal -sus relaciones mutuas
pueden definirse de dos formas: O la alteración me-
tabólica ha precedido al embarazo y persiste después
del alumbramiento, o surge en el curso de aquel desa-
pareciendo con el parto, o poco después para repetir-
se habitualmente el mismo fenómeno en sucesivas ges-
taciones (61). Este hecho invita a separar dos gru-
por primordiales de enfermas con alteraciones del
metabolismo hidrocarbonado:

El primer grupo es claro bajo el punto de vista
conceptual: se trata de diabéticas cuya enfermedad,
iniciada tempranamente adopta con frecuencia el ti-
po lábil o grave. El embarazo supone una carga pato-
génica cuyos posibles riesgos sobre la embarazada y
sobre el feto son bien conocidos. La terapéutica in-
sulinica es prácticamente obligada, como venía hacién

dolo casi siempre de antemano.

El segundo grupo comprende enfermas en las que su anomalía estriba especialmente en su reducida tolerancia a la sobrecarga hidrocarbonada. Esta alteración se circunscribe al embarazo; aparece en el ter. en trimestre o antes, y desaparece con él, conducta en que difieren de las precedentes. La glicemia basal puede ser normal y no hay glucosuria.

Entre ambos grupos hay ciertos rasgos comunes: antecedentes familiares de diabetes, abortos reiterados, prematuros, fetos muertos y malformados y recién nacidos de peso superior al normal, más otras alteraciones del huevo. Parece sin embargo, de acuerdo con la experiencia de nuestra clínica, que existe una mayor tendencia a los abortos reiterados en el segundo grupo y una menor frecuencia de fetos gigantes comparativamente con las primeras, mas en definitiva la única diferencia real entre ambos es la persistencia y gravedad del trastorno en las primeras contrastando con su cesación y levedad en las segundas.

Las embarazadas del segundo grupo han sido calificadas de prediabéticas basándose en sus antecedentes familiares y obstétricos y en la transitoriedad del trastorno. Sin embargo, nos parece discutible si este término les conviene con absoluta propiedad.

Según hemos razonado la prediabetes se extiende lógicamente desde el momento del nacimiento hasta la primera vez en que - espontáneamente o ante un stress - se detecta una anomalía del metabolismo hidrocarbonado, generalmente a la sobrecarga. De acuerdo con este criterio la conducta anormal de la curva de glicemia de estas enfermas, invalida la utilización del término de prediabetes para calificarlas. Una vez que la curva de glicemia ha sido reiteradamente anormal, aunque después del embarazo se normalice, deben ser conceptuadas más adecuadamente como diabéticas. Su evolución puede aceptarse como un avance y un retroceso típico de la evolución general del diabético, y explicables por la interferencia transitoria del embarazo. Puesto que no hay síntomas

clínicos de diabetes - en lo que difieren de las embarazadas del primer grupo - su enfermedad puede catalogarse de asintomática, subclínica, latente o diabetes química. En efecto, si no se hiciera una investigación sistemática de su tolerancia hidrocarbónica pasaría desapercibida.

Hay otras embarazadas en las que se dan también con frecuencia una herencia diabética, abortos, fetos nacidos muertos, malformados, fetos gigantes, etc.; en ellas la curva de glicemia es normal durante todo el embarazo, aunque puede ser anormal en otros posteriores. En este caso sí; aquí sí cabe sospechar una prediabetes, pues tal catalogación puede convenirles, sobre todo si existe una herencia diabética; pero sólo podrían ser conceptuadas como prediabéticas en tanto la curva de glicemia sea normal. Una vez que esta se haya comportado anormalmente deben ser conceptuadas como diabéticas.

Es cuestión aparte discutir si la diabetes química de la embarazada puede ser sintomática o hereditaria. Dada la acción diabética del embarazo, ca -

bría preguntarnos si éste, al margen de una herencia diabética podría por si solo justificar su aparición. La consideración de esta duda, razonable, ha llevado a denominar en nuestra clínica estados diabetoides a los trastornos de estas embarazadas.

Los antecedentes familiares de diabetes son frecuentes en estas enfermas, pero no constantes. Mas su ausencia en algunas, no puede ser argumento decisivo, especialmente en el medio en que nos desenvolvemos. Téngase en cuenta que muchas diabetes químicas pueden pasar inadvertidas sin una exploración sistemática del metabolismo hidrocarbonado; otros sujetos pueden ser portadores de una herencia diabética, transmitirla a su descendencia y morir sin que la enfermedad haya pasado de la fase de prediabetes. Puede darse también la circunstancia de que la diabetes haya sido padecida por antecesores remotos, siendo su enfermedad desconocida para la embarazada. Estos factores que, en general, dificultan la investigación de los antecedentes familiares en cualquier diabético, se unen a otros de in-

do le cultural, dentro de nuestros medios hospitalarios (Cabe por tanto sospechar que el porcentaje real de antecedentes diabéticos en estas embarazadas es mucho más alto que el recogido habitualmente.

Su historia obstétrica tampoco se separa en lo esencial de la de las claramente diabéticas.

Las estadísticas señalan que el porcentaje de embarazadas con trastornos del metabolismo hidrocabonado, es realmente pequeño: sólo un 1 % aproximadamente de todas las embarazadas que pasan por nuestra clínica tienen curva de glicemia patológica. Si el trastorno se debiera exclusivamente al embarazo parece extraño que sólo un número tan seleccionado de mujeres lleguen a padecerla. Pero es que, además, este porcentaje es similar al de diabéticos dentro de la población en general.

Atendiendo a los factores diabetógenos del embarazo se ha destacado la hiperfunción adrenal y el incremento en la secreción de hormona del crecimiento. En cuanto a la hiperfunción cortical, nunca llega a ser de un grado suficiente como para determinar

un síndrome de Cushing. Si estimamos que la diabetes esteroidea sólo se observa en la mitad de los enfermos afectos de un síndrome de Cushing (8), la oportunidad de la hiperfunción cortical del embarazo para producir per se una diabetes debe ser realmente pequeña. Algo si milar ocurre con respecto a la acromegalia (54). En ella se observa una diabetes sintomática tras varios años de evolución y es más frecuente en los portadores de herencia diabética. Es cierto que durante el embarazo se aunan probablemente ambos factores y a ellos se adicionan quizá otros dependientes del huevo tal como una descrita marcada actividad insulinásica de la placenta (39). Pero, de todas formas, nos parece muy dudoso que lleguen a producir, en independencia de otros factores, una diabetes.

El seguir la evolución a largo plazo de estas mujeres podría ser definitivo. Es lógico que si su enfermedad es una diabetes hereditaria la padecerán en forma clínica un alto número de ellas. Como es lógico las posibilidades de que así suceda dependerán no sólo de la existencia de una herencia diabética, sino también de los factores desencadenantes a que puedan estar sometidas. Entre ellos tienen importan-

cia el número de embarazos; pero también la obesidad, las enfermedades infecciosas y el género de vida entre otros. Por eso no puede establecerse una proporcionalidad estrictamente directa entre la herencia diabética y el padecimiento de la enfermedad en forma clínica. Además, hay ciertas dificultades - salvables con una buena organización - para realizar este estudio. Por las peculiaridades de su trastorno estas enfermas pueden estar abocadas a una diabetes de tipo leve, que sobreviene generalmente pasados los 40 años. En este momento la mujer, por ley natural, suele perder el contacto con el tocólogo, por lo que es difícil que en una clínica de obstetricia se llegue a tener una idea de como evolucionan, salvo que exista el propósito decidido de seguir su evolución. El internista o diabetólogo, que se haga cargo de su enfermedad en el futuro juzgará en sus antecedentes de su conducta durante los embarazos; pero si no tienen un interés particular la tratará superficialmente. Sólo la coordinación durante muchos años de los esfuerzos de los obstetras con otras clí

nicas, para seguir su pista, podrá definir claramente su conducta futura. Mas no sólo bastará con seguir la evolución clínica; habrá que explorarlas con investigaciones periódicas y sistemáticas de su respuesta a la sobrecarga hidrocarbonada, pues la diabetes podrá estar en situación asintomática. El interés de este estudio no tiene sólo un valor especulativo; su interés práctico es también evidente. Según observaciones a largo plazo un gran número de estas enfermas evolucionan a una diabetes clínica en un tiempo oscilante entre 1 y 25 años.

Parece por tanto que, aún admitiendo la posibilidad remota de que en algún caso aislado, la diabetes química del embarazo pueda ser sintomática, debe conceptuarse en general, como hereditaria. En pro de ello cabe aceptar:

- 1.- Los antecedentes, hereditarios y obstétricos.
- 2.- La frecuencia estadística.
- 3.- La evolución ulterior, seguida prolongadamente.
- 4.- Como dato negativo, las dificultades patogé-

nicas para explicar las alteraciones metabólicas que comentamos por la simple hiperfunción adrenohipofisaria del embarazo o la influencia del huevo.

Cabe, en resumen, considerar que las embarazadas con anomalía transitoria del metabolismo hidrocarbonado durante el embarazo, pueden ser conceptuadas como afectas de una diabetes química hereditaria.

La embarazada en relación con la diabetes puede por tanto padecer o una diabetes química o una diabetes clínica. Otras embarazadas con antecedentes familiares y obstétricos similares, pero aún sin anomalías a la sobrecarga de glucosa pueden ser conceptuadas como probables prediabéticas y vigiladas en este sentido en sucesivos embarazos o ante otros stress similares. En efecto, hemos visto que algunas tienen posteriormente trastornos metabólicos persistentes.

Puede oponerse, sin embargo, a este punto de vista que, en algunas embarazadas, después de comprobarse una conducta anormal de la curva de glicemia, ésta se normaliza en uno o varios embarazos poste-

riores. Este hecho, no obstante, es raro, mucho más infrecuente, por supuesto, que lo contrario: el incremento de la intensidad del trastorno metabólico en embarazos futuros, punto éste también en apoyo de nuestra afirmación previa. Para explicar la normalización de la curva de glicemia durante futuros embarazos podrían barajarse varias hipótesis: aceptando que en la exteriorización química de un estado de prediabetes el embarazo juega un papel evidente, podría ocurrir que o no fuera el único o todos los embarazos no tuvieran la misma capacidad diabetógena o por último, que el tratamiento seguido durante el embarazo anterior hubiera hecho mejorar el estado metabólico, impidiendo la anomalía futura. Considérese que el tratamiento de los estados prediabéticos viene haciéndose actualmente con antidiabéticos orales, con los que parecen obtenerse ya buenos resultados, o con insulina. Con respecto a los otros factores el sobrepeso o la sumación de un proceso infeccioso durante el curso del embarazo, pueden actuar como factores desencadenantes adicionales en unos casos e

inexistentes en otros. Por fin la posibilidad de que varios embarazos tengan una potencialidad diabetógena distinta puede ser también aceptada. Por todo ello creemos que tampoco constituye un argumento sólido en contra del concepto expuesto.

Los capilares dérmicos en la embarazada diabética

Material y método

Han sido biopsiadas 79 embarazadas. 10 eran normales y servirán de control. De las 69 restantes, 4 padecían de diabetes clínica y las demás de diabetes química. El trastorno del metabolismo hidrocarbonado en las últimas se puso de manifiesto por su reducida tolerancia a la sobrecarga de glucosa, examinada periódicamente durante el curso del embarazo y después del parto siguiendo las normas habituales para este proceder. Como datos característicos del último grupo destacan la ausencia de síntomas clínicos de diabetes y la limitación del trastorno metabólico a uno o varios embarazos, quedando en los intervalos en un estado de absoluta normalidad, bien inmediatamente después del parto, bien poco tiempo después de éste (Véanse los protocolos).

Ha sido común a todas las diabéticas una historia clínica con frecuentes antecedentes familiares

de diabetes o antecedentes obstétricos tales como fe
tos muertos, recién nacidos de peso superior al nor-
mal, abortos reiterados, prematuros, o malformacio-
nes fetales.

Todas las mujeres normales fueron biopsiadas en
el inmediato postparto. En 61 diabéticas la biopsia
se tomó durante el octavo mes de la gestación; en 4
con motivo de un aborto y en las restantes inmediata
mente después del parto.

Las biopsias fueron tomadas de la cara externa
del muslo previa anestesia con novocaína o sin ella
si, por hacerla inmediatamente después del parto, es
taban sometidas a analgesia. Todas las biopsias fue-
ron practidas con bisturí realizando una incisión
oval de unos 6-10 mms de longitud por unos 4 - 5 mms
de anchura y profundizando hasta rebasar la dermis.

Las piezas, fijadas en Bouin, se incluyeron en
parafina, y los cortes (7'5 micras) se tiñeron con
tricromo-PAS. Aunque son técnicas conocidas, dada
la índole de este trabajo, nos parece oportuno det
llarlas así como los reactivos empleados.

Reactivos y técnicas

1.- Fijación.- El reactivo de Bouin (Formol al 40 % una parte, agua tres partes, y ácido pícrico a saturación), ha sido preferido a otros, siguiendo indicaciones de HANDELSMAN y cols. (33).

Aunque no pueden darse normas fijas y es preferible juzgar en cada pieza de su perfección atendiendo al momento en que adquieren una especial consistencia y se hacen indeformables a una presión moderada, la fijación con el reactivo de Bouin exige un tiempo aproximado de una hora por milímetro de espesor de tejido.

2.- Deshidratación.- Reactivos: Serie de alcoholes de 80, 90 % y absoluto.

Del reactivo de Bouin se pasan las piezas, previo secado en papel de filtro a alcohol de 80 %, con lavados sucesivos hasta que este pierde el color amarillo típico del Bouin. Se pasan sucesivamente a alcohol de 90, absoluto I y absoluto II. Para mayor ga

nantia hemos efectuado siempre dos pases por cada uno de los alcoholes, con secado previo de las piezas en papel de filtro. Cada alcohol de las distintas concentraciones empleado en segundo término puede ser usado en primer lugar en otros procesos de deshidratación. En cada uno de los alcoholes las piezas han permanecido de una a dos horas. En alcohol absoluto 11 pueden permanecer 24 o más horas.

3.- Inclusión en parafina.-

Reactivos: Toluol, parafina de 40 grados de punto de fusión fundida previamente en estufa a 56 grados.

Del alcohol absoluto pasan las piezas habitualmente después de más de 12 horas, a toluol. Es muy importante una perfecta deshidratación de la pieza para esta proceder, de lo que se puede juzgar observando perfectamente sobre fondo obscuro si se producen nubéculas blancas. En este caso es necesario reintroducirlas rápidamente en alcohol absoluto y deshidratar de nuevo.

Bajo el efecto del toluol las piezas van adquiriendo transparencia. Pasado un cierto tiempo se introducen en un nuevo frasco con toluol (toluol 11), pues el usado en primer término contiene una cierta cantidad de alcohol absoluto. En el toluol 11 se mantienen hasta que llega el momento justo en que alcanzan la total transparencia, de lo que se ha de juzgar por la frecuente observación de cada pieza. Entonces rápidamente, pasan a la parafina previamente fundida y se introducen en la estufa a 56 grados. Transcurrida una media hora o algo más de tiempo, se pasan a otra parafina (parafina 11), pues la primera como es de suponer, contiene una cierta cantidad de toluol. Tanto el toluol 11 como la parafina 11, pasan a toluol 1 y parafina 1 para una nueva inclusión. La parafina introducida en la estufa pierde el toluol por evaporación al cabo de cierto tiempo y puede ser reutilizada como parafina pura.

Después de 12 - 24 h más horas en parafina 11 en estufa a 56 grados, las piezas se depositan en un bloque de parafina. Para ello sobre una placa de me-

tal previamente lubricada con aceite mineral, se disponen dos ángulos metálicos, también lubricados adoptando la forma y dimensiones convenientes según el tamaño de la pieza. La lubricación impide la adhesión de la parafina al metal y facilita la liberación posterior del bloque. En el prisma cuadrangular formado por la placa y los ángulos metálicos, se deposita una parafina especial para inclusión, previamente calentada para evitar su enfriamiento precoz. Con una pinza también calentada se toma la pieza de la parafina donde ha permanecido, y se la introduce en la parafina vertida en los ángulos con la ayuda de una aguja montada y de las pinzas, se la orienta adecuadamente. En el caso de la piel la orientación adoptada ha sido de forma que el corte incidiera en primer lugar sobre la epidermis, disponiendo horizontalmente la pieza en el bloque de parafina mirando hacia el lado menor del bloque, para que la cuchilla del microtomo encontrara al cortar, la menor resistencia.

En el curso de este proceder es muy importante

que la parafina permanezca todo el tiempo líquida, con lo que se evitan fisuras en el bloque. Una vez que la pieza ha sido orientada, se completa el nivel de parafina hasta el borde de los ángulos, y en tonces se enfría rápidamente sumergiendo la placa en un cristalizador con agua fría. Trás de un cierto tiempo, suficiente para que se haya enfriado y solidificado la parafina, se separa el bloque de las partes metálicas y se deja flotar en el agua para que aumente su consistencia, se extrae y se esperan algunos días antes de cortarlo.

4.- Corte de las piezas.- Se calienta en primer término la platina del microtomo hasta que se funde fácilmente la parafina, pero no de forma muy rápida. Se aplica entonces el bloque orientándolo de tal modo que los cortes puedan realizarse posteriormente en la forma apetecida. Una vez que la parafina del bloque, fluidificada por la platina caliente, se ve rebasar los límites de aquel, se coloca inmediatamen te la platina en un chorro de agua, de forma que es-

ta caiga sobre la parte opuesta a la pieza. Con ello se enfría rápidamente y el bloque queda unido a la platina.

Se procede al tallado del bloque de parafina con bisturí. La parafina se corta hasta acercarnos lo más posible a la pieza, practicando los cortes en las cuatro caras del prisma, de forma que éstas queden exactamente paralelas y oblicuas. La figura final ha de ser una pirámide cuadrangular truncada de caras paralelas, regulares dos a dos. Conviene una vez tallada la pieza, afirmar su fijeza a la platina con parafina fundida depositada en la base de la pirámide.

Hecho esto se fija la platina en el microtomo, buscando la situación adecuada para que el borde de la cuchilla sea paralelo al del bloque de parafina, escogiendo una de las caras de menor dimensión; precisamente hacia la que mira la epidermis. Para ello habrá sido necesario, una vez hecho el bloque, marcar sobre la parafina con una aguja montada por ejemplo, la posición de aquella.

Los cortes han sido hechos a 7,5 micras, seriamente. Las series han sido depositadas sobre papel de filtro y con una tijera fina han sido cortados para montarlos de 5 en 5. Hemos montado 5 series de 5 cortes de cada pieza.

Con una pinza fina sin dientes han sido depositados los cortes en un baño de agua a 37 - 38 grados hasta que se estiraran, cuidando de que la cara mate estuviera situada hacia arriba. Con tiras de papel higiénico de anchura superior a la de los cortes, introducidas en el baño, son luego repescados, fijando un extremo del corte a la tira de papel con la ayuda de una aguja montada. Tirando suavemente de la tira de papel el corte queda adherido a ésta perfectamente estirado. Se lleva la tira de papel a un porta nuevo o desengrasado (alcohol - eter a partes iguales) perfectamente limpio, seco y ligeramente cubierto con una capa finísima de albúmina de Mayer. Los cortes quedan entre la tira de papel y el porta y entonces con una almohadilla de papel de filtro se seca y se presiona para que se adhieran al porta. Se

levanta suavemente la tira de papel y quedan los con
tes sobre el porta fijados por la albúmina. Este pro
ceder nos ha parecido superior a la toma directa de
los cortes con los portas, pues ello hace que estos
conserven toda la albúmina y los cortes se fijen me-
jor, cuestión importante dados los complicados proce-
sos por los que habíamos de pasar para la tinción.

Los portas se introducen en la estufa a 37° pa-
ra que se sequen por completo y se estiren aún más
los cortes. Se les mantiene en ella horizontalmente
por lo menos 24 horas, antes de proceder a la tin-
ción.

5.- Tinción. - Técnica del ácido peryódico -
Schiff (según Hotchkiss, 1. 948). (47).

Reactivos:

a) Acido peryódico. - Disolver 0'4 grs de áci-
do peryódico ($HJ O 4, 2 H2 O$) en 35 c.c. de al-
cohol etílico y añadir 5 c.c. de acetato sódico
0,2 M (27,2 grs de sal hidratada en 1.000 c.c. de
agua destilada) y 10 c.c. de agua destilada. Esta

solución se guarda en la oscuridad a 17 - 22 grados y se utiliza a esta temperatura. Si aparece un color pardo debe desecharse.

b) Baño reductor. - Disolver un grado de yoduro potásico y un grado de tiosulfato sódico (5 H₂O) en 30 c.c. de alcohol etílico y 20 c.c. de agua destilada. Añadir 0.5 c.c. de Cl H 2 N (20% de Cl H concentrado). Se forma un depósito de azufre que puede despreciarse. Guárdese a una temperatura de 17 - 22 grados. La solución dura unas catorce días, no más.

c) Reactivo de Schiff. - (de Tomasi, 1. 936)
(47). Disolver un grado de fucsina básica (hemos usado rosanilina) en 200 c.c. de agua destilada hirviendo. Enfriar a 50 grados C. Filtrar y añadir al filtrado 20 c.c. de Cl H N. Enfriar a 25° C y añadir un grado de metabisulfito sódico o potásico. Dejar en la oscuridad esta solución durante 14 - 24 horas. Añadir dos gramos de carbón activado y filtrar. Guardar en la oscuridad a 0 - 4 grados C. Utilizar en la oscuridad a temperatura ambiente.

d) Solución de azul celestín. - Disolver 2,5 grs de alumbre de hierro en 50 c.c. de agua destilada, dejándolo en reposo toda la noche a la temperatura ambiente. Añadir 0,25 grs de azul celestín R y hervir durante tres minutos. Filtrar cuando esté frío y añadir 7 c.c. de glicerina.

e) Solución de anaranjado G. - Disolver 2 gramos de anaranjado G en 100 c.c. de ácido fosfotúngstico acuoso al 5%. Dejarlo en reposo durante 24 horas y utilizar el líquido sobrenadante.

Método. -

- 1.- Llevar los cortes a agua.
- 2.- Lavar con alcohol de 70 %.
- 3.- Sumergirlos en solución de peryódico durante 5 minutos.
- 4.- Lavar con alcohol de 70 %.
- 5.- Introducirlos en el baño reductor durante 1 minuto.
- 6.- Sumergir en solución de Schiff 20 minutos.
- 7.- Lavar en agua corriente 10 minutos.

- 8.- Teñir ligeramente los núcleos con azul celestín (2 - 3 minutos), seguido de tinción con hematoxilina de Mayer, 2-3 minutos.
- 9.- Diferenciar con alcohol ácido al 1 %.
- 10.- Lavar en chorro de agua durante 30 minutos.
Hemos preferido neutralizar previamente con solución saturada de bicarbonato sódico.
- 11.- Tinción de contraste con anaranjado G unos 10 segundos.
- 12.- Lavar en agua destilada hasta que los cortes queden amarillo pálido (unos 30 segundos).
- 13.- Deshidratar en alcohol, aclarar en xilol y montar.

RESULTADOS

Por razones de claridad expositiva expondremos sucesivamente los resultados en la embarazada y en el recién nacido, aunque las conclusiones serán conjuntas.

En la embarazada normal los capilares se han comportado normalmente. (fig. 1). La basal se tiñe con el PAS y aparece finamente delineada. El endotelio tiene un aspecto normal.

En las embarazadas con diabetes clínica los capilares estaban engrosados entres de las cuatro enfermas por el depósito de una sustancia PAS positiva. Las células endoteliales estaban hinchadas y apreciamos proliferación endotelial. En una de estas enfermas vimos las lesiones vasculares más intensas observadas en la embarazada.

En la embarazada con diabetes química, circunscrita evolutivamente al embarazo, observamos lesiones capilares dérmicas, idénticas a las del grupo anterior en 48 (74% aproximadamente de las 65 exami-

nadas). En 44 la lesión capilar fué de intensidad moderada (+) (figs. 2, 3, 4, 5, 6); en las restantes 4 fué intensa (++) (fig. 7). Ello establece unos porcentajes, con respecto al total de enfermas vistas, de 68 % con lesiones poco intensas y 6 % con lesiones intensas. (Véase la tabla 1).

Embarazadas	Lesiones capilares d ^é rmicas			Normales
	+	++	Total	
Normales 10	-	-	0	10
Diabetes clínica 4	2	1	3	1
Diabetes química 65	44 (68%)	4 (6%)	48 (74%)	17

T A B L A 1

COMENTARIOS

Las alteraciones dérmicas observadas en estas enfermas son estructuralmente idénticas a las vistas en otros diabéticos, tanto en la piel como en muy distintos territorios vasculares. Son, por tanto, idéntificables como una expresión dérmica de la microangiopatía diabética.

El porcentaje de embarazadas con diabetes química en que estas lesiones vasculares han sido observadas (74 %) coincide, en términos generales, con los citados en otros trabajos. Parece, en consecuencia, destacable la precocidad de las lesiones vasculares en la diabetes, ya que se observan en idéntica proporción tanto en el diabético en general como en estas embarazadas cuya enfermedad puede aceptarse como de muy reciente evolución. Estos resultados concuerdan con la demostración de alteraciones capilares en otros diabéticos también de evolución reciente y en la prediabetes. (29, 13, 41, 2).

La demostración de una microangiopatía diabética en una fase precoz de la enfermedad, puede ser arguida como prueba de la probable génesis independiente del trastorno humoral y vascular de la diabetes.

Mas, si nos atenemos a la intensidad de las lesiones, es destacablemente mayor el porcentaje de diabéticos en general con lesiones capilares intensas. En efecto, remitiéndonos a otros datos (27), entre 29 diabéticos, 11 (38%) tenían lesiones capilares dérmicas intensas. En cambio, entre las 65 embarazadas con diabetes química examinadas ahora, sólo hemos visto lesiones intensas en 4 (6%). (Véase la tabla 11).

	Total	Biopsias		Negativas
		Positivas		
		+	++	
Diabéticos en general	29	12(42%)	11(38%)	6 (20%) &
Embarazadas diabéticas químicas	65	44(68%)	4(6%)	17 (26%)

& Resultados según Garrachón y cols (27)

T A B L A 11

Por tanto, aún a pesar de poder estimar a la microangiopatía diabética como una lesión probablemente autónoma, de naturaleza quizá hereditaria, es muy posible que su causa no sea única.

Los capilares dérmicos del recién nacido

Material y método

Han sido estudiados los capilares dérmicos de 59 niños. 10 eran hijos de madres normales y servirán de control. Las madres de los 49 restantes eran diabéticas. 4 padecía de diabetes clínica; las 45 restantes de diabetes química, limitada en su evolución a uno o varios embarazos (véanse los protocolos). En todos los nacidos vivos la glicemia fué normal.

Seis niños nacieron muertos. En los demás se practicó una biopsia dérmica, tomada del dorso, inmediatamente después del parto.

Las piezas, tras de ser fijadas en Bouin, se incluyeron en parafina y los cortes (7,5 micras) se tiñeron con PAS, según proceder ya descrito.

R E S U L T A D O S

En el recién nacido de madre normal la basal de los capilares toma el PAS, mostrando un grosor suma-

mente fino. (fig. 8).

Entre los 49 recién nacidos de diabéticas hemos visto lesiones capilares en 18 (37%). Las alteraciones han consistido en el engrosamiento parietal por una sustancia PAS positiva y en la hinchazón y proliferación de las células endoteliales (figs. 9, 10 y 11). En todos han sido poco intensas.

En los recién nacidos de madres con diabetes clí- nica los capilares han sido normales en tres de los cuatro investigados.

En 47 casos se ha hecho biopsia combinada de madre e hijo. Los resultados han sido concordantes en 27 (capilares normales o anormales en ambos). De los 20 restantes, en 17 la discordancia fué debida a la anomalía de los capilares maternos con normalidad de los infantiles. En los otros tres casos los capilares de la madre fueron normales y los de sus hijos anormales.

En ninguno de los nacidos muertos, se observaron alteraciones capilares dérmicas.

COMENTARIOS

Mediante biopsias renales (18, 15) y de piel o de mucosas (13, 41, 2) han sido vistas en prediabéticos frecuentes lesiones vasculares, idénticas a las del diabético. La confirmación diagnóstica de dichas lesiones capilares en la piel ha sido estimada, junto a otros datos, como índice de prediabetes (15). Es también esgrimido este hecho como argumento en pro de la patogenia hereditaria de la microangiopatía diabética.

La estructura histológica e histoquímica de las lesiones capilares dérmicas del recién nacido es idéntica a las de las observadas en la prediabetes, en la embarazada diabética y en el diabético en general; en el último caso tanto en la piel como en otros territorios vasculares. Aun a pesar de la prudencia con que deben ser estimados estos resultados, en tanto no se prodiguen las investigaciones en el recién nacido, nos sentimos inclinados a aceptar las lesiones capilares de estos niños como exponentes de una microan-

giopatía diabética.

El porcentaje de recién nacidos con lesiones capilares (37%) está muy por bajo del de embarazadas diabéticas con capilaropatías dérmicas (74%) y del diabético en general. Sin embargo, la proporción de niños con lesiones capilares no parece realmente bajo. Téngase en cuenta que, posiblemente, muchos no deben ser hereditariamente diabéticos. Aunque lo hemos intentado, ha sido imposible definir con precisión los antecedentes diabéticos en la rama familiar paterna. Sólo podemos afirmar que ninguno de los padres era diabético en el momento de hacer la investigación.

La demostración de lesiones capilares dérmicas en el recién nacido, aceptada de momento como índice de una microangiopatía diabética, prueba su naturaleza congénita, pero no demuestra que sean hereditarias. En efecto, puesto que dichos capilares han estado sometidos durante el embarazo o a la influencia materna, podría ocurrir que hubieran sido lesionados por algún factor, responsable de idénticas alteraciones

vasculares en la madre y transferible al niño por vía placentaria. Mas, si así fuera, debería darse un cierto grado de concordancia entre la conducta de los capilares de madre e hijo. De ahí que el examen compa-rativo de los capilares dérmicos de ambos nos ha pa-recido muy importante.

Entre los 47 casos en que se han estudiado los capilares del plexo papilar en la madre diabética y en su hijo recién nacido respectivo, en 20 hemos ob-servado una conducta discordante entre ambos. En 17 casos de discordancia los capilares del niño fueron normales siendo anormales los de la madre. Es destacable que, entre éstos, están incluidos tres de ma-dres con diabetes clínica y que una de estas enfer-mas tenía las lesiones vasculares dérmicas más in-tensas observadas en la embarazada. La ausencia de lesiones en estos 17 niños y, particularmente, en los nacidos de las diabéticas comentadas en último término, puede ser un dato a favor de la independencia patogénica de esta lesión vascular con respecto a los factores humorales de la diabetes. Mas, po -

dría arguirse que el tiempo de actuación de éstos sobre los capilares del niño pueden no ser suficientemente prolongado para lesionarlos.

Otros 3 niños, con capilares anormales, nacieron de madres con capilares normales, paradoja difícilmente explicable si nos atenemos a la influencia humoral que venimos comentando. Parece por tanto muy probable que dicha capilaropatía sea independiente de un influjo humoral actuante por vía transplacentaria, siendo, quizá, más aceptable su patogenia hereditaria. Su comprobación ulterior en prediabéticos parece apoyar esta consecuencia.

La intensidad de las lesiones ha sido moderada en todos los niños. Esto contrasta con los resultados en la embarazada afecta de diabetes química (6% de lesiones capilares intensas entre 65 enfermas). Aún es más destacable la diferencia con respecto al diabético en general (11 enfermos (38%) con alteraciones intensas, entre 29 biopsiados) (27). Examinando en conjunto la distinta intensidad de la lesión capilar en el niño, en la embarazada con diabetes

química y en el diabético en general, da la impresión de que se puede establecer una gradación en dicha intensidad. (Véase tabla 111).

	Lesiones capilares dérmicas		Normales
	+	++	
Recién nacido	49	18 (37%)	0
Embarazada diabetes química.	65	44 (68%)	4 (6%)
Diabético en general.	29	12 (42%)	11 (38%)
			6 &

& Según Garrachón y cols. (27)

Si se acepta, como hemos hecho provisionalmente, que las lesiones capilares dérmicas del recién nacido son debidas a la microangiopatía diabética, junto a una patogenia congénita - y probablemente hereditaria - habría que considerar la sumación de otros factores, lo cual explicaría la intensificación progresiva de estas lesiones.

De estos resultados parece, en suma, poderse deducir, que la microangiopatía diabética es una lesión vascular congénita y muy probablemente hereditaria ; pero que otros factores - puestos en marcha en el curso de la diabetes - pueden tener capacidad para intensificarla. Esto conciliaría, en cierto modo , las hipótesis patogénicas previamente expuestas.

Es también, posible que, en ciertos casos, la microangiopatía diabética se deba exclusivamente a factores patogénicos no hereditarios. Parece la única explicación aceptable para interpretar las lesiones vasculares en la diabetes sintomática a pancreopatías exógenas. Sin embargo, es llamativo que en diabetes de evolución prolongada no se vean, a veces,

lesiones vasculares ni en el examen clínico ni al practicar biopsias dérmicas o renales. Los capilares dérmicos pueden ser normales tanto en diabetes recién nacidos como en periodos avanzados de la enfermedad, cosa que no ocurriría si los factores de actuación postnatal, ligados a la evolución de la diabetes, lesionaran de primera intención y sistemáticamente, a los capilares del diabético.

De todas formas, la demostración de estas lesiones en el recién nacido, lesiones cuyo carácter hereditario es muy probable, parece apoyar fuertemente el concepto de que dichas alteraciones formen parte con carácter autónomo de la diabetes y no se trate de meras complicaciones, aunque sea también aceptable, como hemos visto, su intensificación por factores humorales, o, quizá, su producción primaria exclusivamente por éstos en casos seleccionados. Ello da pie a ampliar el concepto nosológico de la diabetes, cuya aceptación como una enfermedad caracterizada, esencialmente, por un trastorno hiperglicemiante del metabolismo hidrocarbonado, asociado secundaria-

mente a otros trastornos humorales y tisulares, debe ser revisado probablemente. Máxime cuando en ausencia de hiperglicemia (como ocurre en nuestros recién nacidos y ha sido observado también en la prediabetes) (13, 18, 2, 42) se objetivan ya estas lesiones capilares que, si no absolutamente patognomónicas de la diabetes (27, 28, 29) sí constituyen una alteración característica de ella.

P R O T O C O L O S

	<i>Diabetes química</i>			<i>Madre</i>	<i>Biopsia</i>	
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>		<i>Hijo</i>	
1.- <i>N.D.D.</i>	4	3	<i>N</i>	+		
2.- <i>C.B.M.</i>	4	1	<i>N</i>	+	+	<i>C</i>
3.- <i>D.F.F.</i>	3	1	<i>N</i>	-	+	<i>D</i>
4.- <i>A.G.N.</i>	3	1	<i>N</i>	+	-	<i>D</i>
5.- <i>L.V.R.</i>	2	1	<i>N</i>	+	-	<i>D</i>
6.- <i>A.P.H.</i>	4	1	<i>N</i>	+	-	<i>D</i>
7.- <i>C.R.B.</i>	4	2	<i>N</i>	+	+	<i>C</i>
8.- <i>M.P.C.</i>	5	1	<i>N</i>	+		
9.- <i>J.F.A.</i>	3	1	<i>N</i>	+		
10.- <i>M.A.G.</i>	1	1	<i>N</i>	+	+	<i>C</i>
11.- <i>M.G.C.</i>	4	1	<i>N</i>	+	-	<i>D</i>
12.- <i>C.B.P.</i>	4	2	<i>T</i>	+	+	<i>C</i>
13.- <i>T.M.J.</i>	2	1	<i>N</i>	+	+	<i>C</i>
14.- <i>E.R.G.</i>	3	1	<i>N</i>	-	+	<i>D</i>
15.- <i>C.G.R.</i>	5	1	<i>N</i>	+	-	<i>D</i>
16.- <i>M.D.M.</i>	4	1	<i>T</i>	+		
17.- <i>J.N.C.</i>	2	1	<i>N</i>	+	-	<i>D</i>

	<i>Diabetes química</i>			<i>Biopsia</i>	
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>Madre</i>	<i>Hijo</i>
18.- C.F.R.	8	1	T	-	
19.- E.B.M.	9	2	N	-	
20.- A.R.M.	2	1	T	+	- D
21.- B.L.L.	3	1	N	-	- C
22.- P.L.G.	4	1	N	+	+ C
23.- M.S.G.	1	1	N	-	- C
24.- J.F.L.	2	1	N	+	
25.- C.F.G.	2	1	T	+	- D
26.- D.G.Z.	2	1	N	-	- C
27.- F.J.R.	2	1	N	+	
28.- V.D.S.	4	1	N	+	
29.- C.B.R.	7	1	N	-	+ D
30.- J.P.L.	1	1	T	++	
31.- M.L.P.	1	1	T	+	
32.- E.M.M.	4	2	N	+	
33.- A.V.G.	4	1	N	+	+ C
34.- E.E.B.	4	2	N	+	
35.- P.C.R.	2	1	N	+	
36.- M.C.S.	2	1	N	+	- D

Diabetes química

Biopsia

	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>Madre</i>	<i>Hijo</i>	
37.- <i>C.J.L.</i>	2	2	<i>T</i>	<i>+</i>	-	<i>D</i>
38.- <i>P.E.S.</i>	4	1	<i>N</i>	<i>++</i>	<i>+</i>	<i>C</i>
39.- <i>F.P.S.</i>	1	1	<i>N</i>	<i>+</i>	-	<i>D</i>
40.- <i>D.P.C.</i>	4	2	<i>T</i>	<i>+</i>	-	<i>D</i>
41.- <i>M.P.M.</i>	3	2	<i>T</i>	<i>+</i>		
42.- <i>A.M.M.</i>	2	1	<i>N</i>	<i>++</i>	<i>+</i>	<i>C</i>
43.- <i>A.L.S.</i>	10	2	<i>N</i>	-	-	<i>C</i>
44.- <i>C.C.G.</i>	3	2	<i>N</i>	-	-	<i>C</i>
45.- <i>J.O.A.</i>	1	1	<i>N</i>	<i>+</i>		
46.- <i>F.L.P.</i>	4	1	<i>N</i>	<i>+</i>	-	<i>D</i>
47.- <i>C.A.C.</i>	3	2	<i>N</i>	<i>++</i>	<i>+</i>	<i>C</i>
48.- <i>R.F.F.</i>	4	1	<i>N</i>	-	-	<i>C</i>
49.- <i>A.P.M.</i>	5	1	<i>N</i>	-	-	<i>C</i>
50.- <i>J.H.C.</i>	2	1	<i>N</i>	<i>+</i>	<i>+</i>	<i>C</i>
51.- <i>A.B.D.</i>	3	1	<i>N</i>	<i>+</i>	-	<i>D</i>
52.- <i>J.G.E.</i>	4	1	<i>T</i>	<i>+</i>	-	<i>D</i>
53.- <i>C.C.G.</i>	4	2	<i>N</i>	<i>+</i>		
54.- <i>C.D.F.</i>	7	2	<i>T</i>	-	-	<i>C</i>
55.- <i>M.D.F.</i>	3	1	<i>T</i>	<i>+</i>		

Diabetes química

	A	B	C	<i>Biopsia</i>		
				Madre	Hijo	
56.- A.F.R.	12	3	N	-	-	C
57.- C.G.L.	5	1	N	-	-	C
58.- C.R.G.	2	1	N	-		
59.- A.F.M.	1	1	T	+	-	D
60.- C.A.M.	2	1	N	+	+	C
61.- M.C.P.	3	2	T	+		
62.- C.C.N.	2	1	N	+		
63.- M.R.M.	4	1	N	+	+	C
64.- R.G.R.	2	1	N	+		
65.- C.M.V.	4	1	N	-	-	C
66.- V.M.N.&	4	1	N		-	
67.- A.Z.E.&	3	1	N		-	

Diabetes clínicas

1.- T.V.M.	3	2	An	+	+	C
2.- F.M.M.	9	5	An	+	-	D
3.- V.V.S.	1	1	An	-	-	C
4.- M.P.R.	3	1	An	++	-	D

A: Número total de embarazos.

B: Número de embarazos durante los que ha sido comprobada anormalidad a la sobrecarga de glucosa.

C: Comportamiento de la sobrecarga de glucosa fuera de la gestación (N: normal, -T: anormalidad transitoria de la curva de glicemia).

An: Anormal.

&: Únicamente han sido estudiados los capilares dérmicos del recién nacido.

CONCLUSIONES

1.- En el 74 % aproximadamente de 65 embarazadas con diabetes química transitoria hemos observado, mediante biopsia dérmica, lesiones capilares identificables con la microangiopatía diabética.

2.- Al comparar la conducta de estas enfermas con la del diabético en general, destacan dos hechos:

a) No existe diferencia entre la proporción de enfermas con lesiones capilares dérmicas y la de diabéticos en general con las mismas lesiones.

b) La proporción de diabéticos en general con lesiones capilares intensas es mucho mayor que la de embarazadas con diabetes química.

3.- De ello parece deducirse que estas lesiones vasculares por aparecer precozmente, pueden tener una génesis autónoma, pero que posiblemente su patogenia

no es única.

4.- En la embarazada normal los capilares dérmicos han sido normales.

5.- En la embarazada con diabetes clínica hemos observado lesiones capilares en 3 entre 4 enfermas.

6.- En el 37 % aproximadamente de 49 recién nacidos de madre diabética han sido observadas lesiones capilares dérmicas idénticas a las vistas en la piel de sus madres y de otros diabéticos.

7.- La conducta comparativa de madre e hijo ha sido concordante (normal o anormal en ambos) en 27 y discordante en el resto de los 47 casos en que se ha hecho estudio comparativo. La discordancia ha sido producida en 17 casos, por la anormalidad de los capilares de la madre siendo normales los del hijo. En otros 3 casos los capilares del niño han sido anormales, en tanto los de sus madres han sido normales.

8.- La identidad histológica e histoquímica entre las lesiones capilares del niño y las vistas en la diabetes permite aceptar a dicha lesión vascular infantil como representante de una microangiopatía diabética, al menos provisionalmente.

9.- Su observación en el momento del nacimiento es prueba inequívoca de su naturaleza congénita.

10.- No es posible afirmar con seguridad que sean hereditarias. No obstante, la disparidad de conducta entre madre e hijo, en algunos casos, permite sospechar que efectivamente lo sean.

11.- La intensidad de la lesión capilar en el niño ha sido siempre moderada. Ello contrasta con la mayor intensidad de las lesiones observadas en algunas embarazadas con diabetes química y, especialmente, en el diabético en general. En términos generales puede establecerse una gradación de intensidad, de menos a más, desde el niño a la embarazada con dia-

betes química y al diabético en general. Esto sugiere la posibilidad de que otros factores patogénicos contribuyan a la evolución ulterior de estas lesiones vasculares. Es también posible que, en algunos casos, sean debidas exclusivamente a estos.

12.- En el recién nacido de madre normal los capilares dérmicos han sido normales.

13.- En seis recién nacidos muertos anteparto los capilares dérmicos han sido normales.

14.- La demonstración de las lesiones capilares comentadas en el recién nacido de madre diabética, prueba de su carácter congénito y probablemente hereditario, invita a reconsiderar el concepto actual de la diabetes mellitus, incluyendo como alteraciones autónomas, y no complicativas, a las susodichas lesiones.

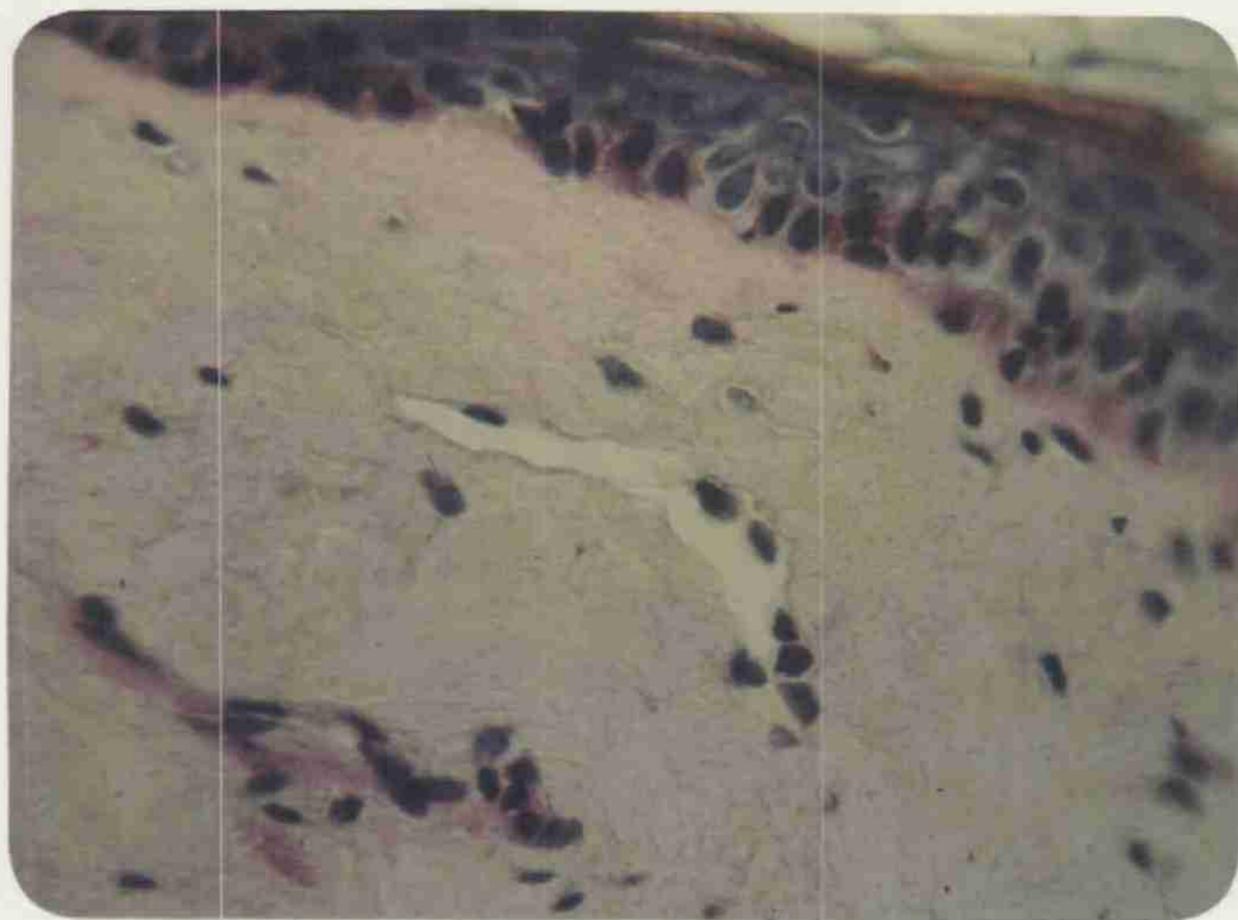


Figura 1.-

Capilares normales en embarazada normal a término. Compruébese el espesor de la basal del capilar teñida por el PAS

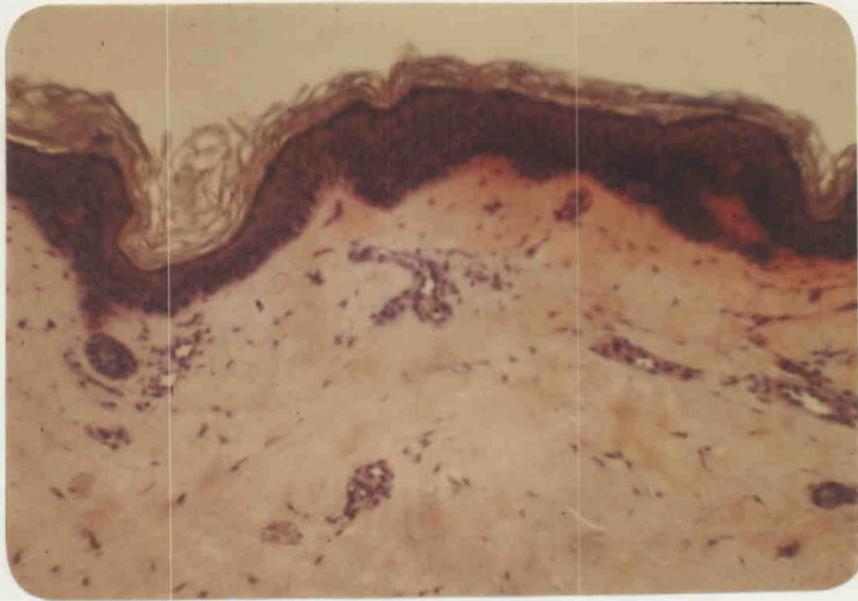
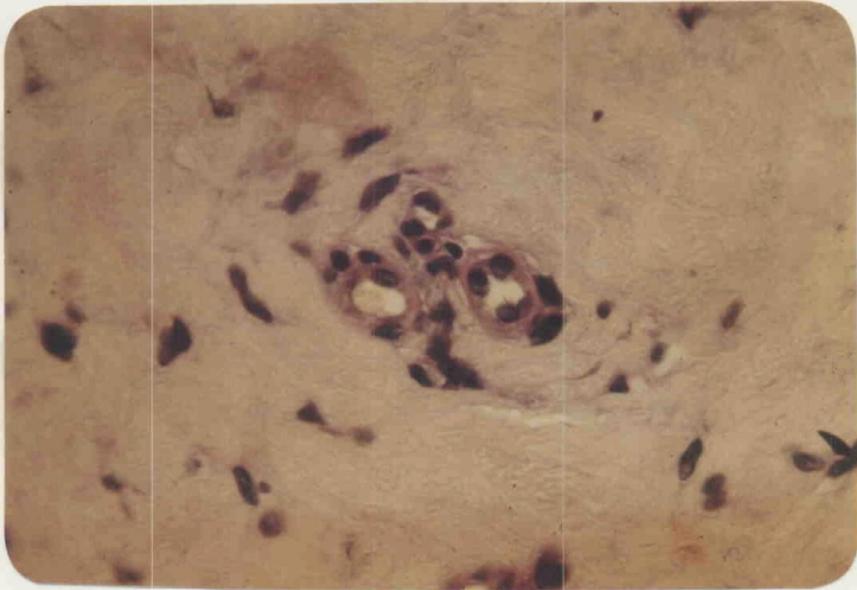


Figura 2.-

Capilares difusamente engrosados por el depósito de una sustancia PAS positiva en la basal. Proliferación endotelial. Embarazada con diabetes química. 100 x.



*Figura 3.-
Engrosamiento de la basal (H), proli-
feración endotelial e hinchazón de las células endo-
teliales. Embarazada con diabetes química.*

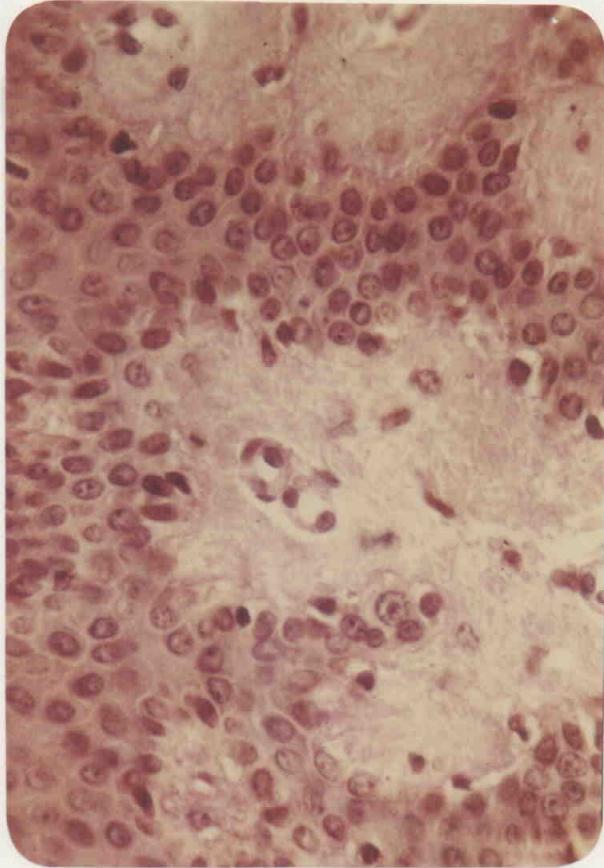
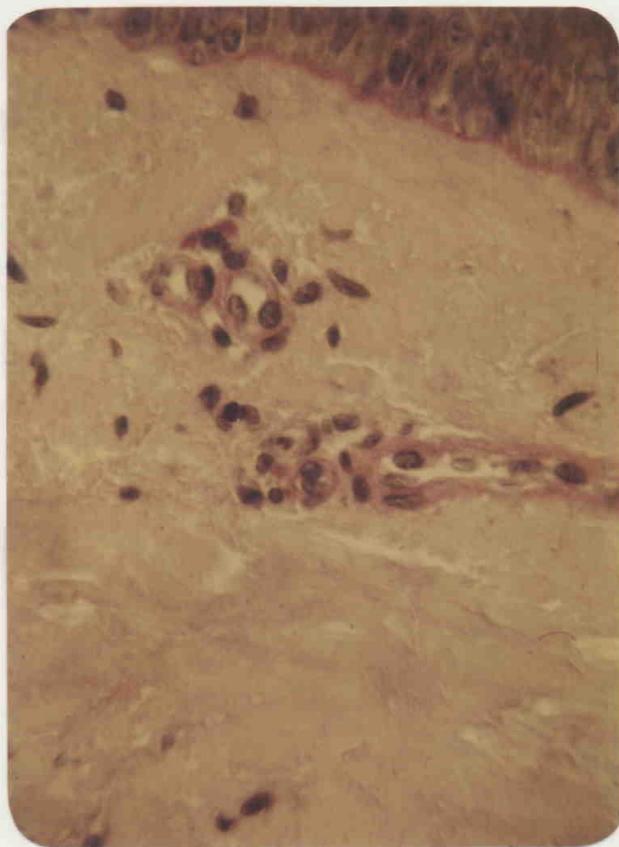


Figura 4 .-
Anormalidades capilares (f) en la emba-
razada con diabetes química.



*Figura 5.-
Nuevo ejemplo de alteraciones capilares
en la embarazada diabética.*

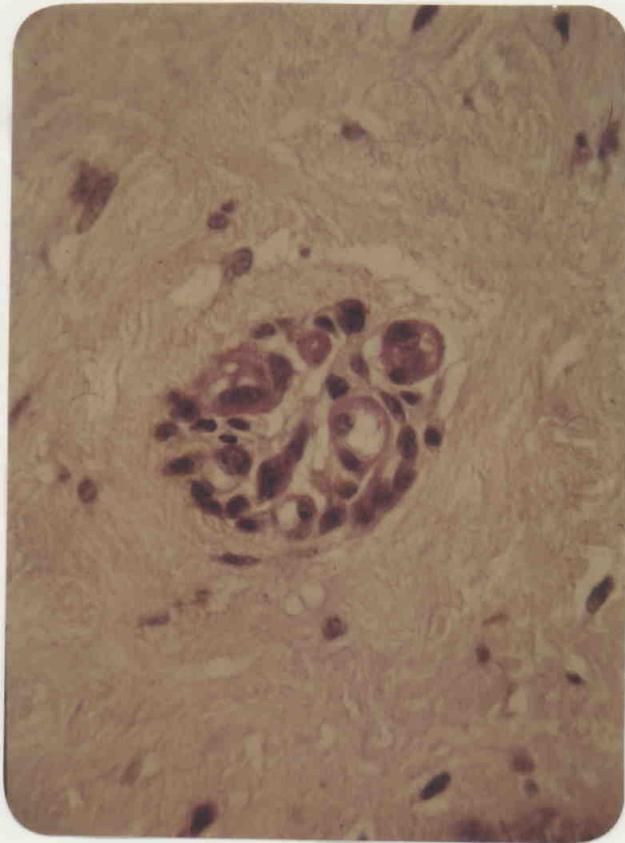
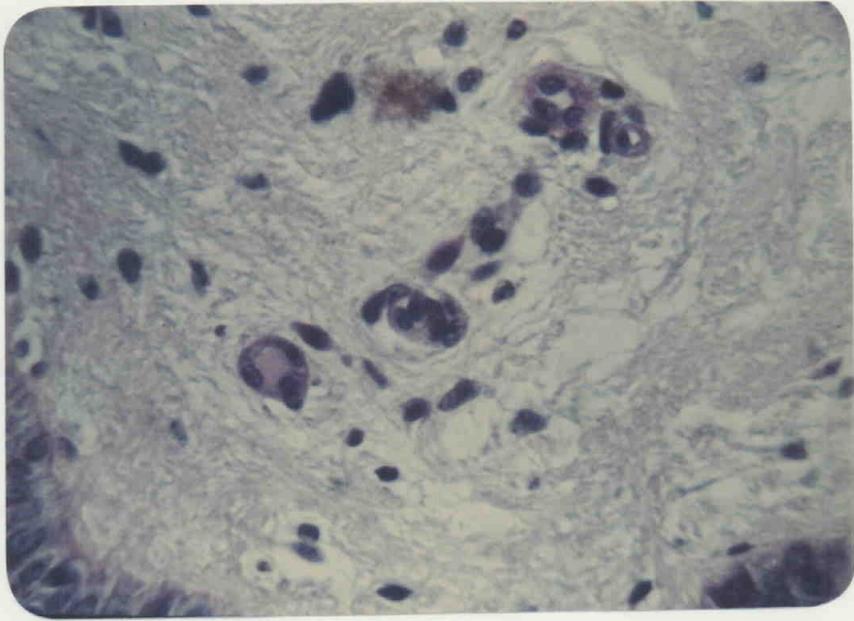


Figura 6.-
Lesiones capilares dérmicas en otra em-
barazada.



*Figura 7. -
Lesiones capilares intensas (H) con
oclusión de la luz en embarazada con diabetes quí-
mica.*

- h -

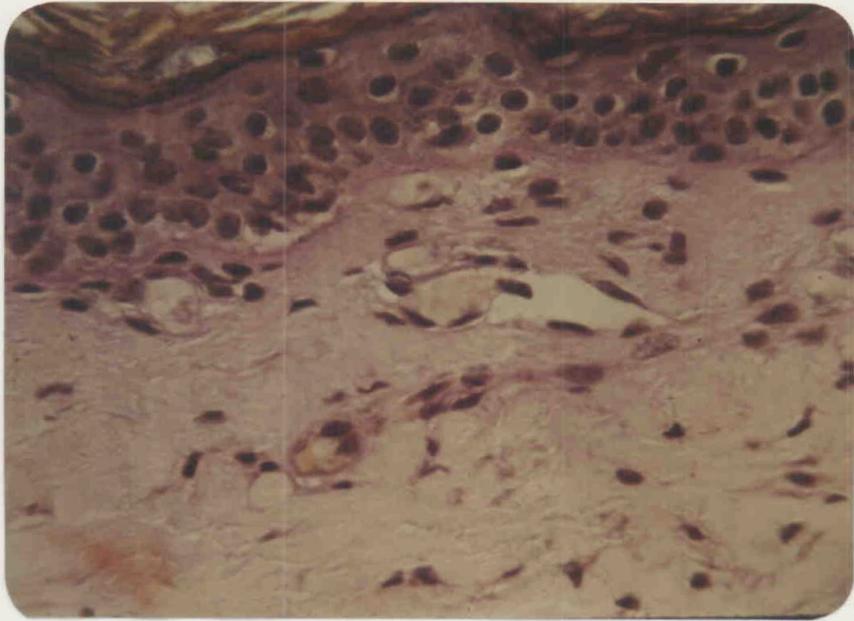


Figura 8.-
Capilares normales de recién nacido
de madre normal.

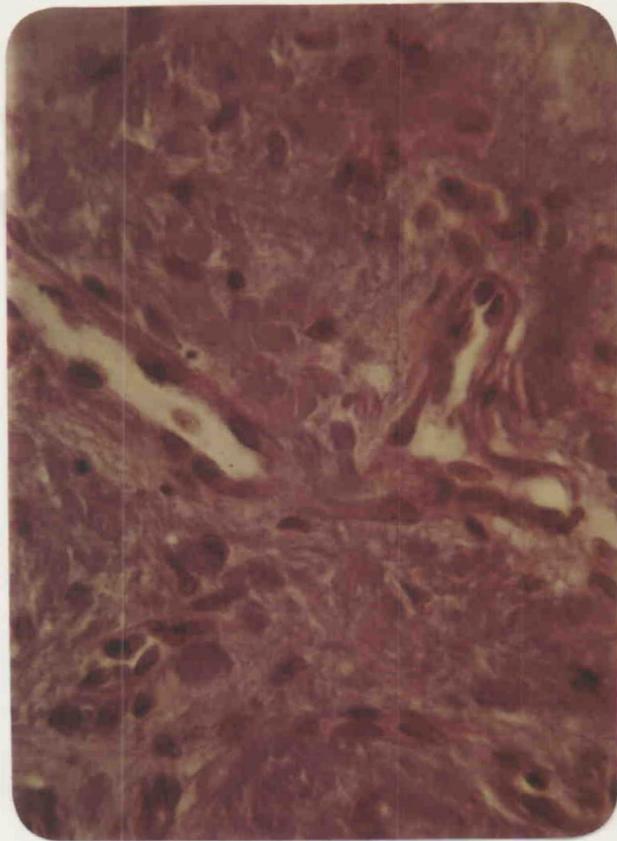


Figura 9.-

Capilares engrosados en recién nacido
de madre diabética. Proliferación endotelial e hinchaz
ón de las células endoteliales.

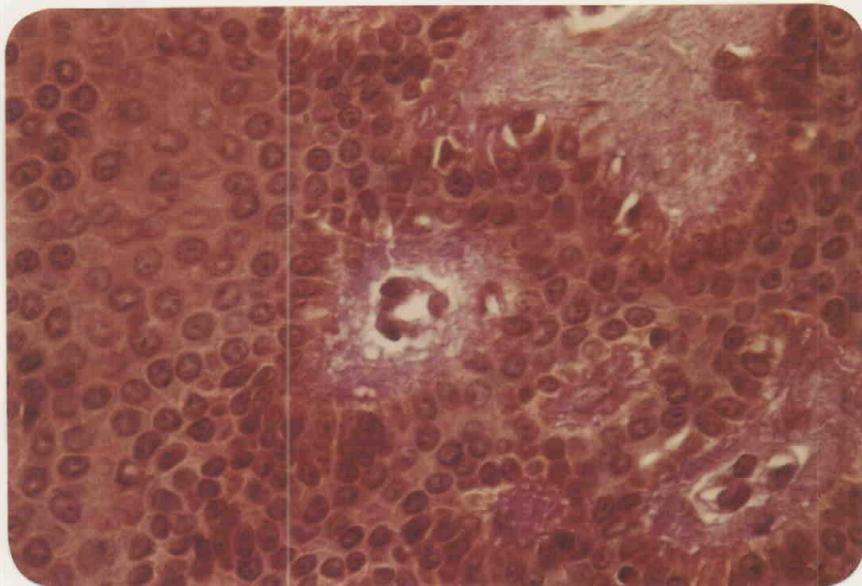


Figura 10.-
Recién nacido de madre diabética. En
grosamiento de la basal por sustancia PAS positiva.

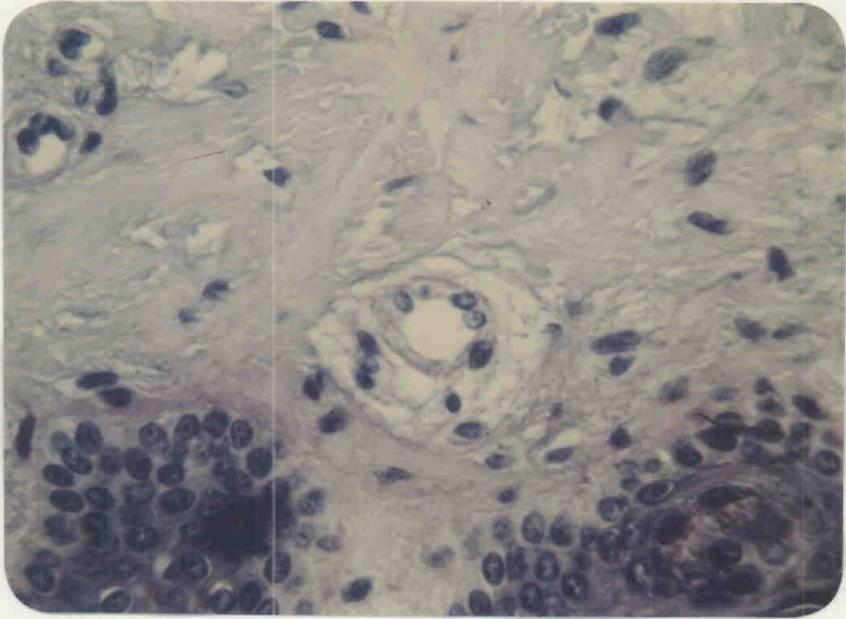


Figura 11.-

*Otro ejemplo de alteraciones capilares
dérmicas en recién nacido.*

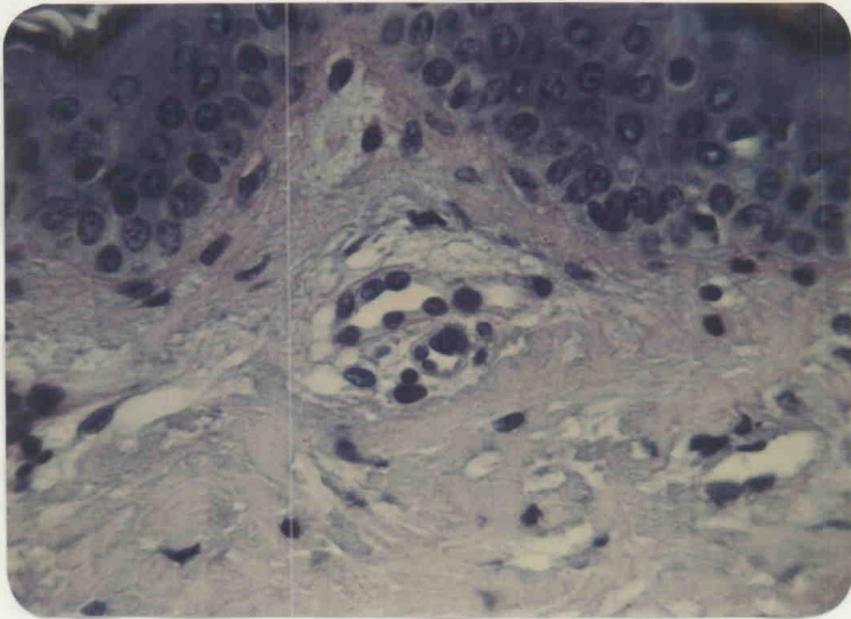


Figura 12.-

Alteraciones capilares en recién nacido. Obsérvese la proliferación endotelial.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AAGENAES y MOE .- *Diabetes* 10, 253, 1961.
- 2.- ABULAFJA y cols.- *Fifth Congress of the International Diabetes Federation.- Toronto.- Abstracts and Com.* 181, 98, 1964.
- 3.- ANGERWALL y cols.- *Acta Med. Scand.* 169, 339, 1961.
- 4.- AZNAR.- *Diabetes mellitus.- Separatas Hispalis Medica* 1965.
- 5.- BALLANTINE y LEWENSTEIN.- *Brit. J. Ophth.* 28, 593, 1944.
- 6.- BANSON.- *Fed. Proc* 22, 2, 253, 557, 1963.
- 7.- BECKER y MULLER.- *New England. J. Med.* 263, 367, 1960.
- 8.- BERNARD y CRUZ-HORN.- *En Decoirt y Dreyfus.- Trente exposes sur des sujets actuels d'Endocrinologie. Mason. Paris. 1956.*
- 9.- BERGSTRAND y BUTCH.- *Lab. Investih.* 6, 293, 1957.

10. - BOGSEJN-MOLLER y cols. - *Diabetes* 12, 429, 1963.
11. - BURTON y cols. - *Proc. Staff Meet Mayo Clinic.*
32, 735, 1957.
12. - BURSTEJN y cols. - *Am. J. Obs. and Gynec.*
74, 96, 1957.
13. - CAMERINO-DAVALOS y cols. - *Small blood vessels
involvement in Diabetes meli-
tus. - Washinton D.C. - Ameri -
can Inst. of biological Scien-
ces. - 1964.*
14. - CAMERINO-DAVALOS. - *En Danowsky. - Diabetes melli-
tus. Diagnosis and treatment.*
Am. Med. Assoc. New York 1964.
15. - CAMERINO-DAVALOS. - *Med Clin. N.A.* 49, 865, 1965.
16. - CONN. - *Diabetes* 7, 347, 1958.
17. - CONN y FAJANS. - *Am. J. Med.* 31, 389, 1961.
18. - DAYSOG y cols. - *Ann. Int. Med.* 54, 672, 1961.
19. - DITZEL y cols. - *Diabetes* 3, 99, 1961.
20. - DREYFUS y cols. - *Arch. Neurol. and Psychiat.*
77, 337, 1957.
21. - DUNCAN y cols. - *Lancet* 1, 822, 1958.

22. - DUNCAN. - *Diabetes sacarina*. Ed. Labor. Barcelona. 1954.
23. - DUNCAN. - *Diseases of Metabolism*. 4 ed. Saunders. Phil. 1959.
24. - FAJANS y CONN. - *Diabetes* 11 (Suppl.) 1962.
25. - FERNANDEZ CRUZ. - *Arch. Fac. Med. Madrid* 1, 467, 1962.
26. - FRIEDENWALD. - *Am. J. Ophth.* 33, 1187, 1950.
27. - GARRACHON y cols. - *Rev. Clin. Esp.* 94, 289, 1964.
28. - GARRACHON. - *Rev. Clin. Esp.* 94, 359, 1964.
29. - GARRACHON. - *Rev. Clin. Esp.* 94, 445, 1964.
30. - GARRACHON, LOPEZ FERNANDEZ y MOLINA. - *Rev. Clin. Esp.* 96, 289, 1965.
31. - GARRACHON, LOPEZ FERNANDEZ y MOLINA. - *Rev. Clin. Esp.* 96, 293, 1965.
32. - GOLDENBERG y cols. - *Diabetes* 8, 261, 1959.
33. - HANDELSMAN y cols. - *Arch. Int. Med.* 110, 70, 1962.
34. - IRVINE y cols. - *Am. J. Path.* 32, 647, 1956.
35. - JACKSON. - *Postgrad. M. J.* 35, 287, 1959.
36. - JORGENSEN. - *Arch. Otolaryng.* 74, 373, 1961.
37. - KOSS. - *A. M. A. Arch. Path.* 54, 528, 1952.
38. - KRALL. - *Med. Clin. N. A.* 49, 893, 1965.

39. - KYLE. - *Diabetes and Pregnancy. Ann. Int. Med.*
Suppl. July 1963.
40. - LAWRENCE. - *Lancet* 2 401, 1949.
41. - LOZANO CASTAÑEDA y cols. - *Cuarta reunión de la
Sociedad mejicana de Endocri-
nología y Nutrición. 1963.*
42. - LOZANO CASTAÑEDA y cols. - *Quinta reunión de la
Sociedad mejicana de Endocri-
nología y Nutrición. 1964.*
43. - MAC-MANUS. - *Proc. Am. Diab. Assoc.* 9, 303, 1949.
44. - MARBLE. - *Med. Clin. N. A.* 49, 1137, 1965.
45. - MARBLE y cols. - *Fifth Congress of the Internat.
Fed. of Diab. Toronto. Canada. 1964.*
46. - PASCHIKOS y cols. - *Endocrinología clínica. Ed-
Interamericana. México 1955.*
47. - PEARSE. - *Histoquímica. Selecciones gráficas. Madrid.*
1960.
48. - PEDERSEN y OLSEN. - *Acta. Med. Scand.* 171, 551, 1962.
49. - PFERJ y cols. - *Diabetologia* 1, 109, 1965.
50. - RINEHARDT y cols. - *Am. J. Path.* 52, 189, 1951.

51. - RODRIGUEZ MORAÑO. - *Diabetes mellitus. Separatas His-*
palis Med. 1965.
52. - ROOT y WHITE. - *Diabetes mellitus. Ed. Castilla.*
Madrid 1959.
53. - SPRAGUE. - *Proc. Staff Meet Mayo Clin.* 22, 553, 1947.
54. - UHRY. - *En Decourt y Dreyfus. - Trente Exposes sur*
des sujets actuels d'Endocrinologie. Ma-
son. Paris. 1956.
55. - VAGUE. - *Diabetologia clinica.* 1, 138, 1966.
56. - VALANCE-DUEN y ASHTON. - *Diabetes* 12, 356, 1963.
57. - WOLANSKI. - *Cit. por CAMERINO-Davalos (14).*
58. - WOLLGANS. - *Textbook of Endocrinology. 3rd. ed.*
Saunders. Phil. 1962.
59. - WHITE. - *Diabetes.* 9, 345, 1960.
60. - WHITE. - *Med. Clin. N.A.* 49, 857, 1965.
61. - WHITE. - *Med. Clin. N.A.* 49, 1015, 1965.
62. - ZACKS y cols. - *Metabolism* 11, 381, 1962.

INDICE

	<i>Páginas</i>
<u>Introducción</u>	1
<u>La microangiopatía diabética</u>	3
Microangiopatía diabética y biopsia dérmica	7
La patogenia de la microangiopatía diabética	9
<u>Concepto y fases evolutivas de la diabetes</u>	15
<u>La embarazada diabética</u>	26
<u>Los capilares dérmicos en la embarazada diabética</u>	38
Material y método	38
Resultados	51
Comentarios	53

	<i>Páginas</i>
<u>Los capilares dérmicos en el recién</u>	
<u>nacido</u>	56
<i>Resultados</i>	56
<i>Comentarios</i>	58
<u>Protocolos</u>	65 b
<u>Conclusiones</u>	70
<u>Bibliografía</u>	74

Serilla a 26 de Julio de 1966

José Volinia Urdó