

JORGE SILVA*
RAFAEL RODRÍGUEZ**
JOSÉ LUIS GONZÁLEZ***
EDMUNDO ROJAS****
HUMBERTO GARCÍA ALONSO*****

**LA NEFROPATIA
DIABETICA
1. ESTUDIO EN
25 BIOPSIAS DE
RIÑON DIABETICO.
CORRELACION
ANATOMOCLINICA.**

EN 1936, K-W describieron unas masas hialinas en el centro de los glomérulos de 8 pacientes ancianos, 7 de los cuales habían muerto con diabetes, los autores tuvieron la impresión de que dichas masas eran parte del tejido conectivo intercapilar y la llamaron "Glomérulo esclerosis intercapilar" a dicha lesión que fue relacionada al cuadro clínico de edemas, albuminuria, hipertensión e insuficiencia renal del diabético. Las lesiones renales descritas por ellos como "nodulares" se denominaron Glomérulo Esclerosis Intercapilar y el cuadro clínico se llamó Síndrome de Kimmelstiel-Wilson^{1, 2}.

A partir de entonces, se han publicado numerosas revisiones que han tenido fundamentalmente 3 fines:

- a.—Establecer si el patrón histológico es el factor causal del cuadro clínico^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}.
- b.—Determinar la especificidad del Síndrome en relación a la diabetes^{10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}.
- c.—Desde el punto de vista histológico se ha discutido si la lesión es intercapilar o no lo es; además se ha tratado de aclarar la confusión de términos de lesión nodular, difusa, y exudativa^{6, 8, 13, 19, 20}.

* Sub-residente de la Clínica de Diabetes.

** Jefe de la Clínica de Diabetes.

*** Residente en Cirugía.

**** Jefe del Depto. de Patología.

***** Sub-jefe del Depto. de Patología.

AGRADECIMIENTO: Al Departamento de bioquímica por su cooperación en los estudios de electroforésis. (Srita. Magdalena Kuri).

Los conceptos actuales se basan en gran parte del material de estudios histológicos post-mortem y recientemente se ha tenido material de observación practicada durante la vida, usando la técnica de la biopsia percutánea^{2,21}.

Tenemos la impresión que el estudio histológico del riñón durante la vida del paciente, significará un progreso para el mejor entendimiento de la nefropatía en el diabético y tendrá el mismo significado que ha tenido la biopsia del hígado por punción en el estudio de las hepatopatías²².

A continuación, presentamos en forma preliminar algunas observaciones sobre estudios de biopsia de riñón en pacientes diabéticos del H.E.N.

Nuestro deseo ha sido "sorprender" la lesión histológica en determinado momento de su evolución, pensamos posteriormente practicar biopsias en serie en los mismos pacientes para observar la evolución histológica de la enfermedad renal del diabético.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevaron a cabo 27 biopsias de riñón por medio de la punción percutánea y 8 biopsias bajo control visual, una por nefrectomía y las restantes al practicar simpatectomía lumbar.

La biopsia por punción percutánea se hizo siguiendo la técnica descrita por Kark y Muchrcke^{23, 24, 52}. En ninguno de los casos estudiados hubo complicaciones y solamente en cuatro ocasiones hubo necesidad de repetirse el estudio porque se tomó material insuficiente en la primera biopsia.

Del total de 35 biopsias, nosotros sólo hemos utilizado 25 para este trabajo.

Los pacientes fueron 18 del sexo masculino y 7 del sexo femenino, con edades que fluctuaban de los 20 a 71 años.

La duración de la diabetes varió de 1 a más de 10 años, después de su diagnóstico.

En todos los casos la diabetes estuvo bien establecida clínicamente y por exámenes de laboratorio, con evidencias de diversos grados de alteraciones vasculares a juzgar por retinopatía, hipertensión arterial, insuficiencia coronaria, lesiones vasculares periféricas o datos de daño renal. No se hizo biopsia en pacientes con cifras de urea superiores a 90 mg. o con datos de infección renal aguda.

Respecto a la historia clínica, se tuvo particular cuidado en valorar la gravedad de la diabetes a juzgar por los requerimientos de insulina, así como el grado de control, y por la presencia de episodios de acidosis. Fue particularmente difícil valorar el tiempo de duración de la diabetes ya que en los pacientes adultos el principio de la enfermedad fue muy indefinido, frecuentemente asintomático y tuvo que aceptarse como principio de la enfermedad el tiempo de la aparición de síntomas definidos como poliuria, polidipsia y baja ostensible de peso.

En 10 de los 25 casos fue posible practicar electroforésis de proteínas siguiendo la técnica del papel^{26, 27}.

Para el estudio de la biopsia, el tejido se incluyó en parafina y se hicieron cortes que se tiñeron con hematoxilina de eosina, Schiff y en algunos casos en los que se obtuvo suficiente tejido se hicieron técnicas de Masson y de impregnación argéntica siguiendo el método de Laidlaw²⁸. La interpretación se hizo en varias ocasiones por diferentes miembros del departamento de Patología: primeramente, al tiempo de hacer la biopsia y llevar a cabo el estudio clínico del enfermo y posteriormente las laminillas fueron nuevamente revisadas al hacer la recapitulación final de los datos.

Microscópicamente se estudiaron:

Aspecto general del glomérulo.

Asas capilares con su membrana basal.

Cápsula de Bowman.

Túbulos en sus diferentes segmentos.

Vasos sanguíneos y mesenquima.

Los cambios se valoraron arbitrariamente en 3 clases: mínima, mediana e intensa cuando fue posible hacer valoraciones cuantitativas, en otros casos, solamente se señaló el cambio observado.

RESULTADOS

I. *Datos histológicos. Tipos de lesión.*

Se han descrito, la lesión "nodular" de masas hialinas y la lesión "difusa". Las masas globulares han sido consideradas patognomónicas de diabetes y se ha aceptado que el tipo difuso es menos específico. Recientemente se ha especulado con un tipo de lesión llamado "exudativo" que ha sido confundido con las otras lesiones, pero que puede

ser diferenciado en el microscopio electrónico por su densidad y su sitio. Las lesiones "exudativas" son inespecíficas, se han observado en la glomerulonefritis, han sido reproducidas en conejos bajo la administración de esteroides y se tiene la idea que representan un estadio final de la nefropatía. Gran parte de la confusión, tanto sobre la especificidad de las lesiones así como en relación al tipo de lesión es debido a la falta de precisión en la terminología que se emplea^{6, 19, 20}. En nuestras biopsias observamos las lesiones descritas a continuación, y hacemos notar que (nuestros patólogos) no encontramos las lesiones llamadas exudativas.

TIPOS DE LESIÓN (TABLA I)

Lesiones difusas. Del total de biopsias se encontraron 8 en la fase de lesión difusa, caracterizado por: engrosamiento zonal de la membrana basal, hiper celularidad discreta en las asas glomerulares, engrosamiento y hialinización focal de algunas arteriolas y degeneración vacuolar del epitelio tubular.

TABLA I

BIOPSIAS RENALES EN DIABETICOS

| | |
|--------------------------------------|----|
| Lesiones Difusas | 8 |
| K. W. (Glomerulo hialinosis nodular) | 4 |
| Lesiones Mixtas | 3 |
| Pielonefritis | 5 |
| Otras Lesiones | 3 |
| Normal | 1 |
| Normal | 1 |
| Total | 25 |

Glomérulo hialinosis nodular. (K-W). Este tipo de lesión solo fue posible observarla en cuatro de las biopsias, caracterizada por la presencia de globos hialinos bien definidos, engrosamiento de la membrana basal del glomérulo, hialinización de arteriolas aferentes y degeneración tubular vacuolar discreta.

Pielonefritis. Correspondieron a este tipo de alteración cinco de

las biopsias; en los que se observó la arquitectura renal alterada en algunos glomérulos, uno de ellos totalmente hialinizado, infiltración intensa de polimorfonucleares, celular redondas y linfocitos. El epitelio tubular correspondiente a los glomérulos afectados, atrófico.

Lesiones mixtas. Tres de las biopsias presentaron lesiones muy irregulares, por lo que no pudieron ser agrupados en los anteriores tipos de lesión y se caracterizaron principalmente por hialinización total de glomérulos celularidad aumentada, engrosamiento de la cápsula de Bowman; engrosamiento y hialinización de las arteriolas. Degeneración del epitelio tubular y zonas focales de infiltración linfocitaria en el estroma.

Otras lesiones. En este grupo se encuentran cinco pacientes en los cuales las lesiones encontradas en las biopsias, no correspondieron a un patrón histológico determinado: desde lesiones tubulares como cambios hidróticos en el epitelio tubular, nefrosclerosis y una biopsia con cambios compatibles con el diagnóstico de periarteritis nodosa.

II. Datos clínicos. Correlación clínico-patológica.

Después de la descripción de K-W se publicaron revisiones que trataron de consolidar las características del cuadro clínico y su relación a la duración y evolución de la diabetes. Se trató de establecer si el cuadro histológico es el factor causal de las manifestaciones clínicas pues se enuncia que frecuentemente los datos clínicos no corresponden a las alteraciones histológicas. De este modo se ha discutido si el término de glomérulo esclerosis intercapilar se ha empleado para describir un síndrome clínico más que para designar una lesión histológica.

Con la biopsia percutánea de riñón practicada en serie, se tiene un procedimiento que puede ser útil para entender mejor la nefropatía del diabético.

En nuestro estudio, con la primera biopsia encontramos las siguientes correlaciones de datos clínicos con las alteraciones renales.

DURACIÓN DE LA DIABETES. EDAD DEL ENFERMO Y TIPO DE LESIÓN RENAL (TABLAS II Y III)

La iniciación del padecimiento fue difícil de determinar sobre todo en los pacientes adultos y obesos, en quienes es frecuente que exista la enfermedad asintomática durante considerable período de tiempo antes que sea descubierta. En nuestra serie no encontramos relación entre la duración de la diabetes y la lesión renal.

TABLA 2

DURACION DE LA DIABETES Y TIPO DE LESION RENAL.

| | Lesión difusa | G. Hialinosis nodular | Piello- nefritis | Lesiones mixtas | Otras lesiones | T o t a l |
|----------------|------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| 1 a 5 años | 4 | 1 | 2 | — | 1 | 8 |
| 5 a 10 años | 1 | 1 | 2 | — | 2 | 6 |
| Más de 10 años | 3 | 2 | 1 | 3 | 2 | 11 |

TABLA 3

EDAD Y TIPO DE LESION RENAL

| | Lesión difusa | G. Hialinosis nodular | Piello- nefritis | Lesiones mixtas | Otras lesiones | T o t a l |
|----------------|------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| 20 - 30 años | 1 | — | 1 | — | 1 | 4 |
| 31 - 41 años | 2 | — | 2 | — | 1 | 5 |
| 41 - 50 años | 1 | — | — | — | — | 1 |
| 51 - 60 años | 3 | 3 | 1 | 3 | 2 | 12 |
| Más de 60 años | 1 | 1 | 1 | — | — | 3 |

En relación con la edad del paciente el grupo comprendido entre los 51 y 60 años de edad presentó todos los tipos de lesiones, pero el número de enfermos estudiados de esa edad fue mayor que ningún otro.

ATEROESCLEROSIS E HIPERTENSIÓN

Las alteraciones vasculares del tipo de la aterosclerosis se presentó en 16 pacientes, encontrándose asociada a cualquier tipo de lesión renal, sin embargo se puede hacer notar que en el total de enfermos con glomerulohialinosis nodular estuvo presente la aterosclerosis generalizada y que siempre fue acompañada de hipertensión arterial.

La hipertensión arterial se presentó en 14 de los pacientes, en 5 de los cuales pudieron comprobarse lesiones glomerulares del tipo difuso, en otros 4 se comprobaron lesiones glomerulares del tipo K-W y en el resto hubo pielonefritis.

Algunos autores en estudios post-mortem han encontrado que el grado de hipertensión arterial puede ser proporcional al grado de arterioesclerosis renal en pacientes con glomerulonefritis difusa^{29, 30, 33}.

Nosotros no confirmamos este dato y podemos decir que las ci-

fras de elevación tanto en la tensión sistólica como en la diastólica no se correlacionaron con el grado de hialinización arterial.

Sin embargo, podemos mencionar como dato de interés, que en estos enfermos pudo comprobarse pielonefritis en 11 biopsias y clínicamente hubo datos de infección urinaria en 20 de los pacientes. Es nuestra impresión que en el riñón diabético la pielonefritis asociada puede ser factor coadyuvante en la aparición de hipertensión arterial ya que se ha mencionado que la pielonefritis puede originar importante oclusión de los vasos renales^{29, 31} (tabla 4 y 5).

Respecto a la insuficiencia coronaria, no fue posible relacionarla, con alguna lesión renal determinada ya que el número de enfermos en los que se presentó fue de 5 correspondiendo uno a cada tipo de lesión.

TABLA 4

RELACION ENTRE ALTERACIONES VASCULARES, HIPERTENSION ARTERIAL Y TIPO DE LESION RENAL

| | Lesión difusa | G. Hialinosis nodular | Pielonefritis | Lesiones mixtas | Otras lesiones | Total |
|--------------------------------|---------------|-----------------------|---------------|-----------------|----------------|-------|
| Sin alteraciones | 3 | — | 2 | — | 1 | 6 |
| Arterioesclerosis generalizada | 3 | 4 | 3 | 2 | 4 | 16 |
| Otras lesiones vasculares | 3 | — | — | 1 | — | 4 |
| Hipertensión arterial | 4 | 4 | 4 | — | 1 | 14 |
| Insuficiencia Coronaria | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 5 |

TABLA 5

II. ARTERIAL, INFECCION URINARIA Y PIELONEFRITIS EN RELACION CON LA LESION RENAL

| | Lesión difusa | G. Hialinosis nodular | Pielonefritis | Lesiones mixtas | Otras lesiones | Total |
|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|-----------------|----------------|-------|
| Hipertensión arterial | 5 | 4 | 4 | — | 1 | 14 |
| Infección urinaria | 4 | 4 | 5 | 3 | 4 | 20 |
| Pielonefritis | 3 | 1 | 5 | 1 | 1 | 11 |

RETINOPATÍA

La severidad de las lesiones renales se ha relacionado con lesiones vasculares en otros territorios, principalmente los vasos retinianos debido a que los microaneurismas se observan en los glomérulos y en la retina. Por otra parte, se sabe que dichos microaneurismas se han visto en otras enfermedades por lo que no se consideran específicas de la diabetes^{32, 33, 35, 36, 37}.

En los 25 casos estudiados por nosotros solamente 4 pacientes no tuvieron retinopatía diabética; en un caso, los cambios en retina fueron de origen anémico, dos fueron normales y uno con lesiones compatibles con el diagnóstico de periarteritis nodosa.

Los pacientes que tuvieron alteración retiniana de acuerdo con nuestra clasificación se consideró que 8 tuvieron caracteres de incipiente; en 12 hubo diferente grado de alteración y severidad variable del I al III y en uno se trató de retinopatía proliferante. Los pacientes con lesión del tipo de K-W tuvieron retinopatía diabética de severidad variable, mientras que el resto de lesiones renales presentaron todos los grados de retinopatía sin alguna especificidad característica^{34, 35}.

SÍNDROME DE K. W.

Originalmente fue descubierto un síndrome consistiendo de los siguientes datos: diabetes, proteinuria, hipertensión arterial, edema e insuficiencia renal¹.

En nuestros 25 pacientes con biopsia de riñón presentaron el síndrome completo solamente 5. De ellos, tres correspondieron a lesiones de tipo difuso, uno a lesiones tipo K-W, 5 a lesiones difusas; 3 a pielonefritis y 2 a lesiones mixtas.

La hipertensión y el edema también fueron datos clínicos frecuentes.

La insuficiencia renal crónica se presentó en 8 de los pacientes, correspondiendo 4 a lesiones del tipo difuso.

Probablemente la existencia o ausencia del síndrome clínico completo no puede correlacionarse con la severidad o tipo de la lesión. Tenemos la idea que en presencia de un paciente diabético con proteinuria, hipertensión arterial, edema y azotemia puede hacerse el diagnóstico de glomérulo hialinosis difusa, lo cual estaría reforzado si existe retinopatía diabética establecida, la duración de la diabetes es mayor de 10 años y ha habido disminución de las necesidades de insulina.

TABLA 6

GRADO DE RETINOPATIA Y TIPO DE LESION GLOMERULAR

| | Lesión difusa | G. Hialinosis nodular | Piolo- nefritis | Lesiones mixtas | Otras lesiones | T o t a l |
|--------------|------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| Incipiente | 3 | — | 3 | 1 | 1 | 8 |
| Grado I | 3 | 1 | 1 | 1 | — | 6 |
| Grado II | 1 | 1 | — | — | 1 | 3 |
| Grado III | 1 | 1 | 1 | — | — | 3 |
| Proliferante | — | — | — | — | 1 | 1 |
| T o t a l | 8 | 3 | 5 | 2 | 3 | 21 |

TABLA 7

INCIDENCIA DE SINDROME DE K-W

| | Lesión difusa* | G. Hialinosis nodular** | Piolo- nefritis*** | Lesiones mixtas | Otras lesiones | T o t a l |
|--------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| Proteinuria | 5 | 3 | 3 | 2 | — | 13 |
| Azotemia | 4 | 2 | 2 | — | — | 8 |
| Hipertensión | 5 | 4 | 4 | — | 1 | 14 |
| Edema | 3 | 2 | 1 | 3 | — | 9 |

* De este grupo 3 pacientes concurren en todos los datos.

** Sólo un paciente concurre en todas las alteraciones.

TABLA 8

INSUFICIENCIA RENAL Y TIPO DE LESION RENAL

| | Lesión difusa | G. Hialinosis nodular | Piolo- nefritis | Lesiones mixtas | Otras lesiones | T o t a l |
|-------------------------|------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| Proteinuria | 5 | 3 | 3 | 2 | — | 13 |
| Retención azoada | 4 | 4 | 5 | 3 | 4 | 20 |
| I. urinaria Síndrome | 4 | 4 | 5 | 3 | 4 | 20 |
| nefrótico | 2 | 1 | 1 | — | — | 4 |

* El total de pacientes con I. R. crónica fue de 8.

La proteinuria fue en realidad el dato clínico más frecuente en nuestros pacientes y posiblemente sea el dato más temprano en aparecer, de tal modo que no hace sugerir que en presencia de proteinuria masiva puede sospecharse que el paciente tiene establecida una nefropatía diabética.

DISMINUCIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA DIABETES

Se ha reportado insistentemente^{39, 40} la disminución de la severidad de la diabetes al establecerse el cuadro clínico de la nefropatía. En nuestra experiencia con las biopsias de riñón solamente podemos decir lo siguiente:

Tenemos numerosos ejemplos de la disminución notable de las necesidades de insulina al aparecer el cuadro de K-W. En los 25 pacientes en quienes se hizo la biopsia solamente 4 pacientes presentaron el cuadro clínico completo llamado síndrome de K-W con lesiones renales mixtas en la biopsia y en los cinco casos se observó disminución de más del 50% de los requerimientos de insulina. En un principio se pensó que este dato podía correlacionarse con los cambios en el patrón de la electroforésis de proteínas pero esto no pudo sostenerse ya que se observaron cambios electroforéticos similares en pacientes sin disminución en las necesidades de insulina.

ELECTROFORÉISIS DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Desde 1939 se encontró que los niveles plasmáticos de proteínas y de albúminas eran bajas en los diabéticos con el síndrome de K-W³⁷. Posteriormente se describió que la electroforésis de proteínas plasmáticas del diabético, hay disminución de las albúminas y elevación de las beta y alfa globulinas^{41, 42}. También se ha mencionado que estos cambios quizá aparezcan en los diabéticos con lesiones vasculares y particularmente en los pacientes que tienen síndrome de K-W.

En los pacientes estudiados por nosotros con biopsia de riñón se llevó a cabo estudio de electroforésis de proteínas en 10 casos y se encontraron los siguientes datos:

- a.—Las gama globulinas se observaron elevadas en todos los enfermos con un máximo hasta del 25% sobre el patrón normal.
- b.—Las globulinas beta se elevaron en 7 de los enfermos y fueron normales en 2 casos. En el promedio total se encontraron un poco elevadas.

- c.—En las globulinas alfa se observó alta la fracción 2 en 8 pacientes y elevadas hasta el 15% en el promedio total. En cambio, la fracción 1 fue sensiblemente igual a lo normal en el promedio total.
- d.—Las albúminas fueron bajas en todos los enfermos y aparecieron los niveles mucho más inferiores en los pacientes que tenían hipalbuminemia en las determinaciones químicas. El descenso fue de 20%.
- e.—El número de determinaciones de electroforésis de proteínas fue muy reducido y no se pudo hacer ninguna correlación con los diferentes tipos de lesión renal. Sin embargo, podemos afirmar que existe un patrón electroforético anormal de las proteínas plasmáticas, aun en ausencia de alteración química de las cifras de albúminas.

COMENTARIOS

Pensamos que el estudio histológico del riñón durante la vida del paciente significará un progreso para la mejor comprensión de la nefropatía diabética. La biopsia de riñón sirve no solamente para comprobar o establecer un diagnóstico sino puede utilizarse para determinar el tipo o grado de lesión renal en un momento dado de la enfermedad y seguir la evolución futura de las lesiones con biopsias seriadas. El procedimiento es sencillo y puede repetirse varias veces, la morbilidad ha sido mínima en nuestra experiencia y en 27 biopsias practicadas por punción percutánea, solamente en 4 ocasiones la pequeñez del fragmento fue insuficiente para hacer un buen estudio. Pensamos que la técnica empleada es segura y eficaz.

En nuestro estudio se identificaron fundamentalmente lesiones difusas y solamente en 4 casos se observó el cuadro de la glomerulohialinosis nodular; pudieron observarse cambios evidentes de pielonefritis complicando el cuadro histológico renal en 5 casos y en 3 biopsias se presentaron lesiones mixtas.

En cuanto a la correlación clínica, en nuestra serie no encontramos relación entre la duración de la diabetes y la lesión renal; en el total de enfermos con glomérulo hialinosis nodular estuvo presente la aterosclerosis generalizada y fue acompañada de hipertensión arterial, hacemos notar que las cifras de elevación tanto en la tensión sistólica como en la diastólica no se correlacionaron con el grado de hialinización arterial. Es interesante consignar que en estos enfermos se pudo

comprobar pielonefritis en 11 biopsias de 16 casos y estos hallazgos nos hacen pensar que en el riñón diabético la pielonefritis asociada puede ser factor coadyuvante en la aparición de hipertensión arterial pues se ha escrito que la pielonefritis puede originar importante oclusión de los vasos renales.

La retinopatía diabética estuvo presente en 21 de los 25 pacientes estudiados; los enfermos con lesiones del tipo K-W tuvieron retinopatía diabética de severidad variable, mientras que el resto de las lesiones renales presentaron todos los grados de retinopatía sin alguna especificidad característica.

Hacemos notar que el llamado síndrome clínico de K-W se pudo observar en lesiones diferentes a la glomerulo hialinosis nodular y que en nuestras biopsias se observaron más frecuentemente lesiones del tipo difuso. Algunos pacientes con cuadro clínico muy severo y que clínicamente se consideraba en fase terminal el patrón histológico no pudo corresponder a lesiones exudativas. Probablemente la existencia o ausencia del síndrome clínico completo no puede correlacionarse con la severidad o tipo de la lesión.

Tenemos la idea de que en presencia de un diabético con proteinuria, hipertensión arterial, edema, azotemia, puede establecerse el diagnóstico de glomérulo esclerosis difusa, lo cual estaría reforzada si existe retinopatía, la duración de la diabetes es mayor de 10 años y ha habido disminución de las necesidades de insulina. La proteinuria es un dato clínico muy consistente y posiblemente el dato más temprano en aparecer y nos hace sugerir que en presencia de proteinuria masiva puede sospecharse que el paciente tiene establecida la nefropatía diabética.

Debe tenerse presente que en pacientes de edad avanzada, la duración de la diabetes puede creerse erróneamente de menos duración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kimmelstiel. P. and Wilson C.: "Inter-capillary lesions in the glomeruli of the Kidney". Am. J. of Path. 12: (83) 1936.
2. Gellmann D.; Pirani C.; Soothill J.: "Diabetic nephropathy a clinical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine 38 (321) 1959.
3. Mann G. V., Gardner C., Root H. F.: "Clinical manifestations of inter-capillary glomerulo-esclerosis in diabetes mellitus". Am. J. Med. 7: 3, 1949.
4. Porter W. B. and Walker H.: "The clinical syndrome associated with inter-capillary glomerulo esclerosis". J. A. M. A. 116: 459, 1941.
5. Lambie A. T. and Mac Farlane A. A.: "A clinico pathological study of diabetic glomerulo esclerosis". Quart J. Med. 24 (125) 1955.

6. Le Compt P. M.: "The K-W lesion". *Diabetes* 7: 495, 1958.
7. Rifkin it. Parker J. G., Polin E. B., Berkman J. I. Spiro D.: "Diabetic glomerulo esclerosis". *Medicine* 27: 429, 1948.
8. Robbins S. L., Rogers J. and Wolleman O. J.: "Intercapillary glomerulosclerosis: a clinical and pathological study III. A pathologic study of 100 cases". *Am. J. Med.* 12 (700) 1952.
9. Rogers J. Robbins S. L. and Jeghers H.: "Intercapillary glomerulosclerosis: a clinical and pathological study. II A clinical study of 100 anatomical proved cases". *Am. J. Med.* 12, 692, 1952.
10. Allen A. C.: "So called intercapillary glomerulo-esclerosis a lesion associated with D. M. Morphogenesis and significanse" *Arch. Path.* 32: 33, 1941.
11. Henderson L. L. Srague R. G. and Wagener H. P.: "Intercapillary Glomerulosclerosis". *Am. J. Med.* 3: 131, 1947.
12. Freedman L. R.: "Inapparente diabetes mellitus as a cause of renal insuficiency due to KW lesions". *Bull Johns Hopkins Hosp.* 100: 132, 1957.
13. Grout J. L.: "Elevated glucose threshold in K-W. Sindrome". *New England J. of Med.* 251: 302, 1954.
14. Mc Manus J. F. A.: "Development of intercapillary glomerulo-esclerosis". *Proc. Am. Diabetes Assoc.* 9, 303, 1949.
15. Root H. F. Story R. D., Cortessi J. B.: "Diabetic coma versus diabetic nephropaty". *N. E. J. of Med.* 245, (765), 1951.
16. Runyan J.W. Hurwithz D. Robbins S. L.: "Effects of the K. W. Syndrome on insulina requeriments in diabetes". *New Engl. J. Med.* 252, Pág. 388, 1955.
17. Zubrod C. G., Eersole S. L., Dana G. W.: "Amelioration of diabetes and striking rarity of acidosis in patients with K-W Lesions". *N. E. J. of Med.* 245, (518) 1951.
18. Rogers J. Robbins S. L.: "Intercapillary glomerulo-esclerosis a clinical and pathological study I. Specificity of the clinical syndrome". *Am. J. Med.* 12 (688) 1952.
19. Koss L. G.: "Hyaline Material with Staining reaction of fibrinoid in renal lesions in diabetes mellitus". *Arch. of Path.* 54 (528) 1952.
20. Le Compt P. M.: "Vascular lesions in diabetes mellitus". *J. Chronic Dis.* 2 (178) 1953.
21. Derek D. Gillman, Pirani C. L., Soothill J. F. Kark R. M.: "Diabetic Nephropathy: A clinical and patologic study based on renal biopies". *Am. J. of Medicine.* 38 (321) 1959.
22. Rojas Edmundo: "La biopsia de hígado por punción en el diagnóstico diferencial de las ictericias". *Rev. Invst. Clín.* XII (283) 1960.
23. Green wald H. P., Bronfyny G. J., Awerbach O.: "Needle biopsy of the Kidney". *Am. J. of Medicine* 15 (187) 1953.
24. Kark R., Muchrcke R.: "Technique of percutancus renal biopsy in the prone position". *J. of Urology* 74 (267) 1955.
25. Quijano M., Cárdenas S.: "Comunicación personal".
26. Lewis L. A., Schaeider R. W., Mc' Cullagh E. P.: "Tiselius Electrophoresis

- studies of plasma proteins in Diabetes Mellitus. *Jour. Clín. Endocrinology* 4 (535) 1944.
27. Gutiérrez Sacasa J. I., F. Gómez Mont, Zoe Rivera: *Electroforésis de proteínas por medio del papel filtro*. *Rev. Invest. Clín.* 10 (309) 1958.
 28. Laidlaw: *Amer. Journal Path.* 5, (239) 1929.
 29. Fishberg, A. M.: *Hypertension and Nephritis*. 4th. Edition, Lea and Febiger, Phila; Pa. 1939.
 30. Hall G. F. M.: "Factors in the etiology of diabetes glomerulo esclerosis". *Quart J. Med.* 21, (385), 1952.
 31. Peart. W. S.: "Hypertension and the Kidney". *Brit. Med. J.* 11, (1353) 1959.
 32. Ashton N.: "Vascular Changes in diabetes with particular reference to retinal Vessels". *Brit. J. Opth.* 33, (407) 1949.
 33. Sysi R.: *Retinal microaneurismas in conection with generalized diseases causing retinopathy*". *Brit. J. Opth.* 35, (560) 1951.
 34. J. A. Quiroz, A. Sauter, S. Cárdenas y C. Hernández E.: *La retinopatía diabética en el Síndrome de Kimmelstiel y Wilson*. *Rev. Invest. Clín.* 9 (331), 1957.
 35. J. A. Quiroz, H. Villarreal, C. Hdez. E. y A. Sauter: *Complicaciones vasculares de la diabetes. Relación de las alteraciones de la retina con otras complicaciones vasculares*. *Rev. Invest. Clín.* 4 (375) 1952.
 36. J. A. Quiróz, A. Sauter: *Retinosis diabética. Análisis de casos clínicos y estado actual del problema de su etiopatogenia*. *Rev. Invest. Clín.* 3 (275) 1951.
 37. Pope Ch. H.: *Retinal capillary Microaneurisms a concept. of pathogenesis*. *Diabetes* 9 (9) 1960.
 38. Kimmelstiel P. and Portes W. B.: *Intercapillary glomerulo esclerosis. Relation to hypertension and Arterioesclerosis*. *New England J. Med.* 238 (876), (879), (908), (912), 1948.
 39. Epstein F. H. and Zapa V. J.: *Clinical correlates of the K. W. Lesion*. *New England Jour. Med.* 254 (896), 1956.
 40. Zubrond, Evercole S. and Dana G.: *Amelioration of Diabetes and Striking rarity of acidosis in patients with K. W. Lesions*. *New England. Jour, Med.* 245 (518) 1951.
 41. Riffkin and Peterman: *Serum and urinary proteins in diabetic glomerulosclerosis. Results of electrophoretic analisis*. *Diabetes* 1, (28) 1952.
 42. Schertenleib F., and Tuller E.: *Paper electrophoresis of serum proteins in diabetic patients*. *Diabetes* 7, (46) 1958.

LAMINILLAS DE BIOPSIAS RENALES EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

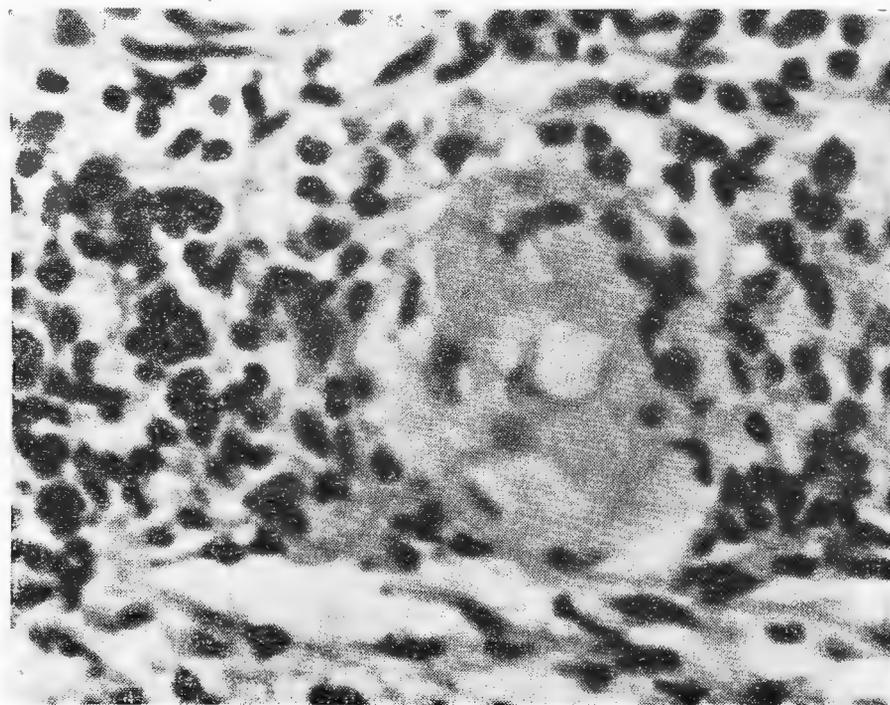


Fig. 1

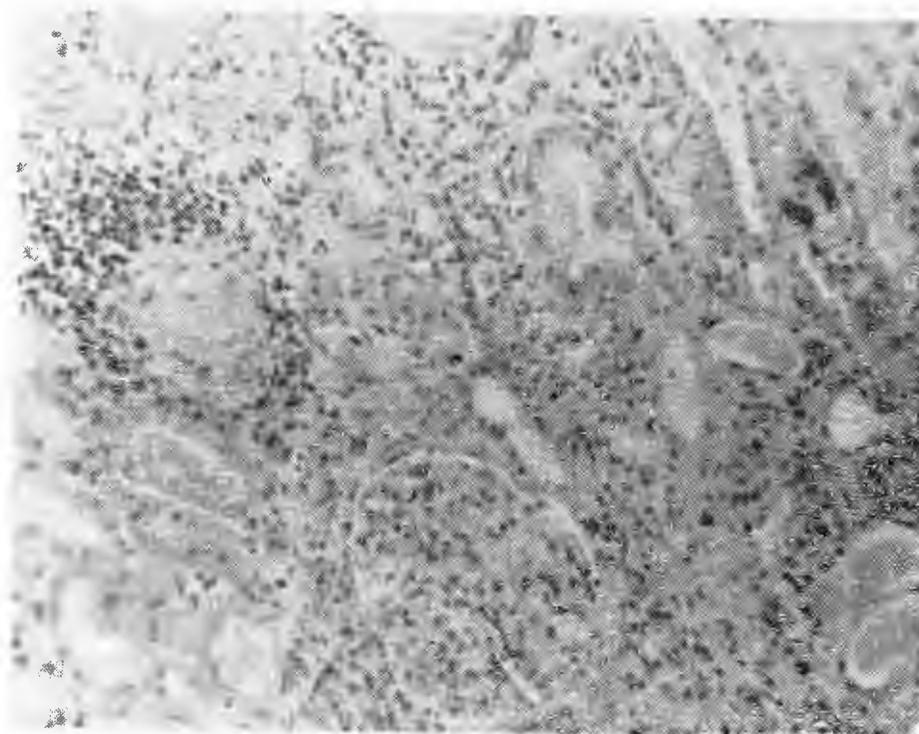


Fig. 2

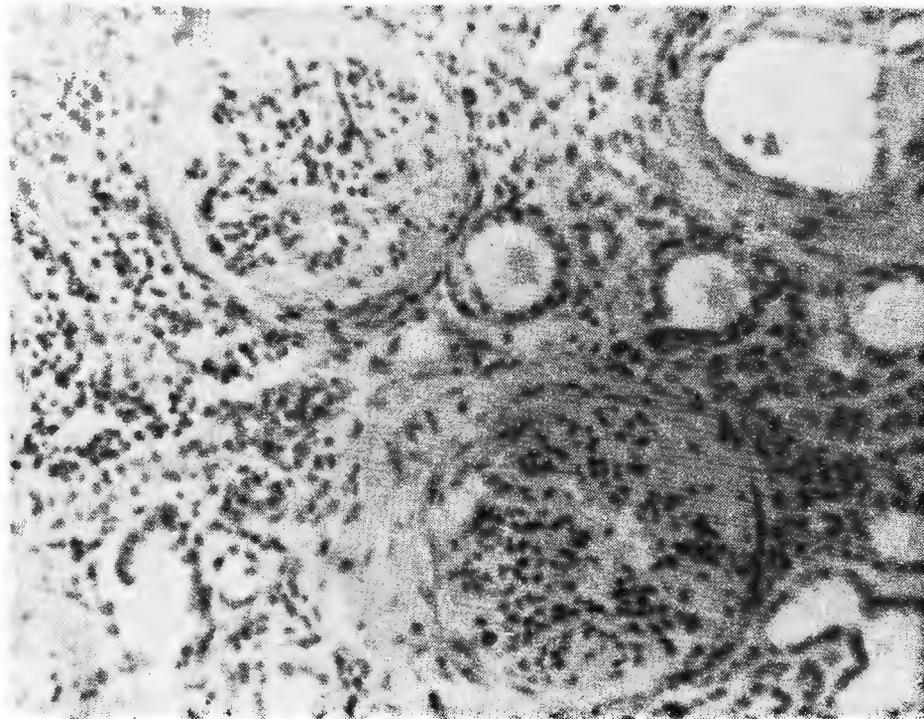


Fig. 3

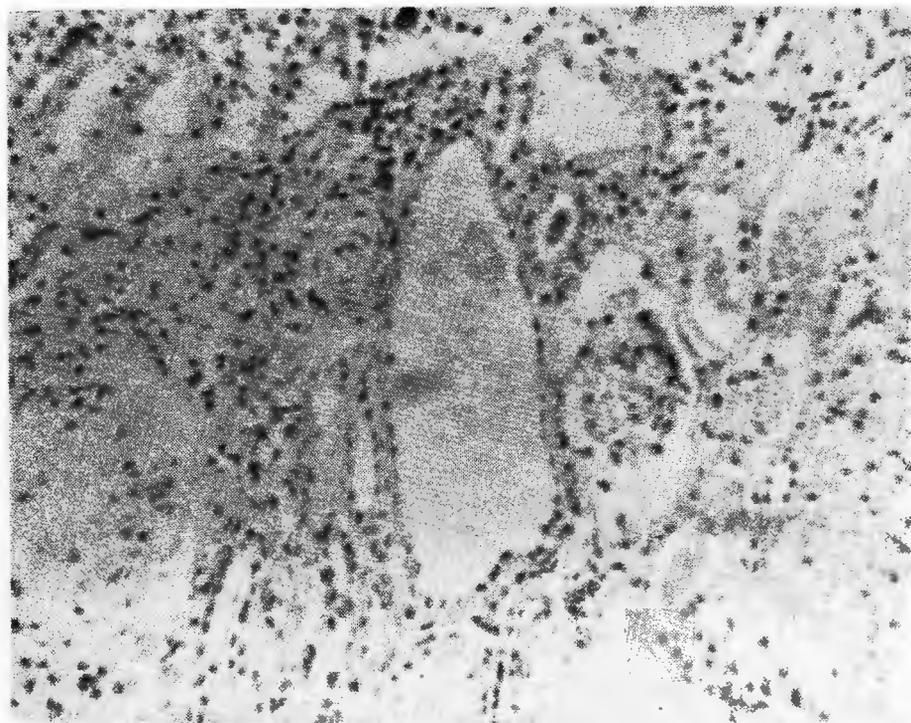


Fig. 4

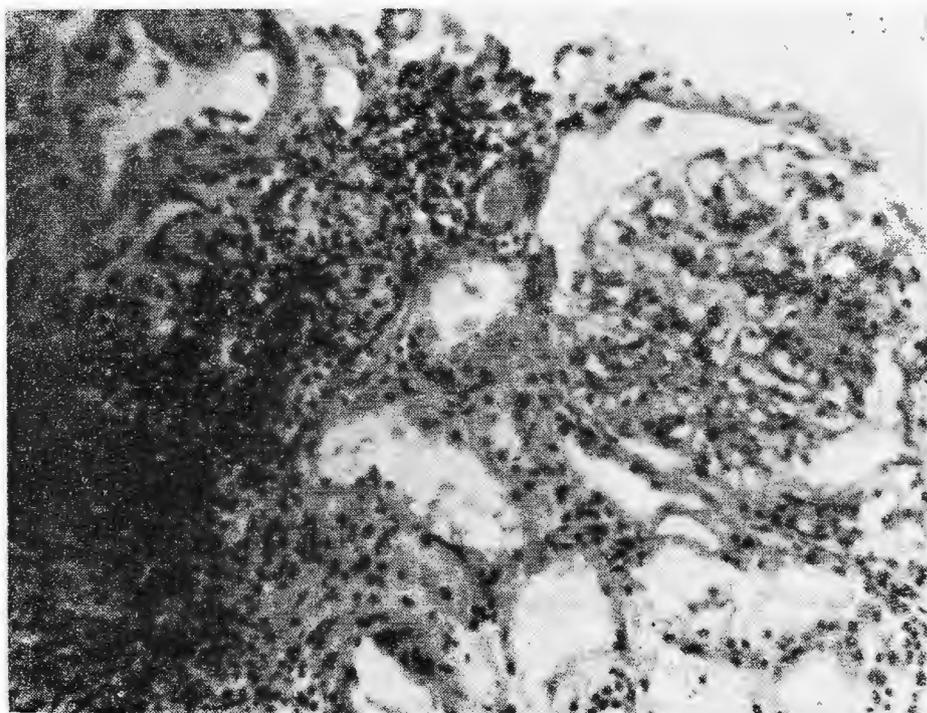


Fig. 5

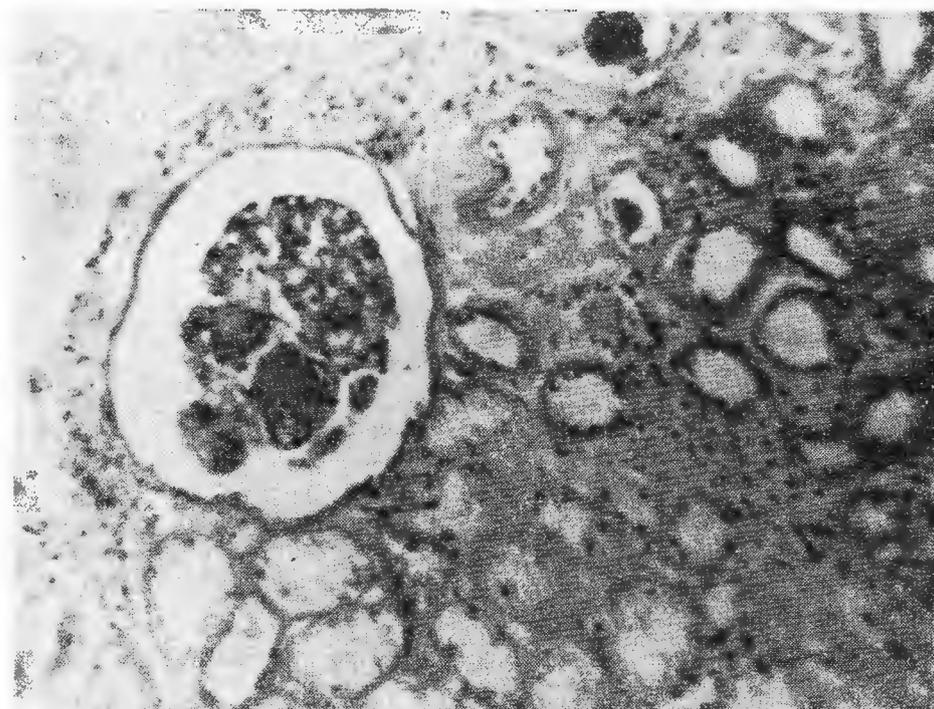


Fig. 6

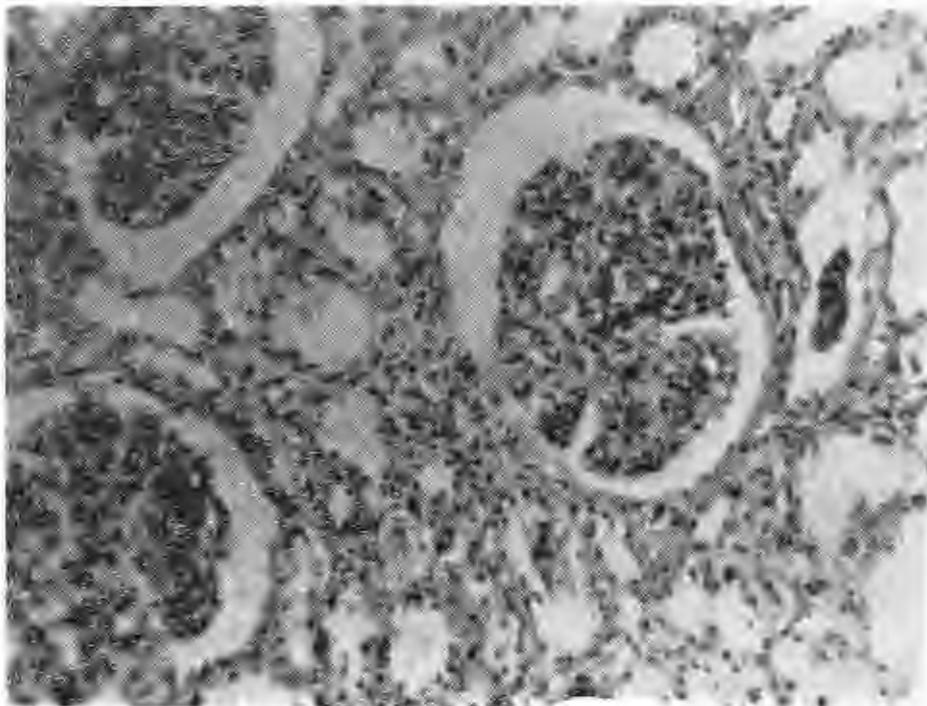


Fig. 7