

# Nefropatía Diabética: estudio patológico - clínico

*Dr. Carlos Arguedas Chaverri\**  
*Dr. Jorge Vargas Marín\**  
*Dra. Jeannette Solano González\**  
*Dr. Carlos Sancho Rojas\**  
*Dr. Alfonso Gómez Avila\**  
*Dr. German Naranjo Cascante\**  
*Dr. Herman Vargas Martínez\**

## RESUMEN

Se presenta la experiencia patológico-clínica sobre 97 pacientes. La prevalencia de nefropatía en el material de autopsia fue del 19% y la lesión histológica predominante fue la lesión mixta, o sea, la presencia de lesión difusa y nodular. Hubo gran predominio del sexo femenino en el material, así como de la diabetes tipo II. Todos los pacientes con nefropatía tuvieron asociado un alto porcentaje de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica arterioesclerótica, así como la nefritis intersticial en la anatomía patológica.

En cuanto al tratamiento, se insiste en el correcto control dietético y metabólico, así como el dominio de la hipertensión arterial y de la infección urinaria.

## INTRODUCCION

La nefropatía diabética fue descrita por primera vez por Paul Kimmiestiel y Cliford Wilson en 1936; (25). Los autores encontraron que existía la presencia de "nódulos hialinos"; este dato, sumado a la proteinuria, fue denominado como Síndrome de Kimmiestiel y Wilson. Tiempo después, al síndrome inicial le fue agregado la presencia de hipertensión arterial y de insuficiencia renal.

Sin embargo, en 1942, Fahr (14) describe, en Alemania, que el nódulo es poco preva-

\* Servicios de Medicina Interna y Anatomía Patológica, Hospital México. Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

lente, e igual opinión fue emitida por Laypply, Eitzen, y Dutra (30) en 1944, anotando estos investigadores que la lesión más importante era la gloméruloesclerosis difusa. En 1950, Bell (3) señala ya mejor la descripción de la lesión nodular y la difusa. Los estudios de Gellman (17), Hateh (18), Farquhar (15) y Koss (26), todos efectuados hasta 1961, son de gran importancia porque en ellos ya se anota otra lesión que no había sido descrita anteriormente: la lesión exudativa. En 1978, Bloodworth (4), para celebrar el cincuentenario del descubrimiento de la insulina, transmite los conocimientos de las lesiones al entonces, haciendo ver que la nefropatía puede tener dos tipos de evolución, de acuerdo a su imagen histológica, así como dos evoluciones en la clínica y hace también una revisión importante de las lesiones llamadas "exudativas".

Basados en la experiencia de Bloodworth (4), los Servicios de Medicina Interna y Anatomía Patológica del Hospital México, decidieron realizar en su material, una exhaustiva revisión patológica-clínica.

## MATERIAL Y METODO

El material para el trabajo estuvo dividido en dos grupos: un material clínico de la Consulta Externa del Servicio de Medicina,

formado por 20 pacientes y otro, llamado material de autopsia, proveniente del Servicio de Anatomía Patológica y constituido por 77 casos.

Los datos obtenidos del protocolo se dividen en dos apartados: uno dedicado a la descripción de la histopatología y otro a la clínica.

#### a. Descripción Histopatológica

El material histopatológico fue estudiado tomando en cuenta: a) el aspecto macroscópico; b) cortes histológicos con Hematoxilina eosina, PAS y AZAN y tinciones de plata. Algunas piezas se procesaron para microscopía electrónica.

##### Aspecto histológico:

La nefropatía fue clasificada como: nodular, difusa o mixta. Los conceptos para su clasificación y de las lesiones exudativas, de acuerdo a Bloodworth, fueron:

*Gloméruloesclerosis difusa:* se define como el aumento de la matriz mesangial, en forma difusa en el glomérulo y este aumento corresponde a material PAS positivo.

*Gloméruloesclerosis nodular:* incluye todos los engrosamientos nodulares periféricos y centrales (nódulos de Kimmelstiel-Wilson).

*Gloméruloesclerosis mixta:* se refiere a la combinación de las dos anteriores.

*Gloméruloesclerosis obliterativa:* se considera este proceso, cuando el glomérulo se encuentra obliterado en más de un 80% por material PAS positivo, con colapso de los capilares.

*Depósitos insudativos:* depósitos de material homogéneo, eosinófilo, acelular, dentro del glomérulo y en la cápsula de Bowman.

*Adherencias glomerulares:* adherencias firmes, fibrosas, entre el glomérulo y la cápsula de Bowman.

*Microaneurismas glomerulares:* se definen como dilataciones de los capilares glomerulares mayores de 35 u de diámetro y rodeadas por membrana basal.

#### b. Descripción Clínica

Fueron agrupados de acuerdo a la edad, sexo y tipo de diabetes, obteniendo edad promedio y rango. La retinopatía diabética fue clasificada en: retinopatía exudativa o back-ground (microaneurismas, hemorragias y exudados lardáceos) y retinopatía prolifera-

tiva (neovascularización); se anota además, la presencia de cataratas y la ausencia del examen. Se toma además el promedio de años en que el enfermo llegó a la nefropatía en ambos materiales, así como el rango de los mismos; la función renal fue medida por creatininemia, tomando en ambos materiales promedio y rango; la proteinuria fue medida en gramos por orina de 24 horas, tomando también medida y rango y se determinó además la prevalencia de hipertensión arterial y de cardiopatía isquémica arterioesclerótica en la nefropatía, tomando como hipertenso al individuo cuyas diastólicas eran superiores a 95 mm.Hg y como cardiopatía isquémica arterioesclerótica, la presencia de angor, infarto del miocardio, trastornos del ritmo y de conducción, insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomegalia, con electrocardiogramas compatibles con isquemia.

#### Definición de nefropatía diabética.

Se llamó así al enfermo que, con cifras de proteinuria de 24 horas sobre lo normal, tuviese más de 10 años de evolución y la presencia de cualquier tipo de retinopatía diabética. (27-55)

## RESULTADOS Y FIGURAS

Tabla I  
Prevalencia de la nefropatía diabética en el material de autopsia

Total de pacientes muertos por D.M. . . . . .	406
Total pacientes con nefropatía diabética . . . . .	77-19%
Total pacientes muertos por diabetes mellitus en 5068 autopsias corridas, Hospital México. 1-IX-69 al 31-XII-79 . . . . .	8.0%

**Tabla II**  
Aspecto morfológico de los riñones

Normal . . . . .	10 . . .	12.98%
Granulaciones finas . . . . .	40 . . .	51.94%
Granulaciones gruesas . . . . .	13 . . .	16.88%
Infartos antiguos . . . . .	29 . . .	37.66%
Infartos recientes . . . . .	6 . . .	7.79%

**Tabla III**  
Tipo de glomerulosclerosis diabética

Glomerulosclerosis nodular. . . . .	7 . . .	9.09%
Glomerulosclerosis difusa. . . . .	10 . . .	12.98%
Glomerulosclerosis mixta . . . . .	60 . . .	77.93%
<b>TOTAL:</b>	<b>77</b>	<b>100.00%</b>

**Tabla IV**  
Prevalencia de la nefritis intersticial en los diferentes tipos de glomerulosclerosis

Glomerulosclerosis nodular. . . . .	2
Glomerulosclerosis difusa . . . . .	4
Glomerulosclerosis mixta . . . . .	43
<b>TOTAL:</b>	<b>49/77 = 63.6%</b>

**Tabla V**  
Relación entre arteroesclerosis arterial y arteriolar y los diferentes tipos de glomerulosclerosis

	Arterioesclerosis arterial	Arterioesclerosis arteriolar
Glomerulosclerosis nodular. . . . .	7	5
Glomerulosclerosis difusa. . . . .	10	9
Glomerulosclerosis mixta. . . . .	60	57
<b>TOTAL:</b>	<b>77</b>	<b>71</b>

**Tabla VI**  
Relación entre papilitis necrotizante y los diferentes tipos de glomerulosclerosis

Glomerulosclerosis nodular. . . . .	0
Glomerulosclerosis difusa. . . . .	1
Glomerulosclerosis mixta . . . . .	4
<b>TOTAL:</b>	<b>5</b>

**Tabla VII**  
RELACION ENTRE LA GLOMERULOPATIA Y LA HIPERTENSION ARTERIAL

Glomerulosclerosis nodular (totales) . . . . .	7	71.42%
Glomerulosclerosis nodular + hipertensión arterial. . . . .	5	
Glomerulosclerosis difusa (totales) . . . . .	10	50.00%
Glomerulosclerosis difusa + hipertensión arterial. . . . .	5	
Glomerulosclerosis mixta (totales) . . . . .	60	36.6 %
Glomerulosclerosis mixta + hipertensión arterial. . . . .	22	

**Tabla VIII**  
**Correlación de hipertensión con**  
**tipo de glomerulopatía y cardiopatía**  
**isquémica arterioesclerótica**

<b>TOTAL 44/77 = 57% *</b>	
Gloméruloesclerosis nodular . . . . .	5
Gloméruloesclerosis difusa . . . . .	5'
Gloméruloesclerosis mixta. . . . .	22
<b>Cardiopatía Isquémica Arterioesclerótica:</b>	
Con hipertensión . . . . .	32/44 = 72%
Sin hipertensión. . . . .	15/33 = 45%

\* por ciento.

**Tabla IX**  
**DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD. TIPO DE DIABETES**

DISTRIBUCION POR SEXO:			
Material clínico:		Material de autopsia:	
Masculino . . . . .	6 . . . . . 30%	Masculino . . . . .	23 . . . . . 30%
Femenino . . . . .	14 . . . . . 70%	Femenino . . . . .	54 . . . . . 70%
<b>Total: 20</b>		<b>Total: 77</b>	
<b>100%</b>		<b>100%</b>	

MASCULINO: 29/97 - 30%  
 FEMENINO: 68/97 - 70%

DISTRIBUCION POR EDAD:					
Tipo	Promedio	Rango	Tipo	Promedio	Rango
Diabetes I . . . . .	27 años . . . . .	23-30 años	Diabetes I . . . . .	23 años . . . . .	22-37 años
Diabetes II. . . . .	68,4 años . . . . .	45-79 años	Diabetes II. . . . .	66,6 años . . . . .	44-89 años

TIPO DE DIABETES:	
Diabetes I . . . . .	9 casos - 9%
Diabetes II. . . . .	88 casos - 91%
<b>Total: 97 casos</b>	

Tabla X  
RETINOPATIA

Material clínico:	Material de autopsia:
R.P.E. (BG)* . . . 14	R.P.E. (BG)* . . . 52
R.P. (**). . . . . 3	R.P. (**). . . . . 3
Catarata . . . . . 3	Catarata . . . . . 7
	No . . . . . 15***
<b>Total: 20</b>	<b>Total: 77</b>

(\* ) Retinopatía exudativa o Back-ground  
 (\*\* ) Retinopatía proliferativa  
 (\*\*\*) No se efectuó fondo de ojo.

Tabla XII

NEFROPATIA + HIPERTENSION ARTERIAL:

Material clínico:	Material de autopsia:
11/20 . . . . . 55%	32/77. . . . . 42%
<b>Total: 43/97 - 44%</b>	

NEFROPATIA + CARDIOPATIA  
ISQUEMICA ARTERIOESCLEROTICA:

Material clínico:	Material de autopsia:
9/20 . . . . . 45%	44/77. . . . . 57%
<b>Total: 53/97 - 54%</b>	

COMENTARIO

1.1. La nefropatía diabética.

La nefropatía diabética se caracteriza por una serie de lesiones de diversa naturaleza, que afectan tanto el parénquima como el intersticio renal. Ellas comprenden la glomerulopatía diabética, la arterio y la arteriolo-esclerosis y las lesiones túbulo-intersticiales, entre las que se incluye la papilitis necrotizante.

1.2. Lesiones glomerulares.

La glomerulopatía diabética comprende dos tipos de alteraciones patológicas, denominadas glomeruloesclerosis y lesiones insudativas (19-23). Por glomeruloesclerosis se define el aumento de matriz mesangial, es decir, material similar a membrana basal. Hay diversas condiciones patológicas que se acompañan de glomeruloesclerosis, pero es

Tabla XI

AÑOS DE EVOLUCION DE LA DIABETES  
A LA NEFROPATIA:

Material clínico:	Material de autopsia:
Promedio. . . . 13.6 a.	Promedio. . . . 13.25 a.
Rango . . . . . 9-37 a.	Rango . . . . . 3*-37 a.

AÑOS DE EVOLUCION DE LA NEFROPATIA:

Material clínico: . . . 4.05 a.
Rango . . . . . 1-6 a.

FUNCION RENAL CON LA NEFROPATIA:  
CREATININA

Material clínico:	Material de autopsia:
Promedio. . . 1.75 mg.	Promedio. . . 4.07 mg.
Rango . . . . 0.7-5 mg.	Rango . . . 0.68-9.2 mg.

Proteinuria de 24 horas:

Promedio. . . . 2.94 gr.	Promedio. . . . 3.37 gr.
Rango . . . . . 0.9-8 gr.	Rango . . . . 0.68-9.2 gr.

\* rango.

en la nefropatía diabética donde la misma es más acentuada y generalizada. La matriz intercelular del mensajero es indistinguible —desde el punto de vista ultraestructural— del material que constituye la membrana basal (M.B.) de los capilares glomerulares, ambas mostrando una estructura muy finamente granular. La M.B. es una glicoproteína de la familia de la colágena (19), aunque al M.E. no se distingue —en condiciones normales— la característica periodicidad de esta última.

En el diabético, la glomeruloesclerosis es difusa o nodular. La primera se caracteriza por un aumento difuso y generalizado de la matriz mesangial. Este cambio es de grado leve inicialmente, pero se va haciendo más evidente a medida que la enfermedad va progresando. En nuestras biopsias de pacientes vivos con compromiso renal importante,

hemos observado que el aumento de la matriz mesangial se acompaña de marcada proliferación de células endocapilares, de probable naturaleza mesangial.

Forma parte del cuadro, un engrosamiento difuso, aunque irregular, de la membrana basal de los capilares glomerulares. Este cambio se ha descrito como la primera alteración detectable con el microscopio electrónico, antes de que hayan otras lesiones observables con el microscopio óptico. Con este último, el primer cambio observable es el incremento de la matriz mesangial, como lo hemos descrito más arriba.

Los estudios de Osterby y Gundersen (42), por otra parte, han demostrado que en los diabéticos juveniles, en etapas muy tempranas, hay un aumento del área de superficie de la membrana basal de los capilares glomerulares. Nosotros, sin embargo, no estamos en condiciones de cuantificar este cambio. Este cambio, como tal, en ausencia de nódulos, es sumamente raro. En nuestra casuística le correspondió al 13%.

La glomeruloesclerosis nodular está dada por la aparición de nódulos eosinófilos en las porciones centrales y periféricas de los lóbulos glomerulares. Varía el número de glomerulos afectados por estos nódulos. Además se pueden encontrar varios ocupando el mismo glomerulo y en este caso asumen diverso tamaño.

Los nódulos son homogéneos, de aspecto denso y se tiñen intensamente con el PAS. Está ampliamente demostrado que la lesión nodular siempre se acompaña de la forma difusa, mientras que lo contrario es poco frecuente. Por ello, algunos han creído, en el pasado, que se trataba sencillamente de una exageración de la forma difusa. Sin embargo, los estudios de Bloodworth y cols. (4) han demostrado claramente que éste no es el caso.

Bloodworth (4) ha observado que inicialmente se forman microaneurismas, debido a ruptura de los sitios de unión de la M.B. con la estructura mesangial y constitución de espacios capilares dilatados. Si el flujo sanguíneo del glomerulo es adecuado, se inicia un fenómeno de proliferación del mensajero, que oblitera gradualmente el espacio ocupado inicialmente por el microaneurisma. A la vez, se forman adherencias con la M.B. del microaneurisma, adherencias que vienen re-entotelizadas, permitiendo la

formación de pequeños capilares en la periferia de la lesión. Esto explica por qué el nódulo "maduro" siempre aparece rodeado por capilares permeables.

En el material de Bloodworth (4) el 25% de los casos tenían nódulos, pero sólo el 9% de los glomerulos de esos pacientes tenían nódulos de Kimmelstiel-Wilson. La mayoría de estos pacientes estaban comprendidos en el 11% de casos con afección glomerular severa. La prevalencia en el material de autopsia nuestro de esta lesión, fue del 9%.

Los informes señalan que sólo del 9 al 25% de los diabéticos desarrollan nódulos y que en ellos los nódulos se presentan en menos del 25% de los glomerulos (2-4-6-15-17-18-30). Es importante señalar que la lesión mixta (78%) es la más frecuente en los pacientes que tienen nefropatía diabética, en la clínica. Esto concuerda, en general, con la literatura. (2-4-6-15-17-18-30).

Las lesiones *insudativas* (o "exudativas"), son lesiones intensamente eosinófilas y de aspecto brillante, que han sido descritas bajo varios nombres. Nosotros las llamaremos capuchones de fibrina y gotas capsulares. Las primeras son más frecuentes y se forman en la concavidad de los capilares, pudiéndose observar varias en cada glomerulo, sobre todo en los casos de nefropatía avanzada. Se tiñen de rojo en las preparaciones de tricrómico y AZAN y muestran un aspecto homogéneo. Sin embargo, pueden contener restos de degeneración celular y vacuolas, que corresponden a acúmulos de lípidos y cuya presencia también ha sido demostrada al microscopio electrónico. (23).

Bloodworth (4) considera que esta lesión es característica de los glomerulos isquémicos, debidos a daño vascular importante. De acuerdo con sus estudios, su génesis hay que buscarla en los microaneurismas cuya circulación está comprometida, produciéndose estasis y precipitación de diversos componentes plasmáticos, incluyendo lípidos (pero con ausencia de fibrina).

La otra lesión muy llamativa, aunque mucho más rara, es la gota capsular. Está constituida por un pequeño acúmulo de material que se forma en la misma cápsula de Bowman, entre el epitelio parietal y la membrana basal y que hace prominencia en el espacio urinífero. Heptinstall (19) la ha considerado patognomónica de diabetes

mellitus. Al microscopio electrónico muestra un aspecto muy denso y homogéneo, similar al capuchón de fibrina, aunque con ausencia de vacuolas. No existen tampoco trabajos que cuantifiquen cuál es la prevalencia de estas lesiones glomerulares. Y nuestra experiencia las señala con frecuencia asociadas a la hipertensión arterial desarrollada en el curso de la nefropatía.

### 1.3. Vasos sanguíneos.

Las arteriolas glomerulares, tanto aferentes como eferentes, presentan marcado engrosamiento eosinófilo de sus paredes. Este hallazgo es fácilmente detectable, aún en pacientes que no muestran compromiso clínico renal importante. Este cambio se ha considerado que forma parte del cuadro de las lesiones insudativas, ya que se originaría por la penetración de sustancias de tipo proteico y lipoproteico, que filtrarían a través del endotelio y quedarían atrapadas en el espesor de la pared vascular.

Las arterias de grueso, mediano y pequeño calibre, presentan marcada esclerosis de la íntima, con estrechez de la luz. Estos cambios son indistinguibles de los producidos por el proceso arterioesclerótico generalizado, aunque de grado más severo. La lesión vascular contribuye a la isquemia del parénquima y es responsable de algunas de las alteraciones macroscópicas que se observan en estos riñones, tales como infartos y cicatrices crateriformes.

La arterioesclerosis arterial y arteriolar, en nuestro material, tuvo siempre buena correlación cuando existieron lesiones glomerulares, tanto nodulares como difusas, o mixtas.

### 1.4. Lesiones tubulares.

El sistema tubular muestra un grado de atrofia variable, de acuerdo con la severidad del compromiso renal. La membrana basal se engrosa y asume un aspecto sinuoso, evidenciable en las preparaciones de PAS. El epitelio disminuye de altura y en ocasiones muestra degeneración en gota hialina, evidencia de una aumentada reabsorción de proteínas. En realidad, todas estas lesiones son inespecíficas y se pueden observar en cualquier nefropatía crónica. La luz de los túbulos se dilata y se llena de material eosinófilo con diferente grado de densidad. Aunque no se cuantifica en los estudios, es

una lesión bastante frecuente en nuestra experiencia.

Como estadio terminal de las lesiones ya mencionadas, tenemos la que Bloodworth ha llamado glomerulosclerosis diabética obliterativa, (4), en la que la mayoría de los glomerulos se hialinizan como consecuencia lógica del excesivo depósito de M.B. y de matriz mesangial, además de la isquemia secundaria a la arterio y arterioloesclerosis. Este hallazgo, al igual que muchos autores, no pudo ser cuantificado en nuestro material.

### 1.5. Lesiones intersticiales.

La lesión fundamental del intersticio es la inflamación crónica, a base de linfocitos y células plasmáticas. Estos infiltrados se acompañan de fibrosis intersticial, que es más marcado en la médula. Este tipo de alteración no siempre es de origen infeccioso, aunque con cierta frecuencia se pueden agregar verdaderos procesos pielonefríticos, ya sea de tipo agudo, crónico o mixtos. Una de las complicaciones más temibles es la papilitis necrotizante, que nosotros encontramos en 5 casos. Dicho cuadro cursa usualmente con insuficiencia renal aguda. En su patogenia juegan un papel importante varios factores, tales como el obstructivo, el infeccioso y el isquémico, producido por el daño arterioesclerótico antes mencionado.

La nefritis intersticial es una lesión de alta prevalencia en nuestro material (64%) y debe ser tomada en cuenta para explicar el deterioro del estado funcional del riñón.

### 1.6. La membrana basal en la nefropatía diabética.

Respondiendo a la inquietud de entonces, los estudios de Osterby (41-42) demostraron en el diabético I, que la membrana basal del capilar glomerular no mostraba diferencia alguna, con la del testigo normal, al inicio de la enfermedad. Pero que esta diferencia es notoria y fundamental conforme el tiempo avanza, a tal grado, que a los 2 años ya no tiene duda alguna. Este trabajo fue importante, pues permite señalar que en realidad es la hiperglicemia, quien directa o indirectamente, induce a las alteraciones de la membrana basal del capilar glomerular y del resto de la economía.

Por inmunofluorescencia se puede señalar que las proteínas séricas se disponen en un "patrón lineal" en la membrana basal glome-

ular. Su composición es a base de inmunoglobulinas (IgG, IgM). Factor C3 del complemento, fibrina, albúmina y cérico-plasmina y un "patrón" similar, ha sido encontrado en la membrana basal del túbulo del riñón diabético y estudios confirman que tanto en el glomérulo, como en el túbulo, la concentración de albúmina está aumentada en la diabetes, comparada con el riñón normal, o con los riñones de otras entidades. (13-24-26-35-42-48-58).

Esta disposición "linear" de la inmunofluorescencia, no implica un proceso inmunológico; las inmunoglobulinas no tienen actividad de anticuerpo en la membrana basal del glomérulo. (24-48).

La composición química de la membrana basal glomerular, ha sido estudiada por Spiro y Kefalides (48-49-24), entre otros; ellos encuentran que está constituida por un material parecido al colágeno; tiene alto contenido de glicina, prolina e hidroxiprolina. Es diferente en el sentido que la lisina es hidroxilada a hidroxilisina, lacistina que ordinariamente no se encuentra en otros colágenos, está presente en la membrana basal del glomérulo; el contenido de carbohidratos es más alto que en otros colágenos, alrededor del 10%, la mitad de estos carbohidratos son disacáridos, glucosa, galactosa, hidroxilisina; hay también otros hetero-polisacáridos con variable composición, que contienen ácido siálico, galactosa, hexosamina, fucofosa, pero no glucosa y asparagina. La estructura de la membrana basal es mantenida por puentes de disulfuro.

¿Cuáles son los cambios bioquímicos que sufren las membranas basales glomerulares en la diabetes? Se citan caídas del ácido siálico y cistina, con incremento de la hidroxilisina y lisina, con aumento de la actividad de enzimas como la lisil-hidroxilasa y de la glicosil-galactosil. Algunos autores hablan de que existe un aumento marcado en la producción de membrana, o que hay un importante defecto en la degradación; sin embargo, esto no ha sido demostrado. (58).

#### **1.7. Valoración de la presencia de lesiones patognomónicas de la diabetes mellitus en ausencia de intolerancia al metabolismo de los hidratos de carbono.**

En el pasado se ha descrito aparición de lesiones glomerulares en pacientes no diabé-

ticos, que han puesto en duda si las lesiones observadas en los glomérulos son o no patognomónicas. Collen y cols. (8); Nash y cols. (40), Stone y cols. (53), Straus y cols. (54). Si se revisa este material, de acuerdo al pasado, ha habido gran disparidad de interpretar las curvas de tolerancia a la glucosa, así como el hecho de despreciar que antes de la biopsia renal, el paciente fue obeso y tuvo hiperglicemia y glucosuria, y por lo tanto, debe de tenerse mucho cuidado en la opinión definitiva.

Herf y cols. (20), revisando su experiencia, citan que la esclerosis mesangial nodular, la toma homogénea de la membrana basal y la gota subcapsular, son las únicas lesiones patognomónicas de la diabetes, pero también hacen mención a que la gota subcapsular ocurre con poca frecuencia.

Las enfermedades que más pueden inducir imágenes nodulares parecidas a la diabetes, son la glomerulonefritis membrano-proliferativa o lobular, la amiloidosis y la enfermedad de cadenas livianas. Pero aún en estas condiciones, puede hacerse diagnóstico diferencial, de acuerdo a las propiedades tintoriales y a la ultraestructura para el amiloide, mientras que los nódulos de la enfermedad de cadena liviana, son más pequeños y la distribución menos uniforme que en la diabetes mellitus. La toma de la membrana basal en la glomerulonefritis lobular y la enfermedad de cadenas livianas, es irregular y no homogénea, a la microscopía electrónica; la membrana basal es generalmente duplicada en la glomerulonefritis membrano-proliferativa y granular o fibrilar en la enfermedad de cadenas livianas.

Herf (20), por ejemplo, sólo encuentra un caso de glomeruloesclerosis diabética en presencia de curva de tolerancia a la glucosa normal, en 447 biopsias renales, mientras que Stone y cols. (53) lo encontraron en el 3%, en 200 biopsias renales. De estos 6 pacientes de Stone (53), 2 tenían historia de obesidad y glucosurias y 4 tenían CTG anormales. La esclerosis nodular estuvo ausente y 2 de los 4 fueron hipertensos. Nash y cols. (40) son más cautos en la interpretación y hacen ver la dificultad diagnóstica; el único caso documentado es el de Straus (54), pero no se estudió por la posibilidad de enfermedad de cadenas livianas.

Nuestra experiencia concuerda con la de



Herf y cols. (20), que no hay evidencia al presente que la glomeruloesclerosis diabética, pueda ocurrir en ausencia de hiperglicemia y cuando un paciente se presenta como tal, debe ser estudiado por clínicos y patólogos, buscando otra posibilidad, como es la enfermedad de cadenas livianas. (20-44-51-56).

### 1.8. Edad, sexo, tipo de diabetes y prevalencia

Hubo en nuestro material un predominio del sexo femenino sobre el masculino (68/98 - 29/96), sobre lo que no tenemos explicación, ya que no se puede afirmar que en nuestro país exista predominio de sexo sobre la enfermedad diabética. (34). Como era de esperar, la gran mayoría de los pacientes, 88 (91%), corresponden a la diabetes tipo II, como hoy es clasificada y sólo el 9% corresponde al tipo I o insulino-dependiente. En la diabetes II, la edad promedio de presentación fue de 66 y 68 años, lo que concuerda en general con la literatura; no así en la diabetes I, en donde el promedio de edad fue de 24 y 27 años, lo que señala que en nuestros países todavía existen serios problemas para un "tratamiento" adecuado de este tipo de diabetes, ya que la media de vida sigue siendo corta para ellos, contrario a lo que ocurre en otros países desarrollados, donde el diabético muere —generalmente— de nefropatía diabética y de la enfermedad coronaria. (43-60-61).

Rica, fue señalada por Mora y Morales y cols. (24) en 1969 en 6.50% sobre los 10 años; en 10 años en nuestro Hospital, la prevalencia en el material de autopsia fue del 8%, más alto, pero debe recordarse que el Hospital México es un Hospital de concentración de enfermos para su área de atracción. En cuanto a la prevalencia de la nefropatía diabética, es en verdad difícil de situarla, por una parte hay que tomar un acuerdo; la prevalencia en el material de autopsia es más alta, ya que pueden existir alteraciones glomerulares en ausencia de proteinuria; por otro lado, si tomamos en cuenta la clínica, es decir, la presencia de proteinuria, la prevalencia de nefropatía diabética en nuestro material de autopsia (406 diabéticos muertos del 1º setiembre 1969 al 31 diciembre 1979) fue del 19%. (17-18-21-27-32-52-57)

### 1.9. Retinopatía y nefropatía.

Hemos de señalar, al igual que la literatura, (1-2-17-18-27), que la presencia de proteinuria, en ausencia de retinopatía diabética, ya sea de base (back-ground), o proliferativa, debe de suponer que el paciente no tiene una nefropatía diabética. Es condición fundamental del explorador, señalar la presencia de la retinopatía diabética para hacer el diagnóstico de nefropatía. Pareciera que en los últimos años la progresión acelerada de la microangiopatía, se condiciona bastante bien a las cifras de la presión arterial. (13-29-39-46).

## 2. DIABETES Y NEFROPATIA

Según Levin y cols. (32), la nefropatía diabética puede afectar a 80.000 norteamericanos en 1980. Señala, además, que el 50% de las muertes del diabético I, se deben a la nefropatía, en las décadas de los 30 a 40 años. En este grupo el desarrollo de la proteinuria es alrededor de los 17 años de evolución de la enfermedad (13 y 16 años en nuestro material); 2 años más tarde, la creatinina llega como media a 3 mg.; dos años y medio más tarde, cuando la creatinina alcanza los 8 mg., generalmente a los 6 meses muere el paciente.

Se debe señalar que todo diabético, con más de 10 años de evolución, con presencia de retinopatía diabética (back-ground o proliferativa) y cifras arriba de las consideradas como normales para la proteinuria de 24 horas en orina, debe de plantearse el diagnóstico de nefropatía diabética. El pronóstico debe situarse para el paciente que tiene más de 3 g. de proteínas en orina de 24 horas y que en general muere antes de los 5 años de evolución. (2-6-17-18-21-27-30-57).

¿Cuál sería la causa de la proteinuria? Según Brenner y cols. (5), la coincidencia de aparición de proteinuria en el animal de experimentación, produciendo síndrome nefrótico, conlleva caída del contenido de ácido siálico glomerular, así como la fusión de los podocitos; es importante señalar que la caída del contenido del ácido siálico, ha sido observado en general en todas las membranas. (24-58-55-58).

Existen en la clínica, dos situaciones importantes: la primera, el paciente que con proteinuria, tiene un aclaramiento de creatinina normal o aceptable y que cuando perma-

nece así por muchos años, según Bloodworth (4), se trata, en la mayoría de las ocasiones, de la lesión difusa. El otro, el paciente que con proteinuria, camina rápidamente a la insuficiencia renal; en este paciente, según Bloodworth, (4), la imagen histológica es diferente, con presencia de lesiones mixtas (nodular y difusa), hialinización glomerular, adherencias capsulares y lesiones exudativas e insudativas (capuchones de fibrina y gota subcapsular). Debe de tomarse hoy mucho en cuenta, la evolución natural del fenómeno microangiopático (22), así como el efecto de las plaquetas dentro de la génesis de las alteraciones vasculares, (47) del pequeño vaso.

### **2.1. Nefropatía y cardiopatía isquémica arterioesclerótica.**

Pas-Guevara y cols. (43), señalan que la causa principal de mortalidad en el diabético I (juvenil de la antigua clasificación), es la cardiovascular, por cardiopatía isquémica arterioesclerótica. La opinión no tiene discusión para el adulto, pero sí para el diabético I; las opiniones de Crail y cols. (9), Dash y cols. (12), Yodaikan y cols. (61), son concordantes. Hasta el trabajo de Factor y cols. (16), no se conocía de la existencia de microaneurismas en el corazón del diabético, aunque todavía desconocemos cuál es su papel en la cardiopatía. Es importante señalar el trabajo de Waller y cols. (60), en donde comparan la afectación de los vasos coronarios en los diabéticos sobre los 30 años, que tenían enfermedad coronaria, con los que no la tenían y el grupo control de los pacientes con cardiopatía coronaria pero sin diabetes mellitus; los autores señalan que la calidad de la arterioesclerosis fue muy parecida en los tres grupos.

Decíamos al inicio del comentario, que es difícil precisar, en realidad, cuál es la causa de muerte de los pacientes con nefropatía diabética, ya que la prevalencia en ellos de la cardiopatía isquémica arterioesclerótica es muy alta (9-12-45-52) y aumenta todavía más, cuando el paciente agrega hipertensión arterial, derivada de la nefropatía. Todavía no existen trabajos que correlacionen presencia de microaneurismas en el glomérulo y los microaneurismas de la circulación coronaria descritos por Factor y cols. (16).

La prevalencia de la cardiopatía isquémica arterioesclerótica en nuestro material, es alta,

57%, y debe tomarse en cuenta que todos estos pacientes fueron sintomáticos, o bien, sus evidencias electrocardiográficas fueron siempre de trascendencia

### **2.2. Nefropatía diabética e hipertensión arterial.**

Watkins y cols. (57), señalan que la hipertensión arterial es un fenómeno tardío en la evolución de la nefropatía diabética. Basado el mismo autor en la opinión de otros, piensa que no existe correlación entre la "llegada" de la hipertensión arterial y la aparición de las lesiones histológicas. Sin embargo, estudios últimos hacen variar en algo estos conceptos clásicos; por un lado, Knowler y cols. (29), señalan la importancia de la hipertensión arterial en la progresión de la retinopatía diabética. Asimismo, Mogensen (33) y Westenberg (55), hacen estudios dirigidos, evaluando no sólo la caída de la presión arterial, sino de la mejoría del aclaramiento de la creatinina, así como la reducción de la excreción de proteínas y los resultados son favorables; señala que el estado de insuficiencia renal, en pacientes con nefropatía e hipertensión arterial, puede retardarse con un tratamiento antihipertensivo adecuado.

De acuerdo a Christieb (10-11), la hipertensión arterial ocurre dos o tres veces más frecuentemente que en el no diabético, pero debe señalarse dos estados bien definidos: la hipertensión arterial en diabéticos sin nefropatía y la hipertensión arterial en diabéticos con nefropatía. En los diabéticos sin nefropatía, la medición de renina y aldosterona son normales o bajas, semejándose mucho al hipertenso esencial, pero, ¿por qué una mayor prevalencia? Al parecer, dicho mecanismo se deriva de la presencia de la glucosa, la que por presión osmótica aumenta el volumen intravascular. Dicho fenómeno podría explicar la mayor prevalencia de la hipertensión arterial, así como la supresión de la renina en la población diabética. La hipertensión arterial con nefropatía se correlaciona más con la presencia de gloméruloesclerosis difusa, que con la gloméruloesclerosis nodular. Gellman y cols. (17), señalan que la hialinización arteriolar, que ocurre en el riñón del diabético, puede progresar hasta comprometer la luz arteriolar y provocar un aumento de la resistencia

vascular periférica. El paciente con nefropatía diabética más hipertensión arterial, es hiporreninémico o hipoaldosteronémico. ¿Cuáles son los mecanismos que hacen que la renina sea baja?

1. Disminución del aclaramiento de agua libre y progresión de la enfermedad renal, dando como resultado la elevación del volumen sanguíneo.
2. Hiperglicemia, que provoca hiperosmolaridad y aumento del volumen extracelular, lo cual aumenta más el volumen sanguíneo.
3. Hialinización de la arteriola aferente, que inhibe el paso de renina de las células yuxtglomerulares hacia la luz arteriolar.
4. Síntesis defectuosa de la renina, que da por resultado una forma relativamente inactiva, llamada "pro-renina".
5. Disminución de la actividad simpática, que causa alteración del estímulo simpático para la liberación de renina.

Es probable que lo que condiciona la hipertensión arterial es la nefropatía, o sea, el aumento de las resistencias periféricas y el aumento del volumen sanguíneo, debido a la caída del aclaramiento de agua libre y a la hiperglicemia. ¿Qué mecanismos se oponen a que la hipertensión sea rápidamente progresiva? Por un lado, la pobre secreción de renina, con pobre producción de angiotensina II y reducción de resistencias periféricas y, por otro lado, el hipoaldosteronismo que tiende a producir una pobre natriuresis, con el objeto de disminuir el volumen plasmático; sin embargo, con el tiempo aumentan las resistencias periféricas y la incapacidad para eliminar agua, aumentando el volumen sanguíneo, cuando los mecanismos de hipertensión sobrepasan a los antihipertensivos, aparece la hipertensión arterial.

Cabe señalar la poca frecuencia en que se presenta hipertensión arterial acelerada en los diabéticos. (10-11). Quizá la pobre injerencia del eje "renina-angiotensina-aldosterona" haga que esto sea así, hay que recordar que por lo general, la hipertensión arterial acelerada cursa con reninas muy elevadas. En nuestra experiencia, la hipertensión arterial ha sido de aparición tardía; llegó cuando los pacientes tenían ya establecida una nefropatía. Su presencia fue alta, del 40%. En general, correlaciona bien con la hialinización de la arteriola aferente y con la

presencia de lesión nodular, más que la lesión difusa. Otro dato de interés es de si la lesión "exudativa" se liga más a la presencia de hipertensión arterial en la nefropatía, pues en parte, esto podría explicar mejor aun el por qué del deterioro mayor de la función renal.

### 2.3. Tratamiento de la nefropatía diabética.

Puede decirse, en general, que el tratamiento debe de obtener los mismos resultados que en otros territorios, el cual es un lento progreso a las lesiones; por la situación de los riñones, es más difícil saber cuánto es esta participación, hasta que hay presencia de proteínas en la orina, con lo cual ya no dudamos y sin embargo, por los trabajos de Osterby (41), sabemos que a muy corto plazo (2 años) la membrana basal del ovillo glomerular tiene ya una participación definida.

Por lo tanto, debe exigirse un control metabólico estricto de la enfermedad en base a dieta e insulina, o de dieta y sulfonilureas, según sea el tipo de diabetes. (7-32-50-52). Debe recordarse que la pérdida de proteínas debe ser repuesta, con una mayor ingesta de las mismas. Cuando la hipertensión arterial aparece en el transcurso de la nefropatía, haya o no insuficiencia renal, el tratamiento debe ser enérgico, a base de alfa-metil-dopa o propranolol, más el diurético que de preferencia debe ser de tipo furosemide o ácido etacrínico. (33).

Cuando el paciente cae en insuficiencia renal, obvio sería señalar la absoluta contraindicación de las sulfonilureas y notar y estar alerta cada día más, con el fenómeno conocido como "decapitación", cuya verdadera etiología no es conocida. En ocasiones, cuando el paciente cae en insuficiencia renal y ésta es progresiva, nuestra experiencia es que los requerimientos de insulina caen y por lo general no es necesaria su aplicación a corto plazo. En esta etapa ya poco puede hacerse, aunque prescribimos dieta tipo G.G. (Giordano-Giovanetti), no somos partidarios de su seguimiento estricto, por un lado la limitante situación económica y por otro, la pobre esperanza de vida.

Otro apartado merece la infección urinaria, que es un serio problema, pues en el diabético, por lo general, siempre es crónica; mientras el paciente tiene suficiencia renal

no existe gran problema en su manejo clásico; no así cuando el paciente la tiene, con presencia de insuficiencia renal y debe ser manejado con el antibiótico electivo para estos casos.

El futuro ha sido promisorio en cuanto al trasplante en otros países. Lewis y cols.; Larsen y cols. (31), sitúan bien el problema. Se prefieren casos de diabetes I y al parecer no ha habido problemas serios, fuera de los habituales, pero ha servido para demostrar que el "riñón transplantado" desarrolla las mismas lesiones vasculares. Maurer y cols. (35-36-37-38), hacen un excelente trabajo sobre este aspecto.

Queremos decir, por último, ¿son regresivas las lesiones glomerulares con un buen tratamiento? En el humano esto no ha sido demostrado, pero Maurer y cols. (38) en el animal de experimentación lo han logrado, de tal manera que el camino es promisorio y la literatura de ayer y de hoy, confirman que mantener un estado metabólico aceptable, combatir la infección y la hipertensión, prolongan, sin duda alguna, la vida del enfermo.

### CONCLUSIONES

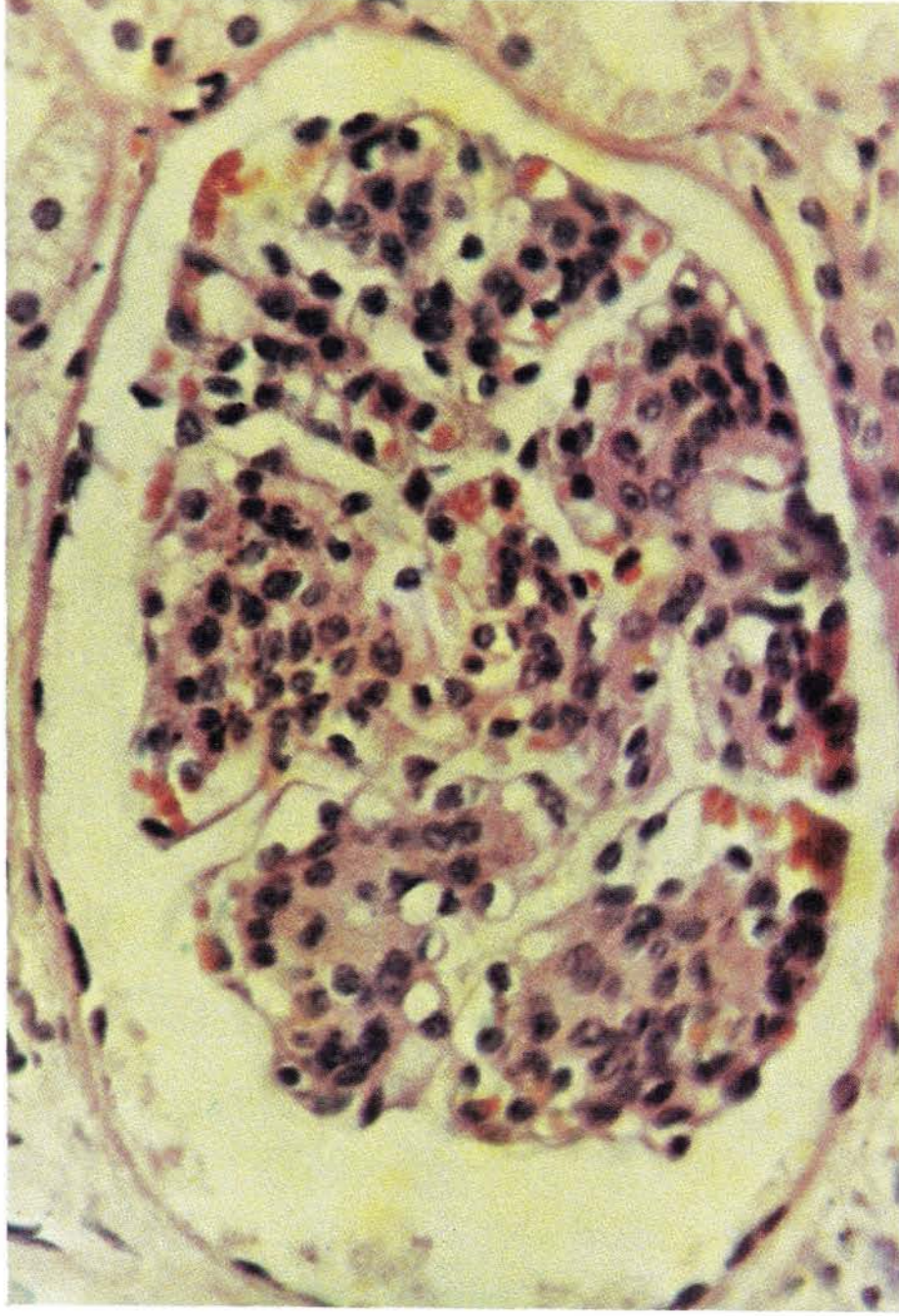
1. Al igual que el trabajo de Bloodworth (4), se señala que la glomerulosclerosis difusa es más frecuente que la nodular y que la lesión mixta es la forma predominante.
2. La gota capsular es lesión patognomónica de diabetes mellitus.
3. Se anota la alta prevalencia de la lesión denominada "nefritis intersticial" en el material de autopsia.
4. Se señala que todo paciente, con más de 10 años de evolución de su diabetes mellitus, retinopatía y proteinuria, se le debe plantear el diagnóstico de nefropatía diabética.
5. Es difícil saber la mortalidad total por nefropatía, ya que en el momento del diagnóstico de ésta, existe una alta prevalencia de cardiopatía isquémica arterioesclerótica.
6. Pacientes con proteinurias arriba de 3 gr. en 24 horas e insuficiencia renal, tienen mal pronóstico a cinco años plazo.

### BIBLIOGRAFIA

1. Allen, A.: "So-called intercapilar glomerulosclerosis lesion associated with diabetes mellitus, morphogenesis and significance." Arch. Path. 32: 33. 1941.
2. Bell, E.: "Renal vascular disease in diabetes mellitus". Diabetes 3: 376. 1953.
3. Bell, T.: "Renal disease". 2nd. Ed. London 1950. Henry Kimpton.
4. Bloodworth, J.: "A re-evaluation of diabetic glomerulosclerosis 50 years after the discovery of insulin". Hum. Path. 9: 439. 1978.
5. Brenner, B.; Hosteller, T.; Humes, D.: "Molecular basis of proteinuria of glomerular origin". New Engl. J. Med. 298: 826. 1978.
6. Brum, C.; Gormsen, H.; Hilden, T.; Iversen, P.; Raaschow, F.: "Diabetic nephropathy: kidney biopsy and renal function test". Amer. J. Med. 15: 187. 1953.
7. Cahill, G.; Etwiller, D.; Frenkel, N.: "Blood glucose control in diabetes". Diabetes 25: 237. 1976.
8. Collen, W.; Silverstein, J.; Dobkin, G.: "Case of a diabetic with a Kimmelstiel-Wilson syndrome and a normal glucose tolerance". Ann. Int. Med. 50: 1282. 1959.
9. Crail, F.; Roberts, W.: "The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus". Amer. J. Med. 64: 221. 1978.
10. Christieb, A.R.; Koldany, A.; D'Elío, Jr.: "Plasma renin activity and hypertension in Diabetes Mellitus". Diabetes 25: 969. 1976.
11. Christieb, A.; Assal, J.; Katsilan Bross, N.; William, G.; Kosak, G.; Suzuki, T.: "Plasma renin activity and blood volume in uncontrolled diabetes: ketoacidosis a state of secondary aldosteronism". Diabetes 24: 190. 1976.
12. Dash, H.; Johnson, R.; Dininare, R.; Francis, C.; Harthonne, W.: "Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease II- Increased prevalence in patients with Diabetes Mellitus: A matched pair analysis". Brit. Heart J. 39: 740. 1977.
13. Dietzel, J.; Poulsen, J.: "Diabetic microangiopathy". Act. Med. Scand. (Supl.). 578. 1975.
14. Fahr, T.: "Über glomerulosklerose". Virchow Arc. 309: 16. 1942.
15. Farquhar, M.; Hopper, J.; Moon, H.: "Diabetic glomerulosclerosis: electron and light microscopic studies". Amer. J. Path. 35: 371. 1959.
16. Factor, S.; Okun, E.; Minose, T.: "Capillary microaneurisms in the human diabetic heart". New Engl. J. Med. 302: 384. 1980.
17. Gellman, D.; Pirani, C.; Soothill, J.; Muchreke, R.; Kork, R.: "Diabetic nephropathy: a clinical

- and pathologic study based at renal biopsies". *Medicine* 38: 321. 1959.
18. Hatch, F.; Watt, M.; Kramer, N.; Parnish, A.; Howe, J.: "Diabetic glomerulosclerosis". *Amer. J. Med.* 31: 216. 1961.
  19. Heptinstall, R.: "Pathology of the Kidney". 2nd. Ed., 1974. Little, Brown & Co. Boston.
  20. Herf, S.; Pahl, S.; Stungill, B.; Balton, W.: "An evaluation of diabetic and pseudodiabetic glomerulosclerosis". *Amer. J. Med.* 66: 1040. 1979.
  21. Honey, G.; Pryse-Dalies, J.; Roberts, D.: "A survey of nephropathy in young diabetes". *Quart. J. Med.* 31: 473. 1962.
  22. Ireland, J.; Potnik, B.; Duncan, L.: "Effect of pituitary ablation of the renal arterial and glomerular lesion in Diabetes". *Diabetes* 16: 636. 1967.
  23. Jenis & Lowenthal: "Kidney biopsy interpretation". 1977. Pág. 241. F.A. Davis Co., Pa.
  24. Kefalides, N.: "Biochemical properties of normal and diabetic kidneys". *J. Clin. Invest.* 53: 403. 1974.
  25. Kimmelstiel, P.; Wilson, C.: "Inter-capillary lesion in the glomerulo of the kidney". *An. J. Pathol.* 12: 83, 1936.
  26. Koss: "Hyaline material with staining reaction of fibrinoid in renal lesion in Diabetes Mellitus". *Arch. Path.* 54: 628, 1952.
  27. Kussman, M.; Goldstein, H.; Gleason, R.: "The clinical course of diabetic nephropathy". *J.A.M.A.* 236: 1861. 1976.
  28. Kilo, C.; Vogler, N.; Williamson, J.: "Muscle capillary basement membrane changes related to agient an to Diabetes Mellitus". *Diabetes* 21: 881. 1972.
  29. Knowler, W.; Bennetti, P.; Ballentine, E.: "Increased incidence of retinopathy in diabetic with elevated blood pressure". *New Engl. J. Med.* 302: 645. 1980.
  30. Laipply, T.; Etitzen, O.; Dutra, F.: "Inter-capillary glomerulosclerosis". *Arch. Int. Med.* 74: 354. 1944.
  31. Larsen, O.; Brynger, H.: "Transplantation in patients with diabetic nephropathy". *Nordisk Symposium.* p. 113. 1979.
  32. Levin, M.; Anderson, C.: "Prevention and treatment of diabetic complications". *Arch. Int. Med.* 140: 691. 1980.
  33. Morgensen, C.: "Antihypertensive treatment inhibiting the progresion of diabetic nephropathy". *Nordisk Symposium.* p. 105. 1979.
  34. Mora, E.; Solano, L.; Salazar, R.: "Frecuencia de Diabetes Mellitus en Costa Rica". *Act. Med. Cost.* 12: 207. 1969.
  35. Maurer, M.; Steffes, M.; Michael, A.; Brown, D.: "Studies of diabetic nephropathy in animals and man". *Diabetes* 25: 851, 1976.
  36. Maurer, M.; Barbosa, J.; Vernier, R.; Simmons, R.; Najarian, J.: "Development of diabetic vascular lesions in normal kidney transplanted into patients with Diabetes Mellitus". *New Engl. J. Med.* 295: 916. 1976.
  37. Maurer, M.; Miller, V.; Goeltz, F.; Barbosa, J.; Simmons, R.; Najarian, J.; Michael, A.: "Inmunopathology of renal extracellular membranes in kidneys transplanted into patients with Diabetes Mellitus". *Diabetes* 25: 709. 1976.
  38. Maurer, M.; Steffes, M.; Sutherland, D.; Najarian, S.; Michael, A.; Brown, D.: "Studies of the role of regresion of the glomerular lesion in diabetic rats treated with pancreatic islet transplanta-tion". *Diabetes* 24: 280. 1975.
  39. McMillan, D.: "Deterioritation of the micro-circulation in diabetes". *Diabetea* 24: 944. 1975.
  40. Nash, D.; Roger, P.; Jorginois, S.: "Diabetic glomerulosclerosis without glucose intolerance". *Amer. J. Med.* 59: 192. 1975.
  41. Osterby, R.: "Early phases in the development of diabetic glomerulopathy". *Act. Med. Scand. (Sup.)*. 574. 1976.
  42. Osterby, R.; Gundersen, H.J.G.: "The glome-ular basement membrane in early Diabetes". *Biochemistry and pathology of Basement Membrane.* 7: 72. 1979.
  43. Paz-Guevara, A.; Toh-Hsiung, H.; White, P.: "Juvenile Diabetes Mellitus after forty years". *Diabetes* 24: 559. 1975.
  44. Preud- Homme, J.; Morel, L.; Brovet, J.; Cerf, M.; Mignon, F.; Guglielms, P.; Seligmann, M.: "Synthesis of abnormal immunoglobulins in limphoplasmatic disorders with visceral ligh chain deposition". *Amer. J. Med.* 69: 703. 1980.
  45. Scott.: "Diabetes and Heart". *Amer. Heart. J.* 90: 283. 1975.
  46. Shapiro, A.: "Retinopathy in Diabetes with hypertension". *New Engl. J. Med.* 303: 522. 1980.
  47. Sogel, Caldwell, J.; Crook: "Increased plaqueta agregation in early Diabetes Mellitus". *Ann. Int. Med.* 82: 733. 1975.
  48. Spiro, R.: "Investigations into the biochemical basis of diabetic basement membrane altera-tions". *Diabetes* 25: 909. 1976.
  49. Spiro, R.; Spiro, M.: "Effect of Diabetes on the biosynthesis of the renal glomerular basement membrane. Studies in the glucosyl-transferase". *Diabetes* 20: 641. 1971.
  50. Sperstein, M.; Foster, D.; Knowles, H.; Levine, R.; Medison, L.; Roth, J.: "Control of blood glucose and diabetic vascular disease". *New*

- Engl. J. Med. 296: 1060. 1977.
51. Smithline, N.; Kossier, J.; Cohen, J.: "Light-chain nephropathy". *New Engl. J. Med.* 294: 71. 1976.
  52. Steffes, M.; Brown, P.; Maurer, M.: "The development enhancement and reversal of the secondary complications of Diabetes Mellitus". *Hum. Pathol.* 10: 293. 1979.
  53. Stone, W.; Horn, R.: "Unsuspected diabetic glomerulosclerosis". *South Med. J.* 69: 545. 1976.
  54. Straus, F.; Angy, W.; Shreimer, G.: "Diabetic glomerulosclerosis in the absence of glucose intolerance". *Ann. Int. Med.* 76: 239. 1971.
  55. Westberg, G.: "Diabetic nephropathy- Pathogenesis and prevention". *Nordisk Symposium*, p. 85. 1979.
  56. Wellman, K.; Valk, B.: "Nodular intercapillary glomerulosclerosis in diabetes secondary to chronic pancreatitis". *Diabetes* 25: 713. 1979.
  57. Waitkins, P.; Blainey, J.; Brewer, D.; Fitzgerald, M.; Malins, J.; O'Sullivan, D.; Pinto, J.: "A follow-up study of a series of renal biopsies. The natural history of diabetic renal disease". *Quart. J. Med.* 164: 437, 1972.
  58. Westberg, N.: "Biochemical alterations of the human glomerular basement membrane in Diabetes". *Diabetes* 25: 920. 1976.
  59. Westerber, G.; Michael, A.: "Immunohistopathology of diabetic glomerulosclerosis". *Diabetes* 21: 163. 1972.
  60. Waller, B.; Polumbo, P.; Roberts, W.: "Status of the coronary arteries of necropsy in Diabetes Mellitus with onset after age 30 years". *Amer. J. Med.* 60: 498. 1980.
  61. Yodoikan, R.: "The relation between diabetic cardiopathy and myocardial infarction. A-Hypothesis". *Diabetes* 25: 928, 1976.
  62. Zollinger: "Electron microscopy of kidney biopsies". Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New York, 1979.

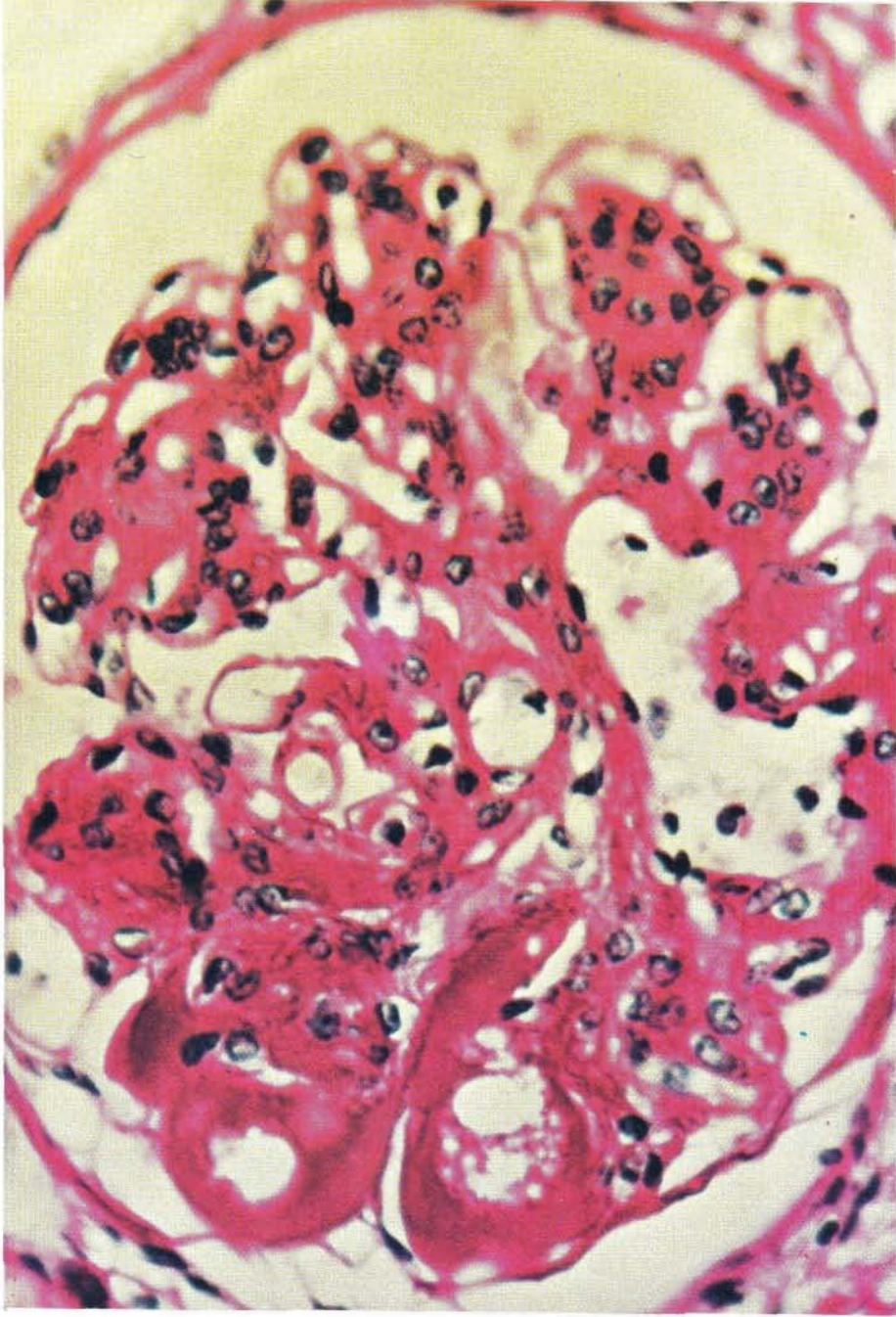


**GLOMERULOESCLEROSIS DIFUSA:** Se observa aumento difuso de matriz y celularidad mesangial con obliteración de numerosos capilares. Además, hay engrosamiento de paredes capilares. (400X H.E.)

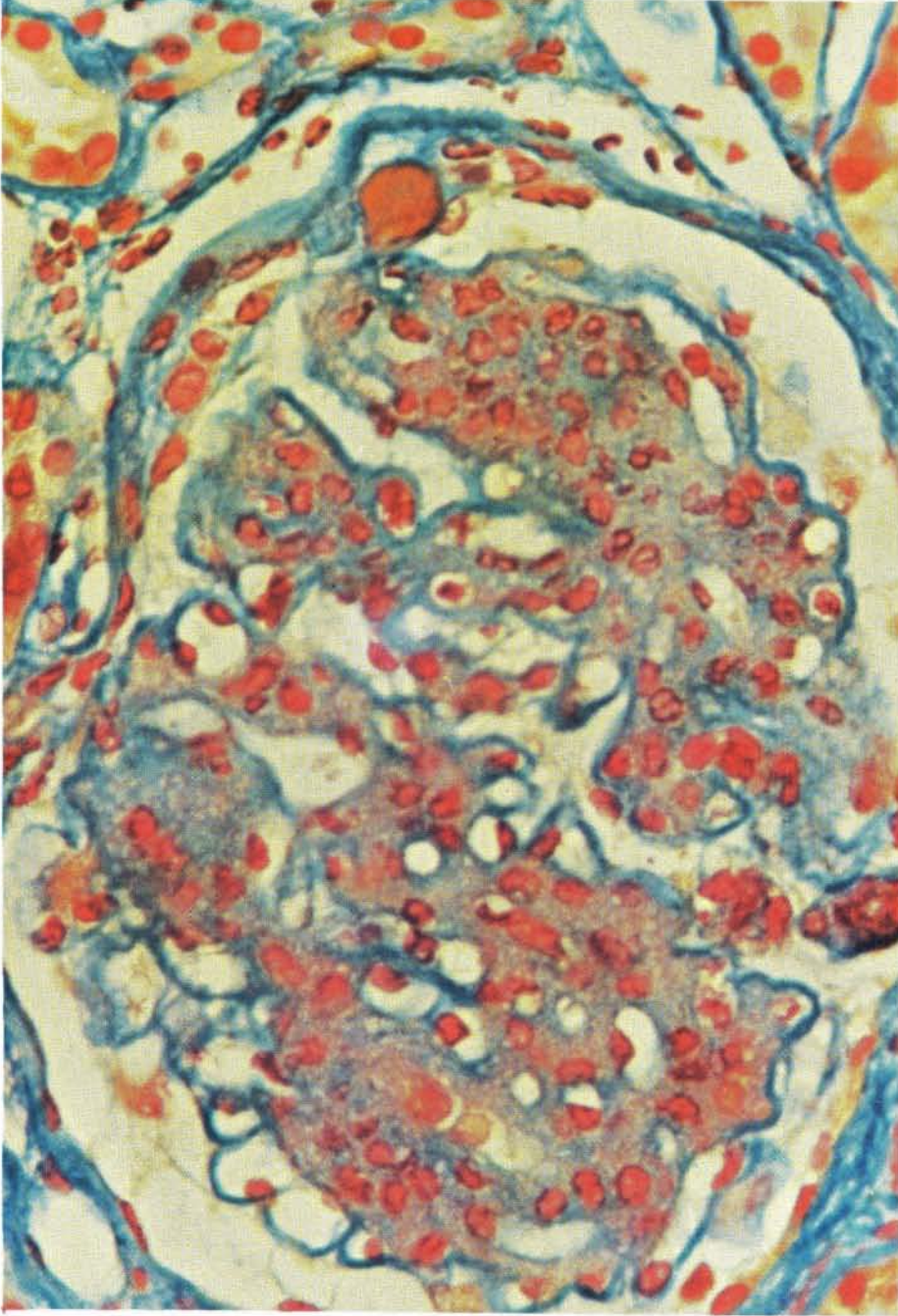


GLOMERULOESCLEROSIS MIXTA: Además de los cambios ya señalados en la figura # 1, se aprecia un nódulo de Kimmelstiel-Wilson. Hay fibrosis pericapsular. (HE; 400X).

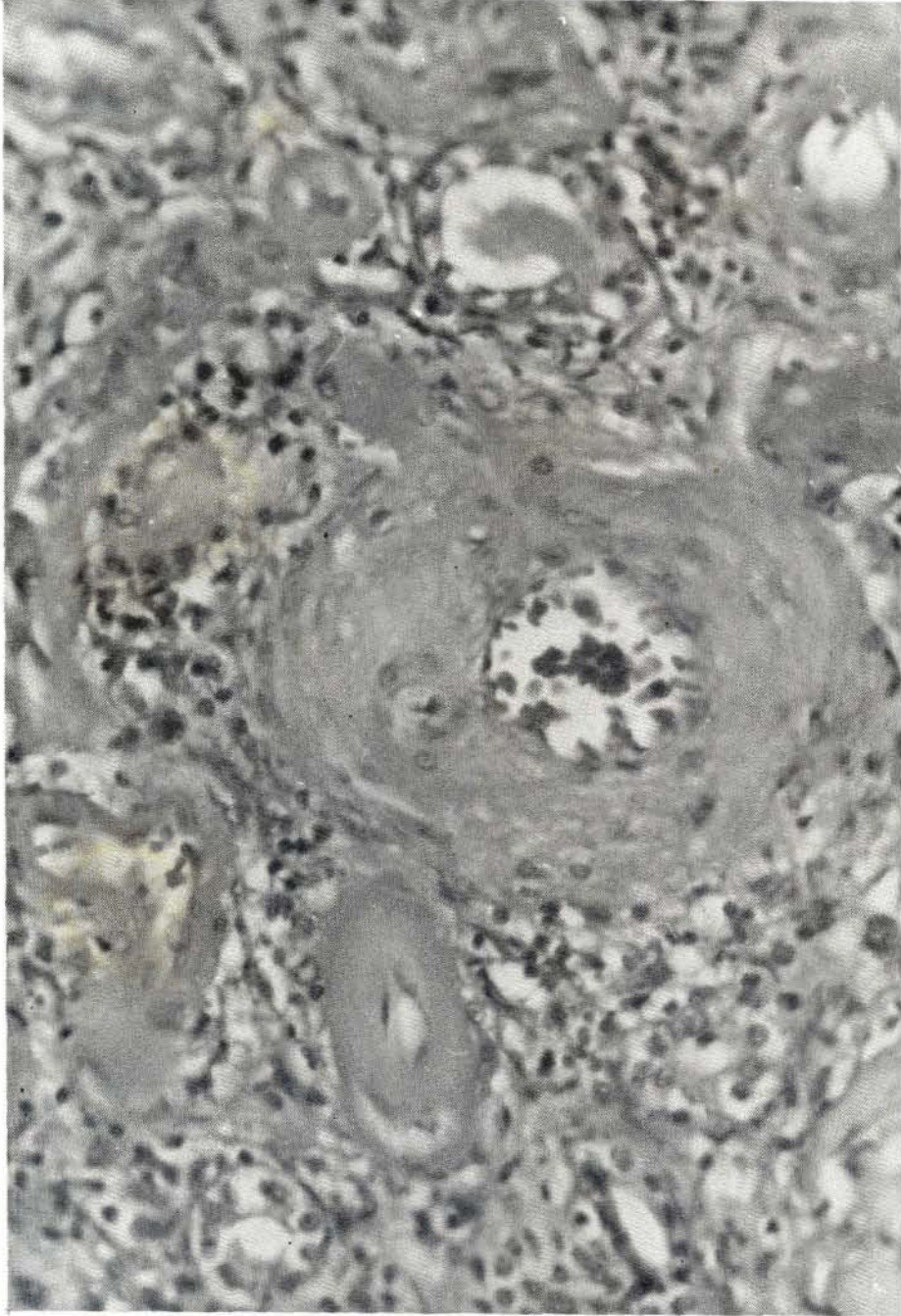




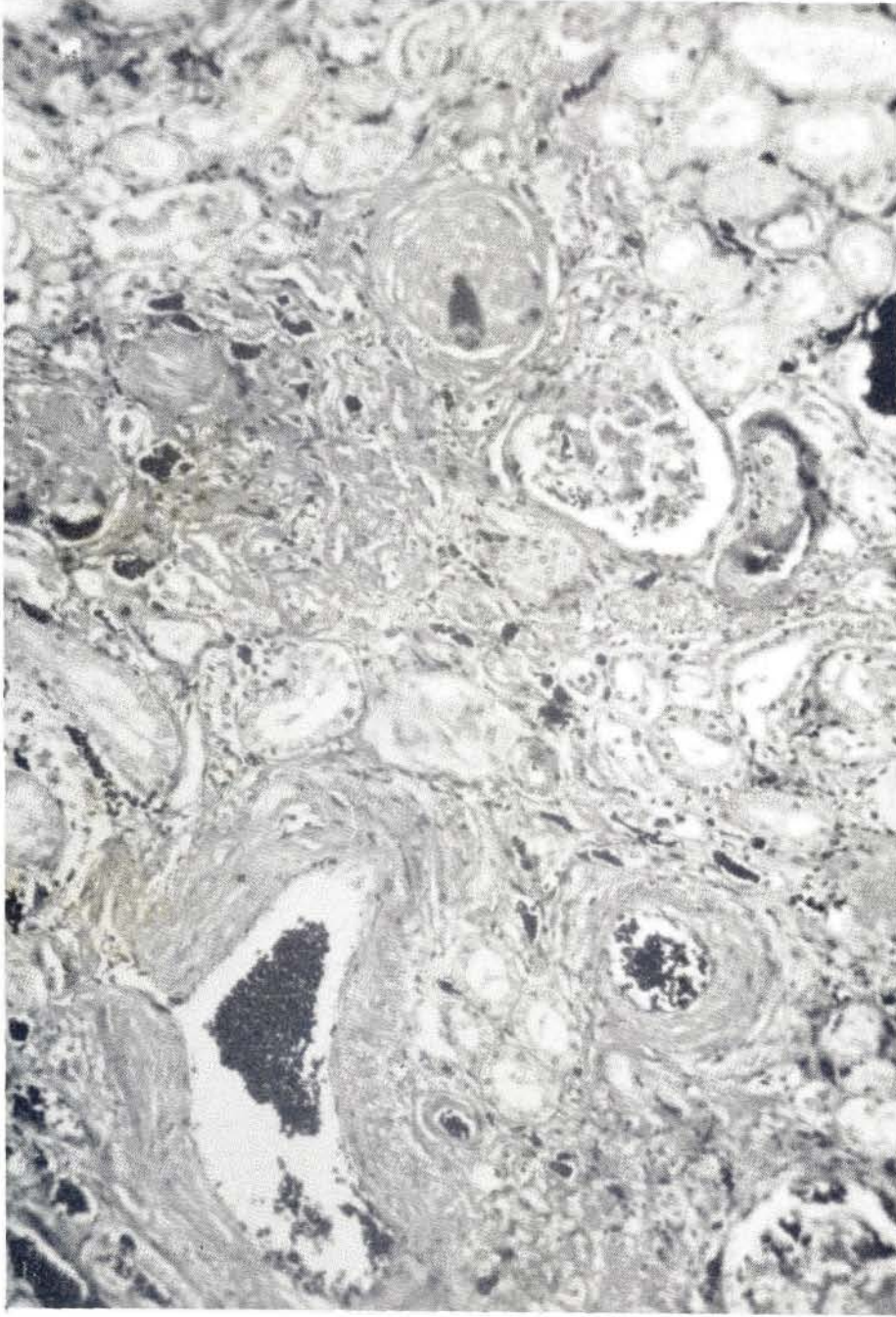
**LESIONES INSUDATIVAS:** Hay varios "capuchones" de fibrina en el interior de los capilares glomerulares; estas lesiones contienen vacuolas lipídicas. Se observa además glomerulosclerosis difusa. (PAS 400X).



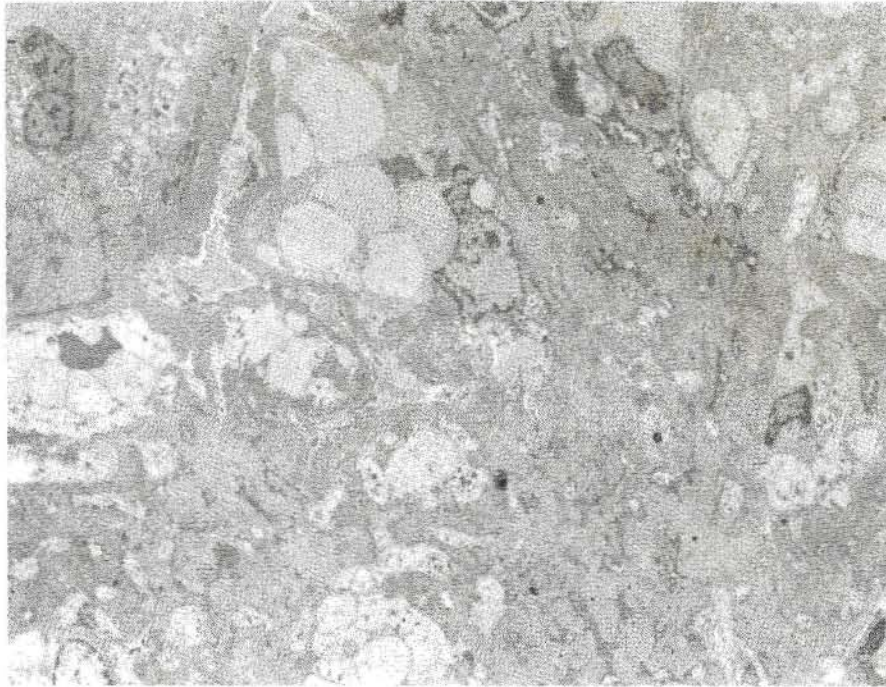
GOTA CAPSULAR: A la derecha de la fotografía puede observarse una típica gota capsular, que se tiñe de color naranja en esta preparación. Resto del glomérulo muestra lesión difusa acentuada. (Azan - 400X)



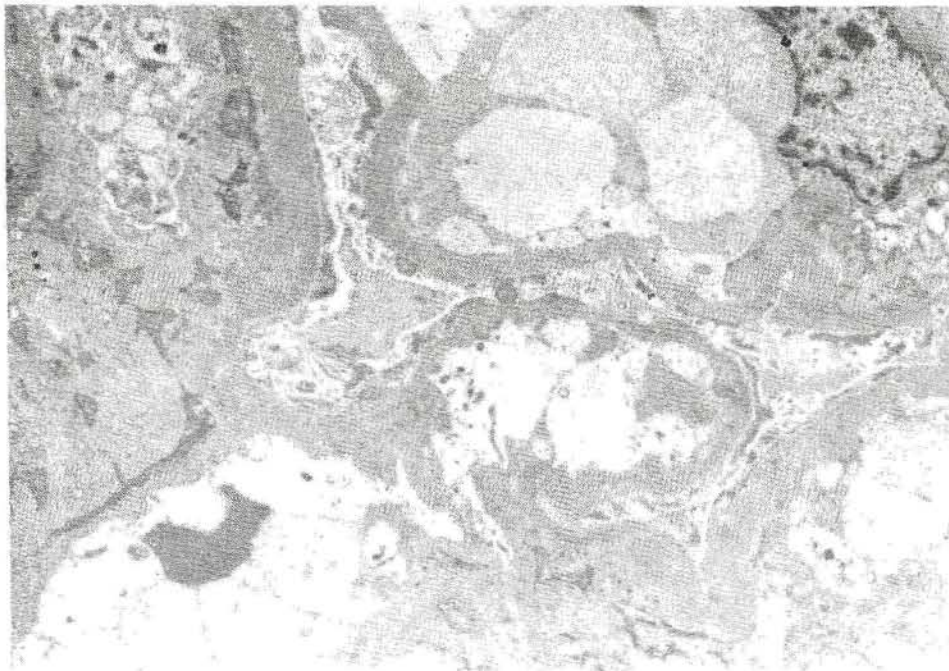
NEFROESCLEROSIS HIALINA: Marcado engrosamiento de las paredes de una arteria interlobulillar, con hialinización de las paredes de las arteriolas, (H.E., 250X)



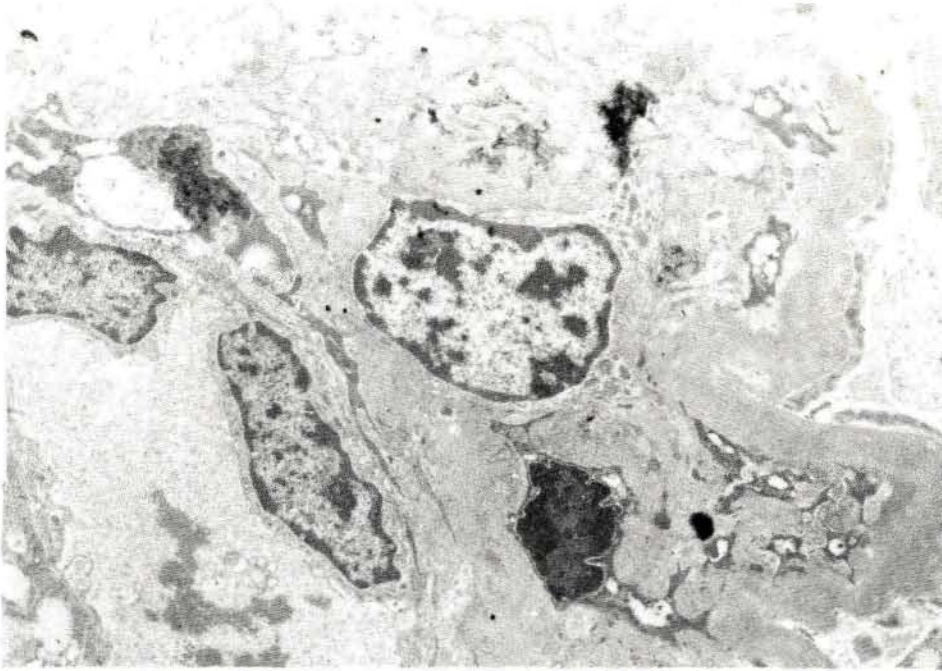
NEFROPATIA DIABÉTICA: Aspecto panorámico de las diferentes lesiones de la nefropatía diabética, incluyendo la atrofia tubular y la fibrosis intersticial. (Azan; 100X)



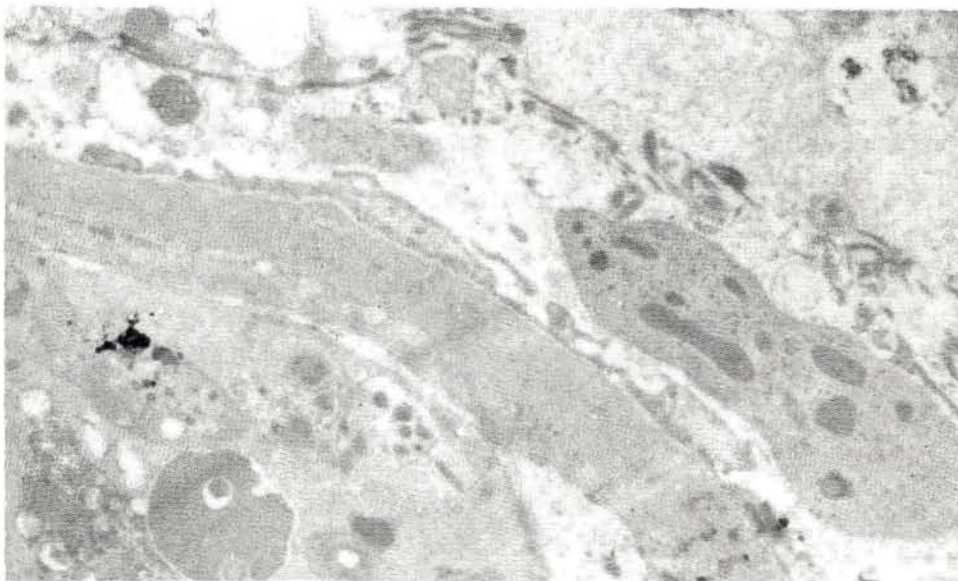
**Glomerulosclerosis diabética:** Obsérvase la alteración de la arquitectura glomerular producida por aumento considerable de la matriz mesangial acompañado por engrosamiento de la membrana basal de los capilares glomerulares (Fotografía al microscopio electrónico, magnificación total: 2000 x)



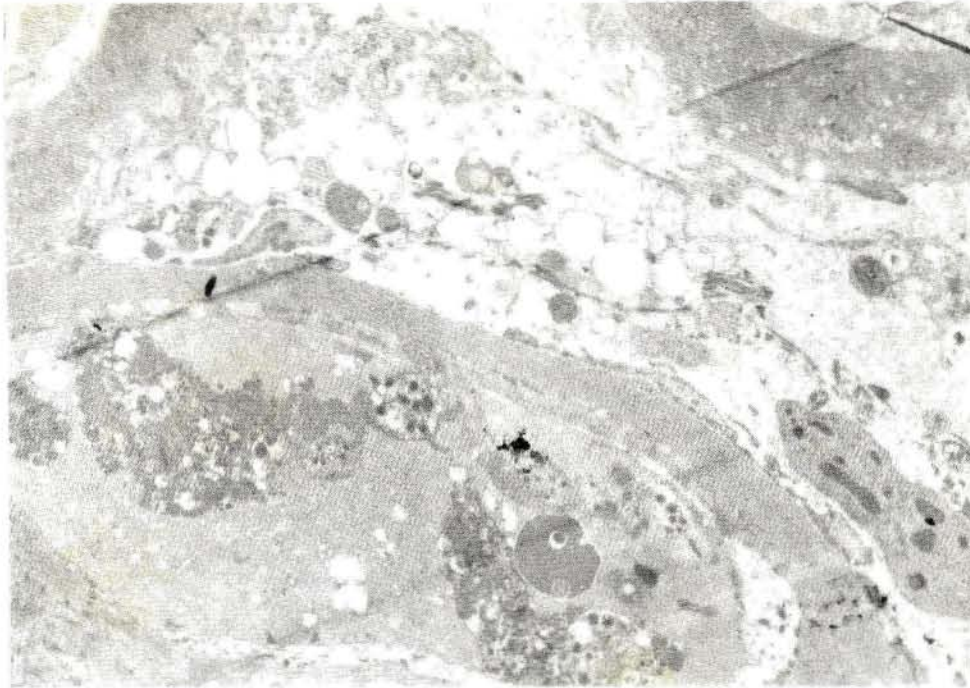
**Glomerulosclerosis diabética:** Ampliación de un campo de la figura anterior donde se aprecian los cambios ya señalados. (M.E.; magnificación total: 5000 x)



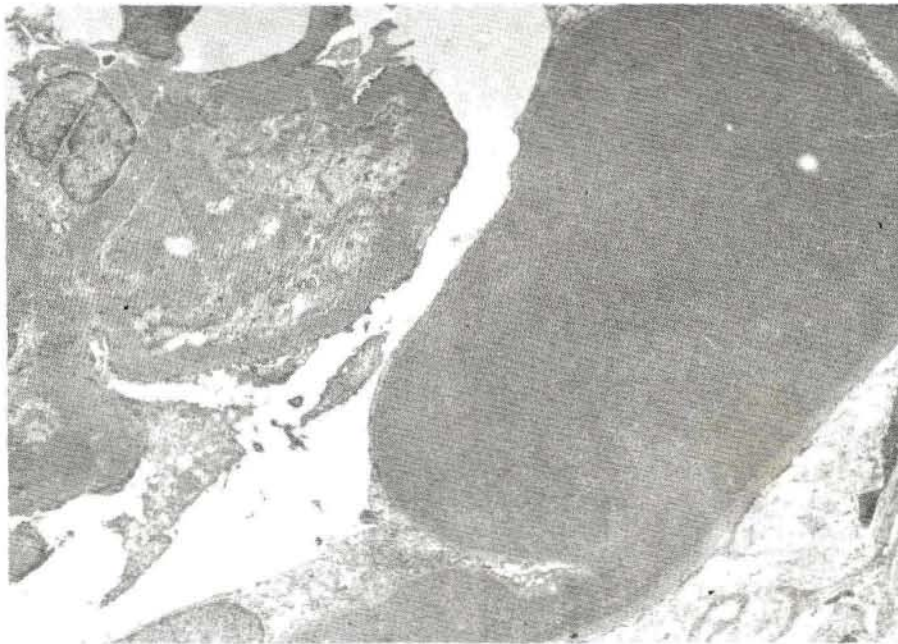
**Glomerulosclerosis diabética:** Hay distorsión de la membrana basal de los capilares glomerulares, que aparece muy engrosada y de aspecto sunioso. (M.E.; magnificación total: 6000 x)



**Glomerulosclerosis diabética:** Se aprecia con mejor detalle el aumento de espesor de la membrana basal. (M.E.; magnificación total: 10.000 x)



**Nefropatía diabética:** En la luz de un capilar glomerular se identifica un "capuchón" de fibrina, que contiene vacuolas de lípidos. (M.E.; magnificación total: 6.000 x)



**Gota Capsular:** Entre la membrana basal de la cápsula y el epitelio parietal hay una gota capsular, con estructura densa y homogénea. (M.E.; magnificación total: 4000 x)